

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Juli/August 2014 - 35. Jahrg.

Übersicht

Akute infektiöse Diarrhö

Eine Diarrhö bei mitteleuropäischer Ernährung wird definiert durch mehr als drei wässrig-ungeformte Stühle und ein Gesamtstuhlgewicht von über 250 g täglich, wobei in der Regel auch zusätzlich klinische Symptome bestehen. Hinsichtlich der zeitlichen Dauer einer Diarrhö werden die akuten (weniger als 14 Tage anhaltend) und persistierenden (14 bis 29 Tage) von den chronischen Diarrhöen (länger als 30 Tage) unterschieden. In den westlichen Industrieländern wird die Prävalenz der Diarrhö mit drei bis sieben Prozent angegeben, wobei eine Altersabhängigkeit existiert und im Kindesalter unter fünf Jahren mit acht Prozent gerechnet wird.^{1,2} In den USA wird von 179 Millionen Erkrankungen an akuter Diarrhö jährlich ausgegangen. Mehr als ein Drittel der Patienten erwerben die Infektion durch kontaminierte Nahrungsmittel, wobei Noroviren am häufigsten nachgewiesen werden. Auch Infektionen durch Salmonellen oder Listerien werden bei Verzehr von kontaminiertem Hühnerfleisch vermehrt beobachtet.

Klinische Beurteilung

Die Mehrzahl der Patienten mit einer akuten infektiösen Diarrhö sucht keinen Arzt auf. Bei schwereren Erkrankungen mit kolitischen (dysenterischen) Symptomen, wie Blut- und/oder Schleimbeimengungen und häufigen Entleerungen von Kleinstuhlmengen sowie Fieber, muss anamnestisch nach einer möglichen Exposition im Krankenhaus oder Pflegeheim sowie nach einer vorangegangenen Einnahme von Antibiotika gefragt werden. Auch die Reiseanamnese, eine durchgeführte antineoplastische Chemotherapie, die Einnahme von Protonenpumpenhemmern, unsichere Sexualpraktiken, berufliche Tätigkeit in einem Kindergarten sowie die Existenz einer immunsupprimierenden Erkrankung sind von Bedeutung. Wenn Erbrechen das dominierende klinische Symptom ist, kommen am ehesten eine virale Gastroenteritis

Inhalt

4/2014

Übersicht

– Akute infektiöse Diarrhö Seite 31-33

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (63)

– Aspergillus Spezies (Teil 2) Seite 33

Neueinführung

– Dolutegravir Seite 33-36

Mykosen

– Septischer Schock durch Candida Seite 36
 – Caspofungin-Prophylaxe bei Intensivpatienten? Seite 37

Intensivmedizin

– Enterobacter-Sepsis: Cefepim oder Carbapenem? Seite 37
 – Amikacin-Dosierung optimieren Seite 37-38

Resistenz

– Selektive Darm-Dekontamination – mehr Resistenz? Seite 38
 – Multiresistente Erreger in Deutschland Seite 38-39
 – Übertragbare Vancomycin-Resistenz bei Staphylokokken Seite 39

Leserbrief

– Therapie von Gonokokken-Infektionen Seite 39-40

Nebenwirkungen

– Pankreatitis nach Tigecyclintherapie Seite 40

oder eine Nahrungsmittelvergiftung mit Toxinen ätiologisch in Frage. In einer Ausbruchssituation kann die Inkubationsdauer Hinweise geben auf eine mehr virale Ätiologie (Inkubation häufig länger als 24 bis 48 Stunden) im Vergleich zu einer Nahrungsmittelvergiftung mit ersten Symptomen innerhalb von zwei bis sieben Stunden. Bei heftigen abdominalen Schmerzen bei älteren Patienten verbunden mit peritonealen Symptomen oder Ileus muss eine intensive klinische Diagnostik vorgenommen werden. Warnzeichen eines komplizierten Verlaufes sind systemische Toxizitätszeichen (Bewusstseinsveränderungen, Hypotension u. a.) sowie hohe Temperaturen über 38,5 °C und Entleerung eines stark blutigen Stuhls.

Ätiologie

Noroviren haben sich in den letzten Jahren zu den führenden Erregern der Gastroenteritis entwickelt und sind in den USA für 50% der akuten Diarrhöen verantwortlich, wobei diese Erkrankungen besonders häufig in geschlossenen sozialen Einrichtungen, wie Pflegeheimen, Wohnsiedlungen und Krankenhäusern, aber auch auf Kreuzfahrtschiffen auftreten. Weitere Erreger in der Häufigkeit ihres Nachweises sind Salmonellen, Campylobacterstämme, Shigellen, Shigatoxin-produzierende E. coli (O157: H7-Stamm), Vibrio cholerae und Yersinien. Andere Diarrhöen auslösende E. coli, wie besonders enteroinvasive und

Therapeutische Empfehlungen zur Behandlung enteritischer Infektionen des Erwachsenen

Erreger / Infektion	Therapie
Shigellen	Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), 1x750 mg/Tag für 3 Tage oder Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) 1x500 mg/Tag für 3 Tage
Salmonellen - <i>Nicht-typhoide Salmonellen</i>	Keine Antibiotika bei mildem Verlauf und primär gesunden Patienten; bei schwerem Verlauf mit Fieber u.a.: Levofloxacin (TAVANIC u.a.)/Ciprofloxacin einmal täglich oder 1-2 g Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) täglich i. v. für 7-10 Tage
- <i>Bakteriämische Salmonelleninfektion</i>	Fluorchinolone oder ein Cephalosporin i.v.
Campylobacter Spezies	Azithromycin 500 mg/Tag für 3 Tage
Shigatoxin-produzierende E. coli	Keine Antibiotika; nur supportive Therapie
Vibrio cholerae	Doxycyclin (diverse Handelsnamen), 1x300 mg
Clostridium difficile - <i>Erst- / Zweiterkrankung</i>	<i>Leichte Erkrankung:</i> Metronidazol (CLONT u.a.) 3x500 mg/Tag über 10 Tage <i>Schwere Erkrankung:</i> Vancomycin oral (VANCOMYCIN u.a.) 4x125 mg/Tag über 10 Tage oder Fidaxomicin (DIFICLIR) 2x200 mg/Tag über 10 Tage <i>Fulminante Erkrankung:</i> Vancomycin oral 4x500 mg/Tag über 7 bis 10 Tage
- <i>Rezidive</i>	Ausschleichende oder gepulste Vancomycin-Therapie über 3-5 Wochen oder fäkale mikrobielle Transplantation
Enterotoxische E. coli (Reisediarrhö)	Ohne Fieber und dysenterische Stühle: Rifaximin (XIFAXAN) 3x200 mg/Tag über 3 Tage oder Ciprofloxacin 2x500 mg oder 1x750 mg täglich über 1-3 Tage; mit Fieber und dysenterischen Stühlen: Azithromycin 1000 mg einmalig

enterohämorrhagische Stämme, werden zunehmend beobachtet. Clostridium difficile ist bei weitem der häufigste Erreger von nosokomial erworbenen akuten Enteritiden in Krankenhäusern und auch der am häufigsten zum Tode führende Erreger der akuten Diarrhö.

Wirtsfaktoren spielen eine bedeutsame Rolle bei der Manifestation einer infektiösen Diarrhö. Besonders betroffen sind Patienten in hohem Alter und Personen mit verminderter immunologischer Abwehr sowie Personen mit Veränderungen der Physiologie des Magen-Darm-Traktes durch Medikamente, wie Protonenpumpenhemmer und Antibiotika. Expositionsstudien konnten zeigen, dass schon sehr niedrige Inokula von Erregern, wie Shigellen, Shigatoxin-produzierenden E. coli, Noroviren, Rotaviren, Giardia und Kryptosporidien, zu einer Infektion führen. Shigellen und Noroviren sind die am leichtesten übertragbaren Erreger, da sie nur ein niedriges Inokulum benötigen, sehr stabil sind und häufig bei kleinen Kindern auftreten, die diese Infektionserreger schnell verbreiten.

Diagnostik

Die exakte Diagnostik hinsichtlich der mikrobiellen Ätiologie der akuten Diarrhö ist

teuer und bei der Mehrzahl der Patienten mit leichten bis mittelschweren Erkrankungen nicht notwendig. Diagnostische Stuhluntersuchungen sollten bei folgenden Patienten vorgenommen werden: Klinisches Bild der schweren Enteritis mit hohem Fieber, Diarrhöen assoziiert mit schweren Grunderkrankungen bei einem hospitalisierten Patienten, der antibiotisch behandelt wird oder wurde (hier nur Untersuchung auf C. difficile-Toxine), persistierende Diarrhöen über einen Zeitraum von 14 Tagen und länger, profuse Cholera-artige wässrige Diarrhöen, bei Dehydratation und bei dysenterischen Stühlen. Auch bei Patienten mit hohem Alter oder immungestörten Patienten mit Diarrhöen, insbesondere in Pflegeheimen und bei Personen mit Tätigkeiten in einem Kindergarten, wird eine Diagnostik empfohlen. Die gleiche Empfehlung gilt auch für gastroenteritische epidemische Ausbrüche.³

Zusätzliche Basis-Laboruntersuchungen, wie Blutbild, Differentialblutbild, Nieren- und Leberfunktions- sowie Entzündungsparameter, werden bei schweren Verläufen unbedingt empfohlen, um den Hydrationszustand des Patienten, das Ausmaß der Inflammation und die Basis-Organfunktionen zu beurteilen.

Eine endoskopische Diagnostik mittels Sigmoidoskopie oder Kolonoskopie ist selten indiziert bei Patienten mit akuter Diarrhö.⁴ Einzige Indikation ist der Verdacht auf eine C. difficile-assoziierte Diarrhö und/oder eine dysenterische Diarrhö mit negativen Ergebnissen der Toxin-Untersuchung und auch der mikrobiologischen Testverfahren.

Therapie

Das erste Behandlungsziel ist der Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten, was z. B. mit kommerziell erhältlichen Rehydrationslösungen (ELOTRANS, ORALPÄDON u.a.) oder auch der WHO-Trinklösung (zwei Liter Wasser mit NaCl [7 g], NaHCO₃ [5 g], KCl [3 g], Glukose [40 g]) möglich ist. Eine motilitätshemmende Therapie mit Loperamid (IMODIUM u.a.) sollte nur zurückhaltend eingesetzt werden, z.B. bei dringend notwendigen Reisen und anderen unaufschiebbaren Verpflichtungen. Derartige Substanzen verkürzen nicht die Dauer der Erkrankung; die maximale Anfangsdosis ist 4 mg (zwei Tabletten), gefolgt von 2 mg nach jedem ungeformten Stuhlgang mit einer Maximaldosis von 8 mg täglich für zwei Tage. Loperamid sollte nicht bei Patienten mit Fieber über 38,5 °C und fäkalen Blut- und/oder Schleimbeimengungen verabreicht werden. Probiotika haben keinen gesicherten präventiven oder therapeutischen Effekt bei der akuten infektiösen Diarrhö.¹

Eine empirische antibiotische Therapie ist bei leichten bis mittelschweren Verlaufsformen ohne Fieber und ohne Blut im Stuhl nicht indiziert; bei dysenterischen Stühlen (mit Blut und Schleim) und auch bei Fieber über 38,5 °C sowie bei schweren Fällen der Reisediarrhö und bei Hospital-erworbener bzw. Antibiotika-assoziierte Diarrhö werden allerdings Antibiotika empfohlen. Eine gezielte antibiotische Therapie kann lebensrettend wirken bei Patienten mit bakteriämischen Salmonelleninfektionen und bei C. difficile-Infektionen des Menschen in hohem Alter. Jede antibiotische spezifische Therapie sollte sich orientieren an dem nachgewiesenen Erreger (siehe Tabelle).

ZUSAMMENFASSUNG: Die akute infektiöse Diarrhö ist eine häufige Erkrankung, die durch die Zunahme von Norovirus- und C. difficile-Infektionen in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen hat. Auch als Reisediarrhö wird sie vermehrt bei Aufenthalt in Ländern mit tropischem oder subtropischem Klima registriert. Die große Mehrzahl der Patienten benötigt nur eine Ersatztherapie der Flüssigkeits- und Elektrolytverluste; eine motilitätsvermindernde Therapie mit Loperamid (IMODIUM u.a.) sollte nur in begründeten

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (63)

Aspergillus spp. (Teil 2)

Diagnostik

Der kulturelle bzw. histopathologische Nachweis einer Aspergillusinfektion hat nur eine sehr begrenzte Sensitivität. Selbst bei schwerer Erkrankung gelingt in weniger als 50% der Fälle ein kultureller Nachweis, Blutkulturen sind praktisch immer negativ. Hinweise auf eine Infektion kann ein hochauflösendes CT der Lungen geben, wobei jedoch die Spezifität begrenzt ist. Eine wichtige diagnostische Rolle spielen heute Biomarker, insbesondere der Nachweis von Galactomannan (Bestandteil der Zellwand) im Serum oder in der BAL-Flüssigkeit. Die Spezifität des Nachweises liegt zwischen 86% und 94%, wobei die Sensitivität stark von der Grunderkrankung abhängt. Sie beträgt bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen ca. 95%, bei Patienten ohne hämatologische Erkrankungen jedoch nur knapp 50%.²³ In einer Metaanalyse mit insgesamt 793 Patienten betrug die Sensitivität 92% und die Spezifität 98% bei Untersuchung von BAL-Flüssigkeit.²⁴ Falsch positive Ergebnisse können bei gleichzeitiger Therapie mit Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) oder Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u. a.) auftreten.²⁵

Neben dem Galactomannan-Nachweis besteht weiter die Möglichkeit im Einsatz des β -D-Glucan-Testes mit guter Spezifität aber relativ geringer Sensitivität von ca. 50%.²⁶ Falsch positive Ergebnisse des β -D-Glucan-Testes treten beispielsweise bei gleichzeitigem Nachweis gramnegativer Bakterien im Blut auf.²⁷ In der Vergangenheit wurden mehrere PCR-Nachweisverfahren entwickelt und an einzelnen Zentren evaluiert. In einer Metaanalyse betrug die Sensitivität bei Untersuchung von BAL-Flüssigkeit 91%, die Spezifität 92%. Die Methode ist jedoch nicht standardisiert und die Ergebnisse hängen stark vom Untersuchungsprotokoll ab.²⁸

Ein differenziertes Vorgehen ist bei kritisch kranken Patienten ohne Immunsuppression mit einer invasiven pulmonalen Aspergillose notwendig, da hier die Interpretation des Aspergillusnachweises in der BAL schwierig und der Galactomannannachweis wenig sensitiv ist. In diesen Fällen kann ein neu entwickelter Algorithmus mit hoher Wahrscheinlichkeit eine invasive pulmonale Aspergillose ausschließen.²⁹

Bei Augeninfektionen ist die Untersuchung von intraokularen Flüssigkeiten mittels PCR hilfreich.³⁰

Therapie

Die Gabe von Voriconazol (VFEND) oder alternativ von liposomalem Amphotericin B (AMBISOME) ist die Grundlage der Therapie der unterschiedlichen Formen einer Aspergillus-Infektion (invasive pulmonale Aspergillose, Sinusitis, Tracheobronchitis, chronisch nekrotisierende pulmonale Aspergillose, ZNS-Infektion³¹, Endokarditis, Osteomyelitis, kutane Formen der Infektion). Weitere therapeutische Optionen sind Caspofungin (CANCIDAS), Micafungin (MYCAMINE), Posaconazol (NOXAFIL) oder Itraconazol (ITRACONAZOL-CT u. a.).

Bei Endophthalmitis kann Amphotericin B intravitreal in einer Dosis von 5 bis 10 μ g verabreicht werden, alternativ evtl. Voriconazol 2x200mg/d p.o.³² oder 100 μ g intravitreal³³, zusätzlich Vitrektomie.

Primär Gabe von Steroiden (40-60mg/d Prednisolon für 7 bis 10 Tage) bei Patienten mit allergischer bronchopulmonaler Aspergillose, inhalative Steroide sind bei häufiger Exazerbation hilfreich, z.T. ist auch eine Dauergabe notwendig. Die gleichzeitige Therapie mit Antimykotika, z.B. Voriconazol, kann zur Senkung der Antigenlast sinnvoll sein³⁴.

Bei immunsupprimierten Patienten insbesondere mit Stammzelltransplantation wird eine Prophylaxe mit Voriconazol oder Posaconazol empfohlen, allerdings wird das Überleben insgesamt hierdurch nicht beeinflusst.^{35,36}

A. terreus ist gegen Amphotericin B resistent, weitere Arten mit möglicher Amphotericin B-Resistenz sind *A. ustus*, *A. nidulans*, *A. lentulus* sowie *A. versicolor*. In diesen Fällen ist primär eine Therapie mit Voriconazol notwendig.

Chirurgische Interventionen dienen in erster Linie dazu, die Masse des betroffenen Gewebes zu verringern und Komplikationen wie eine Erosion von großen Gefäßen vorzubeugen.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de; Rubrik: „Wichtige Erreger in Klinik und Praxis“).

Einzelfällen vorgenommen werden. Antibiotika sind nur bei schweren Verläufen mit Fieber und dysenterischen Stühlen (Blut- und/oder Schleimbeimengungen) sowie bei Patienten in hohem Alter oder bei Patienten mit Immunstörungen indiziert. Die Wahl der Antibiotika sollte sich an den dominierenden bzw. mikrobiologisch nachgewiesenen Erregern orientieren.

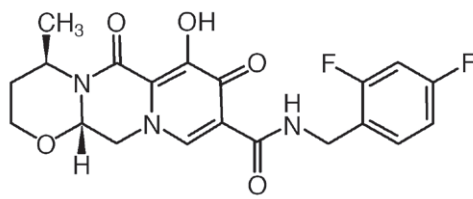
1. DU PONT, H. L. et al.
N Engl J Med 2014; 370:1532-1540
2. WILKING, H. et al.
Epidemiol Infect 2013; 141:2365-2375
3. MMWR Surveilland Summ 2012; 61:1-12
4. SHEN, B. et al.
Gastrointest Endosc 2010; 71:887-892

Neueinführung

Dolutegravir – aller guten Dinge sind drei

Die Integrase wurde schon bald nach der Entdeckung des HI-Virus als ein sehr vielversprechender Angriffspunkt für antiretrovirale wirksame Arzneistoffe erkannt, weil ein entsprechendes Enzym in nicht-infizierten Zellen nicht vorhanden ist.¹ Die erste Substanz aus dieser Gruppe, das Raltegravir (ISENRESS), steht jedoch erst seit 2008 zur Verfügung (vgl. ZCT 2008; 29:14-15 oder www.zct-berlin.de; Rubrik „Neueinführungen“). Es wird zunehmend

häufig in Kombination mit zwei weiteren Wirkstoffen zur antiretroviralen Therapie angewandt. Erst vor etwa einem Jahr kam mit Elvitegravir (in: STRIBILD) ein weiterer Integrase-Inhibitor in den Handel. Dieser Wirkstoff ist nur in Form eines fixen Kombinationspräparates zur einmal täglichen Einnahme verfügbar. Die weiteren Inhaltsstoffe von STRIBILD sind Emtricitabin (EMTRIVA), Tenofovir (VIREAD) und Cobicistat (als Monosubstanz nicht verfügbar). Der Zusatz des CYP-Inhibitors Cobicistat in diesem Arzneimittel ist notwendig, um einen raschen Metabolismus von Elvitegravir zu verhindern (vgl. ZCT 2013; 34:34-36 oder www.zct-berlin.de; Rubrik „Neueinführungen“). Mit Dolutegravir (TIVICAY) wurde nun ein dritter

Strukturformel Dolutegravir

Es bestehen einige Gemeinsamkeiten mit den Strukturen der beiden anderen Integrase-Inhibitoren Raltegravir und Elvitegravir. Alle drei Verbindungen weisen eine Affinität zu di- und trivalenten Kationen, wie zum Beispiel Magnesium, auf.

Integrase-Inhibitor zugelassen, der in Kombination mit zwei weiteren Substanzen zur antiretroviralen Therapie von therapie-naiven und bereits vorbehandelten Patienten eingesetzt werden kann.^{2,3}

Antivirale Aktivität, Resistenz

Dolutegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen DNA in das Wirtsgenom hemmt. Die antivirale Aktivität wurde in Zellkulturen untersucht. Die IC₅₀-Werte (Konzentration, bei der eine 50%ige Inhibition erfolgt) liegen im Bereich von 0,02 bis 2 nM (1 nM = 0,42 µg/l).²

Zu den größten Problemen jeder antiretroviralen Therapie gehört das Risiko für eine Resistenzentwicklung. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass Dolutegravir sich relativ langsam vom Integrase-DNA-Komplex ablöst. Die Halbwertszeit für diesen Dissoziationsprozess wurde mit 71 Stunden ermittelt. Im direkten Vergleich lagen die entsprechenden Zeiten für die beiden anderen Inhibitoren bei 8,8 Stunden (Raltegravir) und 2,7 Stunden (Elvitegravir). Die lange Blockade scheint einer raschen Resistenzentwicklung entgegenzuwirken.⁴ Die in vitro-Untersuchung der Resistenzentwicklung erfolgte mittels serieller Passage. Bei der Passage über drei bis vier Monate traten die selektierten Mutationen langsam auf, mit Substitutionen an Position S153Y und F, was zu einer maximal vierfach veränderten Empfindlichkeit führte. Diese Mutationen wurden in der klinischen Prüfung bei Patienten nicht beobachtet. Primärmutationen gegen die anderen beiden Integrase-Inhibitoren Raltegravir und Elvitegravir (z.B. Q148H/R/K) hatten als Einzelmutation keinen Effekt auf die in vitro-Empfindlichkeit von Dolutegravir. Bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz kann die Aktivität von Dolutegravir jedoch eingeschränkt sein, wenn die Viruspopulation eine Mutation an der Position Q148 und mehr als zwei Sekundärmutationen aufweist. In welchem Ausmaß Dolutegravir bei Vorliegen einer solchen Integrase-Inhibitor-Resistenz eine zusätzliche Wirksamkeit bietet, ist nicht bekannt.²

Pharmakokinetische Eigenschaften

Maximale Plasmakonzentrationen werden ca. zwei bis drei Stunden nach oraler Gabe von Dolutegravir erreicht. Die Bioverfügbarkeit ist bei Nüchtereinnahme ausreichend, sie wird jedoch durch Nahrungsmittel erhöht. Bei hohem Fettgehalt der Nahrung waren die Konzentrationen um ca. 66% erhöht.² Dolutegravir wird hauptsächlich durch Glucuronidierung über UGT1A1 und in geringem Maße über CYP3A4 metabolisiert. Etwa 20% der verabreichten Dosis werden in Form des Glucuronids von Dolutegravir über den Urin ausgeschieden. Eine Dosisanpassung unter Berücksichtigung des UGT1A1-Polymorphismus ist nicht notwendig, wie eine Auswertung der Teilnehmer von neuen klinischen Studien zeigte.⁵ Die renale Ausscheidung in unveränderter Form ist gering (<1% der Dosis), etwa die Hälfte der gesamten oralen Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden. Weitere Daten zur Pharmakokinetik des Arzneistoffs können der Tabelle 1 entnommen werden.

Therapeutische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Dolutegravir wurde bei mehr als 2500 therapie-naiven und antiretroviral vorbehandelten Patienten untersucht. Insgesamt werden bei www.clinicaltrials.gov 63 klinische Studien mit Dolutegravir gelistet. In der SINGLE-Studie erhielten bisher nicht vorbehandelte Patienten entweder 1 x tgl. 50 mg Dolutegravir

in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin (KIVEXA) oder die Dreierkombination ATRIPLA (=Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabin) jeweils einmal täglich.⁸ Es nahmen insgesamt mehr als 800 Patienten an der Doppelblindstudie teil. Wegen des bekannten Risikos für schwere Hautreaktionen unter Abacavir bei Patienten mit HLA-B*5701 Allel, wurden nur Teilnehmer eingeschlossen, die negativ für dieses Allel waren. Nach 48 Wochen erwies sich die Kombination mit Dolutegravir als signifikant überlegen: bei 88% der Teilnehmer waren weniger als 50 RNA-Kopien/ml Blut nachweisbar im Vergleich zu 81% in der ATRIPLA-Gruppe. Der Anstieg der CD4-Zellzahlen lag bei 267 vs. 208 Zellen/ml Blut. Die Unterdrückung der viralen Vermehrung wurde innerhalb von 28 Tagen erreicht (Vergleichsgruppe: 84 Tage).

Im direkten Vergleich mit Raltegravir (2 x tgl. 400 mg) erwies sich Dolutegravir (1 x tgl. 50 mg) als nicht unterlegen. In der Doppelblindstudie SPRING-2 erhielten mehr als 800 Patienten nach Wahl des verantwortlichen Arztes entweder die Kombination Tenofovir plus Emtricitabin (TRUVADA) oder Abacavir plus Lamivudin als Nukleosid-Therapie und in randomisierter Zuteilung einen der beiden Integrase-Inhibitoren. Nach 96 Wochen waren die RNA-Kopien bei 81% der mit Dolutegravir Behandelten unterhalb der Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien/ml, in der Vergleichsgruppe war dies bei 76% der Fall.⁹

In der SAILING-Studie erhielten Patienten mit einer Virämie von mindestens 400 Kopien/ml während der antiretroviralen Behandlung entweder Dolutegravir oder Raltegravir plus eine optimierte Begleittherapie. Auch unter diesen Bedingungen zeigte sich mit Dolutegravir das bessere Ergebnis: die RNA-Kopien lagen unter der Nachweisgrenze bei 71% bzw. 64% der Patienten.¹⁰ Selbst bei Infektionen mit Viren, die gegen andere Integrase-Inhibitoren Resistenz zeigten, erwies sich Dolutegravir als wirksam. Allerdings wurde in der VI-

Tabelle 1 – Pharmakokinetik von Dolutegravir nach mehrfacher Einnahme von 50 mg täglich

Parameter	Mittelwert
C _{max} (mg/l)	3,7
C _{min} (mg/l)	1,1
AUC ₀₋₁₂ (mg/l x h)	54
Verteilungsvolumen (l)	17
Plasmaproteinbindung (%)	>99%
Metabolismus	UGT1A1 (CYP3A4)
Renale Elimination (unverändert)	<1%
t _{1/2} (h)	12 – 14
CL _{ss} (l/h)	1,0

mod. nach: Rathbun, 2014 und Cottrell et al., 2013

KING-3-Studie das Arzneimittel zweimal täglich gegeben. In dieser offenen, nicht-vergleichenden Studie lagen die RNA-Kopien nach 24 Wochen bei 69% der Teilnehmer unter 50/ml Blut.¹¹

Verträglichkeit

Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Dolutegravir werden erhöhte Serum-Kreatininwerte gemessen, die bei weiterer Behandlung nicht zurückgehen. Nach 48 Behandlungswochen wurde eine mittlere Änderung von etwa 10 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Der Anstieg war unabhängig von der jeweiligen anti-retroviralen Komedikation und wird als klinisch nicht relevant erachtet, da er nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgeht, sondern durch Hemmung der Transportproteine in der Niere verursacht wird.²

Die Therapieabbruchrate in den Zulassungsstudien war niedrig. Wegen unerwünschter Wirkungen wurde in der SINGLE-Studie die Therapie im Dolutegravir-Arm (plus Tenofovir und Emtricitabin) bei 2% der Teilnehmer abgebrochen, in der Vergleichsgruppe mit Efavirenz (plus Abacavir und Lamivudin) waren es 10%. Exantheme und neuropsychiatrische Symptome waren in der Efavirenz-Gruppe häufiger, in der Dolutegravir-Gruppe klagten die Patienten häufiger über Schlaflosigkeit.¹²

Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Obwohl im Metabolismus des Stoffes die Phase-II-Elimination überwiegt, und der Einfluss auf Cytochrom-abhängige Monooxygenasen gering ist, sind zahlreiche, klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen möglich (s. Tabelle 2). Dolutegravir hat – wie die beiden anderen Integrase-Inhibitoren – eine hohe Affinität zu di- oder trivalenten Kationen. Magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida reduzieren die Dolutegravir-Spiegel um mehr als 70%.² Sie müssen mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir genommen werden (mindestens zwei Stunden danach oder sechs Stunden davor). Auch Enzym-induzierende Arzneistoffe, wie Tipranavir (APTIVUS), Rifampicin (EREMFAT u.a.) und bestimmte Antiepileptika, wie zum Beispiel Carbamazepin (TEGRETAL u.a.), können wahrscheinlich zu einer Abnahme der Konzentrationen führen. Von einer

Tabelle 2 – Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel	Veränderung der AUC von Dolutegravir	Bemerkung
Antiretroviral wirksame Arzneimittel		
Atazanavir / Ritonavir	↑ 62%	
Darunavir / Ritonavir	↓ 32%	
Fosamprenavir / Ritonavir	↓ 35%	
Lopinavir / Ritonavir	↔	
Tipranavir / Ritonavir	↓ 59%	
Efavirenz	↓ 57%	Dosis von Dolutegravir erhöhen auf 2 x tgl. 50 mg
Etravirin	↓ 71%	Nur anwenden, wenn gleichzeitig „geboosterte“ Protease-Inhibitoren wie z. B. Lopinavir oder Darunavir gegeben werden
Etravirin + Lopinavir / Ritonavir	↑ 10%	
Etravirin + Darunavir / Ritonavir	↓ 25%	
Arzneimittel zur Therapie der Hepatitis C		
Boceprevir	↔	
Telaprevir	↑ 25%	
Arzneimittel mit polyvalenten Kationen		
Antazida (Mg ²⁺ -, Al ³⁺ -haltig)	↓ 74%	zeitlichen Abstand einhalten
Calciumhaltige Ergänzungsmittel	↓ 39%	zeitlichen Abstand einhalten
Eisenhaltige Ergänzungsmittel	↓ 54%	zeitlichen Abstand einhalten
Weitere Arzneimittel		
Ethinylestradiol	↔	
Johanniskraut-Präparate	↓ (n.u.)	von der gleichzeitigen Anwendung wird strengstens abgeraten
Metformin	↑ (n.u.)	Anstieg erwartet durch Hemmung des OCT-2 Transporters; Anpassung der Metformin-Dosis kann notwendig sein
Methadon	↔	
Prednison	↔	
Rifampicin	↓ 54%	Dosis von Dolutegravir erhöhen auf 2 x tgl. 50 mg

n.u. = nicht untersucht
 ↓ = Reduktion der AUC-Werte von Dolutegravir
 ↑ = Anstieg der AUC-Werte von Dolutegravir
 ↔ = keine klinisch relevante Veränderung der AUC-Werte von Dolutegravir
 mod. nach Fachinformation TIVICAY 50 mg Filmtabletten

Tabelle 3 – Integrase-Inhibitoren im Vergleich

Freiname	Raltegravir	Elvitegravir	Dolutegravir
Handelsname	ISENTRESS	STRIBILD*	TIVICAY
Einführung	2008	2013	2014
Formulierung	Monosubstanz	nur in Kombination mit CYP-Inhibitor („booster“) und anderen Wirkstoffen*	Monosubstanz
Dosierung	2 x tgl. 400 mg	1 x tgl. 150 mg	1 x tgl. 50 mg
Halbwertszeit	9 Std.	12,9 Std	14 Std.
Interaktionen (z.B.)	Polyvalente Kationen	Polyvalente Kationen	Polyvalente Kationen

*STRIBILD = 150 mg Elvitegravir, 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin, 245 mg Tenofoviridisoproxil

gleichzeitigen Anwendung von Johanniskraut-Präparaten wird strengstens abgeraten.²

Dolutegravir hemmt den renalen organischen Kationentransporter 2 (OCT2) und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE) 1. Es kann daher die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die über diese Transporter eliminiert werden, erhöhen. Hierzu gehört z. B. Metformin (zahlreiche Handelsnamen).² Entsprechende Studien zur genaueren Untersuchung dieser Wechselwirkung werden derzeit durchgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG: Dolutegravir (TIVICAY) ist der dritte Integrase-Inhibitor, der zur Behandlung einer Infektion mit HI-Viren zur Verfügung steht (Tabelle 3). Im Gegensatz zu Raltegravir (ISEN-TRESS) wird er nur einmal täglich verabreicht und im Unterschied zu Elvitegravir (in: STRIBILD) ist ein CYP-Inhibitor zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften nicht notwendig. Die Ablösung vom Integrase-DNA-Komplex erfolgt langsamer als bei den beiden anderen Integrase-Inhibitoren. Daraus leiten sich theoretische Vorteile hinsichtlich der Resistenzrisiken ab. Die relativ hohe Schwelle für eine Resistenz des Virus wurde auch bei in vitro-Experimenten und während der klinischen Prüfung beobachtet. Bei nicht vorbehandelten Patienten war das Dolutegravir-haltige Regime (zusammen mit Abacavir plus Lamivudin, TRUVADA) signifikant besser wirksam und besser verträglich als die Efavirenz-basierte Therapie mit ATRIPLA (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabin). Allerdings wurden nur HLA-B*5701-negative Patienten eingeschlossen, da schwere Abacavir-assoziierte Hautreaktionen bei Personen, die dieses Allel aufweisen, auftreten können. Auch in anderen Studien war die Verträglichkeit gut. Eine Reihe von klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen muss beachtet werden.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de).

Antiretrovirale Therapie: Zweierkombination unzureichend

Die übliche antiretrovirale Kombinationstherapie besteht aus der kontinuierlichen, gleichzeitigen Gabe von drei verschiedenen Wirkstoffen. Gelegentlich ist überprüft worden, ob eine ähnlich zuverlässige Wirksamkeit auch mit vereinfachten Regimen, zum Beispiel mit Zweierkombinationen erreicht werden kann. Dies könnte zu einer besseren Verträglichkeit der Therapie und optimierten Adhärenz der Patienten

führen. In Italien wurden insgesamt 26 Patienten, die zuvor bereits mit anderen Virustatika behandelt worden waren, auf Kombinationen umgesetzt, die unter anderem Maraviroc (CELSENTRI) und Raltegravir (ISEN-TRESS) enthielten. In einem zweiten Schritt wurde überprüft, wie weit die Kombination aus diesen beiden relativ neuen, gut verträglichen Wirkstoffen ausreichend für eine dauerhafte virale Hemmung sein könnte. Die Patienten erhielten 24 Wochen lang zweimal täglich 300 mg Maraviroc und zweimal täglich 400 mg Raltegravir. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen erfolgten einmal pro Monat.

Das *drug monitoring* zeigte eine deutliche Variabilität der Substanzkonzentrationen im Plasma der Patienten. Die Konzentrationen von Maraviroc nahmen im Verlauf der Studie ab, die Spiegel von Raltegravir blieben dagegen weitgehend konstant. Nach 24 Wochen wurde bei neun Patienten (35%) ein Versagen der antiretroviralen Behandlung festgestellt und daher wurde die ursprüngliche Therapie wieder aufgenommen. Ein Versagen der dualen Therapie war bei den Patienten mit deutlichem Rückgang der Maraviroc-Konzentrationen signifikant häufiger, als bei denen ohne Abnahme der Konzentrationen. Zum Zeitpunkt des Therapieversagens lagen bei sieben der neun Patienten die Maraviroc-Spiegel unterhalb der minimal wirksamen Konzentration.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Zweierkombination aus Maraviroc (CELSENTRI) und Raltegravir (ISEN-TRESS) erwies sich als unzureichend bei der Therapie von vorbehandelten Patienten mit einer HIV-Infektion.

NOZZA, S. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:1436-1439

Mykosen

Septischer Schock durch Candida – hohe Letalität trotz gezielter Therapie

In den letzten zehn Jahren wurde ein fünf-facher Inzidenz-Anstieg der Candida-Sepsis in europäischen und nordamerikanischen Krankenhäusern registriert; damit stehen Candida-Spezies an fünfter Stelle der Erreger von nosokomialen Septikämien. Kommt es unter einer Candida-Infektion zur Entwicklung eines septischen Schocks, ist die Letalität nach den bisherigen Mitteilungen außerordentlich hoch und übersteigt 60%. In einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie in drei italienischen und zwei Universitätskrankenhäusern in Spanien wurde zwischen den Jahren 2009

und 2011 erneut analysiert, welche Faktoren den ungünstigen Verlauf einer Candida-Sepsis mit Schock bestimmen. Insgesamt 216 Patienten mit einem septischen Schock, verursacht durch Candida Spezies, wurden in die Studie eingeschlossen; das mediane Alter betrug 66 Jahre und 58,3% waren männliche Patienten. 75% der Patienten wurden auf Intensivstationen, die anderen auf internistischen und chirurgischen Stationen behandelt. Bei 61% der Patienten war ein chirurgischer Eingriff vorangegangen und 30,6% der Patienten wiesen eine maligne Grunderkrankung auf. 6% der Patienten hatten eine Organtransplantation erhalten. Der mediane APACHE II-Score war 20 und 53,7% der Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Candida-Sepsis. Candida albicans war der häufigste Erreger bei 131 (61%) der Patienten, gefolgt von C. parapsilosis (16%), C. glabrata (12%), C. tropicalis (10%) und anderen (1%). Ausgangspunkt der Candida-Infektion war in 40% ein zentraler Venenkatheter, gefolgt von einer gastrointestinalen Infektion (12%). Von Bedeutung war, dass bei Patienten mit einer Entfernung des zentralen Venenkatheters eine signifikant niedrigere Letalität beobachtet wurde im Vergleich zu den Patienten ohne Katheterbeseitigung (41% versus 74%). Die Mehrzahl der Patienten wurde mit einem Echinocandin (41,7%) oder Fluconazol (DIFLUCAN u. a.) (40%) behandelt. Kein Unterschied konnte hinsichtlich der Letalität zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. 190 Patienten (88%) erhielten eine adäquate antimykotische Therapie bezogen auf die Dosierung und die nachgewiesenen Candida-Spezies. 26 Patienten (12%) wurden nicht adäquat antimykotisch therapiert, bei diesen Patienten lag die Letalität mit 92% deutlich höher. Als signifikante Risikofaktoren für eine erhöhte Letalität erwiesen sich neben einer inadäquaten antimykotischen Therapie auch ein erhöhter APACHE II-Score und eine mangelnde Kontrolle des Ausgangsherdes.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese multizentrische retrospektive Studie ist die bisher umfangreichste, die sich mit den Risikofaktoren und dem Verlauf einer Candida-Sepsis mit Schock auseinandergesetzt hat. Während die gezielte antimykotische Therapie mit einem Echinocandin oder Fluconazol (DIFLUCAN u. a.) keine unterschiedlichen Ergebnisse erbrachte, erwiesen sich eine inadäquate antimykotische Behandlung und auch die mangelnde Kontrolle des Ausgangsherdes zusammen mit der Schwere der Erkrankung (APACHE-Score) als signifikante Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf.

BASSETTI, M. et al.
Intensive Care Med 2014; 40:839-845

Caspofungin-Prophylaxe der invasiven Candidiasis bei kritisch kranken Patienten?

Die hohe Rate an invasiven Candida-Infektionen bei Intensivpatienten war der Hintergrund für eine nordamerikanische prospektive Doppelblindstudie, in der eine Caspofungin (CANCIDAS)-Prophylaxe mit der Gabe von Placebo verglichen wurde. Von August 2007 bis zum März 2010 wurden insgesamt 222 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten lagen mindestens drei Tage auf der Intensivstation, wurden beatmet, erhielten Antibiotika, hatten einen zentralen Venenkatheter und mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor (entweder parenterale Ernährung, Dialyse, chirurgischen Eingriff, Pankreatitis, systemische Therapie mit Glukokortikoiden oder anderen immunsupprimierenden Substanzen). Die Prophylaxegruppe erhielt eine Anfangsdosis von 70 mg Caspofungin intravenös, gefolgt von täglich 50 mg Caspofungin, die Placebogruppe jeweils 0,9-prozentige Kochsalzlösung intravenös. Diese Prophylaxe wurde über 28 Tage fortgesetzt und die Patienten danach über zwei Wochen weiter beobachtet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Inzidenz von gesicherten oder wahrscheinlichen invasiven Candida-Infektionen auf der Basis der modifizierten EORTC-MSG-Kriterien. Letztlich konnten 186 Patienten für die Prophylaxe-Studie ausgewertet werden, wobei es sich in 61% um Männer handelte und das mittlere Lebensalter bei 56 Jahren lag. Der mittlere APACHE II-Score wurde mit 25 berechnet.

Im Caspofungin-Arm entwickelten 9,8% eine gesicherte oder sehr wahrscheinliche Candidiasis im Vergleich zu 16,7% im Placebo-Arm; dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,14 nicht signifikant. Auch die Gesamtletalität bis zum Tag sieben nach Abschluss der Medikamentengabe war mit 16,7% im Verum-Arm nicht unterschiedlich zu den 14,3% im Placebo-Arm.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei diesen schwerkranken Risikopatienten wurde Caspofungin (CANCIDAS) zwar gut vertragen, bewirkte jedoch letztlich trotz einer eindeutigen Tendenz keine signifikante Verminderung einer invasiven Candidiasis.¹

In einem [Kommentar](#) zu dieser Studie aus dem britischen nationalen Aspergillus-Zentrum wird auf einige Defizite dieser amerikanischen Studie hingewiesen, insbesondere werden die Definitionen der invasiven Candidiasis als nicht optimal für Intensivpatienten charakterisiert. Weiterhin wird kritisiert, dass Caspofungin als wirksames Reserve-Antimykotikum gegen Candida-Spezies

möglichst nicht in der Prophylaxe eingesetzt werden sollte. Es wird nochmals nachdrücklich darauf hingewiesen, dass eine antimykotische Prophylaxe bisher nur empfohlen wird bei Patienten mit postchirurgischen gastrointestinalen Perforationen, schwerer Pankreatitis, Leber-, Pankreas- und/oder Dünndarmtransplantationen sowie bei extrem niedriggewichtigen Neugeborenen.²

1. OSTROSKY-ZEICHNER, L. et al.
Clin Infect Dis 2014; 58:1219-1226

2. MULDOON, E. G., DENNING, D. W.
Clin Infect Dis 2014; 58:1227-1229

Intensivmedizin

Therapie der Enterobacter-Sepsis: Cefepim oder Carbapenem?

Weltweit wird eine Zunahme von multiresistenten gramnegativen Enterobakterien beobachtet, unter denen Enterobacter Spezies als Erreger schwerwiegender Infektionen besonders problematisch sind. Diese Erreger verfügen häufig über chromosomal lokalisierte AmpC-Betalaktamasen, die durch die meisten Betalaktamase-Inhibitoren nicht gehemmt werden und während der Therapie Resistenz entwickeln können mittels Enzym-Induktion und stabiler Derepression. Wegen dieser Eigenschaften der Enterobacter-Stämme empfehlen viele Experten primär die Therapie mit Carbapenem-Derivaten. Allerdings gibt es auch eindeutige Tendenzen, die Carbapenem-Antibiotika soweit wie möglich nur gezielt einzusetzen, um diese wertvolle Antibiotika-Gruppe möglichst lange in ihrer Aktivität zu erhalten. Cefepim (MAXIPIME) ist in vitro aktiv gegenüber Enterobacter-Spezies, jedoch sind bisher kaum klinische Daten hinsichtlich einer therapeutischen Wirksamkeit publiziert worden.

In einer retrospektiven Studie in den beiden führenden Universitätskrankenhäusern in Boston wurden alle Enterobacter-Sepsis-Fälle zwischen den Jahren 2005 und 2011 dahingehend analysiert, ob unterschiedliche Therapie-Ergebnisse zwischen Cefepim und Carbapenem-Derivaten bezüglich der Endpunkte „persistierender Bakteriämien über mehr als einen Kalendertag“ und der „Krankenhausletalität“ bestanden. Insgesamt 368 Patienten wiesen im Studienzeitraum eine Enterobacter-Sepsis auf und erhielten mindestens ein Antibiotikum vor der Krankenhaus-Entlassung. 271 dieser Patienten hatten kontinuierliche Untersuchungen ihrer Blutkulturen und konnten bezüglich des Endpunktes der Beseitigung der Bakteriämie in die Studie aufgenommen

werden. Es handelte sich um Patienten mit einem medianen Lebensalter von 59 Jahren, in 56% waren es Männer und zum Zeitpunkt der Sepsis waren 19% neutropenisch und 22% befanden sich in der Intensivstation. 39% der Patienten wiesen eine Tumorerkrankung auf, 21% eine hämatologische Erkrankung und 6% waren Transplantationspatienten. 14% der Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes. 11% der Patienten hatten eine persistierende Bakteriämie über einen Tag und mehr nach Beginn der antibiotischen Therapie. Keiner der 36 Patienten, die mit Cefepim behandelt wurden, wies eine persistierende Bakteriämie auf im Vergleich zu vier von 16 Patienten (25%), die ein Carbapenem-Derivat erhalten hatten. Hinsichtlich der Krankenhausletalität wurden die niedrigsten Zahlen bei Monotherapien mit Fluorchinolonen (n=0/44; 0%), gefolgt von Cefepim (n=7/42; 17%), Ceftazidim (n=6/28; 21%) sowie Carbapenemen (n=5/19; 26%) beobachtet. Eine ähnliche Tendenz wurde auch in der Kombinationstherapie mit den genannten Substanzen registriert. In einer Multivarianzanalyse ergaben sich allerdings keine Unterschiede hinsichtlich der Krankenhausletalität bezüglich Cefepim und den Carbapenemen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie bei über 300 Patienten mit einer Enterobacter-Sepsis fanden die Autoren eine mindestens gleichwertige Effektivität von Cefepim (MAXIPIME) im Vergleich zu einer Carbapenem-Behandlung. Um Carbapenem-Derivate als Option für die Behandlung von Infektionen mit resistenten Stämmen zu erhalten, sollte in Zukunft auch in Leitlinien Cefepim für die Behandlung von Enterobacter-Stämmen mit einer MHK $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ empfohlen werden.

SIEDNER, M. J. et al.
Clin Infect Dis 2014; 58:1554-1563

Amikacin-Dosierung optimieren bei kritisch kranken Patienten

Aminoglykosid-Antibiotika, wie Amikacin (BIKLIN), sind inzwischen wieder zu Standard-Antibiotika auf vielen Intensivstationen geworden wegen der Zunahme multiresistenter Erreger. Amikacin benötigt für eine optimale Wirkung Spitzenkonzentrationen, die acht- bis zehnfach oberhalb der minimalen inhibitorischen Konzentrationen (MHK) liegen; dies bedeutet, dass Spitzenkonzentrationen für mäßig empfindliche Bakterien im Bereich zwischen 60 bis 80 mg/l erreicht werden sollten. In einer Studie auf einer Intensivstation in Paris wur-

de analysiert, ob eine Start-Dosis (Loading-Dose) von 25 mg Amikacin intravenös pro Kilogramm Körpergewicht den pharmakodynamisch notwendigen Spitzenwert erreicht. Über einen Untersuchungszeitraum von einem Jahr wurden 146 Patienten mit insgesamt 181 Infektionsepisoden eingeschlossen. Zu Beginn der Amikacin-Therapie betrug der mittlere SOFA-Score 8, 119 (66%) der Patienten benötigten Katecholamine, 150 (83%) wurden beatmet und bei 81 (85%) war eine Nierenersatztherapie notwendig. Die mediane Amikacin-Spitzenkonzentration betrug 69 (54,9 bis 84,4) mg/l. Bei 60 Behandlungen (33%) lag diese Maximalkonzentration unter 60 mg/l. Als Risikofaktoren für zu niedrige Spitzenkonzentrationen wurden ein BMI \leq 25 kg/m² sowie auch eine positive Flüssigkeitsbilanz über 24 Stunden berechnet.¹

In einem **Kommentar** zu dieser Studie wurde einerseits auf deren Defizite hingewiesen, die insbesondere hinsichtlich der Wahl des gesamten Körpergewichts und nicht des adjustierten Körpergewichts gesehen wurden; weiterhin erschienen den Autoren des Kommentars auch der Einschluss von Patienten mit zum Teil ausgeprägter Niereninsuffizienz sowie auch die mangelnde Korrelation zu dem klinischen infektiologischen Ergebnis als problematisch. Auf der anderen Seite weisen sie darauf hin, dass die in der Univariateanalyse gezeigten Faktoren, wie Leberzirrhose und eine positive 24-stündige Flüssigkeitsbalance, sämtlich darauf hindeuten, dass ein erhöhtes Verteilungsvolumen wohl verantwortlich ist für die erniedrigten Amikacin-Spitzenkonzentrationen. Offensichtlich werden viele Intensivpatienten mit nicht optimalen Aminoglykosid-Dosierungen behandelt, und ein Drug-Monitoring sollte bei diesen Patienten vermehrt durchgeführt werden.²

1. DE MONTMOLLIN, E. et al
Intensive Care Med 2014;40:998-1005

2. DE ROSA, F. G., ROBERTS, J. A.
Intensive Care Med 2014; 40:1033-1035

Warmes Wetter begünstigt Infektionen mit gramnegativen Bakterien auf Intensivstationen

„Whoever wishes to investigate medicine properly should proceed thus: in the first place to consider the seasons of the year...“
Dieses Zitat von Hippokrates (400 B.C.) stellen die Autoren an den Beginn einer Veröffentlichung über die Abhängigkeit der Erreger bakterieller Infektionen von der Jahreszeit. Insgesamt wurden fast 200.000 Isolate von Intensivstationen aus 31 Städten in Deutschland ausgewertet. Die Erreger

wurden in einem Zeitraum zwischen 2001 und 2012 untersucht und mit den durchschnittlichen monatlichen Temperaturen in Beziehung gesetzt. Gramnegative Keime, wie *Enterobacter cloacae* und *Acinetobacter baumannii* waren bei Temperaturen von 20° C oder mehr etwa um 40% häufiger als bei Temperaturen unter 5° C. Andererseits wurde *S. pneumoniae* bei höheren Temperaturen um 35% seltener nachgewiesen. Wie die statistische Auswertung zeigte, stieg mit einem Temperaturanstieg von jeweils 5° C der Anteil gramnegativer Bakterien um etwa 3%. Der Effekt war am deutlichsten erkennbar bei *A. baumannii*.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten auf Intensivstationen spielen gramnegative Erreger in den Sommermonaten eine größere Rolle als in der kälteren Jahreszeit; in den Wintermonaten war *S. pneumoniae* häufiger als in den Monaten mit höheren Temperaturen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollten zum Beispiel bei der empirischen Antibiotikatherapie und bei der Planung entsprechender Studien berücksichtigt werden.

SCHWAB, F. et al.
PLOS ONE 2014;9:1-12 (e91105)

Resistenz

Selektive Dekontamination des Oropharynx und des Intestinaltraktes – mehr Resistenz?

In vielen europäischen Intensivstationen wird eine selektive oropharyngeale Dekontamination mit der Lokalapplikation von nicht resorbierbaren antimikrobiellen Substanzen durchgeführt, zusätzlich wird noch eine systemische Prophylaxe üblicherweise mit einem Drittgenerations-Cephalosporin während der ersten drei bis vier Tage nach der Einweisung auf die Intensivstation vorgenommen (SDD). In den Niederlanden werden beide Dekontaminationsverfahren in vielen Intensivstationen angewandt, allerdings verzichten auch viele Stationen auf dieses Verfahren wegen der möglichen vermehrten Resistenzentwicklung. Auf der Basis eines nationalen Resistenz-Erfassungssystems wurde analysiert, wie weit die beiden Dekontaminationsverfahren zu diesen befürchteten Resistenzentwicklungen beitragen könnten.

Zwischen Januar 2008 und April 2012 wurden 17 Intensivstationen mit einem schon länger dauernden Einsatz der selektiven Dekontaminationsverfahren verglichen mit 13 Intensivstationen, die diese Verfahren nicht

anwandten, und acht Intensivstationen, die erst kürzlich SDD eingeführt hatten. Die Studie konzentrierte sich auf die Resistenzentwicklung gegen Colistin (COLISTIMETHAT), Tobramycin (GERNEBCIN u.a.), Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Cefazidim (FORTUM u.a.) und Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) bzw. Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) gegenüber Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* Spezies. Insgesamt 637 Blutkulturisolate und 8.353 Erreger von Atemwegsinfektionen konnten untersucht werden. Bezüglich der positiven Blutkulturisolate konnte kein Unterschied in der praktisch nicht vorhandenen Resistenzentwicklung zwischen Intensivstationen mit Anwendung von SDD und denen ohne SDD registriert werden. Bei den Enterobakterien, isoliert aus dem Respirationstrakt, kam es zu einem Anstieg der Resistenz gegen Cefotaxim/Ceftriaxon um rund zwei Prozent monatlich und gegenüber Tobramycin um fast ein Prozent monatlich auf den Intensivstationen, die nicht SDD eingesetzt hatten. In den Intensivabteilungen mit kontinuierlichem Einsatz der SDD wurde für alle untersuchten Antibiotika gegenüber Enterobakterien ein geringer Rückgang der Resistenzraten beobachtet. Für *Pseudomonas aeruginosa*, isoliert aus dem Respirationstrakt, wurde auf den Intensivstationen ohne SDD eine abnehmende Resistenz gegenüber Cefazidim festgestellt, während bei Erregern aus Intensivstationen mit Einsatz von SDD ein ähnlicher Trend mit abnehmender Resistenz gegenüber Ciprofloxacin registriert werden konnte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser holländischen Studie mit insgesamt niedrigen Resistenzraten gegenüber problematischen nosokomialen Erregern konnte kein negativer Effekt von selektiven Dekontaminationsmaßnahmen hinsichtlich der Resistenzentwicklung von Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* Spezies beobachtet werden. Die Autoren weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass auf Intensivstationen mit ungünstigeren epidemiologischen Daten diese Ergebnisse überprüft werden müssen.

HOUBEN, A. J. M. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:797-804

Multiresistente gramnegative Erreger in Deutschland nehmen zu

Die Raten aus der Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland (ARS) zeigen für kontinuierlich teilnehmende Krankenhäuser einen signifikanten Anstieg des Anteils von multiresistenten gramnegativen Er-

regern vom Typ 4MRGN für *A. baumannii* von 6,4% (2008) auf 13,6% (2011). Deutlicher fällt dieser Anstieg auf Intensivstationen aus. Neben der Zunahme des Anteils von 4MRGN *A. baumannii* von 11,1% (2008) auf 19,6% (2012) ist hier auch ein Anteil der 4MRGN *Klebsiella pneumoniae* von einem Prozent der Isolate 2012 zu verzeichnen – im Vergleich zu 2011 hat sich die absolute Anzahl der nachgewiesenen Carbapenemasen aus Isolaten, die an das nationale Referenzzentrum für gramnegative Krankenhaus-erreger eingeschickt wurden, im Jahre 2012 von 1.473 auf 2.873 verdoppelt.

In der Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zu Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen wurde empfohlen, alle Patienten mit Risiko für eine Besiedlung oder Infektion mit 4MRGN Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* oder *Acinetobacter baumannii*-Komplex auf diese Bakterien zu screenen und bis zum Vorliegen der Ergebnisse zu isolieren. Als Risikopatienten gelten danach Patienten mit kürzlichem Kontakt zum Gesundheitssystem in Ländern mit endemischem Auftreten und Patienten, die zu 4MRGN-Patienten Kontakt hatten, d. h. im gleichen Zimmer gepflegt wurden. Zusätzlich empfiehlt die Kommission neuerdings, auch Patienten mit einem stationären Krankenhausaufenthalt (≥ 3 Tage) in den zurückliegenden 12 Monaten in einer Region mit erhöhter MRGN-Prävalenz zu screenen.

RKI, Epidemiolog. Bulletin 2014; 21:183-184

Übertragbare Vancomycin-Resistenz (VanA) bei Staphylokokken

Vancomycin (VANCOMYCIN LEDERLE u.a.) und andere Glykopeptid-Antibiotika hemmen die Zellwandsynthese grampositiver Bakterien, indem sie die Peptidoglykansynthese durch Bindung an die Vorstufen des Peptidoglykans hemmen. Damit unterscheiden sie sich von den β -Laktamen, welche die Enzyme der Zellwandsynthese hemmen. Vor allem bei *Enterococcus faecium* werden zunehmend Glykopeptid-resistente Stämme isoliert.

Mehrere Mechanismen sind bekannt, durch die ein Erreger Glykopeptid-resistent werden kann. Eine Möglichkeit besteht darin, dass die Zellwand deutlich verdickt ist. Die Glykopeptide erreichen dann die Vorstufen des Peptidoglykans nicht und können nicht bis zu der Zielstruktur, dem D-Alanin-D-Alanin, vordringen. Dies ist die Ursache für eine relativ schwach ausgeprägte Resistenz. Die Stämme werden als VISA (Vancomy-

cin-intermediär resistente *S. aureus*) oder GISA (Glykopeptid-intermediär resistente *S. aureus*) bezeichnet.

Bei einer anderen Art von Resistenz sind die Vorstufen des Peptidoglykans in den Bakterien so verändert, dass Glykopeptide nicht mehr binden können. Diese Vorstufen werden im Zytoplasma synthetisiert, an Lipidcarrier gebunden, in der Zytoplasmamembran verankert und dann zum weiteren Aufbau der Zellwandschichten benutzt. Das endständige Dipeptid aus zwei Aminosäuren D-Alanin (D-Ala-D-Ala) ist die Erkennungsstruktur für die Enzyme der Zellwandsynthese, wie zum Beispiel die Transpeptidase (= PBP2a). Resistenz gegen Glykopeptide wird durch geringe Modifikationen erreicht: durch Umwandlung des endständigen D-Alanins in D-Laktat (VanA, VanB, VanD Stämme) oder D-Serin (VanC, VanE, VanL). Diese Stämme sind hochresistent (VRSA, Vancomycin-resistente *S. aureus*). Die Gene, die diese Resistenz vermitteln (*VanA*), wurden primär in Enterokokken nachgewiesen. Sie wurden erstmals 2002 in den USA als Erreger von Hautinfektionen entdeckt und sind bei *S. aureus* zurzeit noch selten.

Ein neuer Stamm mit übertragbarer VanA-Resistenz wurde nun von Mikrobiologen aus Sao Paulo, Brasilien, beschrieben (BR-VRSA). Der aktuelle Fall beschreibt erstmalig eine schwere, bakteriämische Infektion bei einem 35-jährigen Patienten mit Haut- und Weichgewebsinfektionen, der im Verlauf einiger Monate mit zahlreichen Antibiotika behandelt wurde. Der Mann war an Diabetes und einem kutanen T-Zell-Lymphom (*Mycosis fungoides*) erkrankt. In einem Rektalabstrich wurde eine Kolonisation mit einem Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecalis*-Stamm nachgewiesen. Die molekularbiologische Analyse zeigte identische Gensequenzen in dem *E. faecalis*- wie in dem *S. aureus*-Stamm.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei einem Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stamm wurde in Brasilien eine übertragbare Glykopeptid-Resistenz vom VanA-Typ nachgewiesen (BR-MRSA). Das Resistenzgen war bei diesem Patienten wahrscheinlich von einem kolonisierenden *E. faecalis*-Stamm auf den *Staphylococcus* übergegangen. Im Gegensatz zu früher beschriebenen MRSA mit Glykopeptid-Resistenz verursachte dieser Stamm eine invasive, bakteriämisch verlaufende Infektion. Da die Information für die Glykopeptid-Resistenz auf einem übertragbaren Plasmid kodiert ist, bestehen berechtigte Befürchtungen über eine weitere Ausbreitung derartiger Stämme.

ROSSI, F. et al.
N Engl J Med. 2014; 370:1524-1531

Leserbrief

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihren Artikel (ZCT 2014; 35:30), der die Veränderungen der Empfindlichkeiten wichtiger Antibiotika gegenüber Gonokokken aufzeigt und höhere Dosierungen der üblicherweise eingesetzten Antibiotika vorschlägt (z.B. Ceftriaxon 500 mg i.m., Azithromycin 1 g oral). Aus meiner Sicht wäre der Hinweis auf die relativ neue S2-Leitlinie „Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten“ der Deutschen STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG) und weiterer Fachgesellschaften hier ebenfalls wichtig, da diese für Deutschland gültige Leitlinie nochmals höhere Dosierungen empfiehlt.

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S25_Gonorrhoe_bei_Erwachsenen_Adoleszenten_2014-01_01.pdf

Diese Leitlinie führt aus, dass ansteigende Hemmkonzentrationen für Ceftriaxon und verstärkt für das oral einsetzbare Cefixim vorkommen, resistente Stämme in Deutschland bisher jedoch noch nicht nachgewiesen wurden. Auch bei Azithromycin finden sich steigende MHK-Werte. Für **Ceftriaxon**, das bisher abhängig von der Lokalisation der Infektion mit 125 bis 500 mg dosiert wurde, wird aktuell **1 g** vorgeschlagen. Die Dosierung bei **Azithromycin** von 1 g wird aufgrund von beschriebenen Therapieversagen nicht mehr empfohlen. 2 g zeigt eine gute Wirksamkeit, allerdings bei erhöhter Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen, so dass als Standarddosis **1,5 g** gewählt wurde. Aus Verträglichkeitsgründen kann diese Dosis auf 1 g reduziert werden und ist dann, wie Doxycyclin, auch bei einer begleitenden Chlamydieninfektion wirksam. Zur Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe in Urethra, Zervix und Rektum ist eine Kombinationstherapie aus Ceftriaxon 1 g intramuskulär oder intravenös plus Azithromycin 1,5 g oral jeweils als Einmaldosis angezeigt. Die Kombinationstherapie soll trotz der noch günstigen Resistenzlage von Gonokokken gegenüber den Cephalosporinen der Gruppe 3 die mögliche Verbreitung von resistenten Stämmen gegenüber einem der Kombinationspartner unterbinden. Diskutiert wird eine synergistische bzw. additive Wirkung von Cephalosporinen und Azithromycin. Ist eine Injektion nicht möglich, bietet sich die Gabe von Cefixim 800 mg oral plus Azithromycin 1,5 g oral, jeweils als Einmaldosis, an. Cefixim kann für eine kalkulierte Initialtherapie wegen gestiegener MHK-Werte und Berichte über Therapieversagen nicht mehr uneingeschränkt empfohlen werden. Deshalb ist auch hier eine hohe Dosis von 800 mg einzusetzen. In-

fektionen des Rachens werden häufig nicht erkannt, da sie meist ohne Symptome verlaufen. Hier sollte man wie bei Infektionen des Urogenitaltrakts vorgehen, jedoch kein Cefixim verordnen.

Mit freundlichen Grüßen

Jürgen Baumann

Zentralapotheke - Qualitätsmanagement, Kreiskliniken Esslingen gGmbH

Nebenwirkungen

Wie häufig ist eine Pankreatitis nach Tigecyclin?

Zahlreiche Arzneistoffe sind bekannt, die eine Pankreatitis auslösen können.¹ Die Ursache dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung ist nicht bekannt. Es wird jedoch ein idiosynkratischer Mechanismus vermutet, der mit einer individuellen Hypersensitivität und/oder der Bildung reaktiver Metaboliten zusammenhängt. Damit können diese unerwünschten Wirkungen tierexperimentell nicht erkannt werden und weisen eine unterschiedlich lange Latenzzeit auf. Im Einzelfall ist der Kausalzusammenhang mit der Einnahme eines Arzneimittels häufig nicht mit Sicherheit feststellbar. Neben Arzneimitteln sind auch eine Cholelithiasis, eine Hypertriglyceridämie oder ein Alkoholabusus bekannte Ursachen, die eine Pankreatitis auslösen können.

Oral verabreichtes Tetracyclin (diverse Handelsnamen) ist als möglicher Auslöser einer Pankreatitis bekannt. Da es sich bei Tigecyclin (TYGACIL) um ein Tetracyclin-Derivat handelt, ist es wenig überraschend, dass auch im Zusammenhang mit diesem Antibiotikum Fälle von Pankreatitis beschrieben wurden. Da einige der Patienten auch andere Medikamente eingenommen hatten, die als potenzielle Auslöser einer Pankreatitis bekannt sind, wurde eine Auswertung von 13 Phase-2- und Phase-3-Studien vorgenommen, um den Zusammenhang zwischen dieser schwerwiegenden unerwünschten Wirkung und einer antibiotischen Therapie mit Tigecyclin genauer zu untersuchen.²

Insgesamt konnten die Akten von 3788 Tigecyclin-behandelten Patienten ausgewertet werden und mit den Daten von 3646 Patienten verglichen werden, die andere Antibiotika erhalten hatten. In beiden Kohorten fand sich mit 0,24% (Tigecyclin) und 0,27% (Vergleichssubstanzen) eine sehr ähnliche Pankreatitis-Inzidenz. Im Median war Tigecyclin acht Tage lang verabreicht worden, die Vergleichsantibiotika elf Tage. Die Mehrzahl der Patienten hatte gleich-

zeitig mit dem Antibiotikum ein anderes Arzneimittel erhalten, das als Auslöser einer Pankreatitis bekannt ist. In beiden Gruppen hatten zum Beispiel jeweils drei Patienten Paracetamol (diverse Handelsnamen) bekommen. Auffällig war, dass sieben der neun Patienten in der Tigecyclingruppe mit Furosemid (diverse Handelsnamen) behandelt worden waren, dies war nur bei vier von zehn Patienten der Fall, die andere Antibiotika erhalten hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Pankreatitis wurde im Rahmen der klinischen Prüfung von Tigecyclin (TYGACIL) etwa gleich häufig in Assoziation mit dem Prüfpräparat wie in der Vergleichsgruppe beobachtet (ca. einer von 400 Patienten). Die unerwünschte Wirkung stand relativ häufig im Zusammenhang mit der Gabe des Diuretikums Furosemid (diverse Handelsnamen). Bei Verdacht auf Pankreatitis sollte der Abbruch einer Behandlung mit Tigecyclin in Betracht gezogen werden.

1. BADALOV, N. et al.
Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:648-661

2. MCGOVERN, P. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:773-778

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Prof. Dr. med. W. R. Heizmann, München, Prof. Dr. M. Kresken, Bonn, Frau Nadja Engelhardt (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugpreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 36,- Euro, für Studenten und Pensionäre 27,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 66,- Euro.

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Information ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.

Abonnement-Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs ZCT-Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 36,- Euro
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 24,- Euro für die PDF-Datei der Zeitschrift per E-Mail
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de oder per Fax an 030-312 47 42

(schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!