

# INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

MAI - JUNI 2016 - 37. JAHRGANG

## Übersicht

### Therapie von Harnwegsinfektionen trotz „Resistenz“ der Erreger?

Grundlage einer rationalen antiinfektiven Therapie ist die mikrobiologische Diagnostik – der Nachweis des Erregers und die Bestimmung seiner Empfindlichkeit sollten angestrebt werden. Aus verschiedenen Gründen ist jedoch eine Isolierung des ursächlichen Erregers nicht immer möglich oder notwendig und es erfolgt eine kalkulierte Antibiotikatherapie. Von entscheidender Bedeutung für die Auswahl eines wirksamen Antibiotikums ist die Frage, welche Konzentrationen zur Unterscheidung zwischen „empfindlich“ und „resistent“ zugrunde gelegt werden. Theoretisch sollte die Konzentration des nicht proteingebundenen Wirkstoffs am Ort der Infektion oberhalb der Konzentration liegen, die in vitro erforderlich ist, um die Bakterien in ihrer Vermehrung zu hemmen oder sie zu beseitigen. Zumeist beruhen die mikrobiologischen Ergebnisse „resistent“ oder „sensibel“ auf den Serumkonzentrationen nach üblicher Dosis und der Verteilung der Hemmkonzentrationen des jeweiligen bakteriellen Erregers.

Zu den häufigsten bakteriellen Infektionen zählen Harnwegsinfektionen, die klinisch sehr variabel verlaufen können. Wenn die mit einer üblichen Dosierung im Blut erreichbaren Konzentrationen zugrunde gelegt werden, sind heute viele Wirkstoffe, die in den vergangenen Jahrzehnten zur Behandlung von Harnwegsinfektionen angewandt wurden, wegen Resistenz der Erreger nicht mehr geeignet. Die Resistenzraten von *Escherichia coli* sind bei Cotrimoxazol (diverse Generika), Aminopenicillinen und Chinolonen heute so hoch, dass ein sinnvoller Einsatz bei Harnwegsinfektionen nicht empfohlen wird. Bei einer unkomplizierten, durch *E. coli* verursachten In-

Inhalt	3-2016
<b>Übersicht</b>	
• Harnwegsinfektionen – resistente Erreger bedeutsam?	Seite 21-24
<b>Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (8)</b>	
• Empfindlichkeitstestung von Bakterien	Seite 23
<b>Neueinführung</b>	
• Genvoya	Seite 24-26
<b>Pneumonie</b>	
• Ambulant erworbene Pneumonie: Ätiologie bestimmt mit RT-PCR.	Seite 26-27
• Ceftarolin versus Ceftriaxon bei schwerer Pneumonie	Seite 27
<b>Tuberkulose</b>	
• WHO-Bericht	Seite 27
• Anstieg in Deutschland	Seite 27-28
• Resistenzentwicklung gegen Bedaquilin und Delamanid	Seite 28
<b>Hautinfektionen</b>	
• Dauer der MRSA-Kolonisation	Seite 28
• Einmaltherapie mit Dalbavancin effektiv?	Seite 28-29
<b>Resistenz</b>	
• Resistenzbekämpfung: Deklaration der Pharma-Industrie	Seite 29
• Linezolid: aktuelle antibakterielle Aktivität	Seite 29-30
<b>Kongressbericht</b>	
• ECCMID 2016	Seite 30

fektion, etwa einer Zystitis bei jüngeren Frauen, werden daher heute zunehmend ältere Antiinfektiva, wie Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) oder Fosfomycin-Trometamol (MONURIL u.a.) verordnet (vgl. Zeitschrift für Infektionstherapie 2013; 34(5):41-44, [www.infektio.de](http://www.infektio.de), Archiv).

### Harnwegstherapeutika – lang bekannt und heute wieder aktuell

Die zur Bestimmung der Resistenz angewandten Grenzwerte sind keinesfalls unumstritten und werden gelegentlich angepasst. So wurden Stämme von *E. coli*

mit einer Hemmkonzentration von 256 mg Fosfomycin pro Liter in einer Publikation von 2008 als resistent angesehen, heute wird eher ein Wert von  $\geq 64$  mg/l angenommen, trotzdem sind auch bei diesem Grenzwert nur wenige Stämme resistent.

Mit oral verabreichtem Fosfomycin und anderen „Harnwegstherapeutika“ werden keine ausreichenden Konzentrationen im Blut erzielt, fast alle Erreger wären dann als resistent anzusehen. Legt man aber die Konzentrationen im Urin zugrunde, sind fast alle Stämme

**TABELLE Antiinfektiva, die zur oralen Behandlung von Harnwegsinfektionen angewandt werden**

	Nitrofurantoin	Fosfomycin <sup>1</sup>	Mecillinam <sup>2</sup>	Amoxicillin	Cotrimoxazol <sup>3</sup>	Ciprofloxacin
Dosis (mg)	100	3000	400	500	160 / 800	500
Konzentration im Plasma (mg/l)	< 2	30	3	10	1-2 / 40 - 600	2,5
Konzentration im Urin* (mg/l)	50 - 250	> 2000	> 200	> 500	ca. 40 / 200	> 300
Grenzwert für Resistenz <sup>4</sup> (mg/l)	≥ 128	≥ 64	≥ 16	≥ 16	≥ 8 / 152	≥ 2
Indikationen (nach Fachinfo)	Akute, unkomplizierte Zystitis (der Frau), sowie Suppressivtherapie chronisch-obstruktiver Harnwegsinfektionen und Reinfektionsprophylaxe chronisch rezidivierender ascendierender Harnwegsinfektionen (falls risikoärmere Antiinfektiva nicht einsetzbar sind)	Akute unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Frauen ab 12 Jahren	Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis durch Mecillinam-empfindliche Bakterien bei Erwachsenen	Behandlung von Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege, die durch Beta-Laktamase-negative, Amoxicillin-empfindliche Krankheitserreger verursacht werden	Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege, die durch Cotrimoxazol-empfindliche Erreger verursacht werden, einschl. Kurzzeittherapie und Langzeitrezidivprophylaxe	Unkomplizierte und komplizierte Zystitis, Unkomplizierte und komplizierte Pyelonephritis, Prostatitis (Erwachsene); Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis bei Kindern und Jugendlichen

\* die Konzentrationen sind sehr variabel; die angegebenen Werte dienen zur Orientierung

1 Konzentrationen von Fosfomycin nach Gabe von 5631 mg Fosfomycin-Trometamol (= 3000 mg Fosfomycin)

2 Konzentrationen von Mecillinam nach Gabe von 400 mg Pivmecillinam-Hydrochlorid (= 273 mg Mecillinam)

3 Angegeben sind jeweils die Werte für Trimethoprim und Sulfamethoxazol

4 nach Fachinformation und anderen Quellen

empfindlich. Dies trifft auch für Pivmecillinam (X-SYSTO) zu, das vor ca. 30 Jahren in Deutschland in Kombination mit Pivampicillin unter dem Namen MIRAXID im Handel war. Der Vertrieb wurde jedoch nach einigen Jahren eingestellt. Seit 2015 ist das Penicillin wieder auf dem Markt. Es handelt sich um das Prodrug von Mecillinam (= Amdinocillin), einem Penicillin mit etwas anderem Angriffspunkt in der bakteriellen Zellwandsynthese und einem Wirkungsschwerpunkt im gramnegativen Bereich (vgl. [www.infektio.de](http://www.infektio.de), Antiinfektiva, Rubrik Neueinführungen; Heft 2, 1985). Im Gegensatz zu anderen Penicillinen inaktiviert es das Penicillin-bindende Protein 2 (PBP2). Auf der Grundlage von Urinkonzentrationen ist der Wirkstoff zur Therapie von Harnwegsinfektionen verwendbar. Als resistent werden Erreger erst dann eingestuft, wenn die minimale Hemmkonzentration von Mecillinam bei 16 mg/l oder höher liegt. Im Serum werden jedoch maximal nur Konzentrationen von ca. 3 mg/l erreicht (s. Tabelle).

Wenn heute diese Antiinfektiva zur Behandlung von unkomplizierten Harnwegsinfektionen vermehrt empfohlen werden, so geschieht dies auch vor dem Hintergrund der dramatischen Resistenzentwicklung bei den Chinolonen.<sup>2</sup> Da Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) und ande-

re Wirkstoffe dieser Arzneimittelgruppe auch bei anderen, lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden, sollte eine Anwendung bei leichten Erkrankungen nicht erfolgen. Wenn niedrige Grenzwerte angesetzt werden, sind unkomplizierte Harnwegsinfektionen nicht mit Chinolonen behandelbar. Dies ist sicher sinnvoll und begrüßenswert. Trotzdem sollte bedacht werden, dass die Unterschiede in der Resistenzhäufigkeit zwischen Chinolonen und „Harnwegstherapeutika“ unter anderem darauf beruhen, dass einerseits Serumkonzentrationen und andererseits Urinkonzentrationen zugrunde gelegt werden.

### Analgetika anstatt Antibiotika?

In aktuellen Publikationen wird auch über die Möglichkeit einer symptomatischen Therapie der unkomplizierten Zystitis mit Analgetika / Antiphlogistika als Ergebnis einer randomisierten Studie berichtet.<sup>3</sup> Bei zwei Drittel von etwa 250 Patientinnen in einem mittleren Lebensalter von 37 Jahren besserten sich die Symptome einer akuten Zystitis, wie Dysurie und Harndrang, bei einer Behandlung mit Ibuprofen (diverse Generika) innerhalb einer Woche und eine Antibiotikagabe war nicht erforderlich. Allerdings mussten 34% dieser Frauen innerhalb von vier Wochen wegen anhal-

tender oder zunehmender Symptomatik antibiotisch behandelt werden. In der vergleichend untersuchten, etwa gleich großen Fosfomycingruppe waren es nur 14%. Es gab fünf Fälle von Pyelonephritis in der Ibuprofengruppe und einen Fall in der Fosfomycingruppe. Übelkeit und Durchfall trat unter dem Antibiotikum häufiger auf (15 vs. 6 Frauen). Inwieweit der Therapieerfolg auf Ibuprofen beruht oder es sich um „Spontanheilungen“ handelt, ist nicht bekannt, da es eine Studie Placebo vs. Ibuprofen bei Harnwegsinfektionen nicht gibt. Es wird versucht, Methoden für eine bessere Voraussage zu entwickeln, welche Frauen eine Antibiotikagabe benötigen und wann eine symptomatische Therapie ausreichend ist. Die vorläufigen Auswertungen müssen jedoch noch prospektiv überprüft werden.<sup>4</sup>

### Harnwegsinfektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken

Enterokokken verursachen relativ häufig nosokomiale Harnwegsinfektionen. Da zunehmend Resistenz gegen Vancomycin (diverse Generika) beobachtet wird, stellt sich die Frage des geeigneten Antibiotikums. Wenn die Erreger empfindlich auf Aminopenicilline reagieren, kann mit Amoxicillin behandelt werden. Um 90% der Stämme von Enterococcus faecium zu hemmen sind allerdings 128 mg/l erforderlich. Bei Resistenz gegen Vancomycin liegen die Konzentrationen

## Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (8)

### Empfindlichkeitstestung von Bakterien gegen Antibiotika

Entscheidender Faktor für einen Therapieerfolg besonders bei Patienten mit Sepsis oder Bakteriämie scheint der frühzeitige Einsatz einer wirksamen antibiotischen Therapie zu sein.<sup>1</sup> Ohne Kenntnis des oder der Erreger muss mit einer breit wirkenden Antibiotikatherapie begonnen werden. Um die Dauer der Gabe breit wirkender Antibiotika, die wiederum das Resistenzgeschehen negativ beeinflussen können, zu verkürzen, sollte das Ergebnis einer Empfindlichkeitstestung möglichst schnell, d.h. innerhalb von Stunden vorliegen. Dies zu erfüllen, stellt eine große Herausforderung an die Diagnostik dar. Basis der Empfindlichkeitstestungen sind zwei Methoden: der Agardiffusionstest sowie der Mikrobouillondilutionstest. Beim Agardiffusionstest werden mit einem Antibiotikum beladene Testblättchen auf ein festes Medium aufgelegt, dabei diffundiert das Antibiotikum in das Medium und es entstehen sogenannte Hemmhöfe, d.h. Zonen, in denen der zu testende Keim nicht wachsen kann. Methodisch bedingt ist es nur möglich, die drei bekannten Kategorien „wirksam“ (sensibel), „intermediär wirksam“ (intermediär) oder „unwirksam“ (resistent) anzugeben. Im Mikrobouillondilutionstest werden die Antibiotika in einer geometrischen Reihe in Nährbouillon verdünnt; damit ist es möglich, neben der oben genannten Kategorisierung auch eine minimale Hemmkonzentration (MHK) anzugeben. Besonders bei Infektionen in „tiefen Kompartimenten“ mit relativ niedrigen Antibiotikakonzentrationen oder bei multiresistenten Erregern kann die MHK wichtige zusätzliche Hinweise auf das zu verwendende Antibiotikum geben. Nachteil beider Methoden ist jedoch, dass die Bebrütungsdauer zwischen 18 und 20 Stunden liegt.

Um diese Zeitdauer zu verkürzen wurden schon vor über 30 Jahren automatisierte Methoden entwickelt, die ein im Vergleich zur Referenzmethode zuverlässiges Testergebnis innerhalb von vier bis fünf Stunden produzieren.<sup>2</sup>

Neben dem Agardiffusionstest, der heute auch teilautomatisiert werden kann, sind zwei automatisierte Testverfahren in Deutschland relativ weit verbreitet. Das Prinzip des VITEK II (Fa. bioMérieux) besteht darin, Wachstumskurven der Erreger unter verschiedenen Antibiotikakonzentrationen zu ermitteln, um hieraus über Algorithmen Interpretationen zur Kategorisierung bzw. zur MHK abzuleiten. Beim PHOENIX-System (Fa. Becton Dickinson) werden dagegen mittels automatisiert durchgeführter Mikrobouillondilutionstestung MHKs der verschiedenen Antibiotika bestimmt. Beide Methoden haben jedoch den Nachteil, dass die jeweilige Bebrütungsdauer bis zu einem Endergebnis relativ lange ist, d.h. die Messwerte stehen häufig erst nach sechs bis acht Stunden und

damit erst am Abend bzw. in der Nacht des Tages der Keimisolation zur Verfügung.<sup>3</sup> Da im Allgemeinen in mikrobiologischen Laboratorien kein Nachtdienst vorhanden ist, sind die validierten Ergebnisse auch erst am Tag darauf dem Kliniker übermittelbar.

In jüngster Zeit sind jedoch neue Methoden entwickelt worden, die hinsichtlich einer verkürzten Testdauer sehr vielversprechend sind. Beim oCelloScope-System (Fa. Philips) werden digital gewonnene mikroskopische Bilder des Wachstums von Bakterien unter Antibiotikaeinfluss im Zeitraffer analysiert und hinsichtlich Kategorisierung und MHK interpretiert.<sup>4</sup> Erste Ergebnisse mit diesem System zeigen eine hohe Übereinstimmung mit der Referenzmethode von 96% (kein sehr schwerer Fehler) sowie eine mittlere Analysenzeit von 100 Minuten, wobei 95% aller Ergebnisse innerhalb von 180 Minuten zur Verfügung stehen. Während das Wachstum der Bakterien im oCelloScope-System in Mikrotiterplatten mit Antibiotikaverdünnungen stattfindet, wird bei der MilliDrop-Technologie innerhalb des Systems die Wachstumskinetik in Tröpfchen eines antibiotikahaltigen Mediums mit Bakterien über einen Fluoreszenzdetektor gemessen und aus der Wachstumsdynamik wiederum die MHK abgeleitet.<sup>5</sup> Auch bei diesem System zeigte sich in den ersten Versuchen eine gute Übereinstimmung mit der Referenzmethode sowie eine Analysenzeit von unter zwei Stunden. Beide genannten Systeme befinden sich noch im Anfangsstadium, während das ACCELERATE ID/AST System (Fa. ACCELERATE Diagnostics) schon kommerziell zur Verfügung steht. Mittels dieses voll automatisierten Systems können gegenwärtig positive Blutkulturen direkt untersucht werden: eine Identifikation der Bakterien erfolgt mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH-Technik), während die Empfindlichkeitstestung auch hier auf einer dynamischen mikroskopischen Analyse des Wachstumsverhaltens unter Antibiotikaeinfluss beruht.<sup>6</sup> Die Testdauer beträgt bei diesem System ebenfalls nur wenige Stunden.

Offensichtlich ist wieder Bewegung in diesen eminent wichtigen Teil der mikrobiologischen Diagnostik gekommen. Unbeantwortet bleiben gegenwärtig Fragen hinsichtlich der Testkosten und der Bereitschaft der Klinikverwaltungen, diese zu übernehmen, sowie der Bereitschaft mikrobiologischer Laboratorien neue Technologien zu etablieren. Darüber hinaus wird auch das Urteil von Fachgesellschaften mit entscheidend sein.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.infektio.de](http://www.infektio.de); Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (8)“).

bei gleichem MHK<sub>90</sub>-Wert tendenziell etwas höher.<sup>5</sup>

Eine retrospektive Auswertung von Patientenakten widmete sich der Frage, ob sich das Therapieresultat unterscheidet, wenn bei solchen Erkrankungen Aminopenicilline oder andere Antibiotika verabreicht werden.<sup>6</sup> Die Patienten waren zwischen 47 und 83 Jahre alt, etwa zwei Drittel waren Frauen. Die Erreger waren überwiegend Ampicillin-resistent, der Medianwert der minimalen Hemmkonzentrationen lag bei 256 mg/l. Trotzdem

wurden insgesamt 28 Patienten mit Amoxicillin oder intravenös mit Ampicillin (BINOTAL u.a.) behandelt, drei weitere bekamen eine Kombination mit einem  $\beta$ -Laktamaseinhibitor. Die 30 Patienten in der Vergleichsgruppe erhielten meist Linezolid (ZYVOXID) oder Daptomycin (CUBICIN), einer bekam Fosfomycin (INFECTOFOS u.a.). Die relativ kleine Gruppe der Teilnehmer war aus 316 Patienten mit Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken im Urin nach strengen Kriterien ausgewählt worden. Dabei wurden Patienten ohne Symptomatik und

ohne Leukozyturie ausgeschlossen, so dass es sich in allen Fällen um nachgewiesene Infektionen und nicht nur um eine Kolonisation bzw. Bakteriurie handelte. Das Ergebnis ist überraschend: trotz Ampicillinresistenz wurden 26 von 31 Patienten (84%) nach klinischen Kriterien geheilt, in der anderen Gruppe waren es 22 von 30 (73%). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Aminopenicilline durchaus eine brauchbare Alternative bei Harnwegsinfektionen sein können – unabhängig von der Empfindlichkeit des Erregers.

Diese Studie ist in mancher Hinsicht problematisch. Es wurden die Daten einer kleinen Patientengruppe retrospektiv ausgewertet, darüber hinaus unterschieden sich die beiden Gruppen zufällig in einigen Kriterien. Nur neun der mit Aminopenicillinen Behandelten lagen auf einer Intensivstation, in der Vergleichsgruppe waren es 17 Patienten. Damit ist die Aussagekraft der Studie begrenzt, die Ergebnisse müssen prospektiv überprüft werden.

Diese Publikation induziert jedoch erneut die Diskussion über die Bedeutung von Blut- und Urinkonzentrationen bei der Therapie von Harnwegsinfektionen. So wird zum Beispiel in einer aktuellen Veröffentlichung darauf hingewiesen, dass ein „R“ im Antibiotogramm neben dem Namen eines Keimes nicht zwangsläufig dazu führen muss, auf Antibiotika mit breiterem Spektrum auszuweichen.<sup>7</sup> Vielmehr müssen die Laborergebnisse im Zusammenhang mit der Infektionslokalisation und anderen Faktoren interpretiert werden. Die Anwendung von Grenzwerten zur Beurteilung der Resistenz von Erregern, die aus den Therapieergebnissen von Bakteriämien abgeleitet wurden, sollte bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen kritisch hinterfragt werden. Es ist sinnvoll, dass für alle in Frage kommenden Antibiostatika spezielle Grenzwerte unter Berücksichtigung der Urinkonzentrationen festgesetzt werden. Damit ließe sich vermeiden, dass Substanzen mit breitem Spektrum für eine problematische parenterale und meist stationäre Therapie herangezogen werden müssen.

Vor Jahrzehnten wurde bereits beschrieben, dass bei Harnwegsinfektionen die Konzentrationen im Urin eher mit dem Therapieerfolg korrelieren, als die Serumkonzentrationen.<sup>8</sup> Auch aktuellere kontrollierte Studien bestätigen das Konzept einer erfolgreichen Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen trotz „Resistenz“ der Erreger.<sup>9</sup> Bei komplizierten Infektionen des Harntraktes – vor allem bei bakteriämischen Verläufen – führt die Behandlung allerdings zu einem schlechteren Ergebnis, wenn ein ungeeignetes Antibiotikum eingesetzt wurde.<sup>10,11</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Aktuelle Publikationen lassen eine „alte“ Diskussion neu aufleben: sind für eine erfolgreiche Therapie von Harnwegsinfektionen eher die Urin- oder die Serumkonzentrationen eines Antibiotikums entscheidend? Bei Harnwegsinfektionen durch Entero-

kokken erwies sich Amoxicillin (diverse Generika) trotz „Resistenz“ der Erreger als klinisch ebenso wirksam, wie die Alternativen. Wesentlich ist dabei die Festlegung der Konzentrationen, die als Grenzwerte für die Unterscheidung der Erreger als „resistent“ oder „empfindlich“ dienen. Vor dem Hintergrund der dramatischen Resistenzentwicklung der Enterobacteriaceae gegen Chinolone ist es sicher sinnvoll, diese Substanzen nicht bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen zu empfehlen. Stattdessen können sogenannte „Harnwegstherapeutika“ angewandt werden, mit denen hohe Urinkonzentrationen erreicht werden, und deren Serumkonzentrationen zu niedrig für eine Therapie systemischer Infektionen sind. Bei schwerwiegenden Harnwegsinfektionen mit Bakteriämie sind diese Antibiostatika allerdings nicht ausreichend.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite ([www.infektio.de](http://www.infektio.de)).

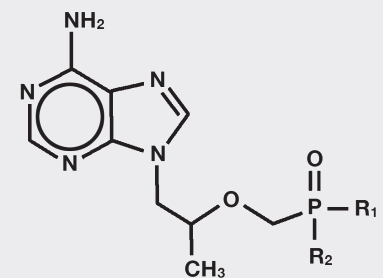
## Neueinführung

### Genvoya – neues Kombinationspräparat mit besser verträglichem Tenofovir-Alafenamid

Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion sollen nicht nur in der zeitlich begrenzten klinischen Prüfung durch eine gute Verträglichkeit überzeugen, sondern auch bei jahrelanger Anwendung komplikationslos vertragen werden. Drei der fünf heute verfügbaren Kombinationspräparate zur antiretroviralen Therapie enthalten als Wirkstoff Tenofovir-Disoproxil Fumarat (VIREAD), das als erstes Nukleotid-Analogon zur Behandlung von HIV-Infektionen vor etwa 15 Jahren zugelassen wurde (vgl. ZCT 3/2002). Nukleotid-Analoga weisen eine Phosphat-ähnliche Gruppe auf. Die bei Nukleosid-Analoga notwendige primäre Phosphorylierung ist nicht erforderlich. Das intrazellulär gebildete Diphosphat entspricht den Triphosphaten der Nukleoside und ist der eigentliche Wirkstoff, der die reverse Transkriptase in virusinfizierten Zellen inhibiert. Bereits 2002 wurde in dieser Zeitschrift auf mögliche Risiken des Arzneistoffs auf die Niere und den Knochenstoffwechsel hingewiesen. Tierexperimentell wurde bei mehreren Spezies eine reduzierte Mineralisierung der Knochen beobachtet. Auch erste Hin-

weise auf ein nephrotoxisches Potenzial stammen aus Tierversuchen während der präklinischen Entwicklung.<sup>1</sup>

In der klinischen Prüfung wurden nur geringe Unterschiede zwischen der Kreatinin-Clearance bei den mit Tenofovir-Disoproxil behandelten Patienten und bei den Kontrollen festgestellt. Erst in der breiten Anwendung nach der Zulassung zeigte sich, dass Tenofovir-Disoproxil bei einigen HIV-Infizierten klinisch bedeutsame Nierenschäden verursachen kann. Der Arzneistoff kann die Zellen im proximalen Tubulus schädigen und die Langzeitbehandlung ist mit Risiken für eine Schädigung der Nierenfunktion und/oder eine reduzierte Knochendichte verbunden.



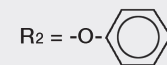
#### Tenofovir-Disoproxil

R1 = -O-CH<sub>2</sub>-O-CO-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

R2 = -O-CH<sub>2</sub>-O-CO-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

#### Tenofovir-Alafenamid

R1 = -NH-CH(CH<sub>3</sub>)-CO-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



#### Strukturformeln von Tenofovir und zwei Prodrugs: dem Disoproxilester und dem Alafenamid

Tenofovir-Alafenamid ist eine neue Variante des lang bekannten Wirkstoffs, das deutlich niedriger dosiert werden kann als das herkömmliche Derivat: 10 mg sind ebenso wirksam, wie 300 mg des bisher eingesetzten Prodrugs. Das vor einigen Wochen zugelassene Kombinationspräparat GENVOYA enthält erstmals diesen Wirkstoff. Ansonsten unterscheidet sich die neue Kombination nicht von STRIBILD (vgl. ZCT 4/2013). Beide enthalten zusätzlich zwei antiretroviral wirksame Stoffe [Emtricitabin (EMTRIVA) und Elvitegravir (als Monopräparat nicht verfügbar)], sowie Cobicistat (TYBOST) zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften des Integrase-Inhibitors Elvitegravir (siehe Tabelle 1).

TABELLE 1 Kombinationspräparate zur einmal-täglichen antiretroviralen Therapie mit drei antiviralen Wirkstoffen in einer Tablette										
Freiname (Abkürzung)	Nukleoside (NRTI, Inhibitoren der RT)			Nukleotide (NRTI, Inhibitoren der RT)		Andere Wirkstoffe (NNRTI, nicht-nukleosidische Inhibitoren der RT)		Integrase-Inhibitoren		Zusätzliche Wirkstoffe (CYP-Inhibitor)
	Emtricitabin (FTC)	Lamivudin (3TC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir-disoproxil Fumarat (TDF) 300 mg*	Tenofovir-alafenamid (TAF) 10/25 mg	Efavirenz (EFV) 600 mg	Rilpivirin (RPV) 25 mg	Elvitegravir (EVG) 150 mg	Dolutegravir (DTG) 50 mg	Cobicistat (COB) 150 mg
Atripla (2008)	FTC			TDF		EFV				
Eviplera (2011)	FTC			TDF			RPV			
Odefsey (2016)	FTC				TAF		RPV			
Stribild (2013)	FTC			TDF				EVG		COB
Genvoya (2015)	FTC				TAF			EVG		COB
Triumeq (2014)		3TC	ABC						DTG	

RT = reverse Transkriptase \* entspricht 245 mg Tenofovir-disoproxil

## Pharmakologische Grundlagen

Die pharmakologischen Grundlagen für diese Innovation sind bereits seit etwa 15 Jahren bekannt.<sup>2</sup> Das „ungeschützte“ Nukleotid (TFV), auch als PMPA bezeichnet, kann nicht verwendet werden, weil es zu polar ist und eine geringe Bioverfügbarkeit aufweist. Der Disoproxil-Ester (TDF) wird zwar gut resorbiert, jedoch im Blut durch Esterasen rasch gespalten, es ist im Blut nicht nachweisbar (siehe Ta-

belle 2). Das freigesetzte Molekül (TFV) verteilt sich im gesamten Organismus und erreicht unter anderem auch in hohen Konzentrationen die Niere. Die AUC-Werte von TFV im Plasma liegen nach 10-tägiger Verabreichung von 300 mg TDF bei 1918 ng x h/ml, aber nur bei 65 ng x h/ml nach Gabe von 8 mg TAF. Wenn jedoch andere Seitenketten verwendet werden – wie beim Alafenamid (TAF) – erreicht das Prodrug im Blut Spitzenkonzentrationen von ca. 85 ng/ml – die Freisetzung geschieht erst intrazellulär, zum Beispiel in den mononukleären Zellen im peripheren Blut (PBMC). So gelingt es, hohe Konzentrationen in diesen Zellen zu erreichen und die Konzentrationen ansonsten relativ niedrig zu halten. Die intrazellulären Konzentrationen des biologisch aktiven Diphosphats (TFV-DP) waren nach Verabreichung von 8 mg TAF etwa gleich hoch, wie nach Gabe von 300 mg TDF (AUC: 3,5 vs. 3,0 µmol x h).

Die gleichen „Einschleusgruppen“ (ein Alanin-ähnlicher Rest und ein Phenolrest) finden sich übrigens auch in Sofosbuvir (SOVALDI), einem anderen Nukleotid-analogon, das zur Therapie der Hepatitis C angewandt wird (vgl. ZCT 2 / 2014).

## Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

In zwei umfangreichen Phase-3-Studien konnte die therapeutische Gleichwertig-

keit der beiden Tenofovir-Derivate gezeigt werden. Die Kombinationspräparate STRIBILD (enthält 300 mg TDF) und GENVOYA (enthält 10 mg TAF) wurden einmal täglich über 48 Wochen verabreicht. Zu diesem Zeitpunkt war die Anzahl der HIV-1 RNA Kopien bei 90% bzw. 92% der insgesamt 1733 Patienten niedriger als 50/ml Blut. Die Verträglichkeit war tendenziell günstiger: die Abnahme der Kreatinin-Clearance war geringer, ebenso die Reduktion der Knochendichte und es zeigte sich ein geringerer Anstieg der Proteinurie. Es bleibt abzuwarten, ob bei breiter Anwendung der geringe Verträglichkeitsvorteil des neuen Derivats bestätigt werden kann.

Tenofovir hat auch in der Behandlung der Hepatitis B eine große Bedeutung. In klinischen Studien wird derzeit überprüft, ob auch bei dieser Indikation das Alafenamid eine gleichwertige Alternative zu dem bisher üblichen Derivat darstellt.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Tenofovir-Disoproxil Fumarat (VIREAD) wird zur antiretroviralen Therapie sehr häufig eingesetzt. Es ist in mehreren Kombinationspräparaten enthalten. Vorteilhaft sind die Möglichkeit der einmal täglichen Gabe und die gute Verträglichkeit. Bei langfristiger Behandlung kann es jedoch zu Nierenfunktionsstörungen und zu einer Abnahme der Kno-

TABELLE 2 Pharmakokinetische Daten von Tenofovir (TFV) und seinen Prodrugs nach Mehrfachgabe (s. Text)		
	TAF (1 x tgl. 8 mg)	TDF (1 x tgl. 300 mg)
TAF (Konzentrationen im Blut)		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	85,8	-
t <sub>1/2</sub> (h)	0,38	-
TFV (Konzentrationen im Blut)		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4,2	252,1
C <sub>tau</sub> (ng/ml)	2,1	38,7
AUC <sub>tau</sub> (ng x h/ml)	65,5	1918,0
TFV-DP* (Konzentrationen in mononukleären Zellen)		
AUC <sub>tau</sub> (µmol x h)	3,5	3,0

\* Tenofovir-Diphosphat

chendichte kommen. Tenofovir-Alafenamid ist ein neues Prodrug, das deutlich niedriger dosiert werden kann (10 mg anstatt 300 mg) und tendenziell besser verträglich ist. Es wird in Kombination mit Emtricitabin (EMTRIVA) und Elvitegravir (als Monopräparat nicht im Handel), sowie Cobicistat (TYBOST) in den Handel gebracht. Es ist seit kurzem unter dem Namen GENVOYA zur anti-retroviralen Therapie zugelassen. Das Kombinationspräparat entspricht in der Zusammensetzung ansonsten dem bereits länger bekannten STRIBILD.

1. NN  
Zeitschr Chemother 2002; 23:19-20
2. Eisenberg EJ et al.  
Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;  
20:1091-1098
3. Ruane PJ et al.  
J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63:449-455
4. Wyatt C, Baeten JM  
Lancet 2015;385:2559-2560
5. Sax PE et al.  
Lancet 2015; 385:2606-2615

## Tenofovir-Alafenamid – auch in Kombination mit Emtricitabin verfügbar

Das Kombinationspräparat TRUVADA ist in Deutschland das am häufigsten verordnete Medikament zur antiretroviralen Therapie. Laut „Arzneiverordnungsreport 2015“ wurden 7,4 Millionen DDD (defined daily doses) im Jahr 2014 verordnet. Eine Filmtablette des weit verbreiteten Arzneimittels enthält 300 mg Tenofovir-Disoproxil und 200 mg Emtricitabin, beides Hemmstoffe der reversen Transkriptase. Aufgrund der langen Halbwertszeit der Wirkstoffe ist eine einmal tägliche Einnahme möglich. Es ist in Deutschland bereits seit 2005 verfügbar ([www.infektio.de](http://www.infektio.de), Rubrik „Neueinführungen“) und hat wesentlich zur Vereinfachung der antiretroviralen Therapie beigetragen.

Eine analoge Kombination, die anstatt des Disoproxil-Esters das Prodrug Tenofovir-Alafenamid enthält, wurde vor einigen Monaten in den USA und Europa zugelassen bzw. zur Zulassung empfohlen.<sup>1</sup> Es wird vom Hersteller Gilead unter dem Namen DESCOVY in den Handel gebracht. Eine Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin plus 10 mg oder 25 mg Tenofovir-Alafenamid. Nach Aufnahme des Disoproxil-Esters wird Tenofovir bereits im Plasma freigesetzt; dies geschieht bei

Gabe des Alafenamids erst intrazellulär, daraus ergeben sich gewisse Verträglichkeitsvorteile. Da das neue Prodrug von Tenofovir hinsichtlich der Effekte auf das Skelettsystem und die Niere tendenziell besser vertragen wird, ist zu erwarten, dass es das Tenofovir-Disoproxil in Zukunft ersetzen wird und damit auch die Verordnungen von TRUVADA zurückgehen werden.

Eine aktuelle Zulassungsempfehlung wurde von dem zuständigen Komitee der EMA am 28. April 2016 publiziert. Das Kombinationspräparat ODEFSEY enthält neben 25 mg Tenofovir-Alafenamid und 200 mg Emtricitabin noch 25 mg Rilpivirin. Damit entspricht dieses Arzneimittel in der Zusammensetzung weitgehend dem EVIPLERA, welches das Disoproxil-Derivat von Tenofovir enthält.<sup>3</sup>

Das Alafenamid ist in einer weiteren Dreier-Kombination mit anderen Wirkstoffen auch unter dem Namen GENVOYA zur antiretroviralen Therapie zugelassen (S. 24-26). Die pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs werden dort detailliert beschrieben.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Tenofovir-Alafenamid ist in Kombination mit Emtricitabin unter dem Namen DESCOVY im Handel. Klinische Studien zeigen tendenzielle Verträglichkeitsvorteile gegenüber dem weit verbreiteten Tenofovir-Disoproxil, das unter anderem in der Kombination mit Emtricitabin als TRUVADA im Handel ist. Als Dreierpräparat mit Rilpivirin wird diese Kombination demnächst unter dem Namen ODEFSEY erhältlich sein.

1. EMA, Summary of Opinion (initial authorisation), 25. Februar 2016
2. Gallant JE et al.  
Lancet HIV 2016; 3:e158-e165
3. EMA, Summary of Opinion (initial authorisation), 28. April 2016

## Pneumonie

### Ambulant erworbene Pneumonie: erste Studie zur Ätiologie mit kompletter Real-Time-PCR Methode

Die Mehrzahl von ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) werden auch im Krankenhaus ohne Kenntnis des verantwortlichen Erregers behandelt. Selbst

mit relativ neuen diagnostischen Methoden konnte in den letzten Jahren nur bei 38% bis 64% der Patienten eine Ätiologie gesichert werden.<sup>1,2</sup> In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie aus Edinburgh wurde bei insgesamt 323 Patienten mit einer klinisch und radiologisch gesicherten CAP vom September 2012 bis zum Februar 2014 mittels einer kompletten Real-Time-Multiplex-PCR-Methodik erneut die Ätiologie untersucht. Bei 96% dieser stationär eingewiesenen Patienten wurden purulentes Sputum und bei 4% endotracheale Aspiration sowohl mit herkömmlichen bakteriologischen Kulturen wie auch mit der modernen PCR-Methodik analysiert. Insgesamt 26 respiratorisch wichtige bakterielle und virale Erreger konnten mit dieser Methode erfasst werden. Neben der reinen qualitativen Bestimmung der Erreger wurde auch eine quantitative Bewertung vorgenommen. 50,8% der 323 Patienten waren Männer, das mediane Lebensalter betrug 67 Jahre und 34% der Patienten waren über 75 Jahre. 39,6% litten an einer COPD und 28,2% an einer kardialen Grunderkrankung. 84,8% der Patienten hatten in den 72 Stunden vor der Sputumgewinnung Antibiotika erhalten; 12,4% der Patienten mussten intensivmedizinisch behandelt werden und die 30-Tage-Letalität betrug 6,2%. Mittels PCR konnten die Autoren bei 87% der Patienten einen potenziellen Erreger nachweisen im Vergleich zu nur 39% mittels kultureller Diagnostik. *Haemophilus influenzae* (40%) und *S. pneumoniae* (36%) waren die am häufigsten nachgewiesenen Erreger und mehr als ein Bakterium wurde bei 32% identifiziert. Bei 81% der Patienten wurden bakterielle Erreger ermittelt. Diese Zahl sank allerdings auf 72%, wenn der Grenzwert von  $\geq 10^5$  koloniebildenden Einheiten/ml angewandt wurde. Von Bedeutung war auch, dass mittels der PCR-Technik in 77,6% ein Erreger nachgewiesen wurde bei Patienten mit einer vorangegangenen Antibiotika-Therapie, was kulturell nur bei 32,1% dieser Patientengruppe gelang. Bei 30,3% der Patienten wurden Viren beobachtet, von denen Rhinoviren mit 12,7% und Influenza A/B mit 7,1% die häufigsten waren. Eine singuläre Virusinfektion wurde nur bei 5,6% der Patienten nachgewiesen. Die Mehrzahl der Viren (81,6%) wurde als Koinfektionen bei bakteriellen Nachweisen registriert. In einer weitergehenden Analyse und einem Vergleich der verschriebenen Antibiotika mit der möglichen therapeutischen Orientierung an den PCR-Ergebnissen kamen die Autoren zu dem

Ergebnis, dass eine Fokussierung der Behandlung bei 74% der Patienten möglich gewesen wäre.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Mit einer neuen Real-Time-Multiplex PCR-Methodik, die insgesamt die häufigsten 26 respiratorischen Infektionserreger umfasst, konnte in einer prospektiven Studie in Edinburgh bei 86,7% von 323 Patienten ein Erregernachweis erreicht werden. Führende Erreger waren *Haemophilus influenzae* und *S.pneumoniae*, eine alleinige virale Ätiologie war nur bei 5,6% der Patienten nachweisbar. Herkömmliche kulturelle bakteriologische Methoden konnten bei den gleichen Patienten nur in 38% eine Ätiologie sichern. Von epidemiologischer und ökonomischer Bedeutung war die Erkenntnis, dass aufgrund der PCR-Resultate eine Fokussierung der antibiotischen Therapie bei 77% der Patienten möglich gewesen wäre.

1. Jain S et al.  
N Engl J Med 2015;373:415-427
2. Johansson N et al.  
Clin Infect Dis 2010;50:202-209
3. Gadsby NJ et al.  
Clin Infect Dis 2016;62:817-823

## Schwere ambulant erworbene Pneumonie: Ceftarolin versus Ceftriaxon

Patienten mit schweren ambulant erworbenen Pneumonien (Risikoscores: CURB  $\geq 2$  oder PORT-Risikoklassen III-IV) werden üblicherweise im Krankenhaus behandelt. In internationalen Leitlinien wird bei diesen Patienten mit relativ hoher Letalität eine Monotherapie mit einem Betalaktam-Antibiotikum (Aminopenicillin mit oder ohne Betalaktamase-Inhibitor oder Ceftriaxon) oder eine Kombination mit einem Makrolid-Antibiotikum empfohlen. Ceftarolin (ZINFORO) wurde vor zwei Jahren für die Indikation der ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) zugelassen und verfügt über ein günstiges, respiratorische bakterielle Infektionserreger erfassendes Spektrum einschließlich MRSA. In einer vorwiegend von Mitarbeitern der Herstellerfirma publizierten Metaanalyse wurden die Ergebnisse von drei Phase-III-Studien mit insgesamt 1916 hospitalisierten Patienten mit schwerer CAP zusammengefasst. Die ersten beiden Studien waren größtenteils in den westlichen Industrieländern durchge-

führt worden und die dritte Studie ausschließlich in asiatischen Ländern. Die Dosierungen betragen in der Regel 2x täglich 600 mg Ceftarolin intravenös im Vergleich zu Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) in einer Dosis von 1 bis 2 g täglich bei einer mittleren Therapiedauer von fünf bis sieben Tagen. Patienten mit einer PORT-Risikoklasse II und weniger wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. Das mittlere Lebensalter der 961 Patienten mit einer Ceftarolin-Therapie betrug 62,9 Jahre. 64% dieser Patienten waren in der PORT-Risikoklasse III, der Rest in der Risikoklasse IV, 2,4% hatten einen bakteriämischen Verlauf und 33% wiesen eine antibiotische Vortherapie auf; die Vergleichszahlen in der Ceftriaxon-Behandlungsgruppe waren sehr ähnlich. In der gepoolten modifizierten Intention to treat-Analyse (MITT) erwies sich Ceftarolin als klinisch signifikant erfolgreicher (OR 1.66, 95% CI 1.34, 2.06;  $p < 0.001$ ) im Vergleich zur Ceftriaxon-Behandlung. Dieser Unterschied war besonders deutlich in der asiatischen Studie und war auch unabhängig davon, ob Ceftriaxon mit 2g täglich dosiert wurde, was vorwiegend und ausschließlich in Asien der Fall war. Die bakteriologische Ätiologie der Pneumonien konnte nur in 23 bis 29% erfasst werden, wobei *Pneumokokken*, *S. aureus* (davon sechs MRSA), *Klebsiella pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* die führenden Keime waren. Ceftarolin war insbesondere bei grampositiven Infektionserregern (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) deutlich wirksamer als Ceftriaxon. 46,3% (Ceftarolin) und 44,5% (Ceftriaxon) der Patienten entwickelten mindestens eine Unverträglichkeitsreaktion; bei 3,4% (Ceftarolin) und 3,2% (Ceftriaxon) der Patienten wurde die Behandlung wegen Unverträglichkeitsreaktionen abgebrochen. Die Gesamtletalität zum Tag 30 unterschied sich nicht zwischen den beiden Behandlungen und betrug 1,5% in jeder Gruppe. Von Interesse war in der Analyse, dass sich die Behandlungsunterschiede bei Patienten mit einer vorangegangenen antibiotischen Therapie nicht mehr nachweisen ließen, was schwierig zu erklären war.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einer Metaanalyse von drei umfangreichen Phase III-Studien bei mehr als 1900 hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie war Ceftarolin (ZINFORO) klinisch wirksamer als Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.). Bei antibiotisch vorbehandelten Patienten ergab sich in einer Subgruppenanalyse kein Unterschied; die verbesserte Wirksam-

keit von Ceftarolin war insbesondere bei Infektionen mit grampositiven Erregern deutlich. Die Unverträglichkeitsreaktionen in beiden Behandlungsarmen waren nicht unterschiedlich; gleichfalls nicht die Letalität, die mit 1,5% sehr niedrig ausfiel.

Taboada M et al.  
J Antimicrob Chemother 2016;71:862-870

## Tuberkulose

### Tuberkulose – positive und negative Entwicklungen

In dem 20. Bericht der WHO zur globalen Tuberkulose-Epidemiologie vom 28. Oktober 2015 werden sowohl positive wie auch negative Entwicklungen mitgeteilt. Die Inzidenz der Tuberkulose weltweit hat sich seit dem Jahr 2000 um 1,5% jährlich vermindert, was zu einer Reduktion von 18% in den letzten 15 Jahren geführt hat. Die Letalität an dieser Infektion hat sich sogar fast halbiert in den letzten 25 Jahren. Allerdings stellt die Tuberkulose unverändert mit 1,5 Millionen Todesfällen jährlich neben der HIV-Infektion die häufigste Infektionskrankheit dar, die zum Tode führt. Relativ konstant sind die Meldungen bezüglich multiresistenter Tuberkulose-Erkrankter (MDR-Tb); die WHO berichtet von 3,3% MDR-Tb bei neu diagnostizierten Fällen und etwa 20% bei vorbehandelten Patienten. Positiv zu vermerken in diesem Zusammenhang ist, dass 43 Länder die angestrebte Grenze von 75% erfolgreicher Behandlungen von Patienten mit MDR-Tb erreicht haben, darunter auch Länder wie Estland, Äthiopien und Myanmar, also Länder mit hoher Anzahl solcher Patienten.

Insgesamt bleibt die Tuberkulose aber weltweit ein führendes Problem, da auch im Jahr 2014 9,6 Millionen Menschen eine Tuberkulose neu entwickelten.

NN  
Lancet Infect Dis 2015; 15:1361

### Tbc-Epidemiologie in Deutschland

Die Tuberkulose-Fallzahlen sind in Deutschland im dritten Jahr in Folge angestiegen. Nach 4.325 Fällen im Jahr 2013 und 4.533 Fällen im Jahr 2014 wurden 2015 dem Robert Koch-Institut 5.865 Erkrankungen übermittelt. Höher

war diese Zahl zuletzt mit 6.030 Fällen im Jahr 2005. Der deutliche Anstieg der Erkrankungszahlen im Jahr 2015 gegenüber 2014 geht laut Robert Koch-Institut in erster Linie auf die aktive Fallfindung bei gesetzlich vorgeschriebenen Untersuchungen von Asylsuchenden zurück. Die Zahl der Tuberkulosen, die durch die Zahl von Asylsuchenden diagnostiziert wurden, betrug 1.255 Fälle für das Jahr 2015. 2014 waren es 425, gut dreimal so viele wie 2013 (138 Fälle). Eine Tuberkulose sollte heute wieder vermehrt in der Differentialdiagnose von unklaren Infektionen und pulmonalen Befunden berücksichtigt werden.

Hilienhof A.  
Deutsches Ärzteblatt 2016; 113:442

## Tuberkulosebakterien mit Resistenz gegen Bedaquilin und Delamanid

Extensiv resistente Tuberkuloseerreger (XDR-TB) sind nur sehr schwer behandelbar. Laut WHO-Definition handelt es sich dabei um eine Tuberkulose, bei der zusätzlich zur Resistenz gegen INH (ISOZID) und Rifampicin (EREMFAT) eine Resistenz gegenüber einem der Fluorchinolone und mindestens gegenüber einem der injizierbaren Tuberkulose-Medikamente, wie zum Beispiel Amikacin (AMIKACIN FRESENIUS u.a.), vorliegt. Die neu entwickelte Arzneimittel Delamanid (DELTYBA) und Bedaquilin (SIRTURO) wirken über andere Mechanismen als die älteren Tuberkulosemittel und stellen in diesen Fällen noch eine therapeutische Option dar. Umso größere Beachtung fand ein Fallbericht über einen Patienten aus der Schweiz, bei dem ein extensiv resistenter Erreger isoliert wurde, der auch gegen die beiden neuen Substanzen resistent war. Der Patient stammte aus Tibet und gab an, zuvor noch nicht behandelt worden zu sein. Mittels Genomanalyse konnten jedoch initial neun Mutationen festgestellt werden, die eine Resistenz gegen sieben Antituberkulotika bewirkten. Ab Januar 2011 erhielt der Mann Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.) plus eine Kombination aus drei Zweitlinien-Präparaten für etwa zwei Jahre, Bedaquilin wurde zusätzlich für sechs Monate gegeben. Der Erreger entwickelte eine Resistenz auch gegen dieses neue Medikament. Trotzdem konnte der Patient im März 2013 als klinisch geheilt beurteilt werden. Im August 2013 kam es zu einem Rückfall. Im Rahmen der intensiven Therapie mit

Zweitlinienpräparaten wurde schließlich im März 2014 auch Delamanid verordnet, im Juni war das Bakterium jedoch bereits auch gegen dieses Mittel resistent. Einige Wochen später wurde eine Lobektomie vorgenommen. Nach dem chirurgischen Eingriff waren Mykobakterien in den Kulturen nicht mehr nachweisbar.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In einem Schweizer Krankenhaus wurde ein Patient aus Tibet mit einer extensiv resistenten Tuberkulose behandelt. Der Erreger war praktisch gegen alle Antituberkulotika resistent. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Mykobakterien auch gegen die beiden neueren Antituberkulotika Bedaquilin (SIRTURO) und Delamanid (DELTYBA) Resistenz entwickelten. Schließlich wurde bei dem Patienten nach mehr als zwei Jahren Arzneitherapie eine Lobektomie vorgenommen. Nach dem chirurgischen Eingriff waren keine Mykobakterien mehr nachweisbar.

Bloemberg GV et al.  
N Engl J Med 2015; 373:1986-1988

## Hautinfektionen

### Dauer der MRSA-Kolonisation nach abgelaufener Hautinfektion

Infektionen mit Methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämmen (MRSA) nehmen nicht nur in der Klinik, sondern auch im ambulanten Bereich zu. Insbesondere die recht häufige Übertragung auf Familienmitglieder durch den betroffenen Patienten stellt eine kontinuierliche Infektionsquelle dar. Unklar ist, wie lange eine Kolonisation mit MRSA nach erfolgreicher Therapie anhält. Im Universitätskrankenhaus in Philadelphia (USA) wurden sämtliche Patienten mit einer positiven Kultur auf MRSA sowohl im stationären wie auch im ambulanten Bereich vom Januar 2010 bis zum Dezember 2012 kontinuierlich nach Abschluss der antibiotischen Therapie überwacht. Sowohl der Patient als auch die Familienmitglieder führten alle 14 Tage Abstriche von drei Regionen (Nase, Axilla und Inguinalbereich) über einen Zeitraum von sechs Monaten durch. Von den 349 primär eingeschlossenen Patienten erfüllten 243 (69,6%) die Studienanforderungen; das mediane Alter dieser Patienten betrug 18,9 Jahre und 62,6% waren Frauen. 91,8% der Patienten erhielten eine antibiotische Therapie, vor-

wiegend Clindamycin (45,3%, SOBELIN u. a.) sowie Cotrimoxazol (43,2%, diverse Generika). Bei 190 Patienten (85,2%) waren vollständige antibiotische Empfindlichkeitsdaten verfügbar, die in 92,6% eine Aktivität der verordneten Antiinfektiva ergaben. 21,8% der Patienten erhielten zur Kolonisationsbeseitigung nasales Mupirocin (TURIXIN u.a.) und 19,3% der Patienten wurde zusätzlich Chlorhexidin verschrieben. Die mediane Dauer der Kolonisation betrug 21 Tage. 48 (19,8%) der Patienten verblieb kolonisiert bis zum Ende der Studie nach sechs Monaten. Höheres Alter, Diabetes mellitus, Tumorgrunderkrankungen oder vorangegangene MRSA-Infektionen waren mit einer verlängerten MRSA-Kolonisation verbunden. Die antibiotische Therapie mit Clindamycin erbrachte eine verkürzte Kolonisationszeit. Die Behandlung mit Mupirocin oder Chlorhexidin hatte keinen Einfluss auf die Dauer der Kolonisation.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Auf der Basis einer prospektiven systematischen Untersuchung von Abstrichen an drei Körperregionen konnte nach antibiotisch behandelten Hautinfektionen im Gegensatz zur bisherigen Literatur eine eher kürzere Zeitdauer von im Median 21 Tagen einer MRSA-Kolonisation festgestellt werden. Bei älteren Patienten und Patienten mit Diabetes mellitus oder Tumorgrunderkrankungen war diese Kolonisationszeit verlängert; bei 19,8% der Patienten blieben die Abstriche bis zum Ende der Studie nach sechs Monaten positiv. Die Therapie der primären MRSA-Infektion mit Clindamycin (SOBELIN u.a.) resultierte in einer signifikant kürzeren Kolonisationsdauer nach Abschluss der Behandlung; dieses könnte für die Auswahl des primären Antibiotikums von Bedeutung sein.

Cluvel VC et al.  
Clin Infect Dis 2015; 60:1489-1496

### Akute bakterielle Hautinfektionen: Einmaltherapie mit Dalbavancin effektiv?

Die neueren Lipoglykopeptid-Antibiotika, wie Dalbavancin (XYDALBA), haben die antibiotische Therapie der schweren Haut- und Hautweichteilinfektionen erheblich verändert. Die Substanz mit einer terminalen Halbwertszeit von 15,5 Tagen mit einer zweimaligen Gabe im Abstand von einer Woche wurde zur Be-



handlung dieser Infektionen zugelassen. In einer neuen prospektiven Vergleichsstudie wurde geprüft, ob möglicherweise eine Einmalgabe von 1500 mg Dalbavancin gleichwertig ist zu der üblichen Dosierung von 1000 mg am Tag 1 gefolgt von einer weiteren intravenösen Infusion von 500 mg eine Woche später. In einer Doppelblindstudie in 60 Zentren (davon 45,3% in den USA) wurden insgesamt 698 Patienten randomisiert. Sie erhielten die erste Antibiotika-Dosis am Tag 1 und 650 (93,1%) die zweite Dosis am Tag 8, wobei es sich bei der Hälfte der Patienten um eine Placebo-Infusion handelte. 60% der Patienten waren Diabetiker, 30,4% waren Abhängige mit intravenösem Drogengebrauch und 16,2% hatten eine Hepatitis C. Bei 48% der Patienten wurde eine Cellulitis diagnostiziert, 25% wiesen einen größeren Abszess auf und bei 27% bestand eine traumatische Wund- oder chirurgisch-postoperative Infektion. 82% der Patienten hatten eine erhöhte Körpertemperatur über 38°C, 52% eine entzündliche Veränderung des weißen Blutbildes und 43% der Patienten wiesen mindestens zwei Symptome eines SIRS auf. In 61,6% konnten Erreger zu Beginn der Therapie nachgewiesen werden, wobei *S. aureus* mit Abstand der führende Keim war, gefolgt von Streptokokken unterschiedlicher Spezies. Basierend auf neueren FDA-Kriterien wurde eine mindestens 20%-ige Verminderung des Wunderythems nach 48 bis 72 Stunden als primäres Erfolgssymptom bewertet. Zu diesem Zeitpunkt bestand zwischen einem positiven Befund nach der Einmalgabe (81,4%) und der zweifachen Antibiotikaapplikation (84,2%) kein signifikanter Unterschied. Auch nach 14 und 28 Tagen wurden keine Differenzen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Die mikrobiologischen Eradikationsraten lagen für *S. aureus* durchweg bei über 90% sowohl für MRSA wie auch für MSSA. Unverträglichkeitsreaktionen wurden in 20% in beiden Studienarmen angegeben, wobei Übelkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen und Durchfälle die führenden Symptome waren. Nur in 1,7% unter der Einmalgabe bzw. 1,4% unter der zweimaligen Applikation kam es zum vorzeitigen Abbruch der Studie.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In dieser umfangreichen Doppelblindstudie bei knapp 700 Patienten mit schweren Hautinfektionen erwies sich eine einmalige Infusion von Dalbavancin (XYDALBA) sowohl klinisch als auch mikrobiologisch als gleich wirksam wie eine zweimalige Infusion der gleichen

Substanz im Abstand von einer Woche. Falls diese Daten bestätigt werden, könnten sie zu einer erheblichen Entlastung des Gesundheitssystems führen, da immerhin 45% dieser Patienten im Krankenhaus behandelt wurden. Die Verträglichkeit beider Therapieformen unterschied sich nicht und konnte insgesamt als günstig eingestuft werden.

Dunne M et al.  
Clin Infect Dis 2016;62:545-551

## Resistenz

### Deklaration der pharmazeutischen Industrie zur Resistenzbekämpfung

Anlässlich des Wirtschaftsforums in Davos im Januar 2016 haben 80 führende internationale pharmazeutische Unternehmen eine Deklaration zum Kampf gegen die Antibiotikaresistenz verabschiedet. In dieser Deklaration werden die Regierungen aller Länder nachdrücklich aufgerufen, nicht nur Absichtserklärungen zu publizieren, sondern konkrete Aktionen in Zusammenarbeit mit der Industrie zu unternehmen, um mehr Investitionen zur Entwicklung von neuen Antibiotika, diagnostischen Methoden, Impfstoffen und anderen Produkten zur Prävention und Behandlung von bakteriellen Infektionen mit resistenten Erregern bereit zu stellen. Drei Aspekte werden in dieser Deklaration besonders hervorgehoben. Zum einen muss der Anstieg der bakteriellen Resistenz durch unterschiedliche Maßnahmen (Antibiotic Stewardship, verbesserte Ausbildung der Ärzte, Reduktion von Antibiotika im Veterinärbereich u.a.) begrenzt werden. Bei der Entwicklung neuer Antibiotika sollte die enge Kooperation zwischen Industrie und wissenschaftlichen Institutionen gefördert werden; darüber hinaus sollten jedoch auch neue Modelle zur schnelleren Markteinführung und attraktiver preislicher Gestaltung neuer Antibiotika diskutiert werden. Weiterhin verpflichten sich die Firmen, jedes Land der Erde entsprechend seinen wirtschaftlichen Gegebenheiten mit den Antibiotika zu versorgen, die die Menschen dort für ihre speziellen Infektionsprobleme benötigen.

Diese Deklaration soll hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Ergebnisse regelmäßig kontrolliert und alle zwei Jahre auf der

Basis der aktuellen Datenlage erneuert werden.

Pressemitteilung, Januar 2016, [www.amr-review.org/industry-declaration](http://www.amr-review.org/industry-declaration)

### Linezolid – aktuelle antibakterielle Aktivität

Linezolid (ZYVOXID) hat sich als Oxazolidinon-Derivat in der Therapie von Infektionen durch grampositive Erreger in über zehn Jahren seit der Einführung bewährt. Die Substanz wirkt über eine verminderte Proteinsynthese am 50S-Ribosom; zwei Resistenzmechanismen wurden schon relativ früh nach der Einführung beschrieben, zum einen eine ribosomale Mutation am 23S rRNA sowie die Bildung einer Methyltransferase.

In der vorliegenden Studie aus den USA wurde analysiert, wie sich die aktuelle Resistenzlage von Linezolid im Jahr 2014 gegenüber grampositiven Keimen darstellt. Insgesamt 6.865 grampositive Erreger aus 60 medizinischen Zentren in 36 Staaten der USA wurden in einem zentralen Labor in Iowa untersucht. Es handelte sich dabei um 3.106 *S. aureus*, davon 47% Methicillin-resistent (MRSA), 797 koagulase-negative Staphylokokken, 855 Enterokokken, 874 Pneumokokken, 359 Viridans-Streptokokken und 874 betahämolyisierende Streptokokken. Die Sensibilitätsbestimmung erfolgte mittels Mikrodilutionstest; resistente Keime wurden weiter bezüglich der Resistenzmechanismen mit PCR und Sequenzierung analysiert.

Die Linezolid MHK 50/90-Werte für *S. aureus* lagen bei 1/1 µg/ml, und unterschieden sich nicht zwischen MRSA und MSSA. Nur drei *S. aureus*-Stämme (MRSA) waren resistent gegenüber Linezolid mit MHK-Werten zwischen 4 und 16 µg/ml. Insgesamt betrug die Resistenzrate gegenüber *S. aureus*-Isolaten jedoch nur 0,1%. Koagulase-negative Staphylokokken waren darüber hinaus empfindlich gegenüber Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.), Tigecyclin (TYGACIL) und Teicoplanin (TARGOCID). Linezolid und Daptomycin (CUBICIN) verfügten über eine hohe Aktivität gegen diese Keime mit einer Empfindlichkeit von 89,1% für Linezolid und 100% für Daptomycin. Linezolid war aktiv gegen sämtliche Pneumokokken-Stämme und betahämolyisierende Streptokokken mit MHK 50/90-Werten von 1/1 µg/ml und

gegenüber Viridans-Streptokokken mit MHK 50/90-Werten von 0,5/1 µg/ml.

Insgesamt wurden nur 15 nicht-empfindliche Stämme gegenüber Linezolid unter den mehr als 6.800 grampositiven Erregern gefunden. Diese sehr günstige Situation hat sich seit dem Jahr 2007 kaum verändert. Bei der Analyse der Resistenzmechanismen weisen die Autoren allerdings darauf hin, dass der Anteil der resistenten Keime mit einem *cfrr*-Gen (Methyltransferase) über 50% angestiegen ist und in der näheren Zukunft mehr Resistenzprobleme induzieren könnte.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Linezolid (ZYVOXID) hat sich in der Behandlung von Infektionen mit grampositiven Erregern bewährt. Eine Resistenzanalyse aus dem Jahr 2014 bei über 6.800 grampositiven Erregern in den USA zeigt, dass die Substanz praktisch keinen Resistenzanstieg aufweist; die aktuelle Rate für das Jahr 2014 ergab nur 0,22% nicht-empfindliche Stämme. Allerdings ist es in den nicht-sensiblen Stämmen zu einem Anstieg des problematischen Resistenzgens (*cfrr*) gekommen, so dass ein rationaler Einsatz dieser Substanz notwendig ist.

Flamm RK et al. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:2273-2280

## Kongressbericht

### Kongressbericht ECCMID 2016

Der 26. Europäische Kongress für Klinische Mikrobiologie und Infektiologie (ECCMID) fand vom 9. bis 12. April 2016 in Amsterdam statt. 11.640 Teilnehmer aus 123 Ländern mit mehr als 3.000 Abstracts und 200 wissenschaftlichen Sitzungen reflektierten die große internationale Bedeutung dieses Kongresses. Auffällig in der umfangreichen Industrieausstellung war der große Anteil an Firmen, die neue diagnostische Methoden vorstellten. Dieses deutet auf die großen Fortschritte im Bereich der Diagnostik hin, die dringend notwendig sind, um Antibiotika gezielt einsetzen zu können und damit unnötige Resistenzselektionen zu vermeiden. Dennoch standen verständlicherweise die Resistenzprobleme und die globalen Bemühungen um deren Bekämpfung im Mittelpunkt dieses Kongresses.

Insbesondere das neu entdeckte übertragbare *mcr-1* Gen, das Resistenz gegen

Colistin vermittelt, wurde in mehreren Vorträgen und Poster dargestellt. Dieses Resistenzgen wurde erstmals in einem *E. coli*-Stamm von einem Schwein in China im November 2015 beschrieben und führte zu epidemiologischen Untersuchungen in vielen Ländern. In Abstract 7426 wurde darauf hingewiesen, dass dieses Gen in Europa schon in den Jahren 2004 bis 2014 bei *E. coli* und *Salmonella*-Stämmen von Tieren aus der Nahrungsmittelkette existent war; eine Zunahme dieser Erreger konnte jedoch in dem untersuchten 10-Jahres-Zeitraum nicht festgestellt werden. Im Abstract 7069 wurden die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie bei 344 chinesischen und 145 europäischen Teilnehmern hinsichtlich der Existenz vom *mcr-1*-Gen beschrieben. Keiner der Europäer wies dieses Gen auf, jedoch sechs der chinesischen Teilnehmer. In den Niederlanden (Abstract 7430) fanden Mikrobiologen das *mcr-1*-Gen zwischen 0,3% bis 1,7% bei

*Salmonellen* und *E. coli*-Stämmen in Tieren der Nahrungsmittelkette.

In Deutschland (Abstract 7101) wurden 600 Enterobakterien-Isolate unterschiedlicher Herkunft (Menschen, Haustiere, Zuchttiere u.a.) untersucht und in sehr niedriger Anzahl wurde gezeigt, dass dieses Gen in dieser untersuchten Population schon seit 2010 existiert. Untersuchungen an Reisenden (Abstract Nr. 7281) deuten darauf hin, dass Colistin-resistente *mcr-1*-Gen exprimierende *E. coli*-Stämme bei Reisenden aus drei unterschiedlichen Kontinenten nachgewiesen werden konnten. Dieses muss als Hinweis darauf gewertet werden, dass sich das gefährliche Gen über unterschiedliche Mechanismen außerordentlich schnell und erfolgreich global ausbreitet.

Eigenrecherche, April 2016

## 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