

# INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

SEPTEMBER/OKTOBER 2018 - 39. JAHRGANG

## Übersicht

### Harnwegsinfektionen beim Mann – welche Antibiotika und wie lange soll behandelt werden?

Anders als bei Frauen, kommen Harnwegsinfektionen bei jüngeren Männern kaum vor. Erst im höheren Lebensalter ab etwa 60 Jahren nehmen sie an Häufigkeit zu und sind dann als „kompliziert“ einzustufen, weil fast immer eine Obstruktion der Harnwege vorliegt. Sie können schwer verlaufen und Anlass für eine stationäre Behandlung geben. Eine Infektion der Harnwege ist die häufigste Ursache für eine Bakteriämie bei älteren Männern. Typisch sind auch rezidivierende Infektionen in diesem Lebensalter.<sup>1</sup>

Mit zunehmendem Alter kommt es beim Mann zu funktionellen und strukturellen Veränderungen, die zu Störungen der Blasenfunktion führen. Am häufigsten ist eine Obstruktion der Harnwege durch eine benigne Prostatahyperplasie. Akute Infektionen der Prostata sind eher selten, eine chronische Prostatitis kann sich als rezidivierende Harnwegsinfektion manifestieren. Risikofaktoren, die eine akute Infektion der Prostata begünstigen, stellen Instrumentationen des Harntraktes, das Vorhandensein einer urethralen Striktur oder eine Urethritis dar; die meisten akuten bakteriellen Prostatitiden entwickeln sich im Rahmen eines Infektes der unteren Harnwege (vgl. Heft 6, 2010 dieser Zeitschrift. [www.infektio.de](http://www.infektio.de) > Archiv).

### Diagnostik

Symptome wie Dysurie, häufiger Harnrang und auch eine Hämaturie sind typisch für die Reaktion der Blase im Rahmen einer Harnwegsinfektion. Bei einer Nierenbeteiligung (Pyelonephritis) be-

## Inhalt

5-2018

### Übersicht

- Harnwegsinfektionen beim Mann Seite 41-44

### Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (22)

- Neue mikrobiologische Methoden Seite 43

### Neueinführung

- Bictegravir Seite 44-46

### Resistenz

- Cephalosporin-resistente Enterobakterien: zumeist auch hohe Fluorchinolone-Resistenz Seite 46
- Primäre Resistenz von *Helicobacter pylori* – Konsequenzen? Seite 46-47

### Impfungen

- Influenza-Impfungen günstig für hospitalisierte Patienten Seite 47
- Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung vermindert Memory-Zellen Seite 47-48

### Intensivmedizin

- Staph.aureus-Bakteriämie: Rifampicin sinnvoll? Seite 48
- Therapeutisches Drug Monitoring von  $\beta$ -Laktamantibiotika Seite 48-49

### Therapie der Wahl

- Latente Tuberkulose: INH oder Rifampicin? Seite 49-50
- Langzeitergebnisse der Stuhltransplantation Seite 50

steht meist zusätzlich Fieber mit charakteristischen Flankenschmerzen. In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei mehr als 90% der Männer mit einer febrilen Harnwegsinfektion und einem Lebensalter von 63 Jahren (Median) auch die Prostata involviert ist. Das Prostata-spezifische Antigen und/oder das Organvolumen waren erhöht.<sup>2</sup> Die kulturelle Untersuchung einer Urinprobe ist für die Diagnostik essenziell. Da eine symptomfreie Bakteriurie keine Indikation für eine Antibiotikatherapie darstellt, sollten nur Urinproben von Männern mit klinischer Symptomatik untersucht werden, um unnötige Antibiotikatherapien zu vermeiden.<sup>1</sup>

### Therapeutische Optionen – klassisch und neu

Die am häufigsten zur Therapie von komplizierten Harnwegsinfektionen angewandten Antiinfektiva sind Fluorchinolone, wie Levofloxacin (TAVANIC u.a.) oder Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Cephalosporine. Auch Aminoglykoside und Penicilline haben weltweit eine gewisse Bedeutung bei diesen Infektionen. Fluorchinolone unterscheiden sich von den  $\beta$ -Laktamantibiotika vor allem durch ihr größeres Verteilungsvolumen. Mit diesen Wirkstoffen lassen sich auch im Prostatagewebe vergleichsweise hohe Konzentrationen erreichen. Ein erheb-

**TABELLE 1: Studien mit Kombinationspräparaten aus Cephalosporin plus  $\beta$ -Laktamaseinhibitor bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen** (siehe Text für weitere Details)

Studie	ASPECT-cUTI		RECAPTURE	
	Ceftolozan / Tazobactam	Levofloxacin	Ceftazidim / Avibactam	Doripenem
Patienten (gesamt)	398	402	393	417
Patienten (männlich)	105 (26,4%)	103 (25,6%)	121 (30,8%)	124 (29,7%)
Dosierung	3 x tgl. 1,5 g 7 Tage	1 x tgl. 0,75 g 7 Tage	3 x tgl. 2,5 g	3 x tgl. 0,5 g
Therapieerfolg (gesamt)	76,9%	68,4%	71,2%	64,5%

liches Problem besteht allerdings in der zunehmenden Resistenzentwicklung gegen alle üblichen, zuvor genannten Antibiotika. Es sind vor allem die ESBL-positiven Enterobacteriaceae, die als Erreger von komplizierten Harnwegsinfektionen zunehmen und die Therapie der Erkrankung erschweren. Zwei neue Kombinationspräparate aus einem Cephalosporin plus  $\beta$ -Laktamaseinhibitor, die auch gegen diese Erreger wirksam sind, wurden in umfangreichen klinischen Studien an Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen untersucht.

In der ASPECT-cUTI-Studie hat sich das Pseudomonas-wirksame Cephalosporin Ceftolozan plus Tazobactam (ZERBAXA) als gut wirksam und verträglich erwiesen. Es wurde bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen im Vergleich zu Levofloxacin untersucht. Gut

ein Viertel der insgesamt etwa 800 Studienteilnehmer waren Männer. Die überwiegend an einer Pyelonephritis erkrankten Patienten erhielten für sieben Tage entweder dreimal täglich eine einstündige Infusion mit 1,0 g Ceftolozan/0,5 g Tazobactam oder einmal täglich 750 mg Levofloxacin intravenös. Der mit Abstand am häufigsten isolierte Erreger war *E. coli* (78,6%). Ein Heilungserfolg wurde in der  $\beta$ -Laktamgruppe bei 76,9% und in der Chinolongruppe bei 68,4% erzielt. Das Kombinationspräparat erwies sich damit gegenüber dem Fluorchinolon als signifikant überlegen (Tabelle 1).<sup>3</sup>

Ähnlich angelegt waren die RECAPTURE-Studien, in denen die Kombination aus Ceftazidim plus Avibactam (ZAVICEFTA) mit dem Carbapenem Doripenem (DORIBAX, in Europa nicht mehr im Handel) bei etwa 800 Patienten mit Pyelo-

nephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen verglichen wurde. In beiden Gruppen waren ca. 30% der Teilnehmer männlich. Sie erhielten entweder dreimal täglich 0,5g Doripenem oder 2,0g Ceftazidim plus 0,5g Avibactam. Frühestens nach fünf Tagen konnte die Behandlung oral mit Ciprofloxacin weitergeführt werden. Auch in diesen Studien war die Kombination aus Cephalosporin plus  $\beta$ -Laktamaseinhibitor wirksamer als das Vergleichspräparat: die Therapie war bei 71,2% bzw. 64,5% der Patienten erfolgreich. In beiden Publikationen werden die Ergebnisse nicht getrennt nach Geschlecht präsentiert (Tabelle 1).<sup>4,5</sup>

### Dauer der Therapie

Harnwegsinfektionen bei Männern werden länger behandelt als eine unkomplizierte Infektion bei Frauen. Erstaunlich wenige Studien wurden bisher allerdings durchgeführt, um die optimale Dauer der Therapie definieren zu können. Kürzere Behandlungszeiten haben den Vorteil, dass der Selektionsdruck auf die körpereigene Flora geringer ist und dass die Resistenzentwicklung weniger gefördert wird. Leider haben die wenigen verfügbaren Studien erhebliche Nachteile, so dass nach wie vor ein dringender Bedarf nach umfangreichen prospektiven Studien zur optimalen Dauer besteht.

In Schweden wurde bereits vor 15 Jahren untersucht, ob sich durch Verlängerung der Therapiedauer über zwei Wochen hinaus ein zusätzlicher Erfolg erzielen lässt. Insgesamt 72 Männer mit fiebriger Harnwegsinfektion, davon 65 mit Beteiligung der Prostata, wurden mit Ciprofloxacin (2 x tgl. 500 mg) für zwei oder vier Wochen behandelt. Alle Patienten waren rasch fieberfrei und es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (89% vs. 97%). Die zweiwöchige Dauer wird als adäquat angesehen. Den niedrigeren Wert bei der kürzeren Behandlung diskutieren die Autoren im Zusammenhang mit einer möglichen ungleichen Randomisierung der Patienten. Nach der Studie musste bei 14 Patienten eine chirurgische Intervention der Harnwege vorgenommen werden, davon waren zehn in der Gruppe, die zwei Wochen lang behandelt worden waren.<sup>6</sup>

In einer retrospektiven Auswertung von mehr als 30.000 Veteranen mit einer Harnwegsinfektion wurde analysiert, ob ein Unterschied in der Rezidivhäufigkeit besteht, wenn die Therapie nach spätestens sieben Tagen beendet

**TABELLE 2: Behandlung männlicher Patienten mit einer komplizierten Harnwegsinfektion über 5 bzw. 10 Tage** (mod. nach Mospan et al., 2016)<sup>9</sup>

Basisdaten		
Chinolon	Levofloxacin	Ciprofloxacin
Therapiedauer	5 Tage	10 Tage
Dosis	1 x 750 mg tgl. i.v. 1 x 750 mg tgl. p.o.	2 x 400 mg tgl. i.v. 2 x 500 mg tgl. p.o.
Zahl der Patienten	105	119
Lebensalter $\geq 60$ Jahre	63%	71%
Nachgewiesene Erreger		
<i>E. coli</i>	48%	57%
<i>E. faecalis</i>	12%	10%
<i>K. pneumoniae</i>	10%	8%
Therapieerfolg		
am Ende der Therapie	83%	77%
eine Woche nach Ende der Therapie	76%	78%

## Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (22)

### Neue Methoden in der klinischen Mikrobiologie

Eine Verkürzung der Zeit zwischen Probenentnahme und Ergebnis mit Identifikation eines oder mehrerer Erreger mit Empfindlichkeitstestung muss eines der Hauptziele der klinischen Mikrobiologie sein, um das Infektionsmanagement besonders hinsichtlich der antibiotischen Therapie zu optimieren. Dies ist auch deshalb von Bedeutung, weil Parameter, wie beispielsweise Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikatherapie, einem Vorgehen, basierend auf Leitlinien, nicht überlegen zu sein scheint.<sup>1</sup> Es existieren Methoden zum Schnellaufweis von Mikroorganismen beispielsweise aus Blutkulturen auf der Basis einer Polymerasekettenreaktion (PCR) wie SeptiFast oder SepsiTst. Allerdings werden mit dieser Methode nur Erreger detektiert, die durch die (beschränkte) Auswahl der Primer vorbestimmt wurden. Diese basiert auf der Häufigkeit des Auftretens bei konventioneller Anzucht auf den üblichen Medien. Damit entsteht eine diagnostische Lücke, weil seltene oder schwer anzüchtbare Keime ausgeblendet werden; die Sensitivität im Vergleich zur konventionellen Kultur beträgt bei SeptiFast 65%, bei SepsiTst lediglich 48%, die Spezifität jeweils 86%. Unabhängig vom Testkit konnte darüber hinaus keine Studie einen positiven Einfluss auf die Letalität oder die Liegezeit auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus zeigen.<sup>2</sup> Daher stellt sich die Frage, ob diese kostenaufwendigen Untersuchungen einen klinischen Vorteil mit sich bringen. Ein direkter Nachweis von Erregern aus dem Blut mittels Multiplex PCR befindet sich im Entwicklungsstadium mit dem Ziel, als bedside-Test innerhalb von drei Stunden ein Ergebnis zu erhalten. Offen sind gegenwärtig die Fragen hinsichtlich der Spezifität, beispielsweise bei positiver PCR und negativer konventioneller Kultur. Eine Korrelation zum Verlauf, d.h. zur klinischen Bedeutung, existiert ebenfalls noch nicht und die zuvor erwähnte diagnostische Lücke bleibt erhalten.<sup>3</sup>

Eine Weiterentwicklung der Methoden zum Nachweis von Nukleinsäuren besteht in der erregerspezifischen und ungerichteten Amplifikation der V4-Region der 16S rRNA-Gene mit anschließender Sequenzierung der Produkte (next-generation sequencing, NGS). Damit ist es möglich, das gesamte mikrobiologische Profil direkt aus der Untersuchungsprobe zu erstellen, wofür allerdings ein hoher bioinformatischer Aufwand verbunden mit zusätzlichen Kosten notwendig ist. Die Entwicklung einer neuen Plattform (MYcobiota) vereinfacht die Durchführung dieser Methode; neben der Identifikation auf der Basis von „operational taxonomic units“

(OTUs) ist auch die Bestimmung des relativen Anteils einzelner Keime möglich, was die Einschätzung für die klinische Relevanz erleichtern soll.<sup>4</sup> Allerdings dürfte selbst die vereinfachte Form des NGS für viele Routinelaboratorien heute außerhalb der Möglichkeiten liegen.

Die Applikation der MALDI-TOF MS- (matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry) Analyse macht die direkte Identifikation von Erregern aus flüssigen Kulturmedien möglich. Damit entfällt eine Subkultur auf festen Medien, was eine Zeitersparnis von ca. 24 Stunden bedeutet. Der Anteil richtiger Identifikationen liegt in Abhängigkeit vom Flüssigmedium bei >97%.<sup>5</sup> Inzwischen wurde am Beispiel von Meropenem (MERONEM u.a.) gezeigt, dass mittels MALDI-TOF MS prinzipiell auch eine Empfindlichkeitstestung möglich ist. Innerhalb von vier Stunden bei *Klebsiella pneumoniae* und von fünf Stunden bei *Pseudomonas aeruginosa* konnten alle Teststämme richtig kategorisiert werden.<sup>6</sup> Im Gegensatz zur NGS sind die für diese Analyse benötigten Geräte inzwischen in vielen medizinisch-mikrobiologischen Laboratorien im Routineeinsatz. Damit eröffnet sich künftig die realistische Perspektive, dass sowohl Identifikation und Empfindlichkeitstestung 24 Stunden früher zur Verfügung stehen. Die Entwicklung von Biosensoren zum schnellen Nachweis von Erregern in klinischen Untersuchungsmaterialien als bedside-Test steht noch am Anfang, scheint aber vielversprechend zu sein. Es existieren elektrochemische, optische und piezoelektrische Biosensoren; alle Arten zeichnen sich durch eine kurze Analysenzeit bei relativ hoher Sensitivität und Spezifität aus. Nachteile sind komplexe Vorbereitungsschritte, geringe Stabilität und Reproduzierbarkeit sowie teilweise hohe Kosten bei optischen Biosensoren. Darüber hinaus eignen sich für diese Methode nicht alle Untersuchungsmaterialien.<sup>7</sup>

Letztendlich stellt sich die Frage, inwieweit die Behandlung der Patienten durch den Einsatz von neuen Methoden verändert wird und welchen Einfluss diese Zeitverkürzung auf Letalität oder Liegezeit haben wird.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt ([www.infektio.de](http://www.infektio.de); Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (22)“).

oder wenn sie länger durchgeführt wurde. Eine eindeutige Reduktion der Rezidive durch längere Behandlungszeiten konnte nicht nachgewiesen werden. Als Nachteil der längeren Behandlung zeigte sich dagegen ein erhöhtes Risiko für eine Enterokolitis durch *C. difficile*. Wegen der retrospektiven Art der Untersuchung lassen sich trotz der hohen Teilnehmerzahl keine direkten Empfehlungen aus der Studie ableiten. Nur wenige prospektive Studien mit einer ausreichend hohen Zahl von Teilnehmern wurden zu dieser Fragestellung veröffentlicht.<sup>7</sup>

Etwa 200 Männer mit einer komplizierten Harnwegsinfektion nahmen an

einer Doppelblindstudie teil. Sie wurden entweder mit Ciprofloxacin oder Levofloxacin intravenös und/oder oral behandelt (Tabelle 2). Der wesentliche Unterschied bestand in der Zeitdauer der Therapie: Levofloxacin wurde einmal täglich für fünf Tage und Ciprofloxacin zweimal täglich für zehn Tage verabreicht. Etwa zwei Drittel der Patienten war 60 Jahre und älter, die am häufigsten isolierten Erreger waren *E. coli*, *E. faecalis* und *K. pneumoniae*. Die Behandlung war in beiden Gruppen bei etwa 80% der Teilnehmer erfolgreich. Sehr ähnliche Therapieresultate im Rahmen dieser Studie wurden bei einer etwa gleich großen Gruppe von Frauen mit

komplizierter Harnwegsinfektion erzielt. Bei beiden Geschlechtern war kein Unterschied im Behandlungserfolg in Abhängigkeit von der Dauer der Chinolonbehandlung nachweisbar.<sup>8,9</sup>

Eine weitere, aktuellere Studie aus den Niederlanden kommt zu einem anderen Ergebnis. Männer und Frauen mit einer ambulant erworbenen, febrilen, komplizierten Harnwegsinfektion erhielten eine Woche lang eine adäquate antibiotische Therapie – diese Phase der Studie war nicht verblindet. Die anschließende Randomisierung entschied über die Zuordnung zu einer von zwei Gruppen: jeweils etwa 100 Frauen und Männer er-

**TABELLE 3: Behandlung männlicher und weiblicher Patienten mit einer fieberhaften Harnwegsinfektion über 7 bzw. 14 Tage**  
(mod. nach Nieuwkoop et al., 2017)

Basisdaten		
Arzneimittel	1 Woche antibiotische Therapie plus 1 Woche Ciprofloxacin	1 Woche antibiotische Therapie plus 1 Woche Placebo
Dosis	2 x 500 mg tgl. p.o.	
Zahl der Frauen	61	53
Zahl der Männer	42	44
Lebensalter	40 bis 73 Jahre	48 bis 72 Jahre
Nachgewiesene Erreger		
E. coli	59%	68%
Klebsiella spp.	4%	2%
Therapieerfolg (klinisch)		
Frauen: 2 Wochen nach Ende der Therapie (n = 58 / 50)	93%	94%
Männer: 2 Wochen nach Ende der Therapie (n = 41 / 44)	98%	86%
Frauen und Männer: 10 bis 12 Wochen nach Ende der Therapie (n = 94 / 94)	95%	90%

hielten entweder Ciprofloxacin in einer Dosierung von 2 x täglich 500 mg für sieben Tage oder ein entsprechendes Placebo (Tabelle 3). Der Anteil der Männer in den beiden Gruppen lag bei 42% bzw. 44%. Es gab nur wenige Ausschlusskriterien (Schwangerschaft, Allergie, schwere Nierenerkrankung) und relativ viele Patienten – 24% der zunächst untersuchten Patienten – hatten eine Bakteriämie. Auch Patienten mit einem Ciprofloxacin-resistenten Erreger und mit einer chronischen bakteriellen Prostatitis wurden ausgeschlossen. Das Ergebnis wurde zwei Wochen nach Ende der Therapie beurteilt. Bei den teilnehmenden Frauen war die Therapie in den beiden Armen der Studie etwa gleich erfolgreich (94% vs. 93%). Bei Männern war der Unterschied dagegen deutlich und statistisch signifikant (86% vs. 98%). Die längere Therapie zeigte also bei Männern einen Vorteil, bei Frauen dagegen nicht. Als wahrscheinliche Ursache für das schlechtere Ergebnis bei Männern kann eine Beteiligung der Prostata angesehen werden, da dies als eine Ursache für rezidivierende Infektionen bekannt ist. Trotz des schlechteren Therapieergebnisses am Ende der Behandlung zeigte sich bei der Nachuntersuchung nach etwa drei Monaten kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen.<sup>10</sup>

**ZUSAMMENFASSUNG:** Harnwegsinfektionen beim Mann sind in der Regel als kompliziert einzustufen. Sie treten überwiegend erst im höheren Lebensalter auf, häufig ist eine Obstruktion durch Hyperplasie der Prostata vorhanden. Angesichts der Zunahme resistenter Erreger – meist handelt es sich um E. coli – wird die Therapie zunehmend problematisch. Häufig sind die isolierten Erreger resistent gegen bewährte Arzneimittel, wie Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Levofloxacin (TAVANIC u.a.), und auch die Aktivität der  $\beta$ -Laktamantibiotika geht zurück. Nicht selten werden ESBL-bildende Enterobacteriaceae nachgewiesen. Zwei neuere Kombinationen aus einem Cephalosporin und einem  $\beta$ -Laktamaseinhibitor sind seit einigen Jahren verfügbar [Ceftolozan plus Tazobactam (ZERBAXA); Cef-tazidim plus Avibactam (ZAVICEFTA)]. In umfangreichen Studien erwiesen sie sich als wirksam und gut verträglich. Sie stellen neue Alternativen dar, die bei schwerwiegenden fiebrigen Infektionen der Harnwege in Betracht gezogen werden können. Da sie nicht für die ambulante Therapie infrage kommen, bleibt die Therapie der komplizierten Harnwegsinfektionen beim Mann weiterhin ein zunehmendes Problem. Bezüglich der Therapiedauer beim Mann sind of-

fensichtlich eine begleitende Prostatitis und eine Obstruktion Argumente für eine längere Behandlung über zwei Wochen.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite ([www.infektio.de](http://www.infektio.de)).

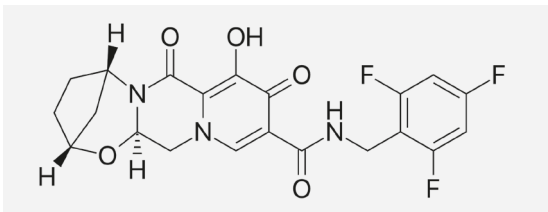
## Neueinführung

### Bictegravir – die Gruppe der Integraseinhibitoren gewinnt weiter an Bedeutung

Die Integrase ist ein Schlüsselenzym im Replikationszyklus des HI-Virus. Sie wird vom HIV-pol-Gen kodiert, besteht aus 288 Aminosäuren und katalysiert den Einbau viraler DNA in die Wirts-DNA. Ihre Funktion kann in vier Schritte unterteilt werden – als Angriffspunkt von Arzneistoffen ist bisher nur einer dieser Schritte, der Strangtransfer, bedeutsam. Seit gut zehn Jahren steht mit Raltegravir (ISENRESS) der erste Strangtransfer-Inhibitor (INSTI) zur Verfügung, später kamen Elvitegravir (in: STRIBILD, GENVOYA) und Dolutegravir (in: TIVICAY, TRIUMEQ) hinzu. Die Strangtransfer-Inhibitoren haben als Kombinationspartner bei der antiretroviralen Therapie im vergangenen Jahrzehnt zunehmend an Bedeutung gewonnen. Mit Bictegravir steht seit kurzem ein weiterer Wirkstoff aus dieser Gruppe zur Verfügung, der strukturelle Ähnlichkeit mit Dolutegravir aufweist.

Er ist in Form eines Kombinationspräparates zur einmal täglichen Einnahme zusammen mit den Nukleosid-Derivaten Emtricitabin (200 mg) und Tenofoviralfenamid (25 mg) unter dem Namen BIKTARVY im Handel, das pro Tablette 50 mg Bictegravir enthält. Es ist damit ähnlich zusammengesetzt wie GENVOYA, das allerdings neben den beiden Hemmstoffen der reversen Transkriptase und dem Integraseinhibitor Elvitegravir noch den CYP-Inhibitor Cobicistat zur „pharmakokinetischen Verstärkung“ benötigt. Es muss als Vorteil angesehen werden, dass die neueren Integraseinhibitoren Dolutegravir und Bictegravir ohne den Zusatz von Cobicistat auskommen.<sup>1,2</sup> Eine Übersichtstabelle mit den heute verfügbaren Kombinationspräparaten zur einmal täglichen Therapie ist auf der Internetseite dieser Zeitschrift verfügbar ([www.infektio.de](http://www.infektio.de) > Antinfektiva > Übersichtstabellen)





**Strukturformel Bictegavir (GS-9883; MM 449,4 g/mol).**  
Es besteht eine strukturelle Ähnlichkeit mit Dolutegavir.

## Antivirale Aktivität

Bictegavir zeigt in vitro bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen im piko- bis nanomolaren Bereich antivirale Aktivität. Die Wirkung gegen HIV-1-Isolate wurde an diversen Zelltypen untersucht. Die Werte der mittleren effektiven Konzentration (EC<sub>50</sub>) lagen bei < 0,05 bis 6,6 nM. Die Protein-adjustierte EC<sub>95</sub> von Bictegavir lag bei 361 nM (0,16 mg/l) für das Wildtyp-HIV-1-Virus. Ähnlich wie bei Dolutegavir ist die genetische Barriere für eine Resistenzentwicklung hoch. HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Bictegavir wurden in Zellkulturen selektiert (Aminosäure-Substitutionen M50I und R263K), die Empfindlichkeit wurde bis zum 2,9-fachen reduziert.

## Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Kombinationspräparat wird einmal täglich nüchtern oder zusammen mit Nahrung eingenommen. Die wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften können der Tabelle 1 entnommen werden. Eine Dosisanpassung des Kombinationspräparates bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) >30 ml/min ist nicht notwendig. Dies ist auch bei einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) nicht erforderlich. Die Anwendung bei Patienten mit stärker eingeschränkten Funktionen der Eliminationsorgane wird nicht empfohlen.

## Klinische Studien

Das neue Kombinationspräparat wurde in mehreren umfangreichen Doppelblindstudien untersucht. Zunächst wurden mehr als 600 HIV-1-infizierte, nicht-vorbehandelte Patienten randomisiert, um entweder BIKTARVY oder die Kombination TRIUMEQ (Abacavir / Dolutegavir / Lamivudin) zu erhalten. In einer ähnlich angelegten Studie erhielten die Patienten entweder die neue Dreierkombination oder die analoge Kombination mit Dolutegavir anstelle von Bictegavir, die als Fixkombination nicht im Handel ist. Nach 48 Wochen war die Konzentration der viralen RNA bei 91% der Bictegavir-

gravir-behandelten Patienten niedriger als 50 Kopien/ml, in den beiden Dolutegavir-Gruppen wurde ein Wert von 93% ermittelt.<sup>2,3,4</sup>

In zwei weiteren Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates bei HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Patienten mit weniger als 50 RNA-Kopien/ml untersucht.<sup>5,6</sup> Die Umstellung erfolgte entweder von einem Abacavir / Dolutegavir / Lamivudin-Regime oder von einer Proteaseinhibitor-basierten Therapie [Atazanavir (REYATAZ) oder Darunavir (PREZISTA)]. Die Patienten mussten auf ihrem Ausgangsregime für mindestens sechs Monate stabil supprimiert sein und durften keine vorherige Behandlung mit einem Integraseinhibitor erhalten haben. Die Patienten wurden entweder auf das Untersuchungspräparat umgestellt oder sie verblieben auf ihrem antiretroviralen Ausgangsregime. Nach 48 Wochen wurde der Therapieerfolg anhand der gemessenen Anzahl der viralen RNA-Kopien im Blut bestimmt. Die Konzentration lag unter 50 Kopien / ml Blut bei 89% (Proteaseinhibitor) und bei 95% (Dolutegavir) der Patienten, die mit ihrem Regime weiterbehandelt worden waren. In den beiden Gruppen, die das Bictegavir-basierte Regime erhalten hatten, war dies bei 92% bzw. 94% der Patienten der Fall.

Die Studien zeigen insgesamt, dass sowohl eine Therapie von nicht-vorbehandelten, als auch vorbehandelten, stabil supprimierten Patienten mit Bictegavir in Kombination mit zwei Hemmstoffen der reversen Transkriptase möglich und im Vergleich zu anderen nicht unterlegen ist. In aktuellen US-amerikanischen Empfehlungen werden zur initialen antiretroviralen Therapie entweder Dolutegavir- oder Bictegavir-haltige Kombinationen als primäre Wahl empfohlen.<sup>7</sup>

## Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

In klinischen Studien, in denen nicht-vorbehandelte Patienten das Bictegavir-basierte Regime über einen Zeitraum von 48 Wochen erhielten, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen

**TABELLE 1: Pharmakokinetische Eigenschaften von Bictegavir (aus: SmPC Biktarvy)<sup>2</sup>**

Parameter	
C <sub>max</sub> (mg/l)	6,1
C <sub>min</sub> (mg/l)	2,6
AUC (mg x h/l)	102
T <sub>max</sub> (h)	2 - 4
t <sub>1/2</sub> (h)	17
Proteinbindung (%)	> 99
Metabolismus	CYP3A4, UGT1A1
Elimination	ca. 35% als Glukuronide im Urin, ca. 60% unverändert mit den Fäzes

Kopfschmerzen, Diarrhö und Übelkeit.<sup>2,3,4</sup> Betrachtet man die Ergebnisse einer einzelnen Studie wird deutlich, dass in beiden Gruppen von jeweils gut 300 Patienten (Bictegavir- bzw. Dolutegavir-basiert) diese Ereignisse in sehr ähnlicher Inzidenz registriert wurden (Kopfschmerzen: 13% vs. 12%), Diarrhö (12% vs. 12%) und Übelkeit (8% vs. 9%).<sup>3</sup> Die gute Verträglichkeit dieser Arzneimittel wird auch durch die niedrigen Raten der Studienabbrüche dokumentiert.

Bictegavir ist ein Substrat von CYP3A und UGT1A1. Die gleichzeitige Anwendung von Bictegavir und Arzneimitteln, die eine potente CYP3A- und UGT1A1-Induktion bewirken, wie z.B. Rifampicin (EREMFAT u.a.) oder Johanniskraut-haltige Präparate, kann die Plasmakonzentration von Bictegavir signifikant herabsetzen; eine gleichzeitige Anwendung ist daher kontraindiziert. Bictegavir ist kein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-abhängigen Enzymen. Die Substanz ist jedoch auch ein Substrat der Transportproteine P-gp und BCRP; mögliche relevante Interaktionen aufgrund dieser Eigenschaften sind bisher nicht bekannt.<sup>2</sup>

BIKTARVY darf im Nüchternzustand nicht gleichzeitig mit magnesium-/aluminiumhaltigen Antazida oder eisenhaltigen Ergänzungsmitteln eingenommen werden. Dies gilt für alle Integraseinhibitoren, da sie aufgrund ihrer chemischen Struktur mit di- und trivalenten Kationen Chelatkomplexe bilden.

**ZUSAMMENFASSUNG: Bictegavir ist ein neu entwickelter Integraseinhibitor, der in fixer Kombination mit den**

Hemmstoffen der reversen Transkriptase Emtricitabin und Tenofoviralfenamid unter dem Handelsnamen BIKTARVY zur antiretroviralen Therapie im Handel ist. Das Arzneimittel wird einmal täglich oral eingenommen. Bictegravir hemmt die virale Vermehrung in Zellkulturen bereits in sehr niedrigen Konzentrationen. In mehreren Doppelblindstudien konnte die Nichtunterlegenheit der Dreifachkombination gegenüber anderen gängigen Kombinationen demonstriert werden. Die Verträglichkeit war gut, einige Interaktionen mit anderen Arzneimitteln müssen beachtet werden. Im Unterschied zu Elvitegravir (in: STRIBILD) ist eine Kombination mit einem CYP-Inhibitor nicht erforderlich. Daher sind relativ wenige Interaktionen zu beachten. Derzeit lässt sich noch nicht abschätzen, welchen Stellenwert dieser Integraseinhibitor im Vergleich zu dem bereits seit einigen Jahren etablierten Dolutegravir (in: TRIUMEQ u.a.) erhalten wird. In aktuellen US-amerikanischen Empfehlungen werden diese beiden Integraseinhibitoren als primäre Wahl zur initialen antiretroviralen Behandlung genannt.

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

## Resistenz

### Hohe Fluorchinolon-Resistenz von Cephalosporin-resistenten Enterobakterien bei stationär eingewiesenen Patienten

In Deutschland wird eine zunehmende Ausbreitung von ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae beobachtet, was zu meist mit einer Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen einschließlich Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) und anderen Drittgenerations-Cephalosporinen verbunden ist. Diese Enterobakterien mit Resistenz gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen (3GCRE) sind häufig auch resistent gegenüber Fluorchinolonen. Dieser kombinierte Resistenz-Phänotyp bedeutet eine erhebliche Einschränkung der therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten, sodass Carbapeneme vermehrt eingesetzt werden. In Deutschland sind nach Mitteilung des Robert Koch-Instituts 5,4% der *E. coli* und 7,1% der *Klebsiella pneumoniae*-Iso-

late im ambulanten Bereich sowie 8,9% der *E. coli* und 10,2% der *K. pneumoniae* im Hospitalbereich von dieser doppelten Resistenz betroffen.

In einer Studie des deutschen Zentrums für Infektionsforschung wurde in den Jahren 2014 und 2015 in sechs deutschen Universitätskliniken untersucht, ob es unterschiedliche Resistenzraten gegenüber 3GCRE-Erregern im Krankenhausbereich und bei neu eingewiesenen Patienten aus der Ambulanz gibt. Während der beiden Beobachtungsjahre wurden 578.420 Patienten erfasst, die insgesamt 5721 klinisch relevante 3GCRE-Isolate aufwiesen. 2623 (45,8%) waren *E. coli*, 906 (15,8%) betrafen *Klebsiella* spp. und ungefähr die Hälfte sämtlicher Isolate stammten von stationären Patienten (3026; 52,9%). Der Anteil von Fluorchinolon-resistenten 3GCRE-Isolaten betrug 52,7%. Dabei bestanden erhebliche Unterschiede zwischen den Krankenhäusern mit einer Bandbreite zwischen 33,2% und 70,5%. Interessant war das Ergebnis bezüglich der Verteilung der Fluorchinolon-Resistenz zwischen ambulant und im Krankenhaus erworbenen Enterobacteriaceae; von den 2695 isolierten Enterobakterien (3GCRE) bei stationär eingewiesenen Patienten innerhalb der ersten drei Tage hatten 60,1% zusätzlich eine Fluorchinolon-Resistenz im Vergleich zu nur 46,2% bei den 3026 im Krankenhaus isolierten Enterobakterien. Die Mehrzahl der Erreger wurde im Urin nachgewiesen, gefolgt von bronchialen Sekreten, Wundabstrichen und Blutkulturen. Unter den Keimspezies waren *E. coli* mit einer Fluorchinolon-Resistenzrate von 72,3% und *Klebsiella* spp. mit 72,1% die am häufigsten resistenten Keime.

**FOLGERUNG DER AUTOREN: Stationär ins Krankenhaus eingewiesene Patienten leiden oft an mehreren schweren Grunderkrankungen und sind wiederholt im ambulanten Bereich antibiotisch behandelt worden. Der zu häufige Einsatz von oralen Cephalosporinen und auch Fluorchinolonen dürfte für diesen auffälligen Befund der hohen Fluorchinolon- und Drittgenerations-Cephalosporin-Resistenz bei stationär eingewiesenen Patienten verantwortlich sein. Eine bessere Information und Ausbildung auf dem Gebiet der rationalen Antibiotikatherapie auch im ambulanten Bereich erscheint den Autoren dieser Studie dringend notwendig.**

Rohde A M et al.  
J Antimicrob Chemother 2018; 73: 1688-1691

### Primäre Resistenz von *Helicobacter pylori*: Auswirkung auf eine antibiotische Sequentialtherapie

Die Standardtherapie einer *H. pylori*-Infektion basiert auf mehreren antibakteriellen Substanzen [Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazol, Levofloxacin oder Wismut-Derivate (alle als Generika verfügbar)] in Kombination mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI). Eine primäre Resistenz gegen eine der eingesetzten Substanzen kann die Wirksamkeit der Eradikationstherapie erheblich vermindern, insbesondere bei einer Resistenz gegenüber Makroliden. Die WHO hat kürzlich eine Liste publiziert mit den wichtigsten Antibiotika-resistenten Erregern, unter denen auch Clarithromycin-resistente *H. pylori*-Stämme aufgeführt wurden. In Italien wurde in den letzten Jahren eine Sequenzialtherapie der *H. pylori*-Infektion entwickelt, die sich in der Anfangsphase als sehr wirksam auch bei Resistenz der Keime gegenüber Clarithromycin oder/und Metronidazol herausstellte.

In einer umfangreichen prospektiven Studie von Januar 2010 bis Dezember 2015 wurden in einer Universitätsklinik in Bologna konsekutiv, naive *H. pylori*-infizierte Patienten analysiert, die mit dieser Methode behandelt wurden. Die Therapie bestand aus einer Standarddosis eines PPI plus 1 g Amoxicillin zweimal täglich über fünf Tage, gefolgt von der gleichen Dosis des PPIs sowie Tinidazol (in Deutschland nicht im Handel) 500 mg und Clarithromycin 500 mg jeweils zweimal täglich für die weiteren fünf Tage. Eine Nachkontrolle erfolgte vier bis sechs Wochen nach dem Therapieende. Zwischen 2010 und 2015 wurden insgesamt 1682 *H. pylori*-positive und nicht-vorbehandelte Patienten erfasst, von denen letztlich 1325 Patienten für die Analyse zur Verfügung standen. Nur 39,1% der Erreger waren sensibel gegenüber den drei eingesetzten Antibiotika; bei den restlichen 60,9% fanden sich Resistenzen gegenüber einer, zwei oder sämtlichen drei Substanzen, wobei letzteres auf 12% zutraf. 45% der *Helicobacter*-Stämme waren sensibel sowohl gegen Clarithromycin als auch Metronidazol. 36,1% betrug die Resistenz gegenüber Clarithromycin und 38,6% gegenüber Metronidazol.

Von den 1325 Patienten in der Analyse erhielten 1185 eine Sequenzialtherapie. 65 Patienten konnten nicht mehr nachverfolgt werden, sodass 1120 Patienten für

die abschließende Beurteilung zur Verfügung standen. Die Gesamteradikationsrate betrug 91,1% in der intention-to-treat Analyse und in der Protokollanalyse lag sie bei 93,7%. Bei Patienten mit einer Empfindlichkeit des Erregers gegenüber Clarithromycin und Metronidazol, stieg die Eradikationsrate auf 97,3%. Eine Resistenz sowohl gegen Clarithromycin als auch gegen Metronidazol reduzierte die Eradikationsrate auf 83,1%.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine primäre Resistenz von *H. pylori* ist der entscheidende Faktor für einen Misserfolg der Eradikationstherapie. Während bei sensiblen Keimen mit einer Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin (diverse Generika) und Metronidazol (diverse Generika) in dieser italienischen Studie Eradikationsraten von deutlich über 90% erreicht wurden, lagen diese bei einer Resistenz gegenüber Clarithromycin und Metronidazol bei nur 83%. Die Autoren betonen darüber hinaus, dass nur aus Studien mit hohen Patientenzahlen belastbare Ergebnisse für die Beurteilung einer wirksamen Eradikationstherapie zu gewinnen sind.

Gatta L et al.  
Aliment Pharmacol Ther 2018; 47: 1261-1269

## Impfungen

### Influenza-Impfung verbessert Krankheitsverlauf bei hospitalisierten Patienten

Die Influenza-Impfung wird wegen ihrer nicht optimalen Wirksamkeit häufig kritisiert. In Winterhalbjahren mit einer guten Übereinstimmung zwischen den Impftypen und den zirkulierenden Virustypen kann es jedoch zu positiven Ergebnissen kommen, wie aktuell in einer Studie aus den USA beschrieben wird. In einem von der zentralen nordamerikanischen Gesundheitsbehörde (CDC) etablierten Influenzanetzwerk mit Beteiligung von 240 US-Krankenhäusern (erfasst wurden etwa 9% der US-amerikanischen Bevölkerung), wurden im Winterhalbjahr 2013 zu 2014 die Effekte einer Influenza-Impfung bei hospitalisierten Patienten analysiert. In diesem Winterhalbjahr dominierte das Influenza A (H1N1) pdm09 Virus, das antigenetisch übereinstimmte mit dem Influenza-Impftyp. Insgesamt 8354 hospitalisierte Patienten mit einer gesicherten Influenzainfektion wurden während dieses Halbjahres erfasst. Letztlich konnten wegen zahlreicher

Ausschlusskriterien 4910 Erkrankungsfälle für die Analyse ausgewertet werden. Diese Patienten wurden eingeteilt in unterschiedliche Altersgruppen: 18 – 49 Jahre (1551 Fälle/31,6%), 1771 Patienten zwischen 50 und 64 Jahre (36,1%) und 1588 Patienten über 65 Jahre (32,3%). Die Influenza-Infektionen in diesen drei unterschiedlichen Altersgruppen betragen 19%, 33% und 54%. Auf der Basis eines statistisch zuverlässigen Verfahrens (pair-matching) wurde der protektive Effekt der Influenza-Impfung hinsichtlich des klinischen Verlaufes berechnet. In der Altersgruppe 18 – 49 Jahre wurde ein protektiver Effekt der Influenza-Impfung hinsichtlich der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung gefunden und auch bezüglich der Letalität im Krankenhaus. In der Altersgruppe 50 – 64 Jahre fand sich ein protektiver Effekt hinsichtlich der Krankenhausletalität sowie kürzeren Aufhalten auf der Intensivstation und im Krankenhaus. In der Altersgruppe über 65 Jahre ergab sich eine protektive Wirksamkeit der Vakzination hinsichtlich einer notwendigen intensivmedizinischen Behandlung, der Krankenhausletalität sowie kürzeren Aufhalten auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Kein statistischer Unterschied wurde bezüglich der Manifestation einer Pneumonie zwischen den geimpften und nicht-geimpften Patienten gefunden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** In Winterhalbjahren mit günstiger Übereinstimmung der zirkulierenden Influenza-Viren zu den Impfviren kann die Impfung offensichtlich einen verbesserten Krankheitsverlauf bei hospitalisierten Patienten bewirken. Insbesondere bei älteren Patienten über 65 Jahre ergaben sich in dieser Studie günstige Effekte bezüglich der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und auch der Krankenhausletalität.

Arriola C et al.  
Clin Infect Dis 2017; 65: 1289 - 1297

### Signifikant verminderte serospezifische Memory-Zellen bei HIV-infizierten Patienten nach Pneumokokken- Polysaccharid-Impfung

Bei älteren Menschen über 60 Jahren wird international eine Pneumokokken-Impfung empfohlen, wobei zwei Impfstoffe – der 23-valente Polysac-

charid und der 13-valente konjugierte Impfstoff – konkurrieren. Die Langzeitwirkung der Pneumokokken-Impfung beruht sowohl auf der Bildung von protektiven Serumantikörpern gegen die in den Vakzinen enthaltenen Serotypen als auch in der Schaffung eines immunologischen Gedächtnisses. Es ist bekannt, dass beide Anforderungen von dem konjugierten Impfstoff gewährleistet werden, während der Polysaccharid-Impfstoff nur eine T-Zell-unabhängige, ausschließlich humorale Immunantwort generiert. Zusätzlich wurde schon 2012 von Wissenschaftlern in Oxford in einer aufwändigen prospektiven Studie bei 150 Patienten im Alter zwischen 50 und 70 Jahren beschrieben, dass der Polysaccharid-Impfstoff sowohl zu einer Verminderung von präexistenten serospezifischen Memory-Zellen führt als auch zu einer Verminderung der gleichen Zellen nach einer vorangegangenen Impfung mit dem konjugierten Pneumokokken-Impfstoff.<sup>1</sup> Diese Daten wurden kürzlich bei HIV-infizierten Patienten von Wissenschaftlern aus Athen bestätigt.<sup>2</sup> 40 HIV-seropositive Patienten mit einer nicht nachweisbaren Viruslast, die zusätzlich noch unterteilt wurden in 17 Patienten mit CD4-Zellen über 400 (im Mittel 790 Zellen pro  $\mu\text{l}$ ) und 23 Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter 400 (im Mittel 337 pro  $\mu\text{l}$ ) wurden in dieser Studie untersucht. Die Patienten erhielten zunächst eine Impfung mit der 13-valenten konjugierten Pneumokokken-Vakzine (PREVENAR 13) und nach einem Jahr die 23-valente Polysaccharid-Vakzine (PNEUMOVAX), was den internationalen Empfehlungen in den meisten Ländern insbesondere auch in den USA (ACIP) entspricht. Es wurde jeweils vor und vier Wochen nach der jeweiligen Impfung Blut gewonnen und sowohl IgG Antikörper als auch zwei unterschiedliche Typen von Memory-Zellen (IgM und IgG) gemessen. Die Bestimmungen erfolgten immer gegen die zwei Serotypen 3 und 14.

Die Ergebnisse zeigten einen mindestens zweifachen signifikanten Anstieg der IgG Antikörper nach beiden Impfungen bei den HIV-Patienten mit einer weitgehend normalen immunologischen Situation (CD4-Zellen über 400). Bei einer CD4-Zellzahl unter 400 war der Anstieg nicht optimal und erreichte nicht den geforderten protektiven Bereich von 0,35  $\mu\text{g}$  pro ml für den Pneumokokken-Serotyp 3 nach der PREVENAR-Applikation. Hinsichtlich der Effekte auf die Gedächtniszellen ergaben sich folgende Resultate:



Bei beiden HIV-infizierten Patientengruppen wurde nach der Gabe des 13-valenten Impfstoffes keine Veränderung der präexistenten Gedächtniszellen beobachtet, nach Gabe des 23-valenten Polysaccharid-Impfstoffes wurde jedoch in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall der IgM Memory-Zellen gemessen. Hinsichtlich der IgG Memory-Zellen war in beiden Gruppen der HIV-Infizierten ein deutlicher Anstieg nach der 13-valenten Impfung zu beobachten und nach der Polysaccharid-Impfung ein Jahr später keine wesentliche quantitative Veränderung dieser Memory-Zellen zu erkennen.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Die erhaltenen Daten bei HIV-infizierten Patienten deuten zunächst darauf hin, dass bei CD4-Zellzahlen unter 400 pro  $\mu$ l Blut eine Pneumokokken-Impfung generell problematisch ist. Bei Patienten mit weitgehend normalem Immunsystem konnten die Autoren erneut zeigen, dass selbst nach einem Vakzinationsintervall von einem Jahr die Gabe des 23-valenten Polysaccharid-Impfstoffs (PNEUMOVAX) eine signifikante Verminderung der IgM Memory-Zellen verursacht, was für die Gewährleistung eines immunologischen Gedächtnisses von besonderer Bedeutung ist. Weitere Langzeituntersuchungen sollten folgen, um die derzeit vorwiegend empfohlene sequentielle Impfung mit PREVENAR zu Beginn und PNEUMOVAX nach einem Jahr kritisch zu hinterfragen.

1. Clutterbuck EA et al. J Infect Dis 2012; 205: 1408-1416
2. Farmaki PF et al. J Infect Dis 2018; 218: 26-34

## Intensivmedizin

### Rifampicin ohne Nutzen als Kombinationspartner bei Bakteriämie durch Staphylococcus aureus

Die Standardtherapie bakteriämischer Staphylokokken-Infektionen besteht aus  $\beta$ -Laktamen, wie Flucloxacillin (diverse Generika) oder Glykopeptiden, meist Vancomycin (diverse Generika). Rifampicin (RIFA u.a.) wird seit langem als zusätzlicher Kombinationspartner empfohlen. Vorteilhaft sind die günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften des Rifampicins: es ist lipophiler als die Standardmittel, weist eine gute Gewebegängigkeit auf und erreicht auch ausreichende Kon-

zentrationen in Biofilmen. Andererseits kann es hepatische Störungen bewirken und durch die ausgeprägte Induktion von Enzymen des Phase 1- und Phase 2-Metabolismus sowie von Transportproteinen zahlreiche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln verursachen.

Trotz des weitverbreiteten Gebrauchs ist der Nutzen einer Kombinationstherapie mit Rifampicin bei Staphylokokkenverursachten Bakteriämien nicht durch ausreichend große prospektive Studien belegt. Eine umfangreiche, Placebo-kontrollierte klinische Studie („ARREST“) wurde daher in 29 Krankenhäusern in Großbritannien durchgeführt. Mehr als 700 Patienten mit einer Bakteriämie durch Staphylococcus aureus erhielten entweder Rifampicin oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie mit Flucloxacillin, Vancomycin, Teicoplanin (TARGOCID u.a.) oder anderen Antibiotika. Die Dosierung des Rifampicins lag bei 600 bzw. 900 mg pro Tag unter Berücksichtigung des Körpergewichts des Patienten; es wurde oral oder intravenös verabreicht. Als primäre Therapieziele wurden (a) die Zeit bis zum bakteriologisch bestätigten Therapieversagen bzw. Rückfall sowie (b) ein tödlicher Ausgang bis zum Ende der Studie nach 12 Wochen definiert.

Etwa zwei Drittel der Patienten hatten die Infektion ambulant erworben, bei 17% lag eine nosokomiale Infektion vor. Blutkulturen wurden zu Beginn der Studie, sowie drei und sieben Tage später angelegt. Nur bei 6% der Teilnehmer war der Erreger Methicillin-resistent (MRSA), dementsprechend wurde eine Mehrheit von 82% mit Flucloxacillin behandelt, 50% erhielten Vancomycin oder Teicoplanin. Aber auch andere Antibiotika, wie Coamoxiclav (diverse Generika) oder Piperacillin-Tazobactam (diverse Generika) wurden im Laufe der mehrwöchigen Behandlung als Basistherapie bei fast jedem dritten Patienten angewandt. Ohne Berücksichtigung der Studienmedikation kamen zwei bis vier Antibiotika pro Patient zur Anwendung.

Zwölf Wochen nach der Randomisierung waren in der Placebogruppe 18% und in der Verumgruppe 17% der Patienten verstorben bzw. die Therapie hatte versagt. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Gastrointestinale Störungen wurden nach Rifampicin häufiger registriert als in der Placebogruppe. Darüber hinaus gab es vermehrt renale Reaktionen (5% vs. 2%) und Interaktionen mit anderen Arzneistoffen (6% vs. 2%).

Da diese Daten an einer ungewöhnlich großen Gruppe von Patienten erhoben wurden, kann definitiv festgestellt werden, dass Rifampicin zur Behandlung von Bakteriämien durch S. aureus nicht angewandt werden sollte. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass nur jeweils sieben Patienten mit einer Gelenkendothese oder mit Herzklappenersatz an der Studie teilnahmen. In diesen Fällen gilt die Kombinationstherapie mit Rifampicin als indiziert und die aktuelle Studie bringt hierzu keine neuen Erkenntnisse. Mehrere Fragen zur optimalen Therapie der bakteriämischen Staphylokokken-Infektionen sind nach wie vor offen. Sie betreffen die Dauer der Behandlung und die Frage möglicher Kombinationstherapien bei MRSA-Infektionen. Auch neuere Antibiotika, wie Daptomycin (CUBICIN u.a.), Ceftobiprol (ZEVTERA) und Telavancin (VIBATIV) werden derzeit bei verschiedenen Fragestellungen untersucht. Insgesamt werden in einem Kommentar zu dieser Publikation sieben aktuelle Studien aufgelistet.<sup>2</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Eine umfangreiche placebokontrollierte Studie bei Patienten mit Bakteriämien durch Staphylococcus aureus zeigte, dass Rifampicin (RIFA u.a.) als Kombinationspartner der Standardtherapie keinen erkennbaren Nutzen hat. Der Anteil von Patienten mit einer künstlichen Herzklappe oder einer Gelenkendothese war sehr klein, so dass für diese Fälle keine Schlussfolgerung gezogen werden kann. Bei Patienten ohne Prothesen ist Rifampicin aber nicht indiziert.

1. Thwaites GE et al. Lancet 2018; 391: 668-678
2. Holland TL, Fowler Jr VG Lancet 2018; 391: 634-636

### Direkte Messung der freien, nicht Protein-gebundenen Konzentrationen empfohlen

Ausreichende Konzentrationen von  $\beta$ -Laktamantibiotika lassen sich mit den üblichen Dosierungen bei schwerkranken Patienten oftmals nicht erzielen. Wegen der erhöhten renalen Clearance sind Empfehlungen, die sich auf Studien mit gesunden Probanden stützen, nicht sinnvoll. Zunehmend wird daher ein therapeutisches *drug monitoring* (TDM) empfohlen, um Unterdosierungen zu vermeiden. In der Regel werden zunächst die Gesamtkonzentrationen bestimmt



und dann die verfügbaren Daten zur Proteinbindung benutzt, um die freien, wirksamen Konzentrationen und die notwendigen Dosierungen zu errechnen.

Wissenschaftler aus Brisbane, Australien, beschreiben die Ergebnisse ihres *drug monitoring* bei 330 Patienten, in dem die freien Konzentrationen von sieben  $\beta$ -Laktamantibiotika direkt bestimmt wurden.<sup>1</sup> Eine entsprechende HPLC-Methode wurde bereits 2012 publiziert.<sup>2</sup> Damit wurde berücksichtigt, dass bei Schwerkranken oftmals auch die Proteinbindung verändert ist und Angaben, die von gesunden Freiwilligen stammen, nicht optimal sind. Es besteht das Risiko der Unterschätzung der freien Konzentrationen, insbesondere bei Wirkstoffen mit hoher Eiweißbindung, wenn Bindungsraten aus der Literatur benutzt werden. Als Zielmarke wurden in dieser Studie die freien Konzentrationen der Antibiotika oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers angesetzt. Je nachdem, ob als Ziel die Konzentrationen nur oberhalb der Hemmkonzentration ( $100\%fT_{>MHK}$ ) oder vierfach oberhalb dieser Schwelle ( $100\%fT_{>4xMHK}$ ) während des gesamten Dosierungsintervalls lagen, ergaben sich Dosiserhöhungen bei einem bzw. zwei Drittel der Patienten. Die besten Ergebnisse wurden bei 80% bzw. 71% der Patienten mit den relativ hoch Protein-gebundenen Antibiotika Benzylpenicillin (INFECTOCILLIN u.a.) und Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) erzielt. Auf der anderen Seite wurde mit Cefazolin (CEFAZOLIN HEXAL u.a.) bei keiner von sieben Behandlungen das Konzentrationsziel  $100\%fT_{>4xMHK}$  erreicht. Als Hinweis auf eine notwendige Reduktion der Dosierung sahen die Autoren Konzentrationen an, die während des gesamten Dosierungsintervalls oberhalb der 10-fachen MHK lagen. Bei diesen Patienten (17%) stand die Vermeidung toxischer Komplikationen im Vordergrund. Weitere Studien, um die Zusammenhänge zwischen den pharmakologischen Indices und dem klinischen Therapieresultat zu untersuchen, sind notwendig.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Bei schwerkranken Patienten besteht häufig eine erhöhte renale Clearance, darüber hinaus kann oft eine Hypalbuminämie festgestellt werden. Beides hat Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Penicillinen, Cephalosporinen und anderen  $\beta$ -Laktamantibiotika. Australische Wissenschaftler empfehlen eine Bestimmung der freien Antibiotikakonzentra-

tionen, um optimale Dosierungen zu berechnen. Wenn bei der Analytik nur die Gesamtkonzentrationen gemessen werden, und dann Proteinbindungsdaten aus der Literatur benutzt werden, können Fehleinschätzungen resultieren.

1. Wong G et al. J Antimicrob Chemother. 2018 Aug 17. [Epub ahead of print]
2. Wong G et al. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:6165-6170

## Therapie der Wahl

### Latente Tuberkulose: Was ist die optimale Therapie – Isoniazid oder Rifampicin?

Die Tuberkulose - vorwiegend als Lungentuberkulose auftretend - ist unverändert ein großes globales Gesundheitsproblem mit etwa 10,4 Millionen neuen Erkrankungen weltweit im Jahr 2015. Es wird angenommen, dass ein Viertel der Weltbevölkerung an einer latenten Tuberkuloseinfektion leidet. Diese ist definiert durch den Nachweis einer positiven Tuberkulin-Hautreaktion oder durch einen positiven Interferon-Gamma Test. Zusätzlich muss ein radiologisches Bild der Lunge vorliegen, um eine aktive Tuberkulose auszuschließen, und es sollte ein vermehrtes Risiko für eine Reaktivierung einer Tuberkulose bestehen. Die bisherige Behandlung einer latenten Tuberkulose bestand in der Verabreichung von Isoniazid (ISOZID u.a.) über sechs bis neun Monate, was jedoch häufig wegen Unverträglichkeit und mangelnder Compliance der betroffenen Patienten nicht konsequent erfolgte.

In zwei aktuell publizierten Studien einer internationalen klinischen Forschergruppe unter Führung kanadischer Wissenschaftler wurde in sieben Ländern mit einem hohen Aufkommen von Tuberkulose-Erkrankungen in einer Phase-III-Studie untersucht, ob sich eine viermonatige Therapie mit Rifampicin (RIFA u.a.) versus neun Monate mit Isoniazid hinsichtlich der klinischen Ergebnisse und der Verträglichkeit unterscheidet. Es handelte sich um eine offene Studie mit einer oralen Gabe von Isoniazid in einer Dosierung von 5 mg pro kg Körpergewicht (maximale Dosis 300 mg täglich) über neun Monate zusammen mit Vitamin B6 (Pyridoxin) bei Patienten mit einem Risiko für eine Neuro-

pathie.<sup>1</sup> Orales Rifampicin wurde in einer Dosierung von 10 mg pro kg (maximale Dosis 600 mg täglich) über vier Monate verabreicht. Insgesamt 6063 Patienten wurden randomisiert, von denen jeweils etwa die Hälfte entweder Isoniazid oder Rifampicin erhielten und in die modifizierte Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen wurden. 1931 Patienten in der Isoniazid-Gruppe und 2411 Patienten in der Rifampicin-Gruppe erhielten mindestens 80% der vorgesehenen Dosis und wurden in die Per-Protokoll-Analyse aufgenommen. Nach Abschluss der Therapie wurden alle Patienten über 28 Monate in dreimonatigem Abstand nachkontrolliert bezüglich der klinischen Ergebnisse und der Verträglichkeit. 63,2% der Patienten unter Isoniazid beendeten die komplette Behandlung, was signifikant weniger war als die 78,8% in der Rifampicin-Gruppe. Die Anzahl einer manifesten Tuberkulose in der Nachbeobachtungsphase unterschied sich mit neun Patienten in der Isoniazid-Gruppe und acht Patienten in der Vergleichsgruppe nicht. Jeweils vier Patienten jeder Gruppe erkrankten an einer mikrobiologisch gesicherten aktiven Tuberkulose und die übrigen Patienten wurden als klinisch gesicherte Infektion von erfahrenen Ärzten eingeordnet. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigte sich, dass Patienten in der Rifampicin-Gruppe signifikant seltener schwere Unverträglichkeitsreaktionen aufwiesen im Vergleich zu der Isoniazid-Gruppe; eine Medikamenten-induzierte Hepatitis war die häufigste schwere Unverträglichkeitsreaktion, die in der Rifampicin-Gruppe signifikant seltener zu beobachten war als in der Vergleichsgruppe.<sup>1</sup>

In der zweiten Studie wurde das gleiche Protokoll bei Kindern mit einer latenten Tuberkulose angewandt, wobei Isoniazid in einer Dosierung von 10 – 15 mg pro kg Körpergewicht täglich über neun Monate und Rifampicin in einer Dosierung von 10 – 20 mg pro kg Körpergewicht täglich über vier Monate verabreicht wurden. 2 829 Kinder wurden in die modifizierte Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen, von denen 85,3% in der Rifampicin-Gruppe die Therapie komplett durchführten im Vergleich zu 76,4% in der Isoniazid-Gruppe. Alle Kinder wurden 16 Monate lang nach der Randomisierung weiter beobachtet. Das Lebensalter der Kinder lag zwischen <1 und 17 Jahren (im Mittel 10,2 Jahre) und 49,7% waren Jungen. Die klinischen Ergebnisse ergaben keine Tuberkulose-Infektion in der Rifampicin-Gruppe während der

Nachbeobachtungszeit hingegen zwei Erkrankungen nach der Isoniazidgabe. In beiden Behandlungsgruppen trat ein Ereignis auf, das zum Therapieabbruch führte: ein Verkehrsunfall mit Todesfolge in der Rifampicin-Gruppe, eine Schwangerschaft in der Vergleichsgruppe.<sup>2</sup>

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Beide Behandlungsstudien zur Optimierung der Therapie der latenten Tuberkulose kommen zu dem Ergebnis, dass sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eine viermonatige Rifampicin-Therapie (RIFA u.a.) in der üblichen Dosierung die gleiche Effektivität aufweist wie eine neunmonatige Behandlung mit Isoniazid (ISOZID u.a.). Bezüglich der Verträglichkeit ergaben sich zumindest bei den Erwachsenen signifikante Unterschiede zugunsten des Rifampicin.

1. Menzies D et al.  
N Engl J Med. 2018; 379:440-453
2. Diallo T et al.  
N Engl J Med. 2018; 379: 454-463

## Langzeitergebnisse der Stuhltransplantation bei rezidivierenden C. difficile-Infektionen

Die fäkale mikrobiotische Transplantation (FMT) hat sich als wirksame Methode bei rezidivierenden Clostridium difficile-Infektionen (CDI) bewährt. Langzeitergebnisse dieses Verfahrens sind jedoch nur spärlich vorhanden. In der vorliegenden Studie aus Atlanta, USA, wurden 232 Patienten, die eine FMT erhalten hatten, nach einer medianen Zeitdauer von 22 Monaten nach dem Eingriff bezüglich der Ergebnisse ermittelt. 26 Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben, 15 konnten nicht mehr erreicht werden und von den verbliebenen 191 Patienten beantworteten 137 (71,7%) die gestellten Fragen. Das mediane Alter der Patienten war 66 Jahre und 68% waren Frauen. 85% der Patienten hatten eine FMT, 12% zwei und 3% hatten insgesamt drei bzw. vier Transplantationen erhalten. 82% der Patienten wurden ambulant behandelt. Im Median waren vier antibiotische Behandlungen, zumeist Vancomycin, Metronidazol (Generika) oder Fidaxomicin (DIFICLIR), vorangegangen. 82% der Patienten gaben zum Zeitpunkt der Befragung an, dass sie keine CDI mehr erlitten hatten. Immerhin berichteten 66 von 137 Patienten (48%), dass sie nach der FMT noch Durchfälle gehabt hätten,

davon waren allerdings 42 (64%) keine CDI auf der Basis eines negativen Testes. 24 der 66 Patienten hatten eine erneute C. difficile-Infektion; diese Patienten hatten nach der FMT deutlich häufiger (75%) eine erneute antibiotische Therapie erhalten, als die Patienten ohne Rezidiv (38%). 43 der 137 Patienten (31%) berichteten über neue medizinische Diagnosen, die jedoch nicht mit der CDI in Verbindung standen. Die Patienten beschrieben insgesamt eine sehr nebenwirkungsarme, erfolgreiche und akzeptable Durchführung der FMT. Von 95% der befragten Patienten wurde geantwortet, dass sie bei einer weiteren C. difficile-Erkrankung gleich zu Beginn durchaus einer erneuten FMT zustimmen würden. 70% würden diesen Eingriff als Anfangstherapie mit ihrem Arzt diskutieren, 26% würden eine antibiotische Behandlung

vorziehen und 4% waren unentschieden, welche der Behandlungsformen sie wählen würden.

**FOLGERUNG DER AUTOREN:** Diese Langzeitanalyse über im Median 22 Monate nach einer FMT-Behandlung bei rezidivierenden CDI bei insgesamt 137 Patienten erbrachte eine hohe Wirksamkeit der Stuhltransplantation (82%). Die Komplikationsrate war niedrig und die Zufriedenheit der Patienten außerordentlich hoch. Nur in 18% wurden Rezidive berichtet, die zumeist mit mehrfachen Antibiotikabehandlungen zusammenhängen.

Mama Y et al.  
Clin Infect Dis 2018; 66: 1705-1711

## 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