

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

MÄRZ / APRIL 2018 - 39. JAHRGANG

Übersicht

Therapie der nosokomialen Pneumonie

Die im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP) ist die zweithäufigste nosokomiale Infektion und die führende Todesursache ausgelöst durch Infektionen bei kritisch kranken Patienten. Die Inzidenz dieser Infektion bewegt sich zwischen fünf bis 20 Erkrankungen pro 100.000 Krankenhauseinweisungen und am häufigsten betroffen sind immungestörte, chirurgische und ältere Patienten. Etwa ein Drittel der nosokomialen Pneumonien werden auf der Intensivstation akquiriert, davon die Mehrzahl als Beatmungspneumonie (VAP). Das Risiko während der Beatmung an einer Pneumonie zu erkranken, liegt bei etwa drei Prozent pro Tag während der ersten fünf Tage und bewegt sich zwischen ein und zwei Prozent täglich von Tag fünf bis zehn. HAP und VAP verlängern den Krankenhausaufenthalt, erhöhen die Krankenhauskosten und sind mit einem deutlichen Letalitätsanstieg verbunden. Zum Management und zur Therapie der nosokomialen Pneumonie sind in den letzten Monaten eine internationale Leitlinie für Europa und Südamerika und auch eine deutsche Leitlinie publiziert worden, an der sich sieben deutsche wissenschaftliche Gesellschaften beteiligt haben.^{1,2} Die wesentlichen Empfehlungen aus diesen Leitlinien sollen im Folgenden dargestellt werden.

Diagnostik

Um eine unnötige antibiotische Behandlung mit den daraus resultierenden kolateralen Schäden, wie Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen, zu vermeiden, ist eine exakte Diagnosestellung auf der Basis von klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Untersuchungen und Symptomen notwendig. Insbesondere bei älteren und postoperativen Patienten müssen differenti-

Inhalt

2-2018

Übersicht

- Therapie der nosokomialen Pneumonie Seite 11-14
- Können Beatmungspneumonien verhindert werden? Seite 15

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (19)

- Bakterientypisierung Seite 13

Neueinführung

- Vosevi Seite 15-17
- Cochrane Review zur Hepatitis-Therapie problematisch Seite 17-18

Antimykotika

- Posaconazol: Serumspiegel und Verträglichkeit Seite 18
- Amphotericin B zur Prophylaxe bei ALL? Seite 18
- Asymptomatische Candidurie – Fluconazol sinnvoll? Seite 18-19

Vancomycin

- Optimierung der Dosierung Seite 19
- Verbesserte Therapie bei rezidivierenden C. difficile-Infektionen Seite 19-20

Sepsis

- Antibiotikagabe bei Sepsisverdacht prästationär sinnvoll? Seite 20

aldiagnostisch nichtinfektiöse Krankheitsbilder wie interstitielle Lungenerkrankungen, medikamenteninduzierte Pneumonitis, kongestive Herzinsuffizienz, Lungenembolie/Lungeninfarkt, alveoläre Hämorrhagie, Aspirationssyndrom und Atelektasen bedacht werden. Für die klinische Diagnose der HAP sollen Pneumonie-Scores wegen mangelnder Nutzenevidenz nicht angewendet werden, jedoch sollen alle Patienten mit HAP auf das Vorliegen einer Sepsis evaluiert werden. Zur mikrobiologischen Diagnostik sollten mindestens semiquantitative Kulturen von qualitativ hochwertigen Materialien aus den unteren Atemwegen, wie tracheo-bronchialen Aspiraten oder bronchoalveolärer Lavage, angelegt werden. Die resultierenden Keimzahlen haben orientierenden Wert und sind nicht als unabhängige Prädiktoren für eine Pneumonie zu betrachten, sondern viel mehr im klinischen Kontext zu interpretieren. Blut-

kulturen sollten zur Diagnose der bakteriämischen Pneumonie entnommen werden, ebenfalls ein Urinantigen-Test bei epidemiologischen Hinweisen auf eine Legionellen-Infektion. Auf eine gezielte Candida-Diagnostik aus Atemwegsmaterialien soll verzichtet werden, da Hefepilzinfektionen als Ursache nosokomialer Pneumonien bei Patienten ohne definiertes Immundefizit extrem selten sind. Eine Aspergillus-Diagnostik soll auch bei Patienten ohne definiertes Immundefizit erwogen werden, wenn Dispositionen wie eine strukturelle Lungenerkrankung, eine rheumatologische Grunderkrankung oder eine Leberzirrhose vorliegen und/oder Hinweise auf Infiltrate im CT des Thorax zur Darstellung kommen, die mit einer invasiven Aspergillose assoziiert sein können.

Therapeutische Basisüberlegungen

Der Beginn der antibiotischen Thera-

TABELLE 1: Kalkulierte antimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie bei Patienten ohne erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger.

SUBSTANZ	HANDELSNAME	DOSIERUNG (pro Tag)
Aminopenicillin/BLI¹		
Ampicillin/Sulbactam	UNACID u.a.	3 - 4 x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	AUGMENTAN u.a.	3 x 2,2 g
<i>oder</i>		
Cephalosporin Gr. 3a		
Ceftriaxon	ROCEPHIN u.a.	1 x 2 g
Cefotaxim	CLAFORAN u.a.	3 x 2 g
<i>oder</i>		
Fluorchinolone		
Moxifloxacin	AVALOX u.a.	1 x 400 mg
Levofloxacin	TAVANIC u.a.	2 x 500 mg

¹BLI= Betalaktamaseinhibitor

pie soll nach Entnahme von adäquaten Untersuchungsmaterialien so früh wie möglich erfolgen. Bei Patienten mit Sepsisverdacht ist eine Antibiotikatherapie möglichst innerhalb der ersten Stunde anzustreben. Nicht sofort verfügbare diagnostische Maßnahmen sollten die Einleitung der Therapie nicht verzögern.

Für die optimale Auswahl der empirischen Anfangstherapie ist die Erhebung von Risikofaktoren bei jedem einzelnen Patienten hinsichtlich möglicher Resistenzen gegenüber Monosubstanzen von besonderer Bedeutung. Als Therapie-relevante Risikofaktoren für multiresistente Infektionserreger haben sich die antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen, eine Hospitalisierung von mehr als fünf Tagen, eine Kolonisation durch MRSA oder multiresistente gram-negative Erreger, eine medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten und Asien sowie das Vorliegen eines septischen Schocks oder einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion herausgestellt. Zusätzliche Risikofaktoren für eine Pseudomonas aeruginosa-Infektion sind strukturelle Lungenerkrankungen (Bronchiektasen und andere), eine bekannte Kolonisation durch P. aeruginosa, neutropenische Zustände sowie länger dauernde Kortikosteroid-Behandlungen. Die Einteilung des Erregerspektrums in frühe oder späte Manifestation (später als fünf Tage nach Krankenhauseinweisung) ist verlassen worden, da in mehreren Studien keine relevanten Unterschiede der Bakterienepidemiologie nachgewiesen werden konnte. Bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Multiresistenz muss primär mit Enterobacteriaceae, wie E.coli, Klebsiella Spezies, Enterobacter Spezies, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus (MSSA) und Streptococcus

pneumoniae, gerechnet werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger erweitert sich dieses Spektrum um Methicillin-resistente S.aureus (MRSA), ESBL-bildende Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii und Stenotrophomonas maltophilia. Ganz wichtig ist der Hinweis, dass Erreger der oropharyngealen Standortflora, wie Corynebacterium, Enterococcus spp, Neisseria spp, Alpha-hämolyisierende Streptokokken, Koagulase-negative Staphylokokken und Candida spp, keine therapeutische Relevanz bei nosokomialen Pneumonien aufweisen.

Aktuelle Zahlen des deutschen Kiss-Erfassungssystems auf Intensivstationen aus den Jahren 2000 bis 2015 mit insgesamt knapp 11.000 Erregernachweisen, ergaben als führende Erreger Staphylococcus aureus in 22,7 % (30,0 % MRSA) gefolgt von 20,8 % Pseudomonas aeruginosa (13,6 % Multiresistenz), E. coli in 18,6 % (13,0 % Multiresistenz), sowie Klebsiella Spezies in 18,3 % (11,7 % Multiresistenz).

Hinsichtlich der Resistenzepidemiologie wird empfohlen, dass jede Abteilung und Intensivstation in sechs- bis zwölfmonatigen Abständen aktuelle Daten zum Erregerspektrum und deren Resistenzsituation erhält. Die nationalen Resistenzdaten in Deutschland zeigen, dass auf der Basis von Blutkulturisolaten die Häufigkeit von MRSA von 21 % im Jahr 2010 auf 11 % im Jahr 2015 zurückgegangen ist. Bei Pseudomonas aeruginosa ist die Resistenzhäufigkeit im Wesentlichen unverändert, mit 18 % Piperacillin-Resistenz 2015, 9 % gegenüber Ceftazidim, 15 % gegenüber Carbapenemen und 14 % gegenüber Fluorchinolonen ebenfalls im Jahr 2015. Bei E. coli zeigt sich ein geringer Anstieg von ESBL-bildenden Stämmen von

8 % im Jahre 2010 auf 10 % im Jahr 2015, bei K.pneumoniae dagegen ist die ESBL-Häufigkeit im gleichen Zeitraum von 13 % auf 10 % zurückgegangen.

Antimikrobielle Therapie

Die Therapie mit Antiinfektiva sollte sich bei der nosokomialen Pneumonie an den nationalen S3-Leitlinien „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotikaaanwendung im Krankenhaus“ aufgeführten Evidenz-basierten Prinzipien orientieren.^{3,4} Konkret sollten für die kalkulierte Therapie klinikinterne Leitlinien anhand aktueller Resistenzstatistiken erstellt und vermittelt werden, eine kalkuliert begonnene Therapie sollte Leitlinien-gerecht deeskaliert bzw. bei Erreichen der Stabilitätskriterien gegebenenfalls auf eine orale Therapie umgestellt werden. Die empfohlene Therapiedauer sollte eingehalten werden. Auf eine dem Schweregrad der Erkrankung, den Organfunktionen und dem Gewicht des Patienten angepasste Dosierung der Antiinfektiva sollte geachtet werden. Experimentelle und vermehrt auch klinische Studien belegen, dass die Wirksamkeit eines Antibiotikums am besten durch die gleichzeitige Betrachtung pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Parameter vorhergesagt werden kann. Diese Studien zeigen, dass Antibiotika auf der Basis von PK/PD in zwei Gruppen unterteilt werden können: 1. konzentrationsabhängig wirksame (Aminoglykoside, Fluorchinolone) und

2. zeitabhängig wirksame Substanzen (Beta-Laktame, Glykopeptide). Während bei konzentrationsabhängig wirksamen Substanzen ein hohes Verhältnis aus Spitzenkonzentration (c_{max}) bzw. Area under the Curve (AUC) zu MHK (c_{max}/MHK ; AUC/MHK) eine gute Effektivität bedingt, ist bei zeitabhängig wirksamen Antibiotika die Zeit, in der der Plasmaspiegel des nicht Protein-gebundenen Antibiotikums oberhalb der MHK liegt ($t > MHK$), von vorrangiger Bedeutung. Für Penicilline wurde eine für die Wirksamkeit erforderliche Zeit oberhalb der MHK von mindestens 50 % des Dosierungsintervalls, für Cephalosporine von 60-70 % und für Carbapeneme von mindestens 40 % ermittelt. Dementsprechend wird empfohlen, bei Beta-Laktamantibiotika nach initialer loading dose eine prolongierte Applikation mittels Dauerinfusion vorzunehmen.

Hinsichtlich der Auswahl der Antibiotika gehören bei Patienten ohne erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger (MRE) Aminopenicilline plus Betalaktamasein-

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (19)

Bakterientypisierung – mehr Fragen als Antworten

Ein Beispiel für die Bedeutung der Typisierung einer Bakterienart ist *Clostridium difficile*. Anfangs wurde versucht, epidemiologische Zusammenhänge durch Bestimmung von Proteinmustern oder durch Serotypisierung herzustellen.^{1,2} Heute stehen zur Charakterisierung von *C. difficile*-Stämmen eine Reihe von molekularbiologischen Methoden zur Verfügung: PFGE, rep-PCR, MLST, Toxingentypisierung (toxintyping mit 34 Toxintypen) oder WGS, überwiegend werden die Ribotypisierung sowie die PFGE bei epidemiologischen Studien eingesetzt.^{3,4} Klinisch bedeutsam wegen seiner teilweise erhöhten Virulenz ist ein Stamm, welcher in der Ribotypisierung als o27 und in der PFGE als NAP1 (North American pulsed-field gel electrophoresis type 1) bezeichnet wird. Im Jahre 2005 wurden o27-Isolate erstmals in Nordamerika und Europa beschrieben, inzwischen wird dieser Typ weltweit nachgewiesen.^{5,6,7} Ob allerdings mittels einer neu eingeführten Typisierungsmethode eine zeitliche und geographische Dynamik der Ausbreitung abgeleitet werden kann, muss in Frage gestellt werden, da eine repräsentative Untersuchung von Stämmen aus der Zeit vor der Einführung der Methode nur in sehr begrenztem Umfang (einzelne epidemiologisch nicht-repräsentative Isolate aus Stammsammlungen) möglich ist.

Viele der genannten Untersuchungsmethoden bleiben Forschungs- oder Referenzlaboratorien des Robert Koch-Instituts vorbehalten. Dies hat zur Folge, dass eine Analyse eines Ausbruchsgeschehens meist retrospektiv erfolgt und die Erkenntnisse nur für künftige Geschehnisse Auswirkungen haben können.

Es stellen sich zudem grundsätzliche Fragen:

1. Inwieweit können durch eine Typisierungsmethode Unterscheidungsmerkmale erzeugt werden, die eine ausreichende Diskriminierung einzelner Stämme erlauben, oder anders ausgedrückt, wie groß ist die maximale Anzahl an Unterscheidungsmerkmalen bei Bakterien beim Einsatz phänotypischer oder genotypischer Methoden?
2. Stellen die mit einer Typisierungsmethode detektierten Unterschiede bzw. Gemeinsamkeiten den Beweis für epidemiologische Zusammenhänge dar?
3. Erlaubt der erstmalige Einsatz einer Typisierungsmethode bei einer Bakterienspezies mit zeitlich nachfolgenden Analysen an anderen Orten eine Aussage über die Dynamik der geographischen Verbreitung?
4. Wie steht es hinsichtlich der Qualität und Interpretation der Ergebnisse, da verbindliche Standards schwer zu etablieren sind?

5. Was ist der „wahre“ Wert, d.h. wie viele Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen dürfen bestehen, um sie als klonal einzustufen?

6. Was ist über die Dynamik der Veränderungen im Genom einer Bakterienart bekannt?

7. Welche Datenbank wird zur Analyse einer Sequenzierung eingesetzt?

Unabhängig von der Beantwortung dieser Fragen ist es jedoch im täglichen Geschehen notwendig, mögliche Ausbrüche rechtzeitig zu erkennen und einzudämmen. Zu den wichtigsten Instrumenten zählt eine Software zur Auswertung mikrobiologischer Ergebnisse, die in der Lage ist, das tägliche Geschehen zu erfassen, um den epidemiologischen Zusammenhang mit zurückliegenden Ereignissen herzustellen. Ergibt sich hieraus der Verdacht auf eine Häufung, ist die sofortige Einleitung entsprechender Maßnahmen („Ausbruchsteam“) notwendig:

1. Mikrobiologische Daten analysieren (Erregerart, Muster der Antibiotikaempfindlichkeit);
2. wahrscheinlichen Zeitraum des Ausbruchs bestimmen (erstmaliger Nachweis des betreffenden Erregers);
3. betroffene Patienten auflisten (Besiedlung, Erkrankung, Tod);
4. Kontaktpersonen ermitteln (Patienten, Personal);
5. mögliche Übertragungswege suchen (z.B. Mensch zu Mensch, Zusammenhang mit medizinischer Maßnahme, Umgebung der Patienten);
6. Analyse der Hygienemaßnahmen (z.B. Effektivität bzw. fehlende Einhaltung des Hygieneplans),
7. geeignete Gegenmaßnahmen erarbeiten, ggf. einschließlich Screening;
8. Information und Aufklärung der Mitarbeiter und Patienten;
9. Maßnahmen schnellstmöglich umsetzen.

In Ausbruchssituationen auf die Typisierung von Erregern zu warten, um mögliche Zusammenhänge zu verifizieren, verzögert die genannten Maßnahmen unnötigerweise. Sinnvoll kann es jedoch sein, die Isolate zu asservieren und zu typisieren, um zu überprüfen, ob die getroffenen Maßnahmen auf den richtigen Annahmen beruhen.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (19)“).

hibitoren, Cephalosporine der Gruppe 3a und Pneumokokken-wirksame Fluorchinolone zu den empfohlenen Therapieoptionen (siehe Tabelle 1). Die Substanzauswahl soll vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden. Bei einer Resistenz der relevanten Zielkeime von über 20 % sollte auf die entsprechenden Substanzen verzichtet werden. Weiterhin sollte beachtet werden, dass die Cephalosporine der Gruppe 3 eine unzureichende Aktivität gegenüber *S. aureus* aufweisen.

In der kalkulierten Anfangstherapie bei Patienten mit HAP und erhöhtem Risiko für Infektionen mit MRE können eine kalkulierte Monotherapie oder eine initiale

Kombination eingesetzt werden: Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Carbapeneme, Ceftazidim (nur in Kombination mit einer gegen grampositive Keime wirksamen Substanz) sowie als Kombinationspartner Aminoglykoside oder Pseudomonas-wirksame Fluorchinolone (siehe Tabelle 2). Bei Verdacht auf eine MRSA-Infektion sollte eine entsprechend wirksame Substanz hinzugefügt werden. Bei Patienten ohne Sepsis-assoziierte Organ dysfunktion und ohne invasive Beatmung soll eine initiale Monotherapie mit einer Pseudomonas-wirksamen Substanz bevorzugt werden. Eine kalkulierte Kombinationstherapie ist Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen multiresistenter Erreger und Sepsis mit asso-

ziierter Organdysfunktion bzw. invasiver Beatmung vorzubehalten. Nach 48 bis 72 Stunden soll die Kombinationstherapie überprüft und bei Nachweis eines empfindlichen Erregers bzw. Stabilisierung des Patienten auf eine Monotherapie deeskaliert werden.

Die gezielte Therapie bei Nachweis von MRSA sollte mit Vancomycin oder Linezolid in Monotherapie erfolgen. Für die Empfehlung einer Kombination dieser Substanzen mit Rifampicin (RIFAMPICIN u.a.) und Fosfomycin (FOSFOMYCIN u.a.) liegt keine ausreichende Evidenz vor. Bei Nachweis einer HAP durch Pseudomonas aeruginosa kommen zahlreiche Antibiotika wie Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin, Carbapeneme sowie Cipro-

TABELLE 2: Kalkulierte antimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger.

SUBSTANZ	HANDELSNAME	DOSIERUNG (pro Tag)
Pseudomonaswirksames Betalaktam		
Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim Ceftazidim ¹ oder Imipenem/Cilastatin Meropenem	TAZOBAC u.a. MAXIPIME u.a. FORTUM u.a. ZIENAM u.a. MERONEM u.a.	3 - 4 x 4,5 g 3 x 2 g 3 x 2 g 3 x 1 g 3 - 4 x 1 g
+/- Fluorchinolon		
Ciprofloxacin Levofloxacin oder Aminoglykosid	CIPROBAY u.a. TAVANIC u.a.	3 x 400 mg 2 x 500 mg
Gentamicin Tobramycin Amikacin	REFOBACIN u.a. GERNEBCIN u.a. AMIKACIN u.a.	1 x 3 - 7 mg/kg (Talspiegel < 1 µg/ml) 1 x 3 - 7 mg/kg (Talspiegel < 1 µg/ml) 1 x 15 - 20 mg/kg (Talspiegel < 4 µg/ml)
Bei MRSA-Verdacht plus		
Glykopeptid oder Oxazolidinon Vancomycin Linezolid	VANCOMYCIN u.a. ZYVOXID u.a.	2 x 15 mg/kg (Talspiegel 15 - 20 µg/ml) 2 x 600 mg

¹nur in Kombination mit einer gegen grampositive Erreger wirksamen Substanz

floxacin und Levofloxacin in Betracht. Bei Resistenz gegenüber den Einzelsubstanzen ist wichtig, dass in der kalkulierten Initialtherapie die Kombination eines Pseudomonas-wirksamen Betalaktam mit einem Aminoglykosid oder einem Fluorchinolon höhere Erfolgsraten durch Erfassung von MRE ergab, jedoch zeigten sich in der gezielten Behandlung von Erkrankungen durch Pseudomonas aeruginosa keine sicheren Vorteile der Kombination. Bei Resistenz gegenüber allen Standardsubstanzen sollte eine Therapie mit Colistin erfolgen; eine Kombinationstherapie ist hierbei möglichst auf der Basis von aktuellen Resistenzbestimmungen anzustreben.

Bei ESBL-produzierenden Stämmen sollten Carbapeneme angewandt werden. Bei Carbapenem-resistenten Stämmen kommt Colistin (COLISTIMETHAT u.a.) in Betracht, möglichst in Kombination auf der Basis einer Resistenzbestimmung; unter Beachtung des Nebenwirkungsspektrums sind Aminoglykoside, Fosfomycin, Carbapeneme oder Ceftazidim/Avibactam (ZAVICEFTA) mögliche Substanzen.

A. baumannii und *S. maltophilia* weisen regelmäßig eine Multiresistenz auf. Der Nachweis von *S. maltophilia* in respiratorischen Isolaten ist häufig die Folge einer prolongierten Therapie mit einem Carbapenem. Die klinische Bedeutung ist oft zweifelhaft und sollte immer kritisch geprüft werden. Bei Therapiebedürftigkeit sollte auf der Basis der Resistenzbestimmung Cotrimoxazol (COTRIM u.a.) oder Tigecyclin (TYGACIL) eingesetzt werden. Bei *Acinetobacter baumannii* sind Imipenem oder Meropenem in Deutschland meist noch wirksam; bei Carbapenemresistenz sollte Colistin möglichst in Kombination verabreicht werden.

Eine inhalative antimikrobielle Therapie bei Infektionen mit multiresistenten Keimen kann derzeit nicht empfohlen werden, da die bisherigen Studien keine überzeugende Evidenz hierfür geliefert haben.⁵

Reevaluation und Deeskalation

Eine Reevaluation des Patienten sollte 48 bis 72 Stunden nach Beginn der Therapie erfolgen. Hierzu gehört die Beurteilung des klinischen Verlaufs, der Er-

gebnisse der initialen mikrobiologischen Diagnostik, der radiologischen Verlaufsuntersuchungen und der Biomarker. Es sollte zu diesem Zeitpunkt auch erwogen werden, ob eine vorzeitige Beendigung der Therapie sinnvoll ist. Besteht trotz neu aufgetretener Infiltrate klinisch eine niedrige Wahrscheinlichkeit für eine HAP, sollten die Antibiotika nach drei Tagen abgesetzt werden. Ergibt die Diagnostik jedoch eine Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder einen septischen Schock mit einem anderen Fokus, ist die Therapie anzupassen.

Die Deeskalation sollte ebenfalls 48 bis 72 Stunden nach Therapiebeginn anhand der Ergebnisse der Reevaluation erfolgen. Bei klinischer Besserung, aber fehlendem Nachweis eines respiratorischen Erregers, soll die Deeskalation auf eine Monotherapie mit dem in der initialen Kombination enthaltenem Beta-Laktamantibiotikum (1. Wahl) oder Fluorchinolon (2. Wahl) erfolgen. Bei Nachweis eines Erregers sollte auf eine gezielte Monotherapie mit schmalen Spektrum umgesetzt werden. Eine initiale kalkulierte Therapie mit Erfassung von MRSA sollte beendet werden, falls ein solcher Erreger nicht nachgewiesen werden konnte.

Die antibiotische Therapiedauer sollte im Regelfall sieben bis acht Tage betragen. Bei *S. aureus*-Nachweis ist eine längere Therapiedauer von mindestens 14 Tagen erforderlich; bei Pseudomonas-Infektionen sollte ebenfalls eine verlängerte Therapiedauer erwogen werden.

ZUSAMMENFASSUNG: In einer aktuellen nationalen und einer internationalen Leitlinie mit deutscher und amerikanischer Beteiligung zum Management der nosokomialen Pneumonie werden weitgehend übereinstimmende Empfehlungen gegeben. Die Diagnosestellung sollte die umfangreichen, nicht infektiösen Differentialdiagnosen berücksichtigen, um unnötige Antibiotika zu vermeiden. Die Auswahl der Antibiotika sollte sich an individuellen Risikofaktoren, Schwere der Infektion und der lokalen Erregerepidemiologie und Resistenzsituation orientieren. Eine Reevaluation nach zwei bis drei Tagen wird nachdrücklich empfohlen, um den Therapieverlauf zu beurteilen und eine mögliche Deeskalation einzuleiten.

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

Unwirksame Maßnahmen zur Verhinderung einer Beatmungspneumonie

Beatmungspneumonien sind schwierig und aufwendig zu behandelnde Infektionen, die darüber hinaus auch mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und einer beträchtlichen Letalität verbunden sind. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Maßnahmen beschrieben worden sind, um derartige Infektionen zu verhindern. Eine Gruppe von erfahrenen Intensivmedizinern hat kritisch die Evidenz für viele dieser Maßnahmen untersucht auf der Basis von randomisierten klinischen Studien. Die Ergebnisse dieser Analyse sind kürzlich publiziert worden.¹

Die kontinuierliche Messung des Magenvolumens hat sich in einer umfangreichen multizentrischen Studie als nicht wirksam bezüglich der Verminderung einer Beatmungspneumonie erwiesen. Der Einfluss einer enteralen oder parenteralen Ernährungstherapie auf die Frequenz einer Beatmungspneumonie ist unklar. Bei der enteralen Ernährungsform wird von einer höheren Tendenz zur Mikroaspiration ausgegangen. Allerdings hat eine begrenzte randomisierte Studie keinen Vorteil der parenteralen Ernährungsform ergeben und eine umfangreiche prospektive Studie mit 3000 Patienten zeigte ebenfalls keinen negativen Einfluss einer frühzeitigen enteralen Ernährung.

In der 2016 erschienenen Leitlinie zur Sepsis wurde eine strenge Empfehlung bezüglich des Einsatzes einer Stressulcusprophylaxe bei kritisch kranken Patienten gegeben. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von randomisierten Studien fand keinen signifikanten Einfluss von Protonenpumpeninhibitoren auf die Pneumonierate bei kritisch kranken und beatmeten Patienten.² Neuere nordamerikanische Empfehlungen verzichten auf eine Stressulcusprophylaxe.

Die Gabe von parenteralen oder inhalativen Antibiotika zur Verhinderung von Beatmungspneumonien ist umstritten. Die bisherige Datenlage ist unzureichend und die Evidenz für diese Maßnahme ist sehr gering. Kürzlich ist in einer monozentrischen randomisierten, kontrollierten Studie der Einsatz von inhaliertem Colistin (COLISTIN u.a.) geprüft worden, wobei es nicht zu einem statistisch signifikanten positiven Ergebnis zugunsten des Antibiotikums kam. Auch der Einsatz von Statinen ist umstritten und in einer

randomisierten Studie mit Pravastatin (diverse Generika) als Prophylaktikum über 30 Tage wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Pneumonierisikos gefunden.

Geschlossene tracheale Absaugssysteme könnten die exogene tracheobronchiale Kolonisation reduzieren mit weniger nachfolgenden Pneumonien. Allerdings wurde in drei großen randomisierten Studien kein signifikanter Nutzen dieses Systems hinsichtlich der Pneumonierate nachgewiesen. Auch der Einsatz von unterschiedlichen trachealen Cuff-Formen und Materialien bei Trachealtubi ergab in zwei umfangreichen randomisierten Studien keinen signifikanten Hinweis auf eine Verminderung der Mikroaspiration und der Pneumonie-Inzidenz.

Die frühe Tracheotomie wurde als präventive Maßnahme empfohlen, da hiermit vermeintlich die Dauer der Beatmung verkürzt werden könnte. Eine große multizentrische randomisierte Studie und drei Metaanalysen erbrachten keinen Hinweis auf einen Einfluss dieser Maßnahme hinsichtlich der Pneumonierate.

Auch unterschiedliche Lagerungsverfahren mit z.B. kinetischen Betten, einer bevorzugten Bauchlage versus Rückenlage wurden in mehreren Studien untersucht und erbrachten ebenfalls keinen signifikanten positiven Effekt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auf der Basis der bis zum Jahr 2017 publizierten Maßnahmen zur Verhinderung einer Beatmungspneumonie ist die Evidenz für die diskutierten Interventionen nicht überzeugend und diese sollten daher unterlassen werden. Für drei Maßnahmen, wie inhalierte Antibiotika, geschlossene Trachealdrainagesysteme und dem Einsatz von kinetischen Betten, sind noch weitere Studien notwendig, um zu abschließenden Empfehlungen zu kommen.

1. Makris D et al. Intensive Care Med 2018; 44:83-86

2. Alshamsi F et al. Crit Care 2016; 20: 120-126

Neueinführung

VOSEVI – eine Dreierkombination mit neuem Proteaseinhibitor zur Therapie der Hepatitis C

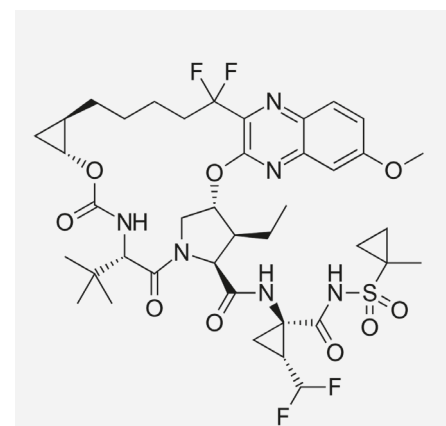
Mit VOSEVI ist eine weitere pangentypisch wirksame Kombination zur Be-

handlung der chronischen Hepatitis C im Handel. Es enthält die beiden aus dem ebenfalls pangentypisch wirksamen Präparat EPLUSA bekannten Wirkstoffe Sofosbuvir (SOVALDI) und Velpatasvir, sowie den neu entwickelten Proteaseinhibitor Voxilaprevir.¹ Damit stehen mittlerweile mehrere Kombinationspräparate für die Behandlung einer chronischen Hepatitis C zur Verfügung. Die Auswahl des jeweils richtigen Therapieregimes ist komplex: als Kriterien müssen sowohl der Genotyp als auch eine mögliche Infektion mit Virusmutanten mit erhöhter Resistenz beachtet werden. Darüber hinaus spielen der Zirrhosestatus und die Nierenfunktion des Patienten eine Rolle. Schließlich stellt sich die Frage nach einer Vorbehandlung mit direkt wirkenden Virustatika. VOSEVI ist das erste Eintabletten-Regime für Patienten, die auf eine vorherige Behandlung mit direkt wirksamen Virustatika nicht angesprochen haben.

Antivirale Aktivität

Die drei Wirkstoffe zeigen in vitro eine hohe Aktivität. Bereits im piko- bis nanomolaren Bereich werden transiente Replikons aus klinischen Isolaten gehemmt. Dabei nimmt die antivirale Aktivität in der folgenden Reihenfolge ab: Velpatasvir, Voxilaprevir, Sofosbuvir. In der Tabelle 1 werden die Konzentrationen der halbmaximalen Wirkung (EC₅₀-Werte) für die drei Virustatika vergleichend gegenübergestellt.¹

Der in dieser Kombination erstmals verfügbare Proteaseinhibitor Voxilaprevir gehört zur Gruppe der makrozyklischen Proteaseinhibitoren.^{2,3}



Strukturformel Voxilaprevir (GS-9857; MM 868,9) Die makrozyklische Verbindung besitzt eine ähnliche Struktur wie Glecaprevir, Grazoprevir und Paritaprevir.

TABELLE 1: Aktivität von Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir gegen Replikons aus klinischen Isolaten der Genotypen 1 bis 6 (Konzentrationsbereich der mittleren EC₅₀-Werte in nM)

	Sofosbuvir (NS5B, Polymerase)	Voxilaprevir (NS3, Protease)	Velpatasvir (NS5A-Protein)
mittlere Konzentrationen (EC ₅₀ , nM)*	28 bis 102	0,2 bis 6,3	0,002 bis 0,024

* die Konzentrationen wurden gegen zahlreiche Replikons verschiedener Genotypen ermittelt

Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Filmtablette VOSEVI enthält 400 mg Sofosbuvir, 100 mg Velpatasvir und 100 mg Voxilaprevir. Das Arzneimittel wird einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, da die Resorption der Wirkstoffe durch Nahrung erhöht wird. Die AUC-Werte von Voxilaprevir sind dann zwei- bis fünffach höher als bei Nüchtereinnahme. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung oder leichter Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei höhergradiger Insuffizienz der Ausscheidungsorgane wird das Medikament nicht empfohlen.^{1,4} Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Voxilaprevir können der Tabelle 2 entnommen werden. Die anderen Wirkstoffe wurden bereits früher ausführlich besprochen [s. www.infektio.de, Neueinführungen SOVALDI (Sofosbuvir, Heft 2, 2014) und EPCLUSA (Sofosbuvir + Velpatasvir, Heft 6, 2016)].

Klinische Studien

Die Dreifachkombination wurde in mehreren, umfangreichen klinischen Studien im Vergleich zu Placebo oder der Zweifachkombination EPCLUSA geprüft.¹ Als wichtigster Endpunkt wurde das anhaltende virologische Ansprechen zwölf Wochen nach Behandlungsende (SVR12)

ermittelt. Unabhängig von dem Genotyp wurde dieser Endpunkt bei 95 bis 98% der Patienten erreicht. Einen Überblick gibt die Tabelle 3.

Die Studien POLARIS-1 und -4 untersuchten die zwölfwöchige Therapie mit dem neuen Medikament bei Patienten mit chronischer Hepatitis C der Genotypen 1 bis 6, die zuvor ohne Erfolg mit direkt wirkenden Virustatika behandelt worden waren. Bei etwa der Hälfte der Teilnehmer bestand eine Leberzirrhose. Das Ziel SVR12 erreichten unter VOSEVI 96 bzw. 98 Prozent der Patienten.⁵

Alle Teilnehmer der POLARIS-2 und POLARIS-3-Studie waren zuvor nicht mit direkt wirkenden Virustatika behandelt worden. Im Rahmen der POLARIS-3-Studie wurden ausschließlich Genotyp-3-Patienten mit Zirrhose geprüft. Auch in diesen Studien wurden hohe Erfolgsraten registriert (s. Tabelle 3).

Insgesamt ergeben sich aus den Studien die folgenden Empfehlungen: die Behandlungsdauer mit VOSEVI beträgt acht Wochen für DAA-naive Patienten ohne Zirrhose (zwölf Wochen bei Vorliegen einer kompensierten Zirrhose), wobei die Behandlungsdauer bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 auf acht Wochen verkürzt werden kann. Mit direkt wirkenden Virustatika vorbehandelte Patienten ohne oder mit kompen-

TABELLE 2: Pharmakokinetische Eigenschaften des Proteaseinhibitors Voxilaprevir nach Gabe von 100 mg bei Patienten mit Hepatitis C-Infektion

Parameter	Einzel-dosis (Tag 1)	Mehrfach-gabe (Tag 3)
C _{max} (µg/l)	70	155
AUC (µg x h / l)	479	1357
T _{max} (h)	2	3
t _{1/2} (h)	11	37
Proteinbin-dung (%)	>99	
Metabolismus	CYP3A4	
Elimination	Fäzes (unverändert und metabolisiert)	

sierter Zirrhose erhalten die Dreifachkombination für zwölf Wochen.¹

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Die in den Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren unspezifische Beschwerden, die auch krankheitsbedingt sein können oder andere Ursachen haben können. Daher sind die Daten der Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie POLARIS-1 von besonderem Interesse. In der Verumgruppe mit 263 Teilnehmern wurden Kopfschmerzen, Diarrhö und Übelkeit bei 25 %, 18 % und 14 % der Patienten festgestellt; in der Placebogruppe mit 152 Teilnehmern traten diese Symptome bei 17 %, 12 % und 8 % der Patienten auf.⁵

Der neue Wirkstoff Voxilaprevir ist ein Inhibitor der Transportproteine P-gp, BCRP, OATP1B1 und OATP1B3. Mögliche Veränderungen der Absorption können durch gleichzeitig gegebene Arzneimittel, die diese Transporter beeinflussen, auftreten. Die möglichen Wechselwirkungen, die durch diesen Wirkstoff oder die beiden anderen Komponenten bedingt sein können, werden in der Fachinfo auf acht Seiten dargestellt. Demnach ist die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die starke P-gp-Induktoren und/oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren sind (z.B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) kontraindiziert. Weiterhin ist die gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin (OATP1B1 und BCRP-Substrat) oder Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) zu vermeiden.

TABELLE 3: Klinische Studien mit der Dreifachkombination VOSEVI im Vergleich zu Placebo oder der Zweifachkombination EPCLUSA

Klinische Studie	Genotyp	Patienten	Therapie*	Dauer (Wo)	SVR12 (%)
Polaris-1	1-6	152 263	Placebo 3-fach	12	0 96
Polaris-2	1-6	440 501	2-fach 3-fach	12 8	98 95
Polaris-3	3	109 110	2-fach 3-fach	12 8	96 96
Polaris-4	1-6	151 182	2-fach 3-fach	12 12	90 98

*2-fach: Sofosbuvir + Velpatasvir (EPCLUSA), 3-fach: Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (VOSEVI)

Schwangerschaft

Die gleichzeitige Anwendung mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln kann das Risiko für einen Alanin-Aminotransferase (ALT)-Anstieg erhöhen und ist kontraindiziert. Alternative Verhütungsmethoden (z.B. ausschließlich Progesteron-haltige Verhütungsmittel oder nichthormonelle Methoden) sollten in Betracht gezogen werden. Dies ist zu beachten, denn aus Vorsichtsgründen wird VOSEVI während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Bei der toxikologischen Prüfung von Velpatasvir wurde bei Kaninchenfetten eine Zunahme viszeraler Fehlbildungen gesehen. Der neue Wirkstoff Voxilaprevir zeigte dagegen ebenso wie Sofosbuvir keine teratogenen Wirkungen.

ZUSAMMENFASSUNG: VOSEVI ist ein pangenotypisches Kombinationspräparat mit den Wirkstoffen Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir, das zur Behandlung der chronischen Hepatitis C angewandt wird. Die beiden zuerst genannten Wirkstoffe sind seit längerem bereits als Zweifach-Kombination unter dem Handelsnamen EPCLUSA bekannt. VOSEVI erwies sich bei einmal täglicher Verabreichung über acht oder 12 Wochen als gut verträglich und wirksam auch bei Patienten, die bereits mit anderen direkt wirkenden Virustatika behandelt worden waren. Diverse Interaktionen mit anderen Arzneistoffen müssen beachtet werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener renaler oder hepatischer Insuffizienz sowie während der Schwangerschaft soll es nicht angewandt werden. Es bleibt abzuwarten, welche Position dieses neue Arzneimittel im Vergleich zu anderen Medikamenten zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C einnehmen wird. Neben der Wirksamkeit und Verträglichkeit wird bei der Auswahl sicher auch das Preisniveau eine Rolle spielen.

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

Falsche Schlussfolgerungen im Cochrane Review zu Hepatitis C-Therapeutika

Deutlicher geht es kaum: „*The Cochrane Review Conclusion for Hepatitis C DAA Therapies is Wrong*“. Unter dieser Überschrift kritisieren amerikanische Gastro-

enterologen eine Übersichtsarbeit zur Frage der Effektivität von direkt wirkenden antiviralen Stoffen (DAA) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C.¹ Ein Team von Autoren aus Kopenhagen hatte vor einigen Monaten in einem „*Cochrane Review*“ dazu Stellung genommen.² Das Fazit lautete, dass die Ergebnisse der Studien mit diesen neuen Arzneistoffen keinesfalls einen klinischen Nutzen belegen würden; der üblicherweise benutzte Surrogatmarker SVR (*sustained virological response*) sei nicht validiert, die Studien damit nicht aussagekräftig. Dies wird nun mit den folgenden Argumenten heftig kritisiert:

1. Die therapeutischen Möglichkeiten mit den direkt wirkenden Stoffen bestehen erst seit ca. drei Jahren. Sofosbuvir (SOVALDI) wurde erst 2014 eingeführt. Aussagen über eine langfristig zu beobachtende Reduktion der Sterblichkeit lassen sich daher nicht machen.
2. In zahlreichen Studien mit einer Interferon-basierter Therapie der chronischen Hepatitis C wurde bereits früher eindeutig gezeigt, dass eine SVR mit bedeutenden klinischen Endpunkten verbunden ist (Rückgang der Fibrose, Reduktion des Leberkrebsrisikos, Reduktion der Gesamtsterblichkeit etc.).
3. Die neuen Wirkstoffe sind auch für Patienten mit dekompensierter Zirrhose geeignet, die früher mit Interferon nicht behandelbar waren. Damit konnte die Rate von Lebertransplantationen reduziert werden.
4. Besserung von extrahepatischen Manifestationen der Hepatitis C-Infektion, wie eine Nierenfunktionsstörung, wurden ebenfalls beobachtet, wenn durch die direkt wirkenden Stoffe eine SVR erreicht wurde.
5. Langfristige Vergleiche zwischen den Gruppen mit antiviraler Behandlung und einer Placebogabe sind kaum möglich, da in den Studien in der Regel die Teilnehmer der Placebogruppe nach der Randomisierungsphase mit Verum behandelt werden. Dies ist angesichts der deutlichen Wirksamkeit der neuen Wirkstoffe aus ethischen Gründen auch nicht anders möglich.

Die aktuelle Stellungnahme deckt sich weitgehend mit einem weiteren Kommentar US-amerikanischer Wissenschaftler.³ Hier werden auch die grundsätzlichen methodischen Probleme

der Literaturrecherche betont. In dem Cochrane Review wurden nur Studien berücksichtigt, in denen die antiviralen Substanzen mit Placebo oder einer Nichtbehandlung verglichen wurden. Bis zum Oktober 2016 – dem Ende der Recherche – waren das 138 Studien. Dabei wurden auch Studien ausgewertet, in denen Stoffe untersucht wurden, die nicht zugelassen waren. Auch hier wird darauf hingewiesen, dass das anhaltende virologische Ansprechen (SVR) seit langem ein anerkannter und von der FDA akzeptierter Marker ist, der mit eindeutigem klinischem Nutzen assoziiert ist. Unter anderem kam es bei HCV-infizierten Patienten mit non-Hodgkin Lymphomen zu einer vollständigen oder partiellen Remission, wenn die Interferongabe zu einem anhaltenden viralen Ansprechen führte. Aktuelle Daten zeigen, dass dies auch mit den direkt wirksamen Virustatika erreicht werden kann.⁴

Einige Monate nach der Veröffentlichung des ersten Reviews erschien von den gleichen Autoren eine weitere, korrigierte Version der Übersichtsarbeit, in der auf der Basis der gleichen Studien nun eine etwas günstigere Schlussfolgerung gezogen wurde.⁵ Nach wie vor muss aber darauf hingewiesen werden, dass diese überkritischen Auswertungen zu einer Verunsicherung der Betroffenen führen und die eindeutig sinnvolle Behandlung der Patienten mit diesen neuen Medikamenten in unverantwortlicher Weise blockieren.

Es ist ein erklärtes Ziel zahlreicher Organisationen, die Hepatitis C bis zum Jahr 2030 weltweit zu eliminieren.

ZUSAMMENFASSUNG: Ein methodisch fragwürdiger Cochrane Review stellt den Nutzen der direkt wirksamen antiviralen Stoffe zur Behandlung der chronischen Hepatitis C in Frage. Die Veröffentlichung hat massive Kritik von kompetenten Infektiologen und Gastroenterologen ausgelöst. Die Wissenschaftler aus Dänemark publizierten inzwischen eine weitere Übersichtsarbeit, die aber weiterhin im Ansatz fragwürdig erscheint. Eine Behandlung von Hepatitis C-Patienten mit den heute verfügbaren sehr wirksamen und gut verträglichen Kombinationspräparaten sollte nicht in Frage gestellt werden.

1. Kwo PY et al. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 2-4

2. Jakobsen JC et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6: CD012143

3. Powderly WG et al.
Clin Inf Dis 2017; 65:1773-1775
4. Arcaini I et al.
Blood 2016; 128:2527-2532
5. Jakobsen JC et al.
Cochrane Database Syst Rev 2017;9: CD012143

Antimykotika

Serumspiegel und Verträglichkeit von Posaconazol

Posaconazol (NOXAFIL) wird als Suspension oder in Form von Tabletten angeboten. Die Resorption des Wirkstoffs aus den magensaftresistenten Tabletten ist relativ wenig störanfällig. Die Bioverfügbarkeit wird nicht beeinflusst durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung oder den pH-Wert des Magens. Mögliche unerwünschte Wirkungen des Azolan-antimykotikums könnten sich in Form von hepatischen Reaktionen manifestieren. Um zu überprüfen, ob es eine Korrelation zwischen der Höhe der Plasmaspiegel und einer Erhöhung der Leberfunktionswerte gibt, wurden entsprechende Untersuchungen bei 166 Patienten durchgeführt.¹ Es handelte sich um Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, die das Antimykotikum ganz überwiegend prophylaktisch einnahmen. Bei 44 von ihnen war eine Knochenmarkstransplantation durchgeführt worden, von denen 19 eine graft-versus-host-Reaktion entwickelten. Bei jedem Dritten waren die Leberfunktionswerte bereits zu Beginn der Untersuchung erhöht. Die Serumspiegel des Arzneistoffs wurden fünf bis 14 Tage nach Beginn der Einnahme bestimmt. Es handelte sich ganz überwiegend um Tal-spiegel, die zwischen 0,11 und 4,22 mg/l lagen. Die Leberfunktionswerte waren ebenfalls individuell sehr variabel und stiegen im Untersuchungszeitraum an. Die Werte für die Transaminase ALT nahmen zum Beispiel von 6 bis 300 U/l (Median: 25 U/l) auf 7 bis 2057 U/l (Median: 43 U/l) zu. Ähnlich war die Situation bei der AST, ALP oder beim Bilirubin. Eine Korrelation zwischen den Spiegeln des Arzneistoffs und den Leberwerten war nicht erkennbar.

Bei der Auswertung der EKGs dieser Patienten wurde ein leichter Anstieg des QTc-Intervalls von 444 ms (Bereich: 383 - 529 ms) auf 449 ms (377 - 583 ms) festgestellt ($p=0,05$). Auch für diesen Parameter zeigte sich keine Korrelation mit den Serumspiegeln von Posaconazol. Routinemäßig durchgeführte Spiegelbestim-

mungen, um toxische Wirkungen des Azols zu vermeiden, werden daher als nicht notwendig angesehen.

In einzelnen Kasuistiken wurden unerwünschte ZNS-Wirkungen von Posaconazol mit deutlich erhöhten Serumkonzentrationen in Zusammenhang gebracht. US-amerikanische Infektiologen beschreiben den Krankheitsverlauf eines Patienten, der neurotoxische Wirkungen unter der Behandlung mit Voriconazol (VFEND u.a.) zeigte.² Eine Umstellung auf Posaconazol war zunächst nicht mit einer Besserung verbunden, die Symptome persistierten. Niedrige Voriconazol-Spiegel waren jedoch noch zwei Wochen nach Absetzen messbar. Erst zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Therapie mit Posaconazol erneut versucht. Neurotoxische Effekte traten dann nicht wieder auf.

ZUSAMMENFASSUNG: Bei einer Behandlung mit Posaconazol (NOXAFIL) konnte keine Korrelation zwischen einer Erhöhung von Leberfunktionswerten oder der QTc-Zeit im EKG mit den Serumspiegeln des Azols festgestellt werden.

1. Pettit NN et al.
J Antimicrob Chemother 2017;72:2355-2358
2. Foolad F, Kontoyiannis DP
J Antimicrob Chemother 2018;73: 256-258

Amphotericin B zur Prophylaxe bei ALL-Patienten?

Patienten mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) werden für mehrere Wochen mit einer Kombination von antineoplastischen Chemotherapeutika behandelt. Während der neutropenischen Phase besteht eine erhöhte Anfälligkeit für invasive Mykosen. In verschiedenen Studien wurde über Pilzinfektionen bei ca. 6 bis 9 % der Behandelten berichtet. Während für andere Patientengruppen mit ähnlich hohem Risiko eine Prophylaxe empfohlen wird, um die potenziell tödlich verlaufenden Komplikationen zu vermeiden, existieren bei den ALL-Patienten bisher keine eindeutigen Empfehlungen. Azol-Antimykotika sollen nicht gegeben werden, weil Interaktionen mit den Vinca-Alkaloiden befürchtet werden. Diese Chemotherapeutika stellen einen wesentlichen Bestandteil der verabreichten Regime dar. Obwohl liposomales Amphotericin (AMBISOME u.a.) nicht zur Prophylaxe zugelassen ist,

wurde angesichts der Gesamtsituation eine prospektive Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie („AmBiGuard“) in Europa und Südamerika initiiert, um die Möglichkeiten einer zweimal wöchentlichen prophylaktischen Verabreichung in einer relativ niedrigen Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht zu untersuchen. Mehr als 200 Patienten erhielten das Antimykotikum, 118 erhielten Placebo. Wahrscheinliche oder nachgewiesene invasive Pilzinfektionen wurden bei 7,9 % in der Amphotericin B-Gruppe registriert, in der Placebo-Gruppe waren es 11,7 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,24$). Ein entsprechendes Ergebnis gab es auch für die als „möglicherweise pilzverursacht“ eingeordneten Infektionen. Die Gesamtsterblichkeit war in beiden Gruppen ebenfalls sehr ähnlich (7,2 % Ampho B vs. 6,8 % Placebo; $p=1,0$). Erwartungsgemäß kam es in der Amphotericin B-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe zu einer Hypokaliämie (35 % vs. 18 %) oder zu einem Anstieg des Kreatinins (9 % vs. 0 %).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Häufigkeit von invasiven Pilzinfektionen war in dieser Studie mit 11,7 % in der Placebo-Gruppe unerwartet hoch. Eine prophylaktische Verabreichung von liposomalem Amphotericin B (AMBISOME u.a.) bei neutropenischen ALL-Patienten während einer Chemotherapie erwies sich als nicht sinnvoll. Es bestand kein signifikanter Unterschied zu einer Placebogabe.

Cornely OA et al.
J Antimicrob Chemother 2017; 72: 2359-2367

Asymptomatische Candidurie – unnötige Therapie mit Fluconazol erfolgt zu häufig!

Die antimykotische Behandlung einer asymptomatischen Candidurie ist nur in Ausnahmen indiziert – zum Beispiel bei Patienten mit Neutropenie oder vor urologischen Eingriffen. Eine retrospektive Auswertung von Patientendaten aus vier US-amerikanischen Krankenhäusern zeigte, dass zu häufig Antimykotika zur Behandlung einer Candidurie verordnet werden. In allen Kliniken gab es ein „Antibiotic stewardship“ Programm. Bei 80 % der 305 Patienten lag eine asymptomatische Candidurie vor. Bei fast jedem zweiten fanden die aktuellen Leitlinien der infektiologischen Fachgesellschaft keine Anwendung. Fluconazol

(DIFLUCAN u. a.) wurde bei 96 % dieser Patienten zur empirischen Therapie eingesetzt, in einigen Fällen wurde auch Micafungin (MYCAMINE) verabreicht. Dies ist ein besonders überraschendes Ergebnis, da das Echinocandin kaum renal eliminiert wird und nach dem heutigen Kenntnisstand offenbar eine falsche Wahl bei dieser Indikation darstellt. Fluconazol wird zwar renal ausgeschieden, doch sprechen zahlreiche andere Argumente gegen eine zu breite Anwendung. Neben möglichen unerwünschten Wirkungen und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln wird durch die häufige Anwendung die Resistenz gefördert. Ein Drittel der Patienten, die nicht leitlinienkonform behandelt wurden, mussten innerhalb von 30 Tagen erneut stationär behandelt werden - wenn die Empfehlungen berücksichtigt wurden, lag der Anteil nur bei 26 %.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit einer Candidurie wurde zu häufig unter Missachtung der gängigen Leitlinien Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) angewandt. Neben einem Stewardship-Programm für Antibiotika, sollten entsprechende Maßnahmen auch für Antimykotika Anwendung finden, damit die Empfehlungen konsequenter befolgt werden.

Jacobs DM et al.
Antimicrob Agents Chemother 2018; 62:e01464-17

Vancomycin

Neue Daten zur optimalen Dosierung von Vancomycin

Die optimale Dosierung von Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) stellt einen Balanceakt zwischen therapeutischem Erfolg und Vermeidung nephrotoxischer Reaktionen dar. Auch nach jahrzehntelanger Anwendung wird über die optimale Dosierung noch diskutiert. Meist wird empfohlen, die Talspiegel in einem Bereich von 15 bis 20 mg/l zu halten. Der entscheidende pharmakologische Parameter für einen Therapieerfolg ist jedoch die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC_{24}), die bei mindestens 400 mg x h / l liegen sollte. Bei einer minimalen Hemmkonzentration von maximal 1 mg/l für *Staphylococcus aureus* liegt damit der Index AUC / MHK bei ≥ 400 . Neuere Daten zeigen, dass auch bei Talspiegeln von unter 15 mg/l die notwendigen AUC -Werte bei mehr als der Hälfte der Patienten erreicht werden.

In einer Klinik in Detroit, USA, wurde im Januar 2015 die Berechnung der Dosis anhand der Talspiegel umgestellt. Von diesem Zeitpunkt an wurden AUC_{24} -Werte von 400 bis 600 mg x h / l als Richtgröße für die Dosierung gewählt. Retrospektiv wurden die Daten von insgesamt 1280 Patienten ausgewertet, die im Laufe des Jahres 2014 nach der herkömmlichen Methode oder in 2015 nach dem neuen Ansatz dosiert wurden. Da im Jahr 2015 zunehmend bekannt wurde, dass eine gleichzeitige Gabe von Vancomycin und Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC u.a.) mit einem erhöhten Risiko für nephrotoxische Reaktionen assoziiert ist, ging der Verbrauch des Penicillin-Präparates während des Studienzeitraums deutlich zurück. Alle Patienten, die diese Kombination erhalten hatten, wurden daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Autoren berichten über eine deutlich reduzierte Rate an nephrotoxischen Komplikationen bei Anwendung der neuen Strategie. Die odds ratio (OR) wurde mit 0,5 (CI 0,34 – 0, 80, $p=0,03$) berechnet. Mit dieser Methode wurden geringere Dosen verabreicht, die AUC -Werte und die Talspiegel waren niedriger.

Trotz der deutlichen Reduktion der nephrotoxischen Komplikationen um etwa 50 % müssen einige Limitierungen der Studie berücksichtigt werden. Die beiden Patientengruppen waren in einigen Punkten unterschiedlich. Wahrscheinlich durch den Ausschluss der Piperacillin-behandelten Patienten ergab sich ein Unterschied im Schweregrad der Erkrankung der Studienteilnehmer in 2014 und in 2015. Vor allem aber muss darauf hingewiesen werden, dass die Studie lediglich darauf ausgelegt war, Unterschiede in den renalen Wirkungen zu erkennen. Ein Vergleich des klinischen Erfolgs in den beiden Gruppen wurde nicht durchgeführt. Daher sind die Ergebnisse zunächst mit Zurückhaltung zu interpretieren. Prospektive Vergleichsstudien sind erforderlich, um die Auswirkungen der neuen Dosierungsstrategie auf die Verträglichkeit zu bestätigen und mögliche Veränderungen in der therapeutischen Wirksamkeit zu erkennen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Durch Anwendung einer neuen Strategie zur Berechnung der Dosierung von Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) konnte die Rate nephrotoxischer Reaktionen deutlich reduziert werden. Anstatt der Talspiegel sollten die AUC -Werte als Grundlage für eine individuelle Dosisanpassung herangezogen werden. Die Er-

gebnisse dieser retrospektiven Auswertung müssen allerdings noch bestätigt werden und ihr Einfluss auf den Therapieerfolg muss untersucht werden, bevor allgemeine Empfehlungen gegeben werden können.

Finch N et al.
Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e01293-17

Rezidivierende *C. difficile*-Infektionen: Optimierung der Vancomycin-Therapie

Rezidivierende *Clostridium difficile*-Infektionen nach einer antibiotischen Therapie, insbesondere bei älteren Patienten mit Grunderkrankungen, stellen zunehmende therapeutische Probleme dar. Trotz der Einführung neuerer Medikamente- und in schwierigen Fällen auch dem Einsatz einer Stuhltransplantation- bleibt Vancomycin (zahlreiche Präparate) das bevorzugte Therapeutikum. Aus einem sehr erfahrenen Referenzzentrum in Illinois (USA) wird über die Optimierung einer Vancomycin-Behandlung bei Patienten mit mindestens zwei Rezidiven einer *C. difficile*-Infektion berichtet. Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie an 100 sukzessiven Patienten von 2009 bis zum Dezember 2014. 64 % der Patienten waren Frauen und die mittlere Anzahl von vorangegangenen *C. difficile*-Infektionen betrug $3,15 \pm 1,3$. Sämtliche Patienten wurden zunächst auf der Basis der nordamerikanischen Leitlinien über 10 bis 14 Tage mit viermal 250 mg Vancomycin oral behandelt, dann folgte eine zweimal tägliche Dosis über 8 bzw. 10 Tage. Danach wurden 36 der 100 Patienten mit einer einmal täglichen Gabe von Vancomycin 250 mg über im Mittel 15 Tage behandelt, gefolgt von einer Gabe jeden zweiten Tag über weitere 25 Tage. Die übrigen 64 Patienten erhielten die einmalige tägliche Dosierung über 12 Tage, mit anschließend einer Dosierung alle 48 Stunden über 25 Tage und dann zusätzlich noch über 27 Tage eine Vancomycin-Einnahme jeden dritten Tag. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug bei den 36 Patienten mit der Vancomycin-Gabe alle 48 Stunden 60 ± 26 Tage, im Vergleich zu den 64 Patienten mit dem zuletzt alle drei Tage eingenommenem Vancomycin 86 ± 28 Tage. In der Patientengruppe mit der länger dauernden Therapie betrug der Erfolg 81,1 % im Vergleich zu den Patienten, die die kürzere Behandlungsdauer erhalten hatten, mit 61,1 %. Eine Analyse

von Subgruppen mit Risikofaktoren (Alter über 65 Jahre, weibliches Geschlecht, gleichzeitige Einnahme von Antibiotika, Protonenpumpen-Inhibitoren, H₂-Blocker) ergab keine Unterschiede bezüglich der Erfolgsrate.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Autoren weisen ausdrücklich darauf hin, dass es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie gehandelt hat. Endgültige Rückschlüsse oder Empfehlungen können daher basierend auf diesen Studiendaten nicht gegeben werden. Die Autoren erwähnen, dass zurzeit eine umfangreiche Studie zur Optimierung einer Vancomycin-Therapie bei rezidivierenden *C. difficile*-Infektionen im Krankenhaussystem der amerikanischen Kriegsveteranen läuft.

Sirbu B D et al.
Clin Infect Dis 2017; 65:1396-1399

Sepsis

Antibiotikagabe vor Krankenhausaufnahme bei Sepsisverdacht sinnvoll?

Bei septischen Patienten entscheidet die schnelle Diagnostik und der möglichst schnelle Therapiebeginn über die Prognose. Deshalb gibt es in den internationalen Leitlinien (surviving sepsis campaign) klare Empfehlungen, dass eine antibiotische Therapie möglichst innerhalb der ersten Stunde einer septischen Symptomatik und Diagnose beginnen sollte. Die Daten zu dieser Empfehlung basieren allerdings vorwiegend auf retrospektiven Analysen. In einer holländischen Studie wurde diese Empfehlung erneut aufgegriffen und in einer prospektiven Studie untersucht, wie weit eine Antibiotikatherapie vor der Krankenhausaufnahme bei Verdacht auf Sepsis sinnvoll ist.

In einer multizentrischen, offenen und prospektiven Studie zwischen Juni 2014 und Juni 2016 wurden insgesamt 2671 Patienten in die Intention to treat Analyse eingeschlossen, davon 1535 Patienten in der Interventionsgruppe und 1136 Patienten in der üblichen Behandlungsgruppe. Nach intensivem Training des Personals der Notfallambulanz wurden Patienten randomisiert in die Studie aufgenommen, soweit sie eine Körpertemperatur über 38 °C hatten und zusätzlich ein Kriterium einer systemischen Inflammation aufwiesen (Herzfrequenz über 90 pro Minute oder Atemfrequenz über 20 pro Minute). Sämtlichen Pati-

enten wurde auf dem Notfalltransport eine Blutkultur abgenommen und in der Interventionsgruppe erhielten die Patienten 2000 mg Ceftriaxon intravenös. Der mediane Zeitpunkt der Antibiotikagabe vor der Krankenhausaufnahme lag bei 26 Minuten mit einer Streubreite von 19-34 Minuten. In der Patientengruppe mit der üblichen Behandlung betrug die Zeit nach Eintreffen auf der Notfallstation und Gabe eines Antibiotikums im Median 70 Minuten. Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtletalität zum Tag 28. Beide Patientengruppen waren gut vergleichbar und wiesen ein mittleres Lebensalter von 73 Jahren auf, 57,5 % waren Männer, 37 % hatten eine nicht schwere Sepsis, 58 % eine schwere Sepsis und in 3 bis 4 % lag ein septischer Schock vor. Bis zum Tag 28 waren 120 (8 %) Patienten in der Interventionsgruppe verstorben und 93 (8 %) in der üblichen Behandlungsgruppe. Auch die Letalitätsraten zum Tag 90 unterschieden

sich nicht und betragen in beiden Gruppen 12 %. 10 % der Patienten in der Interventionsgruppe und 9 % der Patienten in der Vergleichsgruppe wurden intensivmedizinisch behandelt. Die häufigsten Ausgangsherde für die septischen Erkrankungen waren die Lunge und der Urogenitaltrakt. Von den Blutkulturen, die vor der Krankenhausaufnahme abgenommen wurden, waren 35 % positiv bei den Patienten in der Interventionsgruppe und 26 % bei den Patienten mit der normalen Behandlung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit Verdacht auf eine septische Infektion ist die Gabe von Antibiotika durch das Personal der Notfallambulanz vor Erreichen des Krankenhauses nicht sinnvoll, da die Prognose der Erkrankung nicht positiv beeinflusst wird.

Alam N et al.
Lancet Respir Med 2018; 6: 40-50

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