

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

JULI / AUGUST 2018 - 39. JAHRGANG

Übersicht

Antibiotika in der Zahnmedizin

Zahnärztliche Eingriffe werden in der Mundhöhle und damit grundsätzlich in einem bakteriell kontaminierten Bereich vorgenommen. Die Furcht vor lokalen oder disseminierten Infektionen über eine Bakteriämie ist daher unter den Zahnärzten nicht unbegründet; insbesondere bei sogenannten Hochrisikopatienten mit schlechter oraler Hygiene, vorangegangener oder existierender Periodontitis, bei Rauchern und auch bei Grunderkrankungen mit Infektabwehrproblemen muss mit einer erhöhten Infektionsgefahr gerechnet werden. Grundsätzlich werden Antibiotika eingesetzt aus therapeutischen Gründen, aber auch sehr umfangreich in der Prävention; insbesondere bei sehr kostspieligen Interventionen, wie der Implantation, mit der gefürchteten Periimplantations-Mukositis werden heute Antibiotika vermehrt angewandt. Die Zahl der Implantate ist in Europa auf über eine Million jährlich angestiegen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass 47% der zahnärztlichen Medikamentenverordnungen Antibiotika betreffen und etwa 10% sämtlicher Antibiotikaverordnungen im ambulanten Bereich von Zahnärzten vorgenommen werden.¹ In der Häufigkeit der einzelnen Antibiotika liegen in den letzten Jahren in der Zahnmedizin die Aminopenicilline, besonders Amoxicillin (diverse Generika) und Penicillin V (diverse Generika), aber auch Cefalexin (diverse Generika) und unverändert Clindamycin (SOBELIN u.a.) an führender Stelle der Verschreibungen.²

Pathogenese

Die Mundhöhle ist kolonisiert mit einer Vielzahl von anaeroben und aeroben grampositiven und gramnegativen Bakterien. Die Keimzahl dieser Erreger

Inhalt 4-2018

Übersicht

- Antibiotika in der Zahnmedizin Seite 31-34

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (21)

- Mikrobiologische Diagnostik: *C. difficile* Seite 33

Neueinführung

- Letermovir Seite 35-36

Intensivmedizin

- Schwere ambulant erworbene Pneumonie - Steroide? Seite 36
- Kurzzeittherapie bei Peritonitis? Seite 36-37
- Fungämie mit *C. glabrata* – hochdosiert Fluconazol notwendig! Seite 37

Amoxicillin

- Neue pharmakokinetische Aspekte Seite 37-38
- Nephropathie durch Kristallurie Seite 38

Mittel der Wahl

- Therapie des chronischen Q-Fiebers Seite 38-39
- Vancomycin bei Enterokokken-Infektionen Seite 39

Antibiotika-Politik

- Globaler Antibiotikaverbrauch zwischen 2000 und 2015 Seite 39-40
- Medizinstudenten schlecht ausgebildet Seite 40

bewegt sich etwa in der Größenordnung zwischen 10^3 bis 10^5 Erreger pro ml Speichelflüssigkeit. Die wichtigsten Bakterien odontogener Infektionen sind die aeroben Streptokokken (*St. intermedius*, *St. anginosus*, *St. constellatus* und andere) sowie anaerobe Erreger wie *Bacteroides*-Arten (*Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp, *Tannerella* spp und andere), *Fusobacterium* wie *F. nucleatum* oder anaerobe Streptokokken wie *Peptococcus micros*.³ Bei zahnärztlichen Eingriffen, wie Zahnextraktionen und oralchirurgischen Maßnahmen, Parodontalbehandlungen mit Provokation einer Blutung, Legen von Retraktionsfäden, Implantationen oder Replantationen, Behandlung des infizierten Wurzelkanals, Anlegen von orthodontischen Bändern an unvollständig durch-

gebrochenen Zähnen, bei intraligamentärer/-ossärer Lokalanästhesie oder auch intensiver professioneller Zahn- bzw. Implantatreinigung mit Provokation einer Blutung, kann es in über 95% zu einer Bakteriämie kommen.^{4,5} Gefürchtet sind diese Bakteriämien insbesondere bei Patienten mit vorgeschädigten Herzklappen oder Herzklappenprothesen, sowie auch bei Patienten mit Gelenkprothesen. Gefürchtet als Lokalinfektion ist die bakterielle Mukositis im Anschluss an ein Implantat, die als Periimplantitis zu einem Verlust des Implantates oder zu ästhetischen und phonetischen Problemen führen kann. Das Risiko einer derartigen Infektion bei Zahnimplantaten wird auf 5 – 10% geschätzt und liegt damit in der Größenordnung wie bei Infektionen im Zusammenhang mit Osteosynthesen.⁶

ABBILDUNG 1: Erreger odontogener Infektionen und deren Empfindlichkeit (nach Lopez-Perez et al., 2007)⁷

	A. actinomycetem-comitans	Peptostrep-tococcus spp.	Prevotella spp.	Porphyromonas spp.	Fusobacterium spp.	Streptococcus oralis
Penicillin G	+ / -	+	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -
Amoxicillin	+	+	+ / -	+ / -	+ / -	+
Amoxicillin / Clav*	+	+	+	+	+	+
Doxycyclin	+	+ / -	+ / -	+ / -	+	+ / -
Clindamycin	o	+	+	+	+	+
Metronidazol	o	+	+	+	+	o
Makrolide	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -	+ / -

*Die Kombination aus Ampicillin plus Sulbactam weist das gleiche Spektrum auf + = > 80 % empfindlich, +/- = 30 – 80 % empfindlich, o = < 30 % empfindlich

Therapeutische Basis

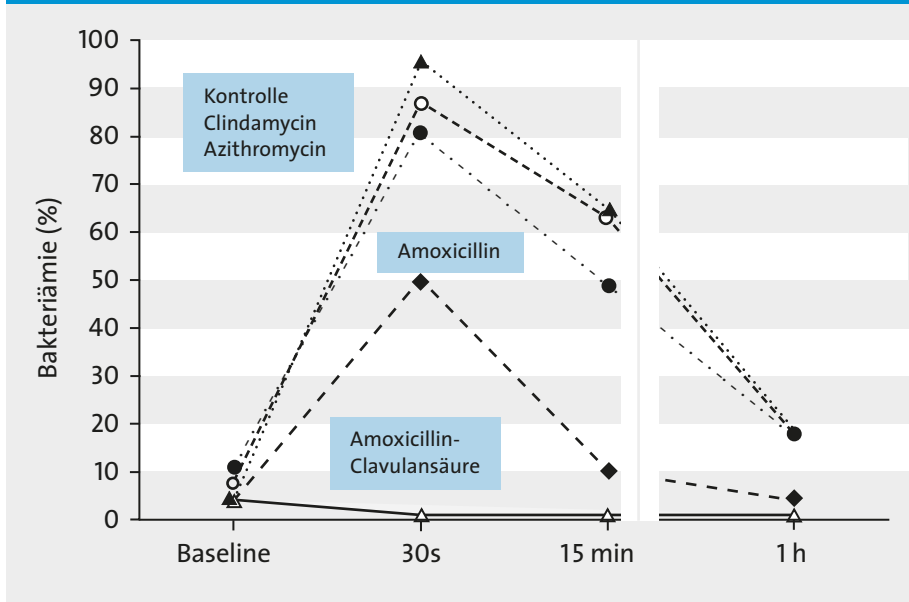
Bei eindeutiger Manifestation einer bakteriellen Infektion und zur Vermeidung einer Bakteriämie nach invasiven zahnärztlichen Eingriffen ist der Einsatz von Antibiotika in der Zahnmedizin unvermeidbar. Im Zeitalter der bedrohlichen globalen Resistenzentwicklung von wichtigen bakteriellen Erregern sollte der Verbrauch von Antibiotika allerdings auch in der Zahnmedizin nur gezielt und orientiert an mikrobiologischen und pharmakokinetischen Daten erfolgen. Die Auswahl des jeweiligen Antibiotikums orientiert sich am antibakteriellen Spektrum, an den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften, an der Verträglichkeit der jeweiligen

Substanz und an den möglichen Kollateralschäden (Veränderung der körpereigenen Bakterienflora, Resistenz-Induktion u.a.).

Bei Betrachtung des mikrobiologischen Spektrums und der antibakteriellen Aktivität (Abbildung 1) wird deutlich, dass die Kombination von Amoxicillin mit Clavulansäure (Betalaktamase-Inhibitor) das überzeugendste Spektrum aufweist.⁷ Als Alternative zu Co-Amoxiclav (AUGMENTAN u.a.) muss die Kombination aus Ampicillin und Sulbactam (UNACID u.a.) genannt werden, die exakt über das gleiche antibakterielle Spektrum verfügt. Von Bedeutung ist, dass in dieser Tabelle keine oralen Cephalosporine, wie z.B. Cefalexin, aufgelistet sind, da diese Sub-

stanzen üblicherweise keine Aktivität gegen anaerobe Keime aufweisen. Pharmakokinetische Studien mit Amoxicillin konnten zeigen, dass bei Implantaten die Konzentrationen dieses Antibiotikums am Operationsort ausreichend sind. In einer chilenischen Studie wurde 32 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 56 Jahren 1,0g Amoxicillin vor der Implantation oral verabreicht und nach etwa einer Stunde Konzentrationen parallel sowohl in der Vene als auch im Blut am Operationsort gemessen. Die mittlere Amoxicillin-Konzentration am Implantat betrug $5 \pm 2,6$ mg/l, die parallel gemessenen Blutkonzentrationen lagen bei $4,21 \pm 2,1$ mg/l. Diese Konzentrationen bewegten sich deutlich oberhalb der üblichen minimalen Hemmkonzentrationen der dentalen Infektionserreger.⁸

ABBILDUNG 2: Einfluss verschiedener Antibiotika auf eine Bakteriämie bei 266 Erwachsenen nach Zahnextraktion (Streptokokken, Staphylokokken etc.) J. Limeres-Posse et al. ⁵



Eine weitere Studie aus Spanien beschäftigte sich mit der Effektivität von unterschiedlichen antibiotischen Prophylaxemaßnahmen hinsichtlich der Unterdrückung einer Bakteriämie nach Zahnextraktionen.⁵ Insgesamt 266 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 24 Jahren wurden in diese Studie aufgenommen, wobei im Median jedem dieser Patienten fünf Zähne entfernt wurden. Fünf unterschiedliche zahlenmäßig vergleichbare Gruppen wurden gebildet, von denen eine Gruppe ein Placebo erhielt, eine weitere Gruppe 600 mg Clindamycin oral, eine dritte Gruppe Azithromycin 500 mg oral, eine vierte Gruppe 2000 mg Amoxicillin oral jeweils ein bis zwei Stunden vor dem Eingriff und die fünfte Gruppe erhielt intravenös die Kombination aus Amoxicillin mit Clavulansäure in einer Dosierung von 1000/200 mg zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung. In der Abbildung 2

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (21)

Clostridium difficile – Diagnostik

Der Erreger der antibiotikaassoziierten Diarrhö, *Clostridium difficile*, wurde im Jahre 2016 reklassifiziert als *Clostridioides difficile*, ein für Diagnostik und Therapie völlig irrelevanter taxonomischer Schritt, der letztendlich bei klinisch tätigen Ärzten für Verwirrung und daraus resultierender Unsicherheit sorgen kann.¹ Epidemiologische Daten verschiedener Studien deuten seit dem Jahr 2000 auf eine Zunahme der Inzidenz von *C. difficile* – Infektionen (CDI) hin, wobei ein Teil des Anstiegs auf das zunehmende Bewusstsein der Differentialdiagnose CDI beim Auftreten von Diarrhöen zurückzuführen ist.^{2,3} Darüber hinaus ist bei der Interpretation dieser epidemiologischen Daten zu berücksichtigen, dass erst im Lauf dieser Jahre kommerzielle Testsysteme entwickelt wurden, welche im Gegensatz zur Anzüchtung oder einem aufwendigen Nachweis von Toxin B in der Zellkultur mittels Neutralisationstest, zeitnah Ergebnisse liefern konnten.⁴ Nach den Leitlinien der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) wird eine CDI folgendermaßen definiert:

a. Klinisches Bild vereinbar mit einer CDI und mikrobiologischer Nachweis von *C. difficile* mit Produktion von Toxin A und/oder Toxin B im Stuhl ohne erkennbare andere Ursache der Diarrhö oder b. endoskopischer Nachweis einer pseudomembranösen Kolitis.⁵ Allerdings ist zu bedenken, dass eine pseudomembranöse Kolitis auch durch das Cytomegalievirus, Entamoeba histolytica oder Infektionen durch Shiga-Toxin-produzierende Enterobacteriaceae hervorgerufen werden kann.⁶ Untersucht werden sollten nur ungeformte, insbesondere flüssige Stühle, keinesfalls geformte Stühle, um den Nachweis eines asymptomatischen Trägers zu vermeiden, da die Testsysteme nicht zwischen asymptomatischer Besiedlung und CDI unterscheiden können. Aus diesem Grunde sollte auch der Stuhl von Kindern unter zwei Jahren nicht untersucht werden, da die Besiedlungsrate mit *C. difficile*, also ohne klinische Symptome, in dieser Altersgruppe (bis 90%) hoch ist.^{7,8,9,10} Bei Patienten mit der schwersten Ausprägung einer CDI, einem Megacolon mit Ileus, kann auch ein Rektalabstrich gewonnen werden, wobei dieser allerdings nicht für den Toxinnachweis genutzt werden kann. Kritisch ist die Zeit zwischen Probenentnahme und Ansatz im Labor, diese sollte bei einem kulturellen Nachweis unter zwei Stunden liegen. Für die Detektion der Toxine A und B kann das Untersuchungsmaterial bei 4°C für maximal drei Tage aufbewahrt werden.

Folgende Nachweismethoden stehen zur Verfügung:

(i) Nachweis von Toxinen über ELISA oder Neutralisationstest mittels Zellkultur (NT; Toxin B);

(ii) Kultur evtl. mit nachfolgendem Toxinnachweis des isolierten Stammes (TC);
(iii) Nukleinsäureamplifikationsmethoden (NAAT) zur Detektion der Toxingene (tcdA und/oder tcdB) und
(iv) Nachweis der Glutamatdehydrogenase (GDH), eines Enzyms, welches von allen *C. difficile* – Stämmen gebildet wird.

Als Referenzmethoden werden heute der NT und die TC betrachtet. Nach wie vor wird darüber debattiert, welches Vorgehen in der Diagnostik geeignet ist, um optimale Ergebnisse innerhalb einer für klinische Entscheidungen akzeptablen Zeitspanne zu erhalten. Die ESCMID empfiehlt ein zweistufiges Vorgehen. An erster Stelle soll ein Test mit hohem, negativ-prädiktivem Wert (hohe Sensitivität) stehen, um Patienten ohne CDI rasch erkennen zu können. Hierfür eignen sich sowohl der GDH-Test als auch NAAT, wobei die Kosten für letzteren Test im Vergleich zum GDH-Test sehr viel höher liegen. Sind die Tests der ersten Stufe positiv, dann folgt der Toxinnachweis mittels ELISA. Ist dieser ebenfalls positiv, dann kann von einer CDI ausgegangen werden. Fällt der Test negativ aus, dann wird die klinische Evaluation als Kriterium empfohlen oder nachfolgend die TC, was letztendlich zu einer erheblichen Zeitverzögerung (72 bis 96 h) führt. Eine zweite Möglichkeit besteht im gleichzeitigen Nachweis von GDH und Toxin A/B mittels ELISA. Sind beide Tests positiv oder negativ, dann ist das Ergebnis eindeutig zu interpretieren. Ist jedoch nur einer der Parameter positiv, dann erfordert auch diese Strategie nachfolgend einen NAAT oder TC.¹¹ Weil unklare Ergebnisse in der Testung letztendlich eine klinische Entscheidung erfordern, sollen an dieser Stelle nochmals wichtige Symptome einer CDI im Zusammenhang mit einer bestehenden oder vorangegangenen Antibiotikatherapie aufgelistet werden:

(i) mehrmals am Tag ungeformte bis flüssige Stühle;
(ii) typischer Geruch (p-Kresol);
(iii) Fieber neu auftretend oder nicht durch andere Ursachen erklärbar;
(iv) plötzlicher Anstieg der Leukozyten auf >15.000/μL und
(v) Verschlechterung des Allgemeinzustandes,
(vi) Megacolon mit Ileus.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (21)“).

ist ersichtlich, dass in der Kontrollgruppe bei 95% der Patienten eine Bakteriämie nachgewiesen werden konnte. Clindamycin und Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) hatten nur wenig Einfluss auf das Ausmaß dieser Bakteriämie, Amoxicillin konnte bei etwa der Hälfte der Patienten eine Bakteriämie verhindern, die Kombination aus Amoxicillin mit Clavulansäure unterdrückte eine Bakteriämie komplett. Bei einer bekannten Bioverfügbarkeit des Co-Amoxiclavs von etwa 60% - 70% nach oraler Gabe dürfte eine Dosierung von Amoxicillin zusammen mit Clavulansäure von 1750 mg + 250 mg Clavulan-

säure (zwei Tabletten der üblichen Dosierung) zu gleichen Effekten führen.

Indikationen für Antibiotika

Die Mehrzahl der Antibiotika in der Zahnmedizin werden präventiv eingesetzt. Allerdings sind die unterschiedlichen Indikationen zur Prävention durchaus umstritten.

Zahnärztliche Implantate sind aufwendige und kostenintensive Interventionen. Ein Verlust oder eine Schädigung des Implantates mit nachfolgenden Komplikationen soll daher möglichst vermieden

werden. Als Standardmaßnahme gilt die prä- und postoperative Spülung mit 0,12% Chlorhexidin mehrfach täglich über etwa sieben Tage. Mehrere Studien und Reviews deuten darauf hin, dass bei Patienten ohne wesentliches Infektionsrisiko eine antibiotische Prophylaxe bei Implantaten nicht unbedingt notwendig ist. Bei Patienten mit Infektionsdisposition (Raucher, alte Patienten, erhebliche Grunderkrankungen, immunologische Störungen usw.) wird allerdings eine einmalige präoperative Antibiotikagabe für sinnvoll gehalten. Eine länger dauernde Antibiotikagabe in der postoperativen

ABBILDUNG 3: Empfohlene Antibiotikatherapie in der ZahnmedizinRostetter C et al; Swiss Dental Journal SSO 2017; 127: 654¹⁹**INFEKTION**

- Apikale Parodontitis
- Infiltrat
- Dentition difficilis
- Odontogener Abszess (bei Ausbreitung)
- Verschmutzte Wunde

1 g Amoxicillin mit Clavulansäure alle 12 h
Bei belegter Allergie:
300 mg Clindamycin alle 8 h

PROPHYLAXE

- Reduzierter Allgemeinzustand
- Immunologische Störung
- Lokale Störung
- Große chirurgische Intervention
- Endokarditisprophylaxe

2 g Amoxicillin mit Clavulansäure 1 h präoperativ
Bei belegter Allergie:
600 mg Clindamycin

Phase ist nicht wirksamer als die einmalige präoperative Verabreichung ein bis zwei Stunden vor dem Eingriff.^{9,10,11,12,13}

Eine weitere wichtige Indikation zur präventiven Antibiotikagabe ist die Vermeidung einer bakteriellen Endokarditis bei Risikopatienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen. Auch diese Indikation ist durchaus umstritten und hat z.B. 2008 in Großbritannien zu der Empfehlung geführt, keine Endokarditisprophylaxe bei dentalen Eingriffen vorzunehmen.¹⁴ Allerdings hat eine nachfolgende Analyse in den Jahren 2000 - 2013 demonstriert, dass die Anzahl der infektiösen Endokarditiden nach Publikation dieser strikten Leitlinie in Großbritannien angestiegen ist.¹⁵ Eine neue umfangreiche Studie mit Einschluss von 138.000 Patienten mit einer prothetischen Herzklappe in Frankreich ergab eine Inzidenzrate von 93,7 pro 100.000 Personen mit einer prothetischen Herzklappe und einer vorangegangenen invasiven dentalen Intervention.¹⁶ Diese Studie unterstützt wiederum die Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2015. Diese Empfehlungen besagen, dass eine antibiotische Prophylaxe nur bei zahnärztlichen Prozeduren indiziert ist, bei denen eine Manipulation im Gingiva- oder periapikalen Zahnbereich stattfindet oder die zu einer Perforation der oralen Mukosa führt.¹⁷ Eine antibiotische Prophylaxe bei diesen Patienten sollte nur bei einem hohen Risiko für eine Endokarditis vorgenommen werden; diese umfassen Patienten mit jeder Art einer prothetischen Herzklappe, Patienten mit einer vorangegangenen Endokarditis-Manifestation sowie Patienten mit einer chronischen zyanotisch verlaufenden Herzerkrankung oder einer mit prothe-

tischem Material operierten chronischen Herzerkrankung.

Eine weitere umstrittene Indikation für eine antibiotische Prophylaxe sind invasive dentale Eingriffe bei Patienten mit Gelenkprothesen. Während in einem deutschen interdisziplinären Beitrag das Risiko einer Infektion bei Gelenkprothesen im Vergleich zur Endokarditis als geringer eingestuft wird, empfehlen die Autoren dennoch bei Eingriffen mit hoher Bakteriämierate eine antibiotische Prophylaxe vorzunehmen.⁴ In einer neuen, sehr sorgfältig erarbeiteten Leitlinie aus den Niederlanden, die von den zuständigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Orthopädie und Zahnmedizin erarbeitet wurde, wird eine antibiotische Prophylaxe bei Patienten mit Gelenkprothesen nicht empfohlen.¹⁸ Die Autoren dieser Leitlinie analysierten zehn spezifische Probleme bei der Erstellung ihrer Stellungnahme. Sie fanden insgesamt in vorwiegend retrospektiven Studien keine überzeugenden Daten und betonten den Aspekt, dass die mikrobiologische Ätiologie der Protheseninfektionen nur sehr wenig mit den Erregern nach dental ausgelösten Bakteriämien zu tun hat. Weiterhin fanden sie in keiner Publikation eine statistisch nachweisbare höhere Rate an Protheseninfektionen nach dentalen Eingriffen. Eine Prophylaxe scheint daher bei diesen Patienten nicht notwendig zu sein.

Therapie

Bei odontogenen Entzündungen stehen primär die Infektionsursache und deren Sanierung im Vordergrund. Ein Abszess sollte unter Berücksichtigung der anatomischen Strukturen immer indiziert

werden. Weichteilinfiltate hingegen benötigen zumeist eine Antibiotikatherapie. Ferner können reduzierte Allgemeinzustände (z.B. Fieber, HIV-Infektion, Immunsuppression), lokale Störung des Knochenstoffwechsels (z.B. Osteoporose, Knochenaugmentation, Bestrahlung u.a.) sowie eine Ausbreitungstendenz der Infektion mit Schluckbeschwerden und Kieferklemme eine Indikation für eine Antibiotikatherapie darstellen. Hierbei sollte von den schon genannten Erregern und den besprochenen Antibiotika ausgegangen werden. Eine möglichst kurze Therapie über nicht mehr als fünf bis sieben Tage wird empfohlen.¹⁹

Verträglichkeit der Antibiotika

Aus Großbritannien liegen umfangreiche Analysen bezüglich der Verträglichkeit von Amoxicillin und Clindamycin in der Endokarditisprophylaxe vor.²⁰ Die Autoren analysierten Daten von 1963 bis zum Jahr 2014 für beide Antibiotika, wobei Amoxicillin als orale Einmaldosis zu 3g verabreicht wurde und Clindamycin als Einzeldosis mit 600 mg oral. Für Amoxicillin fanden die Autoren 0,1 tödliche und 4,7 nicht tödliche Unverträglichkeitsreaktionen pro 1 Million Verschreibungen. Die entsprechenden Zahlen für Clindamycin bewegten sich bei 13 letalen und 149 nicht letalen Reaktionen per 1 Million Clindamycin Verschreibungen, wobei die Mehrzahl dieser Reaktionen sich auf C. difficile-Infektionen bezog. Hinsichtlich der Verträglichkeit von Co-Amoxiclav muss mit etwas vermehrten lebertoxischen Reaktionen gerechnet werden, wobei diese allerdings bei Einmalgabe eher selten sind.

Zusammenfassende Empfehlungen

Indikationen für eine Antibiotikagabe in der Zahnmedizin (Infektionen, Prophylaxe) sind in der Abbildung 3 dargestellt.¹⁹ Auf der Basis von mikrobiologischen Spektren, Pharmakokinetik, klinischen Ergebnissen und Verträglichkeitsdaten ist die Kombination von Amoxicillin mit Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) die überzeugendste Wahl. Empfohlen wird, die Antibiotikagabe auf fünf Tage in der Therapie zu begrenzen, und als präoperative Einmalgabe in der prophylaktischen Anwendung, um Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden.

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

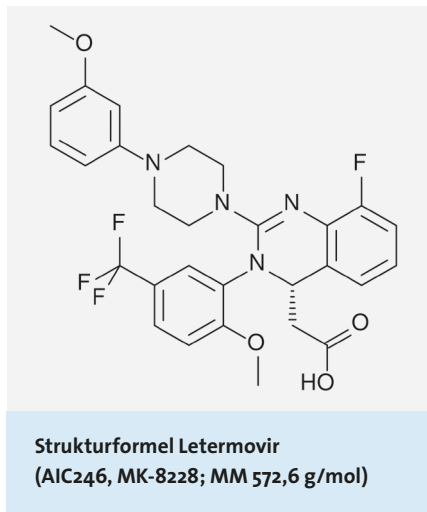
Neueinführung

Letermovir – ein Hemmstoff der CMV-Terminase

Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) bleiben beim gesunden Menschen oft unerkannt oder sie verlaufen mit leichter, unspezifischer Symptomatik. Die Patienten klagen dann unter anderem über Halsschmerzen, Fieber und Ermüdung. Da der Erreger im Wirtsgenom persistiert, kann es jedoch bei einer Immunsuppression zu einem späteren Zeitpunkt zu schwerwiegenden Erkrankungen kommen. Eine Prophylaxe bei immunsupprimierten Patienten ist daher zwingend erforderlich. Bei etwa 80% der CMV-seropositiven Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation kommt es zu einer CMV-Reaktivierung, eine Prophylaxe wird daher in der Regel durchgeführt. Die bisher verfügbaren Arzneimittel für diese Indikation haben eine einheitliche Zielstruktur: sie hemmen die Polymerase, die vom CMV-Gen UL54 kodiert wird. Resistenzbildung kann vorkommen, darüber hinaus können sie erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Ganciclovir (CYMEVEN u.a.), das Prodrug Valganciclovir (VALCYTE u.a.) und Foscarnet (FOSCAVIR) verursachen Blutbildveränderungen, gastrointestinale Störungen, nephrotoxische Reaktionen und andere unerwünschte Wirkungen. Das ebenfalls nephrotoxische Nukleotid-Analogon Cidofovir (VISTIDE) wird seit einigen Jahren nicht mehr vermarktet. Vor diesem Hintergrund ist die Entwicklung von Letermovir (PREVYMIS), einem neuen Virustatikum, das zur Prophylaxe einer Infektion durch Zytomegalieviren eingesetzt werden kann, zu begrüßen.^{1,2}

Antivirale Aktivität

Die chemische Struktur des neuen Wirkstoffs zeigt keine Ähnlichkeit mit anderen Virustatika und auch der Mechanismus der antiviralen Wirkung ist neu. Letermovir hemmt die virale Terminase. Dieses Enzym besteht aus den beiden Untereinheiten pUL56 und pUL89 und bildet einen Komplex mit der CMV-DNA. Die virale DNA wird zunächst als fortlaufende lange Kette synthetisiert, die pUL56-Untereinheit identifiziert die Stelle, an der die Nukleinsäure zerschnitten werden soll, um dann - mit einer Proteinhülle versehen - neue Virionen bilden zu können. Letermovir bindet an die Untereinheit pUL56 und stört diesen Vorgang,



so dass in der Folge zu kurze oder zu lange DNA-Abschnitte entstehen, die nicht zur Virionenbildung geeignet sind. *In vitro* lassen sich Resistenzen induzieren. Die Veränderungen betreffen verschiedene Abschnitte im UL56-Gen.³ Aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus sind Kreuzresistenzen mit den bisher üblichen Polymerase-Inhibitoren nicht zu erwarten.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Letermovir kann intravenös verabreicht werden, es ist aufgrund seiner guten Bioverfügbarkeit jedoch auch zur oralen Behandlung geeignet. Die Dosierung beträgt einmal täglich 480 mg. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Wenn das Virustatikum in Kombination mit Ciclosporin (SANDIMMUN u.a.) angewendet wird, sollte die Dosis auf 240 mg einmal täglich reduziert werden (Tab. 1).

Wirksamkeit und Verträglichkeit

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Letermovir bei erwachsenen Patienten geprüft. Die Teilnehmer waren CMV-seropositive Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Als Maß für die Wirksamkeit der Behandlung wurde nach 24 Wochen der Anteil der Patienten ermittelt, bei denen eine CMV-Erkrankung aufgetreten war. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war mit 37,5% (Verum) und 60,6% (Placebo) sehr deutlich. Die Verträglichkeit war insgesamt gut, Erbrechen (18,5% vs. 13,5%) und periphere Ödeme (14,5% vs. 9,4%) traten unter Letermovir häufiger als in der Placebogruppe auf, die Unterschiede waren jedoch statistisch

TABELLE 1: Pharmakokinetische Eigenschaften von Letermovir
(aus: SmPC PREVYMIS)¹

Parameter	
C _{max} (mg/l)	13
AUC (mg x h/l)	71
T _{max} (h)	ca. 1 bis 2
t _{1/2} (h)	12
Proteinbindung (%)	98,2
Metabolismus	Glukuronidierung (UGT1A1/1A3)
Elimination	93% unverändert mit dem Stuhl

nicht signifikant. Auch Vorhofflimmern war häufiger (4,6% vs. 1%) und sollte in weiteren Studien beobachtet werden. Nach 48 Wochen waren 20,9% (Letermovir) bzw. 25,5% (Placebo) der Patienten verstorben (p=0,12). Bei einem Patienten trat eine Virämie unter der Behandlung auf. Die Genotypisierung zeigte eine V236M-Mutation, die bereits früher als eine Ursache für Resistenz des CMV erkannt wurde.

Interaktionen

In vitro ist Letermovir ein *Inhibitor* der Cytochrom-Enzyme CYP3A, CYP2C8 und CYP2B6, sowie von BCRP, UGT1A1, OATP2B1 und OAT3 bei *in vivo* relevanten Konzentrationen. *In vivo* wirkt Letermovir auch als ein *Induktor* von Enzymen und Transportern. Studien zur Untersuchung des Nettoeffektes auf CYP3A4, P-gp, OATP1B1/3 sowie auf CYP2C19 bei Patienten stehen zur Verfügung. Der Nettoeffekt *in vivo* auf die anderen genannten Enzyme und Transporter ist nicht bekannt.¹

Ausführliche Informationen zu den Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können der Fachinfo oder der SmPC entnommen werden. Als Beispiel soll hier die Interaktion mit Ciclosporin genannt werden, da das Immunsuppressivum häufig bei den hier relevanten Patienten angewandt wird. Ciclosporin hemmt OATP1B1/3 und andere Transportproteine und beeinflusst die Pharmakokinetik von Letermovir bei gleichzeitiger Gabe. Falls Letermovir gemeinsam mit Ciclosporin angewendet wird, sollte die Dosis des Virustatikums auf 240 mg einmal täglich reduziert werden. Die Blutkonzentrationen von Ciclosporin sollten

engmaschig überwacht werden, wenn Letermovir angewendet oder abgesetzt wird. Die Dosis von Ciclosporin sollte entsprechend angepasst werden.

Schwangerschaft

In den routinemäßig durchgeführten Tierexperimenten gab es Hinweise auf ein reproduktionstoxisches Potenzial des neuen Arzneistoffs. Sowohl bei Ratten als auch Kaninchen wurden Störungen der pränatalen Entwicklung, wie eine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen und Veränderungen der Wirbel und Rippen, beobachtet. Letermovir wird während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht empfohlen.

ZUSAMMENFASSUNG: Letermovir (PREVYMIS) wirkt gegen Zytomegalie-Viren (CMV), es hemmt die virale Terminase des Virus. Durch den neuartigen Wirkmechanismus unterscheidet es sich grundsätzlich von anderen verfügbaren Arzneimitteln, die bei CMV-Infektionen gegeben werden können. Es wird einmal täglich intravenös oder oral verabreicht, die Halbwertszeit liegt bei etwa 12 Stunden. In einer Placebo-kontrollierten Studie erwies es sich als wirksam und verträglich bei Patienten, die das Arzneimittel im Anschluss an eine Stammzelltransplantation erhielten. Weitere Studien mit dem neuen Wirkstoff sind erforderlich, um die Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie von CMV-Infektionen im Vergleich zu anderen Virustatika besser abschätzen zu können. Angesichts der Resistenzsituation ist es sicherlich als Fortschritt anzusehen, dass nun mehrere Virustatika aus verschiedenen Wirkstoffgruppen für diese Indikationen zur Verfügung stehen.

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

Intensivmedizin

Schwere ambulant erworbene Pneumonie: Indikation für Steroide?

Die schwere ambulant erworbene Pneumonie mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung tritt in den europäischen und nordamerika-

nischen Ländern in etwa 19% der hospitalisierten Pneumoniepatienten auf. Die Letalität dieses Krankheitsbildes ist hoch und bewegt sich international zwischen 25 und 50%. Diese ungünstige Prognose hat sich in den letzten Jahren in keiner Weise verändert, trotz einer in den meisten Fällen adäquaten antibiotischen Behandlung. Die klinische Forschung auf dem Gebiet der ambulant erworbenen Pneumonie bemüht sich derzeit, die zu Beginn der schweren Pneumonie zu beobachtende hohe lokale und systemische inflammatorische Reaktion diagnostisch zu identifizieren und therapeutisch zu beeinflussen. Eine der innovativsten und erfolgreichsten Forschergruppen auf diesem Sektor ist die Arbeitsgruppe von A. Torres in Barcelona. Diese hat kürzlich zusammen mit zwei weiteren internationalen Experten erneut den Stellenwert einer zusätzlichen Kortikosteroidgabe bei Patienten mit schwerer Pneumonie dargestellt.¹ Die Autoren verweisen darauf, dass in mehreren Tierexperimenten die zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden bei schweren Pneumonien zu einer signifikant besseren Überlebensrate der Tiere führte.

Seit 1955 sind zahlreiche Studien mit prospektiven Vergleichen zwischen Patienten mit und ohne Kortikosteroidtherapie erschienen. Bis zum Jahr 2018 sind insgesamt zehn Metaanalysen zu diesem Thema publiziert worden, von denen sich vier auf die schweren Pneumonien konzentriert haben. Vier weitere Analysen betrachteten schwere Pneumonien als eine Subgruppe der Patienten. In sieben dieser acht Metaanalysen wurde eine signifikante Senkung der Letalität bei Patienten mit schwerer Pneumonie und zusätzlicher Kortikosteroidtherapie gesichert. Zusätzlich war auch der Aufenthalt im Krankenhaus sowie die Zeit bis zur Erreichung der klinischen Stabilität in der Mehrzahl der Studien signifikant reduziert. Als Nebenwirkung der Kortikosteroide wurde in der Mehrzahl der Metaanalysen eine signifikant häufigere Manifestation von Hyperglykämien beschrieben; gastrointestinale Blutungen wurden nicht signifikant häufiger nachgewiesen. Basierend auf einer eigenen Doppelblindstudie in drei spanischen akademischen Krankenhäusern mit insgesamt 120 Patienten mit schwerer Pneumonie bestätigten die Autoren die zuvor dargestellten Ergebnisse der Metaanalysen.² In dieser Studie erhielten 61 Patienten neben der üblichen antibiotischen Therapie über fünf Tage intravenös eine Bolusgabe von 0,5 mg/kg Methylprednisolon alle 12 Stunden im

Vergleich zu 59 Patienten in der Placebogruppe. Der primäre Endpunkt war der therapeutische Misserfolg, definiert als klinische Verschlechterung mit Entwicklung eines Schocks, die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung oder Tod innerhalb von 72 Stunden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass in der Methylprednisolon-Gruppe die Zahl der Therapieversagen mit acht Patienten (13%) signifikant niedriger war als in der Placebogruppe mit 18 Patienten (31%). Allerdings war die Krankenhausletalität nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen [sechs Patienten (10%) in der Kortikosteroidgruppe versus neun Patienten (15%) in der Placebogruppe]. Hyperglykämien traten bei 18% in der Steroidgruppe und bei 7% in der Placebogruppe auf, was nicht signifikant unterschiedlich war.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Zahlreiche Metaanalysen und auch eine neue prospektive spanische Studie weisen darauf hin, dass Patienten mit einer schweren Pneumonie und einer deutlichen inflammatorischen Reaktion (CRP > 150 mg /dl) von einer zusätzlichen Kortikosteroidtherapie profitieren. Als Kortikosteroide werden dabei Methylprednisolon, Prednisolon oder Hydrokortison in äquivalenten Dosierungen empfohlen. Als etwas häufigere Nebenwirkung sollten Hyperglykämien beachtet werden.

1. Torres A et al. Intensive Care Med 2018; 44: 478-481

2. Torres A et al. JAMA 2015; 313: 677 - 686

Kurzzeittherapie bei kritisch kranken Patienten mit Peritonitis

Ein wesentlicher Bestandteil einer rationalen Antibiotikatherapie (antibiotic stewardship) ist eine möglich kurze Dauer der Antibiotikagabe, um Resistenzentwicklung und Unverträglichkeiten zu vermeiden. Bei Patienten mit abgelaufener Peritonitis und einer operativen Versorgung betragen die postoperativen Perioden mit einer Antibiotika-Therapie zur Zeit acht bis 15 Tage und mehr. In den aktuellen internationalen Leitlinien wird eine optimale Therapiedauer nicht erwähnt oder diskutiert. Es wird zumeist daraufhin gewiesen, dass sich die Therapiedauer orientieren soll am klinischen Verlauf und den Ergebnissen

der Laborwerte. In einer prospektiven, offenen Studie auf 21 französischen Intensivstationen zwischen Mai 2011 und Februar 2015 wurde untersucht, ob sich eine achttägige Therapie hinsichtlich der klinischen Ergebnisse von einer 15-tägigen Behandlung unterscheidet. 410 Patienten wurden primär in die Studie aufgenommen, von denen am Tag acht 249 randomisiert werden konnten. Für die anschließende Analyse standen in der achttägigen Behandlung 120 Patienten zur Verfügung und in der 15-Tage-Therapie 116 Patienten. Das mittlere Lebensalter der überwiegend männlichen Patienten betrug 66 Jahre, in 53% bzw. 45% handelte es sich um Perforationen, wobei insbesondere Kolon oder Rektum in 42% bzw. 48% und der Dünndarm mit 32% in beiden Armen betroffen waren. Die Patienten wurden nur in die Studie aufgenommen, wenn eine positive bakterielle Kultur von Peritonealsekret vorlag und eine adäquate operative Versorgung der Peritonitisursache gesichert war. Insgesamt 591 bakterielle Erreger wurden kulturell nachgewiesen, führend dabei Enterobacteriaceae mit 36%, gefolgt von Enterokokken in 21%. Über 90% der Patienten wurden mit Kombinationen behandelt, die häufigsten Antibiotika waren Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC u.a.), gefolgt von Glykopeptiden und Aminoglykosiden. Zu Beginn der Studie am Tag der Operation wurden 74% bzw. 84% der Patienten beatmet und 71% bzw. 81% erhielten vasoaktive Substanzen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der Antibiotika-freien Tage zwischen Tag acht und Tag 28. Diese war mit im Median 15 Tagen signifikant höher in der achttägigen Therapie, im Vergleich zu 12 Tagen in der Vergleichsgruppe. Sekundäre Endpunkte waren die Letalität zwischen Tag acht und Tag 28 in der intention-to-treat-Gruppe, was mit 7,5% in der Kurzzeittherapie gegenüber 11,2% in der 15-Tage-Therapie tendenziell besser war, sich jedoch nicht statistisch signifikant unterschied. Hinsichtlich der Letalität zum Tag 45 war diese Tendenz unverändert nachweisbar, jedoch ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. 33 Patienten in der 15-Tage-Behandlung und 40 Patienten in der Kurzzeitbehandlung waren noch hospitalisiert bis zum Tag 45, davon 16 Patienten (18% in jeder Gruppe) noch auf der Intensivstation. Keine signifikanten Unterschiede bestanden hinsichtlich des Nachweises von multi-resistenten Erregern, so fanden sich ES-BL-produzierende Enterobacteriaceae bei 23 Patienten in der Langzeittherapie versus 20 Patienten in der Vergleichsgruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer prospektiven, randomisierten, allerdings offenen Studie unterschieden sich die klinischen Ergebnisse einer achttägigen Antibiotikatherapie bei kritisch kranken Patienten mit einer operativ versorgten Peritonitis nicht von einer postoperativen längeren Therapiedauer über 15 Tage. Allerdings wurden in der Patientengruppe mit der kürzeren Therapiedauer im späteren Verlauf mehr Drainagen notwendig und es traten auch mehr Bakteriämien zwischen Tag acht und Tag 45 auf, was jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich war.

Montravers P et al.
Intensive Care Med 2018; 44: 300-310

Fungämie durch *Candida glabrata* – hohe Dosierung von Fluconazol entscheidend!

Echinocandine sind heute die Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer Candidämie. Unter gewissen Umständen, etwa in Ländern, in denen Echinocandine nicht zur Verfügung stehen, kommt auch Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) in Betracht. Dabei muss bedacht werden, dass insbesondere *C. glabrata* zunehmend gegenüber diesem Azol resistent ist. Kann bei dieser Konstellation durch höhere Dosierungen von Fluconazol ein Therapieversagen verhindert werden? Welche pharmakologischen Indices sind entscheidend für einen Therapieerfolg? Diese Fragen sollten durch eine retrospektive Auswertung der Daten von 127 Patienten mit einer Candidämie beantwortet werden. In allen Fällen wurde *C. glabrata* im Blut nachgewiesen. Ein Drittel der Patienten wurde intensivmedizinisch behandelt, 18% wurden beatmet. Die minimalen Hemmkonzentrationen des Erregers streuten über einen weiten Bereich: bei 45,9% war die Hemmkonzentration 8 mg/l oder niedriger, bei 13,9% 64 mg/l oder höher. Die Isolate von 40% der Patienten wurden durch 16 oder 32 mg/l gehemmt. Auch die angewandten Dosierungen waren mit 50 bis 800 mg sehr unterschiedlich.

Die genaue Analyse der Daten ließ keinen Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg und der minimalen Hemmkonzentration erkennen, auch das Verhältnis von AUC- zu MHK-Wert war nicht signifikant mit dem Behandlungsergebnis korreliert. Allerdings zeigte sich sehr deutlich, dass eine höhere Dosierung – insbeson-

dere am ersten Tag der Therapie – mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit nach vier Wochen assoziiert war. Zwei Drittel der Patienten, die bis zum Tag 28 überlebten, hatten mittlere Dosierungen von 400 mg oder mehr erhalten, 66% der Patienten mit niedrigeren Dosierungen waren verstorben.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer retrospektiven Datenauswertung erwies sich eine hohe tägliche Fluconazol-Dosierung (DIFLUCAN u.a.) von 400 mg oder mehr als entscheidend für einen Therapieerfolg bei Patienten mit einer Fungämie durch *Candida glabrata*.

Eschenauer G A et al.
Antimicrob Agents Chemother 2018; 62:e02566-17

Amoxicillin

Neues zur Pharmakokinetik von Amoxicillin und Clavulansäure

Amoxicillin (diverse Generika) ist das meist verschriebene Antibiotikum in der EU in der Primärversorgung. Es wird entweder allein oder in Kombination mit Clavulansäure (diverse Generika) angewandt. Trotz der weiten Verbreitung sind die Kenntnisse über das pharmakokinetische Verhalten des Antibiotikums begrenzt. Über die optimalen Verhältnisse zwischen den Plasmakonzentrationen und antibakteriell wirksamen Konzentrationen ist heute sehr viel mehr bekannt als in den 1970er Jahren, also zu der Zeit als das Aminopenicillin entwickelt wurde. Um eine bestmögliche Wirkung zu erzielen, sollte für einen Zeitraum von mindestens 40% des Dosierungsintervalls die freie, nicht proteingebundene Konzentration im Plasma oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers (MHK) liegen. Der entsprechende pharmakologische Index lautet $\%fT > MHK$. Wird diese Zielgröße nicht erreicht, muss mit einer Resistenzentwicklung gerechnet werden, wird dieser Wert durch höhere Dosierungen überschritten, nehmen gastrointestinale Störungen zu.

In Rotterdam, Niederlande, wurde an gesunden Probanden die Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe detailliert untersucht. Mehr als 1400 Blutproben von insgesamt 28 Teilnehmern wurden analysiert, über die Ergebnisse wird in zwei Publikationen berichtet. Die Teilnehmer erhielten in vier verschiedenen Teilstudien Amoxicillin/Clavulansäure in folgenden Dosierungen:

- A. 2 x tgl. 875/125 mg
- B. 3 x tgl. 500/125 mg
- C. 2 x tgl. 500/125 mg
- D. 3 x tgl. 250/125 mg

Die Resorption von Amoxicillin ist bei höheren Dosen offenbar gesättigt. Die Spitzenkonzentration (C_{max}) nahm zwar mit steigenden Dosen zu, der Anstieg war aber nicht linear. Die gemessenen Konzentrationen lagen nach 3 x 500 mg bei $8,1 \pm 2,7$ mg/l und nach 2 x 875 mg bei $11,2 \pm 3,4$ mg/l. Berechnet man die Konzentration pro Gramm Arzneistoff war die C_{max} bei der höheren Dosis jedoch vergleichsweise niedriger ($12,8 \pm 3,9$ und $16,2 \pm 5,4$ mg/l). Trotzdem führte die höhere Dosierung zu einem Anstieg des Index (%fT>MHK), da die Resorption verzögert war und die Spitzenkonzentrationen später erreicht wurden.¹ Da bei häufiger Gabe von kleineren Dosen ebenfalls der Index bei besserer Verträglichkeit steigt, sollte im individuellen Fall entschieden werden, welches Regime gewählt wird. In der Regel nimmt die Zuverlässigkeit der Einnahme zu, wenn ein Arzneimittel seltener pro Tag genommen werden muss.

Bei der Untersuchung der Clavulansäure fiel zunächst eine hohe interindividuelle Variabilität der Daten auf. Die Spitzenkonzentration lag im Median bei 2,2 mg/l, der Bereich wurde mit 0,2 bis 4,3 mg/l bestimmt, bei den AUC-Werten lagen ähnliche Verhältnisse vor: Median 4,99 mg x h/l, Bereich 0,4 bis 8,3 mg x h/l. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Bioverfügbarkeit des β -Laktamaseinhibitors im Laufe des Tages abnahm.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine detaillierte Analyse der Pharmakokinetik von Amoxicillin plus Clavulansäure (diverse Generika) machte deutlich, dass die Absorptionsrate des Amoxicillins nicht linear mit der Höhe der Dosis zunimmt und dass die Bioverfügbarkeit der Clavulansäure individuell sehr variabel ist. Der Inhibitor wurde morgens besser resorbiert als mittags oder abends.

1. De Velde F et al.
J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2909-2917

2. De Velde F et al.
J Antimicrob Chemother 2018; 73: 469-476

Amoxicillin-induzierte Nephropathie durch Kristallurie

Kaum ein anderes Antibiotikum wird so häufig verordnet wie Amoxicillin (diverse Generika). Nach jahrzehntelangem Ge-

brauch sollten Art und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels eigentlich bekannt sein. In den vergangenen Jahren wurden jedoch zunehmend Fälle von akutem Nierenversagen berichtet, die im Zusammenhang mit der intravenösen Verabreichung des Penicillins stehen. Meist kommt es zu einer schmerzhaften, makroskopischen Hämaturie mit Oligurie und einem Anstieg des Kreatinins im Plasma. Als Ursache wurde die Auskristallisation von Amoxicillin in den Nierentubuli erkannt. Die Komplikation kann nach hochdosierter therapeutischer Gabe auftreten, sie trat allerdings auch schon nach Einzeldosen auf, die zur chirurgischen Prophylaxe gegeben wurden.

Zwei bemerkenswerte Arbeiten zu dieser Problematik kommen aus Frankreich. In einer Gruppe von 56 Patienten, die wegen einer bakteriellen Arthritis Amoxicillin in Tagesdosen von 9,0 bis 15,0 g erhalten hatten, entwickelten zehn Patienten (18%) eine akute Niereninsuffizienz mit Kristallurie. Die Tagesdosis wurde in Form von drei bis sechs Infusionen über ein bis zwei Stunden verabreicht. In dieser spezialisierten Klinik werden pro Jahr mehr als 200 Patienten mit Gelenkinfektionen behandelt. Die Autoren betonen, dass sie innerhalb von zehn Jahren in der Regel einen Fall von Amoxicillin-induzierter Nephropathie gesehen hätten, im Jahr 2015 war es aber zu der beschriebenen Häufung der Komplikation gekommen, die nicht mit Änderung der Therapiegewohnheiten erklärt werden konnte.¹

Um diese Beobachtung zu überprüfen, wurden alle gemeldeten Fälle in den Pharmakovigilanzzentren der Region Paris bis zum Jahr 2016 ausgewertet. Innerhalb von 30 Jahren wurden 45 Fälle gemeldet, alle – bis auf einen – in den Jahren 2010 bis 2016. Die Tagesdosierungen lagen zwischen 43 und 110 mg/kg Körpergewicht, in zwei Drittel der Fälle war das Antibiotikum zur chirurgischen Prophylaxe gegeben worden. Die Nebenwirkung trat ein bis drei Tage nach der Prophylaxe bzw. nach Beginn der Therapie auf. Zwölf Patienten wurden auf die Intensivstation verlegt, acht benötigten eine Nierenersatztherapie. Insgesamt konnte durch diese Auswertung die ungewöhnliche Zunahme der Fälle im Raum Paris bestätigt werden. Eindeutige Hinweise auf Risikofaktoren, die mit der nephrotoxischen Reaktion zusammenhängen, konnten dagegen nicht identifiziert werden. Eine zu rasche Infusion hoher Dosen

scheint den Effekt zu begünstigen.

ZUSAMMENFASSUNG: Amoxicillin (diverse Generika) kann in den Nierentubuli auskristallisieren und eine schwerwiegende Nephropathie verursachen. Auf diese seltene Komplikation sollte vermehrt geachtet werden. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um mögliche Risikofaktoren zu identifizieren, die diese unerwünschte Wirkung begünstigen.

1. Zeller V et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016;60: 3248

2. Vodovar D et al.
Antimicrob Agents Chemother 2018;
62:e01630-17

Mittel der Wahl

Therapie des chronischen Q-Fiebers

Chronisches Q-Fieber ist eine Zoonose und wird verursacht durch die intrazellulär wachsenden *Coxiella burnetii*. Schon sehr frühzeitig wurde nachgewiesen, dass dieser Erreger nicht mit Penicillin behandelt werden kann; stattdessen erwiesen sich die Tetrazykline als effektiv. Seit etwa 30 Jahren ist bekannt, dass die Tetrazykline kombiniert werden sollten mit Hydroxychloroquin (QUENSYL u.a.), da diese Kombination wirksamer als die Monotherapie ist. In kleineren Beobachtungsstudien erwies sich diese Kombination jedoch hinsichtlich der Unverträglichkeitsreaktionen, wie Photosensitivität, Retinopathien und einer schwarzen Hyperpigmentation, als recht ungünstig. In den Niederlanden wurde daher nach einem Q-Fieber-Ausbruch in den Jahren 2007 bis 2010 eine große Anzahl von Patienten mit unterschiedlichen Kombinationen behandelt, die in dem vorliegenden Beitrag hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit analysiert wurden. Die Autoren identifizierten in den Krankenakten insgesamt 439 Patienten mit chronischem Q-Fieber, von denen aber 116 wegen nicht eindeutiger Diagnose ausgeschlossen wurden. Von den ausgewerteten 322 Patienten hatten 77% eine gesicherte Q-Fieberinfektion und 23% eine sehr wahrscheinliche. 276 (86%) dieser Patienten erhielten Antibiotika. 254 Patienten (92%) wurden mit der Kombination aus einem Tetrazyklin [in der Regel 200 mg Doxycyclin (diverse Generika) täglich] plus Hydroxychloroquin (dreimal 200 mg täglich) behandelt. Bedingt durch Unver-

träglichkeiten oder wegen mangelnder Wirksamkeit erfolgten zahlreiche Veränderungen der Behandlungsschemata; letztlich erhielten 49 % eine Kombination aus einem Tetrazyklin plus Fluorchinolon oder Tetrazykline plus Fluorchinolon plus Hydroxychloroquin in 29 % oder eine Fluorchinolon-Monotherapie in 93 % und Tetrazyklin-Monotherapie in 54 %. Die beiden zuletzt erwähnten Monotherapien aus einem Fluorchinolon oder Tetrazyklin erwiesen sich von der Wirksamkeit her als insuffizient. Die Kombination aus Tetrazyklin mit Hydroxychloroquin war am häufigsten von einem Behandlungsabbruch wegen Unverträglichkeitsreaktionen betroffen (43 % der Patienten), gefolgt von Tetrazyklin plus Fluorchinolon plus Hydroxychloroquin mit 41 %. Bei drei Patienten unter der Kombination aus Tetrazyklin plus Hydroxychloroquin kam es zu einem tödlichen Verlauf, der auf die Therapie zurückgeführt wurde. Die mediane gesamte Behandlungsdauer betrug 71 Wochen und schwankte zwischen 19 und 99 Wochen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Behandlung des chronischen Q-Fiebers mit einer Kombination aus Doxycyclin (diverse Generika) plus einem Fluorchinolon erscheint gleich sicher und wirksam wie die bisherige empfohlene Therapie mit einer Kombination aus einem Tetrazyklin plus Hydroxychloroquin (QUENSYL u.a.). Insbesondere bei mangelnder Verträglichkeit der üblichen Standardtherapie kann die Kombination mit einem Fluorchinolon eingesetzt werden. Eine Monotherapie sollte jedoch vermieden werden, da die Datenlage auf eine unzureichende Effizienz hinweist.

Van Roeden S E et al.
Clin Infect Dis 2018; 66:719-726

Vancomycin bei Enterokokken-Infektionen: welcher Index ist entscheidend?

Vancomycin (diverse Generika) wird zur Behandlung von Infektionen durch MRSA (Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus) und andere grampositive Erreger angewandt. Bei einer MRSA-Bakteriämie sollten Talspiegel von 15 bis 20 mg/l und ein Quotient von 400 für das Verhältnis von AUC- zu MHK-Wert aufrechterhalten werden, um die Chance für eine erfolgreiche Therapie zu optimieren. Während ausreichende Daten für die pharmakologischen Indices bei einer MRSA-Infekti-

on vorliegen, sind die Zusammenhänge bei Infektionen mit anderen Erregern, wie zum Beispiel Enterokokken, weniger gut bekannt. In einem Krankenhaus in Singapur wurden daher insgesamt 417 Akten von Patienten mit einer Enterococcus-Bakteriämie ausgewertet. Eine kleine Gruppe von 57 Patienten konnte identifiziert werden, bei denen Angaben über Vancomycin-Plasmaspiegel zur Verfügung standen und andere Einschlusskriterien erfüllt waren. Die Patienten waren 75 Jahre alt (Median), jeder Dritte hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min. Ganz überwiegend wurden E. faecium (56 %) oder E. faecalis (37 %) isoliert, bei den restlichen Patienten waren es andere Enterococcus Spezies. Meist wurde Vancomycin in einer Tagesdosis von 1000 mg zwei Wochen lang gegeben (Medianwerte). Die minimalen Hemmkonzentrationen der Erreger (Etest) lagen ganz überwiegend (88 %) unter 1,5 mg/l.

Nach 30 Tagen waren 17,5 % der Patienten verstorben. Ein Quotient aus AUC- zu MHK-Wert von mehr als 389 war mit einer reduzierten Mortalität assoziiert. Von den 46 Patienten, bei denen höhere Werte ermittelt werden konnten, verstarben fünf (10,9 %), im Vergleich zu fünf von 11 Patienten (45,5 %), bei denen dieser Wert unterschritten wurde ($p=0,02$; OR 6,8). Die gemessenen Talkonzentrationen des Antibiotikums waren bei den überlebenden im Vergleich zu den verstorbenen Patienten nicht signifikant unterschiedlich (11,4 vs. 8,6 mg/l). Um eine effektive und verträgliche Therapie mit Vancomycin zu gewährleisten, sollte die minimale Hemmkonzentration des Erregers bei höchsten 1,5 mg/l liegen. Ansonsten werden die notwendigen, höheren Vancomycin-Expositionen vermehrt zu nephrotoxischen Reaktionen führen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Wenn Enterokokken-Infektionen mit Vancomycin (diverse Generika) behandelt werden, sollte ein Quotient von mehr als 389 aus AUC- und MHK-Wert erreicht werden. Bei weniger empfindlichen Erregern, mit einer Hemmkonzentration von mehr als 1,5 mg/l, muss vermehrt mit nephrotoxischen Reaktionen gerechnet werden, wenn dieses Ziel angestrebt wird. Alternative Antibiotika sollten dann erwogen werden. Die in dieser retrospektiven Studie ermittelten Zusammenhänge sollten in größeren, prospektiven Studien überprüft werden.

Jumah MTB et al.
Antimicrob Agents Chemother 2018; 62:e01602-17

Antibiotika-Politik

Globaler Antibiotikaverbrauch: Veränderung zwischen 2000 und 2015

Der Gebrauch von Antibiotika ist einer der primären Faktoren, die zu einer bakteriellen Resistenz führen. Die Zusammenhänge zwischen dem vermehrten Antibiotikaeinsatz und der Entwicklung von resistenten Erregern ist gut dokumentiert in Krankenhäusern, Pflegeheimen, primären Versorgungszentren, ebenso wie auf Länderbasis. Im Jahr 2017 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) beschlossen, dass möglichst jedes Mitgliedsland einen Länder-bezogenen Plan zur Erfassung des Antibiotikaverbrauchs entwickeln sollte. Diese Daten werden benötigt für unterschiedliche Ansätze: 1. Erfassung von nationalen und globalen Trends über bestimmte Zeiträume, 2. Vergleich des Antibiotikaverbrauchs zwischen Ländern, 3. Erfassung von Daten, um den zukünftigen Gebrauch von Antibiotika zu vermindern, 4. die epidemiologische Analyse der Assoziation von Antibiotikagebrauch und Resistenzentwicklung und 5. Unterstützung von Maßnahmen zur Verminderung der bakteriellen Resistenzentwicklung.

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 76 Ländern hinsichtlich ihres jährlichen Antibiotikaverbrauchs zwischen den Jahren 2000 und 2015 verglichen. Zu Grunde gelegt wurden die gemeldeten pharmazeutischen Verkaufszahlen der jeweiligen Länder. Global kam es zwischen den Jahren 2000 und 2015 zu einem Anstieg des Antibiotikaverbrauchs, ausgedrückt in definierten täglichen Dosierungen (DDD) um 65 %, in Zahlen bedeutete das einen Anstieg von 21,1 auf 34,8 Milliarden DDDs. Der Antibiotikaverbrauch bezüglich 1000 Einwohner pro Tag stieg um 39 % an (von 11,3 auf 15,7 DDDs). Dieser Anstieg des globalen Antibiotikaverbrauchs wurde primär ausgelöst durch den vermehrten Einsatz in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommensniveau.

Im Jahre 2000 waren die Länder Frankreich, Neuseeland, Spanien, Hong Kong und die USA diejenigen mit dem höchsten Antibiotikaverbrauch pro Kopf der Bevölkerung. Im Jahre 2015 waren vier der sechs führenden Länder bezüglich

des Antibiotikaverbrauches Länder mit niedrigem oder mittlerem Einkommensniveau, nämlich Türkei, Tunesien, Algerien und Rumänien. In den Ländern mit hohem Einkommen stieg zwar auch der totale Antibiotikaverbrauch um 6% zwischen den Jahren 2000 und 2015 (von 9,7 auf 10,3 Milliarden DDDs), jedoch fiel die Antibiotikaverordnung pro 1000 Einwohner täglich um 4% von 26,8 auf 25,7 DDDs. In den Ländern mit niedrigem Einkommen auf der anderen Seite erhöhte sich die Antibiotikaverbrauchsrate um 114%. Grund zur Besorgnis war die Beobachtung, dass in den Niedrig-Einkommensländern auch die Verordnung von Reserveantibiotika, wie Tigecyclin (TYGACIL u.a.), Oxazolidinone, Carbapeneme und Polymyxine, erheblich zunahm. In einem theoretischen Projektionsmodell wurde berechnet, dass der globale Antibiotikaverbrauch vom Jahr 2015 bis 2030 um 200% steigen dürfte, mit einem entsprechenden Einfluss auf die bakterielle Resistenzentwicklung.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Zwischen den Jahren 2000 und 2015 kam es global zu einem Anstieg des Antibiotikaverbrauches um 65%. Während es in den Hocheinkommensländern eher zu einem geringen Rückgang des Verbrauches kam, stieg der Antibiotika-einsatz in den Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommensniveau um über 100% an. Diese Daten deuten auf eine zunehmende Gefährdung der antibiotischen Effektivität generell und zwingen zu radikalen Maßnahmen, um einen weiteren Anstieg des Antibiotikaverbrauchs zu begrenzen.

Klein E Y et al.
PNAS 2018; 115: E 3463 – E 3470

Rationale Antibiotikatherapie: unzureichende Ausbildung der Medizinstudenten in Europa

Die weltweiten Bemühungen um eine rationale Antibiotikatherapie finden Ausdruck in „Antibiotic Stewardship“ Programmen und zahlreichen anderen Initiativen. Neben der kontinuierlichen Weiterbildung ist auch die medizinische Ausbildung an den Universitäten entscheidend, um die Grundlagen für den vernünftigen Einsatz der Antibiotika zu gewährleisten. Ist die Lehre an den europäischen medizinischen Fakultäten umfassend genug, um die Absolventen auf ihre Verantwortung im Rahmen einer antiinfektiven Therapie vorzuberei-

ten? Zwei von drei Medizinstudenten im letzten Jahr ihres Studiums sagen dazu „nein“, sie fühlen sich unzureichend vorbereitet für diese Aufgabe. Das ist das Ergebnis einer Umfrage einer ESMID-Arbeitsgruppe, die mehr als 7.000 Studierende an 179 medizinischen Fakultäten in 29 europäischen Ländern erfasst hat. Erwartungsgemäß gab es wesentliche Unterschiede zwischen den europäischen Ländern. Etwa 20% der Studierenden in Schweden, aber gut 90% ihrer Kommilitonen in der Slowakei wünschen sich mehr Informationen über eine rationale Antibiotikaverwendung. In Deutschland wird dies von mehr als 70% der angehenden Mediziner gefordert.

Von Interesse ist auch die Art der Lehre, die von den Studierenden als nützlich angesehen wird, um bessere Kenntnisse zu erlangen. Fast 90% wünschen sich eine Lehre anhand von klinischen Fallbeispielen, 84% finden Unterricht in kleinen

Gruppen gut und für zwei Drittel sind auch Vorlesungen mit mehr als 15 Teilnehmern sinnvoll. Der Wunsch nach Informationen durch e-learning steht an letzter Stelle: nur knapp 50% der Medizinstudenten finden dies nützlich.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Viele europäische Studierende im letzten Jahr ihrer Ausbildung fühlen sich nicht ausreichend vorbereitet für einen verantwortungsvollen Umgang mit Antibiotika. In einer Umfrage wurden erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen europäischen Ländern deutlich. Eine verbesserte Lehre in den entsprechenden Fächern muss angestrebt werden, um die aufgedeckten Defizite zu beseitigen.

Dyar O J et al.
J Antimicrob Chemother; online 9. Mai 2018

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