

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

JULI/AUGUST 2017 - 38. JAHRGANG

Übersicht

Prävention von chirurgischen Wundinfektionen

In den Jahren 2006 und 2009 waren etwa 1,9% aller chirurgischen Eingriffe in den USA mit einer Wundinfektion verbunden. Die Kosten dieser Infektionen pro Einzelfall liegen im Mittel zwischen 10.000 und 25.000 Dollar; sie könnten jedoch bis auf 90.000 Dollar ansteigen, wenn es sich um Infektionen von Gelenkprothesen oder um Infektionen mit multiresistenten Erregern handelt. Da in vielen Gesundheitssystemen derartige Infektionen von den Kostenträgern nicht mehr bezahlt werden, ist ihre Verhinderung außerordentlich wichtig. Die zentrale Gesundheitsbehörde der USA (CDC) hat daher in Zusammenarbeit mit dem Komitee zur Kontrolle von Infektionen (HICPAC) die 2009 letztmals publizierten Empfehlungen in diesem Jahr überarbeitet und veröffentlicht!¹

Antibiotische Prophylaxe

Die Indikation für eine antimikrobielle Prophylaxe sollte nur auf der Basis von Leitlinien und/oder kontrollierten Studien gestellt werden. Falls eine derartige Indikation existiert, sollten die Antibiotika so verabreicht werden, dass eine ausreichende bakterizide Konzentration zum Zeitpunkt des chirurgischen Schnit-tes sowohl im Serum als auch im Gewebe garantiert ist. Für Kaiserschnitte wird besonders der zeitliche Faktor mit der Gewährleistung einer ausreichenden antibiotischen Konzentration im Gewebe vor dem Beginn der Operation betont. Eine Empfehlung bezüglich der gewichtsadjustierten Dosierung von Antibiotika wurde für die Prophylaxe nicht gegeben, da die randomisierten Studien keine eindeutigen Ergebnisse erbrachten. Die gleiche Aussage gilt auch für die erneute intraoperative Gabe von Antibiotika, da hier ebenfalls die Evidenz nicht ausreichend belegt war. Bei sauberen

Inhalt

4-2017

Übersicht

- Prävention chirurgischer Wundinfektionen Seite 31-32

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (15)

- Blutkulturen IV Seite 33

Neueinführung

- Cobicistat Seite 32-35

Sepsis

- Jede Stunde zählt Seite 35
- Gentamicin nicht hilfreich Seite 35-36

Mykosen

- Welche Therapie bei Candida-Sepsis? Seite 36
- Isavuconazol bei Mukositis Seite 36-37

Tuberkulose

- Bedaquilin – eine vernachlässigte Substanz? Seite 37
- INH-Konzentrationen und Sputumkonversion Seite 37-38

Antibiotic Stewardship

- Korrekte Antibiotikatherapie reduziert Krankenhausaufenthalt Seite 38
- Welche Antibiotika gegen Cephalosporin-resistente Erreger? Seite 38-39
- Welche Antibiotika induzieren C. difficile-Infektionen? Seite 39-40

Mittel der Wahl

- Alternativ-Therapie der Lues mit Doxycyclin Seite 40

und sauber/kontaminierten Eingriffen sollten keine zusätzlichen Antibiotika nach dem Wundverschluss prophylaktisch verabreicht werden, auch nicht wenn eine Drainage angelegt wurde. Intraoperative Spülungen mit antimikrobiellen Substanzen werden nicht empfohlen. Auch die Applikation von Antibiotika in flüssiger Form oder als Puder in die chirurgische Wunde wird ebenfalls nicht für sinnvoll gehalten. Gleichfalls ist die Gabe von autologem, mit Thrombozyten angereichertem Plasma nicht notwendig für die Verhinderung von Wundinfektionen.

Antiseptische Prophylaxe

Eine strenge Empfehlung für Patienten

besteht darin, in der Nacht vor der Operation ein ausgiebiges Körperbad zu nehmen mit Seife (antimikrobiell oder nicht antimikrobiell) oder mit einer antiseptischen Substanz. Intraoperativ sollte eine Hautpräparation mit einer alkoholbasierten antiseptischen Zubereitung vorgenommen werden, soweit keine Kontraindikation besteht. Der Einsatz von plastischen adhäsiven Tüchern unbehandelt oder mit antimikrobiellen Zusätzen ist nicht notwendig zur Verhinderung von Wundinfektionen. Eine intraoperative Spülung von tiefem oder subkutanem Gewebe mit jodhaltigen Lösungen zur Prävention der Infektionen sollte überlegt werden, eine intraperitoneale Lavage mit der gleichen Flüssigkeit

bei kontaminierten oder schmutzigen Eingriffen ist allerdings nicht sinnvoll. Eine Empfehlung hinsichtlich der Spülung einer Prothese mit antiseptischen Lösungen vor der Implantation wurde nicht gegeben, da hierzu keine ausreichenden randomisierten Studien vorlagen. Auch bezüglich der Spülung mit antiseptischen Lösungen der Wunde unmittelbar vor dem Verschluss wurde keine Empfehlung gegeben, da die randomisierten kontrollierten Studien zu keinem einheitlichen Ergebnis gekommen waren.

Blutzucker-Kontrolle

Bei Patienten mit oder ohne Diabetes sollten perioperativ Blutzuckerkonzentrationen von unter 200 mg/dl angestrebt werden. Es existieren keine überzeugenden Studien, die optimale Methoden zur Gewährleistung der angestrebten Glukosekonzentrationen beschreiben; gleichfalls gibt es auch keine kontrollierten Studien über den optimalen HbA1c-Spiegel hinsichtlich der Prävention von Wundinfektionen.

Oxygenisierung

Kontrollierte Studien zeigen keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich des Nutzens oder möglicher Schäden durch die Gabe von inspiratorischem Sauerstoff mittels endotrachealer Intubation während der intraoperativen Phase bei Patienten mit normaler Lungenfunktion. Ein erhöhtes Sauerstoffangebot inspiratorisch während des chirurgischen Eingriffes und nach der Extubation in der unmittelbaren postoperativen Phase wird jedoch empfohlen. Um den Sauerstofftransport in das Gewebe zu verbessern, soll perioperativ eine normale Körpertemperatur und eine adäquate Volumenzufuhr gewährleistet werden. Bei Patienten ohne eine endotracheale Intubation ist die Datenlage unsicher bezüglich der Applikation von Sauerstoff mittels einer Gesichtsmaske oder eines intranasalen Katheters.

Körpertemperatur

Es wird eine strenge Empfehlung gegeben bezüglich der Gewährleistung einer normalen perioperativen Körpertemperatur. Allerdings existieren keine ausreichenden evidenzbasierten Daten hinsichtlich der optimalen Strategien, um eine normale Körpertemperatur zu erreichen und zu erhalten; auch das normale untere Temperaturlimit ist unbekannt sowie der optimale Zeitpunkt und die Dauer einer normalen Körpertemperatur,

um Wundinfektionen zu vermeiden.

Prothetischer Gelenkersatz

Im Jahr 2011 wurden in den USA 1,2 Mill. prothetische Gelenkersatzoperationen durchgeführt, von denen über die Hälfte auf eine primäre Knieprothese entfielen. Nach Expertenmeinung wird damit gerechnet, dass im Jahr 2030 das Infektionsrisiko für Hüft- und Kniegelenkprothesen von zurzeit 2,18% auf 6,5 bis 6,8% ansteigt. Neben den zuvor dargestellten Empfehlungen bei anderen chirurgischen Eingriffen sollten bei Prothesenimplantationen noch nachfolgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden.

Bluttransfusionen

Die verfügbare Evidenz ergibt keine eindeutige Empfehlung bezüglich des Nutzens oder des Schadens von Bluttransfusionen hinsichtlich der Prävention von Wundinfektionen bei Prothesenimplantationen. Allerdings sollten notwendige Transfusionen oder Blutprodukte dem Patienten nicht vorenthalten werden, soweit eine klinische Indikation dafür existiert.

Systemische immunsuppressive Therapie

Die verfügbare Evidenz zeigt keine eindeutigen Daten bezüglich der positiven und negativen Einflüsse von systemischen Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Therapieformen auf das Risiko von Wundinfektionen bei Prothesenimplantationen. Bei Patienten mit einer Dauertherapie von Kortikosteroiden oder einer anderen immunsuppressiven Therapie sollten bei sauberen und sauber/kontaminierten operativen Eingriffen unverändert die zuvor genannten Empfehlungen gelten, d. h. keine antibiotische Prophylaxe nach Verschluss der chirurgischen Wunde im Operationsraum. Diese Empfehlung gilt auch für Patienten, die mit einer Drainage versorgt werden.

Intraartikuläre Kortikosteroid-Injektion

Da die Datenlage hierzu nicht eindeutig ist, wird keine Empfehlung für eine derartige Kortikosteroid-Gabe gemacht.

Antikoagulation

Auch zu diesem Problem gibt es keine eindeutige Datenlage, so dass der Einfluss einer medikamentösen Thromboseprophylaxe auf die Inzidenz von Wundinfektionen nicht bekannt ist.

Biofilm-Bildung

Auch bezüglich der Bildung von Biofilmen und deren Verhinderung bzw. Beseitigung hinsichtlich der Inzidenz von Wundinfektionen existieren keine ausreichenden Daten.

ZUSAMMENFASSUNG: Chirurgische Wundinfektionen spielen in allen Gesundheitssystemen eine beträchtliche und kostenintensive Rolle. Deren Verhinderung auf der Basis von evidenzbegründeten Interventionen ist notwendig und sinnvoll. Hinsichtlich der antibiotischen Prophylaxe ist gesichert, dass diese bei vorliegender Indikation präoperativ gegeben werden sollte mit Gewährleistung von bakteriziden Konzentrationen im Gewebe zum Zeitpunkt des chirurgischen Schnittes. Postoperative Antibiotika-Gaben werden nicht empfohlen. Auch einige antiseptische Interventionen sind belegt und sollten durchgeführt werden. Allerdings zeigt diese neueste Leitlinie auch, dass viele offene Fragestellungen noch der dringenden Bearbeitung mittels kontrollierter randomisierter Studien bedürfen.

Berrios-Torres SJ et al.
JAMA Surg.2017;doi:10.1001/jamasurg.2017.0904

Neueinführung

Cobicistat – ein Ritonavir-Derivat ohne antivirale Aktivität zur „pharmakokinetischen Verstärkung“

Der Enzyminhibitor Cobicistat (TYBOST) ist eng mit Ritonavir (NORVIR) verwandt. Beide werden zur Hemmung metabolisierender Enzyme eingesetzt, um den Abbau von antiviralen Wirkstoffen zu verzögern. Gewöhnlich wird der Zusatz von Ritonavir durch ein „/r“ im Anschluss an den Substanznamen kenntlich gemacht. Bei Cobicistat wird ein „/c“ hinter den Namen gesetzt. Der Protease-Inhibitor Ritonavir wurde bereits 1996 als einer der ersten Vertreter dieser Arzneimittelgruppe zur antiretroviralen Therapie eingeführt. In einer Dosierung von 2 x täglich 600 mg wurde es in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen klinisch geprüft. Die Verträglichkeit ließ zu wünschen übrig, das Interaktionspotenzial erwies sich als außergewöhnlich hoch und einige weitere ungünstige Eigenschaften waren bei der Markteinführung offensichtlich. Auffallend waren allerdings die verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften des

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (15)

Blutkulturen IV

Der Stellenwert von Blutkulturen bei der Diagnose von Infektionen wird allgemein als sehr hoch eingeschätzt. Dies trifft insbesondere zu für Patienten mit Endokarditis, Typhus im späteren Verlauf oder chronisch verlaufende Infektionen wie eine Brucellose.^{1,2,3} Das Gros der Patienten mit Infektionsverdacht im Krankenhaus leidet jedoch unter Infektionen der Harnwege, an Pneumonien, Wund- oder intraabdominalen Infektionen. Obwohl die Rate positiver Blutkulturen mit unzweifelhaftem Nachweis von Erregern wie *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* etc. nur etwa 12 bis 25% beträgt, wird die Abnahme von Blutkulturen in entsprechenden Leitlinien praktisch stets empfohlen.^{4,5} Vorteil dieses Vorgehens ist, dass der Nachweis eines pathogenen Mikroorganismus die klinische Diagnose sichert und eine gezielte Therapie nach dem Resultat der Empfindlichkeitstestung erlaubt. Eine Beschleunigung der mikrobiologischen Diagnostik, d.h. eine Verkürzung der Zeitspanne zwischen Probenentnahme und Befundbericht wäre von Vorteil für die Patienten, stößt jedoch methodisch an Grenzen.

Zwei jüngst publizierte Arbeiten zeigen das gegenwärtige Dilemma. In einer niederländischen Studie wurde ein automatisiertes Blutkultursystem in der Notfallaufnahme platziert, um die befüllten Flaschen nach Abnahme sofort inkubieren zu können. Täglich wurden die Flaschen zweimal in die Geräte des sich im Krankenhaus befindlichen mikrobiologischen Labors überführt, wobei die Zeitspanne außerhalb der Automaten weniger als zwei Stunden betrug. Durch diese einfache Maßnahme gelang es, die Zeit bis zum Bericht des Grampräparats bei positiven Blutkulturen um sechs Stunden zu verkürzen. Insgesamt reduzierte sich die Aufenthaltswahrscheinlichkeit im Krankenhaus in dieser Patientengruppe um einen Tag ($p=0,024$).⁶ Voraussetzung für die Effektivität dieser Maßnahme ist allerdings die unmittelbare Nähe des mikrobiologischen Labors zur Notaufnahme.

Bei positiven Blutkulturen ermöglicht der Einsatz eines MALDI-Biotypers (Massenspektrometrie) eine schnelle Identifikation der Bakterien direkt aus der Blutkultur (87% der Mikroorganismen wurden innerhalb von 30 Minuten auf Speziesebene korrekt identifiziert) sowie eine Empfindlichkeitstestung gegen Drittgenerations-Cephalosporine (ESBL-Nachweis) und Oxacillin/Cefoxitin (MRSA-Nachweis) innerhalb von sechs bis acht Stunden.⁷ Allerdings ist auch beim Einsatz dieser Methode die unmittelbare räumliche Nähe des mikrobiologischen Labors Voraussetzung für die Zeiterparnis.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob andere diagnostische Möglichkeiten existieren, die es erlauben Blutkulturen zu dem Zeit-

punkt abzunehmen, an dem die Wahrscheinlichkeit am höchsten ist, einen Erreger nachzuweisen, der sich nur temporär in der Blutbahn befindet. Biomarker wie beispielsweise CRP oder Procalcitonin könnten bei dieser Fragestellung unter der Voraussetzung einer schnellen Analytik hilfreich sein.⁸

Der Stellenwert einer Entscheidungsfindung zur Abnahme von Blutkulturen bei 564 Patienten auf Intensivstationen mit Hilfe der Procalcitoninbestimmung wurde in einer jüngst publizierten prospektiven Arbeit aus den Niederlanden untersucht.⁹ Das Ergebnis der Studie zeigte, dass bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektion bei normalem Procalcitoninspiegel ($\leq 25 \text{ ng/ml}$) der Verzicht auf die Abnahme von Blutkulturen keine Nachteile für die Patienten mit sich brachte. Insgesamt wurden 143 Episoden auf der Basis des Procalcitoninwertes als „richtig negativ“ klassifiziert und sechs als „falsch negativ“. Von 1130 Blutkulturen wäre es möglich gewesen auf der Basis des Untersuchungsprotokolls mit Hilfe des Procalcitonins als Voruntersuchung, 197 (17%) Blutkulturen einzusparen. Tatsächlich wurde dieses Ziel bei weitem nicht erreicht, da es den beteiligten Ärzten erlaubt war, auch bei negativem Procalcitoninwert Blutkulturen abzunehmen. Letztendlich blieb die klinische Einschätzung für die behandelnden Ärzte entscheidend.

Ein anderer Weg, den klinischen Zustand des Patienten zu objektivieren, ist der Einsatz der Sepsisdefinition. Hierzu wurden 2016 die Sepsis-3 Definitionen publiziert.¹⁰ Die Zunahme des „Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)“ Score ist mit entscheidend für die Risikoeinschätzung, wobei zur primären Evaluierung in der Notaufnahme der so genannte „quick SOFA (qSOFA)“ angewendet werden kann (mentaler Status, RR und Atemfrequenz). Ein qSOFA ≥ 2 wird dann als Hinweis auf eine Sepsis gewertet. In einer griechischen prospektiven Studie wurden zwischen 2006 und 2015 insgesamt 3436 Patienten nach den alten Sepsiskriterien erfasst und nachträglich der qSOFA Score bestimmt. Die Sensitivität des qSOFA Scores hinsichtlich der 28-Tage Mortalität betrug jedoch lediglich 60,8% mit einem positiven Voraussagewert (PPV) von 41,2%. Damit wird deutlich, dass Patienten mit einem Score < 2 ebenfalls gefährdet sind und einer schnellen und adäquaten Versorgung bedürfen.¹¹ Diese klinischen Daten zeigen, dass trotz aller Biomarker oder Scores die klinische Einschätzung eines Patienten durch den behandelnden Arzt entscheidend ist.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (15)“).

Protease-Inhibitoren Saquinavir (INVIRASE) bei gleichzeitiger Gabe. Etwa fünf Jahre später wurde Ritonavir erstmals in niedriger, antiviral nicht ausreichender Dosierung in einem Kombinationspräparat mit Lopinavir (KALETRA) als Hemmstoff der metabolisierenden Enzyme und Transportproteine in den Handel gebracht. In dieser Kombination wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften des Lopinavir entscheidend verbessert und eine Therapie mit dem Wirkstoff erst möglich gemacht. Danach fand das Prinzip der „pharmakokinetischen Verstärkung“ („booster“) breite Anwendung. Protease-Inhibitoren, wie Ataza-

navir (REYATAZ), Darunavir (PREZISTA), Fosamprenavir (TELZIR), Lopinavir (KALETRA), Saquinavir (INVIRASE), Tipranavir (APTIVUS) und Indinavir (CRIXIVAN) werden heute mit Ritonavir „geboostert“.

Es wird jedoch nicht nur mit antiretroviralen wirksamen Stoffen kombiniert, sondern findet auch Anwendung in dem Hepatitis C-Medikament VIEKIRAX, um die Pharmakokinetik von Paritaprevir zu verbessern (vgl. Heft 3/2015; www.infektio.de, Archiv). Bei dieser pragmatischen Verwendung von Ritonavir müssen einige Nachteile in Kauf genommen werden. Wegen der schlechten Löslichkeit

bereiten Koformulierungen mit anderen Wirkstoffen Probleme. Es gibt auch Bedenken hinsichtlich einer HIV-Resistenzentwicklung, wenn es in Kombinationen ohne einen anderen Protease-Inhibitor in ausreichender antiviral wirksamer Dosierung verwendet wird.

Pharmakologische Aktivität

Mit Cobicistat steht ein Wirkstoff zur Verfügung, der spezifischere Eigenschaften aufweist und mit diversen Virustatika zur Anwendung kommt. Die Substanz wurde zunächst als „Schutz“ für den Integrase-Inhibitor Elvitegravir (in: STRIBILD)

TABELLE 1: Cobicistat-haltige Präparate zur antiretroviralen Therapie

Handelsname	Wirkstoffe
TYBOST	150 mg Cobicistat
STRIBILD	150 mg Cobicistat, 150 mg Elvitegravir, 200 mg Emtricitabin, 245 mg Tenofovir-Disoproxil
GENVOYA	150 mg Cobicistat, 150 mg Elvitegravir, 200 mg Emtricitabin, 10 mg Tenofovir-Alafenamid
REZOLSTA	150 mg Cobicistat, 800 mg Darunavir
EVOTAZ	150 mg Cobicistat, 300 mg Atazanavir

entwickelt, ist mittlerweile aber auch als Monopräparat im Handel (Tabelle 1).

Es weist eine sehr ähnliche chemische Struktur auf wie Ritonavir, eine eigene antivirale Aktivität besitzt es jedoch nicht. Durch gezielte Änderungen ist es gelungen, die Wirkung des Ausgangsmoleküls auf die Protease zu beseitigen, seine enzymhemmenden Eigenschaften jedoch zu optimieren (Abbildung 1).

Bei Gabe von Ritonavir werden neben den Isoenzymen CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP1A2 auch die Glukuronidierung beeinflusst und einige Effluxproteine, wie das *permeability glycoprotein* P-GP (= MDR1 oder ABCB1). Bei Cobicistat handelt es sich um einen selektiveren Inhibitor des CYP3A4, mit einer relativ schwachen Wirkung auf CYP2D6. Zum Wirkprofil von Cobicistat gehört allerdings auch die Hemmung von zwei Transportproteinen, dem P-GP und dem *multidrug and toxin extrusion protein* MATE-1 (= SLC47A1). Hieraus ergeben sich auch für Cobicistat eine Reihe von möglichen Interaktionen mit anderen Arzneistoffen und physiologischen Vorgängen.^{1,2}

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cobicistat werden in der Tabelle 2 zusammengefasst. Eine Studie zur Resorption in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme wurde nicht durchgeführt. Es wird empfohlen, Cobicistat zum Essen einzunehmen.¹

Unerwünschte Wirkungen

In den klinischen Studien ließ sich keine spezifische toxische Wirkung des neuen Wirkstoffs erkennen. Cobicistat und Ritonavir als pharmakokinetische Verstärker von Atazanavir (REYATAZ) wurden in einer Doppelblindstudie direkt verglichen. Alle Patienten erhielten außerdem die Kombination aus Tenofovir-Disoproxil und Emtricitabin (TRUVADA). Schwerwiegende Nebenwirkungen (COBI: 1,7%; RTV: 2,9%) und unerwünschte Wirkungen, die innerhalb von 144 Wochen zum Abbruch der Therapie führten (COBI: 11%; RTV: 11,2%), waren in beiden Gruppen sehr ähnlich. Ein geringer Anstieg des Kreatinins zeigte sich in beiden Gruppen, er war unter Cobicistat etwas ausgeprägter.³

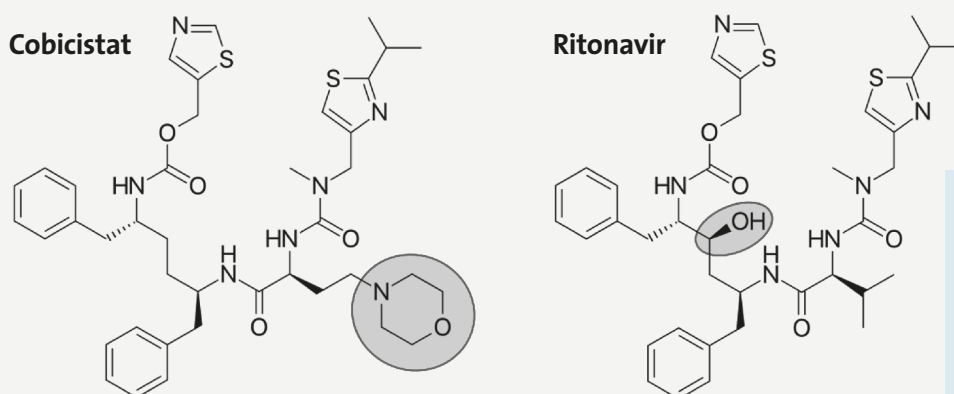
Der Anstieg von Kreatinin im Plasma wird durch Hemmung des Kreatinintrans-

TABELLE 2: Pharmakokinetische Eigenschaften von Cobicistat bei HIV-Patienten nach Mehrfachdosierung

Parameter	
T _{max}	4 Std.
C _{max}	1,2 ± 0,3 mg/l
C _{min}	0,07 ± 0,07 mg/l
AUC	10,9 ± 3,8 mg x h / l
Proteinbindung	97 – 98%
Metabolismus	CYP3A (CYP2D6)
Elimination	Faeces: 86% Urin: 8%
Halbwertszeit	3 – 4 Std.

ports via SLC47A1 in der Niere verursacht. Wenn die erhöhten Werte zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) herangezogen werden, resultiert eine scheinbare Einschränkung der Nierenfunktion. Eine gezielte Untersuchung der GFR mit Iohexol zeigte jedoch, dass die Nierenfunktion nicht durch Cobicistat beeinträchtigt wird. Ähnliche Veränderungen des Serumkreatinins sind auch mit anderen Arzneimitteln, wie Trimethoprim, Cimetidin oder Dolutegravir beschrieben worden.⁴

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Inhibitoren ist ihr Einfluss auf den Pregnan-X-Rezeptor (PXR), der die Expression zahlreicher metabolisierender Enzyme reguliert. Durch Wirkung auf PXR induziert Ritonavir mehrere CYP-Enzyme und auch Enzyme der Phase-2, wie die Glukuronidierung. Die Wirkung von Cobicistat auf diesen Rezeptor ist deutlich schwächer, induzierende Wirkungen sind daher unwahrscheinlich.⁵ Detaillierte Informationen über Interaktionen zwischen Cobicistat bzw. Ritona-

ABBILDUNG 1: Strukturformeln Ritonavir und Cobicistat im Vergleich

Cobicistat besitzt einen Morpholino-Rest anstelle einer Isopropylgruppe. Die für eine antivirale Aktivität erforderliche Hydroxylgruppe fehlt beim Cobicistat.

vir und anderen Arzneistoffen zur anti-retroviralen Therapie finden sich auf der Internetseite der Universität Liverpool (www.hiv-druginteractions.org).

ZUSAMMENFASSUNG: Cobicistat (TYBOST) ist ein Hemmstoff von CYP3A und einigen Transportproteinen ohne antivirale Wirkung. Im Vergleich zu Ritonavir (NORVIR), das ebenfalls als pharmakokinetischer Verstärker („booster“) eingesetzt wird, handelt es sich bei Cobicistat um einen spezifischen Hemmstoff ohne Wirkung auf den Pregnan-X-Rezeptor und damit ohne induzierende Eigenschaften. Bei einer Umstellung von Ritonavir auf Cobicistat müssen die gleichzeitig gegebenen Arzneimittel sorgfältig auf mögliche Änderungen in der Dosierung geprüft werden. Die Internetseite der Universität Liverpool www.hiv-druginteractions.org ist dabei hilfreich.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite (www.infektio.de, Rubrik Antinfektiva/Neueinführungen).

Sepsis

Sepsis-Therapie: Jede Stunde zählt

In den USA wird jährlich mit 1,5 Millionen Sepsis-Patienten gerechnet. Die Mehrzahl der Patienten erwirbt diese Infektion im ambulanten Bereich und wird in die Notfall-Aufnahmestation eingewiesen. Die Erstversorgung sollte basierend auf internationalen Leitlinien in einer sehr schnellen Gabe von Antibiotika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr bestehen. Bisher lagen keine Daten über den optimalen zeitlichen Ablauf dieser Maßnahmen vor. Im amerikanischen Bundesstaat New York wurde ab 2013 für alle Krankenhäuser verpflichtend ein Protokoll eingeführt, welches in den ersten drei Stunden nach Aufnahme eines Patienten mit einem klinischen Verdacht einer Sepsis vorschrieb, dass Blutkulturen abgenommen, eine Serumlaktatkonzentration bestimmt und innerhalb dieser Drei-Stunden-Frist auch ein Breitspektrumantibiotikum verabreicht wird. Ein weiterer Bestandteil dieses Protokolls war eine sogenannte Sechs-Stunden-Frist, in der die Gabe einer intravenösen Infusion von 30 ml Flüssigkeit pro Kilogramm Körpergewicht bei Patienten mit nachgewiesener Hypotension oder einem Serumlaktatspiegel von 4,0 mmol

oder mehr pro Liter gefordert wurde. Die teilnehmenden 185 Krankenhäuser waren verpflichtet, mittels elektronischer Dokumentation sämtliche Daten bezüglich der Diagnostik und der Therapie des einzelnen Patienten an die Gesundheitsbehörde zu melden. Vom April 2014 bis zum Juni 2016 wurden insgesamt 111.816 Patienten mit Sepsis aufgenommen, von denen letztlich 49.331 ausgewertet werden konnten. Bei 40.696 Patienten (82,5%) wurde das Drei-Stunden-Protokoll innerhalb der vorgeschriebenen Zeit abgeschlossen. Die mediane Zeit bis zur kompletten Beendigung des Drei-Stunden-Protokolls betrug 1,3 Stunden und die mediane Zeit bis zur Gabe des ersten Antibiotikums lag bei 0,95 Stunden. Die mediane Zeit bis zur initialen Gabe der notwendigen Infusionslösung wurde mit 2,56 Stunden angegeben.

In einer multivariaten Analyse stellte sich heraus, dass jede Stunde Verzögerung der Maßnahmen und insbesondere auch der Antibiotikagabe zu einer signifikant erhöhten Letalität führte [odds ratio 1,04 pro Stunde (95% CI 1,02 bis 1,05; $p < 0,001$)]. Hieraus resultierte, dass Patienten, die das Drei-Stunden-Sepsis-Protokoll später als drei Stunden beendet hatten, eine 14-prozentig höhere Letalität aufwiesen, als die Patienten mit einer Beendigung des Protokolls innerhalb der vorgeschriebenen drei Stunden. Dieser Zusammenhang zwischen frühzeitiger Gabe von Antibiotika und abnehmender Letalität war besonders ausgeprägt bei den Patienten, die Katecholamine erhielten wegen einer hämodynamischen Instabilität. Der weitere analysierte Faktor, die intravenöse Gabe von Flüssigkeit, wies keinen zeitlichen Zusammenhang zu dem Verlauf der Sepsis auf; es war gleichgültig hinsichtlich der Letalität, ob der Patient die Infusionen frühzeitig oder später bis zur 12. Stunde erhalten hatte.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese retrospektive Analyse einer großen Anzahl von Patienten mit Sepsis konnte zeigen, dass eine frühzeitige Beendigung eines Drei-Stunden-Protokolls mit Abnahme von Blutkulturen, Messung des Serumlaktats und frühzeitiger Gabe von Antibiotika einen deutlichen Einfluss auf die Letalität der Erkrankung hatte. Jede Stunde der verzögerten Beendigung des Protokolls und der Gabe von Antibiotika erhöhte signifikant die Letalität. Ein Einfluss der frühzeitigen intravenösen Flüssigkeitssubstitution auf den Verlauf der Erkrankung, insbesondere auf die Letalität, konnte hingegen nicht gezeigt

werden. Eine schnelle klinische Diagnostik und ein frühzeitiger Beginn der antibiotischen Therapie können bei diesem häufigen und schweren infektiösen Krankheitsbild die Letalität vermindern.

Seymour CW et al.
N Engl J Med 2017;23:2235-2244

Therapieergebnis bei Sepsis durch Gentamicin nicht verbessert

Aminoglykosid-Antibiotika werden seit Jahrzehnten bei Patienten mit Sepsis in Kombination mit β -Laktamantibiotika angewandt. Die zusätzliche Gabe von Gentamicin (Generika) oder anderen Aminoglykosiden erweitert das antibakterielle Spektrum der Penicilline und Cephalosporine und sie zeigen eine rasche, konzentrationsabhängige bakterizide Wirkung mit einem postantibiotischen Effekt. Auf der Negativseite steht vor allem ihr nephro- und ototoxisches Potenzial. Allerdings ist das Risiko für eine Nierenschädigung gering, wenn Aminoglykoside nur kurzfristig verabreicht werden. Insgesamt gibt es also zahlreiche Gründe, die entweder für oder gegen eine zusätzliche Aminoglykosidgabe zur empirischen Initialtherapie bei Patienten mit Sepsis sprechen. In zwei Studien an einer begrenzten Zahl von Patienten konnten in den vergangenen Jahren keine signifikanten nephrotoxischen Effekte festgestellt werden, wenn die Aminoglykoside nur kurzfristig und einmal täglich verabreicht wurden.^{1,2} Aminoglykoside werden daher durchaus noch in einigen Leitlinien als mögliche „Zusatzantibiotika“ empfohlen.

Zu einem anderen Ergebnis kam eine aktuelle, prospektive Untersuchung, die bei Patienten auf zwei Intensivstationen in den Niederlanden durchgeführt wurde.³ Insgesamt 648 Patienten wurden konsekutiv mit einem Cephalosporin (>80%) oder einem anderen Antibiotikum behandelt, davon erhielten 245 Patienten zusätzlich Gentamicin für einen sehr kurzen Zeitraum von zwei Tagen in einer Dosierung von 4,9 mg/kg Körpergewicht (Medianwerte). Bei jedem zweiten Patienten hatte die Sepsis einen abdominalen Ursprung, 15% hatten eine Harnwegsinfektion und in gut einem Viertel der Fälle war der Ausgangsherd der Sepsis unklar. Am Tag 14 der Studie war bei 113 (46%) Gentamicin-behandelten Patienten ein Nierenversagen festzustellen (RIFLE ≥ 3), bei den anderen lag die Rate mit 39% niedriger ($p = 0,06$). Zu

diesem Zeitpunkt waren 29% (mit Gentamicin) bzw. 23% (ohne Gentamicin) der Patienten verstorben. Eine Berechnung des adjustierten odds ratio-Wertes ergab 1,39 (CI 1,00 – 1,94) für Nierenversagen bei den Aminoglykosid-Exponierten.

Die Autoren berichten auch über die Resultate ihrer mikrobiologischen Untersuchungen von Abstrichen, die in dem Zeitraum von zwei Tagen vor bis zwei Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation gewonnen wurden. Bei 10% der Erreger lag eine Resistenz gegen die eingesetzten Cephalosporine vor, 8% waren resistent gegen Ciprofloxacin und 6% zeigten Resistenz gegen Gentamicin. Auf der Basis der in vitro-Befunde erhielten in beiden Gruppen 4% der Erkrankten keine ausreichende antibiotische Behandlung. Bei 9% der Patienten, die Gentamicin bekamen, wurden gramnegative Erreger nachgewiesen, die nur gegen Gentamicin empfindlich waren und Resistenz gegen die anderen empirisch verabreichten Wirkstoffe aufwiesen. Insgesamt handelte es sich demnach um eine Intensivstation mit einer relativ niedrigen Prävalenz resistenter Erreger.

FOLGERUNG DER AUTOREN: **Niederländische Intensivmediziner konnten keinen Nutzen durch Gentamicin (Generika) bei Patienten mit Sepsis feststellen. Das Aminoglykosid führte nicht zu einem besseren Therapieresultat, wenn es zusätzlich für zwei Tage als Ergänzung zu einer Therapie mit einem Cephalosporin oder einem anderen Antibiotikum gegeben wurde. Nierenversagen war bei den Gentamicin-Behandelten etwas häufiger. Es muss kritisch angemerkt werden, dass in dieser Studie Gentamicin nur für einen sehr kurzen Zeitraum von zwei Tagen gegeben wurde.**

1. Picard W et al. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:7468-7474
2. Cobussen M et al. Infect Dis 2015; 48:1-7
3. Ong D S Y et al. Clin Inf Dis 2017; 64:1731-1736

Mykosen

Echinocandin oder Fluconazol bei Candida-Sepsis?

Systemische Candida-Infektionen sind mit einer hohen Letalität belastet. Jahrzehntlang war Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Blutstrominfektionen

durch Candida. Die Ausbreitung resistenter Arten, wie *C. krusei* und *C. glabrata*, nimmt zu. Untersuchungen haben bereits vor einigen Jahren gezeigt, dass etwa 7% aller Candida-Isolate aus Blutkulturen resistent waren.¹ Vor diesem Hintergrund wird in den Leitlinien der US-amerikanischen infektiologischen Gesellschaft IDSA seit 2016 die primäre Anwendung eines Echinocandin-Antimykotikums zur Behandlung empfohlen. Patienten, die nicht kritisch krank sind und bei denen der Nachweis eines resistenten Stammes unwahrscheinlich ist, können nach wie vor mit Fluconazol behandelt werden. Die Fachgesellschaft empfiehlt, innerhalb einer Woche vom Echinocandin auf das kostengünstigere Fluconazol zu wechseln, falls sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat und ein resistenter Candida-Stamm nicht nachgewiesen wurde.²

Damit stellt sich die Frage, wie im individuellen Fall das geeignete Antimykotikum zur Initialtherapie ausgewählt werden soll, wenn das Ergebnis der Resistenztestung noch nicht vorliegt. Das Risiko für einen tödlichen Verlauf der Infektion nimmt bei verzögertem Behandlungsbeginn erheblich zu. Um eine rasche Entscheidung zu erleichtern, wurden diverse klinische Kriterien vorgeschlagen. In einer aktuellen Studie wurde zunächst eine Liste von insgesamt neun Kriterien entwickelt, die dann an einer weiteren Gruppe von fast 1.000 Patienten überprüft wurde. Basis waren die Daten von mehr als 6.000 Patienten, bei denen wenigstens einmal während des Krankenhausaufenthalts eine Blutkultur positiv für Candida war.³ Im Vergleich zu Patienten mit erfolgreicher Behandlung waren die folgenden Risikofaktoren mit einem Versagen der Fluconazoltherapie assoziiert:

1. längere Zeitspanne bis zum Beginn der Behandlung nach Krankenhausaufnahme,
2. Infektion mit *C. glabrata* oder *C. krusei*,
3. hämatologische Erkrankung,
4. nicht-operative Intubation,
5. maschinelle Beatmung,
6. andere antimykotische Therapie innerhalb von sechs Monaten vor der Fluconazolgabe,
7. enterale Ernährung.

Überraschenderweise erwies sich eine venöse Thromboembolie als protektiver Faktor. Dies könnte mit der Heparinbehandlung zusammenhängen, denn der blutgerinnende Stoff verändert die Ober-

fläche der Candidazellen und beeinflusst die Biofilmbildung der Pilze.

FOLGERUNG DER AUTOREN: **Einige klinische Faktoren wurden identifiziert, um das Risiko für ein Versagen der Therapie mit Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) besser abzuschätzen. Die Faktoren können kombiniert werden, um die Behandlung einer Candida-Sepsis besser auf die individuelle Situation des Patienten abzustimmen.**

1. Cleveland AA et al. Clin Inf Dis 2012;55:1352-1361
2. Pappas PG Clin Inf Dis 2016;62:e1-e50
3. Ostrosky-Zeichner L et al. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e02091-16

Isavuconazol – ausreichende Bioverfügbarkeit auch bei Patienten mit Mukositis

Invasive Pilzinfektionen sind lebensbedrohliche Komplikationen bei Patienten nach Stammzelltransplantation oder antineoplastischer Chemotherapie. Als unerwünschte Wirkung dieser belastenden therapeutischen Maßnahmen kommt es häufig zur Schädigung des Gastrointestinaltraktes in Form einer Mukositis. Die Bioverfügbarkeit oral verabreichter Arzneimittel kann durch die Schleimhautschädigung verändert sein.

Vor diesem Hintergrund wurden die Daten von zwei Phase 3-Studien mit Isavuconazonium bzw. Isavuconazol (CRESEMBA) detailliert ausgewertet (siehe www.infektio.de, Antinfektiva, Neueinführungen). Von 250 Patienten aus diesen Studien, die bestimmte Voraussetzungen erfüllten, lag bei 56 die Diagnose einer Mukositis vor. Die pharmakokinetischen Daten von Isavuconazol wurden für Patienten mit und ohne Mukositis berechnet. Grundlage waren Plasmaproben, die 24 Stunden nach der letzten Verabreichung am 7., 14. und 42. Tag der Therapie, sowie am Ende der Behandlung gewonnen worden waren. Ein ausführlicheres pharmakokinetisches Profil lag bei 43 Patienten – davon sechs mit Mukositis – vor. Es zeigte sich nur ein geringer Unterschied in der Bioverfügbarkeit – sie lag bei $86 \pm 19\%$ bei den Patienten mit Mukositis bzw. $97 \pm 7\%$ bei den anderen (Mittelwerte \pm SD). Auch die AUC-Werte unterschieden sich nicht statistisch signifikant, sie wurden mit 105 ± 56 vs. 114 ± 141 mg \times h/l berechnet (mit und ohne Mukositis). Ein Blick auf

die Standardabweichungen der Mittelwerte zeigt jedoch die sehr hohe Variabilität der Ergebnisse vor allem bei den Patienten mit Mukositis. Die klinischen Ergebnisse waren in beiden Gruppen ebenfalls sehr ähnlich.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch bei Patienten mit Mukositis kann mit Isavuconazonium (CRESEMBA) oral behandelt werden. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffs werden durch die Schleimhautschädigung nicht signifikant verändert. Allerdings wird die individuelle Variabilität der Kinetik deutlich größer.

Kovanda LL et al.
Antimicrob Agents Chemother 2017;
61: e00101-17

Tuberkulose

Bedaquilin bei multiresistenter TB – eine verpasste Therapiemöglichkeit?

Fünf Jahre nach der Einführung ist die Position von Bedaquilin (SIRTURO) in der Behandlung der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) und der extensiv resistenten Tuberkulose (XDR-TB) in den derzeitigen Leitlinien klar definiert. Allerdings ist der praktische Einsatz dieser Substanz weltweit nicht als ein Erfolg zu bezeichnen.¹ Bedaquilin ist eine innovative Substanz, die zur Diarylchinolin-Familie gehört und im Jahre 2005 entwickelt wurde; in den Jahren 2012 und 2013 wurde die Substanz von der FDA und der EMA zugelassen. Die Ergebnisse der zwei Phase II-B Studien zeigten sehr vielversprechende Ergebnisse, soweit die Substanz zusätzlich bei einer MDR-TB-Therapie gegeben wurde.

Obwohl einige wenige Länder die Substanz sehr frühzeitig in ihr TB-Behandlungsprogramm aufgenommen haben, war die globale Akzeptanz von Bedaquilin inadäquat. Basierend auf Daten einer international arbeitenden TB-Therapiegruppe (DR/TB STAT) sind weltweit nicht mehr als 8.195 Patienten mit Bedaquilin bis zum März 2017 behandelt worden. Die Mehrzahl dieser Behandlungen erfolgte in Südafrika mit 59,6% der Patienten. Das Missverhältnis zwischen diesen Zahlen und den von der WHO mitgeteilten Zahlen aus Europa und Afrika ist erheblich; etwa ein Drittel der gesicherten TB-Fälle aus den beiden genannten Regionen wären nach Auffassung der WHO geeignet für eine Therapie mit Bedaquilin.

Unglücklicherweise hat die langsame Akzeptanz von Bedaquilin weltweit nicht die Entwicklung von resistenten Stämmen gegenüber diesem Wirkstoff verhindert. Die Ursache hierfür dürfte darin liegen, dass Bedaquilin in der Therapie der multiresistenten Tuberkulose nur für 24 Wochen als Teil des konventionellen Behandlungsregimes eingesetzt wird, obwohl bei multiresistenter Tuberkulose die übliche Therapiedauer in der Regel 20 bis 24 Monate beträgt. Diese standardisierte, begrenzte Dauer der Bedaquilin-Behandlung wird vom Hersteller empfohlen und beruht auf den primären klinischen Studien mit Bedaquilin, in denen die Substanz nur 24 Wochen verabreicht wurde. Die Empfehlungen berücksichtigen in keiner Weise die speziellen Situationen bei den MDR-TB-Erkrankungen. Die frühzeitige Beendigung einer Bedaquilin-Therapie führt danach zur Fortsetzung mit einer inakzeptablen schwachen Behandlungsform in Fällen, wo keine therapeutische Alternative verfügbar ist.

In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde diese Überlegung bestätigt; fast 20% von 53 MDR-TB-Patienten, die eine negative Sputumkultur unter einem Bedaquilin-enthaltenden Behandlungsregime erreicht hatten, wiesen nach Absetzen des Arzneimittels nach 24 Wochen innerhalb der nächsten 48 Wochen wiederum positive TB-Kulturen auf.²

Darüber hinaus warnen derzeitige Empfehlungen vor einer Kombination der beiden neuen TB-Medikamente Bedaquilin mit Delamanid (DELTYBA); Hintergrund dieser Empfehlung sind der mangelnde wissenschaftliche Nachweis eines Kombinationseffektes beider Substanzen und auch die Möglichkeit einer synergistischen Verlängerung des QT-Intervalls. Diese Warnungen nehmen nicht Rücksicht auf die im individuellen Fall sehr schwierige Situation der Behandlung einer XDR-TB. Hier sollte die Möglichkeit der effektiven Behandlung nicht wegen Unverträglichkeitsreaktionen zurückgestellt werden. Die Empfehlung zum derzeitigen sequenziellen Gebrauch der beiden neuen Substanzen, d.h. bei einem Abstand von sechs Monaten zwischen der Behandlung mit Bedaquilin und Delamanid, berücksichtigt nicht die Prinzipien einer wirksamen Anti-TB-Behandlung und kann das Risiko einer Resistenzentwicklung erhöhen, wie es in Fallstudien schon beschrieben worden ist.

FOLGERUNG DES AUTORS: Der therapeutische Einsatz von Bedaquilin (SIR-

TURO) sollte über die bisherige zeitliche Grenze von 24 Wochen hinaus bei individuell betroffenen Patienten erfolgen. Auch die Kombination mit Delamanid (DELTYBA) sollte bei entsprechender Resistenzlage durchaus bei einzelnen Patienten erwogen werden. Beide Substanzen sind wertvolle Neuentwicklungen für die Behandlung der multiresistenten Tuberkulose und sollten dementsprechend rational und sinnvoll eingesetzt werden, wobei die dabei erhaltenen Daten unbedingt publiziert werden sollten.

1. Guglielmetti L
Europ Respir J 2017;49:DOI:10.1183

2. Kivia N, Khachatryan N.
www.msftb-symposium.org/files/4414/8941/4754/S.2

TB-Therapie: Ausreichende Serumkonzentrationen von INH bedeutsam für Sputumkonversion

Die Grundlage einer antituberkulösen Kombinationstherapie über sechs Monate besteht darin, eine Eradikation der nachgewiesenen Erreger zu erreichen und die Selektion von resistenten Mutanten zu verhindern. Die Bestimmung der kulturellen Sputumkonversion nach zwei Monaten und der Zeitraum bis zum Erreichen eines sterilen Sputums werden als wichtige Faktoren mit prognostischem Aussagewert für eine erfolgreiche Therapie bewertet. Aus Tierexperimenten und mathematischen Simulationen ist allerdings bekannt, dass die Variabilität der Medikamentenkonzentrationen am Infektionsort außerordentlich hoch ist und die Konversion erheblich beeinflussen kann.

In einer prospektiven Studie bei 100 Patienten in Südafrika mit einer Rifampicin-(EREMFAT u.a.) und Isoniazid (ISOZID)-sensiblen Tuberkulose wurden nach sieben- bis achtwöchiger Kombinationsbehandlung die pharmakokinetischen Parameter über acht Stunden bestimmt und gleichzeitig klinische Daten sowie Sputumkulturen erfasst. Sämtliche Patienten erhielten eine fixierte Dosismedikation, bestehend aus vier Tabletten täglich; eine Tablette enthielt 150 mg Rifampicin, 75 mg Isoniazid, 400 mg Pyrazinamid (PYRAZINAMID) und 275 mg Ethambutol (EMB FATOL u.a.), womit die übliche Standardtherapie gewährleistet war. Zwei Drittel der Patienten waren HIV1-infiziert, mit einer medianen CD4-Lymphozytenzahl von 233 pro

mm³. Etwa jeder zweite wies zu Beginn der Therapie pulmonale Kavernen auf und 66% der Patienten hatten ein mikroskopisch positives Sputum. Alle Patienten hatten positive Sputumkulturen vor Beginn der Behandlung. Nach zwei Monaten lag bei 77% der Patienten eine Sputumkonversion vor; zum Ende der Beobachtungszeit nach sechs Monaten ergaben sich ein Todesfall, drei Misserfolge und vier Rezidive. Hinsichtlich der Arzneistoff-Konzentrationen wiesen 26% der Patienten maximale Serumkonzentrationen von Rifampicin unter 8 mg/l auf sowie auch zu niedrige Werte von Pyrazinamid (≤ 35 mg/l) und Isoniazid (≤ 3 mg/l). Über 90% der Patienten hatten eine minimale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber Isoniazid von $< 0,4$ mg/l, gegen Rifampicin von $< 0,5$ mg/l und gegenüber Pyrazinamid lagen die entsprechenden Werte bei < 35 mg/l. Bei der Analyse der pharmakokinetischen Daten ergab sich eine negative Interaktion zwischen der Maximalkonzentration von Isoniazid und dem Quotienten aus C_{max}/MHK für Rifampicin hinsichtlich einer Sputum-Konversion zum Zeitpunkt zwei Monate nach Beginn der Therapie. Die Autoren fanden in ihren Analysen, dass bei einer Maximalkonzentration des Isoniazid von unter 4,6 mg/l und einer Rifampicin C_{max}/MHK unter 28 ein antagonistischer Effekt bezüglich der Sputumkonversion auftrat. Bei Patienten mit Isoniazid-Maximalkonzentrationen über 4,5 mg/l konnte eine erhöhte kulturelle Konversionsrate erreicht werden. Die mathematischen Modelle in dieser Studie zeigten keinen Zusammenhang zwischen niedrigen und hohen MHK-Werten und einer Sputum-Konversion.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei 100 südafrikanischen Patienten mit einer gesicherten sensiblen Tuberkulose und einem hohen Anteil von 66% gleichzeitiger HIV-Infektion wurde mittels intensiver pharmakokinetischer Bestimmungen ein Antagonismus zwischen niedrigen Isoniazid- (ISOZID) Konzentrationen und niedrigen pharmakodynamischen Daten für Rifampicin (EREMFAT u.a.) nachgewiesen. Insbesondere die niedrigen Isoniazid-Konzentrationen waren mit einer Verringerung der Sputum-Konversionsrate zwei Monate nach Beginn der Therapie verbunden. Es sollte überlegt werden, ob bei der antituberkulotischen Therapie ein Serumkonzentrations-Monitoring sinnvoll ist.

Rochwood N et al.
Clin Infect Dis 2017;64:1350-1351

Antibiotic Stewardship

Korrekte Antibiotikatherapie reduziert Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Wie weit Maßnahmen und Bemühungen um eine korrekte Antibiotikatherapie („Antibiotic Stewardship“) einen positiven Einfluss auf den Verlauf von hospitalisierten Patienten mit Infektionen hat, ist umstritten. Dieser Frage wurde in einer prospektiven Studie in 22 niederländischen Krankenhäusern erneut nachgegangen. Vor Beginn der Studie wurden fünf Qualitätsparameter evaluiert und als Grundlage für die Studienergebnisse angewandt. Bei diesen Qualitätskriterien handelte es sich um: 1. Verschreibung der empirischen Antibiotikatherapie auf der Basis der nationalen Leitlinien, 2. Entnahme von zwei Blutkulturen vor Beginn der Antibiotikatherapie, 3. Entnahme einer mikrobiologischen Kultur am Ort der Infektion, 4. Dokumentation eines antibiotischen Therapieplanes in der Krankenhausakte, 5. Wechsel von der intravenösen zur oralen Behandlung innerhalb von 72 Stunden und 6. Fokussierung der antibiotischen Therapie auf der Basis der mikrobiologischen Kulturresultate. Insgesamt 1.890 hospitalisierte Patienten, die nicht intensivmedizinisch behandelt wurden, nahmen an der Studie teil. Der primäre Studienendpunkt war die Dauer der Krankenhausbehandlung; sekundäre Endpunkte waren die Krankenhausletalität, eine intensivmedizinische Verlegung während des Krankenhausaufenthaltes und eine erneute Krankenseinweisung innerhalb von 30 Tagen. Dreiviertel der Infektionen waren ambulant erworben, das mittlere Lebensalter der Patienten lag bei 70 Jahren und 41% der Patienten wiesen bei der Krankenhausaufnahme positive Sepsiskriterien auf. Die Häufigkeit eines korrekten Antibiotikagebrauches bewegte sich innerhalb der sechs Qualitätsparameter zwischen 32% (i.v., oraler Wechsel) und 61% (Dokumentierung des antibiotischen Therapieplanes). Die mittlere Krankenhausedauer betrug 10,2 Tage für ambulant erworbene Infektionen und 11,9 Tage für nosokomial erworbene Infektionen. Bei den Patienten, bei denen die Qualitätsparameter in über 50% eingehalten wurden (56% der Patienten) kam es zu einer signifikanten Verminderung des Krankenhausaufenthaltes auf 10,1 Tage im Vergleich zu 11,2 Tagen bei den Patienten mit einem Qualitätskriterium von unter 50%. Besonders ein-

drucksvoll war das Qualitätskriterium „früher Wechsel von intravenöser zu oraler Therapie“, da bei diesen Patienten eine Verminderung des Krankenhausaufenthaltes auf 6,5 Tage versus 11,2 Tage erreicht werden konnte. Bei ambulant erworbenen Infektionen konnte durch eine Orientierung der Antibiotikatherapie an den nationalen Leitlinien ebenfalls eine Verminderung auf 8,8 versus 10,5 Tage erreicht werden. Keine Effekte wurden mittels „Antibiotic Stewardship“ erreicht bzgl. der Letalität, der Anzahl der Einweisungen in Intensivstationen oder auch der Wiedereinweisungen innerhalb von 30 Tagen nach der Entlassung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen holländischen Studie zum Effekt eines sogenannten „Antibiotic Stewardship“ orientiert an sechs Qualitätsparametern, konnte bei hospitalisierten Patienten außerhalb der Intensivstation gezeigt werden, dass zumindest bei ambulant erworbenen Infektionen die Einhaltung der Qualitätskriterien zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes beitragen kann. Insbesondere die frühzeitige Umsetzung von parenteraler auf orale Behandlung war effektiv.

Van den Bosch CMA et al.
J Antimicrob Chemother 2017;72:923-932

Welche Antibiotika gegen Cephalosporin-resistente Enterobakterien?

Die zunehmende Resistenz gegen Betaaktamantibiotika, insbesondere Drittgenerations-Cephalosporine, verursacht vermehrt therapeutische Probleme. Enterobakterien, wie Klebsiella pneumoniae, E.coli und Enterobacter Spezies mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen (3GCRES) haben dramatisch zugenommen und die Kenntnis von therapeutischen Alternativen ist von besonderer Bedeutung. Als Teil der Studie mit dem Namen Antibiotic Therapy Optimisation Study (ATHOS) wurden in sechs deutschen Universitätskliniken prospektiv zwischen Juni und Dezember 2014 bei mehr als 4.000 stationär eingewiesenen Patienten innerhalb von 72 Stunden nach der Krankenhausaufnahme rektale Abstriche oder Stuhlproben auf die Präsenz von resistenten Enterobakterien untersucht. Eingeschlossen wurden nur Erreger, die resistent waren gegenüber Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ceftazidim. Insgesamt

328 *E. coli*, 35 *Klebsiella* Spezies (davon 34 *Klebsiella pneumoniae*) und 16 Enterobacter Spezies (darunter 15 Enterobacter cloacae) waren letztlich für die Testung gegenüber Alternativ-Antibiotika verfügbar. Die Empfindlichkeitsdaten wurden ermittelt unter Berücksichtigung der neuesten EUCAST 2016 Grenzwerte. Die Ergebnisse zeigten, dass alle untersuchten Isolate sensibel waren gegenüber Meropenem und Ertapenem. Gegenüber Fluorchinolonen waren 128 von 328 *E. coli*-Stämmen resistent, hingegen nur acht von 35 *Klebsiella*-Stämmen und nur ein Enterobacter. Die Resistenzraten gegenüber Cotrimoxazol lagen bei über 70% mit Ausnahme von Enterobacter; die Ergebnisse mit Colistin und Fosfomycin zeigten eine hohe Aktivität beider Substanzen. 20% der untersuchten Isolate waren resistent gegenüber Chloramphenicol. Nur einer von 328 *E. coli*-Stämmen wies einen MHK-Wert gegen Amikacin von 16 mg/l auf und nur 33 von 328 *E. coli* sowie einer von 35 *Klebsiella*-Stämmen hatten eine MHK gegenüber Tobramycin von über 4 mg/l. Nitrofurantoin verfügte auf der Basis der EUCAST Grenzwerte (Urin) gegen *E. coli* noch über eine gute Aktivität, während 12 von 35 *Klebsiella*-Stämmen gegenüber dieser Substanz resistent waren. Gegenüber Tigecyclin konnten minimale Hemmkonzentrationen von über 2 mg/l (Resistenz) nur bei einem von 16 Enterobacter-Stämmen nachgewiesen werden, die übrigen *E. coli* und *Klebsiellen*-Isolate waren sensibel.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die vorgelegten Studienergebnisse geben Hinweise auf die Resistenzsituation von 3GCREB-Isolaten in Deutschland. Die erhaltenen Daten können eine Hilfestellung bei der Auswahl der optimalen Therapie gegenüber diesen problematischen Infektionserregern geben. Eine weitere kontinuierliche Überwachung der Resistenzentwicklung ist zwingend notwendig.

Mischnik A et al.
J Antimicrob Chemother 2017;72:1359-1363

Welche Therapiemöglichkeiten bei polyresistenten Acinetobacter baumannii-Infektionen?

Acinetobacter baumannii-Isolate sind in den letzten Jahren bei kritisch kranken Patienten zu beträchtlichen Problemen geworden mit Resistenzentwicklung nicht nur gegen Carbapeneme,

sondern auch gegenüber Polymyxin und Colistin. Eine therapeutische Möglichkeit zur Behandlung derartiger polyresistenter Acinetobacter-Stämme wurde in einer kleinen unkontrollierten Studie mit 19 Patienten beschrieben, in der bei nosokomialen Beatmungspneumonien eine dreifache Kombinationstherapie zu erstaunlichen Erfolgen führte.¹ Mittels eines in vitro-pharmakokinetischen Modells (Hollow-Fiber-Modell) wurde versucht, diese klinischen Daten experimentell zu imitieren und möglichst zu bestätigen.² Zwei unterschiedliche A. baumannii-Stämme von einem intensivmedizinisch behandelten thailändischen Patienten wurden in diesem Modell untersucht. Der erste Stamm war Polymyxin-sensibel, während der zweite Stamm hoch resistent gegenüber Polymyxin, Meropenem und Ampicillin/Sulbactam war. Die bei dem Patienten erhaltenen pharmakokinetischen Daten wurden in dem in vitro-Modell simuliert und ergaben in der Monotherapie keine Aktivität gegen den resistenten Stamm. Im Gegenteil wurde eine Zunahme der Resistenz erzeugt mit der üblichen Dosierung des Colistins. Auch die Einzeluntersuchungen mit Meropenem und Ampicillin/Sulbactam im gleichen Modell ergaben keine Aktivität. Gleichfalls waren auch Kombinationen aus zwei Substanzen nicht wirksam. Erst bei der Kombination von drei Substanzen, nämlich Polymyxin, Meropenem und Ampicillin/Sulbactam, wurde eine komplette Eradikation des hochresistenten Stammes in diesem Modell innerhalb von 72 Stunden erreicht.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese experimentelle Studie bestätigte die positiven, wenn auch quantitativ begrenzten klinischen Ergebnisse mit einer Dreifach-Kombination von Polymyxin B, Meropenem und Ampicillin/Sulbactam bei Infektionen mit polyresistenten Acinetobacter baumannii-Stämmen.

1. Qureshi ZA et al.
Clin Infect Dis 2015;60:1295-1303

2. Lenhard JR et al.
J Antimicrob Chemother 2017;72:1415-1420

Clostridium difficile-Infektionen: welche Antibiotika erhöhen das Risiko?

Die Häufigkeit von Infektionen durch *Clostridium difficile* nimmt seit Jahren kontinuierlich zu. Der Anstieg lässt sich in Europa, Nordamerika und anderen

Ländern nachweisen. Um dieser Herausforderung zu begegnen, haben vorbeugende Maßnahmen höchste Priorität. Darüber hinaus ist es notwendig, die Risikofaktoren klarer zu definieren, die zu einer *C. difficile*-Infektion beitragen. Die betroffenen Patienten haben überwiegend ein höheres Lebensalter, sie sind chronisch erkrankt und durch eine Antibiotikatherapie ist ihre physiologische Mikroflora beeinträchtigt. Vor allem hinsichtlich des Antibiotikagebrauchs gibt es zahlreiche Studien, die zeigen dass vor allem Clindamycin (SOBELIN u.a.) und Cephalosporine eine nosokomiale *C. difficile*-Infektion begünstigen. Im ambulanten Bereich besteht die deutlichste Korrelation neben diesen Antibiotika auch mit Fluorchinolonen.

Auf der Basis einer umfassenden Analyse der bisherigen Studien und Metaanalysen zur Frage der Antibiotikatherapie als Risikofaktor für *C. difficile*-Infektionen kommt eine Gruppe von erfahrenen Infektiologen aus mehreren europäischen Ländern zu dem Ergebnis, dass die Bedeutung der Cephalosporine offenbar überschätzt wird. Die vor einigen Jahren publizierte EUCLID-Studie zeigte, dass große Unterschiede in der Häufigkeit von *C. difficile*-Infektionen zwischen den europäischen Ländern bestehen. Berechnet man die Fälle pro 10.000 Betten und Tag ergibt sich für Bulgarien ein Wert von <1, für Finnland von >20, Deutschland liegt mit 11 Fällen dazwischen. Auch der Gebrauch von Cephalosporinen variiert in den europäischen Ländern erheblich: die definierten Tagesdosen (DDD) pro 1000 Einwohnern liegen zwischen 0,03 (Niederlande) und 7,4 (Griechenland). Allerdings ist keine Korrelation zwischen dem Gebrauch der Cephalosporine und der Häufigkeit von *C. difficile*-Infektionen erkennbar. In Schweden zum Beispiel werden Cephalosporine nur selten verordnet (0,2 DDD / 1000 Einwohner), Clostridien-Infektionen sind in diesem Land jedoch relativ häufig (13,3 Fälle / 10.000 Betten und Tag).

Wenn Cephalosporine durch Fluorchinolone, Carbapeneme oder andere β -Laktamantibiotika ersetzt werden, ist nicht mit einer deutlichen Reduktion der Risiken zu rechnen; im Gegenteil: die Verordnung von Fluorchinolonen ist mit einem deutlichen Selektionsdruck für bestimmte epidemische *C. difficile*-Klone verbunden. Die effektivsten Maßnahmen zur Reduktion des Risikos bestehen in einer rationalen Antibiotikatherapie, d.h. Einsatz nur bei klar definierten Indikationen, einer Verkürzung

der Behandlungsdauer und der Förderung von Infektionskontrollmaßnahmen. Der Ausschluss einer bestimmten Antibiotikaklasse führt zu einer geringeren Behandlungsdiversität, die wiederum die Resistenzentwicklung fördern kann.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Bemühungen um eine Eindämmung der *C. difficile*-Infektionen stellt eine Herausforderung auf mehreren Ebenen dar. Hygienemaßnahmen haben höchste Priorität, um eine Übertragung zu verhindern. Während in früheren Studien und Metaanalysen die Cephalosporine als ein erheblicher Risikofaktor für die *C. difficile*-Infektion identifiziert wurden, bestehen aufgrund neuerer Auswertungen begründete Zweifel an dieser Einschätzung. Bedeutsamer als die Restriktion einer Antibiotikagruppe ist die Reduktion des Antibiotikagebrauchs insgesamt, unter anderem auch durch eine Beschränkung der Behandlungsdauer.

Wilcox, M.H. et al.
J Antimicrob Chemother 2017; 72:1-18

Mittel der Wahl

Alternativ-Therapie der Lues mit Doxycyclin

In Deutschland ist es in den letzten Jahren zu einem erheblichen Anstieg der Syphilis-Fälle gekommen. Während zwischen den Jahren 2004 und 2008 die Meldezahlen für Syphilis sich auf einem Niveau zwischen 3.000 und 3.500 pro Jahr stabilisierten, sind dem Robert Koch-Institut im Jahr 2015 6.834 Syphilis-Fälle gemeldet worden.¹ Die Standardtherapie der Lues I und II sowie der nicht länger als ein Jahr bestehenden latenten Lues besteht üblicherweise aus der Gabe eines Depot-Penicillins, wie Benzathin-Benzylpenicillin (TARDOCILIN u. a.) in einer Dosis von 2,4 Millionen Einheiten intramuskulär. Bei Lues III und Neurosyphilis wird in Deutschland in der Klinik wässriges Penicillin G-Natrium intravenös in einer Dosierung von täglich 10 bis 20 Millionen Einheiten in zwei Einzelgaben über 14 Tage verabreicht. Bei Penicillin-Allergie und auch bei Verweigerung der intramuskulären Gabe kommen als Alternativen parenteral Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.) oder oral Doxycyclin (DOXYCYCLIN-RATIOPHARM u. a.) in Betracht. Die Datenlage zur Effektivität von Doxycyclin ist jedoch begrenzt und nicht einheitlich. Eine neuere Studie aus Shanghai untersuchte daher retrospektiv in den Jahren 2011 bis 2014 insgesamt 163 Patienten mit einer serologisch gesicher-

ten Syphilis hinsichtlich der Wirksamkeit von Doxycyclin. 118 Patienten konnten über 12 Monate kontrolliert werden; das mediane Alter dieser Patienten betrug 48 Jahre, 56,9% waren Männer, 5,9% waren homosexuelle Patienten und 1,7% waren HIV-positiv. 54,2% der Patienten hatten eine sekundäre Syphilis, 5,9% eine primäre, 19,5% eine früh-latente und 20,3% eine spät-latente Lues. 94 der 118 Patienten (79,7%) erhielten Doxycyclin in einer Dosis von 2x100 mg oral für 14 Tage zur Behandlung der frühen Lues-Stadien und 24 (20,3%) der Patienten wurden mit 2x100 mg Doxycyclin über 28 Tage gegen eine spät-latente Syphilis therapiert. Bei sämtlichen Patienten sistierten die klinischen Symptome bis zum Ende der 12-monatigen Beobachtungszeit. Ein Abfall der serologischen Titer vor Beginn der Therapie bis zum Ende der 12-monatigen Studie um mindestens vier Titer-Stufen erfolgte bei 92,4% der 118 Patienten mit kompletten Daten. Die positiven serologischen Ergebnisse

verteilten sich entsprechend dem jeweiligen Stadium der Erkrankung mit 100% bei der primären Syphilis, zu 96,9% bei der sekundären Syphilis, zu 91,3% bei der früh-latenten Syphilis und zu 79,2% bei Patienten mit einer spät-latenten Lues.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser unizentrischen Studie müssen wegen ihrer retrospektiven Auswertung und dem Fehlen einer Kontrollgruppe mit der Standardtherapie mit einem Penicillin zurückhaltend interpretiert werden. Dennoch konnte gezeigt werden, dass nicht nur in den frühen Stadien der Lues, sondern auch im spät-latenten Stadium mit Doxycyclin (DOXYCYCLIN-RATIOPHARM u. a.) in einer Dosis von 2x100 mg täglich über zwei bzw. vier Wochen sehr günstige Ergebnisse erreicht werden.

1. RKI/Epidemiolog Bulletin 50/2016:547-560
2. Dai T et al.
Antimicrob Agents Chemother 2017;
61:e01092-16

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