

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

JANUAR/FEBRUAR 2017 - 38. JAHRGANG

Übersicht

Optimale Dauer der Antibiotikatherapie – eine aktuelle Bestandsaufnahme

In frühen Berichten aus den 1940er Jahren über die notwendige Dauer einer Antibiotikatherapie bei Patienten mit Pneumonie wird darauf hingewiesen, dass die Gabe von Penicillin (diverse Handelsnamen) für etwa zwei bis vier Tage ausreichend sei, um hohe Heilungsraten zu erzielen. Um Rückfälle zu vermeiden, setzten sich wenig später jedoch Empfehlungen für längere Behandlungszeiten durch. Es wurde nun geraten, Penicillin bis zur Normalisierung der Körpertemperatur und anschließend für weitere zwei bis drei Tage zu verabreichen. Es bleibt unklar, wann und warum die Ansicht entstand, dass mit einer längeren Behandlungsdauer über den Zeitpunkt der Symptombesserung hinaus einer Resistenzentwicklung entgegen gewirkt werden könnte. Dies ist offenbar nicht richtig – etliche Studien zeigen, dass mit längerer Gabe von Antibiotika resistente Erreger vermehrt selektiert werden.

Carbapenem-Resistenz auf der Intensivstation

In Frankreich wurden vor einigen Jahren insgesamt gut 500 Patienten auf einer Intensivstation systematisch auf die Kolonisation mit resistenten gramnegativen Bakterien untersucht.¹ Im Fokus standen Stämme, die gegen Imipenem (ZIENAM u.a.) Resistenz zeigten. Die Häufigkeit der Kolonisation nahm kontinuierlich von 5,6% nach einer Woche auf 58,6% nach sechs Wochen zu. Eine Untersuchung des Genoms der Bakterien zeigte eine hohe Diversität. Die zugrunde liegenden Mechanismen bestanden in einer Abnahme der Porine in der äußeren Membran und in der vermehrten Bildung diverser β -Laktamasen.

Inhalt

1-2017

Übersicht

- Optimale Dauer der Antibiotikatherapie Seite 01-04

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (12)

- Blutkulturen I Seite 03

Neueinführung

- Elbasvir/Grazoprevir Seite 04-05

Intensivmedizin

- Carbapenem-resistente Pseudomonas-Infektionen Seite 05-06
- Acinetobacter baumannii-Infektionen Seite 06-07

Resistenz

- Resistente Enterobakterien bei Touristen und Patienten Seite 07
- Carbapenem- und Colistin-resistente E. coli Seite 08

Tiermedizin

- Antibiotikaverbrauch kritisch Seite 08-09

Antimykotika

- Isavuconazol: Pharmakokinetik und Kryptokokkenaktivität Seite 09-10

Mittel der Wahl

- Endokarditis durch Koagulase-negative Staphylokokken Seite 10

Die genetischen Informationen für diese Mechanismen waren entweder chromosomal oder auch auf übertragbaren genetischen Elementen kodiert. Die Studie zeigt, dass die intestinale Flora eine bedeutende Rolle in der Epidemiologie von Antibiotika-resistenten gramnegativen Erregern spielt. Infektionen bei intensivmedizinisch versorgten Patienten können aus diesem Reservoir resultieren. Die Selektion resistenter Mutanten aus der empfindlichen Population ist also ein wesentlicher Mechanismus durch den Antibiotika-Resistenz während der Therapie entstehen kann.

Unter dem Eindruck solcher Befunde wird zunehmend gefordert, die Dauer

einer Antibiotikatherapie so weit wie möglich zu beschränken. Eine wichtige Grundlage für konkrete Empfehlungen sind auch bei dieser Problematik die Ergebnisse aus umfangreichen, randomisierten Studien.² Bereits in einer früheren Ausgabe dieser Zeitschrift (Heft 3, 2013; siehe „Archiv“ unter www.infektio.de) hatten wir auf einige Studien zu dem Thema hingewiesen. Da inzwischen weitere Arbeiten veröffentlicht wurden, welche einerseits die Empfehlungen zu kürzeren Behandlungszeiten unterstützen andererseits aber auch unterstreichen, dass es Ausnahmen gibt, soll hier eine aktuelle Bestandsaufnahme erfolgen. In der Tabelle 1 wurden einige Studien zusammengestellt, die bei di-

versen Indikationen gezeigt haben, dass eine verkürzte Behandlungsdauer nicht mit einem schlechteren Therapieergebnis verbunden ist.³

Ambulant erworbene Pneumonie

In vier spanischen Krankenhäusern wurden insgesamt mehr als 300 Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie fünf oder zehn Tage lang antibiotisch behandelt. Bei etwa 40% der Patienten bestand eine schwere Pneumonie mit einem PSI (*pneumonia severity index*) von IV oder V. Patienten, die vor dem fünften Tag verstarben oder intensivmedizinisch versorgt werden mussten, wurden bei der Randomisierung nicht berücksichtigt. Nicht in diese Studie aufgenommen wurden ebenfalls Patienten, die in Pflegeheimen lebten, zuvor bereits Antibiotika erhalten hatten oder immunsupprimiert waren. Die Wahl des Antibiotikums wurde den behandelnden Ärzten überlassen. Da in Spanien häufig Fluorchinolone zur Behandlung der Pneumonie eingesetzt werden, erhielten etwa 80% der Patienten ein Arzneimittel aus dieser Wirkstoffgruppe. In der Interventionsgruppe wurde am fünften Tag der Therapie das Antibiotikum abgesetzt, wenn der Patient für 48 Stunden fieberfrei und klinisch stabil war. Dies traf für 70% der Patienten zu. Bei einer Beurteilung 30 Tage nach Beginn der Therapie konnte ein Therapieerfolg bei etwa 90% der Patienten in beiden Gruppen festgestellt werden. Es gehört sicher zu den besonders interessanten Ergebnissen dieser Studie, dass bei Patienten mit kurzer Behandlungsdauer eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus seltener notwendig war (1,4% vs. 6,6%, $p=0,02$). Auch ein weiteres Ergebnis ist bemerkenswert: die kurze Behandlungsdauer erwies sich bei Patienten mit einem PSI-Score von IV oder V als signifikant erfolgreicher als die längerfristige Antibiotikagabe (93,1% vs. 80,3%, $p=0,04$). Einige Daten dieser Studie wurden in der Tabelle 2 zusammengefasst.⁴

Die Ergebnisse aus Spanien können zwar nicht ohne weiteres auf andere Länder übertragen werden, da sich die Resistenzsituationen unterscheiden oder andere Antibiotika bevorzugt werden. Sie bestätigen jedoch durchaus die Resultate früherer Studien. So konnte in Schottland vor einigen Jahren gezeigt werden, dass bei Patienten mit schwerer Pneumonie (CURB65 Score 3 bis 5) eine Therapiedauer von sieben Tagen gleich wirksam ist, wie eine Behandlung über sieben Tage hinaus.⁵

TABELLE 1: Klinische Studien zur Behandlungsdauer von bakteriellen Infektionen³

Erkrankung	Behandlungsdauer (Tage)		Publikationen
	Kurz	Lang	
Ambulant erworbene Pneumonie (CAP) ¹	3 bis 5	7 bis 10	Dunbar et al., Clin Infect Dis 2003;37:752-760 El Moussaoui et al. BMJ 2006;332:1355 Uranga et al., JAMA Intern Med 2016;176: 1257-1265
Nosokomiale Pneumonie (HAP) ²	≤ 8	10 bis 15	Singh et al., Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:505-511 Chastre et al., JAMA 2003;290:2558-2598
Pyelonephritis	5 bis 7	10 bis 14	Eliakim-Raz et al., J Antimicrob Chemother 2013; 68:2183-2191 (Review)
Intraabdominale Infektion	4	10	Sawyer et al., N Engl J Med. 2015;372:1996-2005
COPD ³ und AECB ⁴	≤ 5	≥ 7	El Moussaoui et al., Thorax 2008; 63:415-422
Akute bakterielle Sinusitis	5	10	Falagas et al., Brit J Clin Pharmacol 2009; 67:161-171
Cellulitis	5 bis 6	10	Hepburn et al., Arch Intern Med 2004; 164:1669-174
Chronische Osteomyelitis	42	84	Bernard et al., Lancet. 2015;385:875-882

1. CAP = community-acquired pneumonia

2. HAP = hospital-acquired pneumonia

3. COPD = chronic obstructive pulmonary disease

4. AECB = akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis

TABELLE 2: Antibiotikatherapie der Pneumonie für 5 oder 10 Tage⁴

	Behandlungsdauer	
	Lang	Kurz
Dauer der Antibiotikatherapie in Tagen (Median; Quartilabstand)	10 (10-11)	5 (5-6,5)
Patienten (n)	150	162
Patienten (n) per protocol analysis	137	146
Lebensalter (Jahre)	66,2	64,7
Männlich (%)	63,3	62,3
COPD (%)	14	16,7
Nichtraucher (%)	45,3	44,7
Schweregrad der Pneumonie, PSI IV-V* (%)	40,7	37,0
Klinischer Erfolg am Tag 10 (%)	48,6	56,3
Klinischer Erfolg am Tag 30 (%)	88,6	91,9
Unerwünschte Wirkungen der Antibiotika (%)	13,1	11,7
Wiederaufnahme ins Krankenhaus	6,6	1,4
Verstorbene Patienten bis Tag 30 (%)	2,2	2,1

* PSI = pneumonia severity index

Beatmungsassoziierte Pneumonie

Die ersten positiven Daten zu einer verkürzten Behandlungsdauer bei Patienten mit beatmungsassoziierte Pneumonie

wurden bereits 2003 veröffentlicht. In der Doppelblindstudie aus Frankreich zeigte sich, dass bei adäquater Antibiotikawahl ein etwa gleiches Ergebnis nach acht wie nach 15 Tagen erreicht wird.

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (12)

Blutkulturen I

Die korrekte Diagnose von Bakteriämien beruht auf der Detektion von Erregern mittels unterschiedlicher Methoden wie dem kulturellen Nachweis in Blutkulturen oder der molekularbiologischen Bestimmung entsprechender DNA bzw. RNA. Nach wie vor kommen in der Mehrzahl der Kliniken kulturelle Methoden zum Einsatz, d.h. Beimpfung von Blutkulturflaschen und anschließende Bebrütung über einen Zeitraum von mehreren Tagen. Obwohl es sich um einen alltäglichen Prozess in der Klinik handelt, existieren noch immer eine Reihe offener Fragen. Bei welcher Indikation sollten Blutkulturen abgenommen werden? Hierzu gibt es nur allgemeine Empfehlungen wie Fieber, Pneumonie, Schüttelfrost, Leukozytose, septischer Schock, Verdacht auf Endokarditis oder vor Beginn einer Antibiotikatherapie. Allerdings werden nur 5 bis 13% aller Blutkulturen positiv, wobei in bis zu über 50% der positiven Flaschen Kontaminationen nachgewiesen werden.¹ Es fehlen also gegenwärtig geeignete Methoden, um genauere Vorhersagen zur richtigen Indikation zu machen. Die nächste offene Frage ist, wann der beste Zeitpunkt für eine Blutentnahme ist. Empfohlen wird die Abnahme vor einer Antibiotikatherapie, um den Zeitpunkt eines Fieberanstiegs herum oder zu willkürlich gewählten Zeiten im Abstand von 30 bis 60 Minuten.^{2,3} Insgesamt existieren auch hierzu keine belastbaren wissenschaftlichen Daten. Klarer sind die Aussagen zur Hautdesinfektion (Verwendung von alkoholischen Hautdesinfektionsmitteln) oder den Abnahmestellen (eine periphere Venenpunktion ist vorzuziehen, da hier die geringste Gefahr einer Kontamination besteht, Abnahme aus einem liegenden Katheter möglichst meiden).^{4,5} Eine Ausnahme stellt die gleichzeitige Entnahme aus einem liegenden Katheter und einer peripheren Venenpunktion bei Verdacht auf eine Katheter-assoziierte Infektion dar. Hier wird durch die unterschiedlichen Zeitpunkte der positiven Wachstums-signale (>2h Katheter versus peripher) versucht, eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer Katheterbesiedlung bzw. -infektion zu machen.⁶ Voraussetzung für diese Methode ist allerdings eine Logi-

stik, die gewährleistet, dass die Blutkulturflaschen umgehend in die entsprechenden Inkubatoren eingebracht werden können. Mit von entscheidender Bedeutung für die Sensitivität der Diagnostik ist das Blutvolumen pro Abnahmezeitpunkt. Kurz zusammengefasst gilt: je höher das Blutvolumen, desto höher die Ausbeute. Empfohlen wird die Entnahme an drei Abnahmezeitpunkten mit jeweils 20ml Blutvolumen, die zu gleichen Teilen je in eine aerobe und anaerobe Blutkulturflasche überführt werden.^{7,8} Leider entspricht dieses Vorgehen nicht immer der Realität.⁹ Abhilfe kann hier das konsequente Vorgehen nach einer allgemein akzeptierten Arbeitsanweisung sein, deren Umsetzung vom Labor kontrolliert wird z.B. anhand des Volumens pro Flasche sowie der Anzahl der Blutkultursets pro Patient. Letzteres ist nicht nur hinsichtlich der ausreichenden Anzahl von Bedeutung sondern auch hinsichtlich einer Überdiagnostik, die nicht nur unnötige Kosten verursacht und nach eigener Erfahrung in Einzelfällen bis hin zur Transfusionspflicht der Patienten gehen kann. Durch eine mehrmalige Abnahme wird sowohl das gesamte Blutvolumen erhöht, als auch die Interpretation positiver Flaschen zumindest hinsichtlich der klinischen Einschätzung (Erreger oder Kontaminant) erleichtert. Wie bedeutsam neben dem gesamten Abnahmevolumen das Volumen pro einzelner Flasche ist, zeigt eine Auswertung der Keimzahlen pro Milliliter Blut. So lagen in einer Studie (Isolator-System) bei ca. 39% der Proben die Keimzahlen (KBE) unter 1 KBE/ml, bei ca. 28% zwischen 1 und 10 KBE/ml und beim restlichen Anteil darüber.¹⁰ Neben der mehrfachen Abnahme von Blutkulturen scheint die einmalige Abnahme von 4-6 Blutkulturflaschen (2-3 Sets aerob/anaerob) eine zumindest ebenbürtige Alternative zu sein.¹¹

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (12)“).

Mittlerweile liegen zwei weitere kontrollierte Studien mit mehr als 100 Patienten pro Studienarm vor, in denen die Dauer einer Antibiotikabehandlung bei dieser schweren Form der Pneumonie untersucht wurde. Als Teil eines Gesamtkonzeptes mit Überwachung des klinischen Verlaufs und Bestimmung von Biomarkern, sowie Optimierung der Antibiotikadosierung⁶, lässt sich die Dauer der Therapie in vielen Fällen verkürzen, ohne dass die Erfolgsrate der Behandlung eingeschränkt ist. Bei kürzerer Behandlungszeit waren multiresistente Erreger seltener nachweisbar, die Rückfallrate durch gramnegative Nonfermenter war allerdings häufiger.

Intraabdominelle Infektionen

Die Therapie komplizierter intraabdomineller Infektionen besteht in der Beseitigung des Ausgangsherdes mittels operativem Eingriff sowie einer antibiotischen Behandlung, um die verbleibenden Erreger zu beseitigen. In den meisten

Leitlinien wird eine Therapie über vier bis sieben Tage empfohlen, in der Praxis wird diese Zeitdauer jedoch häufig überschritten. In einer prospektiven Studie an mehr als 500 Patienten mit komplizierten intraabdominellen Infektionen wurde in Nordamerika untersucht, ob eine antibiotisch fixierte Therapiedauer von vier Tagen zu gleichen Ergebnissen führt wie die Behandlung mit einer Gabe der Antibiotika bis zu zwei Tagen nach Beseitigung von Fieber, Leukozytose und Ileussympptomatik. Die Mehrzahl der Infektionen ging vom Kolon oder Rektum aus. Die primären Endpunkte waren eine rezidivierende, intraabdominelle Infektion oder ein tödlicher Verlauf innerhalb von 30 Tagen. Eines der zuvor genannten Ereignisse trat in beiden Gruppen bei etwa 22% der Patienten auf und auch hinsichtlich der Todesraten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die mediane Dauer der antimikrobiellen Therapie betrug vier Tage in der Kurzzeit-Gruppe und acht Tage im Standardtherapie-Arm.

Einschränkend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass in diese Studie nur relativ junge Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 52 Jahren eingeschlossen wurden und nur wenige Patienten mit einer Immunsuppression teilnahmen.⁷

Vertebrale Osteomyelitis

Eine vertebrale Osteomyelitis oder Spondylodiszitis tritt meist als akute Infektion bei Patienten über 55 Jahren auf. Nur wenige randomisierte Studien wurden zur Therapie dieser seltenen Infektion durchgeführt. Daher gibt es auch keine gesicherten Empfehlungen zur optimalen Dauer der Behandlung. In den meisten Leitlinien werden sechs bis zwölf Wochen empfohlen. Im Rahmen einer Studie aus Frankreich wurden Patienten entweder für sechs oder für zwölf Wochen antibiotisch behandelt. Den Leitlinien entsprechend handelte es sich meist um eine Kombination aus einem Fluorchinolon und Rifampicin (diverse Handelsna-

men). Die Therapie war bei 90,9% der Patienten in beiden Gruppen erfolgreich. Anhaltender „therapeutischer Erfolg“ war definiert als ein Fehlen von Fieber und Schmerzen sowie einer Normalisierung der relevanten Laborwerte mit einem CRP-Wert von < 10 mg/l zwölf Monate nach Beginn der Behandlung. Unerwünschte Wirkungen waren ebenfalls in beiden Gruppen nicht unterschiedlich, zu Todesfällen kam es in 8% bzw. 7% in den beiden Gruppen mit sechs Wochen bzw. zwölf Wochen Therapiedauer. Trotz des eindeutigen Ergebnisses dieser Studie an etwa 350 Patienten muss doch bedacht werden, dass es sich um eine relativ homogene Patientengruppe handelte, die für diese Studie ausgesucht wurde. Ungelöst bleiben bei diesem Krankheitsbild eine Reihe von Fragen, etwa zur Dauer der initialen intravenösen Behandlung, der Therapie von Infektionen durch multiresistente Erreger und der Behandlungsdauer bei Patienten mit ausgeprägteren Abszessen.^{8,9}

Otitis media bei Kleinkindern

Während zahlreiche Studien bei diversen bakteriellen Infektionen gezeigt haben, dass sich offenbar die traditionell übliche Behandlungsdauer verkürzen lässt, brachte eine Untersuchung bei Kindern mit Otitis media ein anderes Ergebnis. Die Publikation aus den USA zeigt eindrucksvoll, dass die Frage einer möglichen Reduktion der Therapiedauer für jede spezielle Indikation überprüft werden muss. Im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie wurden mehr als 500 Kleinkinder mit einer Otitis media antibiotisch behandelt. Die sechs bis 23 Monate alten Kinder erhielten Amoxicillin / Clavulansäure (diverse Handelsnamen) entweder für zehn oder fünf Tage plus fünf Tage Placebo. Die kürzere Behandlungsdauer war mit einer deutlich höheren Quote von Therapieversagen verbunden (34% vs. 16%). Eine Diarrhö war die häufigste unerwünschte Wirkung, sie trat in beiden Gruppen gleich häufig auf. Die Standardempfehlung einer zehntägigen Antibiotikatherapie bei Kindern dieser Altersgruppe wird durch diese Untersuchung also nicht in Frage gestellt, eine Verkürzung der Therapiedauer ist zumindest bei dieser Altersgruppe nicht sinnvoll.¹⁰

ZUSAMMENFASSUNG: Jeder Tag, an dem ein Patient antibiotisch behandelt wird, erhöht den Selektionsdruck in der körpereigenen Flora und kann zu einem Anstieg der Resistenzhäufigkeit bei-

tragen. Eine verkürzte Therapiedauer ist daher stets anzustreben, wenn dies ohne Einbuße beim Erfolg möglich ist. Mittlerweile wurden etliche randomisierte klinische Studien zu dieser Thematik publiziert. Bei der ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonie ist offenbar eine Verkürzung der üblichen Behandlungsdauer möglich. Umfangreiche Studien liegen inzwischen auch für andere Infektionen vor. Eine aktuelle Publikation zur Otitis media bei Kleinkindern belegt allerdings ebenso eindrucksvoll, dass eine verkürzte Dauer der Antibiotikatherapie bei einigen Indikationen auch nachteilig sein kann.

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

Neueinführung

Elbasvir / Grazoprevir – eine Kombination aus zwei neuen Wirkstoffen zur Therapie der Hepatitis C

In rascher Folge sind in den vergangenen Jahren neue Medikamente zur Behandlung der chronischen Hepatitis C in den Handel gekommen. Therapeutika, die noch vor wenigen Jahren als Fortschritt galten, sind heute bereits obsolet. Die Bemühungen um fixe Kombinationen, die nur einmal täglich genommen werden müssen, haben zu einem weiteren Präparat mit zwei neuen Inhaltsstoffen geführt. Unter dem Namen ZEPATIER ist seit kurzem eine Kombination aus dem NS3/4A-Proteaseinhibitor Grazoprevir und dem NS5A-Hemmer Elbasvir zur Behandlung der Hepatitis C im Handel. Da die Wirksamkeit der Kombination bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 nicht

gezeigt wurde, wird die Anwendung bei mit diesen Genotypen infizierten Patienten nicht empfohlen.¹

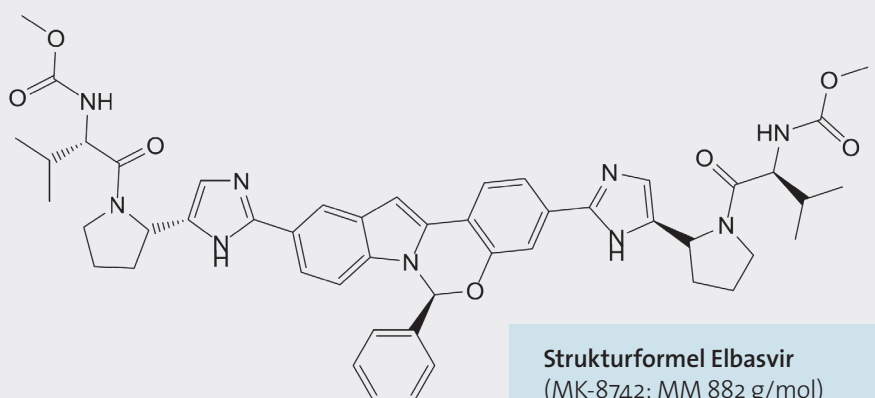
Antivirale Aktivität

Elbasvir ist bereits der vierte therapeutisch verfügbare Inhibitor des NS5A-Replikationskomplexes. Die Wirkstoffe dieser Gruppe hemmen die Viren bereits bei sehr geringen Konzentrationen, die Resistenzbarriere ist allerdings eher niedrig. Mit Elbasvir wurde eine optimierte Substanz mit hoher antiviraler Potenz entwickelt. Es handelt sich um ein tetrazyklisches Indolderivat.²

Während der Entwicklung von Grazoprevir wurde gezielt nach Varianten gesucht, mit denen sich auch in der Leber relativ hohe Konzentrationen erreichen lassen und die auch gegen resistente Viren Aktivität zeigen.³ Grazoprevir wirkt auch gegen die klinisch relevanten Mutanten mit Veränderungen in der R155, A156 oder D168 Position. Der Arzneistoff ist in vitro aktiv gegen die Genotypen 1 bis 6 des Hepatitis C-Virus. Um eine ausreichende Wirksamkeit bei Infektionen mit dem Genotyp 3 zu erreichen, sind allerdings höhere Dosierungen notwendig, die mit hepatotoxischen Reaktionen assoziiert waren.⁴

Pharmakokinetische Eigenschaften

Elbasvir und Grazoprevir werden nach oraler Gabe ausreichend resorbiert. Im Vergleich zur Nüchtereinnahme sind bei der Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit die Plasmakonzentrationen von Elbasvir reduziert und die von Grazoprevir erhöht. Diese Veränderungen werden als nicht klinisch relevant angesehen, so dass das Arzneimittel unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden kann. Beide Wirkstoffe sind in hohem Maße (> 99,9% bzw. 98,8%) an humane Plasmaproteine gebunden. Sie



werden zum Teil mittels oxidativer Metabolisierung eliminiert, hauptsächlich durch CYP3A. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 24 Stunden für Elbasvir (50 mg) und ungefähr 31 Stunden für Grazoprevir (100 mg). Beide Komponenten werden mit dem Stuhl eliminiert.

Klinische Studien

In den klinischen Studien wurden auch Patienten behandelt, bei denen wegen einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz oder aus anderen Gründen die Therapieresultate mit den bisherigen Arzneimitteln nicht optimal waren.

Bei nicht vorbehandelten Patienten, bei denen eine Infektion mit einem der drei Genotypen 1, 4 oder 6 vorlag, konnte eine anhaltende Virusfreiheit nach zwölfwöchiger Behandlung (SVR₁₂) zu 95% erreicht werden (Studie: C-EDGE TN, treatment naive). Auch bei insgesamt 420 bisher erfolglos mit Peginterferon und Ribavirin Vorbehandelten (Studie: C-EDGE TE, treatment experienced) wurde anhaltende Virusfreiheit (SVR₁₂) bei 92 bis 97% der Patienten erzielt. Weder eine längere Therapiedauer von 16 Wochen (anstatt 12 Wochen) noch die Zugabe von Ribavirin (diverse Generika) beeinflusste das Ergebnis.⁵

In der C-SURFER-Studie wurden Patienten mit HCV-Infektion Genotyp-1 und fortgeschrittener Niereninsuffizienz behandelt (GFR < 30 ml/min), etwa 80% der Teilnehmer waren dialysepflichtig. Fast alle Patienten erreichten die SVR₁₂, nur bei einem Patienten wurde in der Nachuntersuchung ein virologischer Rückfall festgestellt.⁶

Schließlich widmete sich die C-SALVAGE-Studie einer Gruppe von Patienten, die bereits mit einem Protease-Inhibitor plus Ribavirin plus Peginterferon alpha vorbehandelt worden waren. Bei diesen Patienten wurde das Kombinationspräparat zusammen mit Ribavirin gegeben. Auch bei diesen Patienten wurde eine

anhaltende Beseitigung der Viren bei 96% der Teilnehmer erreicht.⁷

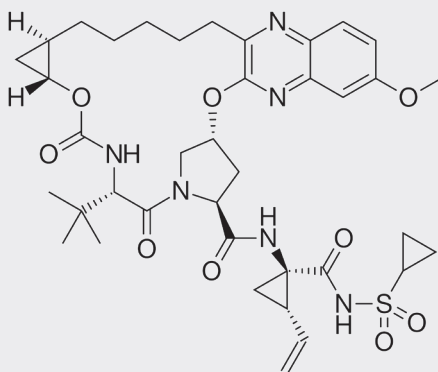
Verträglichkeit, Interaktionen

Die Verträglichkeit des Kombinationspräparates in klinischen Studien war gut. Unterschiede zu den Placebo-behandelten Gruppen wurden nicht registriert, spezifische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Elbasvir und Grazoprevir hemmen im Darm den Arzneimitteltransporter BCRP, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Atorvastatin (diverse Generika) und anderen Statinen führen kann. Elbasvir zeigt keine Hemmung des Cytochrom-Enzyms CYP3A, mit Grazoprevir wurde dagegen eine schwache Inhibition von CYP3A gezeigt. Die Dosierung von CYP3A-Substraten muss bei gleichzeitiger Anwendung mit ZEPATIER nicht angepasst werden. Die gleichzeitige Anwendung von CYP-Induktoren, wie Carbamazepin (diverse Generika), ist kontraindiziert, da eine Abnahme der Konzentrationen der Virustatika zu erwarten ist.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit dem neuen Kombinationspräparat ZEPATIER werden bei Patienten mit chronischer Hepatitis C hohe Heilungsraten erzielt. Das Arzneimittel enthält die bisher nicht verfügbaren Wirkstoffe Elbasvir (ein NS5A-Inhibitor) und den Protease-Inhibitor Grazoprevir in fixer Kombination. Die guten Therapieerfolge konnten in den umfangreichen klinischen Studien auch bei Patienten mit relativ schlechter Prognose nachgewiesen werden. Das Präparat ist gut verträglich, potenzielle Interaktionen mit einigen Arzneistoffen müssen beachtet werden.

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



Strukturformel Grazoprevir
(MK-5172; MM 766,9 g/mol)

Intensivmedizin

Therapeutische Möglichkeiten bei bedrohlichen Infektionen durch Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*

Carbapenem-Antibiotika sind heute noch Antiinfektiva der Reserve bei vielen resistenten bakteriellen Infektionen. In den letzten Jahren ist es allerdings zu einer beträchtlichen Zunahme insbesondere von Carbapenem-resistenten Enterobakterien gekommen, wobei in manchen Kliniken besonders *Pseudomonas aeruginosa* von dieser Resistenzentwicklung betroffen ist. Aus der Universitätsklinik in Pittsburgh (USA) wurde in einer retrospektiven Studie zwischen Januar 2009 und September 2014 über 37 Patienten mit einer Sepsis durch Carbapenem-resistente *P. aeruginosa*-Stämme berichtet. Das mediane Alter der Patienten betrug 61 Jahre, 49% waren Männer und 51% waren Patienten mit Zustand nach Organtransplantation. Die Mehrzahl der Patienten (68%) wurde zu Beginn der Sepsis intensivmedizinisch betreut und der mediane Apache II-Score betrug 19. Zehn von 37 Patienten (27%) litten an einer primären Bakteriämie; die sekundären Bakteriämien stammten vorwiegend von abdominalen Infektionen, Pneumonien sowie Haut- und Harnwegsinfektionen. Obwohl 24 von 37 der isolierten Pseudomonaden (65%) als multiresistent eingeordnet wurden, konnte mikrobiologisch gegen jeden der untersuchten Erreger zumindest eine aktive Substanz gefunden werden. Insbesondere Amikacin (AMIKACIN B. Braun u. a.) und Tobramycin (GERNEBCIN u. a.) waren in über 90% aktiv, gefolgt von Cefepim (MAXIPIME u. a.) in 68% sowie Piperacillin/Tazobactam (TAZO-BAC u. a.) und Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) in 57%. Diese relativ günstigen mikrobiologischen Ergebnisse erlaubten bei allen Patienten letztlich eine aktive Mono- bzw. Kombinationstherapie. Diese Situation unterschied sich deutlich von den mikrobiologischen Befunden bei multiresistenten Enterobakterien, bei denen in der gleichen Klinik fast durchweg nur noch Colistin (COLISTIMETHAT u. a.) als aktive Substanz nachgewiesen wurde. Die 14-Tages-Letalität in der Studie betrug 19% und die 30-Tages-Letalität 30%. Die Schwere der Erkrankung zu Therapiebeginn und eine sekundäre Sepsis mit Ausgangsherd Lunge waren die führenden Risikofaktoren für eine er-

höhe Letalität.¹

Schnelle mikrobiologische Resistenzbestimmungen und frühzeitiger Therapiebeginn sind wesentliche Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung der Infektionen mit resistenten Pseudomonas-Stämmen. Darüber hinaus können auch pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten und Analysen zu einer optimierten Dosierung mit besserem Therapieergebnis beitragen. Eine internationale pharmazeutische Forschergruppe mit deutscher Beteiligung veröffentlichte Dosierungsempfehlungen in Form von Kombinationsbehandlungen mit Carbapenem-Antibiotika und Aminoglykosiden gegen Pseudomonas aeruginosa mit Resistenz gegenüber beiden Antibiotikagruppen. Basierend auf umfangreichen Abtötungsexperimenten in vitro, mechanistischen mathematischen Modellen und Monte Carlo-Simulationen untersuchten die Autoren drei Imipenem-resistente Pseudomonas-Stämme (MHK 16 bzw. 32 mg/l) und zusätzlicher Aminoglykosid-Resistenz (Tobramycin 32 mg/l, Amikacin > 32 mg/l). Die Ergebnisse deuteten auf eine erstaunliche synergistische Wirkung der Kombination aus Carbapenemen und Aminoglykosiden bei diesen hochresistenten Keimen hin. In ihrem Modell forderten die Autoren eine bakterizide Aktivität mit Wachstumverminderung um mindestens zwei bis drei Logstufen und kein erneutes Bakterienwachstum nach 48 Stunden. Basierend auf diesen Daten empfehlen die Autoren für den klinischen Einsatz eine Imipenem-Dosierung von 5 g täglich in kontinuierlicher Infusion mit einer einmaligen Anfangsdosis am Tag 1 von 1 g in Kombination mit einer Tobramycin-Infusion in der Kombination über 30 Minuten in einer Dosis von 7 mg/kg Körpergewicht.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Lebensbedrohliche septische Infektionen durch multiresistente Pseudomonas aeruginosa benötigen eine schnelle mikrobiologische Sensitivitätsbestimmung und eine möglichst frühzeitige gezielte antibiotische Therapie. Zumeist sind bei Carbapenemresistenz Substanzen aus den übrigen Antibiotikagruppen noch aktiv. Vermehrt sollten auch synergistisch bakterizid wirkende Kombinationen, z.B. aus Carbapenem-Antibiotika mit Aminoglykosiden, in optimaler Dosierung eingesetzt werden. Bei derartigen Infektionen muss nicht unbedingt auf das potenziell nephrotoxische Colistin (COLISTIMETHAT u. a.) zurückgegriffen werden.

1. Bucherle DJ et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01243-16
2. Yadav R et al. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01011-16

Sulbactam-Pharmakokinetik bei septischen Acinetobacter baumannii-Infektionen

Sulbactam (COMBACTAM) ist ein Beta-laktamase-Inhibitor und verfügt zusätzlich über eine antibakterielle Aktivität gegen Acinetobacter-Spezies. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Sulbactam deuten primär auf eine Zeitabhängigkeit der Bakterizidie hin. Damit ist für die therapeutische Effektivität der Zeitraum der Protein-ungebundenen Substanz oberhalb des jeweiligen MHK-Wertes von Bedeutung. In einer prospektiven Studie aus einer Universitätsklinik in Thailand wurde bei 27 kritisch kranken Patienten mit einer Acinetobacter baumannii-Infektion die Pharmakokinetik von Sulbactam untersucht. Sämtliche Patienten standen unter einer primären Therapie mit Colistin (COLISTIMETHAT u. a.), zumeist in Kombination mit Carbapenemen und Vancomycin (diverse Handelsnamen) und erhielten im Rahmen dieser Studie zusätzlich 2 g Sulbactam in einer einstündigen Infusion alle 12 Stunden. Am vierten Tag dieser Behandlung wurden die Serumkonzentrationen fortlaufend mittels HPLC gemessen und pharmakokinetische Analysen einschließlich einer Monte-Carlo-Simulation vorgenommen. Die mikrobiologisch bestimmten MHK₅₀-Werte für Sulbactam betragen gegen A. baumannii $\leq 6 \mu\text{g/ml}$ und die MHK₉₀-Werte lagen bei $\leq 32 \mu\text{g/ml}$. Um die pharmakodynamischen Zielparameter einer 40-prozentigen Zeitdauer des Dosierungsintervalls oberhalb der MHK-Werte zu erreichen, sollte für Acinetobacter-Isolate mit Hemmwerten von $4 \mu\text{g/ml}$ und weniger eine vierstündige Sulbactam-Infusion von 1 g alle acht oder 12 Stunden erfolgen. Um eine Zeitdauer von 60% des Dosierungsintervalls oberhalb der MHK-Werte zu erreichen, muss 1,0 g Sulbactam als vierstündige Infusion alle sechs Stunden verabreicht werden. Für Erreger mit MHK-Werten über $4 \mu\text{g/ml}$ sind höhere Sulbactam-Dosierungen notwendig.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Sulbactam (COMBACTAM u. a.) kann bei schweren Infektionen durch Acinetobacter baumannii als Alternative zu Coli-

stin (COLISTIMETHAT u. a.) therapeutisch eingesetzt werden. Bei minimalen Hemmkonzentrationen der Erreger von $4 \mu\text{g/ml}$ und weniger werden vierstündige Infusionen von jeweils 1 g Sulbactam alle 12 bzw. acht Stunden empfohlen.

Jaruratanasirikul S et al. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:7236-7244

Renale Unverträglichkeit einer Colistin-Therapie bei Acinetobacter baumannii-Infektionen

Kurze Zeit nach der Einführung von Colistin (COLISTIMETHAT-NATRIUM u. a.) in den späten 1950er Jahren wurde die Substanz wegen hoher Nephrotoxizität nicht weiter eingesetzt. Die Schädigung der Nieren erfolgt über eine Akkumulation der Substanz innerhalb der proximalen renalen Tubuluszellen, was zu oxidativem Stress, zu einer erhöhten Membranpermeabilität und zur Apoptosis der betroffenen Zellen führt. In den letzten Jahren ist Colistin durch die Zunahme von multiresistenten Enterobakterien wieder vermehrt eingesetzt worden, insbesondere auf Intensivstationen, und die aktuellen Informationen zur Nephrotoxizität sind widersprüchlich. In einer umfangreichen prospektiven randomisierten Studie zur Therapie von schweren Acinetobacter baumannii-Infektionen zur Wirksamkeit einer Colistin-Monotherapie versus einer Kombination mit Rifampicin (RIFA u. a.) wurden insgesamt 210 erwachsene Patienten eingeschlossen. In einer Subanalyse von 166 Patienten ohne wesentliche Einschränkung der Nierenfunktion wurde der Einfluss des Colistins auf die Nierenfunktion analysiert. 137 Patienten erhielten eine tägliche Dosis von $3 \times 2 \text{ Mill. E.}$ Colistin und 29 Patienten wurden mit einer niedrigeren Dosis behandelt, da sie zumeist eine chronische Nierenerkrankung aufwiesen; die relativ niedrige tägliche Dosierung von Colistin ($3 \times 2 \text{ Mill. E.}$) war die Standard-Dosis zum Zeitpunkt der Studie in den Jahren 2007 bis 2009. Das mediane Lebensalter der 166 Patienten betrug 61 Jahre. 90% der Patienten wurden beatmet und die primären Diagnosen waren in 67,5% beatmungsassoziierte Pneumonien und in 23% septische Infektionen. Die mediane Dauer der Colistin-Behandlung betrug 13 Tage, wobei die tägliche Dosis an die aktuelle Kreatinin-Clearance angepasst wurde. Eine renale Unverträglichkeit wurde bei

jedem zweiten Patienten beobachtet. Zunächst wurde bei 40% der Patienten eine milde renale Schädigung registriert und in 10% handelte es sich um höhergradige Stadien der Nephrotoxizität. Im weiteren Verlauf verschlechterten sich 12 Patienten mit vorher leichter Schädigung in Richtung einer schweren Niereninsuffizienz, was insgesamt zu 29 Patienten mit einer derartigen Nephrotoxizität führte. Zwei Patienten benötigten eine Nierenersatztherapie. Die kumulative Inzidenz einer Nephrotoxizität zum Tag 7 betrug 30,6% und 58,8% zum Tag 14. Während der Colistin-Behandlung verstarben 60 Patienten (36%). In der multivariablen Analyse war die Letalität jedoch nicht korreliert zur Nephrotoxizität. Höheres Alter und eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung waren in der Multivariablenanalyse signifikant assoziiert mit einer nephrotoxischen Unverträglichkeitsreaktion.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Colistin (COLISTIMETHAT-NATRIUM u. a.) war in einer prospektiven Studie zur Therapie von lebensbedrohlichen Acinetobacter baumannii-Infektionen bei 166 auswertbaren Patienten mit einer hohen renalen Unverträglichkeitsrate von 50% zum Tag 14 verbunden. Ein Einfluss auf die Letalität konnte statistisch nicht nachgewiesen werden. Risikofaktoren für eine nephrotoxische Unverträglichkeitsreaktion waren hohes Alter und eine vorbestehende chronische Nierenerkrankung.

Durante-Mangoni E et al.
Clin Microbiol Infect 2016;22:984-989

Resistenz

Verbreitung resistenter Enterobakterien durch Touristen

Multiresistente bakterielle Erreger verbreiten sich weltweit in immer kürzeren Zeiträumen. Wieweit der internationale touristische Reiseverkehr hierbei eine Bedeutung hat, wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie in Holland untersucht. 2.001 holländische Reisende und 215 nicht-reisende Familienmitglieder wurden in die Studie aufgenommen. Stuhlproben und Fragebogen bezüglich demografischer und reisebezogener Daten, Erkrankungen und Verhalten während der Reise wurden vor Antritt der Reisen und unmittelbar nach Rückkehr sowie ein, drei, sechs und zwölf Monate danach erhoben.

Die Stuhlproben wurden hinsichtlich ESBL (Extended Spectrum Betalactamase)-produzierenden Enterobakterien mikrobiologisch untersucht. Zusätzlich wurden ESBL-Gene sequenziert und PCR-Analysen mit spezifischem Primer für Plasmid-gebundene Betalactamase-Enzyme eingesetzt. Etwa ein Drittel der 1.847 untersuchten Personen wiesen nach Rückkehr ESBL-produzierende Enterobakterien auf, die vor der Reise nicht vorhanden waren. Die höchste Anzahl an positiven Befunden wurde bei Reisen nach Südasien nachgewiesen mit 136 positiven Proben bei 181 Personen (75,1%). Bedeutsame Risikofaktoren für den Erwerb der resistenten Erreger waren eine antibiotische Behandlung während der Reise (OR 2,69), eine Reisediarrhö mit Persistenz nach der Rückkehr (OR 2,31) sowie eine präexistierende chronische Darmerkrankung (OR 2,10). Die mediane Dauer der Kolonisation nach Abschluss der Reise betrug 30 Tage (95% CI 29–33). Elf Prozent der untersuchten Reisenden wiesen noch nach 12 Monaten eine Kolonisation auf. CTX-M-Enzyme der Gruppe 9 der ESBLs waren signifikant vermehrt assoziiert mit einer verlängerten Kolonisation (im Median 75 Tage, 95% CI 48 bis 102 Tage). In 12% konnte die Übertragung von ESBL-produzierenden Enterobakterien auf andere Familienmitglieder nachgewiesen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der Erwerb und die Verbreitung von ESBL-produzierenden Enterobakterien während und nach einer internationalen touristischen Reise sind erheblich und besorgniserregend. Reisende in Regionen mit einem hohen Risiko für ESBL-produzierende Enterobakterien, sollten als potenziell kolonisiert betrachtet werden, wobei die Zeitdauer dieser Kolonisation bis zu 12 Monate betragen kann.

Arcilla MS et al.
Lancet Infect Dis 2017; 17:78-85

Kolonisation hospitalisierter Patienten mit Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien in Deutschland

Enterobacteriaceae mit Resistenz gegen Drittgenerations-Cephalosporine (3GCREB) wurden erstmals vor 30 Jahren in Europa beschrieben und haben sich inzwischen besonders in den letzten Jahren erheblich verbreitet. Die Infekti-

on mit derartigen Keimen, insbesondere unter Bildung von Betalaktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL), resultiert häufig aus einer inadäquaten antibiotischen Therapie und vorangegangenen unzureichenden Behandlungsergebnissen. Derartige Infektionen sind assoziiert mit verlängerten Krankenhausaufenthalten und entsprechend erhöhten Kosten. Der Intestinaltrakt ist das Reservoir für Kolonisationen mit derartigen Stämmen und den daraus sich entwickelnden Infektionen.

In einer prospektiven Prävalenzstudie zu diesem Problem wurden Patienten in sechs großen deutschen Universitätskliniken im Zeitraum Juni bis Dezember 2014 untersucht. Die Studienzentren waren gleichmäßig über Deutschland verteilt und es wurden nur Patienten im Alter über 18 Jahre und ausschließlich aus den Bereichen der inneren Medizin und Chirurgie in die Studie aufgenommen. Stuhlproben oder rektale Abstriche wurden innerhalb von drei Tagen nach Einweisung der Patienten abgenommen und nach modernen mikrobiologischen und molekular-biologischen Methoden aufgearbeitet. Insgesamt 4.376 Patienten wurden in der Studie erfasst, von denen knapp 10% eine Kolonisation mit 3GCREB aufwiesen. 19 Patienten (0,4%) waren mit zwei unterschiedlichen 3GCREB-Stämmen kolonisiert, so dass insgesamt 435 Isolate phänotypisch identifiziert wurden. Das mediane Alter der Patienten war 62 Jahre. E. coli-Stämme waren die häufigsten 3GCREB-Spezies in allen sechs Zentren; 79,1% entfielen auf E. coli, gefolgt von Klebsiella pneumoniae (8,5%), Enterobacter Spezies (5,7%) und Citrobacter Spezies (4,8%). 41,1% der isolierten 3GCREB-Erreger waren resistent gegenüber Fluorchinolonen. Bei 90% der Isolate konnte eine ESBL-Produktion nachgewiesen werden, damit war dieser Resistenzmechanismus weitaus führend. Unter den Betalaktamasen dominierte die CTX-M1 mit 67,3%, gefolgt von CTX-M9 mit 16,8%, SHV ESBL mit 5,4% und AmpC mit 9,5%. Fünf isolierte Keime produzierten Carbapenemasen (vorwiegend VIN-1). Zwischen den Studienzentren bestanden erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Kolonisationsraten von 3GCREB mit 5,1% im Zentrum 6 im Vergleich zu 11,8% im Zentrum 2.

Die Analyse der Risikofaktoren bezüglich einer Kolonisation mit 3GCREB ergab die folgenden signifikanten Ergebnisse: anamnestic Hinweise auf eine vorangegangene Kolonisation mit multi-

resistenten Bakterien, eine antibiotische Behandlung innerhalb der vorangegangenen sechs Monate, Reisen außerhalb von Europa, Aufenthalt in einem Pflegeheim und die Einnahme von Protonenpumpenhemmern in den letzten sechs Monaten. Im Vergleich zu älteren Patienten über 75 Jahre wurde eine signifikant geringere 3GCREB-Kolonisation bei Patienten im Alter zwischen 46 und 55 Jahren registriert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die beobachtete Prävalenz von 9,5% einer 3GCREB-Kolonisation bei Patienten in sechs großen Universitätskliniken ist höher als bisher angenommen wurde. Neben bekannten Risikofaktoren erwies sich auch die Einnahme von Protonenpumpenhemmern als ein wichtiger Risikofaktor. Gezielte präventive Maßnahmen erscheinen den Autoren nicht sinnvoll; sie empfehlen stattdessen nachdrücklich sogenannte horizontale Präventionsstrategien, wie umfangreiche Händehygiene und antimikrobielle Stewardship-Programme.

Hamprecht A et al.

J Antimicrob Chemother 2016;71:2957-2963

war jedoch empfindlich gegenüber Fluorchinolonen und Tigecyclin. Der zweite E. coli-Stamm (EC 2474) war gegenüber sämtlichen getesteten Antibiotika mit Ausnahme von Tigecyclin (TYGACIL) resistent. Weitergehende Analysen zeigten, dass beide Resistenzgene auf Plasmiden lokalisiert waren und in entsprechenden Experimenten übertragen werden konnten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der Nachweis von polyresistenten E.coli-Stämmen bei Patienten mit Sepsis ist eine neue Steigerung der Resistenzprobleme bei Enterobakterien. Die Sensibilität dieser Stämme gegenüber Tigecyclin (TYGACIL) ist zwar therapeutisch positiv, jedoch werden schnelle Resistenzsteigerungen unter einer Tigecyclin-Monotherapie beschrieben. Intensive mikrobiologische Untersuchungen werden bei dem geringsten Verdacht auf derartige Infektionserreger nachdrücklich empfohlen.

1. Yao X et al.

Lancet Inf Dis 2016;16:288-289

2. Zheng B et al.

Clin Infect Dis 2016; 63:1393-1395

Jahren 2011 bis 2015. Die Hauptabgabemengen bilden, wie in den vergangenen Jahren, Penicilline mit etwa 299 Tonnen (t) und Tetracykline mit etwa 221 t, Sulphonamide mit 73 t und Makrolide mit 52 t.

Auf der Internetseite heißt es weiterhin: „Von den von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) als Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung für die Therapie beim Menschen eingestufteten Antibiotikaklassen (*Highest Priority Critically Important Antimicrobials*) wurden im Vergleich zum Vorjahr 2014 ebenfalls geringere Mengen abgegeben (rund 10,6 t Fluorchinolone und 3,6 t Cephalosporine der 3. und 4. Generation). Die Abgabe von Fluorchinolonen hat damit erstmals um 1,8 t (15%) abgenommen.“

Bei einer Betrachtung über mehrere Jahre lässt sich bei Cephalosporinen und Fluorchinolonen, also humanmedizinisch besonders wichtigen Antibiotika, die auf der Intensivstation oftmals lebensrettend sind, allerdings keine Abnahme des Einsatzes erkennen, wie die folgende Tabelle zeigt.

TABELLE: Jährliche Abgabemengen von Antibiotika in der Veterinärmedizin in Tonnen

Wirkstoffgruppe	Verbrauch (t)	
	2011	2015
Cephalosporine (gesamt)	5,6	5,5
Fluorchinolone	8,2	10,6

Angesichts der bedrohlich zunehmenden Multiresistenz bei gramnegativen Erregern wird bei lebensbedrohlichen Infektionen bekanntlich vermehrt Colistin (COLISTIMETHAT u.a.) angewandt. Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 82 Tonnen dieses Polypeptidantibiotikums in der Veterinärmedizin verwendet. Angesichts solcher Zahlen wird deutlich, dass weitere Anstrengungen dringend notwendig sind, um zumindest die humanmedizinisch wichtigen Antibiotika vor einer breiten Verwendung im Veterinärbereich zu schützen.

Ein Blick auf andere Länder...

In Quebec, Kanada, ging die Resistenz bei *Salmonella enterica* serovar Heidelberg und *Escherichia coli* deutlich zurück, nachdem die Verwendung des Cephalosporins Ceftiofur in der Geflü-

Tiermedizin

Antibiotika in der Tiermedizin

Der zu hohe Gebrauch von Antibiotika in der Humanmedizin wird oft beklagt. Angesichts der bedrohlichen Resistenzlage gibt es seit Jahren intensive Bemühungen, den Verbrauch durch eine restriktive Indikationsstellung, gezieltere Anwendung und Reduktion der Therapiedauer zu verringern. Doch auch in anderen Bereichen ist eine kritische Betrachtung des Antibiotikaverbrauchs dringend notwendig, denn in vielen Ländern der Welt werden offenbar mehr Antibiotika in der Tiermedizin verbraucht als in der Humanmedizin. In den USA beträgt der Anteil etwa 80% vom Gesamtverbrauch.¹

Angesichts der großen Bemühungen, den Gebrauch der Antibiotika in der Humanmedizin einzuschränken, ist es erschreckend zu sehen, dass immer noch riesige Mengen dieser wertvollen Arzneimittel in der Tiermedizin zur Anwendung kommen. Auf der Internetseite des BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) findet man unter der Überschrift „Menge der abgegebenen Antibiotika in der Tiermedizin halbiert“ entsprechende Daten von den

Erstmals Carbapenem- und Colistin-resistente klinische E. coli-Stämme

Vor einigen Monaten wurde aus China erstmals über Carbapenem- und Colistin-resistente E. coli-Stämme berichtet, die bei Untersuchungen an Hühnerfleisch nachgewiesen wurden.¹ In einer aktuellen Mitteilung wird dieser Bericht ergänzt durch den Nachweis derartiger E. coli-Stämme in zwei chinesischen Krankenhäusern. Bei dem ersten Patienten handelte es sich um einen 10 Tage alten Jungen mit einer neonatalen Sepsis, bei dem in Blutkulturen ein E. coli-Stamm (EC 1002) isoliert wurde. Der zweite Patient war ein 56 Jahre alter Mann, der nach einem Verkehrsunfall ebenfalls eine Sepsis entwickelte und einen positiven E. coli-Stamm (EC 2474) in Blutkulturen aufwies. Beide Patienten konnten nach längerer antibiotischer Therapie aus dem Krankenhaus entlassen werden. Die nachgewiesenen beiden E. coli-Stämme wiesen sowohl die New Delhi Metallo-Betalaktamase 1 (NDM1) als auch das Colistin inaktivierende Enzym MCR-1 auf. Der E. coli-Stamm EC 1002 hatte eine hohe Resistenz gegenüber Carbapenemen, Cephalosporinen und Aminoglykosiden,

gelaufzucht aufgegeben wurde. Dies zeigten Untersuchungen des zum Verkauf angebotenen Geflügels. Die Häufigkeit der Infektionen mit resistenten Salmonellen in der Bevölkerung war ebenfalls rückläufig.²

In den Niederlanden bereiten Infektionen durch ESBL-bildende *E. coli*-Stämme – ähnlich wie in anderen Ländern – zunehmend Probleme. Ein Rückgang der humanen Kolonisation mit bakteriellen CTX-M-1 ESBL-Genen von 44% auf 25% wurde innerhalb von fünf Jahren registriert, der mit einem mehr als 60%igen Rückgang der Verwendung von Antibiotika in der Nutztierhaltung einherging.³

In Australien sind Fluorchinolone in der Tierhaltung nicht zugelassen. Bei den Tieren und in den Nahrungsmitteln lassen sich Fluorchinolone-resistente Bakterien nicht oder nur selten nachweisen. Auch in der australischen Bevölkerung sind resistente Bakterien sehr viel seltener als in Ländern, die Fluorchinolone in der Nutztierhaltung erlauben.⁴

ZUSAMMENFASSUNG: Der Gesamtverbrauch von Antibiotika in der Veterinärmedizin geht in Deutschland seit einigen Jahren zurück. Allerdings stagniert der tonnenweise Verbrauch der humanmedizinisch bedeutsamen Cephalosporine und Fluorchinolone. Einige Beispiele aus anderen Ländern zeigen, dass eine Restriktion der Antibiotika in der Tierhaltung mit günstigen Resistenz-Befunden in der Bevölkerung korreliert.

1. Collignon PC et al.
Clin Infect Dis 2016; 63:1087-1093
2. Dutil L et al.
Emerg Inf Dis 2010; 16:48-54
3. Willemsen I et al.
PLoS One 2015; 10: e0141765
4. Cheng AC et al.
Emerg Inf Dis 2012; 18: 1453-1460

(CRESEMBA) in vitro auch gegen *Cryptococcus* spp. und dimorphe Pilze, wie *Coccidioides*, *Histoplasma* und *Blastomyces*, eine gute Aktivität zeigt, wurde das Antimykotikum in einer offenen Phase 3 Studie an insgesamt 38 Patienten untersucht. Von initial 149 Patienten konnte nur bei dieser kleinen Gruppe eine Infektion mit den entsprechenden Erregern unter Berücksichtigung der EORTC/MSG-Kriterien nachgewiesen werden. Das Arzneimittel wurde in üblicher therapeutischer Dosierung von einmal täglich 200 mg entweder oral oder intravenös gegeben, nachdem in den ersten 48 Stunden eine höhere Initialdosis verabreicht worden war. Fünf Patienten waren mit anderen Antimykotika vorbehandelt, die übrigen erhielten das Triazol als primäre Therapie. Einige Patienten mussten langfristig behandelt werden, die Zeitdauer der Therapie lag im Median bei 180 Tagen. Die Behandlung verlief bei etwa zwei Drittel (24 / 38) der Patienten erfolgreich; bei acht Patienten kam es zu einer Stabilisierung der Infektion und bei sechs Patienten musste am Ende der Behandlung eine weitere Progression der Erkrankung festgestellt werden. Die Verträglichkeit war gut, unerwünschte Wirkungen betrafen überwiegend den Gastrointestinaltrakt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Durch die niedrige Zahl der Patienten ist die Aussagekraft dieser offenen Studie begrenzt. Isavuconazol (CRESEMBA) kann aber offenbar durchaus als Alternative zu den bisher angewandten Antimykotika bei Infektionen mit dimorphen Pilzen angesehen werden. Weitere klinische Studien sind notwendig, um den Stellenwert des Arzneimittels bei diesen seltenen Mykosen besser definieren zu können.

Thompson GR et al.
Clin Inf Dis 2016; 63:356-362

Die übliche Dosierung von Isavuconazonium beträgt einmal täglich 200 mg intravenös oder oral, nach einer Aufsattdosis von insgesamt sechsmal 200 mg innerhalb von 48 Stunden. Isavuconazol ist zugelassen zur Behandlung von invasiven Aspergillus-Infektionen und Mukormykosen. Die Daten aus mehreren Studien zur Pharmakokinetik des Arzneistoffs wurden in einer aktuellen Arbeit zusammengefasst und ausgewertet.¹ Damit sollte unter anderem die Frage beantwortet werden, ob es Unterschiede in der Kinetik bei gesunden Probanden und Patienten mit invasiver Pilzinfektion gibt. Für Isavuconazol gilt der pharmakodynamische Index AUC/MHK. Die AUC₀₋₂₄-Werte (*area under the curve, 24 Std.*) lagen im Mittel bei etwa 100 mg x h/l. Bei der Clearance zeigten sich ethnische Unterschiede. Sie war bei Asiaten etwa ein Drittel niedriger als bei Patienten mit europäischer Herkunft („Kaukasier“). Unterschiede zwischen Probanden und Patienten waren dagegen nicht erkennbar. Die AUC-Werte lagen im Median bei 92 (Probanden) und 101 (Patienten) mg x h/l, die Variabilität war allerdings sehr ausgeprägt. Die Berechnungen zeigten, dass bei üblicher Dosierung mit einer mehr als 90-prozentigen Wahrscheinlichkeit ausreichende Konzentrationen erreicht würden, um invasive Pilzinfektionen erfolgreich zu behandeln. Dabei wurden MHK-Werte der Erreger von 0,5 oder 1 mg/l zugrunde gelegt. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren Arbeit zur Pharmakokinetik des Triazols erzielt.² Der Unterschied zwischen Patienten ethnischer Gruppen war zwar nicht nachweisbar, jedoch gab es in dieser Studie auch deutlich weniger Patienten mit asiatischer Herkunft. Der erforderliche pharmakologische Index AUC/MHK wurde erreicht. Auch für *Candida albicans* und non-*albicans Candida*-Spezies liegen günstige Verhältnisse aus erreichbaren Konzentrationen und Hemmwerten der Erreger vor. Allerdings sind hier weitere klinische Daten notwendig, um zu eindeutigen Aussagen zu kommen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Analyse der vorliegenden Daten zur Pharmakokinetik von Isavuconazol (CRESEMBA) zeigen, dass der notwendige pharmakodynamische Index AUC / MHK bei Infektionen mit Aspergillus-Arten erreicht wird. Günstige Verhältnisse bestehen auch, wenn man die Hemmwerte von Candida-Spezies zugrunde legt. Bei Candida-Infektionen liegen allerdings bisher ausreichende klinische Daten nicht vor.

Antimykotika

Isavuconazol bei Infektionen durch Kryptokokken und dimorphe Pilze

Neben *Candida* und *Aspergillus* sind weitere Pilzarten in vergleichsweise seltenen Fällen als Erreger von schwerwiegenden, invasiven Mykosen bekannt. Zur Behandlung werden entweder Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) oder Triazolantimykotika eingesetzt. Da Isavuconazol

Pharmakokinetik von Isavuconazol

Das Azolantimykotikum Isavuconazol bzw. Isavuconazonium (CRESEMBA) ist erst seit etwa einem Jahr im Handel (www.infektio.de, Antiinfektiva, Neueinführungen). Es handelt sich um ein wasserlösliches Prodrug, das oral oder intravenös verabreicht werden kann. Der Wirkstoff Isavuconazol entsteht im Organismus nach Spaltung durch Esterasen aus der Vorstufe Isavuconazonium.

1. Desai A et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016;
60:5483-5491
2. Kovanda LL et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016;
60:4568-4576

Mittel der Wahl

Vancomycin oder Betalaktam-antibiotika bei Endokarditis durch Koagulase-negative Staphylokokken?

Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) sind bedeutsame bakterielle Erreger nicht nur bei Katheter-assoziierten Bakteriämien, sondern auch bei der bakteriellen Endokarditis; etwa 16% einer Endokarditis an prothetischen Klappen und knapp 8% an nativen Herzklappen werden durch CoNS verursacht. Generell werden diese Erreger zwar als niedrig virulente Bakterien eingeordnet, jedoch wird auch eine hohe Frequenz von paravalvulären Abszessen, ausgeprägter Herzinsuffizienz und auch eine hohe Letalität bei derartigen Infektionen beobachtet. Die Behandlung der Endokarditis durch CoNS wird verkompliziert durch die häufige Methicillin-Resistenz und insbesondere durch deren heterogene Expression. Bei sämtlichen Staphylokokken wird die Methicillin-Resistenz verursacht durch die Expression eines zusätzlichen Penicillin-Bindeproteins (PBP2a), welches zu einer Resistenz gegenüber den meisten Penicillinen, Cephalosporinen und Carbapenemen führt – Ausnahme sind die kürzlich eingeführten Cephalosporin-Derivate Cefotibiprol (ZEVTERA) und Ceftarolin (ZINFORO). Das Problem dieser sogenannten Heteroresistenz der CoNS-Isolate liegt darin, dass sowohl falsch positive Empfindlichkeitsdaten für Betalaktamantibiotika im Labor berichtet werden als auch falsch Methicillin-resistente Stämme. Wie weit sich diese Heteroresistenz, verbunden mit häufig problematischen Laborergebnissen, auf die therapeutischen Ergebnisse ausgewirkt hat, wurde in zwei großen Endokarditis-Studien analysiert. Bei zwei Studien (ICE; ICE-PCS), die zwischen den Jahren 2000 und 2012 prospektiv mehr als 7.587 Patienten erfassten, wurde von dem Datenzentrum der Duke University in Durham (North Carolina/USA) eine Subgruppenanalyse von gesicherten Endokarditiden durch CoNS vorgenommen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Krankenhausletalität; sekundäre Endpunkte waren die

Sechs-Monats-Letalität und die Überlebenszeit. Insgesamt 280 Patienten mit einer CoNS-Endokarditis fanden sich in den beiden Studien, von denen rund 180 ausreichende Daten zur Analyse aufwiesen. 88 Patienten mit einem medianen Lebensalter von 67,5 Jahren, 71,6% Männer und 61,4% Infektionen an einer nativen Herzklappe, hatten Staphylokokken-wirksame Antibiotika erhalten, vorwiegend Anti-Staphylokokken-Penicilline bei 81 Patienten, 7 Patienten erhielten Cefazolin (diverse Handelsnamen). 31 Patienten (medianes Lebensalter 60,5 Jahre, 83,3% Männer, 47,2% native Herzklappen, 33,3% prothetische Klappen) waren mit Vancomycin (diverse Handelsnamen) behandelt worden. 56 Patienten waren mit anderen antibiotischen Regimen versorgt worden, wie z. B. Teicoplanin (TARGOCID u.a.), oder Daptomycin (CUBICIN u.a.). Die Krankenhaus-Letalität unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Anti-Staphylokokken-Penicilline 19,3%

versus Vancomycin-Gruppe mit 11,1%, $p=0,27$). Die Sechs-Monats-Letalität war ebenfalls nicht signifikant mit 31,6% in der Betalaktam-Gruppe versus 25,9% in der Vancomycin-Gruppe ($p=0,58$) unterschiedlich. Auch hinsichtlich der Überlebenszeit ergaben sich keine Differenzen zwischen den beiden antibiotischen Behandlungsformen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Daten dieser Studie sollten wegen der relativ niedrigen Patientenzahlen und wegen der nicht erhobenen genotypischen Daten der nachgewiesenen Staphylokokken mit Vorsicht interpretiert werden. Allerdings konnten die dargelegten Ergebnisse keine Unterschiede in der Therapie der bakteriellen Endokarditis, ausgelöst durch Koagulase-negative Staphylokokken, mit Vancomycin (diverse Handelsnamen) oder Anti-Staphylokokken-Betalaktamen zeigen.

Carugati M et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016;60:6341-6349

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