

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

MÄRZ/APRIL 2017 - 38. JAHRGANG

Übersicht

Antiinfektive Therapie der Sepsis

Sepsis und septischer Schock sind die schwerste Manifestation einer zumeist bakteriellen Infektion. In der Regel verlaufen sie mit einer Organdysfunktion und sind mit einer erheblichen Letalität zwischen 20 bis 40% verbunden. Eine frühe Diagnosestellung mit nachfolgender, innerhalb einer Stunde beginnender antiinfektiven Therapie ist für die Prognose äußerst bedeutsam. In dieser Zeitschrift wurde zuletzt im Jahr 2008 (2008; 29:21-24, siehe www.infektio.de/Archiv) über die Therapie dieses Krankheitsbildes berichtet. Inzwischen sind neue Definitionen und ganz aktuell eine internationale Leitlinie - verfasst von 55 Experten aus 25 internationalen wissenschaftlichen Organisationen - erschienen.^{1,2}

Definitionen

In umfangreichen prospektiven Studien wurden die derzeit verwendeten Sepsis-definierenden Scores (SIRS, SOFA, LODS) miteinander verglichen, wobei sich der SOFA-Score als der aussagekräftigste hinsichtlich der diagnostischen und prognostischen Bewertung herausstellte.³ Der SOFA-Score (sepsis related organ failure assessment) bewertet unterschiedliche Organsysteme (Tabelle S.12) und bei einem SOFA-Punktwert von zwei und mehr steigt die Letalität von Intensivpatienten auf über 10% an. Um frühzeitig gefährdete Patienten mit einem septischen Krankheitsbild außerhalb der Intensivstation zu identifizieren, wurde der sogenannte q-SOFA (quick-SOFA) evaluiert, der aus den drei Kriterien Atemfrequenz ≥ 22 /Minute, systolischer Blutdruck ≤ 100 mm/Hg und eingeschränkte Bewusstseinslage besteht. Sind zwei dieser Symptome positiv, sollte in der Differenzialdiagnose

Inhalt

2-2017

| | |
|--|-------------|
| Übersicht | |
| • Antiinfektive Therapie der Sepsis | Seite 11-14 |
| Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (13) | |
| • Blutkulturen II | Seite 13 |
| Neueinführung | |
| • Tenofovir-Alafenamid | Seite 15-16 |
| Hepatitis | |
| • Resistenzentwicklung während Hepatitis B-Therapie | Seite 16-17 |
| • Rezidive nach Hepatitis C-Therapie | Seite 17 |
| Cephalosporine | |
| • Ceftarolin-Therapie | Seite 17 |
| • Ceftazidim/Avibactam: aktuelle Ergebnisse | Seite 18 |
| Intensivmedizin | |
| • Antimykotika-Kinetik bei kritisch kranken Patienten | Seite 18-19 |
| Antibiotikapolitik | |
| • Piperacillin-Versorgung | Seite 19 |
| • WHO: Prioritätenliste zur Antibiotikaforschung | Seite 20 |
| Tedizolid | |
| • Pharmakokinetik bei Adipositas | Seite 20 |

immer auch eine septische Infektion berücksichtigt werden.

Mikrobiologische Diagnostik

Vor jeder antimikrobiellen Therapie sollten primär zwei Blutkulturpaare (aerob und anaerob) abgenommen werden. Da die überwiegende Zahl von septischen Infektionen von der Lunge, den Harnwegen, dem Abdominalbereich und/oder Gefäßkathetern ausgeht, sollten bei entsprechenden klinischen Hinweisen zusätzlich Urin und Wundsekret, respiratorische Sekrete oder weitere aussagefähige Materialien entnommen werden. Bei Verdacht auf eine Katheterinfektion sollte auch eine Blutkultur aus dem liegenden Katheter gewonnen wer-

den. In naher Zukunft können evaluierte molekularbiologische Methoden (z.B. PCR) die Dauer bis zum Nachweis des Erregers und dessen antibiotischer Empfindlichkeit wesentlich verkürzen.

Antiinfektive Therapie

Die intravenöse antibiotische Behandlung sollte innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung beginnen. Jede Verzögerung bedeutet eine erhöhte Letalität und auch bei überlebenden Patienten einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation, mehr Fälle von akutem Nierenversagen und pulmonalen Komplikationen.⁴ Es muss beim einzelnen Patienten sichergestellt werden, dass neben der notwendigen umfangreichen

TABELLE: Bewertung von Organdysfunktionen mit dem SOFA-Score³

| Organsystem | Punktwert | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Atmung PaO ₂ /FiO ₂ | ≥ 400 ^a | < 400 | < 300 | < 200 mit Beatmung | < 100 mit Beatmung |
| Gerinnung Thrombozytenzahl x 10 ³ pro µl | ≥ 150 | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| Leber Bilirubin, mg/dl | < 1,2 | 1,2 - 1,9 | 2,0 - 5,9 | 6,0 - 11,9 | > 12 |
| Herz-Kreislaufsystem | MAD ^b ≥ 70 mm Hg | MAD ^b < 70 mm Hg | Dopamin < 5 ^c oder jegliches Dobutamin | Dopamin 5,1 - 15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1 | Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1 |
| Zentrales Nervensystem Glasgow Koma-Skala | 15 | 13 - 14 | 10 - 12 | 6 - 9 | < 6 |
| Niere Kreatinin, mg/dl | < 1,2 | 1,2 - 1,9 | 2,0 - 3,4 | 3,5 - 4,9 | > 5 |

Abkürzungen: ^a arterieller Sauerstoffpartialdruck, geteilt durch Sauerstoffanteil in der Atemluft bzw. im Atemgas; ^bMAD= mittlerer arterieller Druck; ^cDie Dosierung der Katecholamine ist in µg pro kg pro min angegeben; die Glasgow Koma-Skala reicht von 3 (Koma) bis 15 (normaler Bewusstseinszustand)

parenteralen Flüssigkeitszufuhr auch ausreichend Zugänge für die intravenöse Gabe der Antibiotika vorhanden sind.

Hinsichtlich der Antibiotikatherapie unterscheiden die Autoren der Leitlinie zwischen empirischer Therapie, gezielter Therapie, Breitspektrumtherapie, Multi-substanztherapie und Kombinationstherapie, wobei diese unterschiedlichen Formen sich vielfältig überlappen. Wegen der außerordentlich hohen Bedeutung einer wirksamen empirischen Anfangstherapie sollten bei der Auswahl der Antibiotika möglichst systematisch folgende Punkte berücksichtigt werden und/oder bekannt sein:

1. Der anatomische Ausgangspunkt der Infektion mit diesem typischen bakteriologischen Profil sowie die Eigenschaften des jeweiligen Antibiotikums, um den Ausgangsherd wirksam zu erreichen.
2. Die dominierenden Erreger innerhalb des Einzugsgebietes des Krankenhauses, im Krankenhaus selbst und auf der individuellen Station.
3. Die Resistenzsituation der dominierenden Erreger.
4. Die Risikofaktoren des individuellen Patienten, insbesondere spezifische Immundefekte, wie Neutropenie, Splenektomie, HIV-Infektion oder Defekte der Immunglobuline, des Komplements oder der Leukozytenfunktion bzw. Produktion.
5. Alter und Grunderkrankungen des Patienten sowie chronische Organdysfunktionen (z. B. der Leber oder Nieren). Vorhandene invasive Materialien, wie zentrale Venenkatheter oder Harnbla-

senkatheter.

6. Dauer eventuell vorangegangener Krankenhausaufenthalte.

7. Antibiotikatherapie in den letzten drei Monaten und mögliche vorangegangene Kolonisation mit multiresistenten Erregern.

Entsprechend dieser Überlegungen kann eine spezielle Antibiotikaempfehlung nicht gegeben werden, da diese unbedingt an die lokale Situation und den individuellen Patienten angepasst werden sollte. Da die Mehrzahl der Patienten mit Sepsis oder septischem Schock immunologisch gestört sind, wird empfohlen, immer mit einer breiten, zumeist einer Kombinationstherapie zu beginnen, um das mögliche Erregerspektrum voll zu erfassen. Zumeist wird die Therapie mit Breitspektrum-Penicillinen plus β-Laktamase-Inhibitoren, wie Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC u.a.) oder Carbapenemen, wie Meropenem (MERONEM u.a.) oder Imipenem (ZIENAM u.a.) durchgeführt. Auch Dritt- oder Viertgenerations-Cephalosporine können insbesondere bei Kombinationstherapieformen eingesetzt werden. Bei Hochrisikopatienten mit septischem Schock und möglichen multiresistenten Erregern, wie Pseudomonas oder Acinetobacter, sollte auf der Basis der lokalen Resistenzsituation auch eine entsprechend wirksame Substanz benutzt werden. Bei nosokomial erworbenen septischen Infektionen und Verdacht auf Beteiligung von MRSA sollten entsprechende Antibiotika, wie Vancomycin (Generika), Teicoplanin (TARGOCID u.a.) oder Linezolid (ZYVOXID

u.a.), berücksichtigt werden. Bei stärker ausgeprägten Immunstörungen (Neutropenie, Chemotherapie, Transplantationen u.a.) müssen auch mögliche Candida-Infektionen bedacht werden. Schnelle diagnostische Tests mit Beta-D-Glukan oder PCR sollten bei einem derartigen Verdacht vorgenommen werden, um eine unnötige antimykotische Therapie zu vermeiden. Empfohlene Substanzen bei Verdacht oder Nachweis einer Candida-Sepsis sind Echinocandine [Anidulafungin (ECALTA), Micafungin (MYCAMINE) oder Caspofungin (CANCLIDAS)].

Eine empirische antibiotische Kombinationstherapie mit zwei Substanzen aus unterschiedlichen antimikrobiellen Klassen wird nur empfohlen bei Patienten mit septischem Schock; bei Patienten ohne Schocksymptomatik und auch bei Bakteriämien neutropenischer Patienten sollten nicht unbedingt antibiotische Kombinationen eingesetzt werden. Orientiert am klinischen Verlauf und den mikrobiologischen Befunden sollte eine Kombinationstherapie möglichst bald als Monotherapie fortgesetzt werden im Sinne einer therapeutischen Deeskalation.

Dosierungsstrategien

Kritisch kranke septische Patienten zeichnen sich durch instabile Hämodynamik, erhöhte kardiale Auswurfraction, vermehrtes extrazelluläres Volumen mit deutlich erhöhtem Verteilungsvolumen für Pharmaka, variable renale und hepatische Funktionen sowie einer

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (13)

Blutkulturen II

Das Ergebnis positiver Blutkulturen ist für die Therapie von entscheidender Bedeutung. Mit anderen Worten, Untersuchungsmethoden (z.B. Blutkultursysteme) sollten so rasch wie möglich valide Resultate liefern und diese müssen mit entsprechenden Interpretationen (Erreger, Kontamination, Empfindlichkeitstestung) umgehend für die behandelnden Ärzte abrufbar sein. Heute werden von mikrobiologischen Laboratorien routinemäßig in erster Linie vollautomatisierte Systeme (Bactec®, BactAlert®) genutzt, wobei beide Methoden vergleichbare Ergebnisse liefern.¹ Durch einen Zusatz von Ionenaustauschharzen ist es möglich, eventuell vorhandene Hemmstoffe wie Antibiotika wenigstens teilweise zu inaktivieren und damit die Rate positiver Ergebnisse zu erhöhen.² Die genannten Systeme weisen bakterielles Wachstum auf der Basis der Detektion einer Zunahme von CO₂ (Veränderung des pH-Wertes) nach. Nach Befüllung der Blutkulturflaschen möglichst vor Beginn einer Antibiotikatherapie (siehe Teil 1; www.infektio.de, Mikrobiologie und Therapie) sollten diese so schnell wie möglich in das entsprechende Gerät zur automatischen Analyse eingelesen werden. In kleineren Kliniken ohne mikrobiologische Diagnostik werden bei einer Kooperation mit externen Laboratorien unter der Woche die Proben einmal, in manchen Fällen auch zweimal pro Tag abgeholt und in das entsprechende Institut transportiert. Dies hat zur Folge, dass die Zeitspanne zwischen Abnahme und Verarbeitung im Labor länger als 25h, an Wochenenden auch bis zu 60h dauern kann, wobei zwischen Entnahme und Ankunft im Labor höchstens 24h, besser nur 12h liegen sollten. Während der Lagerungszeit dürfen die Flaschen nicht bebrütet werden, sondern müssen bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.³ Kommt es in dieser Zeitspanne bereits zu einem bakteriellen Wachstum steigt die CO₂-Spannung an, d.h. der pH-Wert sinkt und der Indikator am Boden der Blutkulturflasche verändert sich entsprechend. Hierdurch besteht die Gefahr, dass im Gerät Veränderungen nicht mehr erkannt bzw. über interne Algorithmen interpretiert werden können – damit steigt die Wahrscheinlichkeit falsch negativer Ergebnisse.⁴

Um die Zeit zwischen Entnahme und Einlesung in den Blutkulturautomaten so kurz wie möglich zu halten sowie aus Kostengründen, wird in einigen Krankenhäusern die Bebrütung vor Ort durchgeführt und positive Flaschen werden anschließend zur weiteren Analytik in das Partnerlabor versendet. Ausgerechnet bei positiven Fällen haben die bereits genannten Verzögerungen im Transport negative Auswirkungen für die Patientenversorgung, da sich zusätzlich zur Bebrütungszeit bis zum positiven Signal (meist 24 bis 48h) noch die Transport- und Verarbeitungszeit im Labor an-

schließt. Die Bebrütungsdauer im Blutkulturautomaten beträgt im Allgemeinen bis zu sieben Tage und kann bei Verdacht auf infektiöse Endokarditis auf zwei Wochen verlängert werden, wobei de facto die Rate an positiven Ergebnissen nicht ansteigt.⁵ Nach heutiger Datenlage erscheint es sinnvoller, bei positiven Duke-Kriterien für eine Endokarditis und negativen Blutkulturen nach fünf Tagen serologische Untersuchungen bzw. einen Nachweis über PCR (Brucella, Bartonella, Coxiella, Legionella, Mycoplasma und Tropheryma) in Abhängigkeit von der Anamnese des Patienten zu veranlassen.⁶ Routinemäßig werden bei positiven Flaschen im mikrobiologischen Labor Gram-Präparate angefertigt, die allerdings hinsichtlich der Bakterienart nur eine grobe Richtung angeben können z.B. gramnegative Stäbchenbakterien oder grampositive Kokken in Ketten bzw. Haufen. Durch den Einsatz moderner Analysetechniken wie MALDI-TOF ist es möglich, innerhalb weniger Stunden eine Identifikation der Bakterien durchzuführen, was auch zur Änderung und Verbesserung einer kalkulierten Therapie beitragen kann.^{7,8}

Noch erfordert dieses Vorgehen hohe Geräteinvestitionen sowie einen hohen Personalaufwand, was in vielen Fällen einer Einführung in die tägliche Routine hinderlich ist. Gewöhnlich werden daher positive Blutkulturflaschen nach Anfertigung des Gram-Präparates auf Medien ausgesät und weitere 18 bis 24h bzw. bis zum Wachstum sichtbarer Kolonien innerhalb einer Zeitspanne von bis zu sieben Tagen bebrütet. Dann erfolgt eine Identifikation der Bakterien sowie eine Empfindlichkeitstestung, was weitere 18h beansprucht. Die genannten Zeitspannen führen im klinischen Alltag zwangsläufig dazu, dass in einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von Patienten eine therapeutische Intervention auf der Basis mikrobiologischer Ergebnisse unterbleibt und die initiale Antibiotikatherapie meist bis zum Therapieende fortgeführt wird, was sicher nicht im Sinne einer rationalen Antibiotikatherapie ist. Der Einsatz molekularbiologischer Nachweismethoden in der Blutkulturdiagnostik ist eine mögliche Ergänzung zur Kultur, hat aber Nachteile, da sich die Anzahl der nachweisbaren Erreger auf die häufigsten beschränkt, die Empfindlichkeitsprüfung nicht ersetzt, spezielles Wissen erfordert und mit zusätzlichen Kosten belastet ist. Eine langfristige Lösung kann eigentlich nur darin bestehen, verloren gegangenes Wissen in der medizinischen Mikrobiologie wieder in die Laboratorien von größeren Krankenhäusern zurückzuverlagern. Dies würde mit Sicherheit die Qualität der Patientenversorgung verbessern.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (13)“).

verminderten Eiweißbindung von Arzneistoffen infolge herabgesetzter Albuminkonzentrationen aus. Eine optimale Dosierung von Antibiotika ist hinsichtlich der Prognose von septischen Patienten außerordentlich bedeutsam und zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben auf die Bedeutung von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Parametern bei diesen Patienten hingewiesen.^{5,6} Die optimale Dosierung von Aminoglykosiden und Fluorchinolonen sollte eine hohe Spitzenkonzentration im Serum gewährleisten, so dass z. B. für Gentamicin (Generika) die tägliche Dosis

von 5 bis 7 mg/kg in einer einmaligen Infusion verabreicht werden sollte.

Für Betalaktam-Antibiotika ist der wesentliche pharmakodynamische Parameter die Zeitdauer (T) oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des individuellen Erregers; während bei mäßig schweren Erkrankungen eine Zeitdauer von 60% von T über MHK ausreichend ist, sollte bei septischen Schockpatienten eine Zeitdauer von 100% angestrebt werden. Dementsprechend sollten Betalaktam-Antibiotika in einer hohen Anfangsdosis verabreicht

werden mit häufigen Wiederholungen (z.B. Piperacillin/Tazobactam 4,5 g alle 8 h oder 3,375 g alle 6 Stunden) bzw. einer kontinuierlichen Infusion über 12 bis 24 Stunden. Für Vancomycin wird eine hohe Anfangsdosis von 25 bis 30 mg/kg empfohlen, um die notwendigen Tal Spiegel von 15 bis 20 mg/l bei septischen Patienten zu gewährleisten. Wegen der häufig wechselnden Organfunktionen von kritisch kranken Patienten wird vermehrt ein therapeutisches Drug-Monitoring empfohlen, insbesondere bei Antibiotika wie Vancomycin, Teicoplanin und Aminoglykosiden.

Die Dauer der antimikrobiellen Therapie ist bei vielen Patienten mit sieben bis zehn Tagen ausreichend; längere Behandlungsformen können bei Patienten mit nur verzögertem klinischen Ansprechen notwendig sein, wie bei nicht zu beseitigenden Infektionsherden, Staphylococcus aureus-Sepsis oder Patienten mit beträchtlichen immunologischen Störungen, einschließlich Neutropenie. Kürzere Behandlungen sind bei schneller klinischer Besserung möglich, insbesondere bei Patienten mit erfolgreicher Beseitigung intraabdomineller oder urogenitaler Infektionsherde oder auch Patienten mit anatomisch unkomplizierter Pyelonephritis. Die tägliche Überprüfung einer antibiotischen Deeskalation und/oder eines Behandlungsendes wird empfohlen, wobei als Biomarker Procalcitonin unterstützend mit eingesetzt werden kann.

Kontrolle des Infektionsherdes

Die diagnostische Klärung eines möglichen Infektionsherdes innerhalb der ersten sechs bis zwölf Stunden nach Krankenhausaufnahme wird nachdrücklich empfohlen. Insbesondere die Drainage von Abszessen oder lokalisierten Infektionsherden, das Debridement von infiziertem nekrotischem Gewebe, die Entfernung eines potenziell infizierten Katheters oder einer Prothese sind unbedingt erforderlich. Die Beseitigung des Infektionsherdes sollte so schnell wie möglich erfolgen. Eine perkutane Punktion eines Abszesses und eine endoskopische Drainage des Gallenganges werden anstelle einer chirurgischen Drainage bevorzugt.

Weitere supportive Therapie

Die hämodynamische Stabilisierung des septischen Patienten sollte primär mit Flüssigkeitszufuhr und Vasopressoren-Gabe erreicht werden. Nur wenn dieses nicht möglich ist, wird Hydrokortison intravenös mit einer täglichen Dosis von 200 mg empfohlen. Transfusionen von Erythrozyten-Konzentraten sollten grundsätzlich nur bei Hämoglobin-Konzentrationen unterhalb 7,0 g/dl erfolgen, wenn nicht besondere Umstände, wie Herzinfarkt, schwere Hypoxie u. a. vorliegen. Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock wird nicht empfohlen, da die Datenlage hierzu nicht überzeugend ist.⁸

ZUSAMMENFASSUNG: Die Sepsis mit

oder ohne Schocksymptomatik ist unverändert eine äußerst bedrohliche Infektion mit hoher Letalität. Nach Diagnosestellung muss unmittelbar mit der hämodynamisch orientierten Basistherapie begonnen werden und parallel dazu die notwendige infektiologische Diagnostik durchgeführt werden. Die empirische antibiotische Anfangstherapie sollte innerhalb einer Stunde begonnen werden und sich an der Infektionslokalisation, den Grunderkrankungen des Patienten, dem Entstehungsort (nosokomial, ambulant), den möglichen Erregern und deren Resistenzepidemiologie orientieren. Eine Kombinationstherapie wird nur bei septischen Schockpatienten als Anfangsbehandlung empfohlen; optimale Dosierungen sollten die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Therapeutika berücksichtigen und die tägliche Prüfung einer therapeutischen Deeskalation ist notwendig.

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

Neue Sepsis-Definitionen und Risiko-Scores bestätigt

Im Jahr 2016 formulierte eine internationale Expertengruppe anlässlich der „3. Internationalen Konsensuskonferenz zu Sepsis und septischem Schock (Sepsis-3)“ neue Definitionen für dieses Krankheitsbild sowie auch für die zugehörigen Risiko-Scores. Sepsis wurde definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, welche durch eine nichtadäquate Reaktion des Patienten auf eine Infektion ausgelöst wird.¹ Gleichzeitig wurde das sogenannte „systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS)“ durch diese Definition ersetzt. Darüber hinaus wurden auch Risiko-Scores definiert, wie z. B. der „schnelle“ SOFA-Score (qSOFA), der drei Faktoren umfasst: Glasgow-Koma-Score von weniger als 15 (1 Punkt), ein systolischer Blutdruck von 100 mmHg und weniger (1 Punkt) und eine Atemfrequenz von 22 pro Minute oder mehr (1 Punkt). Bei zwei und mehr Punkten muss der Verdacht auf eine septische Infektion geäußert werden. Hinsichtlich der Sepsis-Prognose bei Intensivpatienten wurde der komplette SOFA-Score als relevant beschrieben.

In zwei aktuell erschienenen Studien wurde versucht, diese Definitionen zu evaluieren. In einer prospektiven euro-

päischen Kohortenstudie zwischen Mai und Juni 2016 konnten insgesamt 879 Patienten aus 30 teilnehmenden Notaufnahmestationen eingeschlossen werden. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre, 47% waren Frauen und 43% hatten primär eine pulmonale Infektion. Die gesamte Krankenhausletalität in dieser Studie betrug 8% und lag bei 3% für Patienten mit einem qSOFA-Score von kleiner als 2 im Vergleich zu 24% bei den Patienten mit einem qSOFA-Score von 2 und mehr. Der qSOFA-Score war signifikant besser zur Prognose geeignet als drei weitere Sepsis-Scores (u. a. SIRS).² In einer weiteren Studie aus Australien und Neuseeland wurde retrospektiv der prädiktive Wert des qSOFA (siehe Seite 11) untersucht bei etwa 185.000 Patienten in insgesamt 182 Intensivstationen über einen Zeitraum von 16 Jahren. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 62,9 Jahre und die häufigste Diagnose als Ausgang der Sepsis waren bakterielle Pneumonien mit 17,7%; die Krankenhausletalität lag bei 18,7%. Bei 90,1% der Patienten lag der SOFA-Score bei zwei und mehr Punkten und schnitt statistisch eindeutig besser bei diesen Intensivpatienten ab als die SIRS-Kriterien und auch als der qSOFA-Score.³

In einem Editorial zu diesen beiden Studien wird die positive Evaluation des qSOFA-Scores zur Erkennung von septischen Patienten außerhalb der Intensivmedizin betont; weiterhin scheint auch der prognostische Wert des SOFA-Scores bei intensivmedizinisch betreuten Patienten recht zuverlässig zu sein.⁴

ZUSAMMENFASSUNG: Zwei prospektive Studien aus dem letzten Jahr bestätigen und evaluieren in positiver Weise die anlässlich der internationalen Sepsis-Konferenz 2016 (SEPSIS-3) vorgeschlagenen Definitionen. Sowohl der qSOFA außerhalb der Intensivmedizin wie auch der SOFA-Score bei intensivmedizinisch behandelten Patienten tragen zu einer schnellen und zuverlässigen Erkennung von septischen Infektionen bei und beschreiben deren Prognosen.

1. Singer M et al. JAMA 2016;315:801-810
2. Freund Y et al. JAMA 2017; 317:301-308
3. Raith EP et al. JAMA 2017;317:290-300
4. Lamontagne F et al. JAMA 2017;317:267-268

Neueinführung

Tenofovir-Alafenamid zur Behandlung der chronischen Hepatitis B

Mehrere Hemmstoffe der HBV-Polymerase (= reverse Transkriptase) stehen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zur Verfügung. Chemisch handelt es sich um Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga. Im Gegensatz zu den Möglichkeiten bei der chronischen Hepatitis C ist es bei der Hepatitis B nicht – bzw. nur bei einem kleinen Anteil der Patienten – möglich, eine andauernde Unterdrückung der viralen Vermehrung zu erreichen. Die Medikamente müssen lebenslang eingenommen werden. Nur selten kommt es zu einem Verlust des Hepatitis B Surface Antigens (HBsAg), was praktisch einer Heilung entspräche.

Unter den verfügbaren Polymerase-Inhibitoren hat sich das Nukleotid-Analogon Tenofovir-Disoproxil Fumarat (VIREAD u.a.) bewährt. Vor allem hinsichtlich der Resistenzentwicklung ist es den anderen Substanzen überlegen. Auch nach mehr als fünf Jahren Therapie werden Resistenzen praktisch nicht beobachtet. Die langfristige Einnahme kann allerdings zu Veränderungen der Nierenfunktion und der Knochendichte führen. Eine Verbesserung der Verträglichkeit ist daher durchaus wünschenswert. Mit Tenofovir-Alafenamid (VEMLIDY) steht nun ein neues Prodrug des Tenofovir zur Verfügung, das deutlich niedriger dosiert werden kann. Die einmal tägliche Gabe von 25 mg (= 28 mg als Fumarat) entspricht weitgehend einer Behandlung mit einmal täglich 245 mg Tenofovir-Disoproxil (= 300 mg als Fumarat). Es ist in den USA bereits seit einigen Monaten im Handel; das CHMP bei der europäischen Behörde EMA hat es im November 2016 zur Zulassung empfohlen.^{1,2}

Der Wirkstoff wird auch zur Behandlung der HIV-Infektion in Kombination mit anderen Virustatika angeboten.³ Je nach Kombinationspartner beträgt die Dosierung in den Präparaten GENVOYA, ODEFSEY oder DESCOVY 10 oder 25 mg (vgl. www.infektio.de, Rubrik „Antinfektiva / Neueinführungen“).

Antivirale Aktivität

Tenofovir ist ein azyklisches Nukleosid-Phosphonat – das Molekül weist eine Phosphat-ähnliche Gruppe auf und

TABELLE: Doppelblindstudien mit zwei Tenofovir-Estern bei Patienten mit chronischer Hepatitis B (Therapieergebnisse nach 48 Wochen)

| | Studie 108 | | Studie 110 | |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Virustatikum | Tenofovir-Alafenamid | Tenofovir-Disoproxil | Tenofovir-Alafenamid | Tenofovir-Disoproxil |
| HBe-Ag | negativ | negativ | positiv | positiv |
| Patienten (n=) | 285 | 140 | 581 | 292 |
| Dosis (1 x tgl.)* | 25 mg | 245 mg | 25 mg | 245 mg |
| HBV DNA <29 IU/ml | 94% | 93% | 64% | 67% |
| ALT normalisiert | 83% | 75% | 72% | 67% |
| HBeAg-Verlust / Serokonversion | --- | --- | 14% / 10% | 12% / 8% |
| HBsAg-Verlust / Serokonversion | 0 / 0 | 0 / 0 | 1% / 1% | <1% / 0 |

* Beide Prodrugs liegen als Fumarat vor
25 mg Tenofovir-Alafenamid = 28 mg Tenofovir-Alafenamid Fumarat (TAF),
245 mg Tenofovir-Disoproxil = 300 mg Tenofovir-Disoproxil Fumarat (TDF)

kann daher als Nukleotid-Analogon bezeichnet werden. Bei physiologischem pH-Wert liegt Tenofovir als Dianion vor und wird aufgrund der hydrophilen Eigenschaften nur in geringem Umfang in die Zellen des Körpers aufgenommen. Die Aufnahme des Alafenamids in primäre Hepatozyten erfolgt durch passive Diffusion und durch aktiven Transport (OATP1B). Intrazellulär wird die Substanz zunächst durch Carboxylesterase 1 (CES 1) in Tenofovir umgewandelt, welches zweifach phosphoryliert wird und dann strukturelle Ähnlichkeit mit dem physiologischen Desoxyadenosin-Triphosphat besitzt. Das zweifach phosphorylierte Tenofovir wird durch die reverse Transkriptase in die virale DNA eingebaut, wodurch ein Kettenabbruch und eine Hemmung der HBV-Replikation induziert werden. In vitro-Untersuchungen an infizierten HepG2-Zellen, HBV Genotypen A bis H, zeigten eine antivirale Aktivität von Tenofovir-Alafenamid bereits im Bereich von etwa 100 nM (*transient transfection assay*, mittlere EC₅₀: 86,6 nM).¹ Da das aktive Diphosphat nur schwach die Polymerasen in Säugetierzellen hemmt – einschließlich der DNA Polymerase- γ – gibt es keine Hinweise auf mögliche toxische Schäden der Mitochondrien.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Unterschied zu der Verabreichung des Disoproxilesters (TDF) wird Tenofovir bei Gabe des Alafenamids (TAF) erst intrazellulär freigesetzt. Daher können deutlich niedrigere Dosen verabreicht werden und die Konzentrationen von

Tenofovir im Plasma sind vergleichsweise sehr niedrig, die intrazellulären Konzentrationen des aktiven Diphosphats jedoch etwa gleich. Das biologisch aktive Tenofovir-Diphosphat wird nur langsam mit einer Halbwertszeit von ca. 150 Stunden aus menschlichen Zellen (PBMC) eliminiert.¹ Für weitere Details der pharmakokinetischen Eigenschaften des Arzneistoffes siehe www.infektio.de, Rubrik: Antinfektiva, Neueinführungen, Genvoya.

Klinische Studien

In einer Dosisfindungsstudie wurden insgesamt 51 Patienten mit chronischer Hepatitis B vier Wochen lang mit dem Alafenamid oder mit dem Disoproxil-Ester behandelt. Das neue Derivat wurde in einer täglichen Dosis von 8, 25, 40 oder 120 mg eingesetzt, die Vergleichsgruppe erhielt 245 mg Tenofovir-Disoproxil. In allen Gruppen kam es zu einem sehr ähnlich ausgeprägten Abfall der HBV-DNA im Serum. Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde die 25 mg Dosis für die weiteren Studien ausgewählt.⁴

Zwei Doppelblindstudien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Esters zu untersuchen und mit dem bisher üblichen Derivat zu vergleichen.¹ In einer Studie wurden mehr als 400 Hbe-Ag-negative Patienten mit einem der beiden Arzneistoffe behandelt, in der anderen Studie waren es gut 800 Hbe-Ag-positive Patienten. Ansonsten war das Design der Studien ähnlich. Etwa jeder vierte Pati-

ent war bereits mit einem oralen Virustatikum vorbehandelt, bei 7% bzw. 9% der Patienten war eine Zirrhose bekannt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, der nach 48 Wochen eine HBV DNA-Konzentration von weniger als 29 IU pro ml Plasma hatte. Dieses Ziel wurde bei mehr als 90% der Hbe-Ag-negativen Patienten erreicht, bei den Hbe-Ag-positiven waren es in beiden Gruppen etwa zwei Drittel (s. Tabelle S. 15).

Interaktionen

Tenofovir-Alafenamid ist ein Substrat für die Transportproteine P-Glykoprotein (P-GP) und BCRP. Andere Arzneistoffe, die zu einer Induktion der P-GP-Aktivität führen, können die Absorption des Virustatikums reduzieren und die Plasmakonzentrationen erniedrigen. Dies kann zum Beispiel eintreten bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin (diverse Handelsnamen), Rifampicin (diverse Handelsnamen) oder Johanniskraut-Präparaten (diverse Handelsnamen). Eine gleichzeitige Therapie wird daher entweder nicht empfohlen oder – bei Behandlung mit Carbamazepin – muss die Dosierung des Virustatikums verdoppelt werden.¹

Unerwünschte Wirkungen

Ein Vergleich der unerwünschten Ereignisse in den beiden zuvor beschriebenen Doppelblindstudien zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Tenofovir-Derivaten. Zu den am häufigsten registrierten Symptomen zählten Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Schwächegefühl, wobei ein Kausalzusammenhang mit der Medikation offen bleibt. Die Veränderungen beim Serumphosphat und beim Serumkreatinin waren gering (Kreatininanstieg von weniger als 0,1 mg/dl) und in beiden Gruppen gleich. Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) änderte sich im Laufe der Studie in der Alafenamid-Gruppe etwas weniger (-1,2 ml/min) als in der Disopro-

xil-Gruppe (-5,4 ml/min). Die Knochendichtemessungen zeigten ebenfalls ein günstigeres Ergebnis bei den Patienten, die das Alafenamid erhalten hatten. Eine Abnahme der Knochendichte um 5% oder mehr wurde bei 6% (Alafenamid) bzw. bei 20% (Disoproxil) der Studienteilnehmer festgestellt.

Das Absetzen der antiviralen Medikation kann zu einer schwerwiegenden, akuten Exazerbation der Hepatitis B führen. Falls die Einnahme beendet wird, muss eine enge Überwachung der Leberfunktion erfolgen.

ZUSAMMENFASSUNG: Tenofovir-Disoproxil (VIREAD) hat sich in einer täglichen Dosierung von 245 mg zur Behandlung der chronischen Hepatitis B bewährt. Da das Nukleotid-Analogon bei langfristiger Gabe zu Veränderungen der Nierenfunktion und der Knochendichte führen kann, wurde das tendenziell besser verträgliche Prodrug Tenofovir-Alafenamid (VEMLIDY) entwickelt. Es wird erst in den infizierten Zellen aktiviert und die Plasmakonzentrationen des freien Tenofovirs bleiben niedrig - daher kann die Dosis auf 25 mg reduziert werden. In zwei Doppelblindstudien konnten mit dem neuen Derivat sehr ähnliche Therapieergebnisse erreicht werden wie mit dem Disoproxil. Hinsichtlich der renalen Funktion und der Knochendichte war das neue Prodrug günstiger zu beurteilen. Inwieweit diese Vorteile zu einer besseren Verträglichkeit bei langfristiger Therapie über mehrere Jahre führen, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

1. Full Prescribing Information VEMLIDY
Gilead Sciences, November 2016
2. Vemlidy, Summary of Opinion, EMA,
10. November 2016 (www.ema.europa.eu)
3. Ray AS et al.
Antiviral Res 2016; 125:63-70
4. Agarwal K et al.
J Hepatol 2015; 62:533-540

Hepatitis

Resistenzentwicklung während der Hepatitis B-Behandlung

Die Hepatitis B ist die häufigste chronische Virusinfektion weltweit. Mehr als 350 Millionen Menschen sind Träger des Virus. Das Resultat einer akuten Infektion mit dem Hepatitis B-Virus ist altersabhängig. Etwa 95% der Neugeborenen, 20% bis 30% der Kleinkinder im Alter von ein bis fünf Jahren und weniger als 5% der Erwachsenen entwickeln eine chronische Infektion. Durch die Einführung der Hepatitis-B-Impfung konnte in vielen Teilen der Welt ein deutlicher Rückgang der Prävalenz erreicht werden. Hohe persistierende Konzentrationen von HBV-DNA im Serum sind ein Risikofaktor für die Entstehung einer Zirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms.¹

Neben dem Interferon zur subkutanen Therapie stehen mehrere Hemmstoffe der reversen Transkriptase zur oralen Behandlung zur Verfügung. Durch die Behandlung mit Nucleosid- bzw. Nucleotid-Analoga ist es möglich, die DNA-Spiegel zu senken und das Erkrankungsrisiko zu reduzieren. Von den fünf möglichen Virustatika, die zur oralen Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen sind, besitzen drei eine niedrige genetische Barriere, d.h. eine Resistenzentwicklung während der Dauertherapie erfolgt häufig (Tabelle). Heute werden zur Behandlung primär Tenofovir oder Entecavir empfohlen.

So lassen sich bei etwa 70% der mit Lamivudin Behandelten nach fünf Jahren resistente Viren nachweisen, etwas weniger rasch erfolgt die Resistenzentwicklung unter der Therapie mit Adefovir oder Telbivudin. Unter den Patienten, die mit Entecavir behandelt werden, finden sich nur zu ca. 1% resistente Varianten und beim Tenofovir-Disoproxil entwickelt sich offenbar keine Resistenz. Falls eine Resistenz vorhanden ist, besteht häufig auch Kreuzresistenz. Adefovir-resistente Mutanten kommen häufiger vor während einer Adefovirtherapie bei Patienten mit Lamivudin-resistenten Viren als bei bisher unbehandelten Patienten. Etwa jeder zweite Erkrankte mit Lamivudin-Resistenz entwickelt innerhalb von fünf Jahren auch eine Entecavir-Resistenz.² Dies ist bemerkenswert, denn bei therapie-naiven Personen liegt die Resistenzrate gegen Entecavir nicht bei 50% sondern nur bei etwa 1%.

TABELLE:

| Freiname | Handelsname | Ausgabe dieser Zeitschrift | Resistenzbarriere |
|------------|-------------|----------------------------|-------------------|
| Lamivudin | ZEFFIX | 1/2000 | niedrig |
| Adefovir | HEPSERA | 5/2003 | niedrig |
| Telbivudin | SEBIVO | 4/2007 | niedrig |
| Entecavir | BARACLUDE | 5/2006 | hoch |
| Tenofovir* | VIREAD | 3/2002 | hoch |

*Tenofovir-Disoproxil wurde zunächst zur Kombinationstherapie der HIV-Infektion eingeführt, seit 2008 ist es auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen

Neuere Studien zeigen, dass bei Resistenz der Viren eine Monotherapie mit Tenofovir-Disoproxil sinnvoll und wirksam ist. Kombinationstherapien waren in den meisten Fällen nicht überlegen. Bei Patienten mit Adefovir-Resistenz wurde in einer randomisierten Studie die Tenofovir-Monotherapie (n=50) mit einer Kombinationstherapie aus Tenofovir plus Entecavir verglichen. Bei den Viren lagen die Mutationen rtA181V/T und / oder rtN236T vor. Die Ergebnisse zeigen, dass offenbar die Monotherapie mit Tenofovir ausreichend ist. Bei den Patienten, die beide der genannten Mutationen aufwiesen, zeigte sich jedoch ein Trend zur besseren Wirksamkeit der Kombination im Vergleich zur Monotherapie. Da es sich nur um eine kleine Gruppe von 34 Patienten handelte, müssen weitere gezielte Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt werden.³

FOLGERUNG DER AUTOREN: Während der Behandlung einer chronischen Hepatitis B mit den älteren Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga entwickeln sich rasch resistente Virusmutanten. Bei Resistenz gegen eines der Virustatika mit niedriger Resistenzbarriere kann mit Tenofovir-Disoproxil (VIREAD) behandelt werden. In einigen Fällen – etwa bei Viren mit Doppelmutationen – kann eine Kombination mit Entecavir (BARACLUDE) sinnvoll sein.

1. Trepo C et al.
Lancet 2014; 384:2053-2063

2. Lim YS
Gut Liver 2017; 11:189-195

3. Lim YS et al.
Gut 2016; 65:1042-1051

Hepatitis C-Therapie: wie häufig sind Rückfälle?

Das Hepatitis C-Virus (HCV) ist ein RNA-Virus und besitzt keine Möglichkeit, sich ins Wirtsgenom zu integrieren. Voraussetzung für eine chronische Infektion ist daher die fortwährende Replikation. Mit den heute üblichen Kombinationspräparaten, wie zum Beispiel EPCLUSA (Sofosbuvir plus Velpatasvir), gelingt es, das Virus bei mehr als 95% der Patienten zu beseitigen. Als Endpunkt für die erfolgreiche Elimination des Erregers dient in den Studien überwiegend die anhaltende Unterdrückung des Virus zwölf Wochen nach der Behandlung (SVR12, *sustained virologic response*). Klinische Studien haben eine sehr hohe

Übereinstimmung zwischen der SVR12 und SVR24 gezeigt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass eine weitere Infektion nach erfolgreicher Therapie erfolgt. Daher ist es notwendig zwischen einem Rückfall und einer erneuten Infektion zu unterscheiden.

Nur bei 12 von insgesamt 3004 Patienten aus insgesamt 11 Phase-3-Studien mit Sofosbuvir (SOVALDI) und Ledipasvir plus Sofosbuvir (HARVONI) war nach 24 Wochen HCV-RNA nachweisbar, obwohl der Nachweis nach 12 Wochen nicht gelungen war. Elf von diesen 12 Patienten hatten den gleichen HCV-Genotyp. Die phylogenetische Analyse verschiedener HCV-Gene zeigte, dass es sich bei sieben Personen um eine erneute Infektion mit einem anderen HCV-Stamm handelte. Die übrigen fünf Studienteilnehmer hatten einen virologischen Rückfall.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nach einer erfolgreichen Therapie mit Sofosbuvir (SOVALDI) in Kombination mit anderen Virustatika kam es nur bei einigen wenigen Patienten zu einem Rückfall. Eine erneute Infektion mit dem gleichen Stamm konnte ebenfalls bei einigen Patienten nachgewiesen werden. Die Unterscheidung zwischen Reinfektion und Rückfall hat vor allem Bedeutung, um das optimale Regime für eine erneute Behandlung auszuwählen.

Sarrazin C et al.
Clin Inf Dis 2017; 64:44-52

Cephalosporine

Ceftarolin-Therapie der Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Sepsis

Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA)-Infektionen sind unverändert häufige und bei septischem Verlauf bedrohliche Infektionen mit hoher Letalität. In den USA wird von 80.000 invasiven Infektionen mit 11.000 Todesfällen pro Jahr ausgegangen. Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) und Daptomycin (CUBICIN) sind zwar die primär eingesetzten Antibiotika, jedoch werden vermehrt resistente MRSA und auch Probleme der mangelnden Wirksamkeit, z.B. von Daptomycin bei MRSA-bedingten pulmonalen Infektionen, beschrieben. Ceftarolin (ZINFORO) ist ein Cephalosporin-Derivat mit einer potenten bakteriziden Aktivität gegen grampositive Erreger und daher von Inte-

resse bei septischen Erkrankungen durch MRSA. Das Cephalosporin ist zwar für diese Indikation nicht offiziell zugelassen, jedoch werden vermehrt Patienten aus unterschiedlichen Gründen bei Staphylokokken-Bakteriämien mit Ceftarolin behandelt.

In einer Beobachtungsstudie aus mehreren Universitätskliniken in den USA wurden bei 211 Patienten im Zeitraum zwischen 2011 und 2015 die Ergebnisse einer Ceftarolin-Behandlung bei MRSA-Sepsis publiziert. Die Patienten mussten die Substanz für mindestens 72 Stunden erhalten haben, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden; die Dosis betrug 3x600mg täglich und etwa die Hälfte der Patienten erhielt eine Monotherapie mit Ceftarolin. 21,8% der letztlich auswertbaren 126 Patienten wurden kombiniert mit einem weiteren MRSA-aktiven Antibiotikum behandelt. Die mediane Therapiedauer betrug 11 Tage (zwischen 5 und 15 Tagen). Der häufigste Ausgangs-herd für die MRSA-Sepsis waren der Respirationstrakt (32,5%) und eine bakterielle Endokarditis (24,6%). Ceftarolin war bei 54% der Patienten die Zweittherapie und bei 35,7% die Drittrangtherapie. Bei 86 Patienten (68,3%) konnte ein klinischer Erfolg nachgewiesen werden, 28 Patienten (22,2%) verstarben. Die klinischen Ergebnisse zwischen Mono- und Kombinationstherapie unterschieden sich nicht. Unter der Monotherapie kam es innerhalb von zwei Tagen zu negativen Blutkulturen bei knapp 90% der Patienten. Unverträglichkeitsreaktionen waren selten; eine Clostridium difficile-Infektion wurde bei sechs Patienten beobachtet, bei sieben wurde ein Exanthem und bei drei Patienten eine Neutropenie registriert. Ein hoher APACHE II-Score und eine Tumorgrunderkrankung waren signifikant mit einem Therapieversagen korreliert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser Beobachtungsstudie bei überwiegend erfolglos vorbehandelten 126 Patienten erwies sich Ceftarolin (ZINFORO) als wirksames und insgesamt gut verträgliches Cephalosporin in der Behandlung von septischen Infektionen mit MRSA. Hinzuweisen ist auf die schnelle Reaktion anhand der negativen Blutkulturen innerhalb von zwei bis drei Tagen nach Therapiebeginn; allerdings ist die untersuchte Indikation für Ceftarolin bisher nicht offiziell zugelassen.

Zasowski EJ et al.
Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e02015-16

Aktuelle mikrobiologische und klinische Ergebnisse zu Ceftazidim/Avibactam

Die Kombination aus Ceftazidim und Avibactam (ZAVICEFTA) umfasst ein mikrobiologisches Spektrum von extended spectrum betalactamase (ESBL)-produzierenden Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa und Erregern, die sogenannte Serin-Carbapenemasen (KPC, OXA-48) bilden (s. www.infektio.de, Antiinfektiva). In einer prospektiven offenen Phase III-Studie wurde bei komplizierten intraabdominalen und Harnwegsinfektionen die mikrobiologische Aktivität der neuen Kombination bei Ceftazidim-resistenten Enterobakterien analysiert. Insgesamt 333 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und mehr als 300 Isolate gewonnen; davon entfielen 27 Isolate auf Pseudomonas aeruginosa, die restlichen Erreger waren Enterobacteriaceae. Hinsichtlich der Infektionslokalisation handelte es sich bei 306 Patienten um komplizierte Harnwegsinfektionen und bei 27 Patienten um komplizierte intraabdominale Infektionen. E. coli (139 Isolate) wurde am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von K. pneumoniae (131) und Enterobacter cloacae (17). Gegenüber den getesteten 314 Enterobacteriaceae war die Kombination hochaktiv mit einem MHK_{90} -Wert von 1 µg/ml und 98,7% der untersuchten Stämme wurden als sensibel eingeordnet. Vier Isolate waren resistent, wobei es sich um Erreger mit Bildung von Klasse B-Metallobetalaktamasen handelte, die nicht durch Avibactam gehemmt werden. Enttäuschend waren die Ergebnisse gegenüber den 27 P. aeruginosa-Isolaten, bei denen der MHK_{90} -Wert mit 64 µg/ml bestimmt wurde. Ursächlich hierfür waren Carbapenemasen der Klasse B und D bei 25 Isolaten. Insgesamt erwies sich die Kombination aus Ceftazidim mit Avibactam als sehr aktiv gegen kürzlich isolierte Enterobacteriaceae von Patienten mit komplizierten Infektionen der Harnwege und des Bauchraumes. Diese Ergebnisse beziehen sich auf Ceftazidim-nicht empfindliche Isolate auf der Basis unterschiedlicher Resistenzmechanismen.¹

Die antibiotische Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger ist schwierig und die Möglichkeiten sind begrenzt. Zumeist werden zur Mono- oder Kombinationstherapie Colistin (COLISTIMETHAT u.a.), Aminoglykoside, Tigecyclin (TYGACIL), Fosfomycin (INFECTOFOS u.a.) oder eine kombinierte

Carbapenem-Behandlung eingesetzt. Die Letalität derartiger Infektionen durch multiresistente Erreger ist hoch und in einer Analyse von 20 nicht randomisierten Studien bewegte sich diese zwischen 57% bei einer alleinigen Colistin-Therapie, bis zu 80% unter Tigecyclin und zwischen 50 und 67% bei Kombinationen aus Colistin mit Tigecyclin oder Carbapenemen.² Da die Kombination von Ceftazidim mit Avibactam sehr häufig noch aktiv ist bei Infektionen durch Meropenem-resistente Klebsiellen, wurde diese Substanz in Form der Compassionate-Use Anwendung vor der offiziellen Zulassung in den Jahren 2013 bis 2016 in Europa und Australien wiederholt eingesetzt. Die Ergebnisse dieses sogenannten Salvage-Programms bei insgesamt 38 Patienten wurden kürzlich publiziert.³ 36 dieser Patienten erhielten diese Kombination nach dem Versagen der vorangegangenen Behandlung und 34 Patienten waren mit Klebsiella pneumoniae infiziert. Sämtliche Isolate mit einer Ausnahme wurden als Carbapenem-resistent qualifiziert, nur 14 der 34 Isolate waren gegenüber Colistin sensibel. Bei den 38 Patienten handelte es sich in 65,8% um Männer, das mediane Alter betrug 61 Jahre. Fünfzehn Patienten hatten intraabdominale Infektionen, sieben Pneumonien und sieben Septikämien zumeist von Kathetern ausgehend; 60,5% der Patienten wurden als kritisch krank beurteilt und 26 hatten positive Blutkulturen. Die Dosierung von Ceftazidim/Avibactam betrug 2,5 g alle acht Stunden und 25 Patienten erhielten eine zusätzliche Antibiotika-Gabe, zumeist Tigecyclin und/oder Amikacin. Die Dauer der Therapie betrug im Median 13 Tage. 28 Patienten (73,7%) wiesen einen klinischen und/oder mikrobiologischen Behandlungserfolg auf. Fünf Patienten mit einem dokumentierten mikrobiologischen Erfolg und zehn Patienten mit einem mikrobiologischen Misserfolg verstarben. Insgesamt lag die Krankenhausletalität bei 39,5% und sechs (15,8%) Patienten entwickelten Unverträglichkeiten, darunter zwei Anstiege der alkalischen Phosphatase und eine C. difficile-Enteritis sowie jeweils ein Patient mit Krämpfen und Entwicklung eines Stupors. Insgesamt beurteilten die Autoren die infektiologische Erfolgsrate mit 73,7% bei einer kleinen Zahl von kritisch kranken Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger als günstig.

ZUSAMMENFASSUNG: Die aktuellen mikrobiologischen und klinischen Daten zu Ceftazidim/Avibactam (ZAVICEFTA)

deuten darauf hin, dass nicht nur bei ESBL-produzierenden Erregern, sondern auch bei bestimmten Carbapenembildenden Bakterien diese Kombination klinisch wirksam ist. Eine differenzierte mikrobiologische Diagnostik und ein rationaler Einsatz sind notwendig, um den Stellenwert dieses Arzneimittels noch besser zu definieren.

1. Stone GG et al. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e01820-16
2. Falagas ME et al. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:654-663
3. Temkin E et al. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e01964-16

Intensivmedizin

Pharmakokinetik von Anidulafungin bei kritisch kranken Patienten

Anidulafungin (ECALTA) ist eins der drei verfügbaren Echinocandin-Antimykotika, die seit etwa zehn Jahren zur Therapie von Candida-Infektionen eingesetzt werden (vgl. Heft 6, 2007 oder www.infektio.de, Rubrik Antiinfektiva, Neueinführungen). Obwohl die pharmakokinetischen Eigenschaften des Antimykotikums recht gut untersucht wurden, sind die Daten zur Pharmakokinetik bei schwerkranken Patienten, die intensivmedizinisch versorgt werden müssen, relativ begrenzt. In den Niederlanden wurden daher bei 23 Patienten am Tag drei der Therapie die Plasmakonzentrationen mehrfach bestimmt und die pharmakokinetischen Parameter berechnet. Die AUC wurde mit $72,1 \text{ mg} \times \text{h} \times \text{l}^{-1}$ als Medianwert berechnet, die maximale Plasmakonzentration lag bei 5,3 mg/l und das Verteilungsvolumen bei 46 l. Die Bestimmung wurde bei acht dieser Patienten am Tag sieben der Behandlung wiederholt. Die Konzentrationen lagen zu diesem Zeitpunkt gut 10% höher (AUC: $82,7 \text{ mg} \times \text{h} \times \text{l}^{-1}$; Cmax: 5,9 mg/l), die Eliminationshalbwertszeiten wurden zu den beiden Zeitpunkten mit 23 bzw. 27 h berechnet. Die Konzentrationen waren damit niedriger als jene, die zuvor bei Probanden oder anderen Patientengruppen ermittelt worden waren. Insgesamt war die Variabilität der errechneten pharmakokinetischen Daten hoch, was zum Teil auch durch die individuellen Unterschiede im Lebensalter (28 bis 88 Jahre) und Körpergewicht (50

bis 115 kg) der Teilnehmer erklärt werden kann und durchaus anderen Studien mit ähnlichem Design entspricht.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei kritisch Kranken wurden relativ niedrige Konzentrationen von Anidulafungin (ECALTA) nach üblicher Dosierung gemessen. Weitere Untersuchungen sind offenbar notwendig, um mögliche Konsequenzen, wie eine höhere Dosierung oder eine Spiegelkontrolle, abzuleiten und besser begründen zu können.

Brüggemann RJM et al.
Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01894-16

Pharmakokinetik von Micafungin bei Sepsis

Micafungin (MYCAMINE) ist eines der drei verfügbaren Antimykotika aus der Gruppe der Echinocandine (vgl. Heft 2, 2009 oder www.infektio.de, Rubrik Antiinfektiva, Neueinführungen). Die Pharmakokinetik des Arzneistoffs ist in zahlreichen Studien untersucht worden. Der Wirkstoff liegt im Blut zu mehr als 99 Prozent an Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin, gebunden vor. Das Verteilungsvolumen wurde mit 18 bis 19 Litern berechnet. Die mittlere terminale Halbwertszeit liegt bei 10 bis 17 Stunden. Über die Besonderheiten des kinetischen Verhaltens bei Schwerkranken ist allerdings wenig bekannt. Erste Hinweise auf relativ niedrige Konzentrationen im Blut bei einer kleinen Gruppe Patienten auf Intensivstationen wurden vor zwei Jahren publiziert.¹

Um die Bedeutung individueller Merkmale für die Variabilität der Kinetik des Antimykotikums besser zu verstehen, wurde in Frankreich eine Studie an 100 beatmeten Patienten mit Sepsis durchgeführt. Insgesamt 436 Konzentrationen wurden zu unterschiedlichen Zeiten nach der Infusion von 100 mg Micafungin gemessen. Besondere Beachtung wurde dem Quotienten aus AUC-Werten und der MHK (minimale Hemmkonzentration) der Erreger geschenkt, da dieser Index für die Wirkung entscheidend ist. Schwellenwerte von 285 bzw. 5000 wurden für Infektionen mit den Erregern *Candida parapsilosis* bzw. *C. non-parapsilosis* in früheren Arbeiten publiziert. Die Clearance wurde mit 1,34 l/h bestimmt, für das zentrale und periphere Verteilungsvolumen wurden Werte von 11,8 und 7,68 l errechnet. Eine niedrige

Albuminkonzentration (≤ 25 g/l) erhöhte diese Parameter um 14%, die Clearance war bei Patienten mit einem SOFA-Score von ≥ 10 um 25% reduziert. Die hohe Variabilität der Parameter war auch durch das sehr unterschiedliche Körpergewicht der Patienten zu erklären, das zwischen 48 kg und 141 kg lag. Mit der üblichen Dosierung besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit den Index AUC/MHK zu erreichen (PTA, *probability of target attainment*), wenn die minimale Hemmkonzentration des Erregers niedrig ist. Das gilt für MHK-Werte von $< 0,016$ mg/l, die für *C. albicans* und *C. glabrata* angesetzt wurden. Bei höheren Hemmkonzentrationen muss damit gerechnet werden, dass die Zielvorgaben nicht erreicht werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Dosierung von 100 mg Micafungin (MYCAMINE) kann für intensivmedizinisch behandelte Patienten ausreichend sein, wenn die Infektion durch sehr empfindliche *Candida*-Stämme hervorgerufen wurde. Bei weniger empfindlichen Erregern können höhere Dosierungen notwendig sein. Dies sollte in weiteren, gezielt durchgeführten Studien überprüft werden.

1. Lempers V J et al.
Antimicrob Agents Chemother 2015;
59:4403-4409
2. Jullien V et al.
J Antimicrob Chemother 2017; 72:181-189

Antibiotikapolitik

Engpass in der Piperacillin-Versorgung: Schließung europäischer Anlagen schafft totale Abhängigkeit von Herstellern aus Fernost

Unter der Überschrift „Ökonomisch geplanter Notstand“ wurde in der DAZ (Deutsche Apotheker Zeitung) über die Hintergründe der Versorgungsengpässe mit Piperacillin / Tazobactam berichtet.¹ Einige Abschnitte aus diesem bemerkenswerten Artikel sollen hier zitiert werden. Hintergrund ist die Explosion eines Ethanolkessels in Jinan, im Osten Chinas. Dadurch fiel eine der weltweit bedeutendsten Piperacillin-Produktionsstätten aus. Das Unglück vom 10. Oktober 2016 hat Auswirkungen auf das globale Gesundheitswesen und den Einsatz bestimmter Antibiotika in zahlreichen Ländern. Viele Antibiotika werden heute in China und Indien hergestellt und die

Ereignisse Ende des vergangenen Jahres machten die Abhängigkeit von diesen Produktionsstätten wieder deutlich sichtbar.

Etwa zur gleichen Zeit, und damit etwa 70 Jahre nach Beginn der Produktion im Jahr 1950, soll die Antibiotikaproduktion in Frankfurt-Höchst komplett abgewickelt werden. Im ehemaligen Hoechstwerk, das von Sanofi-Aventis im Jahr 1998 an die „Sandoz Industrial Products“ verkauft und später in Corden BioChem GmbH umbenannt wurde, ist die Produktion im Januar 2017 laut Mitteilung des aktuellen Besitzers ICIG (International Chemical Investors Group) komplett zum Erliegen gekommen.

Es seien nicht genügend Kunden bereit gewesen, den etwas höheren Preis für 7-Aminocephalosporansäure aus Frankfurt zu zahlen und damit eine unabhängige europäische Produktion zu erhalten. Was für den Ausgangsstoff der Cephalosporin-Synthese gilt, dürfte sich prinzipiell auch auf die 6-APS (6-Aminopenicillansäure) übertragen lassen. Die Preise für das Hauptprodukt der Corden BioChem - die Cephalosporansäure - waren durch Kampfpreise der chinesischen Wettbewerber bei ungefähr 40 US \$/kg angekommen; zuvor hatte das Preistief bei 50 bis 55 US \$/kg gelegen. Dies geschah offensichtlich, um den letzten verbliebenen europäischen Anbieter dieser Antibiotika-Vorprodukte unter Druck zu setzen.

Unter rationalen Gesichtspunkten ist die Schließung der ehemaligen Antibiotikaproduktion in Frankfurt-Höchst nicht nachvollziehbar. Die Entscheider aus Gesundheitspolitik, Krankenkassen und pharmazeutischer Industrie sollten bedenken, dass kurzfristige monetäre Entscheidungen sich rasch als Fehler herausstellen können. Die Engpässe in der Versorgung mit Antibiotika und anderen Arzneimitteln entstehen unter anderem durch isolierte Maßnahmen der einzelnen Akteure. Dazu gehört auch die Entscheidung, die funktionsfähige GMP-konforme Wirkstoffproduktion in Frankfurt-Höchst zu schließen. Auf den ersten Blick ökonomisch notwendig – aber ohne Berücksichtigung der daraus erwachsenen Abhängigkeiten.

1. Beck C
Dtsch Apo Ztg 2017; 157:24-28 (23.2.2017)
2. Smolka K M
www.faz.net (18. 1. 2017)

Dringlichkeitsliste der WHO für die Entwicklung neuer Antibiotika mit Aktivität gegen resistente Bakterien

Zum ersten Mal in ihrer Geschichte hat die WHO Ende Februar 2017 eine Liste von bakteriellen Krankheitserregern publiziert, die aufgrund ihrer Antibiotikaresistenz eine Bedrohung darstellen. Die Liste soll Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet fördern und ist Teil der WHO-Aktivitäten, um auf die globale Resistenzentwicklung gegen Antibiotika aufmerksam zu machen.

Besonders herausgestellt wird eine Gruppe von gramnegativen Erregern, einschließlich der resistenten Enterobacteriaceae, zu denen u.a. Klebsiella, E. coli, Serratia und Proteus zählen.

Mycobacterium tuberculosis wird hier nicht aufgezählt, da dieser Erreger in anderen Programmen der WHO adressiert wird.

| Dringlichkeit: kritisch | |
|-----------------------------|--|
| 1 Acinetobacter baumannii | Carbapenem-resistent |
| 2 Pseudomonas aeruginosa | Carbapenem-resistent |
| 3 Enterobacteriaceae | Carbapenem-resistent, ESBL-produzierend |
| Dringlichkeit: hoch | |
| 4 Enterococcus faecium | Vancomycin-resistent |
| 5 Staphylococcus aureus | Methicillin-resistent, Vancomycin-intermediär und -resistent |
| 6 Helicobacter pylori | Clarithromycin-resistent |
| 7 Campylobacter spp. | Fluorchinolon-resistent |
| 8 Salmonellae | Fluorchinolon-resistent |
| 9 Neisseria gonorrhoeae | Cephalosporin- / Fluorchinolon-resistent |
| Dringlichkeit: mittelgradig | |
| 10 Streptococcus pneumoniae | Penicillin-resistent |
| 11 Haemophilus influenzae | Ampicillin-resistent |
| 12 Shigella spp. | Fluorchinolon-resistent |

WHO, 27. Februar 2017; www.who.int

Tedizolid

Tedizolid: Pharmakokinetik bei stark übergewichtigen Personen

Tedizolid (SIVEXTRO) ist ein neues Oxazolidinon-Derivat mit Aktivität gegen grampositive Erreger und der Möglichkeit der einmal-täglichen Applikation. Die bisherigen pharmakokinetischen Daten waren vorwiegend bei normalgewichtigen Personen bzw. Patienten erhoben

worden, Informationen über die Pharmakokinetik bei adipösen Patienten lagen nicht vor. In einer Studie aus New York wurden 200 mg Tedizolid über eine Stunde infundiert und anschließend über 72 Stunden die Serumkonzentrationen bei zwei unterschiedlichen Probandengruppen bestimmt. Die stark übergewichtige Personengruppe bestand aus sieben Frauen und zwei Männern mit einem mittleren Lebensalter von 38 Jahren und einem BMI von 43,5 kg/m². Die Kontrollgruppe setzte sich ebenfalls aus sieben Frauen und zwei Männern zusammen mit einem mittleren Lebensalter von 37 Jahren und einem BMI von 27,4 kg/m². Da Tedizolid-Phosphat sehr schnell im Blut enzymatisch umgewandelt wird zu Tedizolid, war nach zwei Stunden kein Tedizolid-Phosphat mehr nachweisbar. Am Ende der Infusion lagen die medianen Maximalkonzentrationen bei 2,96 mg/l in der Kontrollgruppe gegenüber 2,38 mg/l bei den Übergewichtigen. Dies war jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Die Serumkonzentrationen

fiel bei beiden Untersuchungsgruppen monoexponential ab, nach Beendigung der Infusion und nach weiteren zehn Stunden waren die medianen Serumkonzentrationen identisch. Auch die pharmakokinetischen Parameter, wie Eliminationshalbwertszeit (11,7 Stunden versus 11,9 Stunden), die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC) waren mit 27,4 mg x h x l⁻¹ versus 26,3 mg x h x l⁻¹ wie auch die Clearance mit 5,99 l/h versus 6,25 l/h nicht signifikant unterschiedlich.

FOLGERUNG DES AUTORS: Die geringfügigen Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen normalgewichtigen und sehr adipösen Personen nach Infusion von 200 mg Tedizolid (SIVEXTRO) waren statistisch nicht signifikant. Auch bei sehr adipösen Patienten kann demnach die gleiche Dosis für Tedizolid wie bei normalgewichtigen Personen verabreicht werden.

Pai M P

Antimicrob Agents Chemother 2016;60:4585-4589

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