

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

SEPTEMBER/OKTOBER 2017 - 38. JAHRGANG

Übersicht

Tuberkulosetherapie 2017

Im Jahr 2015 erkrankten weltweit mehr als zehn Millionen Menschen an Tuberkulose, was einem geringen Rückgang gegenüber dem Vorjahr entspricht. Mehr als die Hälfte der Fälle traten in vier asiatischen (Indien, Pakistan, Indonesien, China) und zwei afrikanischen Staaten (Nigeria, Südafrika) auf. Etwa 1,4 Millionen Menschen verstarben 2015 an der Infektion. Damit hat sich die Anzahl der Todesfälle seit dem Jahr 2000 zwar um 22% verringert, die Tuberkulose bleibt jedoch die Infektionskrankheit, die weltweit am meisten Todesfälle verursacht.

In Deutschland sind die Erkrankungszahlen bei Betrachtung über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich rückläufig, aktuell erfolgte jedoch eine Umkehr des Trends. Nach den Mitteilungen des RKI (Robert Koch-Institut) erkrankten 2016 in Deutschland 5.915 Menschen an Tuberkulose (2015: 5.852 Fälle). Die Zahlen sind deutlich höher als in den Jahren zuvor (2014: 4.526 Fälle).¹ Tuberkulose bleibt damit hierzulande eine seltene Erkrankung, als eine mögliche Differentialdiagnose muss sie aber stets berücksichtigt werden.²

Im Juni 2017 wurde eine neue Leitlinie (S2k – Konsens-basiert) „Tuberkulose im Erwachsenenalter“ – zur Diagnostik und Therapie einschließlich Chemoprävention und -prophylaxe publiziert.³ Damit stehen aktualisierte ausführliche Informationen zur Verfügung, die von Vertretern der jeweiligen Fachgesellschaften erarbeitet wurden. Ausführlicher als in früheren Empfehlungen werden Patienten-Versorgungsaspekte, die Labor diagnostik und das therapeutische Medikamenten-Management dargestellt. Auch die Kapitel zu Mehrfachresistenzen, HIV-Koinfektionen und zu Arzneimitteln für die Tuberkulosetherapie werden eingehender beschrieben. Die zur Therapie benutzten Wirkstoffe werden

Inhalt

5-2017

Übersicht

- Tuberkulosetherapie 2017 Seite 41-44
- Neue Daten zur Rifampicin-Resistenz Seite 44
- Pyrazinamid Pharmakokinetik Seite 44-45

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (16)

- Bakterientypisierung Seite 43

Neueinführung

- Symtuza Seite 45-46

Influenza-Vakzination

- Empfehlungen 2017/2018 Seite 46-47
- Wirksamkeit 2015/2016 Seite 47
- Wiederholte Impfung effektiv Seite 47

Resistenz

- Linezolid – kaum Resistenzen Seite 47-48

Antibiotic Stewardship

- Sepsis-Therapie von Oxacillin-sensiblen *S. aureus* Seite 48-49
- Welche Therapie bei infizierten kardiologischen Implantaten Seite 49
- Antibiotika bei unkomplizierten Hautabszessen notwendig? Seite 49-50

Nebenwirkungen

- Colistin: Pulmonale Toxizität? Seite 50

jetzt als „Medikamente der Standardtherapie“ (früher: Erstrangmedikamente) und Medikamente der Nicht-Standardtherapie (früher: Zweitrangmedikamente) bezeichnet.³

Standardtherapie: Initialphase und Kontinuitätsphase

Die Grundprinzipien der Standardtherapie der unkomplizierten Tuberkulose haben sich nicht geändert. Für Patienten ohne Risikofaktoren wird eine initiale Vierfachtherapie mit Isoniazid (INH; ISOZID u.a.), Rifampicin (RMP; EREMFAT u.a.), Pyrazinamid (PZA; PYRAFAT) und Ethambutol (EMB; MYAMBUTOL u.a.), für zwei Monate empfohlen. In der anschließenden Kontinuitätsphase der Therapie sollen INH und RMP über wei-

tere vier Monate verabreicht werden. Die Einnahme der Medikamente erfolgt gleichzeitig auf nüchternen Magen oder – bei schlechter Verträglichkeit – nach einem leichten fettarmen Frühstück. Bei ausgedehnter kaverner Lungen tuberkulose kann eine Gesamtdauer von neun Monaten Behandlung auch bei nachgewiesener Empfindlichkeit des Erregers angezeigt sein, um das erhöhte Risiko eines Rezidivs zu reduzieren. In diesen Fällen wird nach der Initialphase von zwei Monaten für einen Monat eine Dreierkombination (INH, RMP, PZA) verabreicht und anschließend die Phase mit einer INH / RMP-Behandlung um zwei Monate verlängert.

Eine initiale Dreifachtherapie mit INH, RMP und PZA wird generell nicht empfohlen. Im Fall einer unerkannten

TABELLE 1: Therapieempfehlung bei Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einem Wirkstoff der Standardtherapie

Monoresistenz oder Unverträglichkeit	Initialphase	Kontinuitätsphase	Therapiedauer (Gesamt)
Rifampicin ¹	2 Monate INH, PZA, EMB, FC ²	10-18 Monate INH, EMB, FC ²	12 – 20 Monate
Isoniazid	2 Monate RMP, PZA, EMB, FC ²	4 – 7 Monate RMP, EMB, FC ²	6 - 9 Monate
Pyrazinamid	2 Monate INH, RMP, EMB, (FC ^{2,3})	7 Monate INH, RMP	9 Monate
Ethambutol ⁴	2 Monate INH, RMP, PZA, (FC ^{2,3})	4 Monate INH, RMP	6 Monate

¹ Empfehlung gilt nur bei Unverträglichkeit, eine RMP-Monoresistenz wird wie eine MDR-Tuberkulose behandelt
² Fluorchinolone; Moxifloxacin (400 mg/Tag) oder Levofloxacin (750 - 1000 mg / Tag; 15 mg/kg KG). cave: Moxifloxacin-Spiegel werden durch Rifampicin erniedrigt (Spiegelbestimmung empfohlen!).
³ zusätzlich Moxifloxacin oder Levofloxacin bei ausgedehnter Erkrankung
⁴ betrifft nur Unverträglichkeiten, Monoresistenzen treten praktisch nicht auf

INH-Resistenz entspricht dies praktisch einer RMP-Monotherapie und ist mit einem hohen Risiko einer Resistenzentwicklung verbunden. PZA ist unwirksam im nicht-sauren pH-Milieu. Sein Wirkungsoptimum liegt bei pH 5,5 - es wirkt damit bevorzugt in nekrotischem Gewebe und intrazellulär. In einigen anderen internationalen Leitlinien wird durchaus eine Dreifachkombination unter Verzicht auf EMB empfohlen, wenn die Empfindlichkeit des Erregers gegenüber den anderen drei Wirkstoffen nachgewiesen ist. Die WHO sieht dies jedoch wegen der Gefahr falscher Ergebnisse bei der PZA-Resistenzprüfung nicht vor.

Therapie bei Resistenz oder Unverträglichkeit eines Wirkstoffs

Die sechsmonatige Standardtherapie setzt zwingend voraus, dass vier Wirkstoffe zum Einsatz kommen. Bei Unverträglichkeit oder einer Monoresistenz gegenüber einem Medikament muss die Kombinationstherapie angepasst werden. In diesen Fällen kommt den Fluorchinolonen (FC) Moxifloxacin (AVALOX u.a.)

oder Levofloxacin (TAVANIC u.a.) eine große Bedeutung zu (Tabelle 1).

In einer aktuell publizierten Studie aus Indien, Moldawien und Südafrika wurden die Daten von insgesamt 834 Tuberkulosepatienten ausgewertet, bei denen ein Verdacht auf eine Infektion mit resistenten Mykobakterien bestand. Die mikrobiologische Untersuchung erbrachte folgende Ergebnisse:

- 34%: empfindlich gegenüber allen getesteten Wirkstoffen,
- 6%: Resistenz gegenüber einem Wirkstoff,
- 18%: MDR (Resistenz gegen INH und RMP),
- 34%: prä-XDR (Resistenz gegenüber INH, RMP sowie einem injizierbaren Wirkstoff der nicht-Standardtherapie oder einem FC),
- 7%: XDR (Resistenz gegen INH, RMP, sowie einem injizierbaren Wirkstoff der nicht-Standardtherapie und einem FC). Die detaillierte statistische Auswertung zeigte, dass die Behandlung mit Moxifloxacin oder Levo-

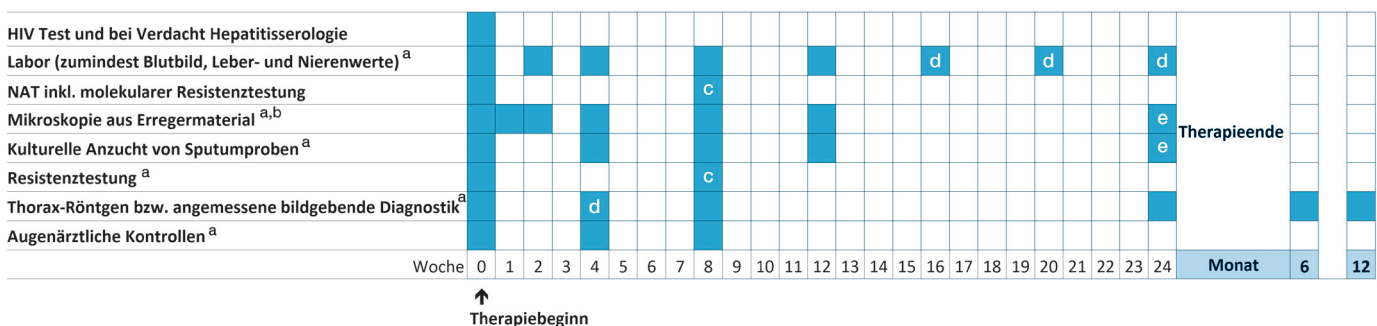
floxacin zu einer etwa 50%igen Reduktion der Letalität führte. Dieser Effekt bestand im Vergleich zu jenen Patienten, die entweder kein Fluorchinolon erhalten hatten oder mit einem älteren Fluorchinolon, wie Ciprofloxacin (CIROBAY u.a.) oder Ofloxacin (TARIVID u.a.), behandelt worden waren.⁴

Diagnostik

In den vergangenen Jahren wurden die molekularbiologische Erregerdiagnostik und Empfindlichkeitsprüfung validiert; diese haben dadurch einen höheren Stellenwert erlangt. Die zeitnahe Bestimmung von Resistenzen ist eine wichtige Voraussetzung für eine effiziente Behandlung.

Die Verlaufsdiagnostik während der Therapie wurde im Vergleich zu früheren Empfehlungen in der aktuellen Leitlinie vereinfacht. Die Intervalle für die notwendigen Untersuchungen können der Abbildung 1 entnommen werden.

Abbildung 1: Verlaufskontrollen unter Standardtherapie der Lungentuberkulose³



NAT = Nukleinsäure amplifizierender Test (z.B. PCR)
 a) zusätzliche Untersuchung abhängig vom Verlauf
 b) zusätzliche Sputumuntersuchungen vor Entisolierung (3 negative mikroskopische Sputumproben gefordert)
 c) zusätzliche Resistenztestung nach 2–3 Monaten Therapie bei zu diesem Zeitpunkt noch positiver Sputumkultur
 d) bei unkompliziertem Verlauf kann auf diese Diagnostik verzichtet werden
 e) beim überwiegenden Anteil der Patienten aufgrund fehlender Sputumproduktion nicht möglich

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (16)

Bakterientypisierung – phänotypische Methoden

Die Klassifikation von Mikroorganismen wie Bakterien unterliegt strengen taxonomischen Regeln. Beginnend beim Überbegriff Bakterien (Domäne oder „superkingdom“) absteigend über Phylum, Klasse, Ordnung, Familie, Gattung bis zur Spezies- oder Subspeziesebene (z.B. *Bacteria*; *Proteobacteria*; *Gammaproteobacteria*; *Enterobacterales*; *Enterobacteriaceae*; *Klebsiella*; *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae* oder *Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae*). Allerdings ist seit langem bekannt, dass die Speziesebene nicht ausreicht, um epidemiologische Zusammenhänge beispielsweise bei Erregerausbrüchen im Krankenhaus aufzuklären. Aus diesem Grund wurden für wichtige Erreger Typisierungsmethoden entwickelt, um weitere Differenzierungen innerhalb einer Spezies zu ermöglichen. Bei *Pseudomonas aeruginosa* wurde die Eigenschaft, Bakteriozine (antimikrobiell wirksame Substanzen, die andere Stämme derselben Bakterienart abtöten, bei *P. aeruginosa* werden diese Pyocine genannt) zu produzieren, bereits 1964 bei epidemiologischen Studien genutzt.^{1,2,3}

Eine zweite Möglichkeit besteht in der Serotypisierung von Oberflächen- und Geißelantigenen (O- und H-Antigene) der bakteriellen Zellwand. Beispiele für die Serotypisierung unterschiedlicher Bakterienarten sind *P. aeruginosa* oder *Escherichia coli*.^{4,5,6,7,8} Bei der Spezies *E. coli* haben die Serotypen O157:H7 bzw. O104:H4 mit der Fähigkeit Shiga-Toxin zu bilden mit dem Krankheitsbild hämolytisch-urämisches Syndrom anlässlich eines Ausbruchs im Jahre 2011 in Deutschland mediale Aufmerksamkeit erlangt.^{9,10} Die Identifikation von Salmonellen beruht auf der Serotypisierung. Diese spielt hier eine besondere Rolle, da aus taxonomischer Systematik heraus enteropathogene Salmonellenarten als *Salmonella enterica subsp. enterica* bezeichnet werden und erst die Bestimmung der O- und H-Antigene (Serovar) zur korrekten Klassifikation führt. Ein Beispiel ist *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium*, meist trivial im mikrobiologischen Befund „*Salmonella Typhimurium*“

genannt. Somit eignet sich die Bestimmung von Serovaren bei Salmonellen nicht für epidemiologische Untersuchungen. Daher wird eine weitere Typisierungsmethode verwendet. Dazu wird die Eigenschaft von Bakteriophagen genutzt, Bakterien in spezifischer Weise zu lysieren. Dies wird nicht nur zur Typisierung von Salmonellen, sondern beispielsweise auch bei *P. aeruginosa* eingesetzt.^{11,12} Werden zur Typisierung von Stämmen phänotypische Methoden, wie zuvor beschrieben, angewandt, zeigt sich allerdings, dass in Abhängigkeit vom Verfahren unterschiedliche Cluster gebildet werden. Bei der Analyse von 57 *P. aeruginosa*-Stämmen mittels Sero- und Pyocin-Typisierung gehörten 10 Stämme mit dem Pyocin-subtyp 1(a) beispielsweise 5 (von 10) Serotypen an.⁵ Damit wird eine Interpretation epidemiologischer Daten hinsichtlich der Detektion von Zusammenhängen willkürlich. Es stellt sich die Frage, ob zuerst Typisierung mit Methode A, dann Subtypisierung mit Methode B oder umgekehrt? Beide Vorgehensweisen werden unterschiedliche Ergebnisse produzieren.

Eine neue Methode zur Typisierung von Bakterien beruht auf der Verwendung massenspektrometrischer Analysen (MALDI-TOF MS: matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight). Diese Massenspektrometer werden bereits in vielen Laboratorien zur schnellen Identifikation von Bakterien und Pilzen routinemäßig eingesetzt. Bei Interpretation der Spektren durch speziell entwickelte Software lassen sich MRSA-Stämme in Gruppen fassen, die auch klonalen Komplexen (basierend auf genetischer Analyse) entsprechen.^{13,14} Damit stünde hier eine schnelle und kostengünstige Methode zur Verfügung, zeitnah epidemiologische Zusammenhänge zu analysieren.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (16)“).

Kontrollen der bakteriologischen Befunde sollten bei Lungentuberkulosen bis zur mikroskopischen Konversion des Sputums durchgeführt werden, damit die Infektiosität beurteilt werden kann. Erneute kulturelle Untersuchungen sollten jeweils nach vier, acht und 12 Wochen erfolgen. Zur Dokumentation des Therapieerfolges sollte eine kulturelle Sputumkonversion am Ende der Initialphase und in der Kontinuitätsphase gegen Ende der Therapie nachgewiesen werden. Bevor die Isolierung aufgehoben werden kann, werden drei negative mikroskopische Sputumproben gefordert. Eine invasive Materialgewinnung (z.B. Bronchoskopie) ist bei Patienten, die kein Sputum mehr produzieren können, nicht erforderlich. Werden nach acht oder 12 Wochen noch Erreger kulturell nachgewiesen, soll eine erneute Empfindlichkeitsprüfung erfolgen. Wenn der Verlauf der Erkrankung nicht den Erwartungen entspricht, sind erneute mikrobiologische Untersuchungen angezeigt.

Resistenz

Resistenzen gegen Tuberkulosemedikamente sind ein zunehmendes Problem. Im Jahr 2015 waren weltweit geschätzt 480.000 Tuberkulosen multiresistent (MDR-TB) und 100.000 Rifampicin-resistent. Nur einer von fünf dieser Patienten hatte Zugang zu einer adäquaten Behandlung.

In Deutschland ist der Anteil der MDR-Tuberkulosen auf niedrigem Niveau stabil, die Behandlungserfolge liegen jedoch auch in Deutschland weit unter dem angestrebten Ziel von 70%. Daher werden in der aktuellen Leitlinie die Themen Mehrfachresistenzen und Verträglichkeit der Antituberkulotika in eigenen Kapiteln ausführlich dargestellt.

Spiegelbestimmung der Therapeutika

Wegen ihres Potenzials zur Verbesserung des Therapieerfolges und zur Vermeidung von Resistenzen wird die Anwendung von Spiegelbestimmungen (the-

rapeutic drug monitoring, TDM) in den folgenden Situationen empfohlen:

- bei fraglicher Adhärenz,
- nach 2 - 3 Monaten Therapie bei Verdacht auf Therapieversagen,
- bei der Behandlung multiresistenter Tuberkulose,
- bei HIV-TB-Koinfektion,
- bei Risiken für Aufnahmestörungen oder medikamentösen Interaktionen (z. B. Niereninsuffizienz, Dialyse- und Peritonealdialysepatienten, kritisch kranken Patienten oder bei Diabetes mellitus)
- und bei erhöhtem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z. B. Hepatotoxizität).

HIV-TB-Koinfektion

Eine HIV-Infektion begünstigt die Entwicklung einer Tuberkulose. Das Risiko ist bis zu 30-fach erhöht. Ein HIV-Test soll daher allen Patienten bei Erstdiagnose einer Tuberkulose angeboten werden. Da

sowohl die Behandlung der Tuberkulose als auch die antiretrovirale Therapie mit Arzneistoffkombinationen erfolgen, ergeben sich eine Reihe von Problemen. Die Wechselwirkungen der antiviralen Wirkstoffe mit den Medikamenten gegen die Tuberkulose führen für einzelne Substanzen beider Gruppen zu erheblichen Veränderungen der Pharmakokinetik. Die Steuerung der Wirkspiegel der Arzneistoffe ist am besten durch ein Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) gewährleistet. Die antiretrovirale Therapie (ART) sollte zeitnah nach dem Beginn der Tuberkulosetherapie gestartet werden (zwei bis vier Wochen nach Beginn der Tuberkulosetherapie). Ein Überlebensvorteil zeigte sich deutlicher bei HIV-Patienten mit schlechtem Immunstatus.

Es ist bekannt, dass sich unter antituberkulotischer Therapie die Symptome oder radiologischen Zeichen der Tuberkulose durch immunologische Effekte zunächst verschlechtern können. Ist dies nach Beginn der ART der Fall, wird es als Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) bezeichnet.⁵ Die Ursache für IRIS ist eine überschießende Immunreaktion gegen *Mycobacterium tuberculosis*-Antigene, die durch die Erholung des Immunsystems nach Beginn der ART verursacht wird. Es resultiert eine vorübergehende, schwere systemische oder lokalisierte Immunreaktion. Abhängig von der zeitlichen Abfolge kann die paradoxe von der demaskierenden Form des IRIS unterschieden werden. Beim paradoxen IRIS wird die Tuberkulose zunächst behandelt und es kommt zu einer Besserung oder Stabilisierung unter Therapie. Nach Beginn der ART kommt es zu neuen Symptomen oder einem Wiederauftreten bzw. einer Verschlechterung der zunächst gebesserten Zeichen der Tuberkulose.

Beim demaskierenden IRIS tritt eine zuvor unerkannte, subklinische Tuberkulose durch die Erholung des Immunsystems nach ART als Erkrankung in Erscheinung. Dabei kann es sich neben Tuberkulose auch um nichttuberkulöse Mykobakterien, andere Infektionen oder andere Erkrankungen handeln.

ZUSAMMENFASSUNG: In Deutschland ist die Tuberkulose mit ca. 6.000 Erkrankungen pro Jahr selten, sie muss differentialdiagnostisch jedoch unbedingt berücksichtigt werden. Bei der Standardtherapie kommen unverändert Isoniazid (INH; ISOZID u.a.), Rifampicin (RMP; EREMFAT u.a.) Pyrazinamid (PZA;

PYRAFAT) und Ethambutol (EMB; MY-AMBTOL u.a.) zum Einsatz. Die Dauer der Therapie beträgt zwei (Initialphase) plus vier Monate (Kontinuitätsphase). Global gesehen bereitet die Zunahme der Resistenz erhebliche Probleme. Die neue Leitlinie stellt bei vielen Fragen im Zusammenhang mit der Diagnostik, Therapie und anderen Aspekten eine wichtige Informationsquelle dar.

1. Fiebig L, Hauer B
Epid Bull 2017;11/12:99-100
2. Horsburgh CR et al.
N Engl J Med 2015; 373:2149-2160
3. Schaberg T et al.
Pneumologie 2017; 71:325-397
4. Seifert M et al.
Clin Inf Dis 2017; 65: 772-778
5. Uthman OA et al.
Ann Intern Med 2015; 163: 32-39

Wie rasch entwickelt sich Resistenz bei einer Rifampicin-Monotherapie?

Resistente Mykobakterien können von einem Patienten zu einer anderen Person weitergegeben werden, aber die Weitergabe der genetischen Resistenz-Information von einer Bakterienzelle auf eine andere ist nicht möglich. In einer Population von *M. tuberculosis*-Bakterien finden sich sehr wenige resistente Erreger, sie können jedoch zu der vorherrschenden Population werden, wenn die empfindlichen Erreger durch die Therapie beseitigt werden. Durch die Kombination mehrerer Substanzen gelingt es, diesem Problem zu begegnen. Wenn sich während der Behandlung „Resistenz entwickelt“, wird meist die mangelnde Compliance des Patienten dafür als Erklärung herangezogen. Ebenso wichtig scheint aber auch die individuelle Variabilität der pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirkstoffe zu sein. Unterschiede in der Bioverfügbarkeit, im Metabolismus und in der Verteilung der Substanzen können für subinhibitorische Konzentrationen verantwortlich sein, also für Phasen, in denen trotz der Gabe mehrerer Medikamente nur ein Stoff zur Wirkung kommt und dann Resistenz induziert wird. Unklar ist, wie rasch eine klinisch relevante Situation entstehen kann, in der zum Beispiel mehr als 1% Erreger im Sputum Resistenz gegen Rifampicin (EREMFAT u.a.) aufweisen können.

In Südafrika wurden 14 neu diagnostizierte Tuberkulose-Patienten nur mit Rifampicin in einer Standarddosis von 10

mg/kg Körpergewicht für zwei Wochen behandelt. Anschließend erhielten sie die übliche Kombinationstherapie. Sputum wurde täglich während der zweiwöchigen Monotherapie untersucht und die Anzahl der Bakterien sowie die Häufigkeit der Mutationen bestimmt. Ausgehend von den Daten wurde mit Hilfe eines statistischen Modells auf längere Zeitspannen extrapoliert. Erwartungsgemäß ging die Bakterienzahl innerhalb von 14 Tagen von 5,6 auf 4,9 log¹⁰ CFU zurück. Die Mutationsfrequenz stieg von 0,049 x 10⁻⁷ mehr als 1000-fach auf 77,6 x 10⁻⁷. Die Berechnungen zeigten, dass nach etwa zwei Monaten Therapie mit einer Sputumkonversion gerechnet werden könnte, wenn es nicht zu einer Selektion der resistenten Erreger käme. Allerdings wären bereits nach einem Monat 1% der verbliebenen Erreger resistent und würden anschließend einen Therapieerfolg verhindern.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Während einer 14-tägigen Monotherapie mit Rifampicin (EREMFAT u.a.) nahmen resistente Mykobakterien im Sputum von Tuberkulose-Patienten rasch zu. Berechnungen zeigten, dass nach 30 Tagen eine kritische Zahl von 1% Resistenz erreicht würde. Die Ergebnisse belegen die Bedeutung der ununterbrochenen Gabe einer Kombinationstherapie.

Kayigire XA et al.
Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e02220-16

Pyrazinamid – neue Daten zur Pharmakokinetik

Pyrazinamid (PYRAFAT u.a.) ist ein wichtiger Bestandteil in der Initialphase der Tuberkulosetherapie. Die Wirkung erstreckt sich bevorzugt auf Persistier, also Mykobakterien, die sich nicht teilen. Pyrazinamid trägt zu einer Verkürzung der Gesamttherapiedauer bei. Es wirkt im sauren Milieu, das im tuberkulösen nekrotischen Gewebe durch Produktion von Milchsäure der inflammatorischen Zellen entsteht. Pyrazinamid diffundiert passiv in die Bakterienzelle und wird dort durch eine Amidase in die eigentliche Wirkform, die Pyrazincarbonsäure, umgewandelt. Die dadurch ausgelösten intrazellulären Veränderungen sind noch nicht im Detail geklärt, unter anderem bindet die Pyrazincarbonsäure an ribosomale Proteine.¹ In resistenten Erregern ist die Aktivierung zur Carbonsäure reduziert.

In mehreren aktuellen Veröffentlichungen wird die Frage der optimalen

Dosierung angesprochen. Die übliche Standarddosis beträgt 25 mg/kg Körpergewicht, bei MDR-Tuberkulose werden höhere Dosen von 30 bis 40 mg/kg empfohlen. Bei 72 Patienten wurde in Saudi Arabien nach einer mittleren Dosierung von 22,7 mg/kg KG die Pharmakokinetik untersucht. Die Spitzenkonzentrationen im Plasma zeigten eine hohe Variabilität von 16 bis 54 mg/l (im Mittel 30,8 mg/l). Die AUC-Werte lagen im Mittel bei $307 \pm 83 \text{ mg} \times \text{h/l}$. Frühere Studien hatten gezeigt, dass maximale Plasmakonzentrationen von $>35 \text{ mg/l}$ und AUC-Werte von $>363 \text{ mg} \times \text{h/l}$ angestrebt werden sollten, um einen möglichst hohen Therapieerfolg zu erreichen. Nach Berechnungen der Autoren aus Saudi Arabien und USA wären Dosierungen von 30 bis 40 mg/kg notwendig, um bei $>90\%$ der Patienten die angestrebten Werte zu erreichen. Legt man als Zielparame- ter den Quotient AUC/MHK $>11,3$ fest, liegen die berechneten optimalen Dosierungen bei $>80 \text{ mg/kg}$.²

Die Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen und hepatotoxischen Reaktionen sind nicht eindeutig bekannt, allerdings gibt es unter toxikologischen Aspekten deutliche Bedenken bei Dosierungen über 50 mg/kg KG. Durch Aktivität der Xanthinoxidase entstehen hydroxylierte Metaboliten, die ein hepatotoxisches Potenzial besitzen. Patientendaten deuten darauf hin, dass die Hepatotoxizität von Pyrazinamid hauptsächlich durch die Pyrazincarbonsäure und den 5-Hydroxymetaboliten der Säure hervorgerufen wird.³

In Südafrika wurde die Pharmakokinetik von Pyrazinamid bei 61 Patienten mit HIV-TB-Koinfektion mehrfach an den Tagen 1, 8, 15 und 29 der Standardtherapie bestimmt. Innerhalb der vier Wochen nahm die Clearance für Pyrazinamid um 14% zu. Insbesondere bei den Patienten mit niedrigem Körpergewicht von 30 bis 37 kg und 38 bis 54 kg wurden die angestrebten AUC-Werte von $>363 \text{ mg} \times \text{h/l}$ mit den Dosierungen von 800 mg und 1200 mg meist nicht erreicht. Die Autoren empfehlen bei diesen Patienten die Dosierung um 400 mg täglich zu erhöhen. Bei Patienten mit höherem Körpergewicht, die mit 1600 oder 2000 mg behandelt wurden, waren die Resultate günstiger.⁴

Pyrazinamid erreicht hohe Konzentrationen im Lungengewebe. Bei acht Patienten mit resistenter Tuberkulose (Isoniazid, MDR oder XDR), die sich zusätzlich einer Lungenoperation unterziehen mussten, wurden die Konzentrationen

im Gewebe per Mikrodilution gemessen. Der pH-Wert in den nekrotischen Gewebeprobe lag bei $\leq 5,5$. Die Serumkonzentration zum Zeitpunkt der Resektion betrug 28 mg/l und im Lungengewebe wurden 21 mg/l gemessen (Medianwerte). Das Verhältnis der Konzentrationen im Serum und Gewebe wurde mit 0,77 berechnet (Bereich: 0,54 bis 0,93).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Pyrazinamid (PYRAFAT u.a.) ist ein wesentlicher Bestandteil der Tuberkulose-therapie während der Initialphase. In mehreren Untersuchungen wurde festgestellt, dass die empfohlene Dosierung von 25 mg/kg KG häufig nicht zu ausreichenden Spiegeln führt. Insbesondere Patienten mit niedrigem Körpergewicht scheinen höhere Dosierungen zu benötigen. Dabei muss allerdings das Risiko für hepatotoxische Wirkungen beachtet werden. Die Penetration des Wirkstoffs ins Lungengewebe ist gut. Im nekrotischen Gewebe mit pH-Werten von 5,5 oder niedriger wurden im Mittel etwa 77% der korrespondierenden Serumkonzentrationen erreicht.

1. Shi W et al. Science 2011; 333:1630-1632
2. Alsultan A et al. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e02625-16
3. Shih T-Y et al. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:1685-1690
4. Chirehwa MT et al. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e00490-17
5. Kempker RR et al., Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e00226-17

Neueinführung

Darunavir in Kombination mit anderen Wirkstoffen als Eintabletten-Präparat

Der Proteaseinhibitor Darunavir (PREZISTA) hat sich seit seiner Einführung im Jahr 2007 als ein wirksames und gut verträgliches Arzneimittel zur antiretroviralen Behandlung bewährt (vgl. Heft 2/2007, www.infektio.de, Rubrik: Antiinfektiva / Neueinführungen). Ursprünglich lautete die Standarddosierung zweimal täglich 600 mg zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (NORVIR u.a.) zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften. In höherer Dosierung von 800 mg kann es jedoch auch einmal täglich gegeben werden. In der Artemis-Studie wurden nach 48 Wochen Therapie mit Darunavir/r bei 84% der Patienten HIV-RNA-Kopien von $<50 / \text{ml}$

gemessen, in der Vergleichsgruppe mit Lopinavir/r (KALETRA) wurde dieses Ziel bei 78% erreicht. Noch überzeugender war der Unterschied bei Patienten mit einer hohen Viruslast von ≥ 100.000 Kopien/ml zu Beginn der Behandlung. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei dem Endpunkt „RNA-Kopien $<50 / \text{ml}$ “ von 79% vs. 67%. Sämtliche Patienten in beiden Gruppen erhielten zusätzlich Emtricitabin und Tenofovir-Disoproxil (TRUVADA). Diarrhöen waren unter Darunavir/r seltener, 3% der Patienten brachen die Behandlung wegen unerwünschter Wirkungen ab (Vergleichsgruppe mit Lopinavir/r: 7%).¹

Darunavir kann auch mit Cobicistat (TYBOST) als „booster“ verwendet werden. Das Kombinationspräparat mit beiden Wirkstoffen (REZOLSTA) ist in der EU zugelassen, wird aber in Deutschland nicht vermarktet. Die Entscheidung über eine Anwendung des Arzneimittels sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden. Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten sollte es nicht angewendet werden, wenn eine oder mehrere Darunavir-Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs), wie zum Beispiel V11I, V32I oder L33F vorliegen oder ≥ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml festgestellt werden oder weniger als 100×10^6 CD4⁺-Zellen/l vorhanden sind.

Erstes Eintabletten-Präparat mit einem Proteaseinhibitor

Derzeit sind sechs verschiedene Kombinationspräparate zur einmal täglichen antiretroviralen Therapie mit einer Tablette im Handel. Es handelt sich um Kombinationen aus zwei nukleosidischen Hemmstoffen der reversen Transkriptase [meist Emtricitabin plus Tenofovir-Alafenamid (DESCOVY)] mit einem nicht-nukleosidischen Hemmstoff des Enzyms [Efavirenz (SUSTIVA) oder Rilpivirin (EDURANT)] oder einem Integraseinhibitor [Elvitegravir (in: STRIBILD) oder Dolutegravir (TIVICAY)].

Erstmals wurde jetzt eine Eintabletten-Kombination mit einem Proteaseinhibitor zugelassen. In dem Präparat SYMTUZA wird Darunavir mit Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid kombiniert. Der Zusatz von Cobicistat erhöht die systemische Exposition mit Darunavir.² Alle Bestandteile der Viererkombination sind bereits als Monopräparate oder Zweierkombinationen zur freien Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen im Handel (siehe Tabelle).

TABELLE: Darunavir in Kombination mit anderen Wirkstoffen

Wirkstoffe, Dosierung (Erwachsene)	Handelsname	Datum der Zulassung (EMA)	Indikation* (EMA)
2 x täglich 600 mg Darunavir (in Kombination mit 2 x täglich 100 mg Ritonavir)	PREZISTA	Februar 2007	in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur antiretroviralen Therapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren
1 x täglich 800 mg Darunavir 150 mg Cobicistat	REZOLSTA	November 2014**	in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur antiretroviralen Therapie bei Erwachsenen
1 x täglich 800 mg Darunavir 150 mg Cobicistat 200 mg Emtricitabin 10 mg Tenofovir-Alafenamid	SYMTUZA	Zulassungsempfehlung des CHMP vom 20. Juli 2017	zur antiretroviralen Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

*Die Anwendung Darunavir-haltiger Arzneimittel soll auf Basis der Daten einer Genotypisierung erfolgen (vgl. Text)

** in Deutschland nicht im Handel

Der Einfluss eines fettreichen Frühstücks auf das pharmakokinetische Verhalten der vier Inhaltsstoffe von SYMTUZA wurde in einer crossover-Studie bei 24 gesunden Probanden ausführlich untersucht.⁴ Bei einer Einnahme des Arzneimittels auf nüchternen Magen waren die Konzentrationen von Darunavir 30 bis 45% und die von Cobicistat um 16 bis 30% niedriger. Es wird daher empfohlen, die Tablette zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Kombinationspräparates werden derzeit in zwei Phase-3-Studien untersucht, die mit den Akronymen EMERALD und AMBER bezeichnet werden. Erste Daten der EMERALD-Studie liegen seit Juli 2017 vor.³ An dieser Studie nahmen mehr als 1.000 Patienten teil, die bereits seit mindestens zwei Monaten mit einem Proteaseinhibitor in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir-Disoproxil erfolgreich therapiert wurden. In einer 2:1 Randomisierung wurden sie entweder mit dem neuen Arzneimittel behandelt oder ihre Therapie wurde zum Vergleich unverändert fortgesetzt. In der Zwischenauswertung nach 24 Wochen konnte eine Virussuppression (<50 Kopien / ml Blut) bei 96,3% und 95,5% (Vergleichsgruppe) der Teilnehmer festgestellt werden. Die Verträglichkeit war in den Gruppen sehr ähnlich mit jeweils 2,9% Therapieabbrüchen in den beiden Regimen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Hautausschlägen bei einer Behandlung mit Darunavir variieren in den bisher publizierten Studien erheblich zwischen 1,2 und 12%. Die Unterschiede sind sicherlich zum Teil auch methodisch bedingt. Da es sich bei Darunavir um ein Sulfonamid-Derivat

handelt, sollte bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Sulfonamide die Behandlung mit dem Wirkstoff besonders kritisch abgewogen werden. In drei Studien lag die Rate allergischer Reaktionen bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Cotrimoxazol (diverse Generika) recht einheitlich bei etwa 5 bis 8%.⁵

ZUSAMMENFASSUNG: Erstmals steht mit SYMTUZA ein Proteaseinhibitor-basiertes Eintabletten-Präparat zur einmal täglichen Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung. Es handelt sich um eine fixe Kombination der drei antiretroviralen wirksamen Stoffe Darunavir (PREZISTA), sowie Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid (zusammen in DESCOVY). Zusätzlich ist in den Tabletten Cobicistat (TYBOST) zur Verbesserung der Pharmakokinetik von Darunavir enthalten. Erste Zwischenauswertungen der klinischen Studien belegen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Da Darunavir ein Sulfonamidderivat ist, sollte bei Patienten mit bekannter Sulfonamidallergie die Verordnung besonders kritisch abgewogen werden.

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

Influenza-Vakzination

Influenza-Impfung 2017/2018: Empfehlungen

Jeder Mensch im Alter über sechs Monate soll eine Influenza-Impfung erhalten – das sind die Empfehlungen der

Gesundheitsbehörden und auch der internationalen Leitlinien. Für die Wintersaison 2017/2018 empfiehlt die WHO und die offizielle Impfkommission der USA (ACIP) folgende Impfstoffzusammensetzung:

Trivalent-Vakzine:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm 09-like virus,
- A/Hongkong/4801/2014 (H3N2)-like virus,
- B/Brisbane/60/2008-like virus.

In der quadrivalenten Vakzine sollte zusätzlich B/Phuket/3073/2013-like virus enthalten sein. Diese Vakzine-Zusammensetzung erfolgt auf der Basis der dominierenden zirkulierenden Serotypen im Winterhalbjahr 2016/2017. Es werden ausschließlich biologisch oder rekombinant hergestellte inaktivierte Impfstoffe empfohlen; der bisherige Lebendimpfstoff sollte nicht mehr verabreicht werden, da die Aktivität gegen H1N1-Viren in den letzten Jahren nicht ausreichend war.

Der optimale Zeitpunkt der Impfung liegt zwischen Ende Oktober und Mitte Dezember 2017. Spätere Impfungen sind prinzipiell auch möglich. Hinsichtlich der Therapie einer Influenza-Erkrankung betont die WHO, dass auf der Basis der im letzten Winterhalbjahr vorgenommenen Resistenzbestimmungen die Neuraminidase-Inhibitoren eine unverändert hohe Aktivität aufweisen; von 693 Influenza A (H1N1) pdm 09-Viren, die getestet wurden, waren nur zwei resistent; sämtliche 3.032 A (H3N2)-Viren waren sensibel und von den 1.107 Influenza B-Viren wiesen ebenfalls nur zwei eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Neuraminidase-Inhibitoren auf.

EMPFEHLUNG: Möglichst viele Menschen sollten im November 2017 mit den verfügbaren inaktivierten Influenza-Impfstoffen geimpft werden, soweit keine Kontraindikationen vorliegen. Bei allfälligen Influenza-Erkrankungen sind Neuraminidasehemmer nach den Resistenzbestimmungen der WHO unverändert virologisch aktiv.

1. WHO: Recommendations for Influenza-Virus Vaccine 2017/2018-Report : March 2/ 2017

2. ACIP: MWR 2017; 66, August 25, 2017

Influenza-Impfung: Wirksamkeit 2015/2016

Die Wirksamkeit der Influenza-Vakzination ist in den westlichen Industrieländern umstritten; insbesondere wird die Frage diskutiert, wie weit ein Lebendimpfstoff die gleiche Wirksamkeit aufweist wie die inaktivierte Influenza-Vakzine. In den USA wurde erneut untersucht, ob im Winter 2015/2016 die angebotenen Impfstoffe über eine gleichwertige Aktivität verfügen. Insgesamt 6.879 Teilnehmer aus sechs unterschiedlichen ambulanten Zentren in Michigan, Pennsylvania, Texas, Washington und Wisconsin wurden in die Studie eingeschlossen. Das Lebensalter der Untersuchten bewegte sich zwischen sechs Monaten und mehr als 65 Jahren, 3.396 der Studienteilnehmer (49%) waren mindestens 14 Tage vor dem Studieneinschluss geimpft worden. Verwendet wurden in dem Impfstoff H1N1-pdm09 (A/California), H3N2(A/Switzerland), B/Phuket(Yamagata lineage) im trivalenten Impfstoff und zusätzlich im quadrivalenten Impfstoff B/Brisbane (Victoria lineage). 1309 (19%) der 6.879 Teilnehmer hatten einen positiven Influenza-Nachweis. Führend waren in 765 Fällen (58%) A(H1N1), gefolgt von 6 % A(H3N2); 250 Patienten (19%) waren infiziert mit B/Phuket und 200 Patienten (15%) mit B/Brisbane. Sämtliche 163 antigenetisch charakterisierten Influenza-Viren zeigten eine gute Übereinstimmung zu den im Impfstoff enthaltenen Virustypen. Die Gesamteffektivität der Influenza-Vakzine wurde mit 48% berechnet. Hierbei gab es allerdings eine beträchtliche Schwankungsbreite zwischen 26% und 59%, wobei die günstigsten Ergebnisse bei den neun- bis siebzehnjährigen Patienten zu verzeichnen waren im Gegensatz zu nur 26% bei den 50- bis 64-Jährigen. Die Wirksamkeit gegenüber den vier unterschiedlichen Virustypen bewegte sich zwischen 42 und

57%. Auffällig war, dass der Vierfach-Lebendimpfstoff, der nur im Lebensalter zwischen zwei und 49 Jahren gegeben wurde, überhaupt keine Wirksamkeit zeigte. Bei Betrachtung nur der Patienten, die einen der inaktivierten Impfstoffe erhalten hatten, ergab sich eine Gesamteffektivität von 51%, wobei der Vierfach-Impfstoff mit 54% günstiger abschloss als der trivalente Impfstoff. Ein negativer Effekt einer vorangegangenen Impfung im Winterhalbjahr 2014/2015 konnte bezüglich der Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Winter 2015/2016 konnte in den USA mit dem inaktivierten Influenza-Impfstoff eine mindestens 50-prozentige Effektivität festgestellt werden. Hierbei erwies sich der inaktivierte Vierfachimpfstoff als signifikant wirksamer als die trivalente Vakzine. Erneut konnte gezeigt werden, dass der Vierfach-Lebendimpfstoff keine Effektivität im Lebensalter zwischen zwei und 49 Jahren aufwies. Dementsprechend wurde von der US-Impfkommision dieser Impfstoff nicht mehr für die nachfolgenden Winterhalbjahre empfohlen.

Jackson ML et al.
N Engl J Med 2017; 377:534-543

Wiederholte Influenza-Impfung ist effektiv

Auf der Basis nationaler und internationaler Empfehlungen sollten ältere Patienten über 65 Jahre, Patienten mit chronischen Grunderkrankungen sowie Schwangere regelmäßig im Spätherbst eine Influenza-Impfung erhalten. Einzelne Studien aus Nordamerika und Europa haben in den letzten Jahren mit ambulant erhobenen Daten darauf hingewiesen, dass die jährlichen Influenza-Impfungen zu einer Abschwächung des Impfeffektes führen könnten. In der vorliegenden umfangreichen Studie aus Australien wurde diese Hypothese überprüft. Es wurden in den Jahren 2010 bis 2015 alle gemeldeten Influenza-Erkrankungen in 17 beteiligten Krankenhäusern erfasst (6.223 Patienten) und mit 6.505 Kontrollpatienten ohne eine Influenza-Erkrankung verglichen. 4.664 Patienten hatten eine gesicherte Influenza A und 1.559 Patienten eine Influenza B. Bei 61% der Influenza- und bei 63% der Kontrollpatienten konnten die durchgeführten Impfungen in den vorangegangenen Jahren gesichert werden. Über

den gesamten Zeitraum von sechs Jahren bestand eine Vakzinationseffektivität von im Mittel 43%; bei den Patienten mit einer Vakzination in dem Jahr vor der Hospitalisierung und im laufenden Winterhalbjahr ergab sich eine Vakzinationseffektivität von 51% im Vergleich zu einer Wirksamkeit von 33% bei Patienten mit nur einer Impfung im laufenden Winterhalbjahr und eine Wirksamkeit von 35% bei den Patienten mit einer Impfung im Winterhalbjahr davor. Bei Betrachtung der einzelnen Influenzotypen (A/H1N1, A/H3N2 und Influenza B) ergaben sich die gleichen Resultate.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese australische Analyse des Effektes einer Influenza-Vakzination beruhte auf gesicherten Krankenhausdaten von ausgewiesenen Patienten mit oder ohne Influenza. Die Autoren konnten die vorwiegend auf ambulanten klinischen Daten beruhenden Mitteilungen aus Europa und USA nicht bestätigen, dass kontinuierliche jährliche Influenza-Impfungen den Effekt der Vakzination vermindern. Im Gegenteil zeigten die Daten der vorliegenden Studie eine signifikant höhere Effektivität bei kontinuierlich geimpften Patienten.

Cheng AC et al.
Clin Infect Dis 2017;64:1564-1572

Resistenz

Linezolid: Trotz langjährigem Einsatz kaum Resistenzen

Linezolid (ZYVOXID u. a.) war das erste Oxazolidinon-Präparat, welches in den USA und in Deutschland im Jahr 2000 eingeführt wurde. Die Substanz verfügt über eine hohe Effektivität gegenüber grampositiven Erregern, einschließlich Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Zugelassen wurde die Substanz für die Behandlung von Atemwegsinfektionen sowie Haut- und Weichteilinfektionen. In einem prospektiven Überwachungsprogramm (genannt LEADER) seit 2004 wurde die mikrobiologische Aktivität von Linezolid im Vergleich zu anderen wirksamen Substanzen untersucht. In der vorliegenden Publikation wurde über die Ergebnisse bei insgesamt 6.741 grampositiven Erregern von 60 nordamerikanischen Kliniken während des Jahres 2015 berichtet. 3.031 untersuchte S. aureus-Isolate (davon 1.391 MRSA) wurden zu 99,9% durch

TABELLE: Häufigkeit der Linezolid-unempfindlichen Stämme in den Jahren 2011 bis 2015 (Daten des LEADER-Programms)

Erreger	Anzahl	Linezolid-unempfindliche Stämme (%)				
		2011	2012	2013	2014	2015
Staphylococcus aureus	15.177	0,1	<0,1	0,1	0,1	<0,1
Koagulase-negative Staphylokokken	3.815	1,2	0,9	0,5	0,6	0,8
Enterokokken	4.849	0,4	0,5	0,6	0,7	0,3
Streptococcus pneumoniae	5.221	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Streptokokken der Viridansgruppe	1.601	0,7	0,0	0,3	0,0	0,0
β-hämolisierende Streptokokken	4.100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Linezolid bei Konzentrationen von $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ gehemmt. Daptomycin, Vancomycin, Teicoplanin, Tigecyclin und Cotrimoxazol hatten ebenfalls eine 100-prozentige Aktivität gegen die untersuchten Stämme, während Ciprofloxacin (57,6% Resistenz), Erythromycin (84,0%) und Clindamycin (26,9%) ungünstige Ergebnisse zeigten. 99,2% der Koagulase-negativen Staphylokokken wurden bei Linezolid-Konzentrationen von $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ mikrobiologisch als sensibel beurteilt, nur sieben von 924 untersuchten Stämmen wiesen MHK-Werte von $>16 \mu\text{g/ml}$ auf. Tigecyclin, Linezolid und Daptomycin waren die aktivsten Substanzen gegenüber Koagulase-negativen Isolaten, gefolgt von Vancomycin und Teicoplanin. Linezolid war gleichwertig aktiv gegen Enterococcus faecalis und E. faecium (MHK 50/90: 1/1 $\mu\text{g/ml}$ für beide Spezies). Die 973 untersuchten Enterokokken-Stämme hatten eine Sensibilität von 99,7%. Sämtliche E. faecalis-Isolate waren sensibel gegenüber Ampicillin, während 68,9% von E. faecium und 3,2% von E. faecalis resistent waren gegenüber Vancomycin. Auch gegen Pneumokokken, Streptococcus viridans und Beta-hämolisierende Streptokokken war eine hundertprozentige Aktivität von Linezolid nachweisbar. Andere Wirkstoffe, wie Ceftriaxon, Levofloxacin, Daptomycin, Tigecyclin und Vancomycin wiesen ebenfalls eine sehr hohe Wirksamkeit gegen Pneumokokken auf. Bei den wenigen resistenten grampositiven Erregern wurden als Resistenzmechanismen vorwiegend die cfr rRNA-Methyltransferase und das sogenannte opt rA-Gen nachgewiesen. Die mikrobiologischen Gesamtergebnisse der LEADER-Studie seit 2011 sind in der Tabelle dargestellt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die über

einen längeren Zeitraum in Nordamerika erhobenen mikrobiologischen Ergebnisse belegen die unverändert hohe Aktivität von Linezolid (ZYVOXID) bis zum Jahr 2015 bei grampositiven Erregern aus Nordamerika. Der Hauptresistenzmechanismus bei den wenigen resistenten Isolaten besteht hauptsächlich in der genetischen Veränderung des Zielmoleküls (rRNA). Die Untersuchungsergebnisse zeigen aber auch, dass es zahlreiche wirksame Alternativpräparate gegenüber Infektionen mit grampositiven Erregern gibt.

Pfaller M A et al.
Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00609-17

Antibiotic Stewardship

Optimale Therapie der Sepsis durch Oxacillin-sensible Staphylococcus aureus-Stämme

Infektionen durch Staphylococcus aureus sind oft komplizierte Erkrankungen und verlaufen häufig mit einer Bakteriämie. Für Patienten mit einer Infektion durch Oxacillin/Methicillin-sensible Staphylococcus aureus-Stämme (MSSA) wird allgemein die Therapie mit Beta-laktamantibiotika in den internationalen Leitlinien empfohlen. Die Mehrzahl der Leitlinien legt sich fest in der Wahl des Antibiotikums auf Oxacillin oder Nafcillin [beide Substanzen in Deutschland nicht im Handel, dafür aber Flucloxacillin (STAPHYLEX)], während Cefazolin (CEFAZOLIN-SAAR u.a.) nur als Alternative angegeben wird. Hoch dosierte Staphylokokken-Penicilline können erhebliche Unverträglichkeitsreaktionen, wie Medikamenten-induziertes Fieber, Granulozytopenie, Hautausschlag, renale

Dysfunktion und Leberenzymanstiege, induzieren. Cefazolin auf der anderen Seite wird insgesamt besser vertragen, aber bei Infektionen mit hohen bakteriellen Inocula, bei Endokarditiden und meningo-encephalitischen Infektionen kommt es vermeintlich häufiger zu einem Therapieversagen. Zur Klärung dieser Situation wurde eine Studie in den USA von Krankenhäusern des sogenannten Veterans Affairs System durchgeführt. Es handelte sich um eine retrospektive Kohortenstudie in den Jahren 2003 bis 2010, an der die internistischen und chirurgischen Abteilungen von 119 Krankenhäusern teilnahmen. Bei den Patienten lag mindestens eine positive Blutkultur mit Oxacillin-sensiblen Staphylokokken vor; die primären Endpunkte der Studie waren die Gesamtleblichkeit zum Tag 30 und 90. Weiterhin wurden auch Staphylokokken-bedingte Rezidive erfasst, und zwar in dem Zeitraum von 45 Tagen nach der ersten positiven Blutkultur bis zu 365 Tagen danach. Insgesamt 3.436 Patienten standen für die Endauswertung zur Verfügung, von denen 1.163 (37%) Cefazolin innerhalb von vier bis 14 Tagen nach der ersten positiven Blutkultur erhalten hatten. Generell waren beide Gruppen (Cefazolin versus Staphylokokken-Penicilline) weitgehend vergleichbar; allerdings hatten die Patienten in der Cefazolin-Gruppe einen höheren APACHE III-Score und auch signifikant häufiger eine dialysepflichtige renale Insuffizienz sowie auch vermehrt Diabetes. Führende Infektionsausgangsherde in beiden Gruppen waren Haut- und Hautweichteilinfektionen, in 21 bzw. 24% war die Infektion im Krankenhaus erworben und 79% der Patienten in beiden Gruppen erhielten in der empirischen Anfangstherapie Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.). Die Multivarianzanalyse zeigte, dass die Patienten mit einer Cefazolin-Therapie ihrer bakteriämischen MSSA-Infektion eine 37-prozentige Verminderung der 30-Tage-Letalität im Vergleich zu der mit Penicillinen behandelten Gruppe aufwiesen. Auch die 90-Tage-Letalität war um 23% niedriger in der Cefazolin-Therapiegruppe. Hinsichtlich der niedrigen Rate der Rezidive (zwei bis drei Prozent) bis zum Tag 365 der Nachbeobachtungsperiode ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Analyse zahlreicher Patienten mit bakteriämisch verlaufenden Infektionen durch Oxacillin-sensible Staphylococcus aureus-Stämme war die Therapie mit Cefazolin (CEFAZO-

LIN-SAAR u.a.) hinsichtlich der Gesamtleblichkeit zum Tag 30 und 90 signifikant besser als die Therapie mit einem typischen Staphylokokken-Penicillin, wie Oxacillin oder Nafcillin. In einem kritischen Kommentar zu diesem Ergebnis wird von einem sehr erfahrenen Infektiologen darauf hingewiesen, dass in der Studie wenig Endokarditiden und Meningitiden behandelt wurden und auch Infektionen durch Erreger mit dem Typ A β -Laktamasen, die durch einen Inokulum-Effekt charakterisiert sind, nicht berücksichtigt wurden.² Eine Änderung der derzeitigen Leitlinien-Empfehlungen sollte erst nach Bestätigung der Ergebnisse in einer prospektiven Doppelblindstudie erfolgen.

1. Mc Danel J S et al.
Clin Infect Dis 2017; 65:100-106
2. Karchmer A W
Clin Infect Dis 2017; 65:107 - 109

Welche Therapie bei infizierten, nicht entfernbaren, kardiologischen Implantaten?

Kardiovaskuläre elektronische Implantate haben in der Kardiologie seit der ersten Schrittmacherimplantation im Jahre 1958 eine bedeutsame Rolle eingenommen. Die Mehrzahl der Patienten, die derartige Implantate erhalten, sind älter als 65 Jahre und mehr als 75% leiden an mindestens einer Grunderkrankung, insbesondere Hypertonie, Diabetes, Niereninsuffizienz und chronischer Bronchitis. Die internationalen Leitlinien der Kardiologen empfehlen bei jedem infizierten Implantat eine Entfernung, da mit einer alleinigen antibiotischen Therapie die Infektion in der Regel nicht zu beherrschen ist. Allerdings gibt es immer wieder Patienten, bei denen aufgrund des hohen Alters oder zahlreicher Grunderkrankungen eine Entfernung der Implantate nicht möglich ist. Bei einer derartigen Konstellation wird häufig eine antibiotische Therapie eingeleitet, um eine dauerhafte Verminderung der Keimzahl am Implantat zu erreichen. Da diese Infektion recht selten ist, gibt es keine Daten aus prospektiven Studien.

In der Mayo-Klinik, Rochester, USA, wurden retrospektiv in den Jahren 2005 bis 2015 die Daten von 660 Patienten mit einem infizierten kardiologischen Implantat analysiert, von denen 48 Patienten eine antibiotische Therapie ohne Entfernung des Implantats erhalten hatten. Das mittlere Lebensalter dieser 48

Patienten lag bei 78 Jahren. 48% hatten eine Schrittmacherimplantation, 38% einen Defibrillator und 14% ein kardiales Resynchronisationssystem. Die mediane Zeitdauer von der Implantation bis zur Manifestation der Infektion betrug 2,3 Jahre. Die führenden klinischen Symptome der Infektion waren Fieber, Schüttelfrost und vermehrtes Schwitzen. Bei zwei Drittel bestanden respiratorische Probleme, wie Luftnot oder Husten sowie Hinfälligkeit, in 27%. Die Patienten litten im Median an acht Grunderkrankungen und der mediane Charlson Comorbiditätsindex betrug vier. Die Mehrheit der 48 Patienten (83%) wiesen schwere Grunderkrankungen auf und hohe chirurgische operative Risiken als Ursache für die nicht mögliche Entfernung des Implantats. Bei 42 von 48 Patienten (88%) ergaben sich positive Blutkulturen. Führend waren in 21% Koagulase-negative Staphylokokken, gefolgt von Methicillin-sensiblen Staphylokokken (19%), Enterococcus Spezies (17%), Streptococcus Spezies (15%), MRSA (13%) und in 6% gramnegative Erreger. Die antibiotische Therapie erfolgte zunächst immer parenteral, im Median über 28 Tage. Danach wurde die orale antibiotische Therapie vorwiegend ambulant eingeleitet.

Elf Patienten verstarben innerhalb des ersten Monats nach der Krankenhausaufnahme, so dass für die Beurteilung der oralen antibiotischen Behandlung 37 Patienten übrigblieben. Von diesen erhielten 22% Penicillin, 22% Cotrimoxazol, 22% Amoxicillin, 14% Minocyclin, 14% Cephalexin, 3% Dicloxacillin, 3% Cefadroxil und 2% Cefpodoxim. Die mediane Überlebenszeit von 33 erfassbaren Patienten betrug 1,43 Jahre, sechs von 33 Patienten (18%) entwickelten ein Rezidiv innerhalb der Ein-Jahres-Beobachtungszeit. Die Verträglichkeit der langdauernden Antibiotikagabe war relativ günstig, 18% der Patienten wiesen Unverträglichkeitsreaktionen auf. Diese beinhalteten in 9% ein Hautexanthem, in 6% eine *C. difficile*-Infektion und in 3% eine Pankreatitis.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Letalität von Infektionen an nicht entfernbaren, kardiologischen Implantaten ist hoch, wobei das zumeist hohe Lebensalter der Patienten und die zahlreichen Grunderkrankungen eine bedeutsame Rolle spielen. Grundsätzlich sollte aber bei jedem individuellen Patienten, bei dem die Implantatentfernung nicht möglich ist, eine an dem nachgewiesenen Erreger orientierte antibiotische

Therapie eingeleitet werden. Unklar ist allerdings, welches die optimale Antibiotikatherapie bei derartigen Infektionen ist, zumal eine Biofilmbildung und das prothetische Material berücksichtigt werden sollten.

Tan EM et al.
Clin Infect Dis 2017;64:1516-1521

Sind Antibiotika bei unkomplizierten Hautabszessen notwendig?

Mit der Zunahme von resistenten Erregern auch im ambulanten Bereich wird vermehrt empfohlen, auf Antibiotika bei eher unkomplizierten und wenig bedrohlichen Infektionen zu verzichten. Insbesondere bei Hautinfektionen wird in unkomplizierten Fällen auch in internationalen Leitlinien angeraten, keine antibiotische Therapie zu verschreiben.¹ Die Empfehlung beruht bisher allerdings auf begrenzten Studien und mit uneinheitlichen Ergebnissen. In einer Doppelblindstudie mit ambulanten Patienten wurde in den USA erneut der Frage nachgegangen, ob eine antibiotische Therapie bei Abszessen mit einem Durchmesser von weniger als 5 cm einer Placebo-Behandlung überlegen ist.² Die Studie lief von Mai 2009 bis zum Januar 2015 an sechs nordamerikanischen Universitätskliniken und 505 (64,2%) Erwachsene und 281 (35,8%) Kinder nahmen teil; das mittlere Lebensalter betrug 25,5 Jahre. 266 Teilnehmer erhielten Clindamycin in einer Dosis von 3x300 mg täglich, 263 Patienten Cotrimoxazol in einer Dosis von 2x täglich 80 mg Trimethoprim plus 400 mg Sulfamethoxazol und die übrigen Teilnehmer (257) bekamen Placebo. Bei 99,4% der Patienten wurden bakteriologische Abszesskulturen durchgeführt, wobei *Staphylococcus aureus* in 67% nachgewiesen wurde. Hiervon entfielen 49,4% auf MRSA und 17,8% auf Methicillin-sensible Staphylokokken; weitere erfasste Keime waren in 13,2% Koagulase-negative Staphylokokken, *Streptococcus* Spezies in 6,9% und andere Erreger in 15%. Sämtliche Abszesse wurden standardgemäß inzidiert und mit einer Drainage versorgt. Die antibiotische Therapie lief über zehn Tage; der Endpunkt der Studie lag bei sieben bis zehn Tage nach Behandlungsende, zu diesem Zeitpunkt wurde der Behandlungserfolg beurteilt. Die Erfassung der Ergebnisse erfolgte in der gesamten Studiengruppe (Intention to treat-Analyse) und auch per Protokoll bei den Patienten, die die Arzneimittel

komplett eingenommen hatten. Die statistischen Analysen zum Endpunkt der Studie ergaben in der Intention der Studie Population mit einer 83,1% Erfolgsquote für Clindamycin und mit 81,7% für Cotrimoxazol eine signifikante Überlegenheit beider Antibiotikabehandlungen gegenüber einer Heilungsrate von 68,9% in der Placebo-Gruppe. Diese Differenzen fanden sich auch im gleichen Ausmaß in der per-Protokoll-Analyse. Zwischen den beiden Antibiotika-behandelten Gruppen bestanden keine Unterschiede. In einer Subgruppenanalyse bei Kindern stellte sich heraus, dass Clindamycin signifikant besser abschnitt als Cotrimoxazol. Clindamycin war auch wirksamer bei der Verhinderung von Rezidiven sowohl bei Erwachsenen, insbesondere aber bei Kindern.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Daten dieser umfangreichen Placebo-kontrollierten Studie bei Kindern und Erwachsenen mit Hautabszessen widerlegen die zur Zeit geltenden Empfehlungen in internationalen Leitlinien, auf eine Antibiotikatherapie bei dieser Indikation zu verzichten. In eher niedrigen Dosierungen mit Clindamycin (900 mg) und/oder Cotrimoxazol (2x480 mg) täglich konnte gegenüber Placebo-Gaben eine signifikant verbesserte Heilungsrate zum Endpunkt der Studie, acht Tage nach Abschluss der zehntägigen Behandlung, erreicht werden.

1. Stevens DL et al.
Clin Infect Dis 2014; 52:e18-e25

2. Daum RS et al.
N Engl J Med 2017; 376:2545-2555

Nebenwirkungen

Effekte von Colistin auf Lungenepithelzellen

Colistinmethansulfonat (COLISTIMETHAT, COLIST u.a.) kann intravenös oder per Inhalation verabreicht werden. Bei systemischer Verabreichung ist die Nephrotoxizität der limitierende Faktor für die Höhe der Dosierung. Das Methansulfonat-Derivat des Antibiotikums aus der Gruppe der Polymyxine zeigt eine deutlich reduzierte Toxizität in der Niere, das Prodrug besitzt allerdings auch keine antibakterielle Aktivität. Der eigentliche Wirkstoff Colistin wird erst im Organismus freigesetzt. Um der abnehmenden Empfindlichkeit gramnegativer Erreger entgegen zu treten, werden möglichst hohe Dosierungen verabreicht, die bis an die Grenze der Verträglichkeit gehen. Zur Frage der nierenschädigenden Wir-

kungen liegen zahlreiche klinische, tierexperimentelle und auch in vitro-Studien an Nierenzellen vor. Über die pulmonale Toxizität ist bisher jedoch wenig bekannt. Es stellt sich die Frage, ob auch per Inhalation höhere Dosierungen als die heute üblichen verabreicht werden können. In einem ersten Schritt wurden Lungenepithelzellen (A549) mit Polymyxinen in vitro für 24 Stunden exponiert und anschließend durchflusszytometrisch analysiert. Dabei lag der Fokus auf Veränderungen bei den Caspasen 3, 8 und 9, sowie dem Fas-Ligand (FasL) und der mitochondrialen Funktion. Um die Zellen auf die Hälfte zu reduzieren, waren 1,74 mM Polymyxin B erforderlich. Das entspricht bei einem Molekulargewicht von 1196 D einer Konzentration von mehr als 2000 mg pro Liter. Eine Zunahme der Caspasen war ab Konzentrationen von 1 mM erkennbar, nicht jedoch bei 0,25 mM. Die Aktivität von Colistin war etwa 50% geringer, während Colistimethat bis zu 6 mM keine erkennbare Wirkung auf Mitochondrien hatte. Innerhalb von 24

Stunden wurde unter den Bedingungen der Experimente jedoch nur weniger als 5% Colistin aus dem Methansulfonat freigesetzt. Eine andere Zelllinie (HK-2), die von Nierenzellen abstammt, erwies sich als deutlich empfindlicher (EC₅₀ 0,35 mM).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die in vitro-Untersuchung zeigt, dass Zellen aus der Lunge relativ unempfindlich auf Polymyxin und Colistin reagieren. Das zur Therapie eingesetzte Colistinmethansulfonat (COLISTIMETHAT, COLIST u.a.) zeigte keine Effekte, selbst bei sehr hohen Konzentrationen. Direkte Folgerungen für die therapeutische Verwendung des Antibiotikums können aus diesen Ergebnissen nicht gezogen werden, hier sind eher klinische Studien gefragt. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen nach der Vernebelung von Colistimethat-Natrium sind Husten und Bronchospasmen.

Ahmed MU et al.
Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e02690-16

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 Friederike Fenske (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