

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2014 - 35. Jahrg.

Übersicht

Kombinationstherapie bei Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern

Imipenem (ZIENAM u.a.) und Meropenem (MERONEM u.a.) werden seit Mitte der 1980er bzw. 1990er Jahre zur Therapie schwerwiegender Infektionen eingesetzt, später kamen noch Doripenem (DORIBAX) und Ertapenem (INVANZ) als weitere Carbapeneme hinzu (vgl. ZCT 2009;30:31-35 oder www.zct-berlin.de). Die hohe in vitro-Aktivität und das breite antibakterielle Spektrum dieser β -Laktamantibiotika ist beeindruckend und nur wenige Erreger, wie zum Beispiel *Stenotrophomonas maltophilia*, zeigen natürliche Resistenz. Allerdings zeichneten sich bereits etwa 15 bis 20 Jahre nach ihrer Einführung die ersten Resistenzentwicklungen ab und heute stellen die Carbapenem-resistenten gramnegativen Bakterien weltweit ein ernstes infektiologisches Problem dar (vgl. ZCT 2013; 34:1-4).

Die Resistenz beruht weitgehend auf der Produktion von Carbapenemasen, die zunächst in *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und anderen gramnegativen Spezies nachgewiesen wurden. Die Enzyme lassen sich unterschiedlichen β -Laktamase-Klassen zuordnen und werden nach ihrer Herkunft, ihrem Mechanismus oder anderen Eigenschaften benannt. Neben den Metallo- β -Laktamasen VIM, IMP und NDM (Klasse B) spielen zunehmend Serin- β -Laktamasen vom Typ OXA-48 („Oxacillinasen“, Klasse D) und *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemasen (KPC) der Klasse A eine Rolle. Da dieser Resistenzproblematik keine neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der Antibiotika gegenüber stehen, muss die Situation als dramatisch bezeichnet werden.

Je nach Erreger und seinem individuellen Resistenzprofil gibt es unterschiedliche Strategien, wie bei Infektionen mit resistenten gramnegativen Bakterien therapeutisch vorgegangen werden soll. In einigen Fällen

Inhalt		3/2014
Übersicht		
– Kombinationstherapie bei Carbapenem-Resistenz		Seite 21-25
Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (63)		
– Aspergillus Spezies (Teil 1)		Seite 23-24
Neueinführung		
– Telavancin		Seite 26-28
Betalaktamtherapie in der Intensivmedizin		
– Häufig zu niedrige Dosierung		Seite 28
– Drug Monitoring notwendig?		Seite 28-29
Clostridium difficile-Infektionen		
– Welche Antibiotika sind verantwortlich?		Seite 29
– Risikofaktoren		Seite 29
Resistenz		
– Bedrohlicher Gonokokken-Resistenzanstieg		Seite 30

reicht eventuell die Behandlung mit einem Carbapenem in erhöhter Dosierung, immer häufiger werden jedoch auch die toxikologisch problematischen Polymyxine, wie Colistin-Methansulfat (COLISTIMETHAT) oder Polymyxin B (in Deutschland nicht im Handel), eingesetzt. Eine weitere Alternative stellt das Tetracyclin-Derivat Tigecyclin (TYGACIL) dar. Kombinationstherapien werden ebenfalls empfohlen, obwohl die Evidenz für die meisten Kombinationen nicht gut ist. Als Kombinationspartner werden Fosfomycin (FOSFOCIN u.a.), Aminoglykoside oder Rifampicin (EREMFAT u.a.) vorgeschlagen.^{1,2}

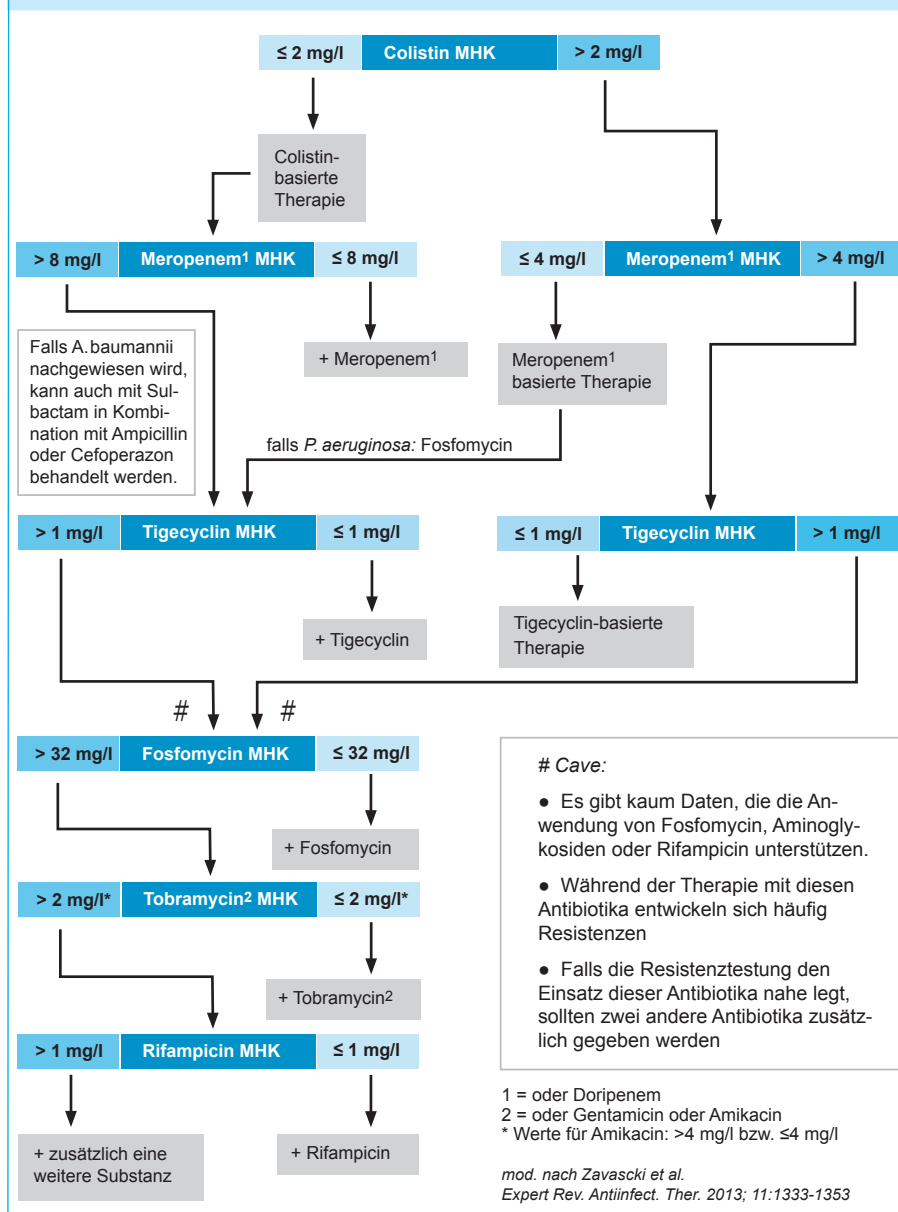
Zumindest auf den ersten Blick überzeugend ist das Ergebnis einer retrospektiven Studie bei 45 Patienten mit Infektionen durch Carbapenemase-produzierende *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Die Mortalität wurde mit 58% in der Monotherapiegruppe im Vergleich zu 13% in der Gruppe mit einer Kombinationstherapie angegeben, der Unterschied war statistisch signifikant. Da

jedoch nur 15 bzw. 19 Patienten pro Gruppe ausgewertet werden konnten, und zahlreiche unterschiedliche Kombinationen angewandt wurden, müssen diese Ergebnisse mit der gebotenen Skepsis interpretiert werden.³

Carbapeneme

Insbesondere bei KPC-produzierenden Enterobacteriaceae kann eine Behandlung mit einem Carbapenem in hoher Dosierung adäquat sein, obwohl ein Isolat nach üblichen Kriterien als „resistent“ eingestuft wird. Die minimalen Hemmkonzentrationen dieser Erreger liegen bei 4 oder 8 mg/l und damit nahe am Grenzwert, mit dem zwischen sensibel und resistent unterschieden wird. Der entscheidende pharmakologische Parameter für Carbapeneme ist die Zeitdauer, während der die Antibiotikakonzentrationen oberhalb der Hemmkonzentration liegen. Diese Bedingung sollte für den nicht-proteingebundenen Anteil des Antibiotikums zu mehr als 40% des Dosierungsintervalls erfüllt sein. Immer häufiger wird daher für

Auswahl der Basis- und Kombinationstherapeutika bei Infektionen mit gramnegativen Bakterien



Polymyxine

Antibiotika der Polymyxin-Gruppe gehören heute zu den Standardtherapeutika bei der Behandlung von Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger. Üblich sind vor allem Colistin und Polymyxin B. Beide Antibiotika unterscheiden sich zunächst nur durch eine Aminosäure. Ein wesentlicher, therapeutisch relevanter Unterschied besteht jedoch darin, dass Polymyxin B als aktive Substanz verabreicht wird und Colistin als unwirksames Methansulfonat-Produkt (Colistimethat). Daraus ergibt sich ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten. Der beste pharmakologische Index ist bei diesen Antibiotika der Quotient AUC/MHK (Fläche unter der Kurve/minimale Hemmkonzentration), wobei wiederum nur die nicht-proteingebundene Fraktion des Arzneistoffes berücksichtigt wird. Trotz etlicher Veröffentlichungen zu diesem Thema gibt es bisher keine eindeutige Festlegung auf den optimalen Wert für diesen Parameter, denn entsprechende umfangreiche klinische Studien fehlen noch. Zu berücksichtigen ist in jedem Fall, dass Colistimethat die antibakteriell unwirksame Vorstufe des Antibiotikums ist, aus dem nur relativ langsam Colistin freigesetzt wird. Ohne die Gabe einer hohen Initialdosis (*loading dose*) werden voll wirksame Konzentrationen erst nach 48 Stunden erreicht, was sicherlich inakzeptabel ist. Empfohlen wird eine Initialdosis von 150.000 I.E. (ca. 5 mg Colistinbase) pro Kilogramm Körpergewicht, wobei maximale Dosierungen von etwa 10 Mill I.E. (ca. 300 mg Colistinbase) nicht überschritten werden sollten. Tagesdosen in Höhe von 9 bis 12 Mill. I.E., aufgeteilt in zwei oder drei Dosen, werden 12 bis 24 Stunden nach der Initialdosis als Erhaltungsdosen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min verabreicht. Bei Niereninsuffizienz müssen die Dosierungen dem Grad der Einschränkung angepasst werden. Bei Patienten mit einer erhöhten renalen Clearance muss damit gerechnet werden, dass Colistimethat beschleunigt renal eliminiert wird und damit im Plasma eine geringere Menge zur Umwandlung in die aktive Substanz vorliegt. Da die Aktivierung auch im Urin abläuft, kann dies als Vorteil bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen angesehen werden.²

Falls für einen Erreger eine minimale Hemmkonzentration (MHK) von 2 mg Colistin/l oder weniger nachgewiesen wurde, wird dieses Antibiotikum als primäres Mittel angesehen (initiale Dosis: 150.000 IU/kg Körpergewicht, dann 9 bis 12 Mio IU pro Tag geteilt auf zwei bis drei Infusionen). Es kann mit Meropenem kombiniert werden, wenn die MHK maximal bei 8 mg/l liegt.

Bei empfindlicheren Isolaten (Meropenem ≤ 4 mg/l, Doripenem ≤ 2 mg/l) kann das Carbapenem als primäres Mittel eingesetzt werden (3 x tgl. 2,0 g über drei bis vier Stunden infundiert). Tigecyclin kommt in Frage bei Erregern mit einer MHK von ≤ 1 mg/l (Dosierung: 100 mg initial, dann alle 12 Stunden 50 mg nur bei einem MHK-Wert von $\leq 0,25$ mg/l, sonst doppelte Dosen).

Bei Erregern, die nicht Tigecyclin-empfindlich sind, können Fosfomycin, Tobramycin oder Rifampicin als Kombinationspartner erwogen werden, die Datenlage ist allerdings schlecht.

die Carbapeneme eine verlängerte Infusionsdauer angestrebt oder sie werden als 24-Stunden Dauerinfusion verabreicht.

Anders ist die Situation mit Bakterien, wie *A. baumannii* oder *P. aeruginosa*, die zu den Nonfermentern gehören. Bei Infektionen mit diesen Erregern werden zahlreiche Kombinationen vorgeschlagen, unter anderem auch die Kombination aus zwei Carbapenemen. Dies beruht auf der Tatsache,

dass Ertapenem bevorzugt an die β -Laktamasen bindet und damit das Enzym quasi "verbraucht" wird, während Doripenem eine höhere β -Laktamase-Stabilität besitzt und in höherem Ausmaß als antibakterieller Wirkstoff zur Verfügung steht.⁴ Experimentelle Daten und einige Fallberichte unterstützen dieses Konzept. Falls jedoch die Resistenz durch andere Mechanismen erworben wird, sind alternative Kombinationspartner notwendig.¹

Bereits 2006 veröffentlichten Infektiologen aus Griechenland Daten von Patienten, die entweder mit Colistimethat alleine oder in Kombination mit Meropenem behandelt worden waren. Die häufigsten Erreger waren *A. baumannii* und *P. aeruginosa*. Es konnte kein therapeutischer Vorteil durch das zusätzlich verabreichte Carbapenem ermittelt werden. Die Autoren bezeichnen ihre Ergebnisse jedoch selbst als vorläufig und nur begrenzt aussagekräftig, da lediglich

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (63)

Aspergillus spp. (Teil 1)

Taxonomie, Morphologie und Kultur

Aspergillus spp. zählen zu den Schimmelpilzen, Phylum (Stamm) Ascomycota, Ordnung Eurotiales, Familie Trichocomaceae, Gattung *Aspergillus* mit insgesamt mehr als 185 Spezies. Die für den Menschen wichtigsten Spezies sind *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus* und *Aspergillus ustus*. Im mikroskopischen Präparat sind septierte Hyphen sowie für einzelne Spezies typische Konidiophoren sichtbar. Aspergillen können auf den üblichen Pilzmedien angezüchtet werden, je nach Spezies sind die Kolonien unterschiedlich gefärbt, z.B. *A.flavus* gelblich, *A.fumigatus* grün, *A.niger* schwarz oder *A.terreus* braun.

Epidemiologie

Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus* sind in der Natur ubiquitär verbreitet. Die Sporen besitzen eine hohe Umweltresistenz und finden sich in vielen Materialien, wie beispielsweise Topfpflanzenerde, defekten Klimaanlage, Staubeentwicklung bei Baumaßnahmen, oder auch in Nahrungsmitteln (z.B. Getreide, Nüsse, Gewürze, gemahlener Pfeffer). Die Expositionsmöglichkeit gegenüber *Aspergillus* ist wahrscheinlich außerhalb des Krankenhauses größer als im Krankenhaus, außer bei baulichen Maßnahmen! Baumwollgewebe fördert die Ausbreitung von *Aspergillus*sporen mehr als andere Gewebe.¹ Mögliche Infektionsquellen sind auch Wassersysteme.

Pathogenese und Krankheitsbild

Die Aufnahme der Konidien erfolgt inhalativ, diese haften am Lungenepithel bzw. an den lokalen Makrophagen. Nach Aufnahme in die Zellen sprossen die Konidien aus,² die hieraus entstandenen filamentösen Hyphen stehen weiter in engem Kontakt mit Epithel-, Endothel- und Immunzellen und induzieren eine Immunantwort sowie eine Zerstörung des Gewebes durch Angioinvasion und intravaskuläre Thromben. Sekundäre Metaboliten von *A.fumigatus* inhibieren angiogenetische Mediatoren, was zu einer lokalen Immunschwäche sowie einer schlechteren Penetration von Antimykotika führt.³ Die Adhärenz und Biofilmproduktion der Hyphen wird über ein extrazelluläres Polysaccharid (Galactosaminogalactan) vermittelt, gleichzeitig verhüllt Galactosaminogalactan das β -Glukan der Zellwand von Pilzen, welches einen wichtigen Stimulus des Immunsystems darstellt (fungal PAMP = pathogen-associated molecular pattern).⁴ PAMPs werden von so genannten toll-like Rezeptoren (TLRs) erkannt, diese wiederum steuern die Immunantwort des Wirts. Verschiedene TLR-Polymorphismen des Wirts prädestinieren für invasive Formen der Aspergillose.⁵

Wichtigstes Organ für eine invasive Infektion durch Aspergillen sind die Lungen. Populationen mit erhöhtem Risiko für eine invasive pulmonale Aspergillose (IPA) sind Patienten mit Neutropenie (<500/mm³), allogener oder autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation, Transplantation eines soliden Organs insbesondere Lungen, immunsuppressiver Therapie, primären Erkrankungen des Immunsystems, chronischer Granulomatose oder AIDS. Ein weiterer wesentlicher Risikofaktor besteht in der unkontrollierten Durchführung von Baumaßnahmen, was in einer hohen Belastung der Luft mit Pilzsporen resultiert. Aspergillusinfektionen bei Patienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation treten meist nach einem Zeitraum von 90 Tagen oder noch später auf. Meist Beginn mit einer Besiedlung,

gefolgt von Tracheobronchitis und nachfolgender Infektion der Lungen. Die Letalität der pulmonalen Infektion bei immunsupprimierten Patienten liegt in Abhängigkeit von der antifungalen Therapie zwischen 40% [mit Voriconazol (VFEND)-Therapie] und 60% (ohne Voriconazol-Therapie).⁶ Sie kann auch bei kritisch Kranken ohne Neutropenie mit Risikofaktoren wie COPD, Leberzirrhose, langdauernder Steroidtherapie, Diabetes oder Sepsis mit nachfolgender Immunparalyse auftreten, die Häufigkeit liegt bei etwa 1%.⁷

Es wird nach EORTC/MSG unterschieden zwischen erwiesener, wahrscheinlicher und möglicher invasiver Infektion durch Aspergillen.⁸

Nach Lungentransplantation liegt die Prävalenz des *Aspergillus*-Nachweises bei 33% der Patienten. Überwiegend handelt es sich primär um eine Kolonisation, gefolgt von Tracheobronchitis und invasiver pulmonaler Aspergillose. Meist sind vor einer invasiven Infektion die Kulturen sporadisch oder persistierend positiv.

Tracheobronchitiden durch *Aspergillus* treten innerhalb von drei Monaten nach Transplantation auf; invasive Infektionen dagegen erst 33±20 Monate nach Transplantation.⁹

Der *Aspergillus*-Nachweis korreliert mit dem Zeitpunkt der Diagnose einer Abstoßungsreaktion, der Gabe von Tacrolimus (PROGRAF) sowie von Mycophenolat (CELLCEPT u. a.). Es besteht kein Zusammenhang mit einer CMV-Infektion oder einer Steroidgabe.

Die Letalität der Patienten mit Tracheobronchitis betrug in der zitierten Studie 14%, bei Kolonisation 28% und bei invasiver Infektion 78%.

Im Rahmen einer invasiven pulmonalen Aspergillose kommt es bei einem Teil der Betroffenen im Rahmen einer hämatogenen Disseminierung zu einer Beteiligung des ZNS, auch bei Patienten auf Intensivstationen ohne primäre Neutropenie¹⁰, wobei die Letalität mit 90% sehr hoch ist.

Ein weiteres gut charakterisiertes Krankheitsbild ist die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) mit der Symptomatik eines Asthmas mit Husten und Expektorat von braunem bröckeligen Material. Diese Form der Aspergillose kann das Bild der Mukoviszidose oder eines vorbestehenden Asthmas verkomplizieren. Charakteristischerweise treten neue pulmonale Verschattungen auf, die auf Steroidgabe wieder verschwinden. Führend ist in diesem Zusammenhang auch der radiologische Befund von zentralen Bronchiektasen. Präzipitierende Antikörper und/oder extrem erhöhte IgE-Spiegel sowie eine Eosinophilie sind nachweisbar. Die entzündliche Reaktion entspricht einer Th2-Stimulation, d.h. es wird von einer allergischen Genese der Erkrankung ausgegangen.^{11,12} Das insgesamt seltene Krankheitsbild des Aspergilloms entwickelt sich überwiegend bei Männern in höherem Lebensalter meist in vorbestehenden Kavitäten der Lungen (z.B. bei Tuberkulose, Sarkoidose, Pneumokoniose). Häufigstes Symptom ist eine zunehmende Hämoptysie, bei ca. 40% bestehen Asthma, Gewichtsverlust sowie ein uncharakteristisches Krankheitsgefühl mit und ohne Fieber. Wichtigste Zeichen für ein Aspergillom sind im Röntgenbild nachweisbare solide Massen in einer Kavität; ein Frühzeichen ist die Verdickung der Pleura (wenige Millimeter bis zu 2 cm). Bei über 90% der Patienten ist der Verlauf chronisch.

Fortsetzung auf Seite 24

Fortsetzung von Seite 23

Eine Übergangsform zwischen der invasiven pulmonalen Aspergillose und einem Aspergillom stellt die chronisch nekrotisierende pulmonale Aspergillose (CNPA) dar.

Eine weitere seltene Infektion durch Aspergillusarten ist eine Endokarditis bei Klappenersatz, die ein frühzeitiges chirurgisches Eingreifen erfordert.¹³

Primäre kutane Aspergillusinfektionen treten bei Verletzungen der Haut, z.B. in der Nähe einer Katheter-Insertion, nach Trauma, bei okklusiven Verbänden, bei Verbrennungen (>50 bis 60% der Haut betroffen) meist 50 bis 60 Tage nach dem Ereignis oder bei chirurgischen Wunden auf. Die sekundäre kutane Form entwickelt sich durch eine kontinuierliche Ausbreitung von unter der Haut liegenden Strukturen (z.B. paranasaler Sinus) oder bei hämatogener Aussaat. Klinische Zeichen sind Papeln, Knötchen, Pusteln oder Ulzerationen, gelegentlich auch hämorrhagische Bullae oder ein Erythem von einer Einstichstelle ausgehend mit nachfolgender Induration und Nekrose. Bei der sekundären Form ist oft auch eine Krustenbildung zu beobachten. Bei Patienten mit Leukämien, aplastischer Anämie, Astrozytom oder Agranulozytose treten über 85% der Fälle primärer kutaner Infektionen in Zusammenhang mit Kathetern, Armschienen oder Pflastern auf. Frühgeborene mit gestörter zellulärer Abwehr haben ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Hautaspergillose; eine wichtige

Voraussetzung ist auch hier die Zerstörung der Haut z.B. durch Pflaster, unter Okklusionsverbänden oder durch Ulzerationen. Die Letalität beträgt ca. 50%.¹⁴

Gelegentlich kann eine vertebrale Osteomyelitis durch Aspergillen auch bei immunkompetenten Patienten auftreten, wobei die meisten Personen (84%) eine Prädisposition wie Diabetes mellitus haben. Die Prognose der Erkrankung ist insgesamt gut.¹⁵

Infektionen der Augen (Keratitis, Endophthalmitis) können sich entweder exogen z.B. nach penetrierenden Verletzungen, kontaminierten Kontaktlinenflüssigkeiten oder endogen z.B. bei IPA entwickeln.

Infektionen durch *A.nidulans* werden besonders bei Patienten mit chronisch granulomatöser Erkrankung beobachtet.¹⁶

A.terreus wird insgesamt selten in klinischem Material nachgewiesen, Tendenz zumindest in einigen Institutionen jedoch steigend.¹⁷ Wichtig für die Therapie ist die Tatsache, dass *A.terreus* gegen Amphotericin B resistent ist.¹⁸

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

14 Patienten mit der Colistin-Monotherapie behandelt worden waren, die retrospektiv 54 Patienten mit der Kombinationstherapie gegenübergestellt wurden.⁵

Tigecyclin

Tigecyclin ist ein Derivat des Minocyclins (diverse Warenzeichen); es wirkt gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Erregern mit Ausnahme von *P.aeruginosa* (www.zct-berlin.de, 2006; 27:24-26). In klinischen Studien zur Behandlung von Infektionen mit resistenten Erregern wurde bei den mit Tigecyclin behandelten Patienten eine numerisch höhere Mortalitätsrate als unter der Vergleichsmedikation beobachtet.⁶ Die Gründe hierfür sind unbekannt. Tigecyclin verursachte häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen, als die Vergleichsantibiotika, Hautreaktionen traten dagegen seltener auf. Für andere Indikationen als komplizierte Haut- und Weichgewebsinfektionen sowie komplizierte intraabdominale Infektionen ist TYGACIL nicht zugelassen. Eine Anwendung bei nicht zugelassenen Indikationen wird laut Information für Fachkreise nicht empfohlen.⁷

Derzeit zugelassen ist das Antibiotikum in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg nach einer einmal verabreichten doppelt so hohen Anfangsdosis. Neuere Studien zeigen, dass mit höheren Dosierungen offensichtlich bessere Therapieresultate erzielt werden können. Unerwünschte Wirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen nehmen jedoch dosisabhängig ebenfalls zu. Sie waren häufiger bei Dosen von zweimal täglich 100 mg

im Vergleich zu Dosierungen von zweimal täglich 75 mg.⁸

Angeichts der *in vitro*-Aktivität gegen Carba-penem-resistente Enterobacteriaceae und *A.baumannii* finden sich erwartungsgemäß in der internationalen Literatur Arbeiten zur Anwendung von Tigecyclin in Kombination mit anderen Substanzen bei Infektionen mit derartigen Erregern. In einer Studie aus Taiwan wurden die Daten von insgesamt 386 Patienten mit *A.baumannii*-Infektionen retrospektiv ausgewertet, von denen 108 mit Tigecyclin allein und 158 mit Tigecyclin in Kombination mit diversen anderen Antibiotika behandelt wurden. In dieser Studie war die Sterblichkeit in der Tigecyclin-Gruppe sehr ähnlich wie bei einer Behandlung mit Imipenem plus Sulbactam (COMBACTAM). Eine Auswertung der Daten hinsichtlich der Tigecyclin-Therapie allein oder in Kombination erfolgte leider nicht.⁹

Fosfomycin

Fosfomycin wurde bereits vor mehr als 30 Jahren zur antibakteriellen Therapie eingeführt (www.zct-berlin.de, Neueinführungen). Trotz seines breiten Spektrums und geringer Toxizität hat es sich nicht als Standardtherapeutikum durchgesetzt. Heute wird es als *ultima ratio* wieder empfohlen, obwohl gute, prospektive Studien, die mittlerweile als Standard für neue Antibiotika angesehen werden, fehlen. Ein Grund für die Skepsis gegenüber diesem Antibiotikum ist seine Eigenschaft, rasch resistente Mutanten zu selektieren. *In vitro*-Daten deuten darauf hin, dass dies bei einer Kombination mit anderen Antibiotika nicht der Fall ist.

Bemerkenswert sind jedoch einige Fallberichte, wie zum Beispiel eine Serie von drei Patienten mit Infektionen durch Carba-penemase-produzierende Klebsiellen aus Griechenland. Alle Patienten wurden mit Fosfomycin in Kombination mit anderen Antibiotika behandelt. In allen drei Fällen entwickelten die Erreger Fosfomycin-Resistenz unter der Therapie, die mit einer β -Laktam-Resistenz einherging.¹⁰

Aminoglykoside

Aminoglykoside wirken konzentrationsabhängig bakterizid. Für Gentamicin (REFO-BACIN u.a.), Tobramycin (GERNEBCIN u.a.) und Amikacin (AMIKACIN BRAUN u.a.) wird ein Quotient von ca. 8 bis 10 aus der Spitzenkonzentration zum MHK-Wert (C_{max}/MHK) als entscheidender Index für einen Therapieerfolg angesehen. Ganz überwiegend werden die Aminoglykoside einmal täglich verabreicht, weil dies im Vergleich zur dreimal täglichen Gabe als weniger nephrotoxisch erkannt wurde. Bei kritisch Kranken muss mit einem erhöhten Verteilungsvolumen gerechnet werden. Hohe Dosen, wie zum Beispiel 25 mg/kg Amikacin oder mehr sollten initial verabreicht werden, danach wird ein therapeutisches drug monitoring empfohlen. Die unterschiedlichen antibakteriellen Spektren der einzelnen Aminoglykoside müssen beachtet werden. Erfreulicherweise sind einige der Carba-penem-resistenten, KPC-produzierenden Enterobacteriaceae zumindest noch sensibel gegen eines der verfügbaren Aminoglykoside. Der bekannte Synergismus mit β -Laktamantibiotika kann therapeutisch in Form von Kombinationstherapien genutzt werden.

Rifampicin

Rifampicin hemmt die DNA-abhängige RNA-Polymerase und wirkt gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Bakterien. Sowohl in vitro als auch in vivo wird eine rasche Resistenzentwicklung durch Rifampicin bei alleiniger Gabe induziert. Viele Aspekte hinsichtlich der Verwendung dieser Substanz bei Infektionen durch gramnegative Erreger sind nicht geklärt. So gibt es zum Beispiel weder in den USA (CLSI) noch in Europa (EUCAST) Angaben über Grenzwerte für gramnegative Bakterien. Gegen *M. tuberculosis* ist der Quotient aus C_{max} /MHK offenbar der bestimmende pharmakologische Index, ob dies auch für andere Erreger gilt, ist nicht untersucht.

Im vergangenen Jahr wurden zwei randomisierte klinische Studien publiziert, in denen eine Kombination aus Colistimethat und Rifampicin verglichen wurde. Die Studien wurden in der Türkei und in Italien durchgeführt, in beiden war durch die zusätzliche Gabe von Rifampicin kein erkennbarer therapeutischer Nutzen gezeigt worden. In der Türkei wurde bei den Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie eine raschere Beseitigung der Erreger (*A. baumannii*) durch die zusätzliche Gabe des Rifampicin gesehen (3,1 vs. 4,5 Tage), die Zahl der untersuchten Patienten war mit 21 bzw. 22 pro Gruppe jedoch zu klein, um weitreichende Konsequenzen daraus zu ziehen.¹¹ In Italien wurden insgesamt 210 Patienten untersucht, eine reduzierte Sterblichkeit oder eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes wurde nicht festgestellt. Der Erreger, *A. baumannii*, konnte allerdings mit der Kombinationstherapie häufiger beseitigt werden, als bei Gabe von Colistimethat alleine.¹²

Aztreonam

Aztreonam (in Deutschland zur systemischen Therapie nicht im Handel) zeichnet sich dadurch aus, dass es als einziges β -Laktamantibiotikum nicht durch Metallo- β -Laktamasen hydrolysiert wird. Es stellt daher eine wichtige Option bei Carbapenem-resistenten Erregern dar, die dieses Enzym produzieren. Die Anwendbarkeit ist jedoch limitiert, weil die meisten dieser Bakterien zusätzlich andere β -Laktamasen, wie ESBL (*extended spectrum β -lactamases*) oder AmpC, produzieren, die auch das Aztreonam-Molekül zerstören. Aztreonam kann ein wichtiger Kombinationspartner zusammen mit einem Aminoglykosid sein.

Sulbactam

Sulbactam wird überwiegend in Kombination mit Ampicillin (=UNACID u.a.) wegen seiner β -Laktamase-hemmenden Ei-

genschaft angewandt. Es hat jedoch auch eine eigene antibakterielle Aktivität gegen *A. baumannii*. Da die Wirkung – wie bei anderen β -Laktamantibiotika – zeitabhängig ist, wird eine verlängerte Infusionsdauer von vier Stunden empfohlen. Als Dosierung erwies sich eine dreimal tägliche Gabe von 3,0 g als notwendig, um Erreger mit einer minimalen Hemmkonzentration von 8 mg/l zu erfassen.¹³

Autoren aus der Türkei werteten die Daten von Patienten mit einer *A. baumannii*-Infektion aus, die unter anderem mit Sulbactam in Kombination mit Colistin behandelt worden waren. Die Erreger waren sämtlich multiresistent. Therapeutisch wurde Colistin entweder alleine (36 Patienten) oder in Kombination mit Sulbactam (69), einem Carbapenem (102) oder einem anderen Antibiotikum (43), wie zum Beispiel Tigecyclin, Amikacin oder Rifampicin, verabreicht. Bei dieser retrospektiven Auswertung zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie nach mikrobiologischen und klinischen Kriterien. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Kombinationsregimen war nicht erkennbar.¹⁴

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Evidenz aus klinischen Studien zur Kombinationstherapie bei Infektionen durch Carbapenem-resistente Bakterien ist nach wie vor sehr schwach. Es gibt Hinweise, dass zum Beispiel zur Behandlung von Infektionen durch resistente *K. pneumoniae* Antibiotika-Kombinationen vorteilhaft sein könnten. Das primäre Ziel sollte immer der optimierte Einsatz des primären Antibiotikums sein. Dabei sind vor allem die pharmakologischen Indices, wie Zeitdauer oberhalb der MHK, AUC oberhalb der MHK oder Spitzenkonzentration oberhalb der MHK zu optimieren. Bekanntlich haben diese verschiedenen PD/PK-Parameter jeweils für unterschiedliche Antibiotikaklassen Bedeutung. Darüber hinaus können je nach Empfindlichkeit des Erregers diverse Kombinationspartner in Erwägung gezogen werden – das Fehlen einer rationalen Grundlage für ein solches Vorgehen sollte stets bedacht werden. Prospektiv randomisierte klinische Studien sind dringend erforderlich, um angesichts der rasch fortschreitenden Resistenz unter gramnegativen Erregern eine Basis für Therapieentscheidungen zu haben, wie sie in der antimikrobiellen Therapie seit Jahrzehnten üblich und selbstverständlich ist.

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

Carbapenemase-bildende Erreger bei Haustieren

Die Ausbreitung der Carbapenemase-bildenden Bakterien stellt in der Humanmedizin ein bedeutendes Problem dar (s. S. 21-25). Zunächst wurden diese Carbapenem-resistenten Keime fast ausschließlich beim Patienten oder in seiner Umgebung isoliert. Später wurde in einigen Arbeiten auch über den Nachweis von Carbapenemasen bei Schweinen und anderen Nutztieren berichtet. Nun erscheinen die ersten Berichte, dass solche problematischen Erreger auch bei Hunden und Katzen gefunden wurden.¹ Angesichts des engen Kontaktes zwischen Menschen und ihren Haustieren muss dies als sehr bedenklich bewertet werden. In Gießen konnten bei drei Hunden in einer tiermedizinischen Einrichtung Carbapenem-resistente *E. coli* nachgewiesen werden, die sich als OXA-48-positiv erwiesen.² In Proben von Hunden und Katzen aus verschiedenen geographischen Zonen der USA wurde die Carbapenemase NDM-1 nachgewiesen. Die minimalen Hemmkonzentrationen von Meropenem für diese Isolate lagen zwischen 0,5 und 16 mg/l. Der Nachweis ist bemerkenswert, weil Carbapeneme in der Tiermedizin nicht zugelassen sind und nur in Ausnahmefällen *off label* angewandt werden.³

Mit der Bezeichnung ExPEC ST131 (*extraintestinale pathogene E. coli*) werden hochvirulente *E. coli*-Stämme bezeichnet, die sich global ausgebreitet haben und sich durch Resistenz gegen Chinolone, Cephalosporine, Aminoglykoside und andere Antibiotikagruppen auszeichnen. Zwischen Hunden und Menschen in einem Haushalt wurde eine Übertragung nachgewiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ausbreitung Antibiotika-resistenter Bakterien bei Haustieren bereitet zunehmend Sorge. Obwohl Carbapeneme in der Veterinärmedizin nicht zugelassen sind, konnten in Deutschland und USA bei Hunden und Katzen Erreger nachgewiesen werden, die OXA-48 oder NDM-1 produzierten. Eine bessere Überwachung der Resistenzlage und Kontrolle des Antibiotikaeinsatzes auch bei Haustieren erscheint dringend geboten.

1. ABRAHAM, S. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:1155-1157
2. STOLLE, I. et al.
J Antimicrob Chemother 2013; 68:2802-2808
3. SHAHEEN, I. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:2902-2903

Neueinführung

Telavancin – ein halbsynthetisches Vancomycin-Derivat

Das älteste Glykopeptid-Antibiotikum, Vancomycin (VANCOMYCIN LEADERLE u.a.), ist seit mehr als 50 Jahren verfügbar, es wurde jedoch in den ersten Jahrzehnten nur selten angewandt. Heute stellt es bei der Therapie von Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Infektionen (MRSA) ein Standard-Therapeutikum dar. Besorgniserregend ist jedoch die zunehmende Resistenz bei Enterokokken und auch bei Staphylokokken. Ein dramatischer Anstieg der Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland wurde zwischen 2007 und 2012 festgestellt. Mittlerweile sind mehr als 10% der Stämme, die auf intensivmedizinischen Stationen isoliert werden, resistent¹. Bemerkenswert ist auch der Nachweis eines Staphylokokken-Stammes mit übertragbarer plasmidkodierter Vancomycin-Resistenz (VanA) bei einem Patienten in Brasilien.² Vor diesem Hintergrund erscheint die Entwicklung von neuen Glykopeptiden mit höherer antibakterieller Aktivität begrüßenswert.

Telavancin (VIBATIV) ist ein halbsynthetisches Derivat des Vancomycins, das wegen eines hydrophoben Substituenten auch als Lipoglykopeptid bezeichnet wird. In den USA ist Telavancin zur Behandlung von komplizierten Hautinfektionen sowie von nosokomialen und beatmungsassoziierten Pneumonien bereits seit 2009 verfügbar. Es soll bei dieser Indikation laut Zulassungsinformation jedoch nur angewandt werden, wenn andere Alternativen nicht in Frage kommen. In Europa wurde die Zulassung von der EMA bereits im Mai 2011 erteilt, seit kurzem steht es nun auch in Deutschland zur Verfügung.^{3,4}

Antibakterielle Aktivität

Telavancin hemmt wie andere Glykopeptide die Zellwandsynthese der Bakterien durch Blockierung des Substrats und stört darüber hinaus die Funktion der Zellmembran. Die *in vitro*-Aktivität ist gegenüber Vancomycin etwas erhöht, jedoch ebenfalls auf grampositive Bakterien beschränkt (s. Tabelle). Verschiedene Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen „resistenten“ und „sensiblen“ Erregern sind veröffentlicht worden. Während in der *US-amerikanischen Full Prescribing Information Vibativ* im Jahre 2013 Staphylokokken bis zu einer minimalen Hemmkonzentration von 1 mg/l als sensibel betrachtet wurden, liegt dieser Grenzwert in der neuen Arzneimittel-Information vom

In vitro-Aktivität von Telavancin im Vergleich zu Vancomycin (MHK₉₀-Werte, mg/l)

Erreger	Vancomycin	Telavancin
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)	1	0,5
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)	1	0,25
Staphylococcus aureus (VISA) ¹	8 (R)	1
Staphylococcus aureus (Koagulase-negativ)	2	0,5
Enterococcus faecalis*	2	1
Enterococcus faecium*	1	0,25
Enterokokken (Van A-Resistenz)	512 (R)	8 (R)
Enterokokken (Van B-Resistenz)	512 (R)	2 (R)
Streptococcus pyogenes	0,5	0,06
Streptococcus pneumoniae	0,5	0,03
Clostridium difficile	1	0,25

1) VISA = Vancomycin-intermediäre S. aureus Stämme

*Vancomycin-empfindliche Stämme. Die Häufigkeit Vancomycin-resistenter Enterokokken hat in Deutschland in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen.

Staphylokokken-Stämme mit MHK-Werten von > 1 mg Telavancin/l und > 2 mg Vancomycin/l werden als resistent eingestuft.

mod. nach Saravolatz et al., 2009

März 2014 bei nur 0,12 mg/l. Bei EUCAST wird der Grenzwert für Telavancin mit 1 mg/l (MRSA) und für Vancomycin mit 2 mg/l (S. aureus) bzw. 4 mg/l (Koagulase-negative Staphylokokken) angegeben (www.eucast.org).

Pharmakokinetische Eigenschaften

Telavancin wird intravenös verabreicht. Nach einer zweistündigen Infusion von 10 mg Telavancin / kg Körpergewicht wurde eine mittlere Spitzenkonzentration von 88 mg/l im Plasma gemessen, der AUC-Wert wurde mit 858 mg/l x h errechnet. Telavancin wird zu etwa 93% an Plasmaproteine gebunden, das Verteilungsvolumen liegt bei 0,13 l/kg. Im epithelialen Flüssigkeitsfilm (ELF) lagen Konzentrationen von Telavancin acht Stunden nach einer Infusion bei 3,7 mg/l. In den Alveolarmakrophagen wurden 24 Stunden nach der Verabreichung Konzentrationen von 42 mg/l gemessen (Plasmakonzentration: 7,3 mg/l). Das Antibiotikum wird überwiegend unverändert mit einer Halbwertszeit von etwa acht Stunden im Urin ausgeschieden, bei eingeschränkter Nierenfunktion (ClCr 30 bis 50 ml/min) soll die Dosierung von 10 auf 7,5 mg/kg reduziert werden, bei deutlicherer Einschränkung (< 30 ml/min) wird eine Dosis von 10 mg/kg nur alle 48 Stunden verabreicht.^{5,6}

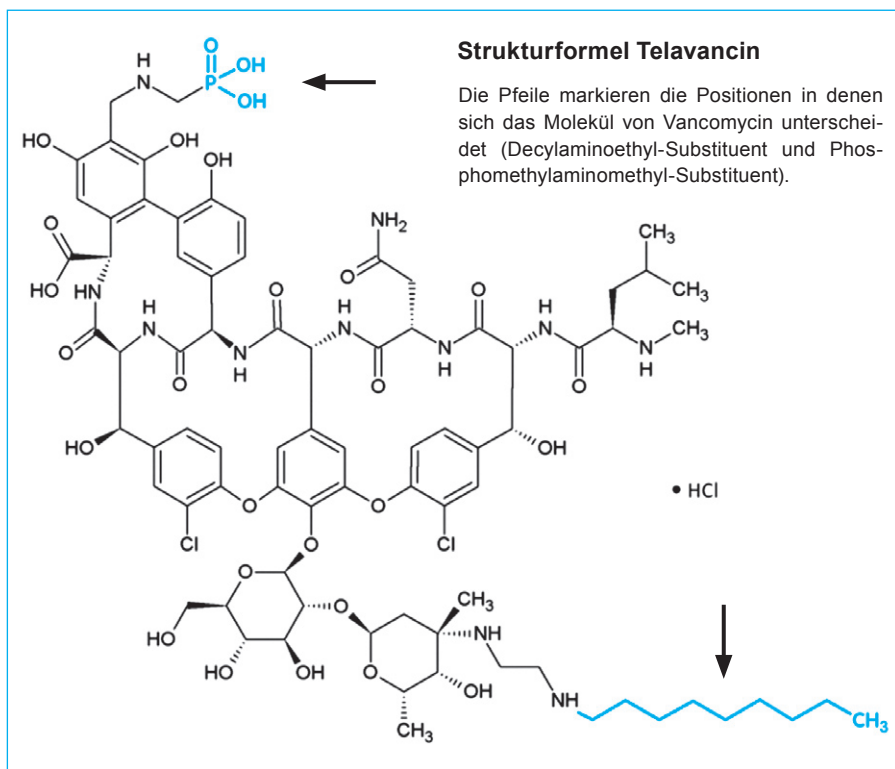
Therapeutische Wirksamkeit

In zwei methodisch gleichartigen Phase-3-Studien (ATTAIN, Assessment of Telavancin for Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia) wurden insgesamt 1503 Patienten mit HAP (hospital acquired pneumonia) entweder mit Telavancin (10 mg/kg alle 24 Stunden) oder Vancomycin (1,0 g alle 12 Stunden) behandelt. Bei mehr als der Hälfte der Patienten lag eine Infektion mit MRSA vor. Unter den 654 klinisch auswertbaren Fällen lag die Heilungsrate für Telavancin in diesen Doppelblindstudien bei 82,4% und für Vancomycin bei 80,7%.

Die Überlebensraten innerhalb von 28 Tagen nach Beginn der Behandlung waren für Patienten ohne wesentliche Einschränkung der Nierenfunktion (ClCr > 50 ml/min) in beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich, sie zeigten jedoch größere Unterschiede, wenn eine mäßig bis stark ausgeprägte Niereninsuffizienz vorlag. Bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min überlebten in den vier Wochen nach Studienbeginn 61% (Vancomycin) bzw. 47% (Telavancin) der Patienten.^{7,8}

Unerwünschte Wirkungen

Telavancin behandelte Patienten verspüren



sehr häufig einen metallischen oder seifenartigen Geschmack (Dysgeusie). Bei Patienten mit Haut- und Weichteilinfektionen wurden Übelkeit und Erbrechen ebenfalls häufiger nach Telavancin als nach Vancomycin registriert (Übelkeit: 27% vs. 15%; Erbrechen 14% vs. 7%). In den Phase-3-Studien bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie waren Art und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse nach Behandlung mit Vancomycin oder Telavancin sehr ähnlich. Gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Diarrhö oder Obstipation waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig. Bei 5% der Vancomycin-behandelten Patienten wurde die Studie wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen, in der Telavancin-Gruppe war dies bei 8% der Fall. Bei 1,2% wurde die Gabe von Telavancin wegen eines akuten Nierenversagens beendet. Die Kreatininkonzentration war bei den mit Telavancin behandelten Patienten häufiger erhöht (16% vs. 10%). Ein Kreatininanstieg war definiert als eine Erhöhung um >50% über den Ausgangswert und einem maximalen Wert von 1,5 mg/dl unabhängig vom Ausgangswert. Patienten mit erhöhten Ausgangswerten wurden dabei ebenfalls berücksichtigt.

Kontraindikation Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien wurden teratogene Effekte bei drei Säugetierspezies gesehen. In den Untersuchungen wurden vor allem Fehlbildungen der Extremitäten beobachtet, die bei Dosierungen auftraten, die etwa der Exposition des Menschen nach Standarddosierungen entsprechen. Das Antibiotikum ist daher kontraindiziert in der Schwangerschaft; vor einer Behandlung

von Frauen im gebärfähigen Alter soll eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Da es erfahrungsgemäß trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen zu Behandlungen in der Schwangerschaft kommt, wurde ein „Telavancin in Pregnancy Registry“ etabliert. Hier sollen in den kommenden Jahren 300 Fälle dokumentiert werden, um eine Risikoabschätzung vornehmen zu können. Es wird geschätzt, dass dieses Ziel erst in 2019 erreicht wird.

ZUSAMMENFASSUNG: Telavancin (VIBATIV) ist ein Derivat des Vancomycins (VANCOMYCIN LEDERLE u.a.). Das neue Glykopeptid-Antibiotikum, das neben der Zellwandsynthese auch die Zellmembran der Bakterien schädigt, weist eine etwas höhere in vitro-Aktivität auf als die Ausgangssubstanz. Telavancin wird einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös über eine Stunde infundiert. Das Verteilungsvolumen ist niedrig; das Antibiotikum wird mit einer Halbwertszeit von etwa acht Stunden renal eliminiert. In umfangreichen klinischen Vergleichsstudien zeigte es etwa ähnliche Wirksamkeit wie Vancomycin. Nierenfunktionsstörungen waren häufiger als unter Vancomycin und auch ein Therapieabbruch erfolgte in den klinischen Studien häufiger. Telavancin ist im Tierexperiment teratogen. Das neue Antibiotikum sollte nur angewandt werden, wenn andere Antibiotika nicht in Frage kommen.

1. GASTMEIER, P. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:1660-1664

- ROSSI, F. et al.
N Engl J Med. 2014; 370:1524-1531
- VIBATIV Full Prescribing Information, Theravance (März 2014)
- VIBATIV SPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), (September 2011)
- GOTTFRIED, M.H. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:92-97
- SARAVOLATZ, L.D. et al.
Clin Inf Dis 2009; 49: 1908-1914
- RUBINSTEIN, E. et al.,
Clin Inf Dis 2011; 52:31-40
- COREY, G.R. et al.,
Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:2030-2037
- www.Clinical.trials.gov, VIBATIV Pregnancy Registry

Hinweis: Dieser Artikel ist einer von mehr als 160 ausführlichen Beschreibungen von Arzneimitteln zur antimikrobiellen Therapie, die auf unserer Internetseite www.zct-berlin.de unter der Rubrik „Neueinführungen/Kurzbeschreibungen“ zur Verfügung stehen.

Telavancin: Vergleich zu Vancomycin bei der nosokomialen Pneumonie unter Ausschluss niereninsuffizienter Patienten

In Europa ist Telavancin (VIBATIV) seit 2011 für die Behandlung der nosokomialen Pneumonie einschließlich der Beatmungspneumonie zugelassen, soweit diese durch MRSA ausgelöst wird und keine anderen Alternativen wirksam sind. Darüber hinaus macht die europäische Zulassung eine bedeutsame Einschränkung in der Anwendung von Telavancin, indem Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) nicht mit dieser Substanz behandelt werden sollten. Diese Kontraindikation basiert auf dem erhöhten Letalitätsrisiko für niereninsuffiziente Patienten in den beiden umfangreichen vergleichenden Zulassungsstudien (ATTAIN-Studien). In einer Post-hoc-Analyse wurden die zwei umfangreichen Phase 3 ATTAIN-Studien mit Vancomycin in der Therapie der nosokomialen Pneumonien durch grampositive Erreger unter Ausschluss der niereninsuffizienten Patienten in beiden Studienarmen betrachtet. Insgesamt 1.266 Patienten wurden in diese Analyse eingeschlossen, die insgesamt 84% der beiden ATTAIN-Vergleichsstudien repräsentieren. 579 Patienten (45,7%) umfasste die klinisch auswertbare Patientengruppe, und 423 (33,4%) entsprachen den mikrobiologisch auswertbaren Patienten. 46% der Patienten wurden beatmet, 30% der

Patienten waren über 75 Jahre alt und der mittlere APACHE-II-Score betrug 14,1 in der Telavancin-Gruppe und 14,8 im Vancomycin-Arm. Über 60% der Patienten litten an einer multilobären Pneumonie. Am primären Studienendpunkt zum Tag 28 waren 16,1% in der Telavancin-Gruppe und 16,9% in dem Vancomycin-Arm verstorben. Die Erfolgsraten bei den klinisch auswertbaren Patienten unterschieden sich mit 82,5% für Telavancin und 81,3% für Vancomycin nicht signifikant. Bei der Patientengruppe mit ausschließlich grampositiven Erregern ihrer Pneumonie ergab sich bei Telavancin mit 85% gegenüber 75,2% mit Vancomycin ein nicht signifikanter höherer Therapieerfolg. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in 27,3% unter Telavancin auf im Vergleich zu 23% unter Vancomycin. Von besonderer Bedeutung waren renale Unverträglichkeitsreaktionen, die in 8,8% unter Telavancin beobachtet wurden im Vergleich zu 6,7% unter Vancomycin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Post-hoc-Analyse des Vergleichs von Telavancin (VIBATIV) mit Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.) in der Therapie der nosokomialen Pneumonie in zwei großen Phase-3-Studien unter Ausschluss von höhergradig niereninsuffizienten Patienten ergab keine Unterschiede hinsichtlich des klinischen Erfolges und der Verträglichkeit beider Antibiotika.

TORRES, A. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:1119-1126

Betalaktam-therapie

Betalaktam-Dosierungen bei kritisch kranken Patienten häufig zu niedrig

Die Letalität bedrohlicher Infektionen bei intensivmedizinisch betreuten Patienten hat sich in den letzten Jahren kaum verändert. Neben der zunehmenden Resistenz der verantwortlichen Erreger, insbesondere polyresistenter Enterobakterien, wird auch vermehrt darauf hingewiesen, dass die üblichen Dosierungen der eingesetzten Antibiotika nicht den erwünschten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern entsprechen. In einer prospektiven multizentrischen und multinationalen pharmakokinetischen Punkt-Prävalenzstudie (DALI-Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Patients) wurde diesem Problem hinsichtlich der Dosierung von Betalaktam-Antibiotika bei Intensivpatienten

nachgegangen. Insgesamt 384 Patienten von Intensivstationen aus 68 Krankenhäusern weltweit wurden in die Studie aufgenommen und mittels zweier Blutentnahmen jeweils zur Hälfte des Dosierungsintervalles und am Ende des Dosierungsintervalles wurden die Serumkonzentrationen von Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure (AUGMENTAN u. a.), Ampicillin (AMPICILLIN RATIOPHARM u. a.), Cefazolin (BASOCEF u. a.), Cefepim (MAXIPIME u. a.), Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.), Doripenem (DORIBAX), Meropenem (MERONEM u. a.) und Piperacillin in Kombination mit Tazobactam (TAZOBAC u. a.) bestimmt. Die pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Endpunkte waren $50\% fT_{\geq MHK}$, was definiert wurde als die freie antibiotische Konzentration oberhalb der minimalen Hemmwerte des bekannten oder vermuteten Erregers in der Mitte des Dosierungsintervalls; $100\% fT_{\geq MHK}$ war entsprechend die freie Konzentration des Antibiotikums oberhalb der MHK am Ende des Dosierungsintervalles.

Letztlich konnten 361 Patienten in der Studie ausgewertet werden, von denen 65% Männer waren, das mittlere Lebensalter 61 Jahre betrug, und der APACHE II-Score bei 18 lag. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine normale Nierenfunktion, allerdings wurden 31% der Patienten prophylaktisch mit Betalaktam-Antibiotika behandelt. 41% der Patienten erhielten die Betalaktam-Therapie wegen Lungeninfektionen und 14% wegen intraabdomineller Infektionen. Unter den 248 Patienten mit einer Infektionsbehandlung hatten 58,1% eine klinisch erfolgreiche Therapie; am Tag 30 nach Aufnahme in die Studie waren 21,9% der Patienten verstorben; 40,8% dieser tödlichen Verläufe wurden als infektionsbedingt eingestuft. Die dominierenden Erreger waren in 18% *Pseudomonas aeruginosa* und in 16% *E. coli*. Von den 248 Patienten mit einer Infektionsbehandlung erreichten 16% nicht den erwünschten pharmakokinetischen Endpunkt $50\% fT_{\geq MHK}$, in 32% wiesen diese Patienten kein positives Behandlungsergebnis auf. 67% der Patienten erhielten die Betalaktam-Antibiotika mittels intermittierender Bolusgabe und 33% mittels verlängerter oder kontinuierlicher Infusion. Interessanterweise lag die Zahl der Patienten mit einer Infusionsapplikation und unzureichendem pharmakokinetischem Endpunkt nur bei 7%, während sie auf 20% bei den Patienten anstieg mit einer intermittierenden Therapie. Bezüglich des klinischen Erfolges erwiesen sich in der Multivarianz-Analyse nur ein hoher Apache II-Score, der SOFA-Score und die beiden pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Indizes als signifikant. Der mediane Apache II-Score für Patienten mit positivem Behandlungserfolg lag bei 18, für ein negatives Ergebnis bei 21.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese prospektive multizentrische Studie bei kritisch kranken Patienten mit einer Betalaktam-Antibiotika-Therapie zeigte, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten zu niedrige Dosierungen erhielt. Im Rahmen einer individualisierten antibiotischen Behandlung sollten auch bei dem Einsatz von Betalaktam-Antibiotika vermehrt Kontrollen der Blutkonzentrationen vorgenommen werden.

ROBERTS, J. A. et al.
Clin Infect Dis 2014; 58:1072-1083

Drug Monitoring für β -Laktamantibiotika?

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bei intensivmedizinisch behandelten Patienten häufig zu niedrige Plasmakonzentrationen erreicht werden, wenn β -Laktamantibiotika in Standarddosierungen verabreicht werden. Bis zu vielfach höhere Dosen sind bei einigen Patienten erforderlich, um optimale pharmakologische Indices zu erreichen. Ein *drug monitoring* kann zur Erreichung dieses Ziels sinnvoll sein. In Ghent, Belgien, wurde bei 41 kritisch Kranken untersucht, ob sich mit einer entsprechenden Strategie die Behandlung mit Meropenem (MERONEM u. a.) bzw. Piperacillin / Tazobactam (TAZOBAC u. a.) optimieren lässt. Die Patienten waren ganz überwiegend an einer nosokomial erworbenen Pneumonie erkrankt, ihre Nierenfunktion war nicht eingeschränkt. Die Intensivmediziner gingen bis zur Kenntnis der minimalen Hemmkonzentration des verursachenden Erregers von den Grenzwerten für *P. aeruginosa* aus: 16 mg/l für Piperacillin/Tazobactam und 2 mg/l für Meropenem. Als Ziel der Dosisanpassung wurden in dieser Studie vierfach höhere Talkonzentrationen von >64 mg/l (Pip/Taz) bzw. >8 mg/l (Meropenem) angestrebt. Der pharmakologische Index $100\% fT_{>4MHK}$ wurde als primäres Ziel definiert. Das bedeutete, dass während des gesamten Dosierungsintervalls die Konzentration des freien, nicht-proteingebundenen (*f*) Wirkstoffes mindestens vierfach oberhalb der angenommenen minimalen Hemmkonzentration liegen sollte. Darüber hinaus wurden die Daten hinsichtlich des Endpunkts $100\% fT_{>MHK}$ analysiert. Bei der Hälfte der Patienten wurde die Dosis auf der Grundlage der Spiegelbestimmungen angepasst, bei den anderen wurde nach den Standardregeln des Krankenhauses verfahren.

Alle Patienten erhielten zunächst eine Initialdosis von 1,0 g Meropenem oder 4,0 / 0,5 g Piperacillin/Tazobactam als halbstündige Infusion. Direkt anschließend wurde eine verlängerte Infusion mit einem der beiden

Antibiotika in gleicher Dosierung über drei Stunden mit einer Infusionspumpe gegeben. Dies wurde alle sechs (Pip/Taz) bzw. alle acht Stunden (Meropenem) wiederholt. Zu Beginn wurde das Ziel $100\%fT_{>4MHK}$ bei keinem der mit Meropenem behandelten Patienten erreicht und nur bei jedem fünften Pip/Taz-Patienten. Der weniger strikte Endpunkt, $100\%fT_{>MHK}$, wurde bei 46% der Meropenem- und 71% der Pip/Taz-Patienten erreicht. In der Interventionsgruppe musste bei 16 Patienten die Dosierung angepasst werden, in 11 Fällen reichte eine häufigere Verabreichung ohne Erhöhung der Einzeldosis aus. Bei vier Patienten in der Kontrollgruppe kam es zum Therapieversagen, in der Interventionsgruppe war dies bei zwei Patienten der Fall. Angesichts der kleinen Gruppengrößen war der Unterschied statistisch jedoch nicht signifikant ($p=0,41$). Bei fünf (Kontrolle) bzw. einem Patienten (Intervention) war der Erreger am Tag 7 der Studie noch nachweisbar ($p=0,09$).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein Drug Monitoring erwies sich als nützlich, um die Therapie mit Piperacillin / Tazobactam (TAZOBAC u.a.) und Meropenem (MERONEM u.a.) zu optimieren. Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten mit normaler Nierenfunktion waren die empfohlenen Standarddosierungen häufig zu niedrig. Es bleibt nachzuweisen, ob die angepasste Dosierung zu besseren klinischen Resultaten führt. Es muss ebenfalls bedacht werden, dass die Ergebnisse sicher nicht repräsentativ für alle Patienten auf Intensivstationen sind.

DE WAELE, J.J. et al.
Intensive Care Med. 2014; 40:380 - 387

Clostridium difficile-Infektionen

Antibiotika und nosokomial erworbene Clostridium difficile-Infektionen

Clostridium difficile ist die führende infektiologische Ursache für im Krankenhaus erworbene Diarrhöen und verursacht in den USA Kosten von mehr als drei Milliarden US-Dollar pro Jahr. Infektionen durch C. difficile werden durch Faktoren verursacht, die zu einer Veränderung der bakteriellen Darmflora führen, unter denen Antibiotika eine bedeutsame Rolle einnehmen. Die Inzidenz von C. difficile-Infektionen (CDI) in den westlichen Industrienationen ist seit

dem Jahr 2002 deutlich angestiegen mit dem vermehrten Auftreten des Stammes NAP1/RTO27. Zwar kommt es auch außerhalb des Krankenhauses zu einem Anstieg von CDI, jedoch entfallen 70 bis 80% der Infektionen auf nosokomial erworbene Erkrankungen.

In einer Metaanalyse wurden Publikationen zu dem angesprochenen Zusammenhang zwischen Antibiotika und Induktion von CDI in dem Zeitraum von 2002 bis 2012 analysiert. Insgesamt 569 Publikationen wurden in diesen Jahren identifiziert, von denen 14 letztlich die strengen Einschlusskriterien erfüllten. Darunter waren 13 Fallkontrolluntersuchungen und eine Kohortenstudie; die Ergebnisse von insgesamt 15.938 Patienten wurden in diesen Studien analysiert. Zehn Untersuchungen stammten aus Nordamerika, drei aus Europa und eine aus Australien, die in dem Zeitraum zwischen 1996 bis 2009 durchgeführt worden waren. Sämtliche Studien schlossen symptomatische Patienten mit einem positiven C. difficile-Test ein, wobei das häufigste diagnostische Verfahren der Nachweis von Toxin A/B in einem ELISA-Test war. Die Qualität der Studie wurde als hoch bei sieben Publikationen eingestuft, mittelmäßig für sechs weitere Studien und mäßig für eine Untersuchung. Analysiert wurde der Effekt von neun wichtigen Antibiotikagruppen im Vergleich zu Kontrollpatienten ohne Diarrhö.

Generell konnte nachgewiesen werden, dass die Gabe von Antibiotika mit einem 60-prozentigen erhöhten Risiko, eine CDI zu entwickeln, verbunden war im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne Antibiotika-Behandlung. Allerdings bestanden erhebliche Unterschiede bezüglich des Risikos für eine CDI unter den einzelnen Antibiotikaklassen. Das höchste Risiko wurde bei den Drittgenerations-Cephalosporinen gefunden ($OR=3,20$), gefolgt von Clindamycin ($OR=2,86$), Zweitgenerations-Cephalosporinen (2,23), Viertgenerations-Cephalosporinen (2,14), Carbapenem-Antibiotika (1,84), Trimethoprim/Sulfonamide (1,78), Fluorchinolone (1,66) und Penicillin-Kombinationen (1,45). Bei den Antibiotikagruppen der Aminoglykoside, Tetracycline oder Makrolide konnte kein erhöhtes Risiko für eine CDI registriert werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Das höchste Risiko für nosokomial erworbene Clostridium difficile-Infektionen besteht bei Cephalosporinen und Clindamycin (SOBELIN u.a.). Die Bedeutung von Fluorchinolonen in diesem Zusammenhang sollte nicht zu hoch bewertet werden, da CDI-Ausbrüche mit diesen Substanzen vorwiegend beschrieben wurden bei Beteiligung des Fluorchinolon-resistenten Epidemiestammes NAP1/RTO27.

SLIMINGS, C., RILEY, T. V.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:881-891

Risikofaktoren für nosokomiale Clostridium difficile-Infektionen in US-Krankenhäusern

Die deutliche Zunahme von Clostridium difficile-Infektionen (CDI) in den letzten zehn Jahren stimuliert die vermehrte Suche nach Risikofaktoren sowohl auf der Patienten- wie auch auf der Krankensebene. In der vorliegenden Studie aus den USA wurden von 64 Universitätskrankenhäusern im Jahre 2009 die Daten von 5.967 Patienten mit CDI verglichen mit den Daten von 8.167 Kontrollpatienten. Die Anzahl der nosokomialen CDI-Fälle bewegte sich zwischen 19 und 364 in den teilnehmenden Krankenhäusern. Zumeist waren internistische Abteilungen mit 20%, allgemeinchirurgische Abteilungen (16%) sowie urologische Abteilungen (14%) und kardiovaskuläre Abteilungen (13%) betroffen. 44% der erkrankten Patienten waren über 65 Jahre alt im Vergleich zu 56% der Kontrollpatienten. Die häufigste Krankenhausmedikation waren Protonenpumpenhemmer, die von 76,3% der CDI-Patienten und von 66,5% der Kontrollgruppe eingenommen wurden.

Das am häufigsten angewandte Antibiotikum war intravenös verabreichtes Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.), welches bei 69,1% der CDI-Patienten und bei 45,4% der Kontrollen appliziert wurde. In einer logistischen Regressionsanalyse stellte sich heraus, dass folgende Medikamente am häufigsten eine CDI im Krankenhaus verursachten: Anti-MRSA-Antibiotika ($OR: 1,38$), Dritt- oder Viertgenerations-Cephalosporine ($OR: 1,75$), Carbapenem-Antibiotika ($OR: 1,60$), Betalaktam/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen ($OR: 1,49$), Vancomycin ($OR: 1,73$) und Protonenpumpenhemmer ($OR: 1,43$). Die Risikofaktoren, die mit einer signifikant erniedrigten Manifestation einer nosokomialen CDI verbunden waren, betrafen Clindamycin (SOBELIN u.a.) ($OR: 0,74$) und Makrolide ($OR: 0,88$).

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen nordamerikanischen krankenhauserorientierten Studie zu den Risikofaktoren von nosokomialen Clostridium difficile-Infektionen konnten als Risikofaktoren insbesondere die Gabe von Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.), Dritt- und Viertgenerations-Cephalosporinen, Carbapenemen und Protonenpumpeninhibitoren identifiziert werden.

Pakyz, A. L. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:1127-1131

Resistenz

Bedrohliche globale Resistenzentwicklung von Gonokokken

Neisseria gonorrhoeae ist der Erreger der Gonorrhö. Im Jahre 2008 schätzte die WHO die Zahl der globalen Gonorrhö-Infektionen auf 106 Millionen. Seit der ersten wirksamen Therapie dieser Infektion mit Sulfonamiden vor über 70 Jahren ist es bei den nachfolgenden Therapiemöglichkeiten mit Penicillinen und Fluorchinolonen zu beträchtlichen Resistenzproblemen gekommen. Anfang 1980 wurden die Fluorchinolone als außerordentlich wirksame Therapie – insbesondere Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) – in die Therapie eingeführt; jedoch schon in den frühen 1990er Jahren kam es zu Mutationen in den *gyrA*- und *parC*-Genen der Erreger, welche zu einer Chinolon-Resistenz führen. In Europa und Nordamerika erwiesen sich viele Gonokokken als resistent gegen Fluorchinolone seit Beginn des 21. Jahrhunderts. Seit dieser Zeit wurde vermehrt eine Therapie mit Drittgenerations-Cephalosporinen vorgenommen, wobei primär Cefixim (CEPHORAL) eingesetzt wurde. Im Jahre 2001 wurde erstmals in Japan über Cefixim-resistente Gonokokken berichtet und die Therapie auf parenterale Cephalosporine, insbesondere Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.), umgestellt. Allerdings wurde in den letzten Jahren vermehrt über Mutationen in dem penicillinbindenden Protein 2 (PBP-2) der Gonokokken berichtet mit Veränderungen an der Aminosäureposition 501, was eine verminderte Sensibilität gegenüber Ceftriaxon verursachte. Einige dieser Stämme weisen typischerweise eine Multiresistenz auf, und in den letzten zwei Jahren wird über sogenannte XDR N. gonorrhoeae-Stämme berichtet, die vermehrt bei Prostituierten und homosexuellen Männern nachgewiesen wurden.

Alternative Behandlungsansätze mit Spectinomycin (TROBICIN – in Deutschland nicht im Handel), Einmalapplikationen von Gentamicin (REFOBACIN u. a.) sowie mit Azithromycin (ZITHROMAX u. a.) waren zumeist mit schnellen Resistenzentwicklungen verbunden, oder aber es fehlten Studien zur Wirksamkeit bei der genitalen Gonorrhö und bei oropharyngealen Infektionen. In einigen Ländern, wie z. B. Großbritannien und den USA werden neuerdings Kombinationsbehandlungen empfohlen. Diese bestehen in der Gabe von 500 mg Ceftriaxon intramuskulär in Kombination mit einer Einmaldosis von 1 g Azithromycin (Großbritannien). Die zentrale Gesundheitsbehörde in den USA (CDC) empfiehlt eine niedrigere Dosis von intramuskulärem Ceftriaxon mit 250 mg in Kombination

mit einer Einmaldosis von 1 g Azithromycin oder einer oralen Doxycyclin-Gabe von zweimal 100 mg täglich über sieben Tage. Weitere Therapieoptionen in den USA sind eine Einmaldosis von 2 g Azithromycin oral in Kombination mit einer einmal intramuskulären Gabe von 240 mg Gentamicin oder eine einmal orale Verabreichung von 320 mg Gemifloxacin (in Deutschland nicht im Handel). Die Ergebnisse dieser Studien liegen zurzeit nur in Abstract Form vor, erbrachten jedoch positive Resultate in über 99,5 % der Patienten.

FOLGERUNG DES AUTORS: Weltweit ist eine bedrohliche Zunahme von multiresistenten Gonokokken zu beobachten. Zurzeit wird als wirksame Therapie die Kombination von hochdosiertem Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.) - 500 mg intramuskulär - mit Azithromycin (ZITHROMAX u. a.) als einmalige Ein-Gramm-Einnahme empfohlen. Neue wirksame Antibiotika sollten dringlich entwickelt werden, um eine wirksame Therapie auch in Zukunft zu gewährleisten.

LEWIS, D. A.
Curr Opin Infect Dis 2014; 27:62-67

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

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!