

ZEITSCHRIFT FÜR

INFEKTIONSTHERAPIE

Übersicht

- Next Generation Sequencing | Seite 1

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (42)

- Laborinfektionen durch Brucellen: Eine unterschätzte Gefahr | Seite 3

Neueinführung

- Nirmatrelvir – ein Proteaseinhibitor zur COVID-19-Therapie | Seite 4

COVID-19

- HLA-Genotyp assoziiert mit Nebenwirkungen nach Comirnaty-Impfung | Seite 7
- Remdesivir: frühzeitiger Einsatz verhindert schwere COVID-19-Verläufe | Seite 7
- Immunantwort von Müttern und Neugeborenen nach Impfung mit Comirnaty | Seite 8

Atemwegsinfektionen

- Amoxicillin-Wirksamkeit bei unkomplizierten Atemwegsinfektionen | Seite 9

Cephalosporine

- Aktuelle Daten zu Cefiderocol | Seite 9

Tuberkulose

- Rifampicin reduziert Moxifloxacin Spiegel bei Tuberkulosepatienten | Seite 12

1

C. difficile-Infektion

Dificlir® macht den Unterschied.

- 45 % weniger Rezidive vs. Vancomycin¹
- Schnelles Sistieren der Diarrhö^{*,2}
- Wirkt selektiv und bakterizid^{3,4}
- **NEU:** Jetzt auch als Granulat erhältlich

*First-Line-Therapie
laut ESCMID-Leitlinie⁵*

DIFICLIR®
fidaxomicin

*n=452 Patienten; im Median 54 Stunden bis zum Sistieren der Diarrhö

1. Louie TJ et al. N Engl J Med 2011;364: 422-431 2. Cornely OA et al. J Clin Oncol 2013; 31: 2493-2499 3. Fachinformation Dificlir®, Stand März 2021
4. Goldstein EJC et al. Clin Infect Dis 2012; 55 (Suppl 2): 143-148 5. Van Prehn J et al. Clin Microbiol Infect 2021; S1198-743X(21)00568-1. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038

DIFICLIR® 200 mg Filmtabletten

DIFICLIR® 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Wirkstoff: Fidaxomicin. **Zusammensetzung (Filmtabletten):** Jede Filmtablette enthält: 200 mg Fidaxomicin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke (Mais), Hypromellose, Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat. Umhüllung: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol, Lecithin (Soja). **Zusammensetzung (Granulat):** Nach Rekonstitution mit Wasser enthält jeder ml der Suspension zum Einnehmen 40 mg Fidaxomicin. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, Xanthangummi, Citronensäure, Natriumcitrat, Natriumbenzoat (E 211), Sucralose, gemischtes Beerenaroma. **Anwendungsgebiete:** DIFICLIR wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (Filmtabletten erst ab einem Körpergewicht von mind. 12,5 kg) angewendet zur Behandlung von Infektionen der Dickdarmschleimhaut (Kolon) mit bestimmten Bakterien, die Clostridioides difficile genannt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10): Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung. Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100): Appetitlosigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Veränderungen des Geschmacksempfindens (Dysgeusie), Völlegefühl, Blähungen (Flatulenz), Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus). Nebenwirkungen nicht bekannter Häufigkeit: Schwellungen des Gesichts oder des Rachens (Angioödem), Atemnot (Dyspnoe). Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen: Quaddeln **Warnhinweis:** Für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Tillotts Pharma GmbH, Warmbacher Str. 80, DE-79618 Rheinfelden, www.tillotts.de **Stand: August 2021.**

ÜBERSICHT

Next Generation Sequencing – eine zukunftsweisende Alternative in der mikrobiologischen Diagnostik

Ralf-Peter Vonberg, Hannover und
Christian Brandt, Jena

Verfahren der mikrobiologischen Diagnostik

Die Methode der Wahl in einem mikrobiologischen Labor ist auch heute noch häufig die Kultur eines Erregers mit anschließender Identifizierung (z.B. mittels Massenspektrometrie) und Empfindlichkeitsprüfung (z.B. mittels Mikrodilution). Grundlage für diesen konventionellen Erregernachweis ist damit ein mit bloßem Auge erkennbares Wachstum als Kolonie. Dies kann in Abhängigkeit von der jeweiligen Generationszeit Tage bis Wochen dauern. Zudem gibt es einige Erreger, bei denen die Anzucht ausgesprochen aufwendig ist oder im Routinelabor gar nicht gelingt. Kulturunabhängig (und damit oftmals erheblich schneller, wenn auch häufig teurer) bzw. auch noch nach Beginn einer antiinfektiven Therapie können Erreger mit hoher Sensitivität und Spezifität auch mittels konventionellen Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren nachgewiesen werden. Ein Beispiel ist die „universelle“ konventionelle PCR der bakteriellen 16S-rDNA mit anschließender Sequenzierung der variablen Spacer-Region. Begrenzt wird dieses Verfahren jedoch durch die Bedingung, dass eine Monoinfektion in einem primär sterilen Material (z.B. Liquor, Gelenkpunktat oder Aszites) vorliegt, da bei Mischinfektion, Kontaminanten oder physiologischer Flora, deren Sequenzen dann die Sequenz des eigentlichen Analyten überlagern.

Eine zukunftsweisende Alternative der mikrobiologischen Diagnostik stellt nun das *Next Generation Sequencing* (NGS) dar. Es bezeichnet Hochdurchsatzverfahren, bei denen Sequenzierungen erheblich schneller und/oder parallel an mehreren Stellen gleichzeitig erfolgen. Die Sequenzierung des ersten vollständigen humanen Genoms mit der konventionellen Methode nach Sanger dauerte 13 Jahre und kostete \$ 2.700.000.000; mit NGS ist dies inzwischen in einigen Tagen für weniger als \$ 1.000 möglich.^{1,2}

Metagenome Sequencing (mNGS)

NGS kann in Form von *Metagenome Sequencing* (mNGS) zur ungezielten Diagnostik von Infektionserregern eingesetzt werden. Dabei werden alle DNA- und RNA-Bestandteile in einer Probe zunächst aufgereinigt und anschließend sequenziert. Dann wird die infektiologisch irrelevante Wirts-DNA aus der weiteren Analyse ausgeschlossen und die verbleibenden, fremden Sequenzen werden mit Datenbanken abgeglichen. So kann schließlich physiologische Flora von echten Pathogenen abgegrenzt werden. Ein solches Verfahren kann insbesondere dann hilfreich sein, wenn für eine Infektion eine Vielzahl von Erregern infrage kommt, wie zum Beispiel bei einer Pneumonie. Ein derart großes potenzielles Erregerspektrum zieht andernfalls unweigerlich eine aufwendige Routinediagnostik der Bakteriologie und Virologie nach sich.

In einem Vergleich zwischen mNGS und konventioneller Pneumonie-Diagnostik zeigte sich die Sensitivität von mNGS deutlich überlegen (97 % vs. 14 %) und ergab einen entsprechend hohen negativen prädiktiven Wert von 92 %. Die Spezifität von mNGS hingegen war erheblich niedriger (63 % vs. 95 %), so dass der positive prädiktive Wert dieses Verfahrens nur 83 % erreichte.³ In einer anderen Studie zur Anwendung von mNGS zur Pneumonie-Diagnostik wurden neben bronchoalveolären Lavagen (BAL) auch transbroncheale Lungenbiopsien untersucht. Die dabei am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Acinetobacter baumannii*. Die Sensitivität von mNGS aus Biopaten war dabei höher als aus BALs (89 % vs. 61 %) bei gleicher Spezifität (jeweils 80 %) und vergleichbar hohen positiven prädiktiven Werten (94 % bzw. 92 %).⁴

Bei immunsupprimierten Patienten erweitert sich das Spektrum möglicher Pneumonie-Erreger. In einer Untersuchung von 41 Proben von 34 immunsupprimierten Kindern konnte in 24 Proben konventionell kein Erregernachweis geführt werden, wohingegen durch Anwendung von mNGS in der Hälfte dieser Proben schließlich doch noch ein Erreger gefunden werden konnte. Jedoch war die Zuordnung der klinischen Relevanz nicht in allen Fällen sicher möglich (eingeschränkte Spezifität).⁵

Die Diagnostik einer potenziellen Tuberkulose nimmt in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle ein. Aufgrund der langsamen Generationszeit von Mykobakterien sind molekularbiologische Verfahren hier schon seit Jahren fester Bestandteil des diagnostischen Panels. In einem Vergleich zwischen mNGS, PCR und konventioneller Diagnostik bei 123 Verdachtsfällen, die sich bei 105 Personen bestätigten, war die Spezifität von mNGS mit 98 % erwartungsgemäß hoch. Hinsichtlich der Sensitivität war sie der automatisierten PCR jedoch nicht überlegen (44 % vs. 42 %), wohl aber den übrigen diagnostischen Verfahren (29 %).⁶

Bislang hat mNGS in Empfehlungen zur mikrobiologischen Untersuchung noch keinen festen Platz gefunden – dies unter anderem sicherlich auch aus ökonomischen Erwägungen heraus. Es handelt sich dabei jedoch durchaus um eine schnelle und zukunftsweisende Technik mit hohem diagnostischen Potenzial. Dabei wird sich mNGS insbesondere an der Leistungsfähigkeit von Multiplex-PCR-Ansätzen messen lassen müssen, die bereits für Infektionen des Magen-Darm-Trakts, des zentralen Nervensystems sowie zur Diagnostik von Blutstrominfektionen verfügbar sind und zunehmend Einzug in die mikrobiologischen Laboratorien halten.⁷⁻⁹

Whole Genome Sequencing (WGS)

NGS kann auch in der Form des so genannten *Whole Genome Sequencing* (WGS) wichtige Erkenntnisse für Mikrobiologen und Epidemiologen liefern. Wie es der Name bereits vermuten lässt, wird dabei das Gesamtgenom eines bereits erfolgreich kultivierten Erregers sequenziert.¹⁰ So kann beispielsweise das Vorliegen von Pathogenitätsfaktoren geprüft werden. Es können zudem multiresistente und damit krankenhaushygienisch relevante Isolate sowie induzierbare Resistenzmechanismen, die sich einer rein phänotypischen Testung in der Mikrodilution entziehen würden, identifiziert werden. Darüber hinaus eignet sich WGS zur Nachverfolgung von Infektionsketten und der überregionalen Verbreitung von Erregern.

Plasmid-kodierte Carbapenemasen in *Klebsiella pneumoniae* und anderen Enterobakterien stellen im Falle einer Infektion besonders große Herausforderungen an das Therapieregime.¹¹⁻¹³

In einem Bericht aus China konnte im Rahmen einer Ausbruchsuntersuchung in einer *Klebsiella pneumoniae* mittels WGS in sieben klinischen Isolaten und einem Umweltisolat neben mehreren ESBL-Resistenzgenen auch eine *Klebsiella-pneumoniae*-Carbapenemase 2 (KPC-2) nachgewiesen werden.¹⁴ In einem tunesischen Isolat wurden in der gleichen Spezies mittels WGS insgesamt 18 übertragbare chromosomale Resistenzgene sowie vier weitere Resistenzplasmide, darunter eine Neu-Delhi-Metallo-Betalaktamase (NDM) und ESBL, gefunden.¹⁵ Ein dritter Bericht zeigte mittels WGS sogar das Vorliegen gleich mehrerer Carbapenemasen, einer NDM sowie einer KPC in einem *Klebsiella-pneumoniae*-Stamm. Zudem wurden weitere 42 Resistenzgene und eine Vielzahl sonstiger Virulenzfaktoren gefunden.¹⁶ Auch in anderen *Enterobacterales* konnten so übertragbare Carbapenemasen nachgewiesen werden, wie z.B. in einem *Citrobacter freundii* mit 25 erworbenen chromosomalen Resistenzgenen sowie vier Resistenzplasmiden (darunter eine NDM) und vier Prophagen¹⁷ oder in einem *Escherichia coli*, der sowohl Träger einer NDM als auch einer OXA-1-Carbapenemase war und darüber hinaus noch über weitere zwei ESBL-Betalaktamasen (CTX-M und CMY-2) verfügte.¹⁸ Basierend auf dem Nachweis von Resistenzgenen kann WGS im Umkehrschluss auch dazu verwendet werden, Therapieentscheidungen zu beeinflussen, was insbesondere bei langsam wachsenden Erregern wie Mykobakterien von großer Bedeutung ist, da andernfalls viel Zeit bis zu deren konventioneller Empfindlichkeitsprüfung vergehen würde. So gibt es beispielsweise eine WGS-basierte Bibliothek, in der chromosomale Mutationen und erworbene Resistenzgene bei *Mycobacterium tuberculosis* hinterlegt sind.¹⁹ Ein weiteres Beispiel für Empfindlichkeitsprüfungen via WGS ist eine Arbeit, in der eine multiresistente Salmonelle (*Salmonella Dublin*) untersucht wurde, die sowohl in einer Lebensmittelprobe (Rindfleisch) als auch in 14 humanen klinischen Isolaten gefunden wurde. Durch WGS konnte dabei eine hohe Korrelation zwischen genetischen Resistenzmarkern und der entsprechenden phänotypischen Ausprägung der jeweiligen Resistenz aufgezeigt werden.²⁰

Auch epidemiologische Fragestellungen wurden bereits mit WGS adressiert, z.B. zur *Surveillance* der Verbreitung problematischer Bakterienstämme. Bei dem sogenannten Bengal Bay Klon handelt es sich um einen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), der anfänglich in Indien und Bangladesch endemisch war. Durch die Untersuchung einer weltweiten Sammlung von 340 MRSA-Stämmen aus 14 Ländern konnte mittels WGS der Verbreitungsweg dieses Stammes und seine Aufnahme mehrerer Resistenzgene nachgezeichnet werden.²¹ Eine Verknüpfung von Resistenzprüfungen und epidemiologischer Betrachtung durch WGS erfolgt bei den US-amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Dort werden jährlich in 35 lokalen und vier regionalen Laboratorien sowie einem nationalen Referenzlabor mehrere tausend Isolate von *Neisseria gonorrhoeae* mittels WGS untersucht und auf diese Weise eine *Surveillance* Antibiotikaresistenter Gonokokken durchgeführt – ein wichtiges Hilfsmittel zur schnellen Entscheidungsfindung für das dortige öffentliche Gesundheitswesen.²² Abschließend soll hier noch auf den vielfältigen Einsatz von WGS zum Nachweis von Pathogenitätsfaktoren in verschiedenen Erregern hingewiesen werden, darunter hitzelabile Enterotoxine von enterotoxischen *Escherichia coli* (ETEC),²³ dem Shiga-Toxin von enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC)²⁴, dem Diphtherietoxin in *Corynebacterium diphtheriae*²⁵, dem Panton-Valentin-Leukozidin bei *Staphylococcus aureus*²⁶ und dem binären Toxin in *Clostridioides difficile*.²⁷

Plasmidüberwachung in Krankenhäusern

Die weltweite Verbreitung und Diversifizierung multiresistenter gramnegativer Bakterien mit plasmid-lokalisierter Antibiotikaresistenzen wie Beta-Laktamasen stellt das Gesundheitswesen vor sehr große Herausforderungen. Diese zirkulären Plasmide können sich bakterienspeziesunabhängig verbreiten, wodurch die zugrunde liegende Antibiotikaresistenz im Krankenhaus überdauern und in anderen Bakterienspezies wiederkehren kann. Die Klassifizierung, Typisierung oder sogar Gruppierung von Plasmiden über verschiedene Typen hinweg ist wegen des Mosaik-ähnlichen Aufbaus nicht zuverlässig. Plasmide können Gene und ganze Genabschnitte aus anderen Plasmidtypen in sich vereinen.²⁸ Daher können Plasmide in Bakterien nur zuverlässig bestimmt und verglichen werden, wenn diese komplett geschlossen nach der Sequenzierung rekonstruiert wurden.

Anhand der kompletten Plasmidsequenz lässt sich weiterhin ableiten, wie persistent ein Plasmid ist. Oftmals lassen sich Gene identifizieren, welche die Stabilität im Bakterium sicherstellen und die an eigene Tochterzellen oder andere Bakterien transferiert bzw. konjugiert werden können. Bei nicht vollständig geschlossenen Plasmiden ist es

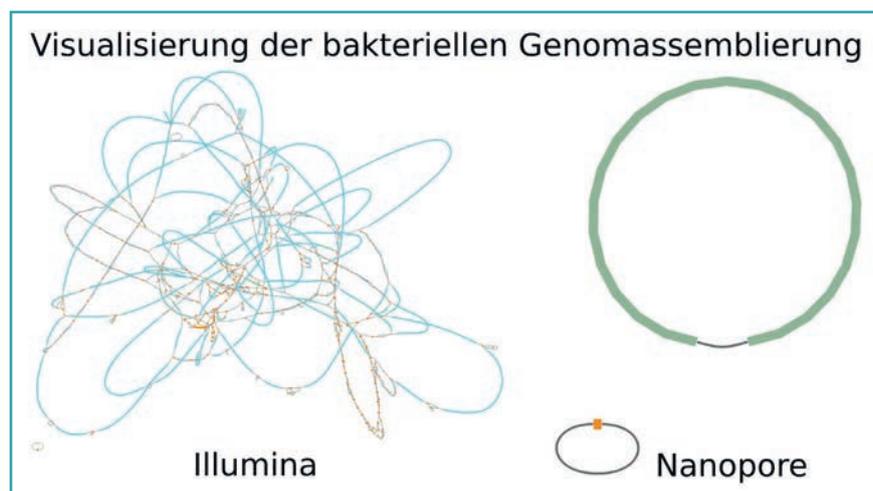


Abbildung: Visuelle Repräsentation eines bakteriellen Genoms nach der Sequenzierung. Farblich dargestellte Bereiche sind rekonstruierte DNA-Abschnitte und schwarze Linien zeigen die Verknüpfungen dieser Fragmente an. Das linke Assembly, generiert aus Illumina Daten, weist noch Hunderte an DNA-Fragmenten auf, mit verschiedenen Kombinationen dieser zueinander (schwarze Linien). Das Assembly rechts, sequenziert mit Nanopore, generierte ein geschlossenes zirkuläres Bakteriengenom und ein zirkuläres Plasmid (orange).

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (42)

Laborinfektionen durch Brucellen: Eine unterschätzte Gefahr

Berufsbedingte Infektionen von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in mikrobiologischen Laboratorien sind glücklicherweise seltene Ereignisse. Dazu tragen eine Vielzahl an Arbeitsschutzmaßnahmen bei: zum Beispiel das Tragen persönlicher Schutzkleidung wie Kittel, Handschuhen und Schutzbrille sowie optimierte technische Gegebenheiten im Labor wie die Verwendung einer Sicherheitswerkbank, eine hohe Luftwechselrate sowie ggfs. der Verzicht auf scharfe und spitze Utensilien zugunsten weniger gefährlicher Alternativen. Doch auch bei sorgfältiger Beachtung aller gesetzlichen Vorgaben und Empfehlungen des Arbeitsschutzes verbleibt stets ein gewisses Restrisiko, da menschliches und/oder technisches Versagen nie vollständig ausgeschlossen werden können.¹

Am häufigsten treten in diesem Zusammenhang weltweit die folgenden Erreger in Erscheinung: *Brucella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Hepatitisviren*, *Salmonella Typhi*, *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis* und Erreger von Dermatomykosen.²⁻⁴ Ermittelt man nun das relative Risiko einer Infektion bei Laborpersonal im Vergleich zum Risiko einer solchen Infektion in der Allgemeinbevölkerung, so ist dies im mikrobiologischen Labor insbesondere für Infektionen mit einem enterohämorrhagischen *Escherichia coli* O157:H7 (9-fach), *Neisseria meningitidis* (> 40-fach) und *Brucella spp.* (> 8.000-fach) erheblich erhöht.³⁻⁴ Aufgrund dieser offensichtlich besonderen Bedeutung von Brucellen im Rahmen von Laborinfektionen, die sich im Mittel bei 641 von 100.000 Mikrobiologen im Vergleich zu 0,08 pro 100.000 Einwohner ereignen,⁵ sollen im Folgenden die Hintergründe einiger Ereignisse dieser Art sowie deren Präventionsmaßnahmen näher vorgestellt werden.

Ein besonders hohes Risiko einer Laborinfektion mit Brucellen ergibt sich insbesondere bei vermeintlicher Sicherheit aufgrund einer fehlerhaften Identifikation des Erregers,⁶⁻⁸ wenn bei der Arbeit mit Brucellen nicht (wie empfohlen) unter einer Sicherheitswerkbank gearbeitet wird⁹ oder keine Schutzhandschuhe getragen werden.¹⁰ Eine Vielzahl einzelner Infektionen und auch größere Ausbrüche durch Brucellen in mikrobiologischen Laboratorien sind bereits beschrieben worden,¹¹⁻²⁴ letztmalig in einem Artikel von 2020, der zwischen 2015 und 2017 von zehn „*Brucella events*“ in sieben Laboratorien in New York City berichtet.²⁵

Auch in Deutschland gibt es einen Bericht über eine Laborinfektion mit Brucellen. Dabei wurde bei einer 64-jährigen Patientin bei dem Verdacht auf eine Lockerung ihrer bikondylären Kniegelenkendoprothese das betroffene Knie präoperativ punktiert, um eine subakut verlaufende bakterielle Infektion auszuschließen. Die Kultur dieses Punktes, sowie intraoperativ entnommene Wundabstriche, zeigten zunächst kein Wachstum. Nur durch einen Zufall wurde das Gelenkpunktat ausnahmsweise länger

als üblich kultiviert; etwa 14 Tage nach dem Eingriff waren dann Bakterienkolonien erkennbar, die anschließend als *Brucella melitensis* biovar 2 identifiziert werden konnten. Die daraufhin bei der Patientin entnommene Serologie bestätigte deren chronische Brucellose. Ursache dieser Infektion war vermutlich der Konsum nicht pasteurisierter Ziegenmilch bei einem Aufenthalt in der Türkei. Zwei Monate später zeigte dann ein in die Diagnostik involvierter Mikrobiologe plötzlich Nachtschweiß, erhöhte Temperaturen, Myalgien und Müdigkeit. Initial blieb die bei ihm entnommene Brucellen-Serologie zwar negativ, nach weiteren vier Wochen traten jedoch zusätzlich Hüftschmerzen und Gewichtsverlust auf. Die daraufhin erneut entnommene Brucellen-Serologie zeigte nun ein positives Ergebnis; in Blutkulturen und Urin des Mikrobiologen konnte kurz danach auch *Brucella melitensis* biovar 2 angezüchtet werden und eine antiinfektive Therapie wurde eingeleitet.²⁶

Die gezielte Arbeit mit Brucellen erfordert in Deutschland in mikrobiologischen Laboratorien Sicherheitsvorkehrungen nach Risikogruppe 3 gemäß BioStoffV, TRBA 100 bzw. Richtlinie 2000/54/EG. Besteht also seitens des Einsenders der Verdacht auf eine Brucellose, so sollte dieses dem mikrobiologischen Labor unbedingt vorab mitgeteilt werden. Einerseits ist es in einem solchen Fall erforderlich, die Bebrütungsdauer von Blutkulturen von den sonst üblichen sieben Tagen auf 21 Tage zu verlängern²⁷⁻²⁸, zum anderen minimiert eine solche Vorwarnung sowie die Bearbeitung der Probe unter besonderen Sicherheitsvorkehrungen das Risiko für eine Laborinfektion. Regelmäßige Schulungen des Laborpersonals zum Umgang mit potenziell Brucellen-haltigem Material²⁹ sowie eine schnelle und verlässliche Identifikation von Brucellen³⁰ sind ebenfalls wichtige Maßnahmen, um das Infektionsrisiko für Mitarbeiter im mikrobiologischen Labor zu senken. Bei Hinweis auf eine akute Infektion ist dann der erfolgreiche direkte oder indirekte Nachweis von *Brucella spp.* in Deutschland gemäß §7 Abs. 1 IfSG namentlich meldepflichtig. Jährlich werden etwa 30 bis 40 Nachweise von Brucellen in Deutschland an die Gesundheitsämter gemeldet.³¹⁻³² Kommt es bei der Bearbeitung von Patientenmaterial zu einem möglichen Kontakt mit Brucellen, so kann den betroffenen Mitarbeitern eine Antibiotikaprophylaxe angeboten werden und eine serologische Verlaufskontrolle erfolgen.³³⁻³⁵

Den Artikel und die zitierte Literatur finden Sie unter www.infektio.de/mikrobiologie-therapie/epidemiologie-und-diagnostik-in-der-mikrobiologie/



schwer vorherzusagen, wo sich Gene befinden, wie viele Plasmide vorliegen und welche Eigenschaften diese haben.

Klassische NGS Methoden wie Illumina sind nicht in der Lage, alle Plasmidsequenzen klar vom bakteriellen Kerngenom zu unterscheiden. Da Sequenzierer der dritten Generation (wie etwa die Nanopore-Technologie) sehr lange Sequenzen am Stück sequenzieren, überspannen diese eine Reihe von Genen, weshalb die Genanordnung im Plasmid leichter zu rekonstruieren ist und es selbst möglich ist, den Ursprung von mobilen Elementen sicher zu bestimmen (Abbildung). Mit diesen Informationen können gezielter Gegenmaßnahmen im Krankenhaus getroffen und persistierende Plasmide sicher identifiziert werden.

Live Sequenzierung für schnellere Ergebnisse

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Nanopore Sequenzierplattform ist das sog. *Real-time* sequenzieren. Dies ermöglicht es, während der Sequenzierung bereits generierte Daten auszuwerten und z.B. Kliniker zu informieren.²⁹ Bereits nach einer Stunde können sowohl die Spezies als auch Antibiotikaresistenzen sicher bestimmt werden. Mit sogenannten *Rapid-Kits* lässt sich selbst die Probenvorbereitung nach der Isolation auf weniger als eine Stunde reduzieren. Damit bewegt sich die komplette Genomsequenzierung von Bakterien mittlerweile in der gleichen Zeitspanne wie eine herkömmliche PCR.

ZUSAMMENFASSUNG: Während mNGS am ehesten in der Diagnostik akuter Infektionen Anwendung finden dürfte, stellt WGS vorrangig ein epidemiologisches Werkzeug dar. Für beide Verfahren sind jedoch nach wie vor die hohen Kosten ein entscheidender limitierender Faktor für ihren Einsatz im Routinelabor. Zudem stellt das Handling der bei NGS anfallenden enormen Datenmengen eine Herausforderung dar. Es bleibt daher abzuwarten, ob und wann diese neuen Technologien flächendeckend Einzug in mikrobiologische Laboratorien halten werden.

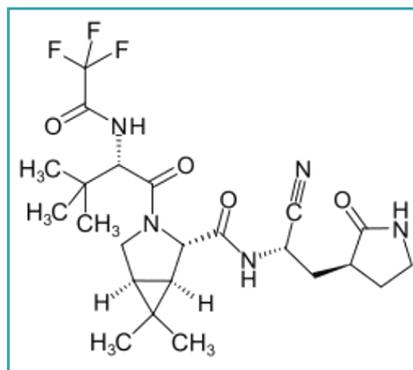
Die zitierte Literatur finden Sie unter <https://www.infektio.de/übersichtsartikel-mit-literaturangaben/>



NEUEINFÜHRUNGEN

■ Nirmatrelvir – ein Proteaseinhibitor zur COVID-19-Therapie

Proteaseinhibitoren werden bei Virusinfektionen seit langem und mit großem Erfolg angewandt. Bei der HIV-Infektion sind sie seit mehr als zwei Jahrzehnten ein wichtiger Bestandteil von Kombinationstherapien, ähnliches gilt für die Behandlung der Hepatitis C. Da sich die Proteasen der verschiedenen Erreger unterscheiden, müssen für jedes Virus neue Inhibitoren entwickelt werden. Das hat zum Beispiel der Einsatz von Lopinavir – einem Klassiker in der antiretroviralen Therapie – bei Infektionen mit SARS-CoV-2 gezeigt. Der erwartete Therapieerfolg blieb aus, der Wirkstoff ist für diese Indikation nicht geeignet. Mit Nirmatrelvir steht erstmals ein Proteaseinhibitor zur Verfügung, der gezielt für die Behandlung von Infektionen mit Coronaviren synthetisiert wurde. Die Vorarbeiten dieser Entwicklung reichen 20 Jahre zurück. Als Reaktion auf den SARS-Ausbruch 2002 wurde der Proteaseinhibitor PF-00835231 identifiziert, der nicht nur die Replikation von SARS-CoV-1, sondern auch die von SARS-CoV-2 hemmt. Durch gezielte Abwandlungen konnte die antivirale Aktivität etwa um das Dreifache erhöht werden. Zusätzlich besitzt Nirmatrelvir (PF-07321332) eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit.^{1,2}



Strukturformel Nirmatrelvir (PF-07321332, MM 499,5). Die Nitrilgruppe reagiert mit dem Cysteinrest im aktiven Zentrum der Protease Mpro. Die Bioverfügbarkeit wird unter anderem durch die Trifluoracetylgruppe verbessert.

Da die Substanz rasch durch Cytochrom-abhängige Monooxygenasen abgebaut wird, wird sie zusammen mit Ritonavir angewandt. Diese Kombination ist unter dem Namen PAXLOVID seit Dezember 2021 in den USA und in

Großbritannien zugelassen, eine Zulassung in der europäischen Union erfolgte am 28. Januar 2022.

Antivirale Aktivität

Das SARS-CoV-2-Genom kodiert für zwei Polyproteine (pp1a und pp1ab) und vier Strukturproteine. Nirmatrelvir ist ein peptidomimetischer Hemmstoff der SARS-CoV-2-Protease (Mpro), die auch als 3-Chymotrypsin-like protease (3CLpro,) oder nsp5 (*non-structural protein 5*) bezeichnet wird. Die Substanz reagiert mit dem Cysteinrest im aktiven Zentrum des Enzyms. Die Polyproteine werden durch Mpro an elf verschiedenen Stellen gespalten, dadurch entstehen kürzere, nicht-strukturelle Proteine, die für die Virusreplikation essenziell sind; die Vermehrung der Viren wird bei einer Hemmung der Protease geblockt. Da das katalytische Zentrum der Proteasen im menschlichen Organismus anders aufgebaut ist als das des viralen Enzyms, ist die Inhibition selektiv für die Viren.¹

In Experimenten mit differenzierten Bronchialepithelzellen vom Menschen hemmt Nirmatrelvir SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020) bei Konzentrationen von 62 bzw. 181 nM (EC₅₀- bzw. EC₉₀-Werte).³ Die Exposition der infizierten Zellen erfolgte drei Tage lang. Eine ähnliche Aktivität wurde für mehrere Virusvarianten festgestellt, die Beta-Variante (B.1.351) war etwa dreimal weniger empfindlich. Die Omicron-Variante wird offenbar effektiv gehemmt.⁴ Biochemisch konnte gezeigt werden, dass die P132H-Substitution (Prolin / Histidin) in der Protease Mpro die Aktivität von Nirmatrelvir im Vergleich zu dem USA-WA1/2020-Enzym nicht reduziert.³

Ritonavir ist ein Inhibitor der HIV-1-Protease, der Mitte der 1990er Jahre zur Behandlung der HIV-Infektion entwickelt wurde, jedoch bereits nach einigen Jahren für diese Indikation nicht mehr verwendet wurde. Stattdessen wird seine ausgeprägte Hemmung des Cytochroms CP3A4 bereits in niedriger, antiviral nicht wirksamer Dosierung benutzt, um den Abbau anderer antiviral wirksamer Stoffe zu verlangsamen und damit die Wirkdauer zu verlängern. Aus diesem Grund wird Ritonavir auch mit Nirmatrelvir kombiniert.

Ob es bei häufiger Anwendung von Nirmatrelvir zu einer klinisch relevanten Resistenzentwicklung kommt, kann

Jetzt bestellen!

Pädiatrische Antiinfektiva

KOMPAKT

von Horst Schrotten
und Tobias Tenenbaum



- ✓ Alles Wesentliche zur Diagnostik und Therapie von ambulant oder nosokomial erworbenen pädiatrischen Infektionen
- ✓ kompakt und übersichtlich im Kitteltaschenformat
- ✓ mit Informationen zu Erregern, Diagnostik, Therapie und ergänzenden Kommentaren
- ✓ mit speziellen Empfehlungen für Frühgeborene, Neugeborene, Immunsupprimierte
- ✓ unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien und Empfehlungen (Stand März 2019)
- ✓ als Nachschlagewerk und für Schulungen

H. Schrotten, H. Tenenbaum **Pädiatrische Antiinfektiva** KOMPAKT 2. Auflage 2019, 160 Seiten

19 farbige Abbildungen und 19 Tabellen inkl. Aktualisierungsservice online

27,90 € zzgl. Versandkosten
ISBN 978-3-88681-162-5

**Für eine rationale Verordnung
von Antiinfektiva**

Mehr Informationen unter
mhp-medien.de



mhp Verlag GmbH
Kreuzberger Ring 46
65205 Wiesbaden Tel.:
0611 / 5 05 93 31
E-Mail: vertrieb@mhp-medien.de
www.mhp-medien.de

derzeit nicht beantwortet werden. Eine biochemische Untersuchung natürlich vorkommender SARS-CoV-2-Mpro-Polymorphismen zeigte eine deutliche Abnahme der inhibitorischen Aktivität bei einigen Aminosäure-Substitutionen, wie S144A oder H172Y in einem rekombinanten Enzym. Ob diese Beobachtungen Auswirkungen auf die antivirale Aktivität in Zellkulturen haben, ist nicht bekannt.³

Pharmakokinetische Eigenschaften

Etwa drei Stunden nach der Einnahme von zwei Tabletten mit je 150 mg Nirmatrelvir plus einer Tablette mit 100 mg Ritonavir wird bei gesunden Erwachsenen eine Spitzenkonzentration von 2,2 mg Nirmatrelvir pro Liter Plasma erreicht. Der AUC-Wert wurde mit $23 \text{ mg/l} \times \text{h}$ berechnet. Beide Wirkstoffe werden mit einer Halbwertszeit von etwa sechs Stunden eliminiert. Etwa 50 % einer Nirmatrelvir-Dosis und seiner Abbauprodukte werden mit den Faeces eliminiert, etwa 35 % lassen sich im Urin nachweisen. Beim Ritonavir ist der Anteil der extrarenalen Ausscheidung höher (86 %).³

Das pharmakokinetische Verhalten von Nirmatrelvir bei Einnahme zusammen mit Ritonavir wurde bei Patienten mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. In dieser Studie betrug die Eliminationshalbwertszeit des Virustatikums $7,7 \pm 1,8$ Stunden bei normaler Nierenfunktion. Bei Probanden mit einer geschätzten GFR von ≥ 30 bis < 60 ml/min lag sie bei $9,95 \pm 3,4$ und bei Teilnehmern mit einer GFR von < 30 ml/min bei $13,4 \pm 3,3$ Stunden. Patienten mit einer geschätzten GFR von ≥ 30 bis < 60 ml/min sollen nur eine Tablette mit 150 mg Nirmatrelvir einnehmen – also die Hälfte der Normaldosis. Bei noch deutlicherer Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min) wird eine Behandlung derzeit nicht empfohlen, solange für diese Personengruppe keine weiteren Daten zur Verfügung stehen. Dies gilt auch für Erkrankte mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Class C), Patienten mit geringerer Einschränkung können die normale Dosis erhalten.

Interaktionen mit anderen Arzneistoffen

Nirmatrelvir ist ein MDR-1- und CYP3A4-Substrat, bei gleichzeitiger Gabe des

CYP3A4-Inhibitors Ritonavir ist der Abbau über diesen Weg jedoch blockiert. Aufgrund der ausgeprägten Hemmung der CYP3A-abhängigen Monoxygenasen durch Ritonavir müssen mögliche Interaktionen mit zahlreichen anderen Arzneistoffen beachtet werden. Auch CYP2D6 wird durch Ritonavir inhibiert, wenn auch in geringerem Ausmaß. Die gleichzeitige Gabe von PAXLOVID zusammen mit den folgenden Arzneistoffen ist kontraindiziert, weil schwerwiegende unerwünschte Wirkungen durch erhöhte Konzentrationen auftreten könnten: Pethidin, Piroxicam, Amiodaron, Colchicin, Clozapin, Ergotamin, Simvastatin, Triazolam und Midazolam, wenn es oral verabreicht wird. Bei einer Behandlung mit oralen Antikoagulantien, wie zum Beispiel Rivaroxaban oder Apixaban, ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentration und möglichen Blutungskomplikationen zu rechnen. Eine gleichzeitige Gabe mit PAXLOVID soll daher vermieden werden. Falls Warfarin oder verwandte Antikoagulantien verwendet werden, ist eine Kontrolle der INR notwendig. Potente Induktoren von CYP3A, wie Carbamazepin, Rifampicin oder Johanniskrauthaltige Arzneimittel, können zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Nirmatrelvir und Ritonavir führen. PAXLOVID kann daher nicht unmittelbar nach Absetzen dieser Induktoren gegeben werden.

Klinische Studien

Die Zulassung des Arzneimittels erfolgte hauptsächlich auf der Basis der EPIC-HR-Studie (EPIC-HR, *Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients*). Alle Studienteilnehmer wiesen einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Infektion auf. Dazu zählen ein höheres Lebensalter von 60 Jahren oder mehr, Übergewicht (BMI > 25), oder eine chronische Erkrankung, wie Diabetes, Bluthochdruck und andere. Geimpfte Personen oder Patienten, die bereits zuvor an COVID-19 erkrankt waren, nahmen an dieser Studie nicht teil. Die Patienten wurden entweder mit Nirmatrelvir in einer Dosierung von 2 x tgl. zwei Tabletten mit 150 mg in Kombination mit 2 x tgl. 100 mg Ritonavir (n = 1039) oder mit einem Placebo-Präparat (n = 1046) behandelt. Die Einnahme der Tabletten begann innerhalb von maximal fünf Tagen nach Symptombeginn. Zum

Zeitpunkt der Randomisierung lag das mittlere Lebensalter der Teilnehmer bei 46 Jahren, zwei Drittel hatten maximal seit drei Tagen typische Krankheitssymptome. Das Risiko für einen schweren Verlauf, definiert durch eine notwendige Krankenhausaufnahme oder einen tödlichen Verlauf, lag in der Placebogruppe bei 6,3 %. Dieser Anteil wurde durch Nirmatrelvir auf 0,8 % gesenkt, was einer Reduktion von mehr als 85 % entspricht. Auch bei Patienten, die nicht zu den Risikogruppen gehören, ergab sich in einer Zwischenauswertung der ähnlich konzipierten EPIC-SR-Studie eine vergleichbare Wirksamkeit. In beiden Studien konnte eine 10-fache Reduktion der Viruslast ermittelt werden.³

Verträglichkeit

Die Behandlung mit der Kombination aus Nirmatrelvir und Ritonavir erwies sich in der EPIC-HR-Studie als gut verträglich. Eine Geschmacksveränderung trat häufiger auf als bei den Patienten in der Placebogruppe (6 % vs. < 1 %). Weitere unerwünschte Wirkungen waren Diarrhö (3 % vs. 2 %), Hypertonie (1 % vs. < 1 %) und Myalgien (1 % vs. < 1 %). In der Placebogruppe brachen 4 % der Teilnehmer die Therapie ab, in der PAXLOVID-Gruppe waren es 2 %. Über selten auftretende unerwünschte Wirkungen kann angesichts der bisherigen, limitierten Erfahrungen keine Aussage gemacht werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Nirmatrelvir ist ein Inhibitor der Protease von SARS-CoV-2. Bereits im nanomolaren Bereich wird die Vermehrung des Virus gehemmt. Da ein rascher Abbau der Substanz über CYP3A4-abhängige Monoxygenasen erfolgt, wird es zur Behandlung der COVID-19-Erkrankung zusammen mit Ritonavir, einem Hemmstoff des Cytochromenzym, gegeben. Eine Packung des Arzneimittels PAXLOVID enthält sowohl Nirmatrelvir- als auch Ritonavir-haltige Tabletten, die zusammen eingenommen werden müssen. Die Dosierung beträgt zweimal täglich 300 mg Nirmatrelvir (zwei Tabletten mit 150 mg) plus 100 mg Ritonavir für fünf Tage. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz muss die Dosierung von Nirmatrelvir reduziert werden. In einer umfangreichen Placebo-kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass das Risi-

ko für einen schwerwiegenden COVID-19-Verlauf um mehr als 85 % reduziert wird, wenn die Behandlung der Patienten mit mindestens einem Risikofaktor innerhalb von fünf Tagen nach Auftreten der Krankheitssymptome beginnt. Die Verträglichkeit war gut. Weil Ritonavir ein potenter Hemmstoff des CYP3A4 und anderer Enzyme ist, müssen Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen beachtet werden. PAXLOVID stellt eine wichtige Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten der COVID-19-Erkrankung dar.

Die zitierte Literatur finden Sie unter www.infektio.de/antiinfektiva/neueinfuehrungen-kurzbeschreibungen



COVID-19

■ HLA-Genotyp assoziiert mit Fieber und Schüttelfrost nach Comirnaty-Impfung

Impfreaktionen wie Fieber, Erschöpfung und Unwohlsein sind nicht ungewöhnlich. So auch im Fall der neuen mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2. Manche Personen scheinen jedoch anfälliger für Nebenwirkungen zu sein. So zeigen jüngere Menschen häufiger Impfreaktionen. Die systematische Impfung von vielen Millionen Menschen bietet nun die Chance zu untersuchen, welche genetischen Faktoren eine Rolle spielen. Amerikanische Wissenschaftler haben eine Umfrage zu Impfnebenwirkungen unter Personen durchgeführt, deren Genom bereits sequenziert worden war. Sie erhielten Antworten von 17.440 Personen zwischen 18 und 89 Jahren. Mehr als 90 % waren geimpft. Die meisten (46,1 %) hatten den BioNTech/Pfizer-Impfstoff COMIRNATY erhalten, gefolgt vom Moderna-Impfstoff SPIKEVAX (40,6 %). Andere Teilnehmer hatten entweder den Vektorimpfstoff von Johnson & Johnson (4,5 %) erhalten oder waren nicht sicher womit sie geimpft worden waren (1,3 %).

Über 60 % der Geimpften berichteten von keinen oder milden Nebenwirkungen der Immunisierung, während 20 % moderate Nebenwirkungen spürten. Schwere bzw. extreme Nebenwirkungen beklagten 9,6 % bzw. 8 % der Teilnehmer. Schwere Nebenwirkungen

waren hier als solche definiert, die die tägliche Routine behinderten. Die Berichte über Nebenwirkungen decken sich mit den Beobachtungen aus klinischen Studien mit den drei Impfstoffen. Die Wissenschaftler führten eine genomweite Assoziationsstudie durch und verglichen die Genome von Teilnehmern mit schweren bzw. extremen Nebenwirkungen mit denen von Personen, die keine oder leichte Symptome dokumentierten. Dabei stießen sie auf eine signifikante Assoziation zwischen schweren Nebenwirkungen und einem bestimmten HLA (Humanes Leukozytenantigen-system)-Genotyp.

Menschen europäischen Ursprungs, die Träger des Allels HLA-A*03:01 waren, zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen; allerdings nur, wenn sie mit der BioNTech/Pfizer-Vakzine immunisiert worden waren. Besonders hoch war ihr Risiko für Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein und Erschöpfung. Schwächer, aber statistisch signifikant, war die Assoziation mit Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, geschwollenen Lymphknoten und Übelkeit. Der Effekt war konsistent für alle Altersgruppen und Geschlechter. Da rund 85 % der Studienteilnehmer europäische Wurzeln hatten, ist die Teilnehmerzahl von Menschen anderer Herkunft zu gering, um eine Aussage über ihr Risiko treffen zu können. Auch über das Risiko von Empfängern der Johnson & Johnson-Impfung lässt sich noch kein Schluss ziehen. HLA-A*03:01 ist das dritthäufigste HLA-A-Allel. Mit einem erhöhten Risiko für eine Ansteckung mit COVID-19 oder einem schweren Verlauf der Infektion ist es nicht assoziiert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nach der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff COMIRNATY haben Träger des Allels HLA-A*03:01 ein erhöhtes Risiko unter relevanten Nebenwirkungen zu leiden.

Bolze A et al.
HGG Adv. 2022 Jan 1:100084. Online ahead of print.
doi: 10.1016/j.xhgg.2021.100084

■ Remdesivir: frühzeitiger Einsatz verhindert schwere COVID-Verläufe

Remdesivir (VEKLURY) war 2020 das erste zur Therapie der COVID-19-Erkrankung zugelassene Arzneimittel. In einigen klinischen Studien konnte ein

signifikanter therapeutischer Effekt nachgewiesen werden, andere zeigten jedoch weniger überzeugende Ergebnisse. Im Fokus standen dabei die Fragen, ob der Krankenhausaufenthalt verkürzt werden kann oder tödliche Verläufe verhindert werden können. Der therapeutische Erfolg ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und vom Zeitpunkt der Anwendung im Verlauf der Infektion. Da das Virustatikum nicht oral, sondern nur intravenös verabreicht werden kann, kam es in den ersten Studien nur bei stationär behandelten Patienten mit relativ weit fortgeschrittener Erkrankung zum Einsatz. In einer aktuellen Placebo-kontrollierten Studie wurde untersucht, ob bei frühzeitigem Einsatz ein schwerwiegender Krankheitsverlauf bei ungeimpften Personen verhindert werden kann. Bei allen Teilnehmern bestanden Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas, Hypertonie oder ein höheres Lebensalter von mindestens 60 Jahren. Sie erhielten Remdesivir innerhalb von drei bis sechs Tagen nach Symptombeginn zunächst in einer Dosierung von 200 mg, an den beiden folgenden Tagen wurde die halbe Dosis infundiert. Im Vergleich zu früheren Studien war die Therapiedauer damit von fünf auf drei Tage verkürzt. Unter diesen Bedingungen konnte ein deutlicher Therapieerfolg nachgewiesen werden. Nur zwei Patienten (0,7 %), die Remdesivir erhalten hatten, mussten wegen einer COVID-19-Pneumonie zur stationären Therapie aufgenommen werden, in der Placebogruppe waren es 15 Studienteilnehmer (5,3 %), davon hatten acht (2,8 %) eine virale Pneumonie. Unter den insgesamt 562 Teilnehmern der Studie gab es innerhalb von vier Wochen nach der Randomisierung keinen tödlichen Verlauf. Die Verträglichkeit des antiviralen Arzneimittels war gut. Im Vordergrund standen gastrointestinale Störungen, die jedoch auch in der Placebogruppe in ähnlicher Häufigkeit auftraten. Zu einer Diarrhö kam es zum Beispiel bei jeweils elf Patienten (3,9 %) in beiden Gruppen.

Es ist bemerkenswert, dass ursprünglich mehr als 1200 Patienten an dieser Studie teilnehmen sollten. Sie wurde jedoch vorzeitig beendet, als weniger als die Hälfte der Teilnehmer randomisiert waren. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Impfquote von Risikopatienten und der Verfügbarkeit von gut

wirksamen monoklonalen Antikörpern, bestanden zunehmende ethische Bedenken, Patienten der Placebogruppe zuzuordnen. Trotz der reduzierten Teilnehmerzahl ist das Ergebnis der Studie sehr eindeutig. Als Alternative zu der Infusion von monoklonalen Antikörpern, kann eine dreitägige Therapie mit Remdesivir erwogen werden. Neutralisierende Antikörper können ihre Wirksamkeit bei bestimmten Virusvarianten verlieren. Da Remdesivir die virale RNA-Polymerase hemmt, kann erwartet werden, dass die Substanz in der Regel auch bei mutierten Viren aktiv sein wird.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei frühzeitigem Einsatz innerhalb von sieben Tagen nach Symptombeginn verhindert eine dreitägige intravenöse Behandlung mit Remdesivir (VEKLURY) einen schweren Verlauf der SARS-CoV-2-Infektion, die eine stationäre Therapie erfordern würde. Bei allen Studienteilnehmern bestand mindestens ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf. Im Vergleich zu Placebo wurde das Risiko durch Remdesivir um 87 % reduziert (0,7 % vs 5,3 %). In beiden Gruppen gab es keinen tödlichen Verlauf. Die Verträglichkeit des antiviralen Arzneimittels war gut, relevante Unterschiede zum Placebo wurden nicht beobachtet.

Gottlieb RL et al.
N Engl J Med 2022;386:305-315

■ Immunantwort von Neugeborenen stärker als die von Müttern nach Impfung mit COMIRNATY in der Schwangerschaft

Eine SARS-CoV-2-Infektion während der Schwangerschaft geht mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburten, Präeklampsie und eine Geburt per Kaiserschnitt einher. Zudem verläuft die Krankheit oft schneller und ist mit einer erhöhten Rate an Behandlungen auf der Intensivstation verbunden. Studien zeigen, dass nach überstandener Infektion und Geburt nicht nur bei der Mutter, sondern auch im Blut der Neugeborenen SARS-CoV-2-Antikörper nachweisbar sind. Eine Impfung während der Schwangerschaft könnte also doppelt wirksam sein.

Mediziner des Carmel Medical Center in Haifa, Israel, haben eine prospektive Kohortenstudie veröffentlicht, in der sie die Immunantwort von Müttern und Neugeborenen untersuchten, die während der Schwangerschaft zweimal mit dem mRNA-Impfstoff COMIRNATY von Biontech / Pfizer immunisiert worden waren. Insgesamt werteten die Autoren SARS-CoV-2-IgG-Titer von 129 Müttern und 114 Neugeborenen aus. Dazu wurde innerhalb von 30 Minuten nach der Geburt Nabelschnurblut entnommen. Die werdenden Mütter hatten die zweite Impfdosis im Schnitt in der 25. Schwangerschaftswoche erhalten. Danach vergingen im Mittel weitere 14 Wochen bis zur Geburt. Die Antikörper-

tests aller Mütter und Kinder waren positiv. Die Autoren stellten eine positive Korrelation zwischen Antikörper-Titern von Müttern und Kindern fest. Die Titer bei Neugeborenen fielen dabei etwa 2,6-mal höher aus als die ihrer Mütter. Je älter die Teilnehmerinnen der Studie waren, desto niedriger waren sowohl ihre IgG-Spiegel, als auch die Spiegel ihres Nachwuchses. Jedes zusätzliche Lebensjahr führte zu einer Reduktion um etwa 4 %. Antikörperspiegel bei der Geburt waren höher, je später die zweite Impfdosis verabreicht wurde. Jede zusätzliche Schwangerschaftswoche sorgte für einen rund 10 % höheren Spiegel bei Müttern und Neugeborenen. Eine Korrelation zwischen Antikörper-Titern und Nebenwirkungen des Impfstoffes, Zeitpunkt der Geburt oder Geburtsgewicht des Neugeborenen beobachteten die Wissenschaftler nicht. Ein möglicher, die Ergebnisse verzerrender Faktor, können abgelaufene COVID-19-Erkrankungen sein. Zwar waren Frauen mit einer zuvor diagnostizierten COVID-19 von der Studie ausgeschlossen. Asymptomatische oder milde, nicht diagnostizierte, Infektionen könnten jedoch übersehen worden sein. Da die meisten Teilnehmerinnen während des zweiten Trimesters der Schwangerschaft ihre Impfung erhielten, lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen keine Aussagen über Vor- oder Nachteile einer Impfung während des ersten oder dritten Trimesters ableiten.

www.mhp-medien.de

INFEKTIO LETTER

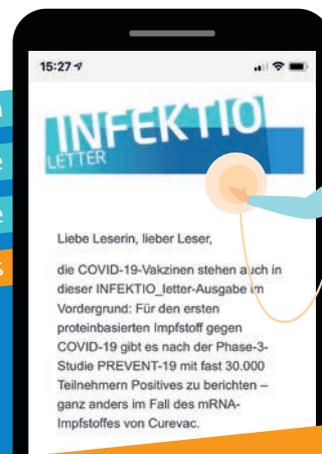
Fachlich geprüfte Informationen
zu Covid-19, Impfstoffen und
Resistenzen allgemein?
Regelmäßig und ohne googeln?
Kein Problem mit **INFEKTIO_letter**.
Der Newsletter für Infektionstherapie.

+ zuverlässiges Fachwissen

+ optimiert für Ihr Smartphone

+ alle 14 Tage

+ aktuell noch kostenlos



Abonnieren Sie den
INFEKTIO_letter direkt über
www.bit.ly/INFEKTIO_letter
Oder scannen, Sie den QR-Code:



FOLGERUNG DER AUTOREN: Frauen, die während des zweiten Trimesters einer Schwangerschaft mit dem mRNA-Impfstoff COMIRNATY gegen SARS-CoV-2 geimpft wurden, übertrugen die gebildeten Antikörper auf den Fötus. Bei der Geburt waren die Antikörpertiter der Neugeborenen um ein 2,6-faches höher als die der Mütter. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine SARS-CoV-2-Impfung für schwangere Frauen – wie in den meisten Ländern bereits empfohlen – sinnvoll ist.

Kugelman N et al.
JAMA Pediatr. 2021 Dec 21 (online ahead of print)

ATEMWEGSINFEKTIONEN

■ Amoxicillin nicht wirksamer als Placebo bei Kindern mit unkomplizierten Atemwegsinfekten

Antibiotikaresistente Erreger bereiten weltweit zunehmende Probleme. Selbst manche Infektion durch einen an sich unproblematischen Erreger lässt sich mit Antibiotika kaum noch behandeln. Die oft leichtfertige Verschreibungspraxis trägt zu dieser Situation bei. Mediziner in Großbritannien haben nun eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie publiziert, in der sie die Hypothese untersuchten, dass eine Amoxicillin-Gabe die Dauer der Symptome bei Kindern mit Infektionen der unteren Atemwege verkürzen kann. In Großbritannien werden jährlich etwa zwei Millionen Antibiotikaverschreibungen für Kinder mit Atemwegsinfektionen ausgestellt.

In die Studie wurden Kinder zwischen sechs Monaten und 12 Jahren eingeschlossen (n = 221 Amoxicillin, n = 211 Placebo), die zwischen Ende 2016 und Anfang 2020 mit einer Infektion der unteren Atemwege in Behandlung waren. Alle Erkrankungen wurden als unkompliziert mit mittelstarken Symptomen (vor allem Husten) eingestuft. Von 73 % der Patienten standen vollständige Daten zur Auswertung zur Verfügung. Teilnehmer der Interventionsgruppe bekamen für sieben Tage 50 mg/kg Amoxicillin pro Tag, verteilt auf drei Dosen. Amoxicillin gilt als erste Wahl bei Infektionen der unteren Atemwege und sollte wirksam gegen die meisten in Frage kommenden Erreger sein. In einem täglich zu führenden Tagebuch protokollierten die Eltern für

bis zu 28 Tage die Symptome. Die mittlere Dauer der Symptome unterschied sich kaum zwischen beiden Gruppen. Während die Beschwerden in der Amoxicillin-Gruppe im Durchschnitt nach fünf Tagen (4 - 11) abklangen, dauerten sie in der Placebo-Gruppe sechs Tage (4 - 15) an. Die Autoren werteten die Daten außerdem nach fünf klinischen Untergruppen aus (Patienten mit thorakalen Schmerzen, Fieber, ärztliche Einschätzung des Befindens, Auswurf oder thorakale Rasselgeräusche, Kurzatmigkeit). Für keine dieser Untergruppen ergab sich eine signifikant verkürzte Symptombdauer. Sowohl in der Placebo- als auch in der Amoxicillin-Gruppe mussten vier bzw. fünf der Patienten (2 %) im Krankenhaus behandelt werden. Mit neuen bzw. sich verschlechternden Symptomen kehrten 38 % der Placebo-Gruppe und 30 % der Amoxicillin-Gruppe zu einem späteren Zeitpunkt zum behandelnden Arzt zurück. Insgesamt klagten 34 % der Placebo-Gruppe und 38 % der Amoxicillin-Gruppe über Nebenwirkungen der Behandlung, wie Diarrhö, Übelkeit oder Hautausschlag.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie zeigte sich, dass Symptome einer unkomplizierten Infektion der unteren Atemwege bei Kindern durch die Gabe von Amoxicillin nicht wirksamer gelindert werden als durch ein Placebo. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Verbreitung antibiotikaresistenter Erreger empfehlen sie daher in den meisten Fällen eines unkomplizierten Infekts der Atemwege auf die Gabe von Antibiotika zu verzichten, falls kein Verdacht auf eine Pneumonie besteht.

Little P et al.
Lancet. 2021;398:1417-1426

CEPHALOSPORINE

■ Cefiderocol - neue Studien mit dem Siderophor-Cephalosporin

Cefiderocol besitzt antibakterielle Aktivität gegen alle von der WHO als besondere Problemkeime deklarierten gramnegativen Erreger. Hierzu gehören Carbapenem-resistente *Enterobacterales* und Carbapenem-resistente *Nonfermenter* wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. Es besteht außerdem eine Wirksamkeit

gegen die aufgrund vieler intrinsischer Resistenzen ebenfalls schwer zu therapierenden Spezies *Stenotrophomonas maltophilia* und *Achromobacter spp.* (s. www.infektio.de, Rubrik: Antiinfektiva, Neueinführungen). Eine Untersuchung von gramnegativen Bakterien aus deutschen Kliniken, die zwischen 2013 und 2018 isoliert worden waren, bestätigte die hohe *In-vitro*-Aktivität im gramnegativen Bereich. Unter den mehr als 2.200 Proben waren 211 Carbapenem-resistente Isolate. Die Aktivität von Cefiderocol gegen *Enterobacterales* entsprach der von Ceftazidim plus Avibactam und der von Colistin, während die Kombination aus Ceftolozan plus Tazobactam eine etwas geringere Aktivität aufwies. Gegen *Nonfermenter* waren Cefiderocol und Colistin aktiver als die beiden Cephalosporin-Kombinationen Ceftazidim plus Avibactam und Ceftolozan plus Tazobactam.¹

Zusätzlicher neuer Wirkmechanismus: bakterieller Eisentransport

Zwei Eigenschaften tragen zu der bemerkenswerten antibakteriellen Aktivität des Cefiderocol bei. Erstens besteht eine hohe Stabilität gegen alle klinisch relevanten Beta-Laktamasen, einschließlich der Carbapenemasen. Cefiderocol ist stabil gegenüber der Serin-Carbapenemase OXA-48, die beispielsweise nicht durch die Carbapenemase-Inhibitoren Relebactam oder Vaborbactam gehemmt wird. Es besteht auch eine Stabilität gegenüber Metallo-Carbapenemasen (MBL) wie VIM, NDM und IMP, die durch keinen der derzeit verfügbaren Inhibitoren gehemmt werden. Zweitens benutzt das Siderophor-Cephalosporin zusätzlich einen besonderen Eintrittsmechanismus über Eisentransporter in die Bakterienzelle. Dadurch können mehrere Resistenzmechanismen überwunden werden (Effluxpumpen-Hochregulation und Porinkanal-Veränderungen), was sich in einer hohen *In-vitro*-Aktivität bei multiresistenten gramnegativen Erregern zeigt. Wie bei jedem Antibiotikum ist jedoch auch bei Cefiderocol mit einer Resistenzentwicklung im Laufe der Zeit zu rechnen. Die Expression der Metallo- β -Laktamase NDM ist mit erhöhten minimalen Hemmkonzentrationen verbunden. Durch Mutationen in den Beta-Laktamasen oder TonB-Rezeptoren kann die Aktivität reduziert werden. TonB-Rezeptoren sind in der

äußeren Membran gramnegativer Bakterien vorhanden. Zusammen mit dem TonB-ExxB-ExbD-Komplex in der Zytoplasmamembran sorgen sie für die Aufnahme des Cefiderocol in die Bakterienzelle. Es konnte gezeigt werden, dass bereits geringe Veränderungen in diesen Proteinen zu einer Abnahme der Empfindlichkeit bei *A. baumannii* führen können.²

Klinische Studien

Cefiderocol wurde im April 2020 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bei Erwachsenen zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger zugelassen, wenn nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die Zulassung ist unabhängig vom Fokus der Infektion (z.B. Pneumonie, intra-abdominelle Infektionen etc.) und basiert im Wesentlichen auf klinischen Studien, in denen Patienten mit einer komplizierten Harnwegsinfektion im Vergleich zu Imipenem (APEKS-cUTI) oder mit einer nosokomialen Pneumonie (HAP, VAP, HCAP) im Vergleich zu Meropenem behandelt wurden (APEKS-NP). Cefiderocol erwies sich in beiden Studien als nicht unterlegen.^{3,4} CREDIBLE-CR ist eine offene Studie bei kritisch kranken Patienten mit schwerer nosokomialer Pneumonie, cUTI

oder Sepsis durch Carbapenem-resistente (CR) gramnegative Erreger. Die Patienten wurden in dieser Studie zur gezielten Therapie der CR-Erreger entweder mit Cefiderocol oder der besten verfügbaren Therapie (BAT = Best Available Therapy) behandelt. Die klinische Heilung sieben Tage nach Therapieende (primäres Zielkriterium) lag bei 53 % in der Cefiderocol-Gruppe und bei 50 % in der BAT-Gruppe. Da in der Vergleichsgruppe nur 49 Patienten behandelt wurden, sollten die Ergebnisse kritisch bewertet werden. Insbesondere, wenn es um Subgruppen geht, ist eine detaillierte statistische Auswertung problematisch.⁵

Allerdings fiel eine nicht-signifikante Erhöhung der Letalität unter Cefiderocol auf. 34 (34 %) von 101 Patienten, die Cefiderocol erhielten, und neun (18 %) von 49 Patienten, die die beste verfügbare Therapie erhielten, starben bis zum Ende der Studie; bei einem dieser Todesfälle (in der BAT-Gruppe) wurde ein Zusammenhang mit der Therapie gesehen. Diese Letalitätserhöhung ist bislang nicht ganz verstanden, es wird ein Zusammenhang mit dem hohen Anteil an Patienten mit einer Infektion durch *A. baumannii* diskutiert. Allerdings wurden in der CREDIBLE-CR-Studie bei der Randomisierung Ungleichgewichte bei einigen demo-

grafischen Parametern und Patienten-faktoren für Patienten mit *A. baumannii*-Infektionen festgestellt

Der Einsatz von Cefiderocol im klinischen Alltag wurde mittlerweile vielfach dokumentiert. Im Rahmen einer multizentrischen Beobachtungsstudie bei 107 Intensivpatienten mit schweren COVID-19-Infektionen, bei denen darüber hinaus eine Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*-Infektion (CR-Ab) diagnostiziert wurde, erhielten 42 Patienten eine Cefiderocol-Monotherapie im Vergleich zu Colistin als Teil einer Kombinationstherapie (82 %). Die 28-Tage-Gesamtmortalität lag bei 57 %, ohne Unterschiede zwischen den Gruppen (Cefiderocol 55 % gegenüber Colistin 58 %, $P = 0,70$). In der multivariablen Analyse war der SOFA-Score der unabhängige Risikofaktor für die Sterblichkeit (HR 1,24, 95 % CI 1,15 - 1,38, $P < 0,001$).⁶

Cefiderocol und Eisenstoffwechsel des Patienten

Cefiderocol war in den Studien gut verträglich. Da sich seine chemische Struktur von anderen Cephalosporinen durch eine eisenbindende Gruppe unterscheidet, stellt sich die Frage, ob der Eisenhaushalt des Menschen durch die Therapie beeinflusst werden könnte. Die Teilnehmer an der APEKS-NP-Stu-

Impressum

Gründungsherausgeber

Prof. Dr. med. Hartmut Lode

Herausgeber

Univ.-Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz, Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Petra Gastmeier, Berlin;
Prof. Dr. med. Winfried Kern, Freiburg;
Prof. Dr. Michael Kresken, Bonn; PD
Dr. med. Sebastian Ott, Basel;
Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin;
Prof. Dr. med. Günter Weiss, Innsbruck;
Prof. Dr. med. Tobias Welte, Hannover

Mitteilungsorgan

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Redaktion

Univ.-Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz, Jena;
Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann (v.i.S.d.P.), Berlin,
E-Mail: redaktion@infektio.de; Rita Schoeller-
Wiley (Fachärztin), Berlin; Prof. Dr. med. Ralf-
Peter Vonberg, Hannover; Ulrich Schreiber,
M.Sc., Münster; Dr. rer. nat. Anna Sonnenburg
(Assistenz), Berlin

Anzeigen

Thomas Müller, Tel.: +49 (0) 611 50593-32,
E-Mail: anzeigen@infektio.de

Anzeigenpreisliste

Nr. 44/2022

Abonentenservice

Jennifer Husslein,
Tel.: +49 (0) 611/ 505 93-39, Fax: -79,
E-Mail: jennifer.husslein@mhp-medien.de

Verlag

mhp Verlag GmbH, Kreuzberger Ring 46,
D-65205 Wiesbaden, Tel.: +49 (0) 611/505 93-
31, Fax: -79, E-Mail: info@mhp-medien.de,
Geschäftsführer Detlef Koenig

Druck

Druckerei Laub GmbH & Co. KG,
Brühlweg 28, D-74834 Elztal-Dallau

Layout

Gute Botschafter GmbH, Haltern am See

Mitteilungsorgan:

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

Erscheinungsweise

Zweimonatlich

Jahresabonnement

Einzelpersonen 51,90 EUR; Studenten/Pensio-
näre 38,32 EUR; Firmen/Institutionen 111,90
EUR. Das Abonnement verlängert sich jeweils
um ein Kalenderjahr, sofern nicht eine Abbe-
stellung bis zum 30.09. des laufenden Jahres
erfolgt ist.

Weitere Informationen finden Sie unter
www.infektio.de und
www.mhp-medien.de.

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Pub-
likation 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 zusammen-
gestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden,
übernehmen weder die Verfasser, der Heraus-
geber, die Angestellten oder ihre Vertreter die
Verantwortung dafür, dass die Informationen
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.

© mhp Verlag GmbH 2022.

Vermeiden Sie unnötige Gesundheitsrisiken!

Mit diesem Ratgeber finden Sie Tipps und Antworten auf alltägliche Fragen zu Hygiene und Gesundheit.



Warum ist Impfen sinnvoll?

Wie können Ansteckungen leicht vermieden werden?

Worauf kann ich unterwegs achten, um mich und meine Mitmenschen zu schützen?

Welche Probleme kann es bei Hygiene-Artikeln geben?

Diese und noch viele weitere Fragen beantworten Peter Lücke und Manuel Döhla leicht und unkompliziert.

**JETZT
FÜR NUR
24,80 €**

**JETZT BESTELLEN unter www.mhp-medien.de
und VERSANDKOSTENFREIE LIEFERUNG sichern!**

Oder telefonisch unter 0611 5059331.
ISBN 978-3-88681-174-8, 160 Seiten, DIN A5, Softcover

die wurden in dieser Hinsicht genauer untersucht. Sie hatten entweder dreimal täglich 2 g Cefiderocol oder Meropenem erhalten. In umfangreichen Laboruntersuchungen wurde die Eisenhomöostase überprüft. Die Konzentrationen von Hepcidin und Eisen sowie die Gesamtbindungskapazität für Eisen und Sättigung des Transferrins wurden bestimmt. Sie wurden zu Beginn der Therapie und bei der abschließenden Beurteilung des Therapieerfolgs gemessen. Niedrige Eisenspiegel lagen bereits zu Beginn der Therapie bei den meisten Studienteilnehmern in beiden Gruppen vor (79,1 % und 83,3 %). Als eine Ursache für diesen Befund kann der infektionsbedingte Anstieg des Hepcidins angenommen werden, das eine entscheidende Rolle beim infektionsbedingten Abfall der Eisenkonzentrationen spielt. Das in der Leber gebildete Peptidhormon wird als Folge erhöhter Konzentrationen von inflammatorischen Substanzen, wie IL-6, vermehrt bereitgestellt. Die Veränderungen der untersuchten Parameter im Laufe der Studie waren in beiden Gruppen ähnlich. Die Rate an Anämiebedingten unerwünschten Ereignissen lag in beiden Gruppen bei etwa 18 %. Insgesamt erhielten 37 Patienten im Cefiderocolarm und 27 im Meropenemarm der Studie eine Bluttransfusion und / oder Eisen.⁷

ZUSAMMENFASSUNG: Das Siderophor-Cephalosporin Cefiderocol besitzt ein breites antibakterielles Spektrum gegen gramnegative Bakterien, einschließlich Carbapenem-resistente Erreger. Das Beta-Laktamase-feste Antibiotikum gelangt über bakterielle Eisentransportproteine, wie z.B. TonB, in den periplasmatischen Raum. Durch Mutationen in Beta-Laktamasen und in den Eisentransportproteinen sind Resistenzentwicklungen möglich. Die Verträglichkeit von Cefiderocol in den klinischen Studien war gut. Eine gezielte Auswertung von Parametern der Eisenhomöostase zeigte keine wesentlichen Veränderungen durch die Behandlung mit Cefiderocol oder Meropenem in der APEK-NP Studie. Die Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen, dass Cefiderocol eine vielversprechende Behandlungsoption für schwere Infektionen durch multiresistente, insbesondere Carbapenem-resistente, gramnegative Bakterien ist, wenn nur

begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Die zitierte Literatur finden Sie unter <https://www.infektio.de/übersichtsartikel-mit-literaturangaben/>



TUBERKULOSE

■ Rifampicin reduziert Moxifloxacin Spiegel bei Tuberkulosepatienten

Jedes Jahr infizieren sich rund 10 Millionen Menschen weltweit mit Tuberkulose und etwa 1,4 Millionen versterben. Aus verschiedenen Gründen wirkt die in den Leitlinien empfohlene Kombinationstherapie aus Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol bei etwa 15 % der Infizierten nicht im gewünschten Maße. Ein Faktor dabei ist die Entwicklung von Resistenzen gegenüber den Wirkstoffen. Weltweit am häufigsten beobachtet wird eine Resistenz von Tuberkulosebakterien gegenüber Isoniazid. Die WHO empfiehlt daher als Alternative ein Fluorchinolon (z.B. Levofloxacin oder Moxifloxacin). Zumindest für Moxifloxacin (MFX) ist aber bekannt, dass die gleichzeitige Gabe von Rifampicin dessen Pharmakokinetik beeinflussen kann. Rifampicin induziert Phase-II-Enzyme wie UDP-Glucuronosyltransferase und Sulfotransferase, die am Metabolismus von Moxifloxacin beteiligt sind, sowie PGP-Transporter, die für den Efflux von Fremdstoffen verantwortlich sind. Wissenschaftler der Universität Groningen haben untersucht, ob bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin und Moxifloxacin ausreichend hohe Spiegel des Fluorchinolons erreicht werden können. In einer retrospektiven Studie untersuchten sie zwei Patientengruppen mit Lungentuberkulose, für die aus verschiedenen Gründen (Unverträglichkeit, Resistenz) eine Therapie mit Isoniazid bzw. Rifampicin nicht in Frage kam. Die meisten Studienteilnehmer waren vorher nicht medikamentös behandelt worden. Eine Gruppe (n = 31) erhielt eine Kombination aus Moxifloxacin und Rifampicin (MFX + RIF), die andere Gruppe erhielt nur Moxifloxacin (MFX). Die mittlere Moxifloxacin-Dosis beider Gruppen betrug etwa

6,5 mg/kg. Die Moxifloxacin-Dosis gilt als optimal, wenn der Quotient aus dem AUC-Wert der nicht an Protein gebundenen Substanz und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) – abgekürzt $fAUC_{0-24h} / MHK$ – größer als 53 ist. Alternativ kann auch die AUC der gesamten Substanzmenge eingesetzt werden. AUC_{0-24h} / MHK sollte dann größer als 100 sein. Das geometrische Mittel der Moxifloxacin- AUC_{0-24h} fiel in der MFX+RIF-Gruppe signifikant niedriger aus als in der MFX-Gruppe. Gleichzeitig war auch die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) signifikant niedriger als in der MFX-Gruppe. In der MFX+RIF-Gruppe erreichten 65 % der Patienten das angestrebte Verhältnis von AUC_{0-24h} zu MHK, in der MFX-Gruppe waren es 78 %. Diese Werte waren nach üblichen statistischen Kriterien nicht signifikant unterschiedlich. Die Exposition gegenüber Moxifloxacin war bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin jedoch um 39 % reduziert. Um diesen signifikanten Unterschied zu kompensieren, könnte eine erhöhte Moxifloxacin-Dosis notwendig sein.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Resistenzen und Unverträglichkeiten bei Patienten mit Lungentuberkulose können eine Alternative zur Standardtherapie notwendig machen. Eine Kombination aus Rifampicin, Moxifloxacin und anderen Wirkstoffen kommt in Frage. Dabei muss beachtet werden, dass Rifampicin Phase-II-Enzyme und Efflux-Transporter induziert und so die Moxifloxacin-Konzentrationen reduziert. Dies könnte prinzipiell durch Erhöhung der Moxifloxacin-Dosis kompensiert werden. Da für Moxifloxacin jedoch nur die 400 mg Fixdosis zugelassen ist und als wesentliche Nebenwirkung eine QT-Verlängerung auftreten kann, sollte eine solche Dosiserhöhung durch Spiegelmessungen abgesichert werden.

Vogensen VB et al.
Antimicrob Agents Chemother
2021;AAC0182921

INFEKTIONS THERAPIE

Keine verstaubten Zeitschriftenberge mehr, und trotzdem ist alles da!

➤ Bestellen Sie Ihr **ePaper-Abo** und Sie haben **sofort Zugriff auf 7 Jahre INFEKTIONSTHERAPIE**.

- + Auch unterwegs.
- + Für weniger Geld.
- + Kein Warten auf die Post.
- + Super geeignet für wissenschaftliches Arbeiten: Markieren und zitieren Sie die Textpassagen, die Sie benötigen.

Unterstützen Sie Ihre Mitarbeiter mit eigenen ePaper-Abos. Auch IP-gesteuert. Sprechen Sie uns an: vertrieb@mhp-medien.de

Bestellen Sie Ihr ePaper-Abo noch heute! Einfach über www.bit.ly/zfi-ePaper oder den QR-Code scannen:

