

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

NOVEMBER/DEZEMBER 2016 - 37. JAHRGANG

Übersicht

Therapie der nosokomialen und beatmungsassoziierten Pneumonien

Im Krankenhaus erworbene bzw. nosokomiale Pneumonien werden definiert als eine Infektion, die sich frühestens 48 Stunden nach stationärem Aufenthalt manifestiert und sich nicht bei der Aufnahme in der Inkubationsphase befand. Mehr als 40% der nosokomialen Pneumonien (hospital acquired pneumonia/HAP) werden in der Intensivstation erworben, von denen wiederum mehr als 90% beatmungsassoziiert (VAP) sind. VAP wird definiert als Pneumonie, die mehr als 48 bis 72 Stunden nach der endotrachealen Intubation auftritt. Die klinische Diagnose einer HAP oder VAP beruht neben dem Nachweis eines radiologischen neuen pulmonalen Infiltrates auf Befunden wie purulentem Trachealsekret, Fieber, Verschlechterung der Beatmungsparameter sowie physikalischen Befunden und inflammatorischen Laborparametern; allerdings gibt es keine allgemein akzeptierten eindeutigen Kriterien, so dass Ergebnisse aus vielen Studien nicht miteinander vergleichbar sind.¹ Konsequenzen einer VAP sind höhere Morbiditäts- und Letalitätsraten, verlängerter Krankenhausaufenthalt und längere mechanische Beatmung.² Die Letalität von HAP/VAP wird von zahlreichen Faktoren, wie Alter des Patienten, Grunderkrankungen, Antibiotika-Therapie und Dauer der Beatmung beeinflusst; die in vielen Studien berichtete Letalität einer Beatmungspneumonie bewegt sich zwischen 24% und 50% und kann bei Infektionen mit multiresistenten Erregern bis zu 76% betragen.³

Ätiologie

Die Verteilung der nosokomialen Pneumonie-Erreger variiert nicht nur von Land zu Land, sondern auch innerhalb

Inhalt

6-2016

Übersicht

- Therapie nosokomialer Pneumonien Seite 51-54

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (11)

- ESBL-bildende Bakterien bei Asyl-Suchenden Seite 53

Neueinführung

- Sofosbuvir plus Velpatasvir Seite 55-56

Pilzinfektionen

- Azol-Resistenz bei Aspergillus zunehmend? Seite 56-58
- Empirische Micafungin-Therapie bei septischen Intensivpatienten? Seite 58-59
- Micafungin: renale und hepatische Verträglichkeit Seite 59

Prophylaxe

- Azithromycin bei Kaiserschnitt Seite 59-60
- Welche Prophylaxe bei zahnärztlichen Eingriffen? Seite 60

der Abteilungen von einzelnen Krankenhäusern. Ein umfangreiches bakteriologisches Erfassungsprogramm in den Jahren 2009 bis 2012 (SENTRY) erfasste 13.000 Isolate von hospitalisierten Patienten mit Pneumonien in 53 nordamerikanischen und europäischen Krankenhäusern. Elf unterschiedliche Erreger wurden vorwiegend nachgewiesen, wobei unter den grampositiven Bakterien Staphylococcus aureus dominierte, während unter den gramnegativen Bakterien Pseudomonas aeruginosa, gefolgt von Klebsiella Spezies, Escherichia coli, Enterobacter Spezies und Acinetobacter Spezies in Europa am häufigsten nachgewiesen wurden.⁴ Auch die Resistenzraten dieser Erreger unterscheiden sich erheblich zwischen Ländern, Regionen und Krankenhäusern; in der SENTRY-Studie wurden für Europa bezüglich P. aeruginosa Empfindlichkeitsraten von 68,7% gegenüber Ceftazidim (FORTUM u. a.) berichtet. Die Werte für Meropenem (MERONEM u. a.) und Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC u. a.) lagen in einem ähnlichen Bereich. Ein Drittel der in Euro-

pa isolierten Stämme von Klebsiella Spezies wiesen ESBL (extended spectrum β -lactamases)-Produktion auf, wobei Meropenem gegen 78,7% dieser Erreger aktiv war. Die Resistenzraten von neueren Kombinationspräparaten, wie Cefotolan/Tazobactam (ZERBAXA) sowie Ceftazidim plus Avibactam (ZAVICEFTA) gegen die genannten Erreger sind günstiger. Die Kombinationen sollten daher aktuell von mikrobiologischer Seite mit getestet werden.⁵

Diagnostik

In der kürzlich publizierten, komplett neuen Leitlinie zum Management von HAP und VAP aus den USA mit Beteiligung internationaler Experten werden elf Jahre nach der letzten Leitlinie im Jahr 2005 sehr strikte Kriterien hinsichtlich der mikrobiologischen wie auch klinischen Diagnosestellung angelegt.⁶ Für die mikrobiologische Diagnostik wird die endotracheale Aspiration mit semiquantitativen bakteriologischen Kulturen als bevorzugte Methode emp-

TABELLE 1: Risikofaktoren für multi-resistente Erreger

1. Intravenöse Antibiotika in den letzten 90 Tagen
Risikofaktor bei HAP und VAP einschließlich MRSA und Pseudomonas
2. Zusätzliche Risikofaktoren bei VAP
 - Septischer Schock
 - ARDS vor VAP
 - Fünf oder mehr Tage hospitalisiert vor VAP
 - Akute Nierenersatztherapie vor VAP

Kalil AC et al.
Clin Infect Dis 2016;63:575-582

fohlen, da sich im Vergleich zu aufwändigeren bronchoskopischen quantitativen Verfahren keine Unterschiede in den klinischen Endergebnissen darstellen lassen. Risikofaktoren für multiresistente Erreger sollten unbedingt erhoben werden und sind für die Wahl der antibiotischen Anfangstherapie von beträchtlicher Bedeutung (Tabelle 1).

Hinsichtlich des Beginns einer antibiotischen Therapie wird in den neuen Leitlinien ausschließlich auf die klinischen Befunde hingewiesen und zusätzliche Parameter, wie Procalcitonin, CRP, sTREM-1 und auch der CPIS-Score (Clinical Pulmonary Infection-Score) für eine positive antibiotische Behandlungsentscheidung nicht mehr empfohlen, da diese keine Sensitivität und Spezifität von über 90% gewährleisten.

Antibiotische Therapie

Um eine rationale empirische antibiotische Anfangstherapie zu unterstützen, sollten in jedem Krankenhaus und möglichst auch auf den unterschiedlichen Abteilungen, insbesondere der Intensivmedizin, die dominierenden Erreger der Pneumonie und deren antibiotische Sensitivität bekannt sein. Bei Diagnose einer HAP (nicht VAP) kann bei Patienten ohne das Risiko einer MRSA-Infektion mit einer Monotherapie begonnen werden (siehe Tabelle 2).

Bei Risikofaktoren für eine MRSA-Beteiligung (vorangegangene antibiotische Therapie, hohe Rate von über 20% an MRSA in der betroffenen Abteilung oder hohes Letalitätsrisiko) sollte die Monotherapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP) oder Linezolid (ZYVOXID u.a.) ergänzt werden. Flucloxacillin (STAPHYLEX u.a.), oder Cefazolin (BASOCEF u.a.) sollten

TABELLE 2: Empfohlene empirische Anfangstherapie für die im Krankenhaus erworbene Pneumonie (Nicht-beatmungsassoziierte Pneumonie)

Kein erhöhtes Letalitätsrisiko und keine Risiken, die MRSA begünstigen	Kein hohes Letalitätsrisiko, aber mit Risiken, die MRSA begünstigen	Hohes Letalitätsrisiko oder intravenöse Antibiotika 90 Tage vor der Behandlung
Eines der folgenden Antibiotika:	Eines der folgenden Antibiotika:	Zwei der folgenden Antibiotika, Vermeidung von 2 Betalaktam-Antibiotika
Piperacillin-Tazobactam 4,5 g/6 h iv	Piperacillin-Tazobactam 4,5 g/6 h iv	Piperacillin-Tazobactam 4,5 g/6 h iv
oder	oder	oder
Cefepim 2 g/8 h iv	Cefepim oder Ceftazidim 2 g/8 h iv	Cefepim oder Ceftazidim 2 g/8 h iv
oder	oder	oder
Levofloxacin 750 mg/24 h iv	Levofloxacin 750 mg/24 h iv Ciprofloxacin 400 mg/8 h iv	Levofloxacin 750 mg/24 h iv Ciprofloxacin 400 mg/8 h iv
oder	oder	oder
Imipenem 500 mg/6 h iv Meropenem 1 g/8 h iv	Imipenem 500 mg/6 h iv Meropenem 1 g/8 h iv	Imipenem 500 mg/6 h iv Meropenem 1 g/8 h iv
	oder	oder
	Aztreonam 2 g/8 h iv	Amikacin 15-20 mg/kg/24 h iv Gentamicin 5-7 mg/kg/24 h iv Tobramycin 5-7 mg/kg/24 h iv
		oder
		Aztreonam 2 g/8 h iv
	Zusätzlich:	Zusätzlich:
	Vancomycin 15 mg/kg/8-12 h iv mit der Zielsetzung eines Tal-spiegels von 15-20 µg/ml (unter Berücksichtigung einer Anfangsdosierung von 25-30 mg/kg iv für schwere Erkrankungen)	Vancomycin 15 mg/kg/8-12 h iv mit der Zielsetzung eines Tal-spiegels von 15-20 µg/ml (unter Berücksichtigung einer Dosierung von 25-30 mg/kg iv für schwere Erkrankungen)
	oder	oder
	Linezolid 600 mg/12 h iv	Linezolid 600 mg/12 h iv
	Im Fall, dass der Patient eine schwere Penicillin-Allergie hat und Aztreonam verwendet wurde, ist der MSSA-Schutz mit eingeschlossen	

Kalil AC et al.
Clin Infect Dis 2016;63:575-582

bei Nachweis von Methicillin-sensiblen S. aureus eingesetzt werden; diese Antibiotika sind aber für die empirische Anfangstherapie nicht notwendig. HAP-Patienten mit Risikofaktoren für eine Pseudomonas- oder Enterobakterien-Ätiologie (vorangegangene intravenöse Antibiotika-Therapie, strukturelle Lungenerkrankungen, wie schwere COPD oder Bronchiektasen, sowie hohes Letalitätsrisiko) sollten zwei unterschiedliche Antibiotika mit Aktivität gegenüber P. aeruginosa erhalten. Aminoglykoside sollten nur in Kombination mit einer anderen Pseudomonas-wirksamen Substanz verabreicht werden; zusätzlich werden bei diesen Antibiotika ein therapeutisches Drug-Monitoring und eine zeitliche Begrenzung des Einsatzes empfohlen.

Bei Patienten mit einer vermuteten VAP sollte die empirische Anfangstherapie immer S. aureus, P. aeruginosa und andere gramnegative Erreger erfassen (siehe Tabelle 3). Eine Substanz mit einer MRSA-Wirkung ist allerdings nur dann erforderlich, wenn entsprechende Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1). In diesem Fall sollte bei einer möglichen MRSA-Infektion Vancomycin oder Linezolid verabreicht werden. Wenn in der Anfangstherapie Piperacillin-Tazobactam, Cefepim, Levofloxacin, Imipenem oder Meropenem eingesetzt werden, ist eine zusätzliche Therapie zur Erfassung von Penicillin-sensiblen S. aureus-Stämmen nicht notwendig. Liegen Risikofaktoren vor für Pseudomonas aeruginosa (siehe Tabelle 1 sowie zusätzlich strukturelle

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (11)

ESBL-bildende Bakterien bei Personen, die in Deutschland Asyl suchen

Im vergangenen Jahr sind zwischen 800.000 und 1,2 Millionen Menschen nach Deutschland meist aus Ländern des Nahen Ostens bis hin nach Pakistan sowie aus Afrika nördlich des Äquators gekommen. Epidemiologische Daten hinsichtlich des Vorkommens gramnegativer Bakterien mit Resistenz gegen³ Drittgenerations-Cefalosporine (ESBL+GNB, in Deutschland teilweise auch als „3MRGN“ bezeichnet) in dieser Population sind aufschlussreich. Die publizierten Daten weisen darauf hin, dass in den Herkunftsregionen Infektionen durch diese Erreger nicht selten sind und darüber hinaus ein nicht unerheblicher Teil der Bevölkerung auch außerhalb der Gesundheitssysteme mit ESBL+GNB besiedelt ist.^{1,2,3,4,5,6,7} Eine der möglichen Ursachen für die weite Verbreitung von ESBL+GNB in der Population kann beispielsweise das Vorkommen dieser Keime in der Nahrungsmittelerzeugung (z.B. Geflügelzucht, Milchkühe) sein.^{8,9,10}

Da die Mehrzahl dieser Bakterien der Familie der Enterobacteriaceae angehört, ist ihr natürlicher Standort bei Mensch und Tier der Intestinaltrakt. Damit existiert die Möglichkeit, diese multiresistenten Keime durch massenhafte Migration von Menschen aus diesen Gebieten auch unerkannt in die einheimische Population einzuschleppen. Aus diesem Grund sind drei Publikationen (zwei aus Deutschland, eine aus Österreich) zu diesem Thema von besonderer Bedeutung. In der Studie von Heudorf et al. wurden zwischen dem 12. Oktober und dem 6. November 2015 insgesamt 119 unbegleitete minderjährige Flüchtlinge aus dem Nahen Osten und Afrika auf das Vorkommen von ESBL+GNB untersucht. Im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 7,5% positivem Nachweis lag der Anteil mit 35% bei den Flüchtlingen bedeutend höher.¹¹ In der zweiten Studie wurden 143 Flüchtlinge (Syrien, Afghanistan, Somalia), die in das Universitätsklinikum Frankfurt eingewiesen wurden, auf multiresistente gramnegative Bakterien untersucht. Hierbei waren 60,8% positiv (bis auf 2 Stämme handelte es sich um ESBL+GNB); eine Prävalenzrate, die vierfach höher als in der Vergleichsgruppe lag.¹² Im Jahr 2015 wurde über ein Cluster an Shigella-Infektionen bei 21 Flüchtlingen sowie zwei einheimischen Mitarbeitern in Aufnahmeeinrichtungen in Österreich berichtet. Bei 11 von 18 getesteten Stämmen wurde ESBL-Bildung nachgewiesen.¹³

Allein diese Beispiele zeigen, wie notwendig valide epidemiologische Daten sind. Allerdings empfiehlt das Robert Koch-Institut in einer Stellungnahme vom 21.9.2016 bei Personen mit Herkunft aus einer Region mit wahrscheinlich hoher Prävalenz von ESBL+GNB selbst bei Aufnahme in ein Krankenhaus generelle Screeninguntersuchungen nicht durchzuführen. Empfohlen wird lediglich ein Screening auf MRSA innerhalb der ersten 12 Monate nach Ankunft in Deutschland (wobei außer Acht gelassen wird, dass ein MR-

SA-Nachweis auch noch nach vier Jahren bei 21% der ursprünglich Besiedelten möglich ist) sowie ein Screening auf Bakterien mit Resistenz gegen Carbapeneme („4 MRGN“) bei Krankenhausaufnahme, wenn Kontakt zu Gesundheitssystemen in ihrem Heimatland oder im Verlauf ihrer Flucht bestand bzw. wenn die Anamnese diesbezüglich unklar ist.¹⁴ Argumente gegen ein Screening sind Verletzung der Privatsphäre, mögliche Stigmatisierung, fehlende KRINKO-Empfehlung, potenziell schlechtere medizinische Behandlung bei Isolation sowie Verunsicherung von Patienten und Angehörigen.

Auf den ersten Blick mögen diese Argumente begründet und vor allem „politisch korrekt“ sein, der zweite Blick offenbart jedoch, wie naiv hier von wichtigen Institutionen wie dem Robert Koch-Institut vorgegangen wird. Es ist zwar richtig, dass eine Dekolonisierung bei ESBL+GNB nicht möglich, jedoch das Wissen um eine solche Besiedlung für Präventivmaßnahmen unumgänglich ist. Es ist hinreichend bekannt, dass im engen Umfeld positiver Personen, z.B. im Umgang mit Lebensmitteln, eine rasche Weiterverbreitung der Keime erfolgen kann.^{15,16,17}

Ein Bestreben der Bundesregierung ist, Migranten möglichst rasch zu integrieren, d.h. beispielsweise über den Arbeitsmarkt. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird ein nicht unerheblicher Anteil dieser Personen im so genannten Niedriglohnbereich beschäftigt werden. Zu diesem Bereich zählen auch Tätigkeiten im Gaststättengewerbe einschließlich Fastfood-Restaurants. Nach §43 Infektionsschutzgesetz besteht bei Personen, welche nach §42 Umgang mit Lebensmitteln haben, lediglich eine Belehrungspflicht. Damit steigt durch fehlende Kenntnis eines Trägerstatus die Wahrscheinlichkeit der unkontrollierten Weiterverbreitung der ESBL+GNB in der Gesamtbevölkerung.

Dies wiederum hat zur Folge, dass die Zahl positiver Patienten im Krankenhaus ansteigt. Dabei sind nicht nur allgemeine krankenhaushygienische Aspekte bedeutsam, sondern auch die individuelle Gefährdung der betroffenen Patienten an Infektionen durch ESBL+GNB zu erkranken und zu versterben.^{18,19} Im darauffolgenden Eskalationsschritt wird es zu einem weiter steigenden Verbrauch an Carbapenemen kommen und damit auch zu einem erhöhten Selektionsdruck.²⁰ Aus medizinisch-infektiologischer Sicht ist daher ein umfangreiches Screening nicht nur auf MRSA oder Carbapenem-resistente Keime notwendig, sondern auch auf ESBL+GNB, um die epidemiologische Lage zu beurteilen und um rechtzeitig entsprechende Maßnahmen einleiten zu können.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (11)“).

pulmonale Veränderungen) und sind mehr als 10% der üblichen gramnegativen Erreger resistent gegenüber den dominierenden Monosubstanzen sollten zwei unterschiedliche Antibiotika gegen *Pseudomonas aeruginosa* verwandt werden. Aminoglykoside sollten nur eingesetzt werden, soweit keine alternativen Antibiotikaklassen zur Verfügung stehen und im Antibiogramm Aktivität vorliegt. Colistin (COLISTIMETHAT u.a.) sollte in der empirischen Anfangstherapie nicht benutzt werden, sondern möglichst nur bei eindeutiger mikrobi-

logischer Notwendigkeit.

Insgesamt sollen die dargestellten Leitlinien möglichst garantieren, dass über 95% der Patienten eine empirische Behandlung erhalten mit Effektivität gegen die individuellen Erreger. Darüber hinaus stellen diese Empfehlungen einen Kompromiss zwischen einer optimalen frühen und wirkungsvollen empirischen Therapie und den Unverträglichkeitsreaktionen der eingesetzten Antibiotika, der Entwicklung einer *C. difficile*-Infektion, der mikrobiellen Resistenzentwicklung sowie der Kosten dar.

Optimierung der Antibiotikadosierungen

Die Pharmakokinetik von systemischen Antibiotika in der Behandlung kritisch kranker Patienten ist sehr variabel wegen der beträchtlichen physiologischen Veränderungen hinsichtlich Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination.⁷ Die Veränderungen führen zu erheblichen Schwierigkeiten bezüglich der korrekten Dosierung, um einerseits optimale therapeutische Konzentrationen zu gewährleisten und auf der anderen

TABELLE 3: Empirische Therapie bei einer vermuteten beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP) in Fällen, bei denen gleichzeitig eine Therapie gegen Methicillin-resistente Staphylococcus aureus und Pseudomonas/gramnegative Bakterien notwendig und angemessen erscheint

Antibiotika mit MRSA-Aktivität	Antibiotika mit Aktivität gegen Pseudomonas: Beta-laktam-basiert	Antibiotika mit Aktivität gegen Pseudomonas: Nicht-Beta-laktam-basiert
Glykopeptide Vancomycin 15 mg/kg/8-12 h iv (unter Berücksichtigung einer maximalen Dosierung von 25-30 mg/kg iv bei schwerer Erkrankung)	Penicilline mit Aktivität gegen Pseudomonas Piperacillin-Tazobactam 4,5 g/6 h iv	Fluorchinolone Ciprofloxacin 400 mg/8 h iv Levofloxacin 750 mg/24 h iv
oder	oder	oder
Oxazolidinone Linezolid 600 mg/12 h iv	Cefalosporine Cefepim 2 g/8 h iv Ceftazidim 2 g/8 h iv	Aminoglykoside Amikacin 15-20 mg/kg/24 h iv Gentamicin 5-7 mg/kg/24 h iv Tobramycin 5-7 mg/kg/24 h iv
	oder	oder
	Carbapeneme Imipenem 500 mg/6 h iv Meropenem 1 g/8 h iv	Polymyxine Colistin 1 x 5 mg/kg (max. Dosierung) iv gefolgt von 2,5 mg x (1,5 x CrCl + 30)/12 h iv (mittlere Dosierung) Polymycin B 2,5-3,0 mg/kg täglich, in 2 tägliche Dosen geteilt iv
	oder	
	Monobaktame Aztreonam 2 g/8 h iv	

Kalil AC et al.
Clin Infect Dis 2016;63:575-582

Seite toxische Medikamentenspiegel zu vermeiden. Eine Möglichkeit, z. B. Beta-laktamantibiotika optimal zu dosieren, besteht in der Gabe als verlängerte oder kontinuierliche Infusion, um möglichst lange Zeiträume oberhalb der notwendigen MHK-Werte zu erreichen.⁸ Auch ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) wird zur Optimierung der Therapie empfohlen, jedoch sind die bisherigen Ergebnisse mit Ausnahme der Untersuchungen bei Aminoglykosid-Antibiotika noch nicht überzeugend.⁹ Eine neuere Applikationsform ist die inhalative Antibiotikagabe, um hohe Konzentrationen in Bronchien und Lungengewebe zu erzeugen. Die Vorteile dieser inhalativen Applikation sind außerordentlich hohe bronchiale und pulmonale Konzentrationen, die auch resistente Keime beseitigen können.^{10,11} Allerdings sind bisher keine Antibiotika nur für diese Therapieform zugelassen; die Leitlinien empfehlen deshalb auch inhalative Antibiotika als eine letzte therapeutische Möglichkeit bei Patienten, die auf die intravenöse antibiotische Behandlung nicht ausreichend ansprechen, unabhängig davon, ob der nachgewiesene Erreger sensibel oder multiresistent ist. Insbesondere bei

Multiresistenz gegen die üblichen verfügbaren Antibiotika und nur noch Sensitivität gegenüber Aminoglykosiden oder Colistin sollten diese Wirkstoffe sowohl parenteral wie auch inhalativ verabreicht werden.

Deeskalation

Grundsätzlich wird empfohlen, nach Erhalt eines zuverlässigen mikrobiologischen Ergebnisses die Therapie gezielt zu deeskalieren.

Erregerspezifische Therapie

Bei einer nachgewiesenen Infektion durch MRSA sollte eine Behandlung mit Vancomycin oder Linezolid erfolgen, wobei die Entscheidung für eine der Substanzen basiert werden sollte auf Blutbildbefunden, Nierenfunktion und Kosten. Bei gleichzeitiger Therapie mit Serotoninaufnahmehemmern ist Linezolid nicht anwendbar. Eine Kombinationstherapie wird nicht empfohlen. Bei Nachweis von P. aeruginosa kann bei Patienten ohne eine Schocksymptomatik oder einem hohen Letalitätsrisiko durch eine Monotherapie vorgenommen werden mit Ausnahme von Aminoglykosiden. Bei Patienten mit septischem

Schock oder hohem Letalitätsrisiko wird eine Kombination aus zwei unterschiedlichen Antibiotikagruppen empfohlen. Bei Infektionen mit Acinetobacter Spezies sollte ein Carbapenem oder Ampicillin/Sulbactam (UNACID u.a.) eingesetzt werden, soweit die Erreger sensibel sind. Falls der Acinetobacter-Stamm nur noch gegenüber Colistin empfindlich ist, sollte eine kombinierte parenterale und inhalative Behandlung mit Colistin erfolgen. Eine Kombination mit Rifampicin (RIFA u.a.) wird nicht als sinnvoll beurteilt, da die Datenlage nicht für ein verbessertes klinisches Ergebnis mit der Kombination spricht. Tigecyclin (TYGACIL) erscheint nicht ausreichend wirksam bei Acinetobacter-Infektionen. Bei Erregern mit einer Carbapenem-Resistenz wird ebenfalls die kombinierte Therapie mit Colistin parenteral sowie inhalativ empfohlen. Colistin zur Inhalation sollte unmittelbar nach der Lösung in sterilem Wasser appliziert werden.

Dauer der Therapie

Die Dauer der Antibiotikagabe bei der HAP wird mit maximal sieben Tagen angegeben. Bei der VAP sollten ebenfalls sieben Tage angestrebt werden, jedoch können besondere Umstände, z. B. Infektionen mit P. aeruginosa, eine längere Therapiedauer notwendig werden lassen. Bezüglich der Beendigung der antibiotischen Therapie kann hier die Messung der Procalcitonin-Spiegel neben den klinischen Kriterien eine zusätzliche Entscheidungshilfe darstellen.

ZUSAMMENFASSUNG: Nach elf Jahren sind neue nordamerikanische Leitlinien mit Beteiligung internationaler Experten zur nosokomialen und beatmungsassoziierten Pneumonie erschienen. Die Autoren betonen die unbedingte Kenntnis der lokalen Resistenzepidemiologie, die therapeutische Deeskalation auf der Basis mikrobiologischer Ergebnisse, die Orientierung der Dosierungen an pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern sowie eine möglichst kurze antibiotische Therapiedauer. In Bezug auf definierte Risikofaktoren werden antibiotische Auswahlkriterien in Tabellenform dargestellt. Das Konzept der „healthcare-associated pneumonia“ (HCAP) wurde aufgegeben. Leider fehlen Hinweise auf die neueren Kombinationspräparate, wie Ceftolozan/Tazobactam (ZERBAXA) und Ceftazidim/Avibactam (ZAVICEFTA), die vom mikrobiologischen Labor unbedingt bei resistenten Erregern mitgetestet werden sollten.

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

Neueinführung

Zwei neue Kombinationspräparate zur Behandlung der Hepatitis C

Zahlreiche Virustatika sind in den vergangenen Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C entwickelt worden, keiner dieser Wirkstoffe ist jedoch zur Monotherapie geeignet. Patienten mit chronischer Hepatitis C werden häufig mit einer Kombinationstherapie behandelt, die aus zwei verschiedenen Präparaten mit insgesamt zwei bis vier Wirkstoffen besteht. Möglich ist die Behandlung mit Sofosbuvir (SOVALDI) plus Daclatasvir (DAKLINZA), ein weiteres Beispiel ist die Kombination aus VIEKIRAX (Paritaprevir, Ombitasvir, Ritonavir) und EXVIERA (Dasabuvir). Mittlerweile sind jedoch auch Kombinationspräparate im Handel, die zwei Wirkstoffe pro Tablette enthalten.

Das erste fixe Kombinationspräparat war HARVONI, es wurde Ende 2014 zugelassen (Tabelle). Das Arzneimittel enthält den Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir, der gegen alle Genotypen Aktivität zeigt, in Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir. Es ist zur Behandlung von Infektionen mit den Genotypen 1 und 4 geeignet. Seit wenigen Monaten ist eine ähnlich zusammengesetzte Kombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir im Handel (EPCLUSA). Der Vorteil: erstmals ist es mit diesem Arzneimittel möglich, Erkrankungen durch alle Genotypen zu behandeln, einschließlich Genotyp 3. Dieser Typ der Hepatitis C spricht auf die Therapie im Allgemeinen schlechter an als andere. Falls bei diesen Patienten eine Zirrhose vorliegt, kann das Arzneimittel

mit Ribavirin (diverse Generika) kombiniert werden.

Das zweite neue Kombinationspräparat ist ZEPATIER, das die beiden neuen Wirkstoffe Elbasvir, ebenfalls ein NS5A-Inhibitor und den Proteasehemmstoff Grazoprevir in einer Tablette enthält. Im Rahmen der klinischen Prüfung wurden auch Patientengruppen behandelt, die als schwer behandelbar gelten. Beispielsweise Patienten mit Leberzirrhose oder Drogensubstitution, mit einer HIV-Infektion sowie erfolglos Vorbehandelte oder mit fortgeschrittener Nierenerkrankung. Bei guter Verträglichkeit konnten mit dem Kombinationspräparat beeindruckend gute Therapieergebnisse erzielt werden.

Die Eigenschaften der beiden Präparate werden in dieser und in der nächsten Ausgabe der Zeitschrift für Infektionstherapie beschrieben. Zahlreiche weitere Substanzen werden zurzeit klinisch geprüft – die Suche nach dem idealen Präparat, das gegen alle Genotypen wirksam ist, gut verträglich und erschwinglich ist, zudem nur einmal täglich genommen werden muss - kurz: die Suche nach dem „Perfectovir“ - ist noch nicht zu Ende.

1. Feld JJ & Foster GR
J Hepatol 2016; 65: S130–S142

2. Dore GJ & Feld JJ
Clin Infect Dis 2015; 60: 1829–36

Sofosbuvir plus Velpatasvir – die erste Kombination zur oralen Behandlung der Hepatitis C, Genotypen 1 bis 6

Insgesamt können sieben Genotypen und 67 Subtypen des Hepatitis C-Virus (HCV) unterschieden werden, wobei der Genotyp 7 extrem selten ist. Weltweit ist der Genotyp 1 mit 46% am häufigsten, der Genotyp 3 ist für etwa jede dritte Infektion verantwortlich (30%) und insge-

samt 23% werden durch die Genotypen 2, 4 und 6 verursacht. Genotyp 5 kommt mit weniger als 1% nur selten vor.¹ Da die Wirkung der verfügbaren Virustatika auf die Genotypen unterschiedlich ist, sind die Wirkstoffe nicht für alle Formen der chronischen Hepatitis C-Infektion geeignet. Die meisten Therapeutika sind nur für eine oder zwei Formen der Hepatitis zugelassen. Umso bemerkenswerter ist die Zulassung von EPCLUSA zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, Genotypen 1 bis 6. Es enthält mit Sofosbuvir (SOVALDI) einen bereits länger bekannten Polymerase-Hemmstoff, der auch in Kombination mit Ledipasvir unter dem Handelsnamen HARVONI verfügbar ist. In dem neuen Arzneimittel wird es mit Velpatasvir, einem weiteren NS5A-Inhibitor, kombiniert.²

Struktur, antivirale Aktivität

Sofosbuvir ist ein Inhibitor der RNA-Polymerase des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Es ist ein Nucleotid-Prodrug, das nach intrazellulärer Metabolisierung in das pharmakologisch wirksame Uridin-Analogon-Triphosphat (GS-461203) durch die Polymerase in die HCV-RNA eingebaut wird und zum Kettenabbruch führt. Velpatasvir inhibiert das NS5A-Protein des Virus, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau von HCV-Virionen erforderlich ist. Insgesamt stehen jetzt fünf Hemmstoffe dieses Phosphoproteins zur Therapie der Hepatitis C zur Verfügung.

Beide Wirkstoffe des neuen Kombinationspräparates besitzen eine hohe Aktivität gegen die Hepatitis C-Viren in vitro. Die Zugabe von 40% Humanserum hatte keine Auswirkungen auf die antivirale Aktivität von Sofosbuvir, verminderte jedoch die antivirale Aktivität von Velpatasvir gegen HCV-Replikons des Genotyps 1a um das 13-Fache.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Sofosbuvir wurden in dieser Zeitschrift bereits früher ausführlich beschrieben (www.infektio.de, Antiinfektiva, Neueinführungen, Sofosbuvir). Es handelt sich um ein Prodrug, das rasch in einen aktiven Metaboliten umgewandelt wird, der überwiegend renal mit einer Halbwertszeit von ca. 27 Stunden ausgeschieden wird. Der Kombinationspartner Velpatasvir wird ebenfalls innerhalb von ca. drei Stunden nach oraler Gabe resorbiert. Gleichzeitig gegebene

TABELLE: Kombinationspräparate zur Behandlung der Hepatitis C

Polymerase-Inhibitor	Protease-Inhibitor	NS5A-Inhibitor	Handelsname/ Einnahme	Genotyp
Sofosbuvir 400 mg		Ledipasvir 90 mg	HARVONI 1 x tgl 1 Tbl	1, 4
Sofosbuvir 400 mg		Velpatasvir 100 mg	EPCLUSA 1 x tgl 1 Tbl	1 bis 6
	Grazoprevir 100 mg	Elbasvir 50 mg	ZEPATIER 1 x tgl. 1 Tbl	1, 4

Strukturformel von Velpatasvir (MM 883)

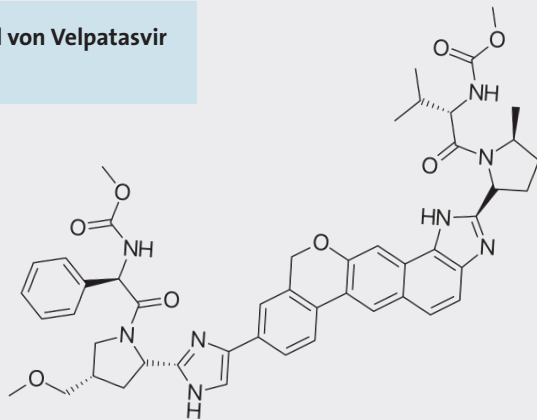


TABELLE 1: Pharmakokinetik von Velpatasvir nach Gabe von 100 mg p.o. bei Patienten mit Hepatitis C

Parameter	Velpatasvir
C _{max}	0,4 mg/l
AUC ₀₋₂₄	2,7 mg x h / l
Proteinbindung	99,5%
t _{1/2}	15 h
Elimination	Überwiegend biliär als unveränderte Substanz (77%)
Metabolismus	CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4

Arzneistoffe, die den pH-Wert des Magens erhöhen (Antazida), reduzieren die Bioverfügbarkeit. Das pharmakokinetische Verhalten wird durch eine Nieren- oder Leberinsuffizienz nicht beeinflusst. Weitere Informationen können der Tabelle 1 entnommen werden.

Klinische Studien

In den Zulassungsstudien wurde das Kombinationspräparat an mehr als 2000

Patienten untersucht, ein Teil der Probanden erhielt zusätzlich Ribavirin. Primärer Studienendpunkt war ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (*sustained virological response, SVR*), also der fehlende Nachweis virusspezifischer RNA zwölf Wochen nach Ende der Therapie, was als Heilung gewertet wird. Eine Übersicht über die Studien gibt die Tabelle 2.

In der Placebo-kontrollierten ASTRAL-1

-Studie wurde eine SVR₁₂ bei 622 der 624 Verum-Patienten erreicht, was einer Heilungsrate von 99 Prozent entspricht. Da Infektionen mit Genotyp 5 nur bei 35 Patienten nachgewiesen wurden, waren diese von der Randomisierung ausgeschlossen. Mit Ausnahme eines Patienten konnte auch bei diesen Patienten SVR₁₂ erreicht werden. In der Placebogruppe wurde dagegen in keinem Fall eine SVR erzielt.³

TABELLE 2: Klinische Studien mit der Kombination 400 mg Sofosbuvir / 100 mg Velpatasvir bei Patienten mit chronischer Hepatitis C

Studie	Astral-1	Astral-2	Astral-3	Astral-4	Astral-5
Design	doppelblind, Placebo-kontrolliert	randomisiert, offen, multizentrisch	randomisiert, offen, multizentrisch	randomisiert, offen, multizentrisch	randomisiert, offen, multizentrisch;
Anzahl Patienten	624 (116 Placebo)	266	552	267	106
Art der Infektion	HCV-GT 1,2,4,5,6	HCV GT 2	HCV GT 3	HCV GT 1 - 6	HCV GT 1 - 4 HIV-Koinfektion
Anteil der Patienten mit Zirrhose	19% kompensierte Zirrhose	14% kompensierte Zirrhose	30% kompensierte Zirrhose	100% dekomensierte Zirrhose	18% kompensierte Zirrhose
Vorthherapie (HCV)	32% (Placebo: 28%)	15%	26%	55%	29%
Intervention Gruppe 1 (A)	12 Wo Sofosbuvir / Velpatasvir	12 Wo Sofosbuvir / Velpatasvir	12 Wo Sofosbuvir / Velpatasvir	12 Wo Sofosbuvir / Velpatasvir	12 Wo Sofosbuvir / Velpatasvir
Intervention Gruppe 2 (B)	Placebo	12 Wo Sofosbuvir / Ribavirin*	24 Wo Sofosbuvir / Ribavirin*	12 Wo Sofosbuvir / Velpatasvir plus Ribavirin*	
Intervention Gruppe 3 (C)				24 Wo Sofosbuvir / Velpatasvir	
Anhaltende Virusbeseitigung nach 12 Wochen (SVR ₁₂)	A) Verum: 99% B) Placebo: 0%	A) 99% B) 94% (p=0,02)	A) 95% B) 80% (p<0,001)	A) 83% B) 94% C) 86%	95%
Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit	A) 1 / 624 B) 2 / 116	A) 1 / 134 B) 0 / 132	A) 1 / 277 B) 9 / 275	A) 1 / 90 B) 4 / 87 C) 4 / 90	2 / 106
Veröffentlichung	Feld et al., NEJM 2015; 373:2599-607	Foster et al., NEJM 2015; 373:2608-17	Foster et al., NEJM 2015; 373:2608-17	Curry et al., NEJM 2015; 373:2618-28	Wyles et al., EASL, Barcelona, April 2016 (online)

*Ribavirin wurde zweimal täglich verabreicht; die Dosierung erfolgte unter Berücksichtigung des Körpergewichts

In den ASTRAL-2- und -3-Studien wurden Gruppen von Patienten mit einer Kombination aus Sofosbuvir und Ribavirin über 12 (Genotyp 2) beziehungsweise 24 Wochen (Genotyp 3) behandelt. Beim Genotyp 2 betrug die Heilungsrate unter Sofosbuvir/Velpatasvir erneut 99 Prozent im Vergleich zu 94 Prozent unter Sofosbuvir/Ribavirin. Beim Genotyp 3 lagen die SVR-Raten bei 95 beziehungsweise 80 Prozent.⁴

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose wurden im Rahmen der ASTRAL-4-Studie behandelt. Die SVR lag bei 83%, sie ließ sich durch gleichzeitige Gabe von Ribavirin auf 94% erhöhen.

Verträglichkeit, Interaktionen

In den klinischen Studien erwies sich das Kombinationspräparat als gut verträglich. Die ASTRAL-1-Studie gestattete einen Vergleich mit Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse traten in beiden Gruppen in etwa gleicher Häufigkeit auf. Dazu zählten zum Beispiel Kopfschmerzen (28%/29%), Übelkeit (11%/12%), Schlaflosigkeit (9%/8%) und Myalgien (5%/4%). Die Symptome sind offenbar nicht medikations- sondern eher krankheitsbedingt oder haben andere Ursachen.

Neben der Beeinflussung der Velpatasvir-Bioverfügbarkeit durch Antazida, sind einige Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen durch Beeinflussung des Metabolismus möglich. Velpatasvir ist ein Inhibitor des Transporters P-gp, des BCRP (breast cancer resistance proteins) und des Organo-Anion-Transporters (OATP) 1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung des Kombinationspräparates mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln erhöhen. Arzneimittel, die P-gp-Induktoren oder Cytochrom-Induktoren sind (z. B. Rifampicin oder Johanniskraut-Präparate) können zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen.

In tierexperimentellen Studien wurden Hinweise auf eine mögliche Reproduktionstoxizität von Velpatasvir gesehen. Bei humanrelevanten Expositionen kam es bei Kaninchenfeten zu viszeralen Fehlbildungen. Die Bedeutung des Befundes für den Menschen ist nicht bekannt. Aus Vorsichtsgründen wird das Kombinationspräparat während der Schwangerschaft nicht empfohlen.⁵

ZUSAMMENFASSUNG: Mit dem Kombinationspräparat EPCLUSA steht erstmals ein Arzneimittel zur oralen Behandlung der Hepatitis C mit Wirkung gegen alle Genotypen der Viren zur Verfügung. Es enthält den pangenotypischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (SOVALDI) zusammen mit dem NSSA-Hemmstoff Velpatasvir. Bei einmal täglicher Einnahme werden mit dem Arzneimittel innerhalb von drei Monaten hohe Heilungsraten von bis zu 99% erzielt. Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose lag die SVR₁₂ (sustained virological response nach 12 Wochen) niedriger, bei gleichzeitiger Gabe von Ribavirin konnte jedoch auch bei diesen Patienten eine SVR₁₂ von 94% erzielt werden. Das Präparat ist gut verträglich, die beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprachen denen der Placebogruppe. Einige Interaktionen mit anderen Arzneimitteln müssen beachtet werden. Da es tierexperimentell Hinweise auf ein teratogenes Potenzial gibt, wird das Medikament aus Vorsichtsgründen in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

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

Pilzinfektionen

Azol-Resistenz bei *Aspergillus fumigatus*

“Governments and other policy makers should recognize that action is urgently warranted if we want to retain the clinical use of azoles and evade a „postazole“ era.“ Mit dieser deutlichen Warnung vor einem möglichen Ende der Therapie von *Aspergillus*-Infektionen mit Azol-Antimykotika schließen niederländische Autoren einen Übersichtsartikel zu diesem Thema ab.¹ Im Vergleich zu der breiten Diskussion über die bakterielle Resistenz gegen Antibiotika, wird der kontinuierlichen, weltweiten Entwicklung der Resistenz von *Aspergillus fumigatus* relativ wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Bereits in einer früheren Ausgabe dieser Zeitschrift hatten wir über den Nachweis Azol-resistenter Stämme des opportunistischen Erregers auch in Deutschland berichtet (vgl. Heft 3, 2015, S.29; www.infektio.de; Archiv). Die Stämme wurden in Bodenproben nachgewiesen, was durch-

aus Bedeutung hat, denn für immunsupprimierte Patienten stellen solche Umwelt-Expositionen einen wichtigen Ausgangspunkt für schwerwiegende Infektionen dar.

Herkunft der resistenten *Aspergillen*

Die fungizide Wirkung der Azole beruht auf ihrer Hemmwirkung eines pilzspezifischen Cytochroms, des CYP_{51A}. Dadurch wird die Umwandlung von Lanosterol in Ergosterol blockiert und die Funktion der Pilzzellmembran entscheidend beeinträchtigt. Diese spezifische Wirkung auf Pilze ist nicht nur in der Medizin von Interesse, sondern hat auch zur Entwicklung zahlreicher Fungizide geführt, die in der Landwirtschaft weit verbreitet sind und Pflanzen und Lebensmittel vor Pilzbefall schützen. *Aspergillus fumigatus* ist zwar kein Phytopathogen, zahlreiche als Fungizide verwendete Azole besitzen aber eine Aktivität gegen den Pilz. Offenbar stammen viele Resistenzen aus der Umwelt, obwohl sie auch bei einer langdauernden Therapie von Patienten mit Aspergillom nachgewiesen wurden. In der Tabelle (Seite 58) werden die beiden Formen der Resistenz miteinander verglichen.

Nachweis der Resistenz

Aspergillus-Stämme mit Punktmutationen im CYP_{51A}-Gen, wie G54 und M220, wurden unlängst aus Bodenproben isoliert.² Zuvor war angenommen worden, dass es sich hierbei um eine Therapie-assoziierte Form der Resistenz handelt. Unklar bleibt zurzeit, ob sich diese Form der Resistenz auch außerhalb der therapeutischen Verwendung entwickeln kann oder ob sie ein Resultat der medizinischen Anwendung ist und anschließend den Weg in die Umwelt gefunden hat.

Die Resistenz-vermittelnde Mutation TR₃₄/L98H wurde erstmals 1998 in den Niederlanden nachgewiesen. Heute kann von einer globalen Verbreitung ausgegangen werden. Da in den meisten mikrobiologischen Laboratorien die Untersuchung auf Azolresistenz jedoch nicht in der Routine etabliert ist, wird die Häufigkeit resistenter *Aspergillen* sicherlich unterschätzt.

Die Azolresistenz kann entdeckt werden, wenn der Pilz in der Kultur nachgewiesen wurde, was jedoch oftmals nicht der Fall ist. Selbst bei kulturell gesicherter *Aspergillus*-Infektion kann die Diagnose misslingen, weil Azol-resistente und

TABELLE 1: Vergleich verschiedener Formen der Resistenz von *A. fumigatus* gegen Azole

	Therapie-assoziierte Form der Resistenz	Umwelt-assoziierte Form der Resistenz
Vorangegangene Therapie	mit Azolen (vor-) behandelte Patienten	keine vorangegangene Azoltherapie bei zwei Drittel der Patienten
Erkrankungen	Chronische Lungenaspergillose mit Kavernenbildung oder Aspergillom	alle durch Aspergillus verursachten Erkrankungen
Genetische Veränderungen der Erreger	mehrere Resistenzmutationen können vorliegen	meist nur ein Resistenzmechanismus
Art der Mutationen	Punktmutationen im CYP51A-Gen (z. B. G54, P216, F219, M220), zahlreiche weitere, bisher unbekannte Resistenzmechanismen	Mutationen im CYP51A-Gen in Kombination mit Veränderungen in der Promotorregion, z. B. TR34/L98H, TR53 oder TR46/Y121F/T289A*
Phänotyp	Multiazol- oder Panazol-Resistenz	Multiazol- oder Panazol-Resistenz
Behandlungsergebnis	Therapieversagen	Therapieversagen

* auch aus Bodenproben wurden Stämme mit Punktmutationen isoliert (s. Text)

Azol-sensible Kolonien vorhanden sein können. Darüber hinaus ist die Verfügbarkeit entsprechend spezialisierter Laboratorien limitiert. Die zum Nachweis einer Mykose verwendeten Biomarker, wie Galactomannan oder 1,3-D-Glucan sind nicht geeignet, um Resistenzen zu erfassen. Bestenfalls zeigen sie ein Therapieversagen an, wenn trotz fortgesetzter Behandlung mit einem Azolantimykotikum die Konzentration der Marker weiter ansteigt. Auch eine relativ neue PCR-basierte Methode ist in der Aussagekraft aus verschiedenen Gründen limitiert. Nur zwei Resistenzmutationen lassen sich nachweisen, wenigstens 15 Resistenzmechanismen, die über CYP51A vermittelt werden, sind jedoch heute bekannt.³

Behandlungsoptionen

Aus naheliegenden Gründen gibt es keine kontrollierten Studien, in denen die Therapieergebnisse bei Infektionen durch Azol-empfindliche und Azol-resistente Stämme miteinander verglichen worden wären. In tierexperimentellen Modellen konnte jedoch gezeigt werden, dass die Wirksamkeit einer Azoltherapie bei Erregern mit erhöhten Hemmkonzentrationen nachlässt. Da in der Häufigkeit der Resistenz kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Azolen, wie Itraconazol (SEMPEA u.a.), Voriconazol (VFEND u.a.), Posaconazol (NOXAFIL u.a.) oder Isavuconazol (CRESEMBA) bestehen, kommt die

gesamte Gruppe dieser Antimykotika bei solchen Infektionen nicht in Frage. Azole sind nach wie vor Mittel der ersten Wahl bei Aspergillus-Infektionen, bei einer Resistenzhäufigkeit über 10% halten die meisten Infektiologen eine primäre Therapie mit diesen Mitteln jedoch nicht für ratsam. Als Alternativen kommen entweder liposomales Amphotericin B (AMBISOME u.a.) oder ein Echinocandin in Frage, das eventuell in Kombination mit Voriconazol gegeben werden kann.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit einer zunehmenden Ausweitung der Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus* muss gerechnet werden. Dadurch werden die heutigen Therapieempfehlungen bei Infektionen mit diesem Erreger in Frage gestellt. Azole, wie Itraconazol (SEMPEA u.a.), Voriconazol (VFEND u.a.), Posaconazol (NOXAFIL) und Isavuconazol (CRESEMBA), die bisher zu den primär empfohlenen Mitteln bei Infektionen mit diesem Erreger zählen, würden erheblich an Bedeutung verlieren, wenn die Resistenzhäufigkeit im Bereich von 10% oder mehr liegt. Erst wenn wir besser verstehen, wie sich diese Resistenzen entwickeln und ausbreiten und wie die Resistenzentwicklung mit dem medizinischen und außermedizinischen Gebrauch zusammenhängt, könnten Wege gefunden werden, die Entwicklung aufzuhalten.

1. Verweij PE et al.
Clin Inf Dis 2016; 62:362-368

2. Bader O et al.
Antimicrob Agents Chemother 2015;
59:4356-4359

3. Chowdhary A et al.
Future Microbiol 2014;9:697-711

Empirische Micafungin-Therapie bei septischen Intensivpatienten nicht erfolgreich

Kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation mit einer nosokomial erworbenen septischen Infektion und einem mangelnden Ansprechen auf Breitspektrum-Antibiotika erhalten häufig empirisch eine zusätzliche antimykotische Behandlung. In einigen Leitlinien wird eine derartige Therapie empfohlen, obwohl die Datenlage hierfür kontrovers ist.¹ Es wird geschätzt, dass etwa acht bis zehn Prozent von intensivmedizinisch betreuten Patienten ohne eine dokumentierte Candida-Infektion antimykotische Substanzen erhalten.² In einer Doppelblindstudie in 19 französischen Intensivstationen (EMPIRICUS-Studie) wurde untersucht, ob eine 14-tägige empirische Behandlung mit 100 mg Micafungin (MYCAMINE) täglich bei kritisch kranken Patienten zu einem günstigeren Verlauf zum Tag 28 führt. Eingeschlossen wurden insgesamt 260 Patienten im Zeitraum Juli 2012 bis Februar 2015, die nicht an einer Neutropenie litten, keine Transplantation hatten oder unter einer stärkeren immunsuppressiven Therapie standen. Voraussetzungen zum Studieneinschluss waren darüber hinaus eine mechanische Beatmung für mindestens fünf Tage, ein Candida-Nachweis an mindestens einer kolonisierten Körperregion, mindestens ein zusätzliches Organversagen, vorangegangene mindestens viertägige Breitspektrum-Antibiotikatherapie, die Anlage eines arteriellen oder zentralen Venenkatheters sowie mindestens ein Symptom einer neuen, auf der Intensivstation akquirierten Sepsis unbekannter Herkunft.

Von den 260 randomisierten Patienten konnten letztlich 123 als Placebo-Patienten und 128 in der Micafungin-Gruppe ausgewertet und miteinander verglichen werden. Beide Patientengruppen wiesen ein mittleres Lebensalter von 64 Jahren auf, es handelte sich vorwiegend um Männer (65%), das mediane Körpergewicht betrug 82 kg und es bestanden keine Unterschiede hinsichtlich der Grunderkrankungen, wobei Diabetes mellitus, kardiale und respiratorische

Erkrankungen dominierten. 74% der Patienten lagen auf einer internistischen Intensivstation; akutes Atemversagen, septischer sowie kardiogener Schock waren die führenden Indikationen für eine intensivmedizinische Behandlung. Der mediane SOFA-Score betrug 8 und die Anzahl der positiv kolonisierten Körperregionen mit *Candida* betrug 3. 56% der Patienten benötigten Katecholamine, ein Drittel wies ein akutes Nierenversagen auf und wurde dialysiert, 26% erhielten eine parenterale Ernährung.

Die Ergebnisse ergaben in der Intention to treat-Analyse, dass 87 von 128 Patienten (68%) in der Micafungin-Gruppe überlebten ohne systemische Pilzinfektionen im Vergleich zu 74 von 123 Patienten (60%) in der Placebo-Gruppe. Auch die Überlebensanalysen am Tag 28 sowie zum Tag 90 zeigten keine Unterschiede bei den beiden Studiengruppen. Acht Patienten (6%) in der Micafungin-Gruppe wiesen eine invasive *Candida*-Infektion zum Studieneinschluss auf im Vergleich zu vier Patienten (3%) in der Placebo-Gruppe; bis zum Endpunkt der Studie (Tag 28) entwickelten vier Patienten (3%) im Micafungin-Arm eine gesicherte invasive Pilzinfektion im Vergleich zu 15 Patienten (12%) im Placeboarm, was statistisch signifikant war. Die gemessenen Micafungin-Serumspiegel ergaben eine mittlere Maximalkonzentration von 7,26 mg/l, einen mittleren Minimalwert von 1,6 mg/l und eine mittlere AUC von 78,2 mg x h/l.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie bei 260 kritisch kranken, nicht immunkompromittierten Intensivpatienten mit einer schweren nosokomial erworbenen Sepsis sowie zusätzlicher *Candida*-Kolonisation und multiplen Organversagen konnte mit einer empirischen Micafungin (MYCAMINE)-Therapie keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate gegenüber der Placebo-Gruppe zeigen. Auch die Analyse weiterer Sekundärendpunkte (Zahl der Beatmungspneumonien, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus) wies keine signifikanten Unterschiede auf.

1. Tappas PG et al. Clin Infect Dis 2016;62:e1-e50
2. Azonlay E et al. Crit Care Med 2012;40:813-822
3. Timsit JF et al. JAMA 2016;316:1555-1564

Micafungin – Leber- und Nierenverträglichkeit bei hospitalisierten Patienten

Die antimykotische Gruppe der Echinocandine verfügt über ein geringeres renales toxisches Unverträglichkeitsprofil verglichen mit älteren antimykotischen Substanzen, insbesondere gegenüber Amphotericin B (AMBISOME u.a.). Allerdings wurden vermehrt hepatische Unverträglichkeitsreaktionen in prospektiven- und Beobachtungsstudien gesehen. Micafungin (MYCAMINE) hat in japanischen Studien hepatische toxische Reaktionen bei Knochenmarktransplantationen gezeigt. Bei anderen Patientengruppen wurde ein hepatisches Risiko um 6% berichtet. Darüber hinaus wurden in Rattenmodellen Lebertumoren beobachtet, was zu einem Warnhinweis der EMA bezüglich Micafungin führte. Um diese Problematik zu klären, wurde in den USA von 2005 bis 2012 an sechs Universitätskliniken (MYCOS-Studie) eine pharmakoepidemiologische Studie durchgeführt. Die Studie erfasste auch die renale Verträglichkeit. Insgesamt 17.690 Patienten konnten in diese Studie eingeschlossen werden, davon 5.321 Patienten, die Micafungin erhalten hatten. Für 2.970 Micafungin-behandelte Patienten (84%) standen 6.726 Vergleichspatienten für das Propensity-Matching zur Verfügung, so dass insgesamt 9.696 Patienten letztlich bewertet wurden. Die antimykotischen Vergleichssubstanzen bestanden aus Fluconazol (DIFLUCAN) mit 55%, gefolgt von Caspofungin (CANCIDAS) mit 16%, Voriconazol (VFEND) mit 14% sowie Amphotericin B mit 12%. Sämtliche Unverträglichkeitsreaktionen wurden bis zum Tag 30 nach Abschluss der antimykotischen Therapie erfasst. 13% der Micafungin-Patienten und 12% der Vergleichsgruppe entwickelten eine akute lebertoxische Reaktion, was statistisch nicht unterschiedlich war. 63% der Micafungin-Patienten zeigten renale Unverträglichkeitsreaktionen, in der Vergleichsgruppe waren es 65%. Auch die Letalität im Krankenhaus war mit 17% (Micafungin-Patienten) nicht unterschiedlich zu den 16,1% Patienten in der Vergleichsgruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da sie bei schwerkranken Patienten mit einer 17-prozentigen Krankenhausletalität erhoben wurden. Es konnte kein Unterschied hinsichtlich hepatischer und renaler Unverträglichkeitsreaktionen unter

Micafungin (MYCAMINE) im Vergleich zu mehreren Standard-Antimykotika festgestellt werden. Allerdings erfolgte die Überwachung der Patienten nur bis zum Tag 30 nach Abschluss der antimykotischen Behandlung.

Schneeweiss S et al.
J Antimicrob Chemother 2016;71:2938-2944

Prophylaxe

Azithromycin-Prophylaxe reduziert Infektionsrate nach Kaiserschnitt

Infektiöse Komplikationen sind nach einer Schnittentbindung deutlich häufiger als nach einer vaginalen Entbindung. Zu den Routinemaßnahmen dieses operativen Eingriffs gehört daher eine prophylaktische Antibiotikaverabreichung bei Beginn der OP. Das meist verwandte Cefazolin (CEFAZOLIN HEXAL u.a.) erfasst allerdings nicht alle Erreger einer Endometritis oder postoperativen Wundinfektion, wie zum Beispiel *Ureaplasma urealyticum*. Einige Studien an relativ kleinen Gruppen deuten darauf hin, dass eine zusätzliche Verabreichung einer 500 mg-Dosis von Azithromycin zu einer Senkung des Infektionsrisikos beitragen könnte.

In einer Placebo-kontrollierten Studie an rund 2.000 Frauen konnte in den USA gezeigt werden, dass die Häufigkeit von infektiösen Komplikationen (z.B. Wundinfektionen, Endometritis) durch eine zusätzliche Infusion von 500 mg Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) halbiert werden kann. Die Komplikationsrate sank von 12% in der Placebogruppe auf 6,1% nach Verabreichung des Makrolids.

Es ist bekannt, dass das Infektionsrisiko bei einer Schnittentbindung, die nicht geplant war, höher ist. Ein anderer Risikofaktor ist ein höheres Körpergewicht der Schwangeren. Drei von vier Frauen in dieser Studie hatten einen BMI von 30 oder mehr.

ZUSAMMENFASSUNG: Bei Kaiserschnittentbindungen wird meist eine Antibiotikaprophylaxe mit Cefazolin (CEFAZOLIN HEXAL u.a.) durchgeführt. Insbesondere bei einer nicht-elektiven *Sectio caesaria* ist die Rate an postoperativen Infektionen trotzdem hoch. Das Ergebnis dieser Studie mit zusätzlicher Gabe von Azithromycin (ZITHROMAX) ist eindeutig; es bleibt jedoch noch

offen, ob eine erweiterte Prophylaxe generell empfohlen werden soll. Insbesondere sollten ergänzende mikrobiologische Untersuchungen zur besseren Abschätzung der Nutzen-Risiko-Relation durchgeführt werden.

Tita ATN et al.
N Engl J Med 2016; 375:1231-1241

Weinstein RA, Boyer KM
N Engl J Med 2016; 375:1284-1286

Welche antibiotische Prophylaxe bei intensiven zahnärztlichen Eingriffen?

Die Mehrzahl der nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen bei Patienten mit hohem kardiologischen Risiko für die Entwicklung einer Endokarditis eine antibiotische Prophylaxe bei intensiven zahnärztlichen Eingriffen mit Blutungsgefahr. Überwiegend wird in den Leitlinien unverändert Amoxicillin (diverse Generika) als Mittel der Wahl empfohlen; jedoch weisen epidemiologische Daten zur Ätiologie der bakteriellen Endokarditis in den letzten Jahren einen klaren Trend zu mehr Staphylokokken-Infektionen im Vergleich zu Streptokokken-Ätiologien auf. Spanische Autoren untersuchten daher unterschiedliche antibiotische Prophylaxe-Regime, wobei sie das Spektrum des Amoxicillins mit Clavulansäure (AUGMENTAN u. a.) erweiterten. Zwischen Januar 2011 und Dezember 2014 wurden insgesamt 266 erwachsene Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 24 Jahren in der zahnärztlichen Universitätsklinik in Santiago de Compostella in Spanien in die Studie eingeschlossen. Bei den Patienten wurden im Mittel fünf Zähne entfernt, so dass eine Allgemeinnarkose vorgenommen wurde. 56 Patienten dienten als Kontrolle, 50 Patienten erhielten oral 2 g Amoxicillin vor dem Eingriff, 52 Patienten 600 mg Clindamycin (SOBELIN u. a.), eine weitere Gruppe 500 mg Azithromycin (ZITHROMAX u. a.) und die letzte Gruppe 1.000/200 mg einer Kombination aus Amoxicillin mit Clavulansäure intravenös zum Zeitpunkt der Narkose. Kulturen aus venösem Blut wurden vor Gabe der Antibiotika, 30 Sekunden nach Entfernung des letzten Zahnes und nach weiteren 15 und 60 Minuten nach Abschluss des Eingriffes vorgenommen. Zu Studienbeginn vor Gabe der Antibiotika lag die Anzahl der positiven Blutkulturen in den einzelnen Gruppen zwischen 4% und 9%, wobei vorwiegend Streptokokken-Spezi-

es nachgewiesen wurden. 30 Sekunden nach Ende der Extraktionen stiegen die positiven Blutkulturen in allen Gruppen mit Ausnahme der Amoxiclav-Gruppe an; in der Kontrollgruppe waren die Kulturen positiv in 96%, in der Amoxicillin-Gruppe in 50%, in der Clindamycin-Gruppe in 87% und in der Azithromycin-Gruppe in 81%. 15 und 60 Minuten später lag die Zahl der positiven Blutkulturen deutlich niedriger und bewegte sich zwischen 4% und 19% bei den drei Gruppen mit oraler Antibiotikagabe und wurde mit 18% bei den Kontrollen ermittelt. In der Amoxiclav-Gruppe wurden vor Gabe des Antibiotikums zwei positive Blutkulturen (4%) registriert; zu den drei nachfolgenden Zeitpunkten ergaben sich keine positiven bakteriologischen Befunde. In sämtlichen positiven Blutkulturen waren Streptokokken, zumeist die Streptococcus mitis-Gruppe, die führenden Erreger, gefolgt von Koagulase-negativen Staphylo-

kokken. Weiterführende Bestimmungen der antimikrobiellen Empfindlichkeit der isolierten Streptokokken ergaben keine Resistenz gegenüber Amoxicillin, jedoch in 26% hochresistente Stämme gegenüber Clindamycin und Azithromycin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die erhaltenen Daten deuten darauf hin, dass eine intravenöse Gabe von 1.200 mg Amoxiclav (AUGMENTAN u. a.) sehr wirksam in der Verhinderung von Bakteriämien nach intensiven dentalen Eingriffen mit Zahnextraktionen ist. Sicherlich sind aber weitere Studien notwendig, um bei dieser Indikation auch die intravenöse Gabe von 1 g Amoxicillin zu überprüfen oder auch die orale Gabe von Amoxiclav.

Limeres-Posse J L et al.
J Antimicrob Chemother 2016;
71:2022-2030

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. Jahresbezugpreise 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