

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

JANUAR - FEBRUAR 2016 - 37. JAHRGANG

Übersicht

Höhen und Tiefen in der Infektiologie der letzten 25 Jahre

Vor über 50 Jahren hat der Direktor der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (CDC) die Prophezeiung gewagt, dass im Jahr 2000 Infektionskrankheiten keine Rolle mehr spielen würden. Ein Rückblick auf die letzten 25 Jahre demonstriert deutlich, dass das Gegenteil eingetreten ist, und Infektionskrankheiten mit ihren vielen epidemiologischen, therapeutischen, präventiven und mikrobiologischen Problemen eher an Bedeutung zugenommen haben. In dieser ersten Ausgabe der Zeitschrift für Infektionstherapie, die bis 2015 unter dem Namen „Zeitschrift für Chemotherapie“ erschien, werden daher die positiven und negativen Aspekte der Infektiologie in der Zeitspanne der letzten 25 Jahre betrachtet.

Therapeutische Fortschritte

In der Entstehung von gastroduodenalen Ulzera spielt die **Helicobacter pylori-Infektion** neben dem Gebrauch von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen und hypersekretorischen Erkrankungen eine dominierende Rolle.^{1,2} Im Jahr 1993 wurde eine wegweisende Studie über die Therapie dieser Infektion mit einer Kombination aus zwei Antibiotika plus einem H₂-Antihistaminikum publiziert.³ Inzwischen sind zahlreiche neue Kombinationen wegen der sich allmählich ausbildenden Resistenzen gegen die vorwiegend verschriebenen Arzneimittel, wie Metronidazol (CLONT u.a.), Clarithromycin (KLACID u.a.) und Amoxicillin (diverse Generika) eingesetzt worden; prinzipiell besteht aber kein Zweifel, dass eine der häufigsten Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes mikrobiell ausgelöst wird und erfolgreich mit Antibiotika in Kombination behandelt

Inhalt

1-2016

Übersicht

- Höhen und Tiefen der Infektiologie Seite 1-4

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (6)

- Mikrobiome Seite 3

Neueinführung

- Ceftolozan/Tazobactam Seite 4-6

Antibiotika Renaissance

- Fosfomycin Seite 6-7

Prävention

- Transrektale Prostatabiopsie – welche Antibiotika? Seite 7
- Candida-Prophylaxe bei schweren abdominalen Notoperationen? Seite 7
- Konjugierte Pneumokokkenvakzine und nasale Kolonisation Seite 7-8
- Weniger Pneumonien ohne Steroid-Inhalationen Seite 8

Resistenz

- Welche Antibiotika bei Carbapenemase-produzierenden Erregern? Seite 8-9
- Plasmid-gebundene Chinolon-Resistenz bei E. coli Seite 9
- Aspergillus fumigatus immer resistenter Seite 9
- Plasmid-kodierte, übertragbare Colistin-Resistenz Seite 9-10

Mittel der Wahl

- Urogenitale Chlamydien-Infektion – welche Antibiotika? Seite 10

werden kann. (vgl. Heft 2, 2007; www.infektio.de, Archiv)

In den letzten zwei Jahrzehnten ist es zu einer dramatischen Änderung in der Behandlung der **HIV-Infektion** gekommen. Erstmals wurde im Juli 1996 - anlässlich des 11. Internationalen AIDS-Kongresses in Vancouver - über die Erfolge der kombinierten antiretroviralen Therapie (ART) berichtet. Der entscheidende Fortschritt wurde durch die Kombination von Nukleosid-Analoga mit einem Protease-Inhibitor erzielt. Es wird geschätzt, dass in den Jahren zwischen 2000 und 2014 mehr als 7,8 Millionen Todesfälle durch die kombinierte Therapie vermieden werden konn-

ten.³ Die Entwicklung einer Einmal-dosis-therapie für HIV-infizierte Patienten erhöht deren Compliance und damit auch die vielfach belegten Aussichten auf eine normale Lebenserwartung. Die akut einsetzbare präexpositionelle prophylaktische Einnahme einer Kombination aus Tenofovir und Emtricitabin (TRUVADA) bewirkt eine signifikante Verhinderung einer HIV-Infektion.⁴ Gegenwärtig erhalten 15 Millionen Menschen täglich eine antivirale Behandlung. Leider gibt es bisher noch keine wirksame Impfung gegen HIV, an der Entwicklung wird aber intensiv geforscht. (vgl. Heft 4, 2013; www.infektio.de, Archiv) Weltweit sind 130 bis 150 Millionen Men-

schen mit dem **Hepatitis C-Virus** infiziert. Sehr häufig sind Folgeerkrankungen, wie chronische Hepatitis, Leberzirrhose und Leberkarzinom. In den letzten Jahren sind Ribavirin (REBETOL u. a.)- und Interferon (INTRON u. a.)-freie Behandlungen mit neuen antiviral wirksamen Substanzen entwickelt worden, die mit einer Tablette täglich über 12 Wochen die Hepatitis C-Infektion beseitigen.⁵ Die sehr hohen Kosten einer solchen Therapie sind insbesondere für die Entwicklungsländer eine erhebliche Hürde, jedoch konnte in Großbritannien eine pharmako-ökonomische Analyse für Sofosbuvir (SOVALDI) unter Berücksichtigung der Folgeerkrankungen sowie der Krankheitskomplikationen mit notwendiger Lebertransplantation eine Kosteneffektivität nachweisen.⁶

Prävention

Wirksame Impfstoffe und verbesserte Impfraten haben bei einigen Infektionserkrankungen zu erfreulichen Ergebnissen geführt.

In einer Mitteilung der Polio Global Eradication Initiative wurde im August 2014 darauf hingewiesen, dass auf dem gesamten afrikanischen Kontinent ein Jahr lang keine **Poliovirus-Erkrankung** aufgetreten war. Im März 2014 waren zehn Länder in Südostasien Polio-frei und insgesamt reduzierte sich die Inzidenz um mehr als 99% seit der globalen Polioeradikationskonferenz im Jahr 1988. Nur noch in zwei Ländern (Pakistan und Afghanistan) wurden vereinzelt Polio-Erkrankungen bis zum September 2015 gemeldet; allerdings traten im Laufe des September 2015 eine Erkrankung in Mali und zwei neue Fälle in der Ukraine auf. Insgesamt ist die Polioimpfung jedoch ein außerordentlich erfolgreiches Präventionsprogramm.

Weltweit verursachten **Rotavirusinfektionen** 453.000 kindliche Todesfälle vor der Einführung der Vakzination. Durch die Rotavirusimpfung z.B. in den USA im Jahr 2006 konnten dort 40.000 bis 50.000 Krankenhauseinweisungen von Kindern verhindert werden.

Eine neue Konjugatvakzine gegen **A-Meningokokken** wurde im Jahr 2010 in der Subsahararegion in Afrika mit großem Erfolg eingesetzt. Dieses Gebiet umfasst die Länder von Senegal im Westen bis Äthiopien im Osten, den sogenannten Meningitisgürtel. Im Jahr 2013 nach einem Ausbruch von Meningokokken-Infektionen durch die Serum-Grup-

pe B in den USA wurde eine neue Vakzine für Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 10 und 25 Jahren entwickelt und im Jahr 2015 von der FDA registriert.

Vor zehn Jahren wurde in den westlichen Industrieländern der erste Impfstoff gegen das **humane Papillomavirus (HPV)** für Mädchen und Frauen im Alter zwischen 9 und 26 Jahren zugelassen. Dieser Impfstoff schützt vor einer Infektion durch Papillomaviren, die verantwortlich sind für Zervixtumore, aber auch für anogenitale Warzen und viele andere Karzinome. In den USA verminderte sich die HPV-Inzidenz zwischen 2003 und 2010 signifikant von 11,5% auf 5,1%, wie eine Untersuchung von Mädchen im Alter von 14 bis 19 Jahren zeigte.⁷ Im Dezember 2014 wurde eine neue **neunvalente HPV-Vakzine** (GARDASIL) eingeführt, die neben den vier bisher in den Impfstoffen enthaltenen Typen 6, 11, 16 und 18 noch zusätzlich fünf weitere Risikotypen (31, 33, 46, 52 und 58) enthält.

Im Jahre 2000 kam die erste konjugierte, zunächst **siebenvaleente Pneumokokkenvakzine** in den USA zur Anwendung bei Kleinkindern. In mehreren Studien konnte eine präventive Wirkung dieser Impfung gegenüber invasiven Pneumokokkeninfektionen, verursacht durch die Serotypen des Impfstoffes, mit 96% bei gesunden Kindern und mit 81% bei Kindern mit Grunderkrankungen nachgewiesen werden.^{8,9} Auch zehn Jahre nach der Einführung des konjugierten Impfstoffes mit Erweiterung auf 13 Serotypen wird unverändert eine hohe Effektivität und zusätzlich auch eine Verminderung von Antibiotika-resistenten Pneumokokken registriert.¹⁰ In den USA und Kanada konnten die Infektionen durch Impferotypen in der Gesamtbevölkerung um 94% reduziert werden, nachdem die Impfung für Kleinkinder eingeführt worden war und damit die Infektionskette von Kleinkindern zu Erwachsenen unterbrochen wurde. Diese Schutzwirkung auf Bevölkerungsniveau (Herdenimmunität) führte zu einer deutlichen Verminderung der Gesamtinzidenz invasiver Pneumokokken-Infektionen. Allerdings werden die bisher noch auftretenden Infektionen nahezu ausschließlich durch Serotypen hervorgerufen, die nicht in dem 13-valenten Impfstoff enthalten sind.¹¹ Erstmals wurde auch eine umfangreiche prospektive Doppelblindstudie bei 84.496 Erwachsenen im Alter von über 65 Jahren in den Niederlanden zur Wirksamkeit eines konjugierten Pneumokokkenimpf-

stoffes bei älteren Menschen durchgeführt und publiziert. Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf einen hochsignifikanten Effekt der konjugierten Vakzine gegen invasive Pneumokokken-Infektionen hin und auf einen mittelgradigen Schutzeffekt (45%) gegen nicht-invasive Pneumokokken-Pneumonien, verursacht durch die Serotypen in der Vakzine. Derartige Studien und Wirkungsnachweise fehlten bei den bisher eingesetzten nicht konjugierten Polysaccharid-Impfstoffen mit 23 Serotypen.¹²

Bedeutung neue und alte Infektionskrankheiten

Im Spätsommer 1999 kam es zu einem Enzephalitis-Ausbruch in New York durch **Westnilviren**, der zur Krankenhausaufnahme von 50 Patienten führte, von denen sieben verstarben. Dieser Ausbruch war die erste Infektions-Manifestation durch diesen Erreger in den westlichen Industrieländern und war gefolgt von Erkrankungen in Kanada, Israel und Griechenland.

Im November 2002 verbreitete sich von China aus ein weiteres neues Virus, welches mehr als 8.000 Erkrankungen zur Folge hatte und als **SARS-Virus** benannt wurde (**Severe Acute Respiratory Syndrome**). Unter den westlichen Industrieländern war Kanada das am häufigsten betroffene Land mit 251 Erkrankungen und 44 tödlichen Verläufen. Insgesamt verstarben weltweit 774 Patienten, was einer Letalitätssrate von 9,6% entsprach.

Eine uralte Infektionskrankheit, die **Cholera**, war eigentlich als eliminiert betrachtet worden. Im Oktober 2010, einige Monate nach einem schweren Erdbeben in Haiti, kam es zu einem gewaltigen Ausbruch der Cholera mit 470.000 Patienten, von denen 6.631 verstarben. Als Ursache dieses Ausbruchs wurde vermutet, dass ein afrikanischer Mitarbeiter der Vereinten Nationen (UN) den Erreger nach Haiti importiert hatte.¹³

Eine weitere neue, epidemisch auftretende Viruserkrankung war **MERS (Middle East Respiratory Syndrome)**, welche nach virologischen Untersuchungen primär von infizierten Dromedaren auf den Menschen übertragen wird und sich danach von Mensch zu Mensch weiter ausbreitet. MERS wurde erstmals im Jahre 2012 in Saudi-Arabien beobachtet und ist seitdem in vielen anderen Ländern diagnostiziert worden. Die Mehrzahl der MERS-Coronavirus-infizierten Patienten

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (6)

Analyse mikrobieller Populationen (Mikrobiom)

Bakterielle Biofilme bei Mensch, Tier und Pflanze bilden einen physiologischen Schutz gegen das Eindringen von pathogenen Mikroorganismen. Die Gesamtheit der Mikroorganismen innerhalb eines Ökosystems (z.B. Dickdarm) wird als Mikrobiom bezeichnet. Kommt es zur Störung z.B. durch die Gabe von Antibiotika in der Zusammensetzung eines solchen Biofilms, dann können pathogene Mikroorganismen einen neuen Biofilm bilden, der ihr Überleben sichert und letztendlich zu einer manifesten Erkrankung wie bakterieller Vaginose, pseudomembranöser Kolitis oder einer Beatmungs-assoziierten Pneumonie führen kann. Ein Beispiel für die Bedeutung eines „normalen“ Mikrobioms ist der Schutz vor einer experimentell verursachten *H. ducreyi*-Infektion durch eine bestimmte Zusammensetzung der Hautflora [*Actinobacteria* (grampositive Bakterien einschließlich *Propionibacterium* Spezies)].¹

Neue technische Möglichkeiten erlauben die Analyse des komplexen Zusammenspiels einzelner Bakterienarten innerhalb einer mikrobiellen Population. Die Zusammensetzung des Mikrobioms - beispielsweise des Dickdarms mit kultivierbaren und nicht kultivierbaren Bakterien - erfolgt durch DNA-Sequenzierung; sie erfolgt bei kultivierbaren Zellen über die 16S-ribosomale RNA (16SrRNA), heute durch die Sequenzierung des gesamten Metagenoms (*whole metagenome sequencing*, WMS). WMS beschreibt, welche taxonomischen Kategorien in einer Probe vorhanden sind. Hierüber können beispielsweise Vergleiche zwischen Individuen mit Normalgewicht und Übergewicht über die Zusammensetzung der Darmflora durchgeführt werden. So überwiegen bei normalgewichtigen Personen Bakterien aus der Gruppe *Bacteroides* (gramnegative Bakterien wie *Prevotella* oder *Bacteroides*) gegenüber *Firmicutes* (grampositive Bakterien wie *Staphylococcus* Spezies).^{2,3,4,5}

Eine weitere Analyse-Ebene ist die Charakterisierung der metabolischen und funktionellen Prozesse. Hierbei wird nach bekannten oder potenziellen Genen gesucht, welche metabolische Prozesse wie den Abbau komplexer Kohlenhydrate steuern. Dies wird ergänzt durch eine Untersuchung transientscher Eigenschaften, d.h. welche Gene werden in welchem Maß über die Quantifizierung

mikrobieller mRNA exprimiert (metatranscriptomics). Zusätzlich werden Metabolite (metabolomics) und Proteine (metaproteomics) erfasst. Mit diesen Instrumenten wird es möglich, nicht kultivierbare oder seltene Mikroorganismen zu detektieren, Unterschiede im Mikrobiom gesunder und erkrankter Personen oder den Einfluss bestimmter Metabolite zu analysieren. So besteht ein Zusammenhang zwischen der Produktion von Fucose (Hexose) durch *Bacteroides thetaiotaomicron*, einem natürlichen Bewohner des menschlichen Intestinaltrakts, und einer Infektion durch enterohämorrhagische *Escherichia coli*-Stämme.^{6,7} Weitere Beispiele für den Einfluss einer veränderten Darmflora auf den Menschen sind die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1⁸ bzw. das Auftreten einer Insulinresistenz,⁹ chronisch entzündlicher Darmerkrankungen,^{10,11} Entstehung kolorektaler Karzinome^{12,13} oder Übergewicht.

Auch unter therapeutischen Gesichtspunkten wird eine genaue Kenntnis des Mikrobioms bedeutsam. Die Implantation einer gesunden Darmflora (*fecal microbiota transplantation*, FMT) beispielsweise bei Colitis ulcerosa^{14,15} oder Rezidiven einer *Clostridium difficile*-Infektion erweist sich als interessante und vielversprechende Alternative zu etablierten Therapieschemata. Erstmals wurde die FMT bei Patienten mit pseudomembranöser Kolitis im Jahre 1958 beschrieben¹⁶, inzwischen sind in jüngster Zeit zu diesem therapeutischen Vorgehen zahlreiche Publikationen erschienen.^{17,18,19,20,21} Zur Vermeidung von Komplikationen beim Empfänger durch Erkrankungen des Donors sind eine Reihe von Ausschlusskriterien, insbesondere potenziell übertragbare Erkrankungen, vorgeschlagen worden.²² Der Einsatz von WMS zum Screening des Donors nicht nur auf das Vorkommen potenziell pathogener Mikroorganismen sondern auch hinsichtlich einer optimalen Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms sowie die Therapiekontrolle beim Empfänger könnte eine FMT sicherer und noch effektiver machen.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (6)“).

entwickelt eine schwere akute respiratorische Insuffizienz verbunden mit Fieber, Husten und starker Luftnot.¹⁴ Bis zum Februar 2015 hat die WHO insgesamt 971 labormäßig bestätigte menschliche Infektionen mit dem MERS-CoV erhalten, von denen mindestens 356 tödlich verlaufen sind.¹⁵

Im März 2014 wurde die WHO erstmals über einen **Ebola-Ausbruch** in Guinea informiert. Molekularbiologische Untersuchungen identifizierten das Zaire-Ebola-Virus (EBOLV) als ursächlichen Erreger. Dieser Ausbruch erfasste bis Mitte 2015 insgesamt zehn Länder, wobei insbesondere neben Guinea auch Sierra Leone und Liberia betroffen waren. 27.000 Personen erkrankten an dem Ebola-Virus und mehr als 11.000 verstarben an der Infektion. Die Ausbreitung der Er-

krankung in West-Afrika erwies sich als außerordentlich schwierig zu kontrollieren, da eine sehr hohe Kontagiosität bestand und die notwendigen hygienischen Maßnahmen erst mit Nachdruck durchgesetzt werden mussten.^{16,17} Dieser Ausbruch belegt, dass auch heute noch gefährliche, schwer zu beherrschende Infektionsprobleme, insbesondere in den Entwicklungsländern auftreten können, und aus diesem Grund eine kontinuierliche globale Überwachung und schnelle Reaktion notwendig sind.

Resistenz

Seit über 70 Jahren werden Antibiotika in der Infektionstherapie eingesetzt, wobei in den ersten 50 Jahren ständig neue Antibiotika zur Verfügung standen. Dies führte dazu, dass über 90% aller bakte-

riellen Infektionen ohne exakte Kenntnis des Erregers antibiotisch behandelt wurden, da die mikrobiologische Diagnostik nicht parallel adäquat entwickelt und genutzt wurde. Hieraus entstand ein erheblicher mikrobieller Selektionsdruck, der in den letzten 20 Jahren zu beträchtlichen Resistenzen geführt hat. **Methicillin-resistente S. aureus-Stämme (MRSA)** traten bereits vor etwa 50 Jahren auf, durch den verbreiteten Einsatz von Cephalosporinen und Fluorchinolonen kam es jedoch seit Mitte der 90er Jahre zu einem deutlichen Anstieg dieser Staphylokokken-Populationen. Neuere epidemiologische Untersuchungen in Deutschland deuten darauf hin, dass es in den letzten 25 Jahren zu einem Anstieg von MRSA von zunächst ein bis fünf Prozent bis zuletzt auf 20 bis 22 Prozent gekommen ist, wobei allerdings durch

strengere hygienische Kontrollmaßnahmen in den letzten Jahren wieder ein geringer Abfall zu verzeichnen ist.¹⁸ Erfreulicherweise stehen zur Behandlung von MRSA-Infektionen heute mehrere ältere, aber auch neu entwickelte Antibiotika zur Verfügung, so dass bei entsprechender frühzeitiger Erregerdiagnostik immer auch eine wirksame Therapie vorgenommen werden kann. (vgl. Heft 3, 2015; www.infektio.de, Archiv)

Wesentlich problematischer ist die Resistenzsituation **bei gramnegativen Erregern**, wie Enterobakterien und Pseudomonas Spezies. Wie bedeutsam diese Resistenzprobleme sich auf Intensivstationen darstellen, wurde in der EURO-BACT-Studie sichtbar. In diese prospektive Studie wurden 1.156 Patienten von 162 Intensivstationen in 24 europäischen Ländern eingeschlossen und die Ätiologie der bei ihnen nachgewiesenen Sepsis untersucht. Unter den monomikrobiellen Infektionen (1.016) mit positiven Blutkulturen dominierten mit ca. 60% gramnegative Bakterien. Führend waren Acinetobacter-, Klebsiella- und Pseudomonas Spezies mit jeweils etwa 12% sowie E. coli (7,4%). Eine Carbapenem-Resistenz wurde bei 69% der Acinetobacter Spezies, bei 38% der Klebsiella pneumoniae und bei 37% der Pseudomonas Spezies nachgewiesen. Fast jeder zweite Patient (47%) erhielt keine adäquate antimikrobielle Therapie in den ersten 24 Stunden und die Letalität am Tag 28 betrug in dieser Studie 35,7%.¹⁹ Gegen das bei Carbapenem-Resistenz vermehrt eingesetzte, bereits seit langem bekannte Antibiotikum Colistin (COLISTIMETHAT) besteht inzwischen auch zunehmende Resistenz. Die Häufigkeit der Resistenz liegt nach neueren Daten aus Griechenland und den USA zwischen 5 und 30%, insbesondere bei Acinetobacter baumannii.²⁰ Für Infektionen mit derartigen **polyresistenten gramnegativen Erregern** - vorwiegend bei Risikopatienten auf Intensivstationen - stehen keine wirksamen Antiinfektiva mehr zur Verfügung und vermehrt sterben Patienten an nicht mehr behandelbaren Infektionen. Dieses Problem ist wissenschaftlich und auch politisch erkannt, aber die bisherigen Anstrengungen haben nicht zu therapeutisch relevanten Ergebnissen in der klinischen Praxis geführt.

Mikrobiom

Ein erwachsener Mensch beherbergt im Darm ungefähr 100 Milliarden Bakterien und dieses Mikrobiom umfasst

90% der menschlichen Körperzellen. Das menschliche Genom enthält ungefähr 22.300 Gene. Im Gegensatz hierzu verfügen sämtliche Bakterienspezies des Mikrobioms über 3 Millionen Gene. Das menschliche Mikrobiom kann definiert werden als die **Gesamtrate der Mikroorganismen, die sich innerhalb und auf dem Körper befinden und deren Interaktion mit der Umwelt**. Dieses Mikrobiom kann betrachtet werden als ein neues „Organ-System“; seine Existenz und seine Beiträge zur menschlichen Gesundheit und zu Erkrankungen haben nach der Erstbeschreibung durch Lederberg zu einer rasanten Kenntniszunahme basierend auf modernen molekularbiologischen Methoden geführt.^{21,22} Die Entwicklung des intestinalen Mikrobioms wird beeinflusst durch Interaktionen zwischen der Ernährung und Umwelt sowie wirt- und erregerassoziierten Faktoren. Dieses Mikrobiom weist darüber hinaus eine fundamentale Rolle auf in der Entwicklung der Wirtsimmunität.²³ Ein infektiologisch therapeutisch bedeutsamer Ansatz, basierend auf den zunehmenden Erkenntnissen im Rahmen der Erforschung des Mikrobioms, ist die Anwendung der Stuhltransplantation bei rezidivierenden bzw. Antibiotika-resistenten Clostridium difficile-Infektionen. Dieses therapeutische Konzept wird immer mehr verfeinert und hat ganz eindeutig zu einer verminderten Letalität bei kompliziert verlaufenden C. difficile-Infektionen beigetragen.²⁴

ZUSAMMENFASSUNG: Die Infektiologie ist mit ihren zahlreichen epidemiologischen, pathogenetischen, präventiven und therapeutischen Aspekten ein enorm vielfältiger und herausfordernder Teil der Medizin im 21. Jahrhundert. Infektionen stellen unverändert eine große Herausforderung weltweit für die Gesundheitssysteme dar. Die Verbesserung der diagnostischen Methoden zum schnellen Nachweis der Erreger beim individuellen Patienten, das bessere Verständnis des Mikrobioms des Menschen und die Entwicklung neuer wirksamer Arzneistoffe gegen Infektionen durch polyresistente gramnegative Erreger sind die dringendsten Aufgaben der infektiologischen Forschung.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite (www.infektio.de).

Neueinführung

Ceftolozan - ein neues Cephalosporin in Kombination mit Tazobactam

Ceftolozan ist ein neues β -Laktamantibiotikum mit hoher Pseudomonas-Aktivität, das als erstes Cephalosporin in fixer Kombination mit einem β -Laktamase-Inhibitor in den Handel kommt. Unter dem Namen ZERBAXA ist es seit einigen Monaten zur intravenösen Infusion verfügbar. Das Arzneimittel enthält neben 1,0 g Ceftolozan auch 0,5 g Tazobactam.¹ Tazobactam war bisher nur als Kombinationspartner von Piperacillin unter dem Handelsnamen TAZOBAC verfügbar (vgl. Heft 1 / 1994, www.infektio.de, Archiv). Vor dem Hintergrund der zunehmenden bakteriellen Resistenz durch β -Laktamase ist es mittlerweile sinnvoll, nicht nur Penicilline sondern auch Cephalosporine mit einem Schutz vor diesen inaktivierenden Enzymen auszustatten.²

In kaum einer anderen Antibiotikagruppe sind so viele Derivate synthetisiert und untersucht worden wie bei den Cephalosporinen. Struktur-Wirkungsbeziehungen sind daher recht gut bekannt und die Erkenntnisse über die strukturellen Voraussetzungen eines neuen Cephalosporins mit optimierten Eigenschaften nehmen mit jeder Entwicklung zu. Die Synthese des Ceftolozans verlief mit dem Ziel, erstens ein Derivat mit hoher Pseudomonas-Aktivität zu synthetisieren und zweitens ein β -Laktam mit niedrigem neurotoxischen Potenzial herzustellen.³ Beide Ziele konnten erreicht werden. Die Seitenkette mit einer Dimethyllessigsäure-Substitution ist auch im Ceftazidim vorhanden (Abbildung S. 5). Der Thiadiazol-Ring ist dem Thiazol-Ring ähnlich, der in den meisten Cephalosporinen die ausgeprägte Aktivität gegen gramnegative Erreger begünstigt. Ähnlich wie bei den beiden anderen Cephalosporinen mit Pseudomonas-Wirksamkeit, Ceftazidim (FORTUM u.a.) und Cefepim (MAXIPIME u.a.), weist der Substituent in Position 3 eine positive Ladung auf.

Antibakterielle Wirkung

Ceftolozan ist in vitro gegen *Pseudomonas aeruginosa* etwa achtfach aktiver als Ceftazidim.^{4,5} Die Hemmkonzentrationen lagen bei 1 und 8 mg/l (MHK₅₀) bzw. 8 und 128 mg/l (MHK₉₀). Wie aus

der Tabelle 1 ersichtlich, führt der Zusatz von Tazobactam nicht zu einer höheren Aktivität gegen *Pseudomonas*, sondern erweitert das Spektrum des Präparates auf die ESBL-bildenden Bakterien. *P. aeruginosa* verfügt über mehrere Mechanismen, um Resistenz gegenüber β -Laktamantibiotika zu entwickeln. Dazu gehören unter anderem die vermehrte Expression von Efflux-Pumpen, sowie die Abnahme der Porine in der äußeren Membran des Erregers. β -Laktamasebildung spielt nur eine untergeordnete Rolle für die Resistenz dieses Bakteriums. Ceftolozan ist stabil gegenüber vielen β -Laktamasen, jedoch nicht gegenüber ESBL. Durch Kombination mit Tazobactam werden auch die ESBL-bildenden Erreger erfasst. Bei ESBL-bildenden *Escherichia coli* verändert sich dadurch zum Beispiel der MHK₉₀-Wert von >64 mg/l auf 4 mg/l. Die Kombination ist nicht wirksam bei Erregern, die Carbapenemasen bilden. Auch die Wirkung gegen grampositive Bakterien ist schwach und therapeutisch nicht bedeutsam.

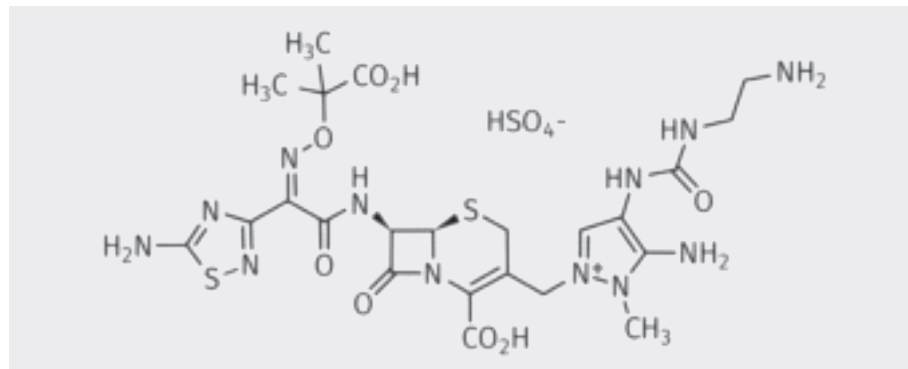
Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Ceftolozan ist sowohl nach alleiniger Gabe, als auch nach Infusion des Kombinationspräparates bei gesunden Probanden untersucht worden. In der Tabelle 2 wurden die Daten nach der ersten Infusion und nach Verabreichung von jeweils drei Infusionen täglich über 10 Tage zusammengestellt, die sich kaum voneinander unterscheiden. Wie bei den meisten anderen Cephalosporinen ist das Verteilungsvolumen eher gering und die Elimination erfolgt rasch, ganz überwiegend in unveränderter Form über die Niere.

Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung reduziert werden. Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min erhalten die Hälfte der üblichen Dosis, bei Werten zwischen 15 und 29 ml/min wird nur ein Viertel verabreicht; das Dosierungsintervall von acht Stunden bleibt in jedem Fall unverändert. Der für die Wirksamkeit entscheidende pharmakologische Index ist die Zeitdauer oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers.⁸

Wirksamkeit

Das Kombinationspräparat ist zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen, komplizierten Harnwegsinfektionen und akuter Pyelo-



Strukturformel Ceftolozan

als Sulfat (FR264205; MM 765). Charakteristisch ist der Rest in 3-Position: der positiv geladene, substituierte 2-Methylpyrazol-Ring bewirkt eine optimale Balance zwischen hoher *Pseudomonas*-Aktivität und niedrigem neurotoxischen Potenzial.³

nephritis bei Erwachsenen zugelassen. Die Wirksamkeit des β -Laktamantibiotikums bei etwa tausend Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen wurde in einer Doppelblindstudie im Vergleich zu Levofloxacin (TAVANIC u.a.) untersucht. Die überwiegend an einer Pyelonephritis erkrankten Patienten erhielten entweder dreimal täglich eine einstündige Infusion mit 1,0g Ceftolozan / 0,5g Tazobactam oder einmal täglich 750 mg Levofloxacin intravenös. Der mit Abstand am häufigsten isolierte Erreger war *E. coli* (78,6%), *P. aeruginosa* wurde nur bei weniger als 3% der Patienten

nachgewiesen. Nur knapp 3% der Erreger waren resistent gegen Ceftolozan / Tazobactam, etwa jeder vierte isolierte Erreger war jedoch resistent gegen Levofloxacin (26,7%). Das Studienprotokoll sah für diese Patienten die Möglichkeit der Therapieanpassung vor. Als primärer Endpunkt war die klinische Heilung nach fünf bis neun Tagen bei Eradikation des Erregers definiert worden. Bei etwa 15% der 800 Patienten der mMITT-Population (*microbiological modified intent-to-treat*) war die Infektion durch ESBL-produzierende Bakterien verursacht. Ein Heilungserfolg wurde in der β -Laktamgrup-

Tabelle 1: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von β -Laktamantibiotika gegen *Pseudomonas aeruginosa* (n = 449 Isolate)⁶

β -Laktamantibiotikum	MHK ₅₀ (mg/l)	MHK ₉₀ (mg/l)
Ceftolozan	1	8
Ceftolozan + Tazobactam	1	8
Ceftazidim	16	128
Cefepim	8	> 16
Imipenem	> 8	> 8
Piperacillin + Tazobactam	32	> 64

Tabelle 2: Pharmakokinetische Daten von Ceftolozan nach Gabe von 1,0 g in Kombination mit 0,5 g Tazobactam (MW \pm SD)⁷

	1. Tag	10. Tag
C _{max} (mg/l)	69,1 \pm 7,8	74,4 \pm 10,1
AUC (mg x h /l)	172 \pm 24	197 \pm 33
Cl (l/h)	5,86 \pm 0,80	5,58 \pm 0,70
V _{ss} (l)	14,6 \pm 2,3	14,2 \pm 2,4
t _{1/2} (h)	2,77 \pm 0,83	3,12 \pm 0,68

pe bei 76,9% und in der Chinolongruppe bei 68,4% erzielt. Das Kombinationspräparat war damit signifikant überlegen. Der klinische Erfolg in der Analyse der per protocol Behandelten, etwa 700 Patienten, zeigte einen relativ geringen Unterschied zwischen den Gruppen (95,9% vs. 93,2%).⁹

In einer ähnlich umfangreichen Doppelblindstudie wurde das neue Antibiotikum in Kombination mit Metronidazol (diverse Handelsnamen) bei Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen im Vergleich zu Meropenem (MERONEM u.a.) untersucht. Auch hier erwies es sich als nicht unterlegen und ähnlich gut verträglich.¹⁰

Verträglichkeit

Das Kombinationspräparat war gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen bei den mit Ceftolozan/Tazobactam behandelten Patienten waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Obstipation, Diarrhö und Fieber. Im direkten Vergleich mit Levofloxacin oder Meropenem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

ZUSAMMENFASSUNG: Ceftolozan ist ein neues, Pseudomonas-wirksames Cephalosporin, das in Kombination mit dem β -Laktamase-Inhibitor Tazobactam unter dem Namen ZERBAXA verfügbar ist. In einer Dosierung von 1,0/0,5 g wird das Präparat dreimal täglich per Infusion verabreicht. Beide Bestandteile werden relativ rasch unverändert renal eliminiert, bei Nierenfunktions-einschränkung ($Cl_{Cr} < 50$ ml / min) muss die Dosierung reduziert werden. Es ist bei komplizierten Harnwegsinfektionen und komplizierten intraabdominellen Infektionen zugelassen. In den klinischen Studien wurden die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit belegt. Das neue Antibiotikum stellt eine interessante Alternative zu den Fluorchinolonen und Carbapenemen dar, bei Erregern mit Carbapenemase-Bildung ist es jedoch nicht wirksam. Weitere Erfahrungen sind notwendig, um den genauen Stellenwert des Arzneimittels zu definieren.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite (www.infektio.de).

Antibiotika Renaissance

Fosfomycin – neue Daten zu einem wiederentdeckten Antibiotikum

Im Jahr 1969 wurde Fosfomycin (INFECTOFOS u.a.) in einer Kultur von *Streptomyces fradiae* entdeckt. Der primäre Name lautete Phosphomycin. Die antibakterielle Aktivität von Fosfomycin beruht auf der Behinderung der Peptidoglykanythese der bakteriellen Zellwand, so dass neben bakteriostatischen Effekten in höheren Konzentrationen eine bakterizide Verminderung der Bakterienzahl erreicht werden kann.¹ Fosfomycin ist in vitro aktiv gegen zahlreiche grampositive Bakterien einschließlich MRSA sowie insbesondere im gramnegativen Bereich gegen Enterobacteriaceae mit Produktion von ESBL und gegen Carbapenem-resistente Enterobakterien wie *E. coli* und Klebsiellen. Fosfomycin wurde in der Vergangenheit vorwiegend in oraler Form als Einzeldosierung bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingesetzt (Fosfomycin-Trometamol, MONURIL). Hier ist nach neuen Studien eine allmähliche Resistenzentwicklung zu beobachten. Eine aktuell publizierte Studie aus Boston analysierte die Aktivität von Fosfomycin gegenüber 204 aus dem Urin isolierten ESBL-produzierenden Erregern in den Jahren 2010 bis 2013. 120 (58,8%) dieser Keime waren *E. coli*, 71 (34,8%) Klebsiella Spezies und 5 (2,5%) Pseudomonas Spezies. Die Gesamtresistenz von Fosfomycin lag bei 21,6%; *E. coli*-Isolate, wiesen eine signifikant niedrige Resistenzrate mit nur 4% auf im Vergleich zu Klebsiella Spezies mit 46%. Zwischen dem ersten Jahr der Untersuchung (2010) mit einer mittleren Resistenzrate von 17% stieg diese bis zum Jahr 2013 auf 25,5% an.²

Die mikrobiologische Testung orientiert sich an den von EUCAST angegebenen sensiblen Hemmkonzentrationen bis zu 32 mg/l, die auf Serumkonzentrationen nach der üblichen Dosis von 4 g alle acht Stunden täglich i. v. von im Maximum 132 mg/l und minimal von 4,1 mg/l basieren. Die Halbwertszeit von Fosfomycin beträgt im Mittel 2,25 Stunden. Es existiert keine Proteinbindung im Serum und das Verteilungsvolumen wurde mit 0,32 bis 0,38 l/kg berechnet. Diese üblichen Dosierungen für die intravenöse Applikation von dreimal täglich 4 g bis maximal 8 g wurden in einem pharmakokinetischen Modell kürzlich bestätigt.¹ Die Autoren

imitierten die humane Pharmakokinetik und fanden in ihrem Modell eine Zeitabhängigkeit der Wirkung. Von Bedeutung war in dieser Analyse, dass in zahlreichen Fosfomycin-sensiblen bakteriellen Populationen immer auch eine Subpopulation mit erhöhten MHK-Werten zwischen 32 und 64 mg/l existierte. Um diese resistenten Erreger erfolgreich zu behandeln und eine schnelle Resistenzentwicklung zu verhindern, berechneten die Autoren den pharmakodynamischen Parameter $\%T > RIC$; RIC bedeutet in diesem pharmakodynamischen Modell den minimalen Hemmwert der resistenten bakteriellen Subpopulation.

Basierend auf diesen neuen Daten sollten wegen der zeitabhängigen Effektivität durchaus mehrstündige Infusionen bei der Applikation des Antibiotikums gewählt werden. Hierbei ist allerdings insbesondere bei Dosierungen von 16 g und mehr auf eine hohe Natrium-Belastung sowie eine Hypokaliämie zu achten.³

Auch bei Prostatitis, verursacht durch ESBL-bildende *E. coli*, kann Fosfomycin erfolgreich eingesetzt werden, was kürzlich bei zwei älteren Patienten in Melbourne (Australien) beschrieben wurde.⁴ Beide Patienten wiesen einen ESBL-produzierenden *E. coli* mit einem MHK-Wert von 1,0 mg/l auf und wurden erfolgreich über 12 bzw. 16 Wochen mit täglich 3 g Fosfomycin oral behandelt. Die während der Behandlungszeit bestimmten Talkonzentrationen lagen durchweg zwischen 6 und 4 mg/l; die Verträglichkeit war bei dieser Dosierung gut. Bei einem Patienten wurde versucht, die tägliche Dosis auf 2 x 3 g zu erhöhen, was zwar zu erhöhten Serumkonzentrationen von bis zu 16 mg/l führte, jedoch auch verbunden war mit schweren Diarrhöen, so dass wieder auf die übliche Dosierung zurückgegangen werden musste.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Das wiederentdeckte Fosfomycin [INFECTOFOS (i.v.), MONURIL (p.o.)] erweist sich als eine aktive Substanz bei ESBL-produzierenden Enterobakterien wie *E. coli*- und Klebsiella Spezies. Im ambulanten Bereich kann es bei Urogenitalinfektionen eingesetzt werden, wobei nicht über eine tägliche Dosis von 3 g oral hinausgegangen werden sollte. Im klinischen Bereich sind hohe intravenöse Dosierungen mit 4 bis 8 g dreimal täglich als Infusion notwendig. Allerdings ist die Datenlage für eine abschließende Beurteilung, ob Fosfomycin alleine ausreichend ist oder bei schweren Infektionen

immer in Kombination gegeben werden sollte, noch unzureichend.

1. van SCOY B. D. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:7170-7177
2. LINSSENMEYER K. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2015; online NOV 23, 2015
3. FALAGAS M. E., RAFAILICLIS P. J.
Clin Infect Dis 2015; 61:1144-1146
4. GRAYSON M. L. et al.
Clin Infect Dis 2015; 61:1141-1143

Prävention

Antibiotische Prophylaxe bei der transrektalen Prostatabiopsie

Die transrektale Ultraschall-gesteuerte Prostatabiopsie (TRUS) ist die am häufigsten eingesetzte Technik zur Diagnose eines Prostata-Karzinoms. Die häufigste Komplikation einer TRUS-Biopsie sind Infektionen, insbesondere Harnwegsinfektionen, Bakteriämien und septische Erkrankungen. In der Mehrzahl der internationalen urologischen Leitlinien wird eine perioperative Prophylaxe mit Einmalgabe von Fluorchinolonen, Cephalosporinen, Aminoglykosiden oder Cotrimoxazol (diverse Generika) empfohlen. Der bei weitem häufigste Erreger bei TRUS-induzierten infektiösen Komplikationen ist *E. coli*. In den letzten Jahren ist es weltweit zu einem erheblichen Resistenzanstieg von *E. coli* gegenüber Fluorchinolonen in vielen urologischen Abteilungen gekommen mit Resistenzraten zwischen 20 und 30%. Da in den letzten Jahren auch eine ansteigende Frequenz von infektiösen Komplikationen nach TRUS beschrieben wird mit Werten von bis zu 2,65% gibt es Überlegungen, die perioperative Prophylaxe mit Antibiotika breiter aufzustellen.

In einer retrospektiven Analyse in der urologischen Abteilung des Veterans-Hospital in Boston wurde zwischen Januar 2012 und Oktober 2013 versucht, Daten für eine wirksamere Prophylaxe zu generieren. Von den 455 Patienten in dieser Studienkohorte hatten 200 (43,9%) Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) alleine erhalten, 182 hatten Ciprofloxacin plus Cefpodoxim (ORELOX u. a.) eingenommen und die übrigen Patienten (72) waren mit anderen Antibiotika [vorwiegend Genta-

micin (REFOBACIN u. a.) versorgt worden. Insgesamt ergaben sich 25 Infektionen (5,49%), darunter 2,4% Fälle von Sepsis und 1,54% Harnwegsinfektionen. *E. coli* war in 92% (Blutkultur) und in 88% (Urin) der dominierende Keim mit Resistenzraten gegenüber Fluorchinolonen von 91% bzw. 88%. Die alleinige Ciprofloxacin-Prophylaxe war mit 15 Infektionen (7,5%) signifikant ungünstiger als die kombinierte Gabe von Ciprofloxacin plus Cefpodoxim (1,1%). Patienten mit einer Gentamicin-Monoprohylaxe wiesen die höchsten Infektionsraten (17,2%) auf. Bis auf eine *C. difficile*-Infektion in der Kombinationsprophylaxe wurden keine Unverträglichkeiten registriert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Dreijahresstudie zur antibiotischen Prophylaxe erwies sich die Kombination aus Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) mit Cefpodoxim (ORELOX u. a.) als signifikant wirksamer gegenüber jeder einzelnen Antibiotikagabe. Prospektive Studien sollten diese Ergebnisse absichern.

MARINO K. K. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:7273-7275

Candida-Prophylaxe sinnvoll bei Operationen wegen schwerer intraabdomineller Infektionen?

Candida Spezies sind die häufigste Ursache für Pilzinfektionen bei intensivmedizinisch betreuten Patienten und die invasive Candidiasis ist gekennzeichnet durch eine hohe Letalität. Patienten mit einer Notfalloperation wegen schwerer intraabdomineller Infektion mit nachfolgendem Aufenthalt auf einer Intensivstation haben ein hohes Risiko für eine invasive Candida-Infektion. Die Datenlage bezüglich eines prophylaktischen (auch präemptive Therapie genannt) Einsatzes von antimykotisch wirksamen Substanzen ist umstritten. In einer randomisierten Doppelblindstudie in 53 chirurgischen Kliniken in Europa wurde deshalb in der sogenannten INTENSE-Studie dieser Frage erneut nachgegangen.

Insgesamt 241 Patienten wurden prospektiv in die Studie aufgenommen, davon erhielten 117 Patienten 100 mg Miconazole (MYCAMINE) täglich infundiert und 124 Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten eine Kochsalzinfusion. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 7,7 Tagen für Miconazole und bei 8,3 Tagen

im Placebo-Arm. Ein studienunabhängiges Komitee beurteilte den Endpunkt der Studie (invasive Candida-Infektion) zum Zeitpunkt ein bis drei Tage nach Abschluss der Behandlung. Es ergab sich eine Inzidenz der invasiven Candida-Infektion von 8,9% in der Placebo-Gruppe und 11,1% in der Verum-Gruppe. 64% der Patienten erlitten die intraabdominelle Infektion im Krankenhaus und diese Patientengruppe wies auch mit Abstand die Mehrzahl der nachgewiesenen Candida-Infektionen auf (9/11 im Placebo-Arm, 11/13 im Miconazole-Arm). Die am häufigsten nachgewiesenen Candida-Spezies waren *Candida albicans*, gefolgt von *Candida glabrata*. Die Todesraten bei den Patienten waren relativ niedrig mit 0,8% in der Placebo-Gruppe und 4,3% im Miconazole-Arm.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Doppelblindstudie zum Stellenwert einer antimykotischen Prophylaxe bei operierten intensivmedizinischen Patienten nach einer schweren intraabdominellen Infektion konnte kein Effekt einer Gabe von Miconazole (MYCAMINE) hinsichtlich invasiver Candida-Infektionen nachgewiesen werden. Die Autoren schränkten allerdings die Aussagekraft ihrer Ergebnisse ein, indem sie auf die statistischen Auswertungsschwierigkeiten hinweisen und empfehlen, eine erneute Studie nur bei nosokomial erworbenen intraabdominellen Infektionen mit Operationsnotwendigkeit durchzuführen.

KNITSCH W. et al.
Clin Infect Dis 2015; 61:1671-1678

Wirksamkeit der konjugierten Pneumokokken-Vakzine auf die nasale Kolonisation bei Erwachsenen

Die hohe Wirksamkeit der konjugierten Pneumokokken-Impfstoffe bei Kindern beruht auf der Beseitigung und Verhinderung der Pneumokokken-Kolonisation im Oropharynx. Inwieweit dieser Effekt auch bei Erwachsenen vorhanden ist, wurde in einem menschlichen Pneumokokken-Kolonisationsmodell analysiert. Eine erfahrene Forschergruppe der Universitätsklinik in Liverpool hat in den letzten Jahren ein Kolonisationsmodell entwickelt, welches für Probanden sicher und zumutbar ist und wichtige Daten zur Wirksamkeit von neu entwickelten Pneumokokken-Impfstoffen liefert.

In der vorliegenden Studie wurden 100 gesunde, nicht rauchende Freiwillige (mittleres Lebensalter 24 Jahre, 39% Männer) jeweils mit 80.000 kolonisierenden Einheiten des Pneumokokken-Serotyps 6 B (enthalten in 100 µl Vehikel) in jedes Nasenloch inokuliert. Die Hälfte der Probanden erhielt eine 13-valente konjugierte Pneumokokkenvakzine (PREVENAR 13), die andere Hälfte diente als Kontrollgruppe und wurde mit einem Hepatitis A-Impfstoff behandelt. Nach der Inokulation wurde an den Tagen 2, 7, 14 und 21 mittels Nasenwaschungen die Anzahl der kolonisierten Studienteilnehmer bestimmt. In der Prevenar-Gruppe fiel die Anzahl der kolonisierten Probanden von 8,3% am Tag 2 und 7 auf 4,3% zum Tag 21. In der Kontrollgruppe lauteten die vergleichbaren Zahlen 42,8% (Tage 2 und 7) und 33,3% zum Tag 21. Die Gesamtkolonisationsrate über den Versuchszeitraum lag in der Prevenar-Gruppe bei 10,4% im Vergleich zu 47,9% in der Kontrollgruppe. Auch die Kolonisationsdichte gemessen als kultivierbare bakterielle Einheiten zeigte eindrucksvolle Unterschiede zugunsten der Probanden mit einer Pneumokokken-Vakzination.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einem experimentellen Kolonisationsmodell mit exakt bestimmbarer Pneumokokken-Einheiten bei erwachsenen Probanden wurde gezeigt, dass eine 13-valente konjugierte Pneumokokkenvakzine (PREVENAR 13) eine im Mittel 78-prozentige protektive Wirkung auf die Pneumokokkenkolonisation im Nasopharynx erreicht. Dieses steht in guter Übereinstimmung zu den Daten bei Kindern, wo eine 74-prozentige Wirksamkeit gegen die Kolonisation von Pneumokokken-Serotypen in Impfstoffen nachgewiesen wurde.

COLLINS A. M. et al.
Am J Respir Crit Care Med 2015; 192:853-858

Weniger Pneumonien nach Beendigung der Steroid-Inhalation bei COPD

Obwohl Kortikosteroid-Inhalationen bei COPD-Patienten in den Leitlinien nur für Patienten mit häufigen Exazerbationen empfohlen werden, erhalten mehr als 80% aller COPD-Patienten derartige Inhalationen. Neuere Studien weisen darauf hin, dass bei einer Vielzahl dieser Patienten Steroid-Inhalationen durch neuere Kombinationen aus Anticholinergika mit Beta-2-Sympathomimetika pro-

blemlos zu ersetzen sind. Eine Problematik der inhalativen Steroide besteht in der erhöhten Inzidenz von Pneumonien, die in mehreren Studien festgestellt worden ist.

In der vorliegenden Studie aus Kanada wurde dieses Problem erneut aufgegriffen und auf der Basis von Versicherungsdaten der Provinz Quebec analysiert. Ausgehend von mehr als 163.000 Patienten mit COPD konnte eine Studienkohorte mit 103.386 Kortikosteroid-inhalierenden Patienten gebildet werden. Das mittlere Lebensalter der Patienten war 78 Jahre. Über einen Beobachtungszeitraum von knapp fünf Jahren entwickelten 14.020 dieser Patienten eine Pneumonie, die im Krankenhaus behandelt werden musste oder außerhalb des Krankenhauses zum Tode führte. Als Kontrollgruppe dienten 132.697 COPD-Patienten, von denen 70% während der Beobachtungszeit die Kortikosteroid-Inhalation beendet hatten. Die statistische Analyse zeigte, dass die Beendigung der Kortikosteroid-Inhalation bei COPD-Patienten zu einem Abfall der schweren Pneumonien um 37% führte. Diese Risikoverminderung trat schnell ein mit 20% nach dem ersten Monat und einem Abfall von über 50% bis zum vierten Monat und einer Stabilisierung nach diesem Zeitpunkt. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt mit dem Absetzen von Fluticason (FLUTIDE u.a.), weniger ausgeprägt aber immer noch statistisch signifikant, mit Budesonid (PULMICORT u.a.). Mögliche Einflussfaktoren auf diese Risikoverminderung, wie vorangegangene Hospitalisierungen, oraler Kortikosteroid-Gebrauch, zufriedenstellende Adhärenz zur inhalativen Steroid-Therapie und die Dauer der Beobachtungszeit, hatten auf die Ergebnisse keinen Einfluss.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer retrospektiven Analyse umfangreicher Daten von COPD-Patienten mit und ohne einer inhalativen Kortikosteroid-Inhalationstherapie über einen Beobachtungszeitraum von knapp fünf Jahren konnte ein eindeutiger Effekt der Beendigung einer inhalativen Kortikosteroid-Behandlung auf die Inzidenz von Pneumonien nachgewiesen werden. Im Mittel sank die Pneumonie-Inzidenz nach Absetzen der inhalativen Steroidtherapie um 37%. Das Pneumonie-Risiko sollte in der Behandlung von COPD-Patienten mehr berücksichtigt werden, als das bisher der Fall ist.

SUISSA S. et al.
Chest 2015; 148:1177-1183

Resistenz

Carbapenemase-produzierende Bakterien – welche Antibiotika sind wirksam?

Die weltweite Zunahme von Carbapenemase-produzierenden gramnegativen Erregern stellt ein erhebliches therapeutisches Problem dar. Demnächst wird in Deutschland ein neuer Betalaktamase-Inhibitor in Form des Avibactams in Kombination mit zumindest zwei Betalaktam-Antibiotika [Ceftazidim (FORTUM), Aztreonam (CAYSTON / nur zur Inhalationstherapie)] zur Verfügung stehen. Der Stellenwert dieser neuen Kombinationen im Vergleich zu den üblicherweise zurzeit eingesetzten Substanzen, wie Colistin (COLISTIMETHAT), Tigecyclin (TYGACIL), Fosfomycin (INFECTOFOS u.a.), Amikacin (BIKLIN u.a.) sowie Cotrimoxazol (diverse Präparate) wurden in einem US-Labor untersucht. 172 Enterobakterien-Isolate (davon 107 KPC-, 32 NDM- und 11 IMP-produzierende Stämme) sowie *Pseudomonas aeruginosa*-Isolate (4 VIM- und 1 KPC-produzierender Stamm) wurden analysiert. Diese Erreger stammten vorwiegend aus Singapur und den USA, unter den Enterobakterien dominierten vorwiegend *Klebsiella pneumoniae*-Stämme sowie Enterobacter Spezies und *E. coli*. Die Kombination aus Aztreonam mit Avibactam war gegen sämtliche untersuchten Stämme in einer Konzentration im Agardilutionstest von ≤ 4 mg/l (4 mg/l konstant im Testverfahren für Avibactam) aktiv mit Ausnahme von zwei NDM-positiven *E. coli*-Stämmen aus Singapur mit mäßig erhöhten MHK-Werten. Die Kombination aus Ceftazidim mit Avibactam war ebenfalls gegen die Mehrzahl der untersuchten Stämme wirksam, jedoch nicht gegen NDM- und IMP-produzierende Erreger. Die Gesamtzahlen für die Aktivität der übrigen getesteten Substanzen ergaben die folgenden Ergebnisse: Colistin 88%, Tigecyclin 79%, Fosfomycin 78%, Amikacin 51%, Gentamicin (REFOBACIN u.a.) 48%, Tobramycin (GERNEBCIN u.a.) 15%, Cotrimoxazol 23%, Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) 16%, Levofloxacin (TAVANIC u.a.) 17%, Ciprofloxacin (CI-PROBAY u.a.) 11%. Die sehr häufig eingesetzte Substanz Colistin verfügte gegenüber NDM-positiven Isolaten noch über eine Aktivität von 91% und gegenüber KPC-positiven von 87%.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Kombinationen aus Aztreonam (CAYSTON)

und Ceftazidim (FORTUM) mit dem neuen Betalaktamase-Inhibitor Avibactam verfügen über eine hohe Aktivität gegen Carbapenemase-bildende gramnegative Bakterien und stellen eine wertvolle Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten bei diesen vermehrt auftretenden multiresistenten Erregern dar.

VASOO S. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:7842-7846

Plasmid-gebundene Chinolon-Resistenz bei Diarrhö-verursachenden *E. coli* Stämmen

Die Information für einen spezifischen Resistenzmechanismus gegenüber Chinolonen kann entweder auf dem bakteriellen Chromosom kodiert sein oder sie ist auf einem Plasmid gespeichert. Da die Plasmide - und damit diese Form der Resistenz - auch zwischen verschiedenen Erregerarten ausgetauscht werden können, verdient sie unter epidemiologischen Aspekten besondere Aufmerksamkeit. Plasmid-gebundene Chinolon-Resistenz wurde lange Zeit als unwahrscheinlich angesehen oder sogar für unmöglich gehalten und wurde erst Ende der 1990er Jahre eher zufällig entdeckt. Das entsprechende Gen, *qnr*, kodiert für ein Protein, das die Gyrase und Topoisomerase IV vor der Wirkung der Chinolone schützt. Dadurch wird meist nur eine geringe Abnahme der Empfindlichkeit eines Bakteriums erreicht, die in der Regel nicht zu klinisch relevanter Resistenz führt. In diesen Erregern treten aber oftmals weitere, zusätzliche Resistenzmechanismen auf, die dann durchaus therapeutisch bedeutsam sein können.¹

Von *Escherichia coli* sind zahlreiche Varianten bekannt, die zu mehr oder weniger schweren Diarrhöen führen können. Wichtig sind zum Beispiel EPEC (enteropathogene *E. coli*) oder STEC (Shiga-Toxin bildende *E. coli*). STEC können eine hämorrhagische Kolitis oder ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) verursachen. Mikrobiologen aus Spanien berichteten im Zusammenhang mit Durchfallerkrankungen erstmals über vier *E. coli*-Isolate, die eine Plasmid-gebundene Chinolon-Resistenz zeigten. Der Nachweis des Gens *qnrB19* gelang bei einem Erwachsenen mit Reisediarrhö aus Mexiko ebenso wie bei einem sieben Jahre alten Kind, das nach einer Diarrhö an einem HUS erkrankte. Bei zwei weiteren Patienten wurde die Variante *qnrS1* detektiert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ein rationaler Einsatz von Antiinfektiva und eine bessere epidemiologische Überwachung sind erforderlich, um der Ausbreitung Plasmid-kodierter Chinolon-Resistenz entgegenzutreten.

1. HOOPER D.C., JACOBY G.A.
Ann N Y Acad Sci 2015; 1354:12-31
2. HERRERA-LEON S. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016 (in press)

Aspergillus fumigatus mit Resistenz gegen Voriconazol und anderen Triazolen

Aspergillus fumigatus verursacht weltweit geschätzte 200.000 invasive Infektionen. Selbst bei adäquater Diagnose und Therapie endet etwa die Hälfte tödlich. Das Triazol-Antimykotikum Voriconazol (VFEND) ist das Mittel der Wahl zur empirischen Therapie von Infektionen mit dem Erreger. Es hemmt die Demethylierung von Lanosterol - eine enzymatische Reaktion, die durch CYP51A katalysiert wird. Veränderungen in diesem Enzym können zur Resistenz von *Aspergillus* führen. Entsprechende Stämme werden zunehmend isoliert und bereiten immer häufiger therapeutische Probleme.¹ Zwischen 2011 und 2013 wurden in einer Universitätsklinik in den Niederlanden *A. fumigatus*-Isolate von 105 Patienten gewonnen und auf ihre Empfindlichkeit gegen Voriconazol untersucht; dabei zeigten 17 Isolate (16%) eine minimale Hemmkonzentration (MHK) von >2 mg/l und wurden als resistent eingestuft.² Die Situation bei den möglichen Alternativen, Itraconazol (SEMPERA) und Posaconazol (NOXAFIL), war tendenziell noch schlechter: 19 bzw. 21 Isolate waren resistent. Dabei wurde für Itraconazol der gleiche Grenzwert verwendet, für Posaconazol wurden Proben mit einer MHK von >0,25 mg/l als resistent angesehen. Eine detaillierte Auswertung zeigte, dass die Prävalenz der Triazolresistenz bei den Patienten mit hämatologischen Erkrankungen deutlich höher war als bei den Patienten auf der Intensivstation (16 vs. 4,5%). Eine klonale Ausbreitung der resistenten *Aspergillen* konnte durch Sequenzanalysen weitgehend ausgeschlossen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Angesichts der mit 16% hohen Rate von Triazol-resistenten *Aspergillus*-Isolaten wird eine Überprüfung der Empfindlichkeit vor Beginn einer Therapie mit Voriconazol (VFEND) oder einem anderen Triazol-An-

timykotikum für notwendig angesehen.

1. WIEDERHOLD N.P., PATTERSON T.F.
Semin Respir Crit Care Med 2015;36:673-680.
2. FUHREN J. et al.
J Antimicrob Chemother 2015; 70:2894-2898

Plasmid-kodierte, übertragbare Colistin-Resistenz

Colistin wird in Form des Prodrugs Colistin-Methansulfonat (COLISTIMETHAT) bei lebensbedrohlichen Infektionen durch gramnegative Erreger eingesetzt, wenn die besser verträglichen Carbapeneme oder andere Antibiotika aufgrund der Resistenzlage nicht infrage kommen. Neben dieser humanmedizinischen Verwendung ist es auch in der Veterinärmedizin weit verbreitet. Weltweit wurden im Jahr 2015 fast 12.000 Tonnen Colistin in der Veterinärmedizin eingesetzt - überwiegend in China. Die Europäische Union importierte im gleichen Jahr 480 Tonnen des Antibiotikums. Chromosomal-kodierte Resistenzen sind schon länger bekannt, bisher wurde jedoch eine Plasmid-gebundene Colistin-Resistenz, die zwischen verschiedenen Bakterienarten übertragen werden kann, nicht beschrieben. Vor einigen Wochen wurde von Wissenschaftlern aus China erstmals über das übertragbare Gen *mcr-1* berichtet, welches eine Colistin-Resistenz vermittelt. *E. coli*-Bakterien mit diesem Gen wurden dort sowohl beim Menschen als auch bei Tieren und in Lebensmitteln gefunden. Die Autoren führten das Vorkommen dieses Gens auf den häufigen Einsatz von Colistin in der Tierhaltung in China zurück.¹

Nach dieser Mitteilung wurde auch in verschiedenen europäischen Ländern, wie den Niederlanden, England und Deutschland, gezielt nach diesem Gen gesucht. Die Ergebnisse zeigen übereinstimmend, dass das in Fernost beschriebene Resistenzgen auch in Europa bereits seit einigen Jahren verbreitet ist. Bei einer Analyse des Genoms von insgesamt 577 Proben aus Deutschland konnte das *mcr-1* Gen insgesamt viermal nachgewiesen werden - in drei Proben von Schweinen und in einer Probe von einem Patienten mit einer Wundinfektion. Dieser *E. coli*-Stamm wies zusätzlich ein *bla*_{KPC-2} β -Laktamase-Gen auf. Die minimalen Hemmkonzentrationen der Isolate lagen zwischen 2 und >16 mg/l.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Da Colistin (COLISTIMETHAT) in vielen Fällen das

einzigste noch wirksame Antibiotikum ist, muss der Nachweis einer Plasmid-kodierten, übertragbaren Colistin-Resistenz bei *Enterobacteriaceae* als eine katastrophale Entdeckung gewertet werden. Die weltweite, massenhafte Verwendung von Colistin in der Nutztierhaltung ist offenbar ein wesentlicher Motor dieser Entwicklung.

1. LIU Y.Y. et al.
Lancet Inf Dis 2015 (18. November 2015, published online)
2. FALGENHAUER L. et al.
Lancet Inf Dis 2015 (7. Januar 2016, published online)

Mittel der Wahl

Urogenitale Chlamydien-Infektion – Azithromycin oder Doxycyclin?

Urogenitale *Chlamydia trachomatis*-Infektionen sind die häufigsten sexuell übertragenen Infektionen. Besonders Frauen sind von den Folgeerkrankungen dieser Infektion, wie Beckenentzündungen mit nachfolgenden ektopischen Schwangerschaften und Sterilität, betroffen. Bezüglich der Therapie werden in den nordamerikanischen Leitlinien entweder 1 g Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) oder Doxycyclin (VIBRAMYCIN u.a.) 100 mg 2x täglich über sieben Tage empfohlen.

Diese Empfehlungen sind jedoch nicht eindeutig in Studien belegt worden, so dass in einer, von der Nationalen Gesundheitsbehörde in Atlanta unterstützten prospektiven Studie, diese Frage erneut aufgegriffen wurde¹. Unter optimalen Studienbedingungen wurden in einem Jugendgefängnis in Los Angeles 567 überwiegend männliche Patienten in die Studie aufgenommen, die alle zu Aufnahmebeginn einen eindeutigen diagnostischen Nachweis mittels PCR und zusätzlicher OmpA Genotypisierung ihres *C. trachomatis*-Stammes hatten. Sämtliche Patienten erhielten die Studienmedikation unter Aufsicht; als Endpunkt der Studie wurde die erneute Kontrolle des Urins am Tag 28 nach Beginn der Behandlung gewählt. Für die Auswertung blieben letztlich 155 Patienten in jeder Studiengruppe übrig, da viele der Patienten wegen Verlegungen in andere Institutionen nicht nachkontrolliert werden konnten. Zu Beginn der Therapie klagten 61 % der Patientinnen über urogenitale Symptome, vorwiegend vermehrte vaginale Sekretionen, hingegen hatten 75 %

der Männer keine Beschwerden.

Die Ergebnisse zeigten, dass unter Doxycyclin kein therapeutischer Misserfolg aufgetreten war. In der Azithromycin-Gruppe wurden fünf nicht erfolgreiche Behandlungen registriert, vier davon bei männlichen Patienten. Die Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug 3,2 %, jedoch wurde die im Protokoll festgelegte Grenze für eine Unterlegenheit des Azithromycins nicht überschritten. Unverträglichkeitsreaktionen wurden von 23 % der Teilnehmer in der Azithromycin-Gruppe und von 27 % in der Doxycyclin-Gruppe berichtet. Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen waren gastrointestinale Symptome. In der Azithromycin-Gruppe erbrachen zwei Patienten (1%) innerhalb von einer Stunde nach Einnahme der Substanz, es konnte jedoch eine zweite Dosis erfolgreich verabreicht werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese prospektive randomisierte Studie bei Pati-

enten mit der häufigsten urogenitalen sexuell übertragbaren Infektion durch *Chlamydia trachomatis* ergab zwar eine geringe Unterlegenheit der Wirkung von Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) im Vergleich zu Doxycyclin (97% vs. 100% Effektivität), jedoch sollte beachtet werden, dass unter ambulanten Bedingungen die Adhärenz bezüglich einer täglichen Einnahme von zwei Doxycyclin-Kapseln über sieben Tage kritischer zu bewerten ist als die einmalige Einnahme von 1,0g Azithromycin unter Aufsicht in der Praxis². Die Verträglichkeit beider Regime war gleichwertig, gastrointestinale Symptome standen im Vordergrund.

1. GEISLER W. M. et al.
N Engl J Med 2015; 373:2512-2521
2. QUINN T. C., GAYDOS C. A.
N Engl J Med 2015; 373:2573-2575

Impressum

Zeitschrift für Infektionstherapie
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 Infektionstherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise für Einzelpersonen 39,- Euro, für Studenten und Pensionäre 29,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 72,- Euro. Kündigung des Abonnements zum Jahresende mit einer Frist von drei Monaten.

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

© 1980 Zeitschrift für Infektionstherapie (H. Lode),

Berlin. Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf nicht, 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.



www.infektio.de