

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

JANUAR / FEBRUAR 2018 - 39. JAHRGANG

Übersicht

Entwicklung neuer Antibiotika – wo geht die Reise hin?

Der Begriff „Innovation“ im Zusammenhang mit der Entwicklung von Antibiotika ist nicht genau definiert. Man kann darunter die Modifikation bekannter Strukturen verstehen - vor dem Hintergrund möglicher Kreuz- oder Parallelresistenzen ist jedoch die Entwicklung völlig neuer Antibiotikaklassen mit bisher unbekanntem Wirkmechanismus bedeutender. Oft wird eine neue „Klasse“ postuliert - bei genauem Hinsehen handelt es sich jedoch um eher geringe Fortschritte, wie man am Beispiel der Glycylcycline erkennen kann. Mit Tigecyclin (TYGACIL) wurde zwar ein neues Antibiotikum mit verbessertem Spektrum verfügbar gemacht, da es sich jedoch um das Glycylderivat von Minocyclin (diverse Warenzeichen) handelt und sich der Wirkmechanismus nicht grundsätzlich unterscheidet, ist der Innovationsgrad begrenzt.

Ähnlich ist die Situation bei den Ketoliden. Telithromycin (KETEK) wurde als erster Repräsentant einer neuen Antibiotikaklasse eingeführt, im Vergleich mit den Makroliden waren die Unterschiede in der chemischen Struktur und im Wirkmechanismus jedoch gering. Vorteilhaft war die bessere Resistenzsituation; aufgrund von Verträglichkeitsproblemen wurde Telithromycin jedoch nach einigen Jahren wieder vom Markt genommen. Bis heute sind keine weiteren Ketolide in den Handel gekommen.

Andere Beispiele zeigen, dass auch Wirkstoffe, die an bakteriellen Strukturen angreifen, die bisher nicht im Bereich der Antibiotikatherapie genutzt wurden, unerwartete Probleme bereiten können.¹

Inhalt

1-2018

Übersicht

- Neue Antibiotika – wohin geht die Reise? Seite 01-05

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (18)

- Empfindlichkeitstestung – „intermediär“ Seite 03

Neueinführung

- Nitroxolin Seite 05-06

Intensivmedizin

- Gramnegative Sepsis: Risikofaktoren einer ineffektiven Anfangstherapie. Seite 06-07
- Kurzzeit- oder verlängerte Infusion von β -Laktamen bei Sepsis? Seite 07
- Ceftazidim – Avibactam versus Meropenem bei nosokomialen Pneumonien Seite 07-08

Resistenz

- Verbreitung multiresistenter Erreger durch Touristen? Seite 08
- Polyresistenz: Ist antibakterielle Phagentherapie die Zukunft? Seite 08-09

Antibiotika und Schwangerschaft

- Vermehrt Aborte durch Antibiotika? Seite 09
- Erweiterte Antibiotikaphylaxe bei Kaiserschnitt? Seite 10

Hemmstoffe der AaRS – seit Jahrzehnten bekannt, klinisch bisher enttäuschend

Aminoacyl-tRNA-Synthetasen (AaRS) sind Schlüsselenzyme in der Proteinsynthese und da wesentliche Unterschiede zwischen den Enzymen aus Prokaryonten und Eukaryonten bestehen, stellen sie theoretisch wichtige Zielstrukturen für Inhibitoren dar, die als antibakterielle Wirkstoffe genutzt werden könnten. Das zur topischen Anwendung bereits seit 1985 verwendete Mupirocin (TURIXIN u.a.) ist ein Hemmstoff der Isoleucyl-tRNA-Transferase, der zur Beseitigung von Staphylokokken aus der Nasenschleimhaut eingesetzt wird. Obwohl seit mehr als drei Jahrzehnten bekannt, konnten bisher keine weiteren Vertreter dieser Antibiotikaklasse bis zur Marktreife entwickelt werden. Ein Beispiel soll belegen, welche gravierenden Probleme

bei der klinischen Prüfung auftauchen können. Die Abkürzung GSK2251052 steht für eine neu entwickelte Substanz, die das Enzym Leucyl-tRNA-Synthetase in gramnegativen Bakterien hemmt. Zum Spektrum der heute auch als Epetaborol bekannten Substanz gehören problematische Erreger, wie Carbapenemase-bildende Bakterien. Chemisch handelt es sich um eine ungewöhnliche, borhaltige Verbindung; der Wirkmechanismus ist neu, in Phase-1-Studien zeigte die Substanz gute pharmakokinetische Eigenschaften und sie erwies sich als gut verträglich. Es hätte also der erste Schritt zur Etablierung einer neuen Antibiotikaklasse seit mehreren Jahrzehnten sein können.

Enttäuschend verlief jedoch eine klinische Studie an Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen. Da bereits nach einem Tag der Behandlung die Erreger bei einigen Patienten resistent wa-

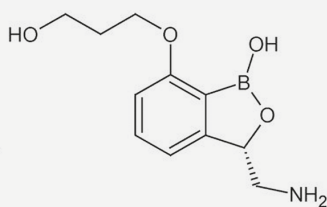


Abb. 1: Strukturformel von GSK2251052 (Epetraborol)

Trotz hoher Aktivität gegen gramnegative Erreger kann es klinisch nicht genutzt werden, da sich während der Therapie rasch Resistenz der Bakterien zeigt.

ren, entschied man sich zum Abbruch der Entwicklung. Bei einem Patienten wurde für den Erreger *P. mirabilis* ein MHK-Wert von 0,5 mg/l vor Therapiebeginn ermittelt, am nächsten Tag lag der Wert bereits bei 1.024 mg/l. Diese Daten belegen die Bedeutung von klinischen Studien im Rahmen der Arzneimittelentwicklung.²

Neue Substanzen gegen grampositive Erreger

Trotzdem werden durchaus neben der Optimierung bekannter Strukturen auch Wirkstoffe aus neuen Antibiotikaklassen entwickelt. Einige Beispiele wurden in der Tabelle 1 zusammengestellt. Die meisten Stoffe weisen einen Aktivitätsschwerpunkt im grampositiven Bereich auf.

Eravacyclin und Omadacyclin sind zwei Tetrazyklinabkömmlinge, die durch die wichtigsten Resistenzmechanismen nicht

beeinflusst werden. Ein neues Fluorchinolon, Delafloxacin, ist in den USA bereits zur Behandlung von Haut- und Weichgewebsinfektionen unter dem Namen BAXDELA zugelassen. Unklar sind noch einige Fragen der Verträglichkeit, die Phototoxizität wurde nur bei subtherapeutischen Dosierungen geprüft.

Lefamulin und Afabacin sind zwei Vertreter aus Wirkstoffgruppen, die bisher nicht zur systemischen Therapie beim Menschen zugelassen wurden. Ihre Bedeutung kann erst beurteilt werden, wenn die klinische Prüfung abgeschlossen ist. In einem direkten Vergleich mit Moxifloxacin (\pm Linezolid) erwies sich das Pleuromutilin Lefamulin in der Phase-3-Studie LEAP₁ als gleichwertig mit dem Fluorchinolon hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei ambulant erworbener Pneumonie. Eine weitere Studie (LEAP₂) im Vergleich zu Moxifloxacin soll im Januar 2018 abgeschlossen werden (www.clinicaltrials.gov).

Das Prinzip der Inhibition der bakteriellen Fettsäuresynthese durch Afabacin erscheint vielversprechend, die klinische Prüfung ist jedoch noch nicht so weit fortgeschritten wie beim Lefamulin. Bedenken wurden geäußert, weil mit Triclosan ein weit verbreitetes Desinfektionsmittel diesen Stoffwechselweg ebenfalls hemmt und Kreuzresistenzen auftreten könnten.

Nur wenige Wirkstoffe gegen gramnegative Erreger

Von den 44 neuen, antibiotisch wirksamen Arzneistoffen besitzen nur 15 eine Aktivität gegen gramnegative Erreger. Bei allen handelt es sich um Modifikationen von bereits länger bekannten Strukturen und nur fünf sind in der Phase 3 der Entwicklung. Offenbar ist es besonders schwierig, Stoffe zu identifizieren, die den Resistenzmechanismen der gramnegativen Bakterien widerstehen.³

Ihre rasche, globale Ausbreitung als Erreger schwer zu behandelnder Infektionen schafft zunehmend Probleme, denn sie besitzen diverse Möglichkeiten, Resistenz zu erwerben. Sie ist oftmals Plasmid-gebunden und erstreckt sich nicht nur auf eine Klasse, sondern betrifft diverse Antibiotika. Resistenz gegen β -Laktamantibiotika kann entstehen, wenn die Aufnahme über Porine in der äußeren Zellmembran reduziert ist oder wenn die Konzentration der Wirkstoffe in der Bakterienzelle durch Efflux erniedrigt wird. Die größten Probleme bereiten allerdings die β -Laktamase-bildenden Stämme.⁴

β -Laktamaseinhibitoren – Hydrolyseschutz nicht nur für Penicilline

Die breite Verwendung von Penicillinen, Cephalosporinen und anderen β -Laktamen hat zu mehr als 1.300 bakteriellen β -Laktamasen geführt. Als Folge dieser Entwicklung, werden heute nicht nur Penicilline sondern auch Cephalosporine in Kombination mit teilweise neu entwickelten β -Laktamaseinhibitoren angeboten. Zwei neue Kombinationspräparate zeigten in der klinischen Prüfung gute Wirksamkeit und sind seit kurzem im Handel: Ceftolozan/Tazobactam (ZERBAXA) und Ceftazidim/Avibactam (ZAVICEFTA). Entsprechende Kombinationen von Carbapenemen oder Monobactamen mit β -Laktamaseinhibitoren sind derzeit ebenfalls in der Entwicklung (s. Tabelle 1).

In der Tabelle 2 werden einige klinische Studien mit drei β -Laktam-Kombinationspräparaten und zwei anderen Antibiotika zusammengefasst. Es handelt sich um Phase-3-Studien bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen. Die Kombination aus Ceftolozan und dem bereits lange bekannten Tazobactam wurde im Vergleich mit intravenös verabreichtem Levofloxacin (TAVANIC u.a.) in der ASPECT-CUTI-Studie

TABELLE 1: Neue antibakterielle Wirkstoffe und Kombinationen, die zurzeit in der Entwicklung sind (breites Spektrum oder Schwerpunkt im grampositiven Bereich)

WIRKSTOFF	GRUPPE	BEMERKUNGEN, INDIKATIONEN
Imipenem + Relebactam	Carbapeneme + β -Laktamaseinhibitor	Diazabizyklooktan-Inhibitor, Derivat von Avibactam
Aztreonam + Avibactam	Monobactame + β -Laktamaseinhibitor	Diazabizyklooktan-Inhibitor
Eravacyclin	Tetrazykline, fluoriertes Derivat	höhere Aktivität als Tigecyclin, Kreuzresistenz bekannt
Omadacyclin	Tetrazykline, Aminomethylderivat	Breites Spektrum, inkl. MRSA; Haut- und Weichgewebsinfektionen; oral und i.v.
Delafloxacin	Fluorchinolone	In den USA seit 2017; Aktivität gegen Grampositive, inkl. MRSA; Haut- und Weichgewebsinfektionen, oral und i.v.
Lefamulin	Pleuromutiline	Aktivität gegen Grampositive inkl. MRSA; klinische Prüfung bei Pneumonie
Afabacin	FabI-Inhibitoren	Hemmstoff der Fettsäuresynthese bei Staphylokokken

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (18)

Empfindlichkeitstestung – Kategorie „intermediär“

Die Ergebnisse von Empfindlichkeitstestungen von Antibiotika werden in Abhängigkeit von Grenzwerten der Testmethoden [Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK), Agardiffusionstest] in drei Kategorien eingeteilt: wirksam, intermediär wirksam und unwirksam. Bezogen auf den Erreger entspricht dies empfindlich, intermediär empfindlich, resistent. Seit einer Reihe von Jahren werden Grenzwerte auf europäischer Ebene von dem „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST) festgelegt. Der Anspruch der EUCAST ist es, dem Labor zu ermöglichen, Klinikern eindeutige Ergebnisse zu liefern, welche verständlich sind und nach denen gehandelt d.h. therapiert werden kann. Interpretationsschwierigkeiten bietet schon immer die Kategorie „intermediär“, ursprünglich auch eingeführt, um die den Testmethoden innewohnende Fehlerbreite abzufangen. Vielfach werden Antibiotika mit diesem Testergebnis nicht als therapeutische Alternative eingestuft, sondern es werden Substanzen ausgewählt, welche sich in der Kategorie „wirksam/empfindlich“ finden. Nach Auffassung der EUCAST führt dieses Vorgehen dazu, dass in einigen Fällen potentere Antibiotika wie Carbapeneme anstelle von Acylureidopenicillinen ohne oder mit β -Laktamaseinhibitoren (z.B. Piperacillin-Tazobactam) verordnet werden. Diese Entscheidung sei nicht im Sinne eines rationalen Umgangs mit Antibiotika, da hierdurch die gesamte Zeitdauer des Einsatzes einzelner Substanzen ab der Zulassung durch die Zunahme resistenter Stämme verkürzt würde und neue Antibiotika nicht zur Verfügung stünden. Aus diesem Grund wurde eine neue Definition der Kategorie „intermediär“ vorgeschlagen:¹

„Ein Mikroorganismus wird als „intermediär“ kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Erfolg unter der Voraussetzung besteht, dass die Antibiotikaexposition durch eine Dosisanpassung erhöht werden kann oder die Substanz am Ort der Infektion konzentriert wird.“

Der Begriff Antibiotikaexposition bezieht sich auf Konzentrations-Zeit-Profile entsprechend den pharmakokinetisch-pharmakodynamischen (Pk-Pd) Eigenschaften der jeweiligen Antibiotikaklasse: 1. Fläche unter der Kurve des Konzentrations-Zeitverlaufs der ungebundenen Substanz dividiert durch die minimale Hemmkonzentration ($fAUC/MHK$ Ratio) oder der Prozentsatz des Dosisintervalls, an dem die Konzentration der ungebundenen Substanz über der minimalen Hemmkonzentration liegt ($\%fT > MHK$). Nicht von der EUCAST erwähnt wird der Parameter maximale Konzentration im Serum geteilt durch die MHK, vielleicht weil dies der Pk-Parameter für Aminoglykoside ist, welche bedauerlicherweise beispielsweise in Deutschland im Gegensatz zu Frankreich viel zu wenig eingesetzt werden.

Nach Meinung der EUCAST dürfen nur solche Antibiotika als intermediär kategorisiert und verordnet werden, bei denen sowohl

Standard- als auch Hochdosisregime formal zugelassen sind oder wenn die Substanz am Infektionsort (meist ableitende Harnwege) signifikant konzentriert wird.

Dieser Zusatz zur Definition der Kategorie „intermediär“ zeigt jedoch die gesamte Problematik der Empfindlichkeitstestung von Bakterien und deren Umsetzung in eine effektive Therapie. So hängt nach heutigem Wissenstand beispielsweise der klinische und mikrobiologische Erfolg einer Therapie mit Ciprofloxacin von der $fAUC/MIC$ Ratio >125 ab.² Zur korrekten Dosisfindung wäre es daher notwendig zumindest AUC-Werte wichtiger Substanzen für bestimmte Patientenpopulationen z.B. in Abhängigkeit von Gewicht oder Verteilungsvolumen (Patient mit septischem Schock) aus Simulationsmodellen zu kennen. Gleichzeitig muss die MHK des Erregers bekannt sein. Der Parameter $\%fT > MHK$ gilt für β -Laktamantibiotika einschließlich Carbapeneme und sollte den Wert 40% überschreiten. Auch in diesem Fall wäre es unabdingbar, für jedes Therapeutikum den Konzentrationsverlauf in Abhängigkeit der Zugehörigkeit des Patienten zu bestimmten Gruppen (z.B. Albuminspiegel) zu kennen. Bei kritisch kranken Patienten lag beispielsweise bei der Gabe von 2 g Ceftriaxon (Eiweißbindung ca. 95%) die Konzentration schon nach ca. 7 h unter dem gewünschten Wert von 8mg/l, erreicht werden sollten bei einem Dosisintervall von 24 h wenigstens ca. 10 h.³ Gleichzeitig hängt die Erreichung des therapeutischen Ziels von bestimmten Erregereigenschaften ab. So beträgt die Wahrscheinlichkeit $\%fT > MHK$ 40% bei der Gabe von Ertapenem und Bakterien ohne Bildung von „extended spectrum β -lactamasen“ (ESBL) bei 94%; produziert der Stamm jedoch ESBL, dann sinkt dieser Wert auf 78%.⁴

Damit wird deutlich, wie komplex die richtige Interpretation der Empfindlichkeitstestung von Bakterien ist. Im Grunde kann dies nur in der Zusammenschau von Erregereigenschaften, MHK, sowie Pharmakokinetik bezogen auf bestimmte Patientengruppen sowie individuellen Patientenwerten geschehen. Von dem Ziel, Empfehlungen und Definitionen der EUCAST adäquat für eine individualisierte Therapie umzusetzen, dürften wir damit in vielen Kliniken weit entfernt sein, da MHK-Werte nicht immer auf mikrobiologischen Befunden angegeben werden, entsprechende Pk-Pd Daten nicht leicht zugänglich sind und das Wissen klinisch tätiger Ärzte hinsichtlich einer rationalen Antibiotikatherapie vielfach nicht ausreichend ist oder weil auch geeignete Instrumente zur Bestimmung einer adäquaten Dosierung unter Berücksichtigung der verschiedenen Parameter nicht zur Verfügung stehen.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (18)“).

untersucht. Ceftolozan zeichnet sich vor allem durch seine hohe Aktivität gegen *P. aeruginosa* aus. Es ist stabil auch in Gegenwart der β -Laktamase AmpC, wird nicht beeinflusst durch Efflux und ist in der Wirkung unabhängig von dem Membranprotein OprD. In Kombination mit Tazobactam werden auch ESBL-bildende Enterobakterien in niedrigen Konzentrationen gehemmt (vgl. Kurzbeschreibung in Heft 1, 2016 oder www.infektio.de). Bei komplizierten Harnwegsinfektionen zeigte es im Vergleich zu Levofloxacin eine überlegene Wirksamkeit. Unter

Berücksichtigung von klinischen und mikrobiologischen Daten wurde in der mMITT-Population (*microbiologically modified intention-to-treat*) ein Therapieerfolg bei 76,9% im Vergleich zu 68,4% erzielt (Tabelle 2).

Neue β -Laktamaseinhibitoren

Mehrere β -Laktamaseinhibitoren stellen Neuentwicklungen dar. Als erstes wurde Avibactam – ein Diazabizykloktan- in Kombination mit Ceftazidim unter dem Namen ZAVICEFTA eingeführt (vgl. Kurz-

beschreibung in Heft 4, 2016 oder www.infektio.de). Die hohe Aktivität des neuartigen Inhibitors wird dadurch erklärt, dass er nicht durch die β -Laktamasen zerstört wird, sondern nach der Hemmwirkung quasi einem Recycling unterliegt. *Enterobacteriaceae*, die Metallo-Enzyme der Ambler-Klasse B bilden, sind allerdings resistent. In einer klinischen Studie erwies sich Avibactam/Ceftazidim im Vergleich mit dem Carbapenem Doripenem (nicht mehr im Handel) bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen als überlegen (71,2% vs. 64,5%),

TABELLE 2: Phase-3-Studien mit intravenöser Antibiotikatherapie bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen

ANTIBIOTIKUM	VERGLEICH	DAUER	ERGEBNIS
Ceftolozan/ Tazobactam 3 x tgl. 1,0/0,5 g	Levofloxacin 1 x tgl. 750 mg	7 Tage	76,9% vs. 68,4%
Ceftazidim / Avibactam 3 x tgl. 2,0/0,5 g	Doripenem* 3 x tgl. 500 mg	10 bis 14 Tage (Option nach 5 Tagen: orale Antibiotika)	71,2% vs. 64,5%
Meropenem/ Vaborbactam* 3 x tgl. 2,0 g/2,0 g	Piperacillin/ Tazobactam 3 x tgl. 4,0/0,5 g	5 bis 10 Tage (Option nach 5 Tagen: Levofloxacin oral für Gesamtdauer von 10 Tagen)	98,4% vs. 94%
Plazomicin* 1 x tgl. 15 mg/kg	Meropenem 3 x tgl. 1,0 g	4 bis 7 Tage (Option: Levo- floxacin oral für Gesamt- dauer von 7 bis 10 Tagen)	81,7% vs. 70,1%
Cefiderocol* 3x tgl. 2,0 g	Imipenem/ Cilastatin 3 x tgl. 1,0 g/1,0 g	7 bis 14 Tage (mittlere Dauer: 9 Tage)	72,6% vs. 54,6%

* in Deutschland nicht im Handel;

Meropenem/Vaborbactam ist unter dem Namen Vabomere™ in den USA im Handel

wenn die Bewertung des Therapieerfolgs nach klinischen und mikrobiologischen Kriterien erfolgt (Tabelle 2).

In einer umfangreichen Doppelblindstudie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie erwies sich die Kombination im direkten Vergleich mit Meropenem als nicht unterlegen (siehe Beitrag auf S. 07)⁵

Eine völlig neue Struktur besitzt auch Vaborbactam. Das borhaltige Molekül wurde gezielt entwickelt, um Carbapenemasen, wie KPC, zu inhibieren, welche durch die klassischen Inhibitoren nicht erfasst werden. Die KPC-Enzyme sind Serin- β -Laktamasen der Ambler-Klasse A; sie sind unter den Enterobakterien am verbreitetsten. Seit einigen Monaten ist Vaborbactam in Kombination mit Meropenem als VABOMERE in den USA im Handel. In klinischen Studien wird die Kombination bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen und nosokomialer Pneumonie untersucht. Vor einigen Monaten wurden erste Ergebnisse der TANGO-Studie vorgestellt. Bei 98,4% der Patienten mit Harnwegsinfektionen war die neue Kombination erfolgreich und damit etwas besser als das Vergleichspräparat aus Piperacillin und Tazobactam bei 94% (TAZOBAC u.a.)⁴

Aminoglykoside

Auch Aminoglykoside bekommen wieder neue Aufmerksamkeit, da sie durch Carbapenemasen oder andere β -Laktamasen nicht inaktiviert werden. Sie sind daher gegen die meisten *Enterobacte-*

riaceae aktiv. Allerdings gibt es auch zahlreiche bakterielle Enzyme, die ein Aminoglykosidmolekül verändern und damit inaktivieren können. Das neue Plazomicin, ein Sisomicin-Derivat, besitzt eine hohe Aktivität im gramnegativen Bereich und wird durch die meisten Enzyme nicht inaktiviert. Resistent sind allerdings Stämme, die Methyltransferasen bilden und so die Bindestelle der Aminoglykoside, die ribosomale RNA der 16S-Untereinheit, verändern. In einer aktuellen Phase-3-Studie wurde Plazomicin mit Meropenem verglichen (Tabelle 2). Der Therapieerfolg bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen war mit beiden Antibiotika etwa gleich (88% vs. 91,4%). Die Erreger konnten mit Plazomicin häufiger als mit Meropenem beseitigt werden (81,7% vs. 70,1%)⁴

Siderophor-Cephalosporine nutzen Eisentransporter

Neben den β -Laktamasen haben die gramnegativen Bakterien auch die Möglichkeit, durch eine veränderte Permea-

bilität der äußeren Membran Resistenz zu erwerben. Transportproteine wie OprD, OprK oder CarO in der äußeren Membran werden reduziert und damit wird die Aufnahme eines β -Laktaman-tibiotikums vermindert. Cefiderocol ist ein neuartiges Cephalosporin mit einem Katechol-Substituenten in Position 3 des Grundgerüsts, mit dem es gelingt, das Molekül in den periplasmatischen Raum zu schleusen.

Es wurde gezielt entwickelt, um die Wege für den Eisentransport in der äußeren Membran der gramnegativen Bakterien zu nutzen.^{7,8} Spezielle Transportproteine sorgen für die Aufnahme des lebenswichtigen Eisens in die Bakterienzelle. Bakterien benötigen es in einer Konzentration von ca. 10^{-5} M, die Konzentration von ungebundenem Eisen im Serum oder Gewebe liegt jedoch nur bei 10^{-24} M. Um Eisen in die Zelle aufzunehmen, sezernieren Bakterien Katecholverbindungen, die mit dem Metall Komplexe bilden. Diese werden dann über spezielle Transporter wie CirA, Fiu und PiuA in die Zelle geschleust. Diese Vorgänge sind schon lange bekannt und bereits in den 1970er Jahren versuchte man Sulfonamide mit solchen Strukturelementen zu entwickeln, um sie in höheren Konzentrationen in den Bakterienzellen anzureichern. Die Idee wurde aufgegriffen und heute ist mit Cefiderocol das erste Siderophor-Cephalosporin in der klinischen Entwicklung (siehe Abb. 3).

In einer Phase-3-Studie wurde es mit Imipenem/Cilastatin (ZIENAM u.a.) bei komplizierten Harnwegsinfektionen verglichen. Das therapeutische Ziel, eine klinische Heilung und Beseitigung der Erreger, wurde mit dem neuen Antibiotikum häufiger erreicht als mit dem Carbapenem (72,6% vs. 54,6%). Die mittlere Dauer der Behandlung betrug neun Tage (Tabelle 2). Weitere Studien, unter anderem bei nosokomialer Pneumonie, werden zurzeit mit Cefiderocol durchgeführt.

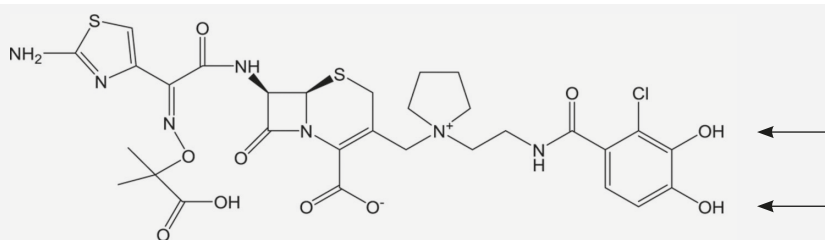


Abb. 2: Strukturformel von Cefiderocol

Das Molekül zeigt große Ähnlichkeit mit dem von Cefepim, ein Unterschied besteht in dem Katechol-Substituenten mit zwei Hydroxygruppen in ortho-Stellung.

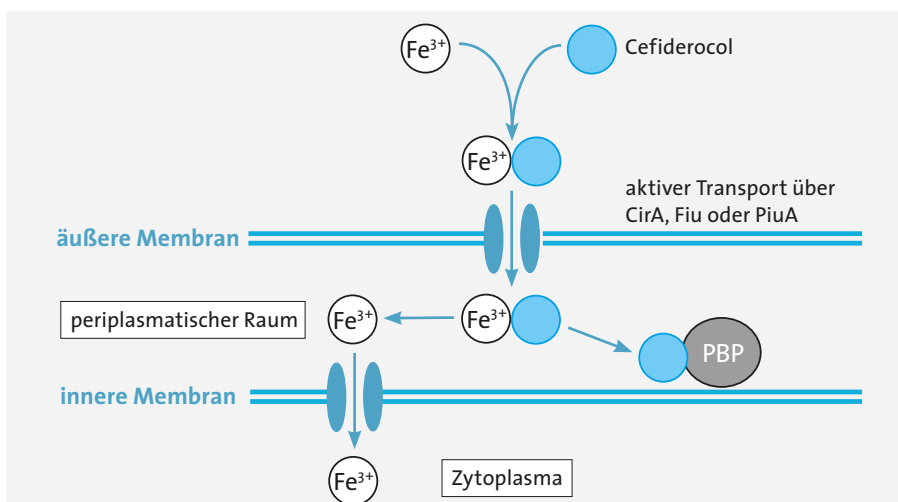


Abb. 3: Bindung von Eisen an Cefiderocol und Aufnahme des Komplexes in die Zelle eines gramnegativen Bakteriums

Über spezifische Eisentransporter gelangt das Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol in den periplasmatischen Raum einer gramnegativen Bakterienzelle. Hier kann es die Enzyme der Zellwandsynthese (PBP) hemmen, während die Eisenionen weiter in das Zellinnere transportiert werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Mehrere antibakteriell wirksame Stoffe sind derzeit in der Entwicklung. Sie stellen meist Modifikationen bekannter Strukturen und Wirkmechanismen dar, einige gehören auch zu neuen Klassen, die bisher nicht in der Humanmedizin eingesetzt wurden. Zu Rückschlägen kommt es häufig: entweder werden Erreger während der Therapie rasch resistent oder Verträglichkeitsprobleme limitieren die Verwendung. Das seit Jahrzehnten bewährte Prinzip der Kombination von β -Laktamantibiotika mit β -Laktamaseinhibitoren wird auch in den kommenden Jahren zu neuen Arzneimitteln führen. Während früher nur Penicilline durch Inhibitoren mit β -Laktam-Grundstruktur vor einer Hydrolyse geschützt wurden, kommen in Zukunft auch neuartige Inhibitoren zusammen mit Cephalosporinen, Monobactamen und Carbapenemen zum Einsatz. Letztlich wird immer die Frage im Raum stehen, ob die Fähigkeiten der Erreger zur Resistenz oder die Innovationskraft der forschenden Institutionen die Oberhand gewinnt. Da die Möglichkeiten für „echte“ Neuentwicklungen trotz aller Vielfalt begrenzt sind, ist unverändert ein gewissenhafter und wohlüberlegter Einsatz der heute verfügbaren Antibiotika oberstes Gebot, um die Resistenzentwicklung zu entschleunigen.

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

Neueinführung

Nitroxolin – eine alte Substanz, neu empfohlen

„Renaissance alter Antibiotika“ – unter diesem Titel berichteten wir vor einigen Monaten über den Trend, ältere Antibiotika wieder einzusetzen, um der fortschreitenden Resistenzentwicklung zu begegnen. Am Beispiel des Nitrofurantoin (diverse Warenzeichen) wurden die damit verbundenen Probleme diskutiert. Es wurde aufgezeigt, welche präklinischen und klinischen Daten fehlen und warum deren nachträgliche Erstellung so bedeutend ist (s. Archiv der Zeitschrift, Heft 6, 2015; www.infektio.de). Die Datenlage ist bei Nitroxolin (NITROXOLIN FORTE u.a.) noch dürftiger als bei Nitrofurantoin. Die Substanz ist bereits seit vielen Jahrzehnten bekannt, jedoch wurde sie kaum zur Therapie verwendet und sie ist international nicht verbreitet. Seit der Wirkstoff in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen empfohlen wird, steht es in einer Reihe als Alternative zu Fosfomycin (MONURIL u.a.), Pivmecillinam (X-SYSTO) und anderen.¹ Chemisch handelt es sich um ein 8-Hydroxychinolin-Derivat, das mit Magnesium und anderen zweiwertigen Kationen Chelatkomplexe bildet.

Antibakterielle Eigenschaften

Für die Unterscheidung zwischen sen-

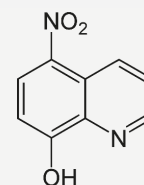


Abb. 1: Strukturformel von Nitroxolin (5-Nitro-8-hydroxychinolin; MM 190,1)
Die intensiv gelbe Substanz bildet mit zweiwertigen Kationen Chelatkomplexe.

siblen und resistenten Bakterien wird eine Konzentration von 16 mg/l zugrunde gelegt.² Dieser Wert wird im Serum nach oraler Gabe nicht erreicht, im Urin liegen die Konzentrationen jedoch darüber. Wenn diese Grenzkonzentration angewandt wird, gehören sowohl grampositive (z. B. *S. aureus*) als auch gramnegative Erreger (z. B. *E. coli*) zum Spektrum. Im Universitätsklinikum Jena wurden mehr als 3.000 Urinisolate hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber Nitroxolin und Nitrofurantoin vergleichend untersucht. Einige Enterobacteriaceae waren ESBL-Bildner. Bei 253 *E. coli*-Isolaten wurden MHK_{90} -Werte von 4 mg/l für Nitroxolin und 32 mg/l für Nitrofurantoin ermittelt.³

In der Liste der üblicherweise empfindlichen Erreger werden auch *Candida albicans* und diverse andere *Candida*-Arten aufgeführt und als klinisch relevant bezeichnet.² Studien, die eine therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels bei *Candida*-Infektionen belegen, gibt es allerdings nicht. Als Mechanismus der antimykotischen Wirkung wird eine Hemmung der RNA-Polymerase angeführt, die bakteriostatische Wirkung wird mit der Komplexbildung zweiwertiger Ionen erklärt.²

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Standarddosierung beträgt dreimal täglich 250 mg oral. Nitroxolin wird rasch und fast vollständig resorbiert. Im Plasma liegen die Spitzenkonzentrationen bei 7 mg/l, die AUC-Werte wurden mit etwa 16 mg/l x h berechnet. Nitroxolin wird primär renal eliminiert. Die mittleren 24-Stunden-Konzentrationen des Arzneistoffs und des Sulfatmetaboliten lagen nach Gabe einer Einzeldosis bei maximal 0,5 und 27,8 mg/l; nur 1% lag als freies Nitroxolin vor, der Sulfatmetabolit machte 38% und das Glukuronid 56% aus.⁴ Im Urin werden kurzfristig maximale Konzentrationen im Bereich von 200 bis 600 mg/l erreicht. Bei eingeschränk-

ter Nierenfunktion mit Werten von mehr als 2 mg Kreatinin / 100 ml Serum ist das Arzneimittel kontraindiziert.²

Therapeutische Verwendung

Nitroxolin wird laut Fachinformation für die folgenden Indikationen empfohlen: „Akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege (z. B. Zystitis, Urethritis, Ureteritis) mit Nitroxolin-empfindlichen Bakterien und Sprosspilzen, Rezidivprophylaxe.“ Klinische Studien nach heutigen Standards, die diese Indikationen belegen, wurden nicht publiziert. In einer Übersichtsarbeit werden insgesamt 26 unkontrollierte, zwei kontrollierte und eine Postmarketinganalyse zusammengefasst.⁵ Von den insgesamt beschriebenen gut 11.000 Patienten stammen 9.800 aus der Postmarketing-Beobachtung, mehr als 1.000 aus unkontrollierten und nur ein kleiner Anteil aus vergleichenden klinischen Studien. Eine Gruppe von 51 Patienten wurde mit 49 Norfloxacin-behandelten Patienten mit postoperativer und unkomplizierter Harnwegsinfektion verglichen. Das Therapieergebnis war in beiden Gruppen etwa gleich (60%), unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet.⁵

Im Vergleich zu anderen Harnwegstherapeutika, wie Fosfomycin oder Nitrofurantoin, ist die Anwendung von Nitroxolin laut Fachinformation nicht auf unkomplizierte Harnwegsinfektionen bei Frauen beschränkt. Eine aktuelle klinische Studie zeigte keine überzeugende Wirksamkeit bei insgesamt 30 weiblichen und männlichen geriatrischen Patienten mit Harnwegsinfektionen in einem Lebensalter zwischen 72 und 98 Jahren.⁶ Die meisten waren aufgrund diverser Faktoren als „komplizierte Harnwegsinfektionen“ anzusehen, eine Pyelonephritis war allerdings ein Ausschlusskriterium. Die Therapie wurde bei zwei Patienten vorzeitig beendet wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen. Bei drei Patienten wurde eine deutliche Abnahme der Empfindlichkeit der Erreger während der Behandlung registriert: die MHK-Werte nahmen um mindestens das Vierfache zu. Da ein mikrobiologisch abgesicherter Therapieerfolg nur bei einem Patienten erreicht werden konnte, wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Zur Behandlung von Harnwegsinfektionen bei hospitalisierten, geriatrischen Patienten wird Nitroxolin daher nicht empfohlen.⁶

Unerwünschte Wirkungen, Toxizität

Gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö, sind häufige Nebenwirkungen; gelegentlich (<1%) kommt es zu allergischen Hauterscheinungen (Rötung, Juckreiz). Allergisch bedingte Blutbildveränderungen können auftreten (Thrombozytopenie), sehr selten (<0,01%) kann es laut Fachinformation zu neurologischen Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Schwindel und Gangunsicherheit kommen. Bei längerfristiger Anwendung sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden.²

Harnwegsinfektionen sind bei schwangeren Frauen keine Seltenheit. Entsprechende Erfahrungen zur Wirksamkeit oder Sicherheit liegen mit Nitroxolin jedoch nicht vor. Da auch tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität nicht durchgeführt wurden, wird von einer Anwendung bei Schwangeren abgeraten. Ein neurotoxisches Risiko kann für das Ungeborene nicht generell ausgeschlossen werden. Neurotoxizität wurde bei zahlreichen Säugetierspezies beschrieben.²

ZUSAMMENFASSUNG: Nitroxolin (NITROXOLIN FORTE u.a.) ist ein lang bekanntes, wenig eingesetztes Harnwegstherapeutikum. Vor dem Hintergrund der Resistenzentwicklung gegen klassische Therapeutika wird Nitroxolin wieder empfohlen. Im Urin werden höhere Konzentrationen erreicht, als in vitro zur Hemmung typischer Erreger von Harnwegsinfektionen notwendig sind. Die klinischen Daten sind sehr limitiert und entsprechen nicht den heutigen Standardanforderungen. Prospektive Vergleichsuntersuchungen sollten durchgeführt werden, um eine bessere Einschätzung des Stellenwertes dieses Arzneimittels vornehmen zu können.

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

Intensivmedizin

Ineffektive Anfangstherapie bei gramnegativer Sepsis: Was sind die Risikofaktoren?

Eine große Anzahl von Patienten mit Sepsis und septischem Schock haben ein hohes Risiko für einen tödlichen Verlauf bedingt durch schwere Grunderkrankungen und durch Resistenz der verur-

sachenden Erreger. Aus vielen Studien ist bekannt, dass eine ineffektive antibiotische Anfangstherapie bei derartigen Infektionen mit einer hohen Letalität einhergeht. Von sehr erfahrenen und profilierten Intensivmedizinern der Universitätsklinik in St. Louis, USA, wurde in einer retrospektiven Analyse versucht, die Risikofaktoren für eine ineffektive antibiotische Anfangstherapie bei septischen Patienten zu identifizieren. Die Autoren konzentrierten sich dabei auf septische Infektionen verursacht durch gramnegative Erreger. Insgesamt wurden 855 konsekutive Patienten (246 mit schwerer Sepsis, 609 mit septischem Schock) in die Studie eingeschlossen, die zwischen Januar 2010 und Oktober 2015 in diese Intensivabteilung eingewiesen worden waren. Für die Basisbeurteilung der Patienten unterschieden die Autoren zwischen frühen Infektionen (Keimnachweis bis zu 48 Stunden nach Krankenhauseinweisung) und einer späten Infektion (Keimnachweis später als 48 h nach Krankenhauseinweisung); 60,8% (520) Patienten litten an einer frühen und 225 Patienten (39,2%) an einer späten Infektion. Die mediane Dauer bis zur späten Infektion betrug 14 Tage (8-25 Tage). Mikrobiologisch wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, soweit sie Nachweise von gramnegativen Infektionen in primär sterilen Regionen wie Blut, Pleura, Abdomen usw. hatten. In 90% waren positive Blutkulturen für den Erregernachweis verantwortlich. Führende Erreger waren E. coli, gefolgt von Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter und Acinetobacter Spezies. Als Risikofaktoren für eine ineffektive Anfangstherapie bei Patienten mit einer frühen Infektion wurden ein hohes Alter, ein Krankenhausaufenthalt in den letzten 90 Tagen (OR 2,26), sowie die Therapie mit einem intravenös applizierten Pseudomonas-aktiven β -Laktam-Antibiotikum (OR 2,37) identifiziert. Als Risikofaktoren bei späten Infektionen wurden die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bis zum Nachweis von gramnegativen Erregern (OR 1,02), die vorangegangene intravenöse Therapie mit Carbapenemen (OR 5,73) und mit β -Laktamen + β -Laktamaseinhibitoren (OR 2,17) ermittelt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Analyse einer großen Gruppe von Patienten mit Sepsis und septischem Schock bezüglich der Risikofaktoren einer ineffektiven Anfangstherapie bei gramnegativen Erregern ergab bei Infektionen, die im ambulanten Bereich erworben

wurden, die bekannten Risikofaktoren, wie hohes Alter, vorangegangener Krankenhausaufenthalt und Vortherapie mit β -Laktam-Antibiotika. Bei nosokomial erworbenen septischen Infektionen erwiesen sich die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die vorangegangenen Behandlungen mit Carbapenemen oder Breitspektrumpenicillinen als die dominierenden Risikofaktoren für eine nicht wirksame Anfangstherapie. Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass diese monozentrische retrospektive Analyse möglicherweise nicht auf andere Krankenhäuser innerhalb und außerhalb der USA übertragbar ist.

Micek S T et al.
Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e01577-17

Kurzzeitgabe versus verlängerter Infusion von Betalaktam-Antibiotika bei Sepsis: Was ist effektiver?

Die Wirksamkeit von Betalaktam-Antibiotika ist abhängig von möglichst langanhaltenden und hohen Konzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des jeweiligen bakteriellen Erregers. Für eine optimale Therapie wird eine Zeitspanne von mindestens 40–60% des Dosierungsintervalls angestrebt, während der die Konzentration oberhalb der Hemmwerte liegen sollte. Zum Zeitpunkt des Steady States soll die nicht Protein-gebundene Konzentration des jeweiligen Betalaktam-Antibiotikums sich möglichst mehr als vierfach oberhalb der Hemmwerte bewegen. Mehrere monozentrische Untersuchungen haben in den letzten Jahren Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit einer Kurzzeitinjektion versus einer verlängerten Infusion von Betalaktam-Antibiotika bei kritisch kranken Patienten nicht nachweisen können. Eine neuere Metaanalyse von randomisierten Studien hat das umstrittene Thema erneut aufgegriffen und aus insgesamt 2196 Publikationen letztlich 22 Studien mit 1876 Patienten für diese Metaanalyse herausgefiltert. Die Mehrzahl der Patienten waren zwischen 45 und 65 Jahre alt, und der ganz überwiegende Anteil des septischen Krankheitsbildes entsprang einer schweren pulmonalen Infektion. Verglichen wurden in den Studien zumeist Kurzzeitinjektionen von weniger als 60 Minuten versus verlängerten Infusionen von drei Stunden und mehr bis hin zu 24 Stunden.

In neun randomisierten Studien wurden Carbapenem-Antibiotika, in weiteren neun Penicilline und in acht Cephalosporine untersucht, wobei sämtliche Antibiotika auch *Pseudomonas aeruginosa* erfassten. Elf Studien hatten Patienten mit einem APACHE II-Score von über 20 eingeschlossen, fünf Studien bezogen sich auf Patienten mit einem geringeren APACHE II-Score von 20 und in sechs Studien wurde dieser nicht mitgeteilt. Überwiegend wurden nur Patienten während intensivmedizinischer Behandlung in die Studie aufgenommen. Die häufigsten Erreger waren gramnegative Bakterien, wobei erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Verteilung von Enterobakterien und nicht fermentierenden gramnegativen Erregern zwischen den einzelnen Studien bestanden. In 17 Studien (1597 Patienten) wurden Angaben bezüglich der Letalität zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemacht.

In der Gesamtanalyse ergab sich ein signifikanter Vorteil bezüglich der Letalität zu Gunsten der prolongierten Infusionstherapie im Vergleich zur intermittierenden Kurzzeitgabe (RR 0,70, 95% CI 0,56–0,87). Statistische Prüfungen auf Heterogenität oder auf Publikationsbias waren negativ. Auffällig war allerdings bei einer Subgruppenanalyse, dass diese erhebliche Senkung der Letalität um 30% nur bei den Carbapenem-Antibiotika und den *Pseudomonas*-aktiven Penicillinen zu beobachten war; hingegen bei den Cephalosporin-Antibiotika kein signifikanter Unterschied zwischen der Kurzzeitinjektion und der verlängerten Verabreichung bestand. Zu beachten ist jedoch, dass die Cephalosporine nur in fünf Studien mit insgesamt 145 Patienten analysiert worden waren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die verlängerte Infusion von Carbapenemen und Penicillinen mit einer Anti-*Pseudomonas* Aktivität erwies sich gegenüber der Bolusgabe bzw. Kurzzeitinjektion als überlegen bei Patienten mit einem septischen Krankheitsbild. Dieser Unterschied bestand nicht bei *Pseudomonas*-wirksamen Cephalosporin-Antibiotika, was auch in früheren Studien beobachtet worden war. Weitere Studien mit gleichzeitiger Erhebung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten bei Subgruppen von Patienten mit unterschiedlichen septischen Schweregraden und auch unterschiedlicher Nierenfunktion, sind allerdings aus Sicht der Autoren notwendig.

Vardakas K Z et al.
Lancet Infect Dis 2018; 18; 108–120

Ceftazidim-Avibactam versus Meropenem in der Therapie nosokomialer Pneumonien

Die nosokomiale Pneumonie ist eine der häufigsten, kostenintensivsten und gefährlichsten im Krankenhaus erworbenen Infektionen weltweit. Beatmungsassoziierte Pneumonien sind die zweithäufigste nosokomiale Infektion bei Patienten unter intensivmedizinischer Behandlung. Etwa 50% der auf Intensivstationen verordneten Antibiotika werden bei beatmungsassoziierten Pneumonien eingesetzt. In den letzten Jahren ist insbesondere die Resistenzentwicklung der verantwortlichen Erreger ein erhebliches Problem und die Letalität bei diesen Infektionen hat deutlich zugenommen. Wegen der häufig schweren Infektionen mit polyresistenten Erregern werden zunehmend Carbapenem-Antibiotika als Mittel der ersten Wahl eingesetzt. Dieses führt zu vermehrter Resistenzselektion und damit zum Anstieg von Carbapenemase-bildenden Enterobakterien. Ceftazidim-Avibactam (ZAVICEFTA) erfasst ein deutlich breiteres Spektrum an Erregern im Vergleich zu Ceftazidim allein und ist aktiv gegen zahlreiche β -Laktamase-bildende Enterobakterien, nicht empfindliche Enterobacteriaceae und multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* Stämme (mit Ausnahme von Metallo- β -Laktamasen produzierenden *Pseudomonaden*). Ceftazidim-Avibactam ist von der FDA bisher nur zugelassen zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen und komplizierten Harnwegsinfektionen. In Europa umfasst die Zulassung zusätzlich nosokomiale Pneumonien, einschließlich beatmungsassoziierte Pneumonien.

In der vorliegenden Studie wurde die Kombination mit Meropenem (MERO-NEM u.a.) in der Therapie der nosokomialen Pneumonie mit Einschluss von beatmungsassoziierten Pneumonien verglichen¹. Es handelte sich um eine Doppelblindstudie mit 879 Patienten in 136 Krankenhäusern aus 23 Ländern; das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 62 Jahre, mehr als 50% der Patienten wurden im asiatischen Raum behandelt, der mittlere Apache II-Score lag bei 14,7 und jeder dritte Patient litt an einer beatmungsassoziierten Pneumonie. Bei 50% der Patienten wurden Erreger nachgewiesen, davon in 20% polymikrobielle Infektionen. Ceftazidim-Avibactam wurde in einer Dosierung mit 2000 mg Ceftazidim + 500 mg Avibactam über zwei Stunden dreimal täglich infundiert; Me-

ropenem wurde dreimal täglich mit 1000 mg über 30 min intravenös appliziert. Die Dauer der Behandlung lag zwischen sieben und im Maximum 14 Tagen; 80% der Patienten erhielten zusätzlich Aminoglykosid-Antibiotika. Patienten mit einem resistenten Erreger und Resistenzen gegenüber einem der Studienmedikamente wurden nicht in die Studie aufgenommen. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit einer klinischen Heilung 21 bis 25 Tage nach der Randomisierung. Die führenden Erreger bei der Patientengruppe mit bakteriologischem Nachweis (n=355) waren *Klebsiella pneumoniae* (37%) und *Pseudomonas aeruginosa* (30%); 28% der nachgewiesenen Erreger waren gegen die Monosubstanz Ceftazidim nicht empfindlich.

Für die abschließende Ergebnisanalyse wurden zwei unterschiedliche Patientengruppen bewertet. In der intention to treat Patientengruppe mit 356 Patienten und Behandlung mit Ceftazidim-Avibactam galten 245 Patienten (68,8%) als klinisch geheilt im Vergleich zu 270 von 370 Patienten in der Meropenemgruppe (73,0%), was statistisch nicht signifikant unterschiedlich war. In der klinisch komplett bewertbaren Patientengruppe mit 257 Patienten unter Ceftazidim-Avibactam hatten 199 (77,4%) einen positiven Behandlungsergebnis im Vergleich zu 211 von 270 Meropenem-behandelten Patienten (78,1%). Auch zahlreiche Subgruppenanalysen ergaben keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Behandlungsformen. In der Gesamtleblichkeit zum Tag 28 fanden sich in der intention to treat Analyse mit 8,1% in der Ceftazidim-Avibactam Gruppe etwas höhere Zahlen als die 6,8% in der Meropenemgruppe, jedoch war dieses ebenfalls statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Schwere Unverträglichkeitsreaktionen fanden sich bei 75 (19%) der Patienten unter der Kombinationsbehandlung und bei 54 (13%) in der Vergleichsgruppe. Vier schwere Unverträglichkeitsreaktionen wurden als behandlungsinduziert bewertet und fanden sich nur in der Ceftazidim-Avibactam Gruppe. Hierbei handelte es sich in zwei Fällen um hepatische Reaktionen, einmal um eine schwere Diarrhö und einmal um ein akutes Koronarsyndrom.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Ceftazidim-Avibactam (ZAVICEFTA) erwies sich in dieser Vergleichsstudie zu Meropenem (MERONEM u.a.) in der Behandlung der nosokomialen Pneumonie einschließlich der beatmungsassoziierten

Pneumonie als nicht unterlegen. Diese Ergebnisse unterstützen den möglichen Einsatz der Kombination als Alternative zu den Carbapenem-Antibiotika. Allerdings sollte die etwas höhere Rate von schweren Nebenwirkungen im Vergleich zum Meropenem beachtet und in weiteren Studien geprüft werden².

1 Torres A et al.
Lancet Infect Dis 2017; Dec 15

2 Kalil A C, Klompas M
Lancet Infect Dis 2017; Dec 15

Resistenz

Transfer multiresistenter Erreger durch hospitalisierte Touristen

Die globale Ausbreitung multiresistenter Erreger, insbesondere Enterobakterien, ist ein Problem, an dem Touristen in hohem Umfang beteiligt sind. Reisen nach Afrika und Asien haben sich in den letzten 15 Jahren verdoppelt und von den etwa 500 Millionen jährlichen Touristen in diesen Ländern werden über eine Million in Krankenhäusern behandelt. Ein derartiger Krankenhausaufenthalt disponiert die Patienten zu einer hohen Kolonisation mit problematischen Erregern. Um exakte Daten hinsichtlich der Prävalenz der Resistenz bei dieser Personengruppe zu erhalten, wurde in der Universitätsklinik in Helsinki seit 2010 ein Screening-Kontroll-Programm eingerichtet. Jeder Patient mit einer entsprechenden Reiseanamnese wurde auf die Kolonisation mit MRSA, ESBL-produzierenden Enterobakterien, Vancomycin-resistenten Enterokokken, Carbapenemase-produzierenden Enterobakterien, multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa* und multiresistenten *Acinetobacter baumannii* untersucht. Bis zum Jahr 2013 wurden insgesamt 1122 Patienten erfasst, wobei hinsichtlich der Reisen zwei Klimazonen unterschieden wurden: Ein subtropisches bis tropisches Klima, wie in Asien, Afrika und Südamerika, im Vergleich zu einem milderen Klima wie in Nordamerika, Ozeanien und Europa. Die Mehrzahl der Patienten (64%) waren in Krankenhäusern in Europa, vorwiegend in Spanien, Russland und Estland, hospitalisiert. Am zweithäufigsten kamen sie aus Ost- und Südostasien, wobei Thailand am häufigsten besucht worden war. Etwa jeder vierte Patient hatte mindestens ein Jahr in dem entsprechenden Land gelebt; 23% wurden direkt von dem auswärtigen Krankenhaus in das Univer-

sitätsklinikum Helsinki transferiert. Etwa 30% der Patienten wiesen mindestens einen multiresistenten Keim auf. ESBL-produzierende Enterobakterien wurden in 25,1% nachgewiesen, gefolgt von MRSA in 3,8% und Carbapenemase-produzierenden Enterobakterien in 1,3%. Nur 1,3% der Patienten hatten einen Vancomycin-resistenten Enterococcus; multiresistente *Acinetobacter* wurden in 1,7% und multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme in 1,0% isoliert. Bei einem von zehn Patienten wurden zwei unterschiedliche multiresistente Stämme kultiviert. Hospitalisierte Patienten in den subtropischen bzw. tropischen Ländern wiesen signifikant mehr (55,2%) multiresistente Keime auf im Vergleich zu Patienten aus den milderen Klimazonen (16,8%). Als Risikofaktoren für eine Kolonisation mit multiresistenten Bakterien wurden in der Multivarianzanalyse folgende Faktoren ermittelt: Reiseziel, Transfer zwischen Krankenhäusern, kurzes Zeitintervall bis zur Hospitalisierung, niedriges Alter unter sechs Jahren, chirurgische Interventionen, Länge des Aufenthaltes im Reiseland, Besuch von Freunden und Verwandten, sowie der Einsatz von Antibiotika.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei finnischen Touristen mit einem Krankenhausaufenthalt in südostasiatischen und südasiatischen Ländern wurden hohe Kolonisationsraten mit multiresistenten Erregern nachgewiesen. Es wird bei einer derartigen Anamnese im Fall einer Krankenhausaufnahme ein intensives Screening hinsichtlich multiresistenter Erreger empfohlen.

Khawaja T et al.
Clin Microbiol Infect 2017; 23: 673.e1-e8

Ist die personalisierte antibakterielle Phagentherapie die Zukunft bei Polyresistenz?

Weltweit ist eine Zunahme von multiresistenten bakteriellen Erregern zu beobachten, die vermehrt zu einer Polyresistenz mit nicht mehr behandelbaren Infektionen geführt hat. Insbesondere Enterobakterien, wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*, sind von dieser Resistenzentwicklung betroffen. Neue therapeutische Ansätze, die nicht nur auf der Weiter- oder Neuentwicklung von Antibiotika beruhen, sind deshalb notwendig. Bakteriophagen sind bakterienpathogene Viren, die aus Nukleinsäure und einer Proteinhülle be-

stehen. Ihre Vermehrung erfolgt durch Multiplikation im Inneren der Bakterienzelle nach vorausgehender spezifischer Adsorption an die Bakterienzellwand. Zu unterscheiden sind zwei Gruppen von Bakteriophagen; zum einen die temperenten Phagen sowie als zweite Gruppe die sogenannten virulenten Phagen, die auch lytische Phagen genannt werden, da sie nach intensiver Vermehrung zum Absterben der Bakterienzelle führen.

Die Wirksamkeit der Phagentherapie ist schon seit über 100 Jahren bekannt.¹ Insbesondere aus den osteuropäischen Ländern sind immer wieder Einzelberichte über erfolgreiche Behandlungen publiziert worden, allerdings ist eine systematische wissenschaftliche Bearbeitung der Phagentherapie und die Umsetzung zur rationalen Anwendung am Menschen bisher kaum erfolgt. Diese Situation könnte sich möglicherweise bald ändern auf der Basis einer kürzlich beschriebenen erfolgreichen Phagentherapie bei einem mit polyresistenten *Acinetobacter baumannii* infizierten amerikanischen Patienten aus San Diego². Es handelte sich um einen 68 Jahre alten Diabetespatienten, der sich während eines Urlaubes in Ägypten mit diesem Erreger infiziert hatte, und eine nekrotisierende Pankreatitis mit nachfolgender pankreatischer Pseudozyste entwickelte. Der Patient wurde über vier Monate in der Universitätsklinik in San Diego mit multiplen Antibiotika behandelt, die letztlich komplett unwirksam waren gegen den ursächlichen Keim. Nach Genehmigung durch die FDA wurde eine Phagentherapie initiiert, wobei mit Hilfe von zwei auf diesem Gebiet erfahrenen Laboratorien aus einer großen Phagenbank zwei unterschiedliche Phagencocktails zusammengestellt wurden, die insgesamt neun nachgewiesenermaßen aktive Phagentypen enthielten. Die Applikation der Cocktails erfolgte zunächst über Drains in die Pseudozyste und zwei weitere intraabdominale Höhlen; danach wurde auch eine systemische Therapie intravenös vorgenommen. Unter dieser Therapie erwachte der Patient aus seinem komatösen Zustand und die Beatmung konnte beendet werden. Die Bakteriophagentherapie wurde über insgesamt acht Wochen durchgeführt mit langsamer aber eindeutiger klinischer Verbesserung. Letztlich konnte der Patient am Tag 245 seines Krankenhausaufenthaltes nach Hause entlassen werden. Zahlreiche weiterführende Untersuchungen während der Therapie umfassten die Bestimmung der Pharma-

kinetik und der Resistenzentwicklung gegenüber den applizierten Phagen sowie auch der Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit Antibiotika.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Phagentherapie als eine bakterienabtötende Intervention ist sicherlich im Zeitalter der zunehmenden Resistenz der bakteriellen Erreger ein interessanter therapeutischer Ansatz. Allerdings ist sie immens aufwendig, da nur bei nachgewiesenen und isolierten Erregern aus Phagenbanken zunächst die aktiven Typen bestimmt werden müssen. Darüber hinaus sind viele wissenschaftliche Fragen und auch praktische Anwendungsprobleme zu lösen, bevor eine derartige Therapie routinemäßig angewandt werden kann.

1. Watts G
Lancet 2017; 390: 2539 - 2540
2. Schooley RT et al.
Antimicrob Agents Chemother 2017;
61: e00954 - 17

Antibiotika und Schwangerschaft

Abortraten nach Therapie mit Antibiotika in der Schwangerschaft

Die Kenntnisse über mögliche Schäden des Ungeborenen durch eine Antibiotikatherapie der Mutter sind nach wie vor sehr mangelhaft. Zahlreiche Studien haben sich der Frage gewidmet, ob Antibiotika in der Schwangerschaft zu Fehlbildungen des Kindes führen können. Die Antworten bleiben stets mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, weil es sich meist um retrospektive Erhebungen handelt, die Fallzahlen zu niedrig sind und die möglichen Risiken vor dem Hintergrund einer Spontanfehlbildungsrate von etwa zwei bis vier Prozent beurteilt werden müssen. Noch häufiger als kindliche Fehlbildungen sind Fehlgeburten, wodurch epidemiologische Studien zu diesem Endpunkt noch störanfälliger werden.

In einer Analyse aus Quebec, Kanada, wurden primär die Daten von fast 300.000 Schwangeren gesichtet, um den Einfluss einer Antibiotikatherapie auf die Abortrate zu untersuchen. Letztlich wurden 8.702 Fälle von Frauen mit Antibiotikaeinnahme und Spontanabort mit einer zehnfach größeren Zahl von Kontrollen verglichen. Der Zeitpunkt der Fehlgeburten lag im Mittel in der 14.

Schwangerschaftswoche. Frauen mit Fehlgeburt waren im Vergleich zu den Kontrollen tendenziell älter, lebten häufiger allein und hatten häufiger Grunderkrankungen und Infektionen. So lag der Anteil der über 34-jährigen bei 20,9% („Fälle“) im Vergleich zu 13,4% („Kontrollen“). Ein signifikanter Unterschied bestand auch hinsichtlich eines zuvor aufgetretenen Aborts (6,4% vs. 4,1%).

Nach ausführlichen Berechnungen unter Berücksichtigung der Störfaktoren waren die folgenden Antibiotikagruppen mit einer erhöhten Abortrate assoziiert: Makrolide, Chinolone, Tetrazykline, Sulfonamide und Metronidazol (diverse Generika). Die Autoren unterscheiden innerhalb der Gruppen zwischen den einzelnen Arzneistoffen. Sie stellen zum Beispiel heraus, dass Spontanaborte nach Clarithromycin (KLACID u.a.) und Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) häufiger seien als nach Erythromycin (ERYTHROCIN u.a.). Die ermittelten odds ratio-Werte für die drei Antibiotika liegen bei 2,35 und 1,65 und 0,70. Allerdings ist auch die Datenbasis für die drei Stoffe sehr unterschiedlich. Während es 111 und 110 Spontanaborte bei Frauen mit Clarithromycin bzw. Azithromycin-Exposition waren, gab es nur 29 Fälle mit Erythromycin-Therapie. Ähnlich kritisch müssen auch einige andere Ergebnisse der Studie interpretiert werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Therapie von Schwangeren mit einigen Antibiotikagruppen war mit einer erhöhten Abortrate assoziiert. Dazu gehören Makrolide, Chinolone, Tetrazykline, Sulfonamide und auch Metronidazol (diverse Generika). Eine entsprechende Assoziation war bei Penicillinen und Cephalosporinen nicht erkennbar. Allerdings waren die Fallzahlen für einzelne Antinfektiva zu klein, um fundierte Aussagen machen zu können. Als problematisch muss auch die unterschiedliche Datenlage hinsichtlich der gynäkologischen Anamnese, der sozialen Situation und der Grunderkrankungen bei den Frauen mit Abort und den als Kontrollen ausgewerteten Schwangeren angesehen werden. Wesentliche Änderungen hinsichtlich der Empfehlungen zur Antibiotikatherapie von schwangeren Frauen ergeben sich durch diese neue Studie nicht: nach wie vor scheinen die Penicilline und Cephalosporine am geeignetsten in der Schwangerschaft zu sein.

Muanda F T et al.
CMAJ 2017; 189: E625-E633

Peri- und postoperative Antibiotikaphylaxe bei adipösen Schwangeren mit Kaiserschnitt?

Der Kaiserschnitt ist eine der am häufigsten durchgeführten chirurgischen Interventionen. Im Jahr 2015 wurden in den USA 1,27 Millionen Kinder per Kaiserschnitt auf die Welt gebracht, was einem Drittel aller Geburtsvorgänge entsprach. Während in den Jahren 2006 bis 2008 etwa 2% aller Kaiserschnitte in den USA mit einer Infektion einhergingen, stieg die Infektionsrate in den letzten acht Jahren deutlich an. Zahlreiche Faktoren werden für die Infektionen nach Kaiserschnitten angeschuldete; sicherlich ist dabei das deutliche Übergewicht der Schwangeren ein führender Risikofaktor. Die Zahlen für 2014 deuten darauf hin, dass fast 25% aller Schwangeren stark adipös waren mit einem Bodymassindex (BMI) von >29,9. Die hohe Rate von Infektionen führte dazu, dass in den Leitlinien von 2011 in den USA eine präoperative antimikrobielle Prophylaxe mit Cephalosporinen empfohlen wurde. Trotz dieser Intervention wurden immer noch hohe Infektionsraten bis zu 10% beschrieben.

In einer Doppelblindstudie bei insgesamt 403 Schwangeren wurde untersucht, ob neben einer perioperativen Prophylaxe auch eine postoperative weitere Antibiotikagabe die hohe Infektionsrate senken kann.¹ Sämtliche Frauen erhielten 2g Cefazolin unmittelbar vor dem chirurgischen Eingriff und die Verumgruppe wurde über 48 Stunden weiter mit achtstündlich 500 mg Cephalexin (CEPHALEXIN-Ratio) + 500 mg Metronidazol (CLONT u.a.) oral behandelt. Die Frauen der Vergleichsgruppe erhielten Placebopräparate. Zwei und sechs Wochen nach den chirurgischen Eingriffen wurden alle Studienteilnehmerinnen untersucht hinsichtlich oberflächlicher oder tiefer Wundinfektionen und tieferliegender Organinfektionen. Die Daten von insgesamt 382 Patientinnen konnten am Ende der Studie ausgewertet werden. Der mittlere BMI betrug 39,7. Die Gesamtrate von postoperativen Infektionen lag bei 10,9%, wobei 13 Infektionen (6,4%) in der Antibiotikagruppe auftraten versus 31 Infektionen (15,4%) in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war signifikant. Von besonderer Bedeutung war die hohe Infektionsrate bei den Patienten mit geplatzter Fruchtblase. Mit der Prophylaxe konnte diese Rate auf 9,5% gesenkt werden im Vergleich zu 30,2% in der Placebogruppe.

Die Autoren dieser Studie folgern aus ihren Ergebnissen, dass bei deutlich adipösen Schwangeren eine peri- und postoperative Prophylaxe die relativ hohe postoperative Infektionsrate senken kann.

In einem Kommentar zu dieser Studie werden einige Schwachpunkte diskutiert.² Zum einen wird auf die lange Studiendauer von fast sieben Jahren hingewiesen, in der durchaus Veränderungen der chirurgischen Techniken eingetreten sein könnten. Darüber hinaus widerspricht die postoperative Prophylaxe dem bisherigen Konzept einer wirkungsvollen und ausreichenden, einmaligen perioperativen Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen. Auch die Risiken einer unnötigen Antibiotikatherapie, sowohl hinsichtlich der Resistenzentwicklung, wie aber auch möglicherweise für das Neugeborene, werden angesprochen. Insgesamt folgt der Kommentar, dass eine multizentrische umfangreichere prospektive ran-

domisierte Studie notwendig ist, um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Daten dieser Doppelblindstudie deuten darauf hin, dass bei stark übergewichtigen Schwangeren mit einem BMI von mehr als 29,9 eine hohe Infektionsrate bei Kaiserschnitten zu erwarten ist. Insbesondere bei weiteren Risikofaktoren, wie einer geplatzten Fruchtblase, scheint die Infektionsrate bis zu 30% anzusteigen, so dass hier eine kurzzeitige über 48 Stunden laufende zusätzliche Antibiotikagabe sinnvoll sein könnte. Die Ergebnisse dieser Studie sollten allerdings durch eine umfangreichere Untersuchung bestätigt werden, bevor die Empfehlungen einer postoperativen Antibiotikaphylaxe übernommen werden.

1. Valent A M et al.
JAMA 2017; 318: 1026 - 1034
2. Calfee D P, Grünbaum A
JAMA 2017; 318: 1012 - 1013

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