

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

JULI/AUGUST 2016 - 37. JAHRGANG

Übersicht

Aktuelle Aspekte der Vancomycin-Therapie

Trotz der Entwicklung einiger neuer Antibiotika gegen Infektionen durch grampositive Erreger bleibt Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) ein Standardmittel für septische und bakteriämisch verlaufende Infektionen insbesondere durch Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA). Zwar ist auf deutschen Intensivstationen anhand der KISS-Daten eine erfreuliche Abnahme nosokomialer MRSA-Infektionen von 37,6 % Anteil an *S. aureus*-Infektionen im Jahre 2007/2008 auf 29,25 % im Jahre 2013/2014 zu verzeichnen¹, jedoch ist der Anteil der nosokomialen Vancomycin-resistenten Enterokokken-Infektionen von 4,96 % (2007/2008) auf 9,40 % (2013/2014) angestiegen. Dieses könnte durchaus auch mit einer nicht optimalen Vancomycin-Therapie zusammenhängen. Die letzte international akzeptierte Leitlinie zur Vancomycin-Therapie stammt aus dem Jahre 2009², so dass aufgrund der zahlreichen Publikationen der letzten Jahre eine neue Übersicht mit Empfehlungen zum optimierten Einsatz nützlich erscheint.³

Bekanntlich verfügt Vancomycin über eine nur langsame bakterizide Aktivität und die antibakterielle Wirksamkeit ist weiterhin vermindert bei hohen Bakterienzahlen, einer stationären Wachstumsphase und unter anaeroben Bedingungen. Die große Mehrzahl der MRSA-Stämme ist noch sensibel mit minimalen Hemmkonzentrationen von 1 mg/l und weniger, wobei höhere MHK-Werte über 1 mg/l als Kontraindikation für eine Vancomycin-Therapie bewertet werden. Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang, dass die Bestimmung der MHK-Werte mittels E-Tests etwa einen 1 log höheren Wert ergibt im Vergleich zur Mikrodilution.

Inhalt

4-2016

Übersicht

- Vancomycin-Therapie – aktuelle Aspekte Seite 31-33

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (9)

- Screening auf multiresistente Erreger Seite 33

Neueinführung

- Avibactam/Ceftazidim Seite 33-35

Mittel der Wahl

- Therapie des Peritonsillarabszesses Seite 35-36
- Orale Therapie multiresistenter Erreger von Harnwegsinfektionen Seite 36

Sepsis

- Nosokomiale Enterokokken-Sepsis: frühe Therapie notwendig Seite 36
- *Klebsiella pneumoniae*-Sepsis: hohe Letalität bei Multiresistenz Seite 37

Antibiotika-Verbrauch

- Unterschiede in Deutschland Seite 37-38
- Procalcitonin-Messungen reduzieren Verbrauch Seite 38

Pharmakokinetik

- Ceftarolin häufiger verabreichen? Seite 38-39
- Tenofovir-Alafenamid bei Niereninsuffizienz Seite 39

Prävention

- Mupirocin – Prävention: gezielte oder breite Anwendung? Seite 39-40

Irrationaler Antibiotikagebrauch

- Therapie-Dauer bei Borreliose Seite 40

Kontrolle der Plasmaspiegel

Zahlreiche experimentelle und klinische Studien kamen zu dem Ergebnis, dass der Quotient aus der Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC) dividiert durch die MHK der beste Parameter ist, um die Wirksamkeit von Vancomycin zu beschreiben. In einer Kohorte von 182 Patienten mit einer *S. aureus*-Bakteriämie wurde eine AUC-MHK-Ratio von >373 identifiziert, die mit einer signifikant niedrigeren 30-Tages-Letalität verbunden war. Mehrere klinische und experimentelle Studien fanden Grenzwerte

in der gleichen Größenordnung, so dass gegenwärtig von einer AUC/MHK-Ratio von ≥ 400 für MRSA-Infektionen ausgegangen wird.⁴ Um diese hohen pharmakodynamischen Grenzwerte zu erreichen, empfehlen die bisherigen Leitlinien eine Dosierung von 15 bis 20 mg/kg Körpergewicht alle acht bis 12 Stunden; die Talspiegel sollten zwischen 15 und 20 mg/l liegen. Die Kontrolle der Talspiegel wird nach der dritten Dosis empfohlen, da diese sowohl für die Wirksamkeit der Substanz von Bedeutung sind und darüber hinaus auch in gutem Zusammenhang zu der AUC stehen. Meh-

rere Studien weisen allerdings darauf hin, dass die Variabilität der Serumkonzentrationen erheblich ist und dass häufig zu Beginn der Therapie die notwendigen Konzentrationen nicht erreicht werden. Insbesondere bei schwerkranken septischen Patienten wird daher neuerdings eine hochdosierte Anfangsdosis von 25 bis 30 mg/kg empfohlen, die in einer Vergleichsstudie mit 99 Patienten nach 12 Stunden bei einem Drittel der Patienten hohe Talspiegel ergaben im Vergleich zu nur 3 % der Patienten mit der üblichen Anfangsdosis von 15 mg/kg.⁵ Auch in einer aktuellen Studie aus Brüssel mit 107 septischen Patienten wurden Vancomycin-Dosierungen von 35 mg/kg Körpergewicht als vierstündige Infusion zu Beginn verabreicht und danach eine kontinuierliche Infusion vorgenommen. Serumkonzentrationen wurden am Ende der Anfangsdosis, nach 12, 24 und nach 48 Stunden bestimmt. Bei 56 % der Patienten waren die angestrebten Vancomycin-Konzentrationen von 20 bis 30 mg/l schon nach 12 Stunden erreicht und bei 73 % der Patienten am zweiten Behandlungstag. Verträglichkeitsprobleme traten bei den hohen Anfangsdosierungen im Vergleich zu normalen Dosierungen nicht auf.⁶

Kontinuierliche Infusion

Vermehrt wird auch die Vancomycin-Gabe als kontinuierliche Infusion diskutiert. In der zuvor erwähnten Brüsseler Studie folgte nach der hohen Anfangsdosierung über vier Stunden eine kontinuierliche Infusion mit einer Tagesdosis von 2.112 mg (Median) bei normaler Nierenfunktion, was etwa einer Dosierung von 28 mg/kg Körpergewicht entsprach. Es liegen bisher keine Studien vor, die eine höhere Wirksamkeit der kontinuierlichen Infusion gegenüber der intermittierenden Gabe belegen. Allerdings wurde in einer retrospektiven Analyse von 1430 kritisch kranken Patienten eine signifikant höhere Nephrotoxizität bei Patienten mit intermittierender Therapie im Vergleich zur kontinuierlichen Infusion beschrieben.⁷ Es wird empfohlen, bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine nephrotoxische Reaktion (z. B. bei Gabe von zusätzlich nephrotoxischen Medikamenten), aber auch bei Patienten mit septischem Schock vermehrt die kontinuierliche Infusionstherapie vorzunehmen. Es sollte bei dieser Therapie darauf geachtet werden, dass Vancomycin stabil in der Lösungsflüssigkeit ist und eine Konzentration in der Infusion von 20 mg/l gewährleistet wird. Einige Autoren empfehlen durch-

aus auch eine Konzentration von 25 mg/l, vor allem dann, wenn MHK-Werte der zu behandelnden Staphylokokken von über 1 mg/l zu erwarten sind. Höhere Konzentrationen von über 30 mg/l sollten unbedingt vermieden werden, da oberhalb dieser Konzentrationen eindeutig mehr nephrotoxische Reaktionen beobachtet wurden.

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Die Mehrzahl der neueren Vancomycin-Pharmakokinetik-Studien deutet darauf hin, dass auch bei Niereninsuffizienz die kontinuierliche Infusionstherapie der intermittierenden Gabe überlegen ist. In der umfangreichsten Studie wurde gezeigt, dass die Dosierung individuell an das aktuelle Körpergewicht und an die Kreatinin-Clearance angepasst werden muss.⁸ Um eine Steady-State-Konzentration von ≥ 20 mg/l zu erreichen, empfehlen die Autoren eine minimale Anfangsdosis von 35 mg/kg, gefolgt von einer täglichen Dosierung, die sich an der Kreatinin-Clearance orientieren sollte. Da viele kritisch kranke Patienten mit Sepsis eine kontinuierliche renale Ersatztherapie benötigen, sollte auch hier eine optimierte Dosierung unter Berücksichtigung von wirksamen, aber nicht toxischen Talspiegeln angestrebt werden. Zu berücksichtigen sind hierbei das häufig wechselnde Verteilungsvolumen bei Patienten mit kontinuierlicher venösen Hämofiltration und auch die wechselnden Albumin-Serumkonzentrationen. Auch unter den Bedingungen der Hämofiltration wird von erfahrenen Intensivmedizinern die kontinuierliche Infusionstherapie empfohlen, wobei eine Anfangsdosis von mindestens 20 mg/kg gefolgt sein sollte von einer täglichen Dosis zwischen 1 und 2 g Vancomycin in Abhängigkeit von der Hämofiltrationsintensität.⁹

Dosierung in der Geriatrie

Geriatrische Patienten im Alter über 80 Jahren weisen eine hohe inter-/intraindividuelle pharmakokinetische Variabilität auf und es bestehen vermehrt Nierenfunktionseinschränkungen. Patienten in diesem Lebensalter haben daher ein erhöhtes Risiko für nephrotoxische Unverträglichkeitsreaktionen unter einer Vancomycin-Behandlung. In einer aktuellen französischen Studie bei 111 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 85 Jahren, mittlerem Körpergewicht von 61 kg und einer mittleren Kreatinin-Clearance von 46 ml/min wurden die pharmakoki-

netischen Daten unter einer Vancomycin-Therapie bestimmt.¹⁰ Die Autoren fanden keine wesentlichen Unterschiede zur Pharmakokinetik bei jungen Patienten; die wesentlichen Einflussfaktoren waren die Kreatinin-Clearance und das Körpergewicht des Patienten, welches das Verteilungsvolumen und die totale Clearance des Vancomycins beeinflussen. Im Mittel betrug die tägliche Vancomycin-Dosierung, um die angestrebte AUC/MHK von 500 zu erreichen 810 ± 373 mg pro Tag.

Dosierung bei Adipositas

Übergewicht ist vermehrt mit einem erhöhten Verteilungsvolumen für viele Antibiotika verbunden, zusätzlich können Alterationen des hepatischen Metabolismus und der renalen Funktion auftreten. Darüber hinaus können Veränderungen der Proteinkonzentrationen im Serum zu variablen proteinfreien Konzentrationen des Vancomycins beitragen. Die Datenlage bezüglich der optimierten Vancomycin-Therapie bei übergewichtigen Patienten ist nicht zufriedenstellend. Zumeist wird empfohlen, eine Anfangsdosis basiert auf dem aktuellen Körpergewicht von nicht mehr als 2 g Vancomycin zu verabreichen und die weitere Dosierung an den Serumkonzentrationen zu orientieren. In einer retrospektiven Studie an 138 Patienten mit einem Körpergewicht von über 100 kg wurde allerdings gezeigt, dass eine mittlere Tagesdosis von 19 ± 2 mg/kg täglich zu günstigeren Ergebnissen bezüglich der optimalen Talspiegel führte als die primäre Hochdosis mit 30 ± 7 mg/kg Körpergewicht täglich.

Verträglichkeit und Interaktionen

Nephrotoxizität gilt als die häufigste Unverträglichkeitsreaktion einer Vancomycin-Therapie. Vancomycin-Talspiegel über 20 mg/l sind mit einem mäßig vermehrten Risiko für eine nephrotoxische Reaktion verbunden. Dieses Risiko steigt um den Faktor 2.2 bei Talspiegeln über 30 mg/l an.³ Andere zusätzliche Risikofaktoren sind die Dauer der Therapie, besonders bei Behandlungen über sieben Tage, eine vorbestehende Niereninsuffizienz und die gleichzeitige Gabe von potenziell nephrotoxischen Substanzen. Insbesondere die kombinierte Therapie mit Aminoglykosiden stellt einen erheblichen Risikofaktor dar, wobei eine Schädigung der Niere besonders nach einer Therapiedauer von mehr als fünf Tagen beobachtet wird. Eine aktuelle Studie weist auf die relativ häufige nephroto-

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (9)

Screening-Untersuchungen auf multiresistente Erreger

Die Sinnhaftigkeit von Screening-Untersuchungen auf multiresistente Erreger (MRE) in Krankenhäusern ist in Deutschland aktuell Gegenstand der Diskussion. Dabei handelt es sich in erster Linie um Untersuchungen zum Nachweis von MRSA, VRE und bei *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* sowie *Acinetobacter spp.* (*A.baumannii*-Gruppe) um sogenannte 3- bzw. 4- MRGN-Resistenzen (MRGN: multiresistente gramnegative Stäbchen).¹ Bedauerlicherweise sind die von der KRINKO gewählten Definitionen bzw. Resistenzmuster ungeeignet, um die kritischen Mechanismen, d.h. die auf mobilen genetischen Elementen kodierten Resistenzen, wie ESBL (extended spectrum β -lactamasen) oder Carbapenemasen, für Kliniker und Hygienefachkräfte erkennbar zu machen, da nicht jeder dieser Stämme das vorgegebene „MRGN-Muster“ für diese Klassifizierung erfüllt.² Dies hat zur Folge, dass bei alleiniger Betrachtung der Epidemiologie von 3- bzw. 4- MRGN-Erregern die tatsächlichen Gegebenheiten nicht voll erkannt werden, d.h. es können sich „stille“ Epidemien entwickeln.

Welche Ziele sollen bei der Durchführung eines Screenings erreicht werden? Häufig wird der Fokus darauf gerichtet, mit MRE besiedelte bzw. infizierte Patienten zu detektieren, um rechtzeitig Maßnahmen zur Verhinderung einer Übertragung auf andere Personen ergreifen zu können.³ In vielen Fällen wird ein risikoadaptiertes Screening anstelle eines Vorgehens, bei dem alle Patienten bei Aufnahme untersucht werden, bevorzugt. In Abhängigkeit von der Definition der Risikopopulation kann jedoch der Fall eintreten, dass ein großer Teil der positiven Patienten durch ein Screening nicht erkannt wird und hierdurch ein falsches Sicherheitsgefühl entsteht.⁴ Eines der Hauptargumente gegen ein generelles Screening sind die durch diese Maßnahmen entstehenden finanziellen Belastungen. Ein weiterer Punkt ist die Dauer bis zum Eintreffen der Untersuchungsergebnisse. Analysemethoden, die innerhalb weniger Stunden Ergebnisse liefern können, basieren überwiegend auf genetischen Nachweismethoden. Nachteile hierbei sind hohe Kosten oder die Gefahr, neue Mutationen nicht zu entdecken. Alternativen sind kulturelle Methoden mit dem phänotypischen Nachweis einer Resistenz. Die Kosten sind niedrig, die Analysenzeit beträgt jedoch

bis zu 72 Stunden. In jüngster Zeit steht eine neue Methode mit sehr viel kürzerer Analysenzeit bei akzeptablen Kosten zur Verfügung.⁵

Zusammen mit weiteren Maßnahmen („Bündel-Strategie“) resultiert bei einem generellen Screening beispielsweise bei MRSA ein signifikanter Rückgang der Infektionsraten.^{6,7} Eine reduzierte Infektionsrate bedeutet nicht nur einen verringerten Aufwand in der Patientenversorgung, sondern führt bei MRSA durch die Möglichkeit einer Dekolonisierung zu einem wesentlichen Schutz der Patienten vor endogenen Infektionen und den damit verbundenen Risiken.

In diesem Zusammenhang steht auch das zweite Ziel eines generellen Screenings. Bei Patienten mit einer Besiedlung durch MRE ist die Wahrscheinlichkeit, während des Krankenhausaufenthaltes an einer Infektion durch diese Erreger zu erkranken oder daran zu versterben, signifikant erhöht.⁸⁻¹² Ist jedoch schon zu Beginn eines Krankenhausaufenthaltes der „MRE-Status“ eines Patienten bekannt, ist es bei entsprechender Symptomatik und steigenden Entzündungsparametern möglich, frühzeitig eine adäquate Antibiotikatherapie in Abhängigkeit vom nachgewiesenen MRE einzuleiten. Auch in Arbeiten aus jüngster Zeit konnte in diesem Zusammenhang sowohl bei Infektionen durch MRSA als auch bei Blutstrominfektionen durch gramnegative Erreger eine Verringerung der Sterblichkeit gezeigt werden.^{11,13}

Aus heutiger Sicht ist daher ein generelles Screening auf MRE bei stationärer Aufnahme eine Option, über die diskutiert werden muss. Dies bedeutet, dass bei einer Analyse des Nutzens die lokale Epidemiologie, das Patientenkontext (Erkrankungen, vorangegangener Krankenhausaufenthalt, Herkunft aus einem Gebiet mit hoher MRE-Prävalenz), die Risiken einer Übertragung bzw. Erkrankung sowie die Kosten für die Untersuchung (Probennahme, Analytik) und deren Zeitdauer berücksichtigt werden müssen.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (9)“).

xische Reaktion nach einer umfangreich eingesetzten Kombination aus Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC u.a.) mit Vancomycin hin.¹² In einer Analyse von 320 Patienten aus fünf Akutkrankenhäusern in Detroit entwickelten 105 Patienten (33 %) eine nephrotoxische Reaktion unter dieser Kombination. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Penicillin-Kombination täglich als intermittierende oder verlängerte Infusion über drei Stunden verabreicht wurde. Patienten mit einer hohen Vancomycin-Anfangsdosis und zusätzlichen nephrotoxischen Arzneistoffen hatten ein besonderes Risiko für eine renale Unverträglichkeit. Eine erhöhte Inzidenz der Nephrotoxizität trat bei diesen Patienten am Tag 4 und Tag 5 auf, so dass basierend auf den mikrobiologischen Befunden möglichst vor diesem Zeitpunkt die Kombination beendet werden sollte.

ZUSAMMENFASSUNG: Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) ist ein bewährtes Antibiotikum in der Therapie von grampositiven Infektionen, insbesondere durch MRSA. Wegen der relativ geringen therapeutischen Breite und dem nephrotoxischen Potenzial dieser Substanz sollte sich die Dosierung an optimalen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern orientieren. Hier hat sich in den letzten Jahren insbesondere die kontinuierliche Infusionstherapie mit Gewährleistung von Talspiegeln zwischen 15 bis 20 mg/l hinsichtlich Effektivität und Vermeidung von Nephrotoxizität bewährt. Ein therapeutisches Drugmonitoring (Talspiegel) erscheint bei vielen Patienten notwendig. Bei septischen lebensbedrohlichen Infektionen wird heute empfohlen, eine hohe Anfangsdosis zu verabreichen. Auf Interaktionen mit vermehrten nephro-

xischen Reaktionen muss in der Kombination mit Aminoglykosid-Antibiotika, aber auch mit Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC u.a.) geachtet werden.

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

Neueinführung

Avibactam – ein neuer β -Laktamase-Inhibitor in Kombination mit Ceftazidim

Die Bildung von β -Laktamasen ist eine der wichtigsten Abwehrreaktionen eines Bakteriums, um sich vor einem Antibiotikum zu schützen. Eine enorme Viel-

falt möglicher Enzyme ist bekannt, die den Erregern Resistenz gegen β -Laktamantibiotika verleihen. Bereits seit den frühen 1980er Jahren wird die Clavulansäure mit Amoxicillin kombiniert (AUGMENTAN u.a.), um durch Hemmung der β -Laktamasen das Antibiotikum vor der Inaktivierung zu schützen. Zwei weitere β -Laktamase-Inhibitoren, Sulbactam (COMBACTAM u.a.) und Tazobactam (in: TAZOBAC u.a.), sind ebenfalls seit langem verfügbar und werden in verschiedenen Kombinationen mit Penicillinen angewandt. Das erste Kombinationspräparat aus einem Cephalosporin und einem β -Laktamase-Inhibitor wurde unter dem Namen ZERBAXA (Ceftolozan plus Tazobactam) vor etwa einem Jahr zugelassen (vgl. www.infektio.de, Antiinfektiva, Neueinführungen).

Neu verfügbar ist nun die Kombination aus 500 mg Avibactam und 2000 mg Ceftazidim (FORTUM u.a.), das in Europa unter dem Handelsnamen ZAVICEFTA zugelassen und in den USA als AVYCAZ erhältlich ist. Während die drei bisher bekannten β -Laktamase-Inhibitoren eine β -Laktamgrundstruktur besitzen, gehört Avibactam zu den Diazabicyclooctanen, einer Gruppe von synthetischen Verbindungen, deren Eigenschaften bereits in den 1990er Jahren in den Laboratorien von Hoechst Marion Roussel (HMR) untersucht wurden.¹

Mit ZAVICEFTA kommt also ein zweites Kombinationspräparat aus einem Cephalosporin und einem β -Laktamase-Inhibitor in den Handel. Eine Entwicklung, die bei Einführung des Ceftazidim (FORTUM u.a.) Mitte der 1980er Jahre nicht erwartet wurde. Damals galt die β -Laktamase-Stabilität dieses halbsynthetischen Cephalosporins als ausgezeichnet; heute muss man feststellen, dass die Bakterien sich durch neue

TABELLE 1: Hemmung von β -Laktamasen durch Tazobactam und Avibactam⁴

Klasse	β -Laktamase	Substrate	Hemmung durch	
			Tazobactam	Avibactam
A	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Penicilline, ältere Cephalosporine	++	++
A	TEM-3, SHV-2, CTX-M-14	Cephalosporine mit erweitertem Spektrum, Monobactame	++	++
A	KPC-2, KPC-3	β -Laktame, einschl. Carbapeneme	0	++
B	IMP-1, NDM-1, VIM-1	β -Laktame, einschl. Carbapeneme (nicht: Monobactame)	0	0
C	AmpC aus Escherichia coli	Cephalosporine	+	++
D	OXA-48	Carbapeneme	0	++

++ = Hemmung; + = Hemmung bei hohen Konzentrationen; 0 = keine Hemmung

β -Laktamasen zunehmend der Wirkung der Antibiotika entziehen. β -Laktamase-Inhibitoren tragen dazu bei, den Vorsprung – zumindest teilweise - wieder aufzuholen.

Inhibition der β -Laktamasen, antibakterielles Spektrum

In vitro hemmt Avibactam die β -Laktamasen der Ambler-Klasse A, wie zum Beispiel die KPC- und ESBL-Enzyme. Eine Inhibition ist auch bei Enzymen der Klasse C und bei einigen Klasse D-Enzymen zu beobachten (Tabelle 1). Vergleicht man die Hemmwirkung der verschiedenen β -Laktamase-Inhibitoren gegen das Enzym AmpC, so ergibt sich eine halbmaximale Inhibition bei den folgenden Konzentrationen: > 100 μ M (Clavulansäure), 4,6 μ M (Tazobactam) und 0,1 μ M (Avibactam).²

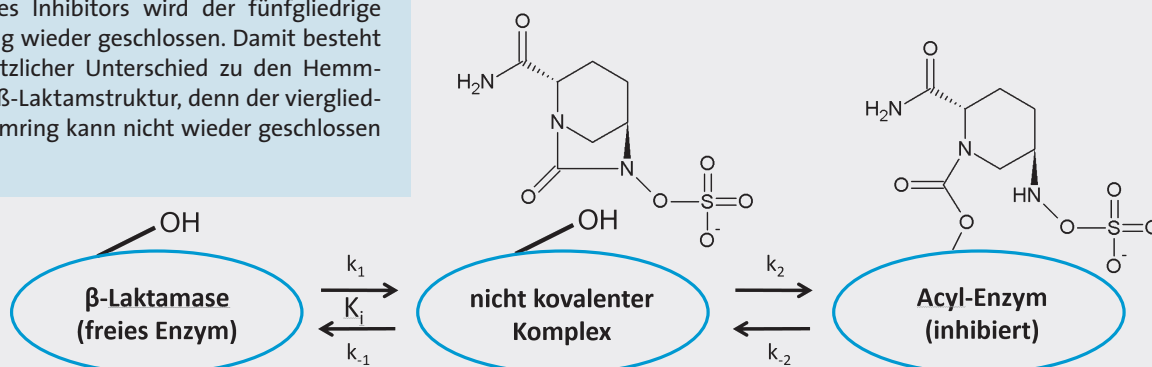
Die Abbildung zeigt die kovalente Bin-

dung von Avibactam an die β -Laktamase TEM-1. Im Gegensatz zu den drei anderen, bisher angewandten Inhibitoren mit β -Laktamgrundstruktur ist die Acylierung des bakteriellen Enzyms reversibel. Die Ablösung des Inhibitors von dem Enzym erfolgt unter Regeneration des Inhibitormoleküls. Für diesen Vorgang wurde eine Halbwertszeit von 16 Minuten gemessen.³

β -Laktamasen der Klasse B, die Metallo- β -Laktamasen, werden nicht gehemmt.⁴ Wenn die Erreger derartige β -Laktamasen produzieren, sind sie resistent gegen Ceftazidim/Avibactam. Weitere Möglichkeiten der Resistenz bestehen in der Ausbildung von Efflux-Mechanismen und durch Veränderung der Penicillin-bindenden Proteine, also des molekularen Angriffspunktes der β -Laktamantibiotika.

Die Kombination ist aktiv gegen gramnegative Erreger wie *Enterobacteriaceae*

Abbildung: Reversible Bindung von Avibactam an ein Molekül der β -Laktamase TEM-1. Bei der Ablösung des Inhibitors wird der fünfgliedrige Harnstoffring wieder geschlossen. Damit besteht ein grundsätzlicher Unterschied zu den Hemmstoffen mit β -Laktamstruktur, denn der viergliedrige β -Laktamring kann nicht wieder geschlossen werden.³



oder *P. aeruginosa*, die Grenzkonzentration zur Unterscheidung zwischen empfindlichen und resistenten Erregern liegt bei $\leq 8(4)$ mg/l. Das Ausmaß der Aktivitätssteigerungen soll an zwei Beispielen dargestellt werden: bei Carbapenemase-produzierenden *Klebsiella pneumoniae* (OXA-48), sinken die Hemmkonzentrationen von 512 auf 0,5 mg/l, bei ESBL-positiven *E. coli*-Stämmen von 32 auf 0,25 mg/l.²

Von besonderem Interesse ist die Aktivität gegen *P. aeruginosa*. Bei diesem Erreger sind 32 mg Ceftazidim/l Medium notwendig, um mindestens 90 % der Stämme zu hemmen, bei Zusatz von Avibactam reduziert sich die MHK₉₀ auf 8 mg/l. Auch bei einer Gruppe von 38 Stämmen mit Resistenz gegen Meropenem (MERONEM u.a.) lagen die MHK₉₀-Werte für Ceftazidim / Avibactam bei 8 mg/l, während für Meropenem eine Konzentration von 32 mg/l ermittelt wurde. Die Untersuchung fand im direkten Vergleich mit der Kombination aus Ceftolozan/Tazobactam statt, für die eine MHK₉₀ von 4 mg/l bestimmt werden konnte. Bei beiden Kombinationen lag die Resistenzrate bei 8 %.⁵

Die Aktivität von Ceftazidim mit oder ohne Inhibitor gegen grampositive und anaerobe Erreger ist gering. Wegen der schwachen Aktivität gegen *Bacteroides fragilis* wurde in den klinischen Studien bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen gleichzeitig Metronidazol (diverse Handelsnamen) gegeben.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Avibactam weist ein sehr ähnliches pharmakokinetisches Verhalten auf wie Ceftazidim. Bei gesunden, erwachsenen Männern wurden die in der Tabelle zusammengestellten Daten ermittelt. Die Teilnehmer hatten elf Tage lang jeweils

TABELLE 2: Pharmakokinetische Daten von Ceftazidim und Avibactam nach mehrfacher Gabe*

	Ceftazidim	Avibactam
Dosis (mg)	2000	500
C _{max} (mg/l)	90	15
AUC (mg x h/l)	291	38
t _{1/2} (h)	2,7	2,7
Cl (l/h)	6,9	13
V _{ss} (l)	17	22

* 11 Tage lang, dreimal täglich als 2-stündige Infusion (nach: Full Prescribing Information AVYCAZ), Werte gerundet

drei Infusionen der Kombination in üblicher therapeutischer Dosierung der beiden Inhaltsstoffe erhalten. Die beiden Wirkstoffe werden zu weniger als 10 % an Proteine gebunden und ganz überwiegend unverändert renal ausgeschieden. Bei gering eingeschränkter Nierenfunktion (CL: 31 bis 50 ml/min) wird die Dosis halbiert, bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min wird bei halber Dosis das Dosisintervall verlängert.

Klinische Studien

Das Kombinationspräparat ist laut Empfehlung des zuständigen Komitees (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen indiziert:

- Komplizierte abdominelle Infektionen,
- Komplizierte Harnwegsinfektionen,
- nosokomial erworbene Pneumonien (HAP),

einschließlich Pneumonien bei beatmeten Patienten (VAP).

Damit besteht ein bemerkenswerter Unterschied zu der Situation in den USA, wo das Präparat bei nosokomialen Pneumonien derzeit nicht zugelassen ist.

In den klinischen Studien erwies sich die Kombination aus Ceftazidim/Avibactam als gut wirksam und verträglich.⁶ Das Nebenwirkungsprofil entsprach dem des Ceftazidims. Die umfangreichsten Erfahrungen liegen bisher bei Patienten mit komplizierten abdominellen Infektionen vor. Bei Patienten mit Infektionen des Bauchraums zeigte sich das Cephalosporin mit Inaktivierungsschutz im Vergleich zu Meropenem als nicht unterlegen. Nach Behandlung mit Ceftazidim/Avibactam plus Metronidazol wurde bei 83 % der Patienten (MITT – modified intention-to-treat) eine Heilung nach klinischen Kriterien festgestellt, 85 % waren es in der Meropenem-Gruppe. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CL 30 bis 50 ml/min) war der Therapieerfolg geringer (45 % vs. 74 %), was durch eine zu niedrige Dosierung erklärt werden könnte. In den Studien wurde bei niereninsuffizienten Patienten die halbe Normdosis zweimal täglich gegeben, aktuell werden jedoch drei Infusionen pro Tag empfohlen. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählten in beiden Gruppen gastrointestinale Beschwerden; Übelkeit (10 % vs. 6 %) und Erbrechen (14 % vs. 5 %) waren in der Meropenem-Gruppe

seltener als nach Behandlung mit der Kombination. Zum Teil war die schlechtere Verträglichkeit der Kombinations-therapie offenbar auf die Gabe von Metronidazol zurückzuführen.⁴ Die Verträglichkeit war deutlich besser in einer Studie bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen, in der das Antibiotikum deutlich niedriger dosiert wurde (3 x tgl. 500 / 125 mg Ceftazidim / Avibactam). Als Vergleichspräparat diente Imipenem / Cilastatin (ZIENAM u.a.). In dieser Studie an einer relativ geringen Zahl von Patienten kam es in keinem Fall zum Erbrechen eines Patienten.⁷

ZUSAMMENFASSUNG: Avibactam ist ein neu entwickelter β -Laktamase-Inhibitor der in Kombination mit Ceftazidim (FORTUM u.a.) unter dem Namen ZAVICEFTA in den Handel kommt. Avibactam hemmt die meisten β -Laktamasen, jedoch nicht die Enzyme der Gruppe B, die Metallo- β -Laktamasen. Bei zahlreichen gramnegativen Erregern kann die Resistenz gegen Ceftazidim durch Zusatz von Avibactam überwunden werden. Das Kombinationspräparat ist bei komplizierten Harnwegsinfektionen und bei nosokomialen Pneumonien zugelassen. Bei intraabdominellen Infektionen wird es in Kombination mit Metronidazol (diverse Handelsnamen) gegeben. Die Verträglichkeit ist gut, sie entspricht der Verträglichkeit von Ceftazidim.

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

Mittel der Wahl

Therapie des Peritonsillarabszesses – eine aktuelle Doppelblindstudie

Ein Peritonsillarabszess ist im Bereich der HNO-Medizin die häufigste Infektion, die eine stationäre Behandlung notwendig macht. Charakteristisch sind neben den ausgeprägten Schluckbeschwerden vor allem Fieber und eine massive Schwellung und peritonsilläre Rötung mit deutlicher Einengung auch des hinteren Pharynxbereichs. Die Uvula ist in der Regel geschwollen und zur Gegenseite hin verdrängt. Bei Hinweisen für eine Abszedierung ist eine chirurgische Inzision bzw. eine Tonsillektomie mit Abszesseröffnung notwendig,

zusätzlich werden Antibiotika verordnet (vgl. www.infektio.de; Mikrobiologie und Therapie; Kasuistiken).

Es gibt unterschiedliche Empfehlungen, welche Antibiotika am besten geeignet sind. Überwiegend wird die Gabe von einem Aminopenicillin in Kombination mit einem β -Laktamase-Inhibitor empfohlen: entweder Sultamicillin (UNACID u.a.) oder Amoxicillin/Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.). Zur stationären, parenteralen Behandlung werden meist Cefuroxim (diverse Generika) und Metronidazol (diverse Generika) eingesetzt. Zu der Frage, ob Metronidazol als Wirkstoff gegen Anaerobier ein notwendiger Bestandteil der Therapie ist, gibt es keine guten klinischen Studien - die Empfehlungen beruhen eher auf mikrobiologischen Daten und theoretischen Überlegungen. Zu bedenken ist, dass Metronidazol nicht aktiv ist gegen die grampositiven Anaerobier im Oropharynx. Von Interesse sind daher die Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie aus Helsinki, Finnland, in der die Notwendigkeit von Metronidazol (3 x tgl. 400 mg, 7 Tage) als Kombinationspartner bei einer Behandlung mit einem Oralpenicillin (3 x tgl. 1 Mio IE, 10 Tage) untersucht wurde. Die jeweils 100 Patienten pro Gruppe erhielten per E-mail zunächst täglich und später wöchentlich einen Fragebogen, mit dem ihr Gesundheitszustand erfasst wurde. Allen wurde Penicillin verabreicht, eine Gruppe wurde zusätzlich mit Metronidazol behandelt, die andere bekam Placebokapseln.

Als primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit eines Rückfalls innerhalb von 56 Tagen definiert. Einen Rückfall erlitten jeweils zehn Patienten in den beiden Gruppen, meistens innerhalb von drei Tagen. Im Median trat eine Verschlechterung nach 9,5 Tagen (Penicillin plus Metronidazol) bzw. nach 12,5 Tagen auf (nur Penicillin). Auch hinsichtlich der Dauer der Symptome zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen: die Symptome bestanden im Mittel für fünf bis sechs Tage, Fieber für etwa 1,5 Tage.

An unerwünschten Wirkungen traten Übelkeit, Diarrhö, Kopfschmerzen, Schwindel und Hautausschlag auf. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen persistierten in der Kombinationsgruppe signifikant länger, als bei den Patienten, die nur Penicillin erhalten hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstu-

die wurde die Antibiotikatherapie bei Patienten mit Peritonillarabszess untersucht. Bei allen Teilnehmern war zunächst eine Inzision und Drainage durchgeführt worden. Durch die Gabe von Metronidazol (diverse Generika) als Ergänzung zu einem Oralpenicillin konnte die Heilung nicht beschleunigt werden und Rückfälle wurden nicht verhindert. Da gastrointestinale Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie häufiger auftraten, wird die zusätzliche Gabe von Metronidazol für die ambulante Therapie nicht empfohlen, zumal die Substanz gegen die dominierenden grampositiven anaeroben Erreger im Oropharynx nicht wirksam ist.

Wiksten JE et al.
J Antimicrob Chemother 2016; 71: 1681-1687

Orale Therapie von Harnwegsinfektionen durch multiresistente Erreger

Multiresistente gramnegative Bakterien, wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Escherichia coli*, werden immer häufiger als Erreger von unkomplizierten Harnwegsinfektionen isoliert. Da unkomplizierte Harnwegsinfektionen überwiegend ambulant behandelt werden, besteht ein Interesse an vergleichenden Daten zur Empfindlichkeit der Erreger gegen die üblichen Arzneimittel, die zur oralen Behandlung von Harnwegsinfektionen infrage kommen. In Boston, USA, wurden fünf Substanzen mit antibakterieller Wirkung hinsichtlich ihrer Aktivität gegen 91 multiresistente Isolate geprüft. Die niedrigsten Resistenzraten wurden für Fosfomycin (MONURIL u.a.) und Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) ermittelt: 3 % waren resistent gegen Fosfomycin, 10% gegen Nitrofurantoin. Als Grenzwerte für die Einteilung in sensibel und resistent wurden ≤ 64 mg/l (Fosfomycin) und ≤ 32 mg/l (Nitrofurantoin) angewandt, um die hohen Spiegel der Substanzen im Urin zu berücksichtigen. Mehr als die Hälfte der Erreger erwiesen sich als resistent gegen Cotrimoxazol (60 %), Ciprofloxacin (63 %) und Ampicillin (96 %). Allerdings wurden für diese Substanzen deutlich niedrigere Konzentrationen für die Zuordnung „sensibel“ oder „resistent“ zugrunde gelegt, für Ciprofloxacin wurde zum Beispiel ein Grenzwert von ≤ 1 mg/l eingesetzt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Fosfomycin (diverse Generika) war gegen fast alle

untersuchten multiresistenten gramnegativen Erreger von Harnwegsinfektionen aktiv. Nur drei von 91 Isolaten erwiesen sich als resistent. Fosfomycin ist damit eine wichtige Alternative zu der sonst notwendigen parenteralen Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika bei Harnwegsinfektionen mit multiresistenten Erregern.

Hirsch EB et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 3138-3140

Sepsis

Nosokomiale Enterokokken-Sepsis – frühe Antibiotikatherapie notwendig

Enterokokken sind in den westlichen Industrieländern vermehrt verantwortlich für nosokomiale komplizierte Infektionen, wie die der Harnwege, des Bauchraums, des Endokards und sie sind auch bedeutsam als Erreger der Sepsis. *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* sind die zweithäufigsten Erreger von Infektionen, die von zentralen Venenkathetern ausgehen. Eine Enterokokken-Sepsis ist assoziiert mit einer hohen Letalität zwischen 20 % und 50 %. Die Resistenz von Enterokokken, insbesondere gegenüber Vancomycin (VANCOMYCIN CP u. a.), ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen und erreicht in vielen Ländern, besonders bei *E. faecium* 80 bis 95 %. Von besonderer Bedeutung in der antibiotischen Therapie von Enterokokken-Bakteriämien ist der frühzeitige Therapiebeginn.

In der vorliegenden Studie aus dem medizinischen Universitätszentrum in Detroit wurde in einer retrospektiven Kohortenanalyse bei insgesamt 190 nicht neutropenischen Patienten mit einer nosokomialen Enterokokken-Sepsis untersucht, wie schnell nach Diagnosestellung eine wirksame Therapie beginnen sollte. Die Patienten hatten ein mittleres Lebensalter von 63 Jahren und 54 % waren Frauen. *E. faecium* wurde bei etwa jedem zweiten Patienten nachgewiesen und eine Vancomycin-Resistenz existierte bei 119 (62,6 %) dieser Enterokokken-Isolate. Unter 124 getesteten Enterokokken waren 7,3 % gegen Daptomycin (CUBICIN) und 0,9 % gegen Linezolid (ZYVOXID) resistent. Etwa ein Drittel der Bakteriämien waren polymikrobiell, wobei die häufigsten Keime *S. aureus* (5,8 %), Koagulase-negative Staphylokokken

(5,3 %) und *Klebsiella* Spezies (4,7 %) waren. Vancomycin wurde vorrangig zur empirischen Anfangstherapie angewandt. Die endgültige Therapie nach Eingang der Resistenzbestimmung bestand zu 32,1 % aus Linezolid, gefolgt von Daptomycin in 30,5 % und Ampicillin in 25,8 %. Die mediane Zeitdauer bis eine wirkungsvolle Therapie verabreicht wurde, lag bei 31,6 Stunden; der primäre Endpunkt, die 30-Tages-Letalität, betrug 23,2 % (44 der 190 analysierten Patienten). Mittels einer aussagefähigen statistischen Analyse konnte berechnet werden, dass die 30-Tages-Letalität unter den Patienten mit einer effektiven Therapie bis zu 48,1 Stunden nach Beginn der Infektion mit einer deutlich niedrigeren Rate von 14,6 % verbunden war im Vergleich zu der Letalität von 45,3 % bei den Patienten, die erst nach diesem Zeitraum ein wirksames Antibiotikum erhalten hatten. Kein Unterschied wurde hinsichtlich der medianen Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zwischen den beiden Gruppen mit 11 versus 13 Tagen beobachtet; allerdings war auch die mediane Dauer der positiven Blutkulturen mit vier versus drei Tagen signifikant verlängert bei den Patienten mit einer zu spät erfolgten wirksamen Behandlung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Analyse von 190 nicht neutropenischen Patienten mit einer nosokomialen Enterokokken-Sepsis in einer nordamerikanischen Universitätsklinik in Detroit konnte gezeigt werden, dass eine verspätete, nach mehr als 48,1 Stunden einsetzende Therapie mit einem wirksamen Antibiotikum mit einer signifikant höheren Letalität verbunden war. Die Autoren weisen allerdings auch darauf hin, dass die bisherigen mikrobiologischen Methoden meist erst nach 48 bis 72 Stunden ein definitives Resistenzergebnis liefern und aus diesem Grund die Entwicklung von schnellen diagnostischen Methoden dringend notwendig ist, um eine möglichst frühzeitige gezielte und effektive Antibiotika-Behandlung zu beginnen.

Zasowski EJ et al.
Clin Infect Dis 2016;62:1242-1250

Klebsiella pneumoniae-Sepsis: Höhere Letalität bei Carbapenem-Resistenz

Weltweit nimmt die Zahl der hoch resistenten *Klebsiella pneumoniae*-In-

fektionen zu. Nicht geklärt ist, ob eine schwere septische Infektion mit Carbapenem-empfindlichen „Extended Spectrum Betalaktamasen“-produzierenden *K. pneumoniae*-Erregern (ESBL/Kp) günstiger verläuft als eine Infektion mit Carbapenem-resistenten Erregern. In einer retrospektiven Analyse aus einem Universitätskrankenhaus in Jerusalem (Israel) wurde untersucht, ob sich bei septischen Patienten mit einer *Klebsiella pneumoniae*-Infektion Unterschiede hinsichtlich der Komplikationen und der Letalität nachweisen lassen. In diesem Krankenhaus wurden erstmals Carbapenem-resistente *Klebsiellen* im Juni 2006 nachgewiesen und bei insgesamt 480 Patienten wurde bis 2015 eine Resistenz der Erreger gegenüber Carbapenemen oder eine ESBL-Bildung dokumentiert. Für die Analyse wurden letztlich 68 Patienten mit einer *bla_{KPC}* - *Klebsiella pneumoniae*-Sepsis (KPC/Kp) mit 136 Kontrollpatienten, die eine ESBL-Bildung aufwiesen, verglichen. Im Verlauf der Infektion wiesen ESBL/Kp-Patienten einen niedrigen systolischen Blutdruck auf und eine signifikant höhere Inzidenz von Harnwegsinfektionen, während in der Gruppe der Patienten mit KPC/Kp mehr Fälle von akutem Nierenversagen registriert wurden. Das mittlere Lebensalter der Patienten in beiden Gruppen betrug 72 bzw. 73 Jahre. Fast alle Patienten mit KPC/Kp wurden mit Colistin behandelt im Vergleich zu 43 % der Patienten mit ESBL/Kp. 54 der 136 Patienten (40 %) mit ESBL/Kp-Sepsis verstarben im Vergleich zu 44 der 68 Patienten (65 % mit KPC/Kp-Sepsis). Eine Multivarianzanalyse zeigte, dass eine Herzinsuffizienz, ein akutes Nierenversagen und insbesondere eine KPC/Kp-Sepsis unabhängige signifikante Risikofaktoren waren für einen letalen Verlauf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese retrospektive Studie mit einer aussagefähigen Anzahl von Patienten zeigte, dass eine Sepsis mit Carbapenemase-bildenden *Klebsiella pneumoniae* eine signifikant höhere Letalität aufweist im Vergleich zu einer Sepsis durch ESBL-bildende *Klebsiellen*. Dieses sollte durchaus Anlass sein, nicht nur infizierte, sondern auch kolonisierte Patienten mit Carbapenemase-bildenden *Klebsiellen* strikt zu isolieren.

Fraenkel-Wandel Y et al.
J Antimicrob Chemother 2016;71:1083-1087

Antibiotika-Verbrauch

Antibiotika-Verbrauch in Deutschland

Vom Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland wurden kürzlich im Versorgungsatlas Daten über die Entwicklung des Antibiotika-verbrauchs publiziert¹. Es ergab sich zwischen 2008 und 2014 eine diskret rückläufige Antibiotika-Verordnung, wobei altersspezifische Unterschiede in Bezug auf die verordnete Menge und den Versorgungstrend erkennbar waren. Bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren wurde ein signifikanter jährlicher Rückgang um 6,7 % festgestellt. Die Spanne reichte von -9,8 % in Thüringen bis -4,4 % in Bremen. Bei der Gruppe der über 69-Jährigen gab es nur einen geringen Rückgang an Antibiotika-Verordnungen, der allerdings in Thüringen mit -13,3 % und in Sachsen-Anhalt mit -3,7 % statistisch signifikant war. Regionale Unterschiede waren erkennbar: In den neuen Bundesländern wurden weniger Antibiotika pro 1.000 GKV-Versicherte verordnet als in den alten. Die Verordnungsspanne reichte 2014 von 3.079 DDD je 1.000 GKV-Versicherte in Brandenburg bis 5.814 DDD im Saarland (DDD=defined daily doses).

Bei den Fluorchinolonen gab es in allen Altersgruppen einen leichten Rückgang, der bei den über 69-Jährigen mit -2,9 % signifikant war. Für die anderen Altersgruppen wurde lediglich in Baden-Württemberg ein signifikanter Rückgang festgestellt. Hingegen wurde bei den Cephalosporinen bundesweit eine signifikante jährliche Zunahme von 7,6 % beobachtet und betraf alle Altersgruppen.¹

Die Daten über den Verbrauch von Antibiotika in 109 deutschen Akutkrankenhäusern über einen Zeitraum von einem Jahr (2012/2013) wurden kürzlich ebenfalls publiziert². Die Autoren berechneten Tagesdosen pro 100 Pflagetage, wobei die Tagesdosis-Definition speziell für den Krankenhausbereich adaptiert wurde („recommended daily dose“, RDD). Die Antibiotikaverbrauchsichte in deutschen Akutkrankenhäusern in dem untersuchten Zeitraum betrug 43,5 Tagesdosen pro 100 Belegungstage und war in Universitätskrankenhäusern höher als in nicht universitären Kliniken – dies entsprach einem Anstieg um 15 % bis 30 %

in den letzten zehn Jahren. Auf Intensivstationen war die Verordnungsdichte rund doppelt so hoch wie auf Normalstationen, insgesamt umfasste die Verordnung auf Intensivstationen jedoch lediglich 12 bis 18 % des gesamten Antibiotikaverbrauchs. Cephalosporine wurden etwas häufiger als Penicilline verordnet. Fluorchinolone waren nach Cephalosporinen und Penicillinen die drittstärkste Substanzklasse. Aminoglykoside wurden kaum noch verwendet. Die am häufigsten eingesetzte Einzelsubstanz war Cefuroxim (diverse Generika), gefolgt von Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC u.a.), Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.), Metronidazol (CLONT u.a.) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.).²

KOMMENTAR: Auffällig in der aktuellen Analyse ist sowohl im ambulanten wie im Klinikbereich die häufige Verordnung von Cephalosporinen, insbesondere von Cefuroxim. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass Cefuroxim in oraler Form nur zu 50 bis 60 % resorbiert wird, damit eine hohe intestinale Antibiotikabelastung vorliegt und darüber hinaus die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Antibiotikums eher ungünstig bezüglich Infektionen des Respirationstraktes zu beurteilen sind.

1. Bätzing-Feigenbaum J et al. Versorgungsatlas-Berichte Nr. 15/15-17, Berlin, 2015

2. Kern W V et al. Dtsch Med Wschr 2015;140:1754

Procalcitonin-Messungen reduzieren Antibiotika-Verbrauch

Die Entscheidung zur Beendigung einer antibiotischen Therapie bei Intensivpatienten mit schweren Infektionen ist häufig schwierig und basiert zumeist auf klinischen Parametern, wie Fieber, Blutbild, Organfunktionen und Biomarkern, wie dem C-reaktiven Protein (CRP). Der Biomarker „hochsensibles Procalcitonin“ verfügt über eine insgesamt bessere und schnellere Modulation hinsichtlich der Schwere einer bakteriellen Infektion im Vergleich zum CRP. Der Einsatz von Procalcitonin-Messungen bei Intensivpatienten ist noch recht begrenzt; insbesondere bestehen Probleme bezüglich der Sicherheit eines Procalcitonin-adjustierten Behandlungsendes. In einer prospektiven Studie in 15 niederländischen Krankenhäusern zwischen September

2009 und Juli 2013 wurden 1.575 Intensivpatienten eingeschlossen, von denen 761 eine Procalcitonin-orientierte Therapie erhielten im Vergleich zu 785 Patienten mit einer antibiotischen Standardbehandlung. In beiden Gruppen betrug das mittlere Alter 65 Jahre, 61 % waren Männer und 82 % der Patienten litten an einer Sepsis und 18 % an einem septischen Schock. Etwa die Hälfte der Infektionen waren ambulant erworben und der Rest nosokomial. Pneumonien waren mit 65 % führend, gefolgt von intraabdominellen Infektionen (14 %) und 10 % betrafen Infektionen ohne Nachweis des Ausgangsherdes. Die mittlere CRP-Konzentration betrug 202 mg/l bzw. 204 mg/l und die Leukozytenzahlen waren im Mittel in beiden Gruppen auf 14.700/µl erhöht. Über 80 % der Patienten wurden beatmet und 96 % erhielten inotrope Substanzen.

In der Procalcitonin-Gruppe wurde den behandelnden Ärzten empfohlen, bei einem Abfall der Procalcitonin-Konzentration um 80 % des Ausgangswertes oder bei einem absoluten Wert von 0,5 µg pro Liter oder niedriger, die antibiotische Therapie zu beenden. Bei 538 Patienten (71 %) in der Procalcitonin-Gruppe wurden die Antibiotika während des intensivmedizinischen Aufenthaltes abgesetzt; der mediane Antibiotika-Verbrauch in dieser Gruppe betrug 7,5 definierte tägliche Dosierungen (DDD) im Vergleich zu 9,3 DDD in der Standardgruppe ($p < 0,001$). Die mediane Dauer der Behandlung in den ersten 28 Tagen betrug fünf Tage in der Procalcitonin-Gruppe versus sieben Tage in der Vergleichsgruppe, was ebenfalls signifikant war. Die 28-Tages-Letalität betrug 20 % in der Procalcitonin-Gruppe und 25 % bei den 785 Patienten in der Standard-Gruppe ($p = 0,015$). Die Einjahres-Letalität der PP-Analyse betrug 191 (36 %) von 538 Patienten in der Procalcitonin-Gruppe und 196 (43 %) von 457 Patienten in der Vergleichsgruppe ($p = 0,0188$). Die berechneten kumulativen Kosten für die Erstbehandlung mit Antibiotika in der Procalcitonin-Gruppe lagen bei 150.082 Euro versus 181.263 Euro in der Vergleichsgruppe. Diese Kosten müssen gegen die Kosten für die 5.425 Procalcitonin-Messungen (im Mittel sieben Messungen pro Patient) aufgerechnet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei intensivmedizinisch behandelten septischen Patienten erwies sich die regelmäßige Procalcitonin-orientierte antibiotische Therapie als günstiger bezüglich der Dauer der Therapie, des Antibioti-

kaverbrauchs und was von besonderer Bedeutung war, auch hinsichtlich der Letalität der Patienten. Einschränkend weisen die Autoren darauf hin, dass bei der Hälfte der Patienten in der Procalcitonin-Gruppe die behandelnden Ärzte nicht auf das Stopp-Signal hinsichtlich der Antibiotika-Therapie reagierten. Insbesondere bei klinisch noch instabilen Patienten zögerten die Ärzte, die Antibiotikatherapie zu beenden. Trotz dieser Einschränkung konnte der Antibiotikaverbrauch um 19 % gesenkt werden, was insbesondere bezüglich der Resistenzentwicklung und der Kosten von Bedeutung ist.

De Jong E et al. Lancet Infect Dis 2016;16:819-827

Pharmakokinetik

Häufigere Dosierung von Ceftarolin notwendig?

Ceftarolin-Fosamil (ZINFORO) ist ein Cephalosporin, mit therapeutisch ausreichender Aktivität gegen Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) (vgl. www.infektio.de, Antiinfektiva, Neueinführungen; Heft 6, 2012). Es wird üblicherweise als Infusion in der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 600 mg intravenös verabreicht. Die Ausscheidung erfolgt ganz überwiegend über die Niere mit einer Halbwertszeit von etwa zwei Stunden. Es ist zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen zugelassen, sowie zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie.

Klinische Pharmakologen und Infektiologen der Medizinischen Universität in Wien untersuchten das pharmakokinetische Verhalten des Antibiotikums nach Gabe der empfohlenen Dosierung alle 12 Stunden im Vergleich zu einer Verabreichung im 8-Stunden-Intervall. Zusätzlich wurde die Infusionsdauer variiert: anstatt der einstündigen Infusion wurde bei der dreimal täglichen Verabreichung die Infusionszeit auf zwei Stunden verdoppelt. Die Konzentrationen des Wirkstoffs wurden bei jeweils sechs gesunden Freiwilligen nicht nur im Blutplasma, sondern auch in der Muskulatur und im subkutanen Fettgewebe mit einer Mikrodialyse-Technik bestimmt. Wie bei allen β -Laktamantibiotika ist die Zeitdauer des Antibiotikums oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers der entscheidende pharmakologische In-

dex. Die Konzentrationen von Ceftarolin wurden unter Berücksichtigung einer Proteinbindung von 20 % für den freien Anteil berechnet.

TABELLE: AUC-Werte und Prozent des Dosierungsintervalls oberhalb der Hemmkonzentration von 1 mg/l (nicht-proteingebundener Anteil, Werte gerundet)

	Infusion: alle 12 Stunden, Dauer 1 Std.	Infusion: alle 8 Stunden, Dauer 2 Std.
AUC (mg x h / l)		
Plasma	81 ± 19	110 ± 19
Muskulatur	52 ± 18	70 ± 32
Subkutis	60 ± 18	80 ± 20
T > MHK (% des Intervalls)		
Plasma	70 ± 11	89 ± 12
Muskulatur	57 ± 13	76 ± 20
Subkutis	54 ± 11	75 ± 17

Die Ergebnisse zeigen, dass die dreimal tägliche Infusion zu höheren Konzentrationen führt, als die zweimal tägliche Verabreichung. Auffallend ist jedoch auch eine erhebliche individuelle Variabilität der Werte. Der Quotient aus den AUC-Werten im Gewebe und im Plasma lag zwischen 0,66 und 0,75.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine zweimal tägliche Verabreichung von Ceftarolin (ZINFORO) wird in den meisten Fällen ausreichend sein. In einigen Situationen, etwa bei Infektionen durch weniger empfindliche Erreger oder bei der Therapie von immunsupprimierten Patienten, könnten die länger anhaltenden Konzentrationen, die bei der dreimal täglichen Infusion über jeweils zwei Stunden ermittelt wurden, klinisch relevant sein.

Matzneller P et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:3617-3625

Pharmakokinetik von Tenofovir-Alafenamid bei niereninsuffizienten Patienten

Tenofovir-Alafenamid ist als Bestandteil einiger Kombinationspräparate in den vergangenen Monaten neu in den Handel gekommen. Zusammen mit Emtricitabin und Elvitegravir wird es zum Beispiel unter dem Namen GENVOYA zur antiretroviralen Therapie angeboten (siehe www.infektio.de, Antiinfektiva, Neu-

eingführungen). Es zeigt gegenüber dem bisher üblichen Prodrug Tenofovir-Disoproxil (VIREAD) einige Vorteile, so ist es im Blutplasma stabiler und führt zu höheren Konzentrationen des Wirkstoffes Tenofovir-Diphosphat in Zellen des Immunsystems. Im Gegensatz zu Tenofovir wird das Alafenamid-Prodrug nur in geringem Maße renal eliminiert. Das pharmakokinetische Verhalten des Arzneistoffes nach Gabe einer Einzeldosis von 25 mg wurde an 14 Patienten mit Niereninsuffizienz (eGFR 15 - 29 ml/min) und 13 Kontrollpersonen (eGFR ≥ 90 ml/min) untersucht. Die Spitzenkonzentration und die AUC-Werte waren bei den niereninsuffizienten Patienten knapp verdoppelt. Die entsprechenden Parameter von freiem Tenofovir waren allerdings fast dreifach bzw. fast sechsfach höher. Im Vergleich zu den früher ermittelten Konzentrationen bei gesunden Probanden zeigten sich jedoch um 10 bis 40 % niedrigere Plasmaspiegel von Tenofovir nach Gabe des Alafenamids.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die bei niereninsuffizienten Patienten beobachteten erhöhten Plasmakonzentrationen von Tenofovir-Alafenamid (in: GENVOYA u.a.) sind klinisch wahrscheinlich nicht relevant. Sie führen nicht zu erhöhten Konzentrationen von freiem Tenofovir im Vergleich zur Anwendung von Tenofovir-Disoproxil (VIREAD u.a.) bei Personen ohne Niereninsuffizienz.

Custodio J et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016
(online, 23. Mai)

Prävention

Mupirocin-Prävention – allgemeiner oder gezielter Einsatz?

Postoperative Wundinfektionen (SSI, *surgical site infections*) stellen eine gefürchtete Komplikation dar. Bei einer durchschnittlichen Häufigkeit von 1,8 % und etwa 12 Millionen Operationen pro Jahr muss in Deutschland mit mehr als 200.000 Infektionen gerechnet werden. Die Zahl der unmittelbar verstorbenen Patienten wird auf 4.500 geschätzt.¹ Postoperative Wundinfektionen können durch präventive Maßnahmen verhindert werden. Verschiedene Leitlinien empfehlen unter anderem auch eine Untersuchung auf nasale Besiedlung mit Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und gegebenenfalls eine Dekolonisation mit Mupirocin (TURIXIN).²

Nicht nur im Zusammenhang mit operativen Eingriffen, sondern auch in anderen Situationen kann eine Staphylokokken-Eradikation durch Mupirocin in Betracht kommen. In einer Metaanalyse wurden mehrere kontrollierte Studien bei Patienten außerhalb der Chirurgie ausgewertet. Bei Dialyse-Patienten wurde demnach das Risiko für Staphylokokken-Infektionen um 59 % reduziert, bei anderen Gruppen lag der Erfolg bei 40 %.³ Da die Salbenzubereitung gut verträglich ist, sind die unmittelbaren Risiken dieser Prophylaxe relativ gering. Unklar ist allerdings, in welchem Ausmaß eine Resistenzentwicklung der Erreger zu erwarten ist. Frühere Untersuchungen erbrachten Hinweise darauf, dass vor allem bei einer längeren Anwendungsdauer mit zunehmender Resistenz gerechnet werden muss. Mupirocin blockiert die bakterielle Proteinbiosynthese durch Hemmung der Isoleucyl-tRNA-Synthase. Die minimale Hemmkonzentration für *Staphylococcus aureus* liegt bei ≤ 4 mg/l. Zwei Formen der Resistenz sind bekannt. Durch eine Punktmutation in der Isoleucyl-tRNA-Synthase können die MHK-Werte bis zu 64 mg/l ansteigen (low level resistance). Obwohl eine Beseitigung dieser Staphylokokken in der Regel gelingt, scheint eine erneute Kolonisierung häufiger zu sein. Die Eradikation gelingt dagegen nur zu etwa 24 %, wenn die Bakterien eine Plasmid-kodierte alternative Synthase aufweisen. Die Hemmkonzentrationen liegen dann bei > 256 mg/l.

Von einer generellen Anwendung des Präparates insbesondere ohne vorheriges Screening wird überwiegend abgeraten, da dann die Mehrzahl der Patienten ohne Indikation das Lokalanthibiotikum erhielten und durch die breite Anwendung ein erhöhtes Risiko für eine Ausbreitung resistenter Staphylokokken befürchtet wird. Da die universelle Verwendung ohne vorherigen mikrobiologischen Nachweis der Staphylokokken jedoch ohne größeren logistischen Aufwand möglich und auch kostengünstiger ist, gibt es ein großes Interesse an solchen Strategien. Wissenschaftler aus Utrecht, Niederlande, versuchten daher, das Ausmaß der möglichen Resistenzentwicklung mit Hilfe eines mathematischen Modells im Voraus zu berechnen. Als Ergebnis ihrer Arbeit empfehlen sie die präoperative, generelle Dekontamination vor chirurgischen Eingriffen als präventive Maßnahme.⁴

Zu etwas anderen Ergebnissen führten dagegen die Kalkulationen einer bri-

tischen Arbeitsgruppe. Danach kann bei allgemeiner Anwendung der Mupirocin-Prophylaxe nach fünf Jahren eine etwa zweifach höhere Prävalenz von resistenten MRSA erwartet werden (21,3 % vs. 9,1 %). Ohne ein routinemäßiges mikrobiologisches Screening wird ein Ausbruch von Mupirocin-resistenten Staphylokokken nicht bemerkt, bis es zu einer Infektion durch solche Staphylokokken-Stämme kommt. Es wird daher von einer generellen Anwendung von Mupirocin abgeraten. Nur in Ausnahmefällen sollte eine ungezielte Prophylaxe erfolgen.⁵

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Verabreichung von Mupirocin-haltiger Nasensalbe (TURIXIN) wird als präoperative Maßnahme empfohlen, um die nasale Besiedlung mit Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) zu beseitigen und die Häufigkeit postoperativer Wundinfektionen zu reduzieren. Diese Prophylaxe kann nach vorherigem mikrobiologischen Screening nur bei kolonisierten Patienten erfolgen oder als ungezielte Prophylaxe bei allen Patienten durchgeführt werden. Das Ausmaß der zu erwartenden Resistenzentwicklung der Erreger ist kaum abzuschätzen, weil entscheidende Kenntnisse über die mikrobiologischen Zusammenhänge fehlen. Aktuell publizierte Modellrechnungen deuten darauf hin, dass die Resistenzrisiken auch bei universeller Verwendung eher gering sind. Trotzdem entspricht der gezielte Einsatz nach vorheriger mikrobiologischer Diagnostik sicherlich eher den Prinzipien einer rationalen Verwendung von Antibiotika. Der zusätzliche Aufwand sollte dem nicht im Wege stehen.

1. Gastmeier P, Geffers C
Dtsch Med Wochenschr. 2008;133:1111-1115
2. AWMF Leitlinie: Strategien zur Prävention von postoperativen Wundinfektionen, letzte Überarbeitung: 1/2014 (www.awmf.org, Leitlinien)
3. Nair R et al.
Clin Infect Dis 2016; 62:618-630
4. Hetem DJ et al.
Clin Infect Dis 2016; 62: 631-636
5. Deeny SR et al.
Clin Inf Dis 2016; 62:1193-1194

Irrationaler Antibiotikagebrauch

Dauer der Therapie bei einer Lyme-Borreliose

Patienten mit einer Lyme-Borreliose berichten oft über anhaltende Symptome

nach einer Behandlung mit Antibiotika. Obwohl bereits vor 15 Jahren in Nordamerika gezeigt wurde, dass eine mehrwöchige Gabe von Doxycyclin (diverse Handelsnamen) im Anschluss an die intravenöse Behandlung mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) über 30 Tage ohne zusätzlichen Nutzen ist, blieb das Ergebnis dieser Studie aus verschiedenen Gründen umstritten.¹ Unklar war zum Beispiel, ob dieses Resultat auch für Erkrankungen in Europa gültig sei, da hier andere Varianten des Erregers vorkommen. Außerdem war die Studie damals vorzeitig beendet worden und mehrere offene Studien hatten einen positiven Effekt einer verlängerten Antibiotikatherapie festgestellt. Eine aktuelle Untersuchung aus den Niederlanden zeigt, dass die 12-wöchige Gabe von Doxycyclin oder Clarithromycin (KLACID u.a.) plus Hydroxychloroquin (QUENSYL) im Anschluss an eine Behandlung mit Ceftriaxon für zwei Wochen keinen Nutzen hat; im Vergleich zu

der Placebogruppe traten lediglich vermehrt unerwünschte Wirkungen auf. Übelkeit wurde zum Beispiel bei etwa 10 % der Patienten festgestellt (Placebogruppe: 5 %), Photosensitivitätsreaktionen waren nach Behandlung mit Doxycyclin sehr häufig (18,6 %).²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine 12-wöchige Antibiotikatherapie im Anschluss an die Behandlung mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) ist nicht sinnvoll. Im Vergleich mit Placebo zeigte die Behandlung mit Doxycyclin oder Clarithromycin plus Hydroxychloroquin keinen Vorteil. Diese Studie aus Europa bestätigt die Ergebnisse einer früheren Untersuchung aus Nordamerika.

1. Klempner MS et al.
N Engl J Med. 2001;345:85-92.
2. Berende A
N Engl J Med. 2016;374:1209-1220

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