

# INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

MAI/JUNI 2017 - 38. JAHRGANG

## Übersicht

### Therapie von *Helicobacter pylori*-Infektionen

„At first, no bacteria were cultured. Finally, plates cultivated for five days over the Easter holiday showed a culture of a new type of bacteria, not previously described.“

Mit diesen Worten wird von J. R. Warren die Entdeckung von *Helicobacter pylori* beschrieben, bei der vor 35 Jahren ein Zufall mitspielte und die schließlich zu einem der größten Paradigmenwechsel in der Medizin führte.<sup>1</sup> Heute ist bekannt, dass *H. pylori* weit verbreitet ist. Die Prävalenz bei Kindern in Deutschland beträgt etwa 3%, bei Erwachsenen ca. 50%. Am höchsten ist sie mit rund 80% bei erwachsenen Migranten. Mit dem Nachweis, dass die neu beschriebene Bakterienspezies in der Pathogenese von gastroduodenalen Ulcera eine entscheidende Rolle spielt, wurde die Therapie dieser häufigen Erkrankung radikal verändert.

Die Antibiotikatherapie von Magendarmulcera wurde spätestens dann zum Standard als in einer Placebo-kontrollierten Studie der Nachweis gelang, dass mit einer Kombination der Antibiotika Amoxicillin (diverse Generika) und Metronidazol (diverse Generika) eine dauerhafte Heilung von Duodenalulcera möglich ist. Die zwölf tägige Verabreichung der antibakteriellen Wirkstoffe in Kombination mit dem H<sub>2</sub>-Antihistaminikum Ranitidin (diverse Generika) führte zu einer Beseitigung bei 86% der Patienten, in der Placebogruppe ohne Antibiotika war dies nur bei 8% der Fall. Dieser Unterschied bestand auch noch bei der Kontrolluntersuchung ein Jahr nach der Therapie.<sup>2</sup> In der Folge wurden zahlreiche Leitlinien entwickelt, in denen die Therapieempfehlungen nach wie vor den gleichen Prinzipien folgen. Die Dreifachtherapie mit einem Protonenpumpenin-

## Inhalt

## 3-2017

### Übersicht

- Therapie von *Helicobacter pylori*-Infektionen Seite 21-24

### Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (14)

- Blutkulturen III Seite 23

### Neueinführung

- Odefsey Seite 24-26

### HIV-Therapie: Verträglichkeitsprobleme

- Nephrotoxizität von Tenofovir Seite 26
- Vermehrte Thrombozytenadhärenz durch Abacavir Seite 26-27

### Intensivmedizin

- Colistin-Dosierungsempfehlungen Seite 27-28
- Enterokokkensepsis – hohe Daptomycin-Dosierung Seite 28
- Vancomycin in Kombination – erhöhte Nephrotoxizität Seite 28-29

### Resistenz

- Risikofaktoren für resistente *E. coli* bei Harnwegsinfektionen Seite 29
- Dauer der Kolonisation mit multiresistenten Klebsiellen Seite 29
- Protonenpumpenhemmer und resistente Enterobakterien Seite 29-30

### Nebenwirkungen

- Verträglichkeit von Tedizolid Seite 30

hibitor plus Amoxicillin und Clarithromycin (diverse Generika) oder Metronidazol stellt auch heute die Therapie der ersten Wahl dar.<sup>3</sup> Neue Leitlinien in Europa und den USA reflektieren den heutigen Stand der Erkenntnisse zur Pathogenese der *Helicobacter*-verursachten Erkrankungen, sowie deren Diagnostik und Therapie. Das hauptsächliche Problem besteht in der zunehmenden Resistenzentwicklung des Erregers gegenüber den primär angewandten Antibiotika.<sup>3,4</sup>

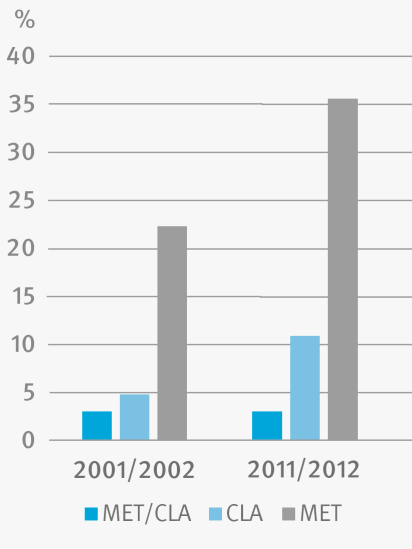
### Resistenz

Eine Resistenz von *H. pylori* gegen Amoxicillin ist sehr selten (<1%), primäre Resistenzen gegen Clarithromycin und Metronidazol sind dagegen häufig (10,9%

und 35,6%) und haben im Zeitraum 2001 bis 2012 deutlich zugenommen (s. Abbildung 1).<sup>5</sup> Im europäischen Vergleich liegen die Inzidenzen zwischen ca. 6% und 37%, wobei Resistenzraten von mehr als 20% vor allem in süd- und osteuropäischen Ländern beobachtet wurden. In der Türkei liegt die Resistenzrate bei mehr als 40%. Diese regionalen Unterschiede erschweren unter anderem auch die Übertragung von Studienergebnissen aus einem Land auf ein anderes.

Aktuelle Daten wurden in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen erhoben (medianes Lebensalter 12 Jahre). Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bei den Erwachsenen. Demnach stieg die Rate der Metronidazol-Resistenz von

**Abbildung 1: Resistenz von *H. pylori* gegenüber Clarithromycin (CLA) und Metronidazol (MET) in %**  
mod. nach Wüppenhorst et al., 2014



etwa 21% in den Jahren 2002-2008 auf 34% im Zeitraum 2009 bis 2015. Noch deutlicher war die Veränderung bei Rifampicin (Generika): die Rate stieg von 3,9% auf 18,8%. Die Resistenz gegen Clarithromycin zeigte mit 22% und 24%

keine Zunahme in dem genannten Zeitraum, Amoxicillin-Resistenz war sehr selten. Die Unterschiede in der Häufigkeit der Clarithromycin-Resistenz bei Jugendlichen und Erwachsenen könnten durch die unterschiedlichen Grenzwerte bedingt sein, die in den beiden Studien zur Abgrenzung der resistenten Population benutzt wurden (0,5 bzw. 1,0 mg/l). Dies unterstreicht einmal mehr, wie sehr die methodischen Details bei einem Vergleich solcher Studien beachtet werden müssen.<sup>6</sup>

Resistenzen von *H. pylori* gegen Antibiotika sind ein wichtiger Risikofaktor für das Versagen einer Eradikationstherapie. Bei der Auswahl einer primär verwendeten Kombination sollte daher die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Antibiotikaresistenz berücksichtigt werden. Ausreichende Daten unter Berücksichtigung der regionalen Unterschiede liegen allerdings nicht vor. Falls eine Clarithromycin-Resistenz vorliegt, ist die Eradikationsrate bei einer Therapie mit Clarithromycin und Metronidazol um ein Drittel und bei Behandlung mit Clarithromycin und Amoxicillin um zwei Drittel reduziert. Bereits nach einem Therapieversagen steigen die Resistenzraten gegenüber Clarithromycin auf etwa 60%, nach zwei erfolglosen Therapieversuchen auf etwa 80%. Zwei Drittel der *H.*

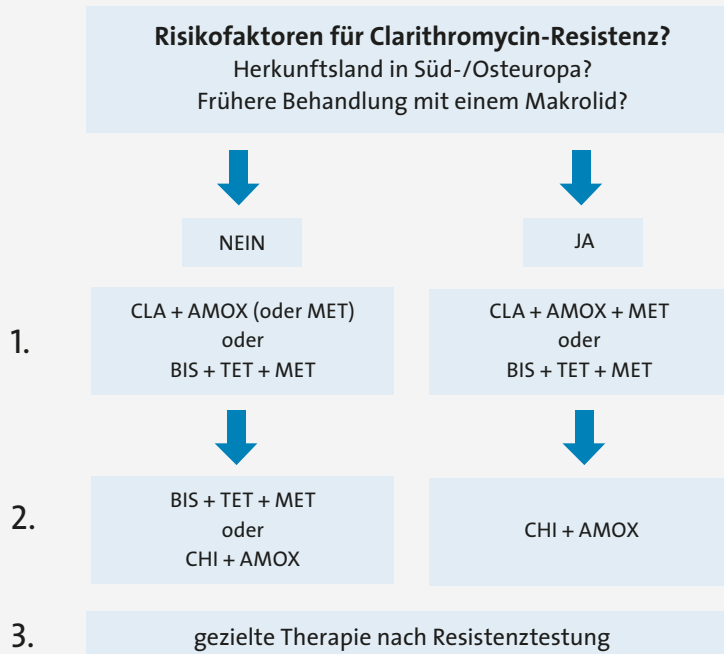
*pylori*-Isolate zeigen nach zweimaligem Therapieversagen eine kombinierte Resistenz gegenüber Clarithromycin und Metronidazol.<sup>4</sup>

**Gezielte Therapie nach Resistenztestung**

Da auch die Resistenzraten gegenüber Chinolonen deutlich zunehmen, werden die Möglichkeiten weiter eingeschränkt und eine empirische Therapie ist nicht mehr sinnvoll. Eine gezielte Therapie nach Empfindlichkeitstestung ist daher empfehlenswert. Die Empfindlichkeit des Erregers kann mittels Agardiffusion (z.B. E-Test) bestimmt werden.<sup>7</sup> Dabei wird ein kommerziell erhältlicher, antibiotikahaltiger Kunststoff- oder Papierstreifen auf eine *H. pylori*-Kultur gelegt. Der Wirkstoff diffundiert gemäß seinem Konzentrationsgradienten in den Nährboden und ermöglicht das Ablesen einer minimalen Hemmkonzentration. Nach den Vorgaben des Europäischen Komitees für antimikrobielle Empfindlichkeitstestung (www.eucast.org) kann dann eine Einteilung zwischen empfindlich und resistent vorgenommen werden. Diese in vitro-Daten sind für eine Therapieentscheidung hilfreich, wenn sie vor dem Hintergrund entsprechender klinischer Studien interpretiert werden.

**Abbildung 2: Antimikrobielle Therapie der *H. pylori*-Infektion**

(in jedem Fall in Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor)



CLA = Clarithromycin; AMOX = Amoxicillin; MET=Metronidazol; BIS = Bismut-Kalium-Salz; CHI = Levofloxacin oder Moxifloxacin; TET = Tetrazyklin (mod. nach Fischbach et al. 2016)

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Resistenz besteht (a) nach einem erfolglosen vorherigen Eradikationsversuch, (b) bei Patienten aus Süd- oder Osteuropa oder (c) bei jungen Patienten. In diesen Fällen kann eine Empfindlichkeitstestung vor einer Erst- oder Zweitlinientherapie in einem mikrobiologischen Labor durch phänotypische oder genotypische Methoden durchgeführt werden.

Die molekularen Mechanismen für eine Resistenz gegenüber Clarithromycin und Chinolonen sind bekannt und erlauben daher eine genotypische Resistenztestung aus routinemäßig entnommenen Magenbiopsien.<sup>4</sup>

**Aktuelle Therapieempfehlungen**

Bevor eine Behandlung initiiert wird, soll die Infektion nachgewiesen werden. Bei einem Ulcus duodeni reicht ein positiver Urease-Schnelltest, bei funktioneller Dyspepsie sollte die Infektion durch einen zweiten Test bestätigt werden. Der alleinige serologische Nachweis von Antikörpern gegen den Erreger oder seine Virulenzfaktoren ist für eine Therapieentscheidung nicht ausreichend.

## Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (14)

### Blutkulturen III

Gemeinsam mit der Publikation neuer Empfehlungen der KRINKO zum Thema Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen wurden auch Hinweise zur Blutkulturdiagnostik veröffentlicht.<sup>1,2</sup> In diesem Artikel mit einem Gesamtumfang von 15 Seiten (!) werden bezüglich der Blutkulturdiagnostik verschiedene Begriffe definiert. Die Definition „Bakteriämie“ lautet demnach: „Nachweis eines bakteriellen Infektionserregers in der Blutkultur bei einem Patienten mit oder ohne Infektionszeichen, bei dem die Kriterien einer Sepsis nicht erfüllt sind“. Warum hier das Wort „Infektionserreger“ verwendet wird, ist unklar, wird doch unter Bakteriämie lediglich der Nachweis von Bakterien in der Blutbahn verstanden, so z.B. temporär und ohne Zeichen einer Infektion nach der Zahnpflege.<sup>3,4</sup> Für den Begriff „Blutstrominfektion (BSI)“ findet sich folgende Definition: „Dieser Ausdruck subsumiert alle klinischen Schweregrade von Infektionen mit Nachweis eines Infektionserregers in der Blutkultur“. Durch die Verwendung der Begriffe „Infektionserreger“ bzw. „Infektionszeichen/Infektion“ überschneiden sich damit die Definitionen Bakteriämie und Blutstrominfektion. Der Begriff „primäre Bakteriämie/Sepsis“ mit Bezug auf die Definition nosokomialer Infektionen des RKI „B1 Durch Labor bestätigte primäre Sepsis“ vermengt Laborergebnisse („Nachweis von pathogenen Erregern in kulturellen oder nicht-kulturellen Verfahren in einer oder mehreren Blutproben...“) mit klinischen Zeichen und Symptomen des jeweiligen Patienten, da unter „Sepsis“ eine lebensbedrohliche Organdysfunktion durch eine Dysregulation der Wirtsantwort auf eine Infektion verstanden wird.<sup>5</sup> Ein Erregernachweis durch das Labor genügt folglich nicht, um eine nosokomiale Sepsis zu diagnostizieren.

Besonders interessant sind die Definitionen der beiden Begriffe „Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion (CABSI)“ und „Blutstrominfektion, die gesichert oder wahrscheinlich von einem Gefäßkatheter ausgeht (CRBSI)“. Hier Unterschiede zu machen ist theoretisch sicher gerechtfertigt, da nicht bei jeder CABSI der liegende Katheter die Infektionsquelle darstellt. Konsequenterweise müsste bei der Diagnose CABSI mit erst einmal noch unbekanntem Infektionsort der Katheter gezogen und mikrobiologisch nach der Methode von Maki untersucht werden, um eine CRBSI zu sichern.<sup>6</sup> Auch bei signifikanten Keimzahlen ( $\geq 15$  Kolonien) geht die Infektion jedoch nur in 10 bis 14% der Fälle vom Katheter aus. Die Untersuchung von Katheterspitzen sollte daher nur bei dringendem Verdacht auf eine Katheter-assoziierte Infektion erfolgen, was letztlich zur Unschärfe der Diagnose einer CRBSI führt.<sup>7</sup>

Nach aller Wahrscheinlichkeit der täglichen klinischen Arbeit wird in der klinisch ungewissen Situation einer CABSI der Katheter gewechselt, auch ohne in jedem Fall eine mikrobiologische Untersuchung der Katheterspitze zu veranlassen, was wiederum dazu führt,

eine CRBSI nicht zu dokumentieren. Alternativ zur Untersuchung der Katheterspitze wäre die Gewinnung gepaarter Blutkulturen zur Diagnose einer wahrscheinlichen CRBSI sinnvoll. Dabei wird gefordert, dass mit einem Zeitabstand von  $>2h$  die Kulturen aus dem Katheter und dann nachfolgend die peripher gewonnenen positiv werden. Die Transportzeit der gepaarten Blutkulturen sollte unter 12h liegen, um ein Anwachsen eventuell vorhandener Bakterien bis zum Umschlag der Indikatoren bei den heute meist gebräuchlichen Blutkultursystemen nach positiv zu vermeiden, was dann die Detektion des geforderten Zeitunterschieds unmöglich macht. Selbst in großen Klinika mit eigener Mikrobiologie kann die genannte Zeitspanne wegen der Transportzeit in das Labor kritisch werden. Bei Kliniken ohne eigene Mikrobiologie dürften diese Voraussetzungen nur mit größtem logistischen Aufwand zu realisieren sein. Dies erklärt vielleicht auch die zitierte „überraschend“ geringe Sensitivität der Methode von 37%.<sup>8</sup>

Obwohl von den Verfassern der Hinweise zur Blutkulturdiagnostik betont wird, dass die Definitionen nosokomialer Infektionen von der klinischen Diagnose abgekoppelt sein sollten, wird in Zweifelsfällen empfohlen, die oft subjektive klinische Beurteilung wiederum als Kriterium heranzuziehen, wie das Beispiel der Abgrenzung zwischen Kontamination und Infektion beim Nachweis von Hautkeimen zeigt. Verwirrend ist auch die wiederholte Verwendung des Begriffs „pathogene Erreger“, eine Tautologie. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass es neben der Keimzahl auch auf die Pathogenität des nachgewiesenen Mikroorganismus bei der Interpretation des mikrobiologischen Ergebnisses ankommt. Wieviele Kliniker vermögen die Pathogenität eines Mikroorganismus wie z.B. *Staphylococcus lugdunensis* überhaupt einzuschätzen? Dies hat letztlich zur Folge, dass die Definition einer gesicherten Blutstrominfektion, die von einem Katheter ausgeht nur sehr eingeschränkt gültig ist. Damit besteht ein breiter Interpretationsspielraum bei der Diagnose einer CRBSI.

Es soll an dieser Stelle nicht verkannt werden, dass solche Empfehlungen durchaus positive Intentionen haben, letztlich die Patientenversorgung über eine sichere Erfassung nosokomialer Infektionen zu verbessern. Allerdings stellt sich die Frage, inwieweit die Hinweise zur Blutkulturdiagnostik in diesem komplexen Umfang gepaart mit einigen Unschärfen der Begriffe Eingang in die tägliche Arbeit in Klinika außerhalb universitärer Einrichtungen finden können.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.infektio.de](http://www.infektio.de); Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (14)“).

Positive Faktoren für eine erfolgreiche Eradikation sind eine hohe Therapietreue (Compliance) des Patienten, ein Rauchstopp und eine ausreichend hohe Säureblockade, die für die Wirksamkeit von Amoxicillin und Clarithromycin bedeutsam ist. Das mögliche Vorhandensein einer Resistenz vor Beginn der Behandlung ist von erheblicher therapeutischer Relevanz. Bei hoher Wahrscheinlichkeit für eine Clarithromycinresistenz

sollte ein Bismut-haltiges Therapieregime zur Anwendung kommen oder eine kombinierte Vierfachtherapie verordnet werden (s. Abbildung 2). Vor einigen Jahren wurde gezeigt, dass die Bismut-basierte Therapie über zehn Tage einer Standard-Dreifachtherapie für sieben Tage überlegen ist (vgl. [www.infektio.de](http://www.infektio.de), Archiv, Heft 3, 2013, S. 24). Unklar bleibt allerdings, inwieweit die unterschiedliche Dauer der Behandlung in

dieser Vergleichsstudie zu dem Ergebnis beigetragen hat.<sup>8</sup> Die bisherigen Studien zeigen, dass eine längere Behandlungsdauer von 14 Tagen zu einer Steigerung der Eradikationsrate im Vergleich zu der einwöchigen Behandlung führt.

### Sequenz-, Hybrid- und kombinierte Vierfachtherapie

Eine weitere Variante ist die Sequenzthe-

rapie. Darunter wird die Verabreichung eines Protonenpumpeninhibitors plus Amoxicillin für fünf Tage verstanden, an die sich eine zweite Therapiephase mit Protonenpumpeninhibitor plus Clarithromycin und Metronidazol für fünf Tage anschließt. Leider sind die Ergebnisse der vorliegenden Studien nicht einheitlich. Wesentlich ist offenbar die Zeitdauer der Behandlung. Eine Studie aus Lateinamerika zeigte, dass eine 14-tägige Standarddreifachtherapie mit Lansoprazol, Amoxicillin und Metronidazol zu einer höheren Eradikationsrate führte als eine 10-tägige Sequenztherapie (82% vs. 76%).<sup>10</sup> Auch die fünftägige kombinierte Vierfachtherapie („concomitant therapy“) war einer 14-tägigen Standard-Dreifachtherapie nicht überlegen. Die Eradikationsraten lagen bei 74% und 82%.<sup>9</sup> Die Hybridtherapie enthält Elemente der Sequenztherapie und der kombinierten Vierfachtherapie. Zusätzlich zu einem Protonenpumpenhemmer wird zunächst eine Woche lang Amoxicillin gegeben, und anschließend wird diese Kombination für eine weitere Woche durch Clarithromycin und Metronidazol ergänzt.

In den vergangenen Jahren sind zunehmend Fluorchinolone, wie Levofloxacin (Generika) und Moxifloxacin (Generika) zur Beseitigung von *H. pylori* angewandt worden. In einer aktuellen Zusammenstellung wurden die Ergebnisse von insgesamt 16 Studien ausgewertet, in denen Levofloxacin oder Moxifloxacin als Kombinationspartner bei Patienten eingesetzt wurden, bei denen die Erstlinientherapie erfolglos geblieben war.<sup>10</sup> Auch bei den Chinolon-basierten Behandlungsschemata zeigte sich der Vorteil einer längeren Therapiedauer. Die Kombination aus Amoxicillin, Moxifloxacin und Protonenpumpeninhibitor führte nach zwei Wochen zu höheren Eradikationsraten als nach einer Woche (80% vs. 63%). Eine 80%ige Eradikation wurde auch mit einer entsprechenden 10-tägigen Behandlung erreicht, wenn Levofloxacin anstatt Moxifloxacin gegeben wurde. Bei zusätzlicher Verabreichung von Bismutsalzen konnte der Erreger bis zu 90% beseitigt werden.

**ZUSAMMENFASSUNG:** *Helicobacter pylori* ist ein bedeutsamer Faktor in der Pathogenese gastrointestinaler Ulcera und anderer Erkrankungen. Bei eindeutiger Indikation und Nachweis des Bakteriums wird eine Eradikationsbehandlung durchgeführt. Grundsätzlich wird ein Protonenpumpeninhibitor verabreicht, der mit zwei oder drei anti-

**TABELLE: Mögliche Therapieregime zur Behandlung einer *H. pylori*-Infektion**

Therapie	Schema	Dosierung	Einnahme	Dauer
Standard, Dreifachtherapie („italienisch“)	PPI*	s.u.*	1-0-1	7 bis 14 Tage
	Clarithromycin	500 mg	1-0-1	
	Metronidazol	400 - 500 mg	1-0-1	
Standard, Dreifachtherapie („französisch“)	PPI*	s.u.*	1-0-1	7 bis 14 Tage
	Clarithromycin	500 mg	1-0-1	
	Amoxicillin	1000 mg	1-0-1	
Bismut-haltige Vierfachtherapie (Pylera®, fixe Dreierkombination)**	PPI* (Omeprazol)	20 mg	1-0-1	10 Tage
	Bismut-Salz	40 mg		
	Tetrazyklin	125 mg		
	Metronidazol	125 mg		
Kombinierte Vierfachtherapie (concomitant therapy)	PPI*	s.u.*	1-0-1	7 Tage
	Clarithromycin	500 mg	1-0-1	
	Amoxicillin	1000 mg	1-0-1	
	Metronidazol	400 - 500 mg	1-0-1	
Fluorchinolon-haltige Dreifachtherapie	PPI*	s.u.*	1-0-1	10 Tage
	Levofloxacin	500 mg	1	
	oder Moxifloxacin	400 mg	1	
	Amoxicillin***	1000 mg	1-0-1	

\* PPI (Protonenpumpeninhibitoren): Omeprazol 20 mg; Pantoprazol 40 mg; Esomeprazol 20 mg; Lansoprazol 30 mg; Rabeprazol 20 mg

\*\* Eine Kapsel PYLERA enthält 140 mg Bismutsubcitrat-Kalium (entspricht 40 mg Bismut(III)-oxid), 125 mg Metronidazol und 125 mg Tetrazyklinhydrochlorid. Die Standarddosierung beträgt 4 x täglich 3 Kapseln

\*\*\* bei Penicillinunverträglichkeit Rifabutin 150 mg (1-0-1)

krobiell wirksamen Stoffen kombiniert wird. Amoxicillin (Generika) weist eine hohe Aktivität auf, Resistenzen kommen kaum vor. Das Penicillin wird mit Clarithromycin (Generika) oder Metronidazol (Generika) kombiniert. Helicobacter erweist sich in hohem und zunehmendem Maße als resistent gegen beide Wirkstoffe. Die Standardtherapie besteht nach wie vor aus Amoxicillin und Clarithromycin (oder Metronidazol). Eine längere Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen erhöht die Eradikationsrate. Bei Hinweisen auf eine mögliche Clarithromycin-Resistenz sollte eine Bismut-haltige Vierfachtherapie (PYLERA) durchgeführt werden. Auch Fluorchinolone, wie Levofloxacin (TAVANIC u.a.) oder Moxifloxacin (AVALOX u.a.) können eingesetzt werden. In Regionen mit häufiger Resistenz gegen Clarithromycin ist eine gezielte Therapie nach Resistenztestung sinnvoll.

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

## Neueinführung

### ODEFSEY – vom ATRIPLA über EVIPLERA zwei Schritte zur besseren Verträglichkeit

Eine hohe Compliance bzw. Adhärenz des Patienten – also die regelmäßige Einnahme der Arzneimittel – gehört bei der HIV-Infektion zu den wesentlichen Voraussetzungen einer dauerhaft erfolgreichen Therapie. Da zahlreiche Studien gezeigt haben, dass die Zuverlässigkeit der Einnahme umso besser ist, je weniger Tabletten eingenommen werden müssen, stellen Präparate, die drei Wirkstoffe in einer Tablette enthalten, einen wesentlichen Fortschritt bei der Behandlung der HIV-Infektion dar. ODEFSEY ist das dritte Kombinationspräparat zur einmal täglichen Verabreichung mit drei Hemmstoffen der reversen Transkriptase in einer Tablette (Tabelle). Die Arzneispezialität enthält Rilpivirin (25 mg), Emtricitabin (200 mg) und Tenofovir-Alafenamid (25 mg) und stellt damit das Ergebnis einer zweistufigen Weiterentwicklung des ATRIPLA dar [Efavirenz



(600 mg), Emtricitabin (200 mg) und Tenofovir-Disoproxil (300 mg)].

Geht man von diesem Arzneimittel aus, das bereits seit 2008 im Handel ist, wurde 2011 zunächst Efavirenz gegen Rilpivirin ausgetauscht (= EVIPLERA) und in einem zweiten Schritt das Disoproxil-Prodrug von Tenofovir gegen das Alafenamid.<sup>1</sup> Beide Maßnahmen bedeuten einen Schritt zu einer besseren Verträglichkeit. Im Vergleich zu Efavirenz verursacht Rilpivirin deutlich weniger ZNS-Wirkungen und das Alafenamid-Prodrug ist hinsichtlich der Wirkungen auf die Nieren und die Knochendichte günstiger zu beurteilen als der Vorgänger (siehe Seite 26). Entscheidend für das günstigere Nutzen-Risiko-Verhältnis des Alafenamids ist die spezielle Form der Aktivierung. Es handelt sich nicht um eine typische Esterverbindung, die bereits im Blut gespalten wird, sondern um ein Phosphoramidat, in dem eine OH-Gruppe des Phosphats durch eine NHR-Gruppe ersetzt wurde. Dadurch erfolgt die Freisetzung nicht im Blut, sondern erst in den Zielzellen (PMBC), also den Lymphozyten (vgl. Abbildung).

**Klinische Studien**

Es gibt keine Daten zu ODEFSEY aus direkten klinischen Vergleichsstudien mit anderen Kombinationen. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels wird durch klinische Studien belegt, in denen die bekannten Wirkstoffe in anderer Kombination eingesetzt wurden, wie zum Beispiel in GENVOYA, einem Kombinationspräparat mit

**TABELLE: Kombinationspräparate zur einmal-täglichen antiretroviralen Therapie mit drei Hemmstoffen der reversen Transkriptase in einer Tablette**

	Emtricitabin (FTC) 200 mg	Efavirenz (EFV) 600 mg	Rilpivirin (RPV) 25 mg	Tenofovir-disoproxil (TDF) 245 mg*	Tenofovir-alafenamid (TAF) 25 mg*
Atripla (2008)	FTC	EFV		TDF	
Eviplera (2011)	FTC		RPV	TDF	
Odefsey (2016)	FTC		RPV		TAF

\* Die beiden Tenofovir Prodrugs liegen als Salze der Fumarsäure vor. 245 mg Tenofoviridisoproxil entsprechen 300 mg Tenofoviridisoproxil-Fumarat; 25 mg Tenofoviralafenamid entsprechen 28 mg Tenofoviralafenamid-Fumarat

einem Integraseinhibitor.<sup>2</sup> Eine Bioäquivalenzstudie zeigte, dass nach Einnahme von ODEFSEY ähnliche Wirkstoffspiegel von Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid im Blut erreicht werden, wie nach Einnahme von GENVOYA - das anstatt Rilpivirin Elvitegravir enthält - und ähnliche Wirkstoffspiegel von Rilpivirin wie nach Verabreichung von EDURANT (Rilpivirin 25 mg).

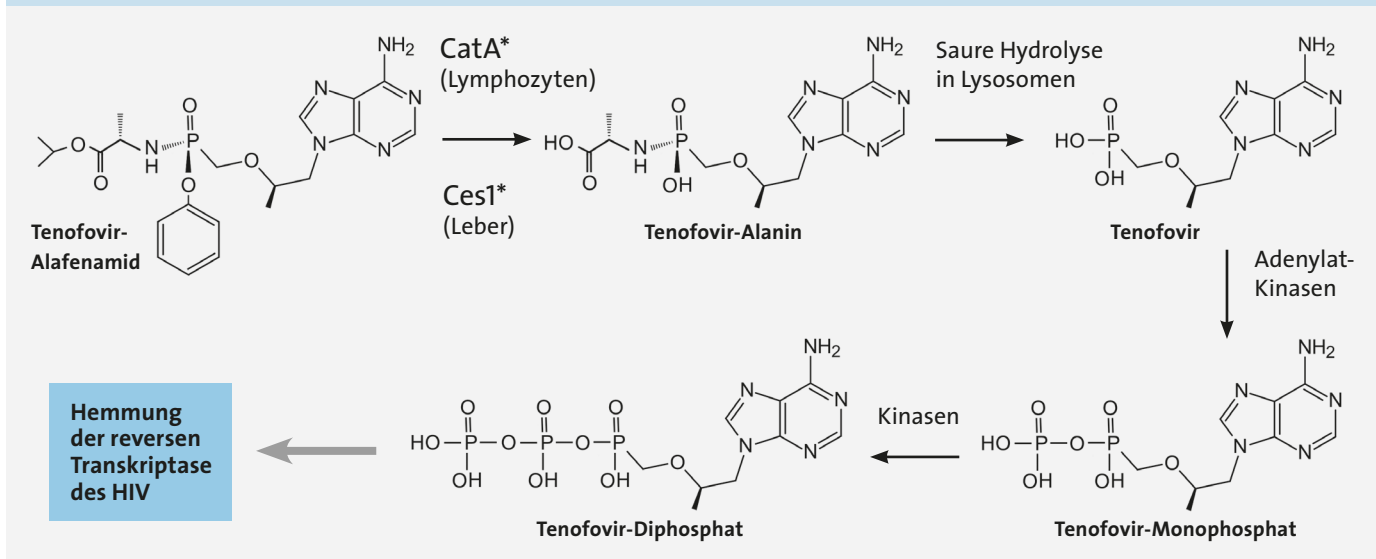
In Phase-3-Studien mit EVIPLERA (enthält Rilpivirin) im Vergleich zu ATRIPLA (enthält Efavirenz) wurde festgestellt, dass bei den Patienten, die mit EVIPLERA behandelt wurden und die bei Behandlungsbeginn eine Viruslast von mehr als 100.000 HIV1-RNA-Kopien/ml hatten, ein größeres Risiko für ein virologisches Versagen (17,6% bei EVIPLERA versus

7,6% bei ATRIPLA) besteht als bei den Patienten mit einer Viruslast von ≤100.000 HIV1-RNA-Kopien/ml (5,9% bei EVIPLERA versus 2,4% bei ATRIPLA).<sup>2</sup> Die Rate des virologischen Versagens betrug bei mit Rilpivirin behandelten Patienten in Woche 96 11,5% sowie 5,1% im Efavirenz-Arm (EVIPLERA vs. ATRIPLA). Daher ist auch ODEFSEY nur bei Patienten mit einer Viruslast ≤100.000 HIV1-RNA-Kopien/ml indiziert und bei denen das HI-Virus keine Resistenzen gegen die Inhaltsstoffe des Arzneimittels aufweist.<sup>3</sup>

In zwei Doppelblindstudien wurden bei virologisch supprimierten HIV1-infizierten Patienten die Wirksamkeit und die Sicherheit der Umstellung von ETRIPLA (EFV/FTC/TDF) oder EVIPLERA (FTC/RPV/TDF) auf ODEFSEY untersucht. Die

**Umwandlung des Prodrugs Tenofovir-Alafenamid in die antiviral wirksame Form Tenofovir-Diphosphat**

(nach Birkus et al., 2016)



\* Carboxylesterase (Ces1); \* Cathepsin A (CatA) ist eine Serinprotease. Das lysosomale Enzym besitzt Deamidase-, Esterase- und Carboxypeptidase-Aktivität.

mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei etwa 700 Zellen/ml. In Woche 48 war die Umstellung auf ODEFSEY in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV1-RNA-Werts von weniger als 50 Kopien/ml im Vergleich zu Patienten, die in den jeweiligen Studien bei EVIPLERA oder ATRIPLA blieben, nicht unterlegen.<sup>2</sup>

Tenofovir-Alafenamid besitzt auch eine klinisch relevante Aktivität gegen das Hepatitis B-Virus (vgl. Zeitschrift für Infektionstherapie, Heft 2, 2017). Bei Patienten mit einer HIV-HBV-Koinfektion kann es bei Absetzen von ODEFSEY zu einer schweren akuten Exazerbation der chronischen Hepatitis B kommen. Die Patienten sollten daher engmaschig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

### Arzneimittel-Interaktionen

Bei der gleichzeitigen Anwendung von ODEFSEY mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, oder bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpenhemmern wurde eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet. Ursache ist der beschleunigte Phase-I-Metabolismus bzw. die verringerte Bioverfügbarkeit aufgrund einer Erhöhung des Magen-pH-Wertes. In beiden Fällen resultiert ein Risiko für virologisches Versagen der Therapie und einer möglichen Resistenz gegenüber Wirkstoffen der NNRTI-Klasse.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Das Kombinationspräparat ODEFSEY enthält neben Rilpivirin und Emtricitabin das besser verträgliche Alafenamid-Prodrug von Tenofovir anstelle des Disoproxil-Esters. Dadurch unterscheidet es sich von EVIPLERA. Beide sollen nicht bei Patienten mit hoher Viruslast (>100.000 Kopien/ml) angewandt werden. In diversen Studien zeigte sich, dass durch die Veränderung bei den Tenofovir-Derivaten geringere Wirkungen auf die Nieren und auf die Knochendichte resultieren. Mit einer gesamten Wirkstoffmenge von 1.100 mg ist ODEFSEY die kleinste Tablette unter den heute verfügbaren Kombinationspräparaten.

1. Ogbuagu O. Expert Rev Anti Infect Ther 2016; 14:1113-1126
2. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ODEFSEY Januar 2017 (www.ema.eu)
3. Schrijvers R et al. Lancet 2011; 378:201-203

## HIV-Therapie: Verträglichkeitsprobleme

### Neue Erkenntnisse zur Nephrotoxizität von Tenofovir

Tenofovir-Disoproxil (VIREAD) ist ein Nukleotid-Analogon, das sowohl in der antiretroviralen Therapie als auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B häufig eingesetzt wird. Bei insgesamt guter Verträglichkeit kann es bei Dauertherapie zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen. In mehreren Fallberichten sind Patienten mit akutem Nierenversagen bis hin zum Fanconi-Syndrom beschrieben worden. Es ist bekannt, dass Tenofovir die Zellen im proximalen Tubulus schädigen kann. Die Mechanismen, welche dem nephrotoxischen Potenzial zugrunde liegen, sind im Einzelnen nicht geklärt. Die klinischen Erfahrungen zeigen jedoch, dass die nephrotoxische Wirkung individuell sehr variabel ist. Die Estergruppen des Disoproxil-Prodrugs werden bei der Resorption aus dem Magendarmtrakt rasch abgespalten, freies Tenofovir liegt dann im Blut des Patienten vor und wird über die Transporter für organische Anionen (OAT) in die Tubuluszellen aufgenommen, die Sekretion in den Urin erfolgt über die *multidrug resistance* Proteine MRP4 und MRP7. In aktuellen Arbeiten wurde der Wirkstoff auch als Substrat des Efflux-Transporters ABCB11 (= MRP8) identifiziert. Eine schwache Aktivität dieses Transporters könnte für eine Anreicherung von Tenofovir in den Zellen des proximalen Tubulus verantwortlich sein. Da durch die Anreicherung in den proximalen Tubuluszellen toxische Wirkungen

resultieren können, sollte die Konzentration des Virustatikums im Plasma und damit auch im Nierengewebe niedrig gehalten werden. Dies gelingt mit Tenofovir-Alafenamid (VEMOLIDY u.a.). Anders als freies Tenofovir ist das Alafenamid kein Substrat für OAT1 und OAT3 und wird nicht in die Tubuluszellen transportiert. Es wird dagegen erst in den CD4<sup>+</sup>-Zellen freigesetzt und dort in die Wirkform, das Tenofovir-Diphosphat, umgewandelt.

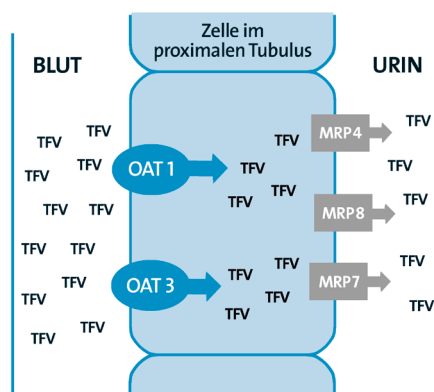
**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Da Tenofovir nach Freisetzung aus dem Prodrug Tenofovir-Disoproxil (VIREAD u.a.) komplexen Transportvorgängen im proximalen Tubulus der Niere unterliegt, kann es sich individuell sehr variabel anreichern und Nierenfunktionsstörungen verursachen. Aktuell wurde gezeigt, dass Tenofovir auch für den MRP8-Transporter ein Substrat darstellt. Nun muss überprüft werden, ob genetische Polymorphismen, die eine reduzierte Aktivität des Proteins bedingen, mit einer verstärkten Nephrotoxizität des Nukleotid-Analogons korrelieren.

Tun-Yhong W et al. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e01725-16

### Abacavir fördert die Adhärenz von Thrombozyten am Endothel

Seit seiner Einführung vor knapp 20 Jahren ist Abacavir (ZIAGEN) ein häufig eingesetztes Nucleosid-Analogon zur antiretroviralen Therapie (vgl. [www.infektio.de](http://www.infektio.de), Archiv, Heft 4, 1999). Es kann mit anderen Virustatika frei kombiniert werden oder in Form des Kombinationspräparates TRIUMEQ zusammen mit Lamivudin und Dolutegravir verordnet werden. Seit 2005 gibt es mehrere Beobachtungsstudien, in denen ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt bei Behandlung mit diesem Medikament beschrieben wurde. Da es andererseits auch Publikationen gibt, die eine entsprechende Korrelation nicht nachweisen konnten und einen ursächlichen Zusammenhang in Frage stellen, gehört dieses Thema zu den am längsten diskutierten offenen Fragen im Bereich der antiretroviralen Therapie. In den gängigen Leitlinien wird jedoch empfohlen, Abacavir bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen „mit Vorsicht“ zu verwenden. Laut Fachinfo TRIUMEQ sollen bei einer Verordnung von Abaca-

**Abbildung: Transport von Tenofovir (TFV) im proximalen Tubulus**



vir-haltigen Arzneimitteln alle modifizierbaren Risikofaktoren für einen Myokardinfarkt (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) minimiert werden.

In diesem Zusammenhang sind aktuelle Daten von Interesse, die eine Wirkung von Abacavir auf die Anlagerung von Thrombozyten an Endothelzellen zeigen – einem entscheidenden Schritt bei der Entstehung von Thromben. Dabei wirkt das Nukleosid - ein Purinderivat - nicht direkt auf die Blutplättchen, sondern aktiviert das Endothel über purinerge Rezeptoren (ATP-P2X<sub>7</sub>), welche die Interaktion zwischen P-Selectin und ICAM-1 auf dem Endothel und Integrin-Rezeptoren auf den Thrombozyten induzieren. Der Effekt war bereits bei einer Konzentration von 1,0 mg/l im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant nachweisbar und nahm bis zu 10 mg/l deutlich zu. Entsprechende Veränderungen konnten mit anderen Nukleosid-Analoga nicht aufgelöst werden. Diese, bei umfangreichen in vitro-Experimenten entdeckten Zusammenhänge, könnten auch bei der Therapie mit Abacavir eine Rolle spielen. Die in vitro-Befunde sollten mit der nötigen Kritik interpretiert werden, sie bieten aber eine mögliche plausible Erklärung für den Mechanismus, der hinter den klinischen Beobachtungen stecken könnte.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei Behandlung mit dem Nukleosid-Analogen Abacavir (ZIAGEN, in: TRIUMEQ u.a.) wurde ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beobachtet. Dieser Befund wird allerdings kontrovers diskutiert, da andere Arbeiten eine entsprechende Korrelation nicht nachweisen konnten. Aktuell publizierte in vitro-Experimente zeigen, dass der Arzneistoff die Adhärenz von Thrombozyten an Endothelzellen fördert. Dies könnte eine Erklärung für den zugrunde liegenden Pathomechanismus der klinischen Beobachtungen sein.

Alvarez A et al.  
Antiviral Res 2017;141:179-185

## Intensivmedizin

### Colistin – Dosierungsempfehlungen bei kritisch kranken Patienten

Colistin ist heute auf vielen Intensivstationen das Reserveantibiotikum gegen multiresistente gramnegative Erreger;

**TABELLE 2: Empfehlung zur täglichen Dosierung von Colistimethat für eine gewünschte Colistin-Konzentration  $C_{ss,avg}$  von 2 mg/l für unterschiedliche Kreatinin-Clearance-Werte**

Kreatinin-Clearance ml/min	Dosierung von Colistimethat für $C_{ss,avg}$ von 2 mg/l	
	CBA, mg/d	Million IU/d
0	130	3.95
5 bis < 10	145	4.40
10 bis < 20	160	4.85
20 bis < 30	175	5.30
30 bis < 40	195	5.90
40 bis < 50	220	6.65
50 bis < 60	245	7.40
60 bis < 70	275	8.35
70 bis < 80	300	9.00
80 bis < 90	340	10.3
≥ 90	360	10.9

**Abkürzungen:** CBA, Colistin als aktive Base;  $C_{ss,avg}$ , Durchschnittliche Steady-State-Plasmakonzentration von Colistin

diese Substanz wird intravenös zumeist als das inaktive Prodrug Colistinmethansulfonat (COLISTIMETHAT) verabreicht. Die individuelle Dosierung für den einzelnen Patienten ist häufig schwierig, da die Variabilität der Serumkonzentrationen selbst bei konstanter Nierenfunktion sehr hoch ist. Darüber hinaus existiert eine erhebliche Überschneidung zwischen antimikrobiell notwendigen Serumkonzentrationen und Konzentrationen, bei denen eine Nephrotoxizität deutlich vermehrt ist. In einer multinationalen Studie wurden 125 Intensivpatienten mit einer Colistin-Therapie eingeschlossen und wesentliche pharmakokinetische Daten erhoben. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 66 Jahre, der mediane APACHE II-Score 21 und die mediane Kreatinin-Clearance 40 ml pro Minute. Bei 13,5% der Patienten wurde eine Nierenersatztherapie durchgeführt. Die mediane Dosierung des Colistins, berechnet als aktive Base, betrug 200 mg (33 mg der Base entspricht 1 Mill. Internationalen Einheiten). Blutproben wurden an den Tagen drei bis fünf der Therapie abgenommen. Angestrebt wurden Serumkonzentrationen von 2 mg/l und mehr zur Optimierung der antibakteriellen Wirksamkeit sowie die Vermeidung einer nephrotoxischen Konzentration von

mehr als 4 mg/l. Aus den gemessenen Serumkonzentrationen und daraus abgeleiteten pharmakokinetischen Berechnungen wurde ein Dosierungsalgorithmus entwickelt. Dieser zeigte, dass bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 80 ml/min mehr als 80% der Patienten eine ausreichende Serumkonzentration von ≥ 2 mg/l aufwiesen; bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 80 ml/min waren allerdings weniger als 40% in dem angestrebten Bereich. Die Autoren kommen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu der Empfehlung einer Anfangsdosis von 300 mg Colistin als aktive Base (9 Mill. IU), gefolgt von der nächsten Dosis nach 12 Stunden. Die weiteren täglichen Dosierungen sollten sich streng an den jeweiligen Kreatinin-Clearance-Werten der Patienten orientieren, die in der Tabelle dargestellt sind. Hinsichtlich der Dosierung bei Patienten unter einer Nierenersatztherapie wird auf die Tabelle 2 der Originalpublikation verwiesen. Von Bedeutung ist, dass mit diesen Dosierungsempfehlungen weniger als 30% der kritisch kranken Patienten eine Serumkonzentration des Colistins von 4 mg/l und mehr erreichen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine optimale Therapie mit Colistin (COLISTIME-

THAT u. a.) sollte sich in dem schmalen therapeutischen Fenster zwischen einer wirksamen Mindestkonzentration von 2 mg/l und der nephrotoxischen Konzentration von  $\geq 4$  mg/l bewegen. Wegen der hohen Variabilität der Serumkonzentrationen und der Abhängigkeit von der Nierenfunktion sollten exakte Dosierungen auf der Basis der jeweiligen individuellen renalen Clearance erfolgen.

Nation RL et al.  
Clin Infect Dis 2017;64:565-571

## Enterokokkensepsis – hohe Daptomycin-Dosierung erfolgreich

Bei septischen Enterokokkeninfektionen, insbesondere mit Vancomycin-resistenten Erregern ist die Letalität hoch und die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt. Daptomycin (CUBICIN) verfügt über eine konzentrationsabhängige bakterizide Aktivität gegen viele grampositive Erreger, wobei als wesentlicher pharmakodynamischer Parameter die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve im Verhältnis zur minimalen Hemmkonzentration (AUC/MHK) entscheidend ist. Die übliche Dosis von Daptomycin gegen Infektionen durch *Staphylococcus aureus* liegt bei 6 mg/kg täglich; allerdings haben Vancomycin-resistente Enterokokken häufig höhere MHK-Werte, so dass höhere Dosierungen möglicherweise zu besseren klinischen Ergebnissen führen können. Diese Hypothese wurde in einer retrospektiven Beobachtungsstudie analysiert, in die 911 Patienten mit einer gesicherten Sepsis durch Vancomycin-resistente Enterokokken eingeschlossen wurden. 709 der Patienten (77,8%) wurden mit einer Standard-Dosis von Daptomycin (5,02 mg/kg täglich) behandelt, 142 Patienten (15,6%) mit einer mittelhohen Dosierung (7,90 mg/kg) und 60 Patienten (6,0%) erhielten eine Hochdosis-Therapie mit 10,2 mg/kg täglich. Sämtliche isolierten Enterokokken waren Daptomycin-sensibel mit einem  $MHK_{90}$ -Wert von 4 mg/l.

Die mikrobiologischen Ergebnisse (negative Blutkulturen) waren bei den mittleren und hohen Dosierungen signifikant besser gegenüber den Normaldosierungen. Allerdings gab es bei den mikrobiologischen Ergebnissen keinen Unterschied zwischen der mittleren und der hohen Dosis von Daptomycin. Auch die

Letalitätszahlen zeigten signifikante Unterschiede; während in der Standarddosis-Gruppe 30,3% der Patienten verstarben und in der Gruppe mit der mittleren Dosis 33,1%, lag die Letalitätsrate bei der hohen Dosierung mit 16,7% signifikant niedriger. Analysen von Subgruppen ergaben signifikant bessere Ergebnisse bei Infektionen mit *E. faecium*, bei Patienten mit Behandlung auf der Intensivstation und bei übergewichtigen Patienten; auch Patienten, die frühzeitig von einem Infektiologen mit beurteilt worden waren, hatten eine signifikant niedrigere Letalität. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich keine Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen. Bei 595 Patienten wurde kontinuierlich die Kreatin-Phosphokinase bestimmt; 1,4 % der Patienten in der Standard-Gruppe entwickelten erhöhte CPK-Werte, im Vergleich zu 1,0 % in der mittleren Dosierungsgruppe und keiner der 51 untersuchten Patienten in der Hochdosis-Gruppe.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Bei der Interpretation dieser Daten und deren Übertragung auf die klinische Praxis muss die retrospektive Form der Analyse berücksichtigt werden. Dennoch weisen die Daten eindeutig darauf hin, dass eine Hochdosis-Therapie mit Daptomycin (CUBICIN) bei einer Sepsis mit Vancomycin-resistenten Enterokokken zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Ergebnisse führt. Die Verträglichkeit, insbesondere die muskuläre Toxizität, scheint keine besondere Problematik darzustellen.

Britt NS et al.  
Clin Infect Dis 2017;64:605-613

## Nephrotoxizität von Vancomycin in Kombination mit $\beta$ -Laktamantibiotika

Mit steigender Dosierung nimmt die Nephrotoxizität von Vancomycin (diverse Handelsnamen) zu. Darüber hinaus gibt es einige Risikofaktoren, welche die renale Unverträglichkeit des Antibiotikums erhöhen und die nach Möglichkeit beachtet werden sollten. Dazu gehört eine längere Behandlungsdauer von mehr als sieben Tagen, eine ausgeprägte Adipositas des Patienten und gleichzeitig verabreichte Arzneistoffe, die ebenfalls nephrotoxisch wirken können. Bei stationär behandelten Patienten muss das Glykopeptid nicht selten mit einem Pseudomonas-wirksamen  $\beta$ -Laktamantibioti-

kum kombiniert werden. Dabei kommen vor allem Cefepim (MAXIPIME u.a.) und Piperacillin / Tazobactam (TAZOBAC u.a.) in Frage. Bei welcher Kombination sind eher nephrotoxische Reaktionen zu erwarten? Diese Frage wurde in zwei retrospektiven Studien in Krankenhäusern in den USA untersucht.

In einem Zeitraum von vier Jahren wurden die Daten von gut 10.000 Patienten in Kentucky ausgewertet, die eine der beiden Kombinationen erhalten hatten. Aus verschiedenen Gründen wurden fast 6.000 Patienten nicht in die Untersuchung aufgenommen. Sie waren zum Beispiel für weniger als zwei Tage behandelt worden oder hatten eine chronische Nierenerkrankung. Schließlich wurden die Unterlagen von zwei vergleichbaren Gruppen von Patienten analysiert, von denen 1.633 Vancomycin zusammen mit Piperacillin / Tazobactam bekommen hatten und 578 die Kombination des Glykopeptids mit Cefepim. Die Nephrotoxizität wurde beurteilt nach den RIFLE-Kriterien (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease). Die ersten drei Kriterien sind definiert als ein Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von mindestens 25% (risk), mindestens 50% (injury) oder mehr als 75% (failure). Dabei wurde die GFR nach der Cockcroft-Gault Formel geschätzt. Fast man die drei Kategorien zusammen, besteht ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen: 21,4% der Patienten, die Piperacillin / Tazobactam erhalten hatten, jedoch nur 12,5% der Patienten in der Cefepim-Gruppe zeigten eine GFR-Reduktion von mindestens 25% bzw. 50% oder mehr als 75%.<sup>1</sup>

Zu sehr ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie aus Detroit. Bei insgesamt 558 Patienten waren toxische Nierenschäden nach Vancomycin bei gleichzeitiger Behandlung mit Cefepim deutlich seltener als bei gleichzeitiger Behandlung mit Piperacillin / Tazobactam (11% vs. 29%). Bei den Patienten mit Piperacillin / Tazobactam entwickelten sich nephrotoxische Reaktionen rascher (drei Tage vs. fünf Tage). Interessant und unerwartet ist ein weiterer Befund: nach bisherigen Erkenntnissen scheint ein Zusammenhang zwischen den Vancomycin-Talspiegeln und nephrotoxischen Reaktionen zu bestehen. Dies konnte in der Gruppe mit Cefepim bestätigt werden: bei Vancomycin-Talspiegeln von  $<15$  mg/l entwickelte nur einer von 76 Patienten (ca. 1%) eine akute Nierenschädigung gegenüber 13% bei höheren Vancomycinkonzent-



trationen. Bei den Patienten, die Piperacillin/Tazobactam erhalten hatten, war ein solcher Unterschied nicht erkennbar (29% vs. 30%). Dies könnte die teilweise widersprüchlichen Aussagen zur Bedeutung der Vancomycin-Talspiegel für die Nephrotoxizität in bisherigen Publikationen erklären, denn bei den meisten Untersuchungen zu dieser Frage werden die Kombinationspartner des Vancomycins nicht angegeben.

**ZUSAMMENFASSUNG: Nephrotoxische Reaktionen durch Vancomycin (diverse Handelsnamen) traten deutlich seltener auf bei Patienten, die gleichzeitig Cefepim (MAXIPIME u.a.) erhalten hatten im Vergleich zu Patienten die gleichzeitig mit Piperacillin / Tazobactam (TAZOBAC u.a.) behandelt worden waren. Dies ist das Ergebnis von zwei umfangreichen retrospektiven Auswertungen.**

1. Rutter WC et al. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e02089-16
2. Navalkale B et al. Clin Inf Dis 2017; 64:116-123

## Resistenz

### Risikofaktoren für Ciprofloxacin-resistente E. coli bei ambulanten Harnwegsinfektionen

Fluorchinolone, insbesondere Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), werden vermehrt im ambulanten Bereich bei akuten und chronischen Harnwegsinfektionen eingesetzt. In Europa ist es deshalb zu einem Anstieg der E.coli-Resistenz gegenüber Ciprofloxacin gekommen auf z.B. 4,8% in Frankreich, 20,3% in Deutschland, 30,8% in Spanien, 7,3% in Schweden und 15,3% in Großbritannien im Jahr 2014. In einer umfangreichen Studie wurde in Rotterdam bei knapp 15.000 Teilnehmern mit einem mittleren Lebensalter von 73 Jahren analysiert, welche Risikofaktoren für eine Ciprofloxacin-Resistenz existieren. Insgesamt 1.999 Urin-Kulturen waren positiv für E. coli, die man von insgesamt 1.080 der Teilnehmer gewonnen hatte. 80% der betroffenen Patienten waren Frauen und die Resistenzrate gegenüber Ciprofloxacin lag bei 10,2% der kultivierten E. coli. Die Studie lief insgesamt von Januar 2000 bis zum Januar 2014 und die relativ niedrige Resistenzrate veränderte sich während dieses Zeitraumes nicht. Bei 415 Patienten war eine voran-

gegangene Fluorchinolon-Therapie erfolgt und die Ciprofloxacin-Resistenzrate war deshalb mit 18,3% deutlich höher. In der Multivarianzanalyse ergaben sich als Risikofaktoren für eine Resistenz ein höheres Alter und mindestens zwei oder drei vorangegangene Behandlungen mit einem Fluorchinolon. Lag die Behandlung mit Ciprofloxacin allerdings mehr als ein Jahr zurück, ergab sich kein höheres Resistenzrisiko. Weitere signifikante Risikofaktoren waren interessanterweise eine erhöhte Aufnahme von Schweine- und Hühnerfleisch, die zusätzliche Einnahme von Mineralsalzen und Protonenpumpeninhibitoren.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei älteren Patienten mit einem mittleren Lebensalter über 70 Jahren ist bei vorangegangenen mehrfachen Therapien mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) mit einer erhöhten Resistenzrate gegenüber dieser Substanz zu rechnen. Interessanterweise erwiesen sich als weitere Risikofaktoren der erhöhte Verzehr von Schweine- und Hühnerfleisch sowie die Aufnahme von Mineralien und insbesondere auch Protonenpumpenhemmern. Weitere Studien zur Klärung dieser Risikofaktoren sind sicherlich notwendig.**

- Mulder M et al. J Antimicrob Chemother 2017;72:281-289

### Dauer der Kolonisation mit Carbapenemase-produzierenden Klebsiella pneumoniae

Carbapenemase-bildende Enterobakterien, insbesondere Klebsiella pneumoniae, haben sich global stark verbreitet und werden vermehrt bei älteren Patienten in Pflegeheimen nachgewiesen. Derartige Erreger stellen daher bei Krankenhauseinweisungen besondere hygienische und therapeutische Probleme dar. Zur Dauer der Kolonisation mit diesen Keimen existieren unterschiedliche Mitteilungen. In der vorliegenden Studie wurde in vier Akut-Krankenhäusern in Chicago mit zumeist älteren lang liegenden Patienten untersucht, wie lange sich eine Kolonisation mit Carbapenemase-produzierenden Klebsiella pneumoniae nachweisen lässt. Bei 247 Patienten wurden insgesamt 542 rektale Abstriche vorgenommen, im Median zwei Kulturen pro Patient. Diese Studie lief von November 2011 bis zum Juli 2013

und der mediane Krankenhausaufenthalt der Patienten betrug 24 Tage. Die mediane Zeit von der Krankenhausaufnahme bis zur ersten positiven Kultur betrug einen Tag; 83% der Patienten waren nach vier Wochen immer noch kulturell positiv. 163 Patienten wurden während des Studienzeitraums erneut in das Krankenhaus eingewiesen. Die mediane Zeit zwischen der Entlassung aus dem Krankenhaus und einer erneuten Einweisung betrug 28 Tage. Mehr als die Hälfte der Patienten waren zum erneuten Einweisungszeitpunkt noch kolonisiert. Insgesamt konnte mittels mathematischer Modellberechnung eine mediane Kolonisationsdauer mit Carbapenemase-produzierenden Klebsiellen von 270 Tagen berechnet werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei älteren Patienten mit häufigen Krankenhauseinweisungen und Nachweis von Carbapenemase-produzierenden Klebsiellen wurde nach vier Wochen Hospitalaufenthalt nur bei 17% keine Kolonisation mehr nachgewiesen. Die weiterhin kolonisierten Patienten wiesen im Median über 270 Tage Carbapenem-resistente Klebsiellen auf. Diese langen Zeiträume sollten bei der Beurteilung derartiger Patienten und bei der adäquaten Antibiotikaauswahl berücksichtigt werden.**

- Haverkate MR et al. Open For Infect Dis 2016;3(4)ofw178

### Protonenpumpenhemmer verursachen vermehrt Kolonisation mit resistenten Enterobakterien

Die Zunahme der Kolonisation des Darms mit „extended spectrum betalactamases“-produzierenden Enterobakterien (ESBL-E) ist ein weltweites Phänomen. Zahlreiche Ursachen für diese Kolonisationszunahme wurden beschrieben, einschließlich des Genusses von kontaminierten Nahrungsmitteln. Wie weit diese orale Zufuhr zu einer Kolonisation führen kann, hängt von mehreren Faktoren ab, wie z. B. Anzahl der Bakterien, der Wirksamkeit der Magenabwehrfunktion und auch einer gleichzeitigen Antibiotikatherapie. Es ist bekannt, dass die Einnahme von Protonenpumpenhemmern zu vermehrten gastrointestinalen Infektionen beiträgt. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, wie weit die Einnahme von Protonenpumpenhem-

mern auch mit einer vermehrten Kolonisation von resistenten Enterobakterien verbunden ist. In einem holländischen Krankenhaus in Breda wurde im November 2014 und im November 2015 bei Patienten, die nicht länger als zwei Tage in der Klinik aufgenommen wurden, ein rektaler Abstrich vorgenommen, um die Kolonisation zu überprüfen. Von insgesamt 702 Patienten konnten 570 rektale Kulturen ausgewertet werden. 259 dieser 570 Patienten (45,4%) nahmen einen Protonenpumpeninhibitor und bei 31 Patienten (5,4%) konnte eine Kolonisation mit ESBL-E nachgewiesen werden. Vorwiegend wurden *E. coli* (n=27), gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* (n=3) und *Enterobacter cloacae* (n=1) gefunden. Der Gebrauch von Protonenpumpenhemmern war hochsignifikant mit einer Kolonisation mit ESBL-E verbunden (OR 3,89). Unterschiede zwischen den vorwiegend eingesetzten Substanzen Omeprazol und Pantoprazol konnten mikrobiologisch nicht gezeigt werden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die Einnahme von Protonenpumpenhemmern, insbesondere bei älteren Patienten, verursacht offensichtlich eine vermehrte Darmkolonisation von resistenten Enterobakterien, unter anderem auch mit ESBL-bildenden Erregern. Da heute von etwa einem Drittel der älteren Patienten regelmäßig und langandauernd Protonenpumpenhemmer eingenommen werden, sollte dieser Risikofaktor für eine mögliche Kolonisation und Infektion durch derartige resistente Erreger mehr beachtet werden.

Huizinga P et al.  
Clin Infect Dis 2017;64:361-363

zunächst mit einer Kombination aus Linezolid (2 x tgl. 600 mg), Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.; 1 x tgl. 15 mg/kg) und Azithromycin (ZITHROMAX u.a.; 1 x tgl. 250 mg) behandelt. Wegen eines niedrigen Hämoglobinwertes (9,7 g/dl), sowie einer Reduktion der Leukozyten und Thrombozyten wurde Linezolid nach 38 Tagen abgesetzt. Etwa vier Wochen später wurde eine Behandlung mit Tedizolid (1 x tgl. 200 mg) als Ersatz für Linezolid begonnen, nach dem sich die Hb-Werte gebessert hatten (11,6 g/dl). Nach 42 Tagen zeigte sich auch unter diesem Oxazolidinon ein Hb-Abfall, so dass das Arzneimittel schließlich nach 58 Tagen bei einem Hb-Wert von 9,6 g/dl abgesetzt werden musste. Neurologische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, der Patient zeigte eine klinische Besserung, die radiologisch bestätigt werden konnte.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Tedizolid (SIVEXTRO) ist nur für eine maximale Therapiedauer von sechs Tagen zugelassen. Bei einem Patienten mit einer Mykobakterien-Infektion wurde das Oxazolidinon deutlich länger verabreicht. Ein erniedrigter Hämoglobinwert zwang dann jedoch nach 58 Tagen zum Absetzen des Arzneimittels. Es ist bemerkenswert, dass Linezolid (ZYVOXID u.a.) zuvor bereits nach 38 Tagen abgesetzt worden war. Vergleichende Studien an ausreichend großen Patientengruppen sind notwendig, um das hämatotoxische Potenzial von Tedizolid unter therapeutischen Bedingungen besser abschätzen zu können.

Yuste J.R. et al.  
J Antimicrob Chemother 2017; 72:625-628

## Nebenwirkungen

### Verträglichkeit von Tedizolid bei längerer Behandlungsdauer – ein Fallbericht

Tedizolid (SIVEXTRO) ist ein neueres Oxazolidinon, das bisher nur zur Behandlung von Haut- und Weichgewebsinfektionen zugelassen ist. Die maximale Behandlungsdauer ist auf sechs Tage beschränkt. Unklar ist bisher die Verträglichkeit bei längerfristiger Anwendung – insbesondere im Vergleich zu Linezolid (ZYVOXID). In diesem Zusammenhang ist eine Kasuistik aus Spanien von Interesse. Wegen einer Infektion mit *Mycobacterium avium intracellulare* und *Mycobacterium kansasii* wurde der Patient

## 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