

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Mai/Juni 2015 - 36. Jahrg.

Übersicht

Antibiotikatherapie von MRSA-Infektionen

Die Ausbreitung multiresistenter Bakterien als Krankheitserreger wird seit langem in Fachkreisen und zunehmend auch in Laienmedien diskutiert. Häufig werden dabei die Begriffe „Multiresistenz“ und „nicht mehr behandelbar“ verwechselt bzw. falsch verwendet. Von den etwa 500.000 nosokomialen Infektionen, die jährlich in Deutschland auftreten, werden ca. 6%, also 30.000, durch multiresistente Erreger hervorgerufen; davon werden etwa 1.500 Infektionen durch Erreger verursacht, die gegenüber fast allen verfügbaren Antibiotika resistent sind.¹ Dabei handelt es sich überwiegend um 4MRGN, also um multiresistente gramnegative Bakterien, die gegen vier Antibiotikaklassen einschließlich Carbapenemen resistent sind. Leider ist derzeit keine Entwicklung abzusehen, die zu einem besseren Angebot von Antibiotika gegen derartige Erreger führen würde. Auf die Bedeutung dieser Entwicklung hatten wir in der ZCT bereits mehrfach hingewiesen [vgl. ZCT 2013; 34(2):11-15, PDF-Datei online].

Anders stellt sich die Situation bei den grampositiven Erregern dar. Etwa 65.000 der 500.000 nosokomialen Infektionen pro Jahr werden durch *S. aureus* hervorgerufen (s. www.zct-berlin.de, Rubrik „Wichtige Erreger in Klinik und Praxis“). Nach den Daten des Robert Koch-Institutes sind etwa 17% dieser Stämme Methicillin-resistent (MRSA), was einer Multiresistenz gleichkommt. Zur Behandlung einer Infektion durch MRSA sind in den vergangenen Jahren zahlreiche Antibiotika entwickelt worden.² Dabei können die heute verfügbaren Substanzen eingeteilt werden in solche die für MRSA-verursachte Pneumonien in Frage kommen und solche, die dafür nicht zugelassen sind.^{3,4}

MRSA-wirksame Antibiotika zur Behandlung von Infektionen der Haut und anderer Lokalisation

Daptomycin (CUBICIN) steht bereits seit

Inhalt

3/2015

Übersicht

– Therapie von MRSA-Infektionen Seite 21-24

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (2)

– Probleme bei Atemwegsinfektionen Seite 23

Neueinführungen

– Ceftobiprol Seite 24-25
 – Dasabuvir Seite 25-26
 – Ombitasvir plus Paritaprevir Seite 26-28

Vakzination

– CAPiTA – erste Doppelblindstudie zur Pneumokokkenimpfung Seite 28

Resistenz

– Reisediarrhö und Kolonisation mit resistenten Enterobakterien Seite 28-29
 – Azol-Resistenz bei Aspergillen Spezies Seite 29
 – Resistenzprobleme bei Prostatabiopsien Seite 29
 – Neue Wege zur Entdeckung innovativer Antibiotika Seite 29-30

ZCT Aktuell

– Neue Internetseite mit QR-Code Seite 30

2006 zur Behandlung von Infektionen durch grampositive Erreger, einschließlich MRSA, zur Verfügung. Da es in der Lunge durch Surfactant inaktiviert wird und sich in der klinischen Prüfung als nicht ausreichend wirksam bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie erwies, kann es bei pulmonalen Infektionen nicht angewandt werden. Es hat sich jedoch in den letzten zehn Jahren bei Haut- und Weichgewebsinfektionen, ebenso wie bei Bakteriämien und Endokarditis bewährt. In den vergangenen Monaten sind weitere neue Antibiotika mit hoher Aktivität gegen MRSA eingeführt worden. Einige dieser innovativen Substanzen sind ebenfalls nur zur Behandlung von akuten Haut- und Weichgewebsinfektionen zugelassen, wie zum Beispiel die Glykopeptide Oritavancin (ORBACTIV) oder Dalbavancin (XYDALBA). Die Therapie von schweren Hautinfektionen ist durch diese neuen Arzneimittel verbessert worden. Vor

allem durch ihre lange Halbwertszeit ermöglichen sie neue Behandlungskonzepte, wie zum Beispiel die Verabreichung in Form einer Einmaltherapie [vgl. ZCT 2014; 35(6):59].

Das MRSA-wirksame Cephalosporin Cefcarolin (ZINFORO) ist ebenfalls zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen zugelassen (s. u.).

Von Interesse ist auch das Oxazolidinon-Derivat Tedizolid (SIVEXTRO). Im Vergleich mit Linezolid besteht eine höhere *in vitro*-Aktivität gegen MRSA, einschließlich der Linezolid-resistenten Stämme mit dem *cfr*-Gen. Es war bei akuten Haut- und Weichgewebsinfektionen in einer Dosierung von 1 x tgl. 200 mg gleich gut wirksam wie Linezolid in einer Dosierung von 2 x tgl. 600 mg. Der Therapieerfolg lag in beiden Gruppen bei etwa 80%, obwohl Tedizolid nur sechs Tage, Linezolid jedoch

Tabelle: Eigenschaften der Antibiotika zur Behandlung einer MRSA-verursachten Pneumonie

Antibiotikum	Gruppe	Wirkungsmechanismus	Bakterizidie	MHK (MRSA)	Dosierung	Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz	Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (z. B.)
Vancomycin (div. Generika)	Glykopeptid	Zellwandsynthese	ja	≤ 2 mg/l*	i.v. 2 (-3) x tgl. 15 (-20) mg/kg**	ja	DRESS Syndrom [#] , Nephro-, Neuro-, Ototoxizität, Thrombozytopenie
Teicoplanin (TARGOCID)	Glykopeptid	Zellwandsynthese	ja	≤ 2 mg/l	i.v. 3–5 Infusionen mit 6–12 mg/kg im Abstand von 12 Std., dann alle 24 Std.	ja	Exanthem, Neutropenie, Nephro-, Ototoxizität
Telavancin (VIBATIV)	Lipoglykopeptid	Zellwandsynthese; Zellmembranschädigung	ja	≤ 1 mg/l	i.v. 1 x tgl. 10 mg/kg	ja	Nephrotoxizität, QT-Verlängerung, anaphylaktische Reaktionen
Linezolid (ZYVOXID)	Oxazolidinon	Proteinsynthese	nein	≤ 2 mg/l	i.v./ p.o. 2 x tgl. 600 mg	nein	Laktatazidose, Myelosuppression, periphere und optische Neuropathie; Serotonin-Syndrom
Ceftarolin (ZINFORO)	Cephalosporin	Zellwandsynthese	ja	≤ 2 mg/l	i.v. 2 x tgl. 600 mg	ja	Allergie, hämolytische Anämie
Ceftobiprol (ZEVTERA)	Cephalosporin	Zellwandsynthese	ja	≤ 2 mg/l	i.v. 3 x tgl. 500 mg	ja	Allergie

* Stämme mit reduzierter Empfindlichkeit (MHK 1,5 bis 2 mg/l) werden zunehmend nachgewiesen

mod. nach PEYRANI und RAMIREZ, 2015 [4]

** initial kann eine höhere Dosierung von 25–30 mg/kg verabreicht werden; die Talspiegel sollten bei 15–20 mg/l liegen.

DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

zehn Tage verabreicht wurde. Zudem war die Verträglichkeit von Tedizolid besser: sowohl gastrointestinale Störungen als auch hämatologische Abweichungen traten seltener auf.⁵ Auch die Zulassung von Tedizolid beschränkt sich derzeit noch auf Haut- und Weichgewebsinfektionen und unterscheidet sich damit von dem bisher einzig verfügbaren Oxazolidinon Linezolid (ZYVOXID).

Neben diesen innovativen Arzneimitteln können bei unkomplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen auch die bereits lange bekannten Therapeutika Cotrimoxazol (diverse Generika) und Clindamycin (diverse Generika) angewandt werden. Eine Doppelblindstudie wurde in den USA in Regionen durchgeführt, in denen cMRSA (community acquired MRSA) endemisch ist. Mehr als 500 ambulante Patienten mit den Diagnosen Abszess oder Weichgewebsinfektionen (cellulitis) wurden entweder mit Clindamycin oder Cotrimoxazol behandelt. Bei Patienten mit Abszess wurden vor Beginn der Arzneimitteltherapie die notwendigen chirurgischen Maßnahmen durchgeführt. Bei etwa 40% der Patienten wurde *S.aureus* als Verursacher nachgewiesen, die ganz überwiegend als MRSA identifiziert wurden. Bei der mikrobiologischen Untersuchung konnte nur ein Cotrimoxazol-resistenter MRSA nach-

gewiesen werden, etwa 12% der *S.aureus* Stämme erwiesen sich als Clindamycin-resistent. Trotzdem wurde eine etwa gleiche Heilungsrate von 89,5% (Clindamycin) und 88,2% (Cotrimoxazol) ermittelt. Auch die Verträglichkeit war in beiden Gruppen sehr ähnlich. Vorherrschend waren gastrointestinale Reaktionen und Hautveränderungen sowohl nach Clindamycin als auch nach Cotrimoxazol (Diarrhö: 9,7% vs. 10,1%; Erbrechen: 2,3% vs. 1,6%; Hautausschlag: 1,2% vs. 0,8%). Es muss kritisch angemerkt werden, dass (1) nach chirurgischer Versorgung eines Abszesses eine antibakteriell wirksame medikamentöse Therapie nicht zwingend erforderlich ist, wie andere Studien gezeigt haben, und dass (2) in dieser Studie Patienten mit schweren Infektionen und mit Grunderkrankungen nicht eingeschlossen waren.^{6,7}

MRSA-wirksame Antibiotika zur Behandlung von pulmonalen Infektionen

MRSA müssen bei nosokomialen Pneumonien als mögliche Erreger mit in Betracht gezogen werden, bei ambulant erworbenen Pneumonien sind sie dagegen sehr selten. Zu den klassischen Mitteln, die therapeutisch verwandt werden können, zählt Vancomycin (diverse Generika), als weitere Glykopeptide stehen Telavancin (VIBATIV)

und Teicoplanin (TARGOCID) zur Verfügung. Die Tabelle gibt einen Überblick über die MRSA-aktiven Antibiotika, die auch zur Behandlung von pulmonalen Infektionen durch MRSA und andere Erreger zugelassen sind.

Glykopeptide

Es liegen zwei Studien mit einem Vergleich der beiden Glykopeptide Vancomycin und Telavancin bei nosokomialer Pneumonie vor (ATTAIN-Studien). Bei mehr als der Hälfte der Patienten war MRSA der ursächliche Erreger. Die Heilungsraten lagen in diesen Doppelblindstudien bei etwa 80%. Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich bei Patienten mit einer mäßigen oder deutlichen Niereninsuffizienz: nur 61% (Vancomycin) bzw. 47% (Telavancin) der Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min lebten noch vier Wochen nach Studienbeginn. Bei Patienten ohne wesentliche Einschränkung der Nierenfunktion (ClCr >50 ml/min) bestanden keine entsprechenden Unterschiede.⁸

Teicoplanin ist ein weiteres Glykopeptid, das zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie zugelassen ist. Da es in den USA nicht vertrieben wird und international nicht so verbreitet ist, ist die Datenlage insgesamt schlechter als für Vancomycin. Im

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (2)

Diagnostische Probleme bei Atemwegsinfektionen

Infektionen der oberen und unteren Atemwege sind häufig und führen nicht selten zur Indikation einer antibiotischen Therapie. Im günstigsten Fall werden die Antibiotika nach den Vorschlägen von Leitlinien zu diesen Krankheitsbildern¹ verordnet. In einem jüngst erschienenen Artikel² wird die Effektivität einer antibiotischen Therapie bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) auf der Basis der niederländischen Leitlinien evaluiert. Nach den Ergebnissen der Studie sind Therapien mit (1) einem Betalaktam-Antibiotikum [Amoxicillin (diverse Generika), Amoxicillin-Clavulansäure (diverse Generika) oder Drittgenerations-Cephalosporin] oder (2) einem Betalaktam in Kombination mit einem Makrolid wie Azithromycin (ZITHROMAX u. a.), Erythromycin (diverse Generika) oder Clarithromycin (KLACID u. a.) oder (3) mit einem Fluorchinolon [Moxifloxacin (AVALOX u. a.) bzw. Levofloxacin (TAVANIC u. a.)] bei hospitalisierten Patienten außerhalb der Intensivstation hinsichtlich der 90-Tage-Letalität gleichwertig. Ein Blick in das Kapitel „Material und Methoden“ lässt erste Zweifel an der Validität der Studie aufkommen. Dort wird auf eine Publikation zum Studiendesign verwiesen³. In dieser Veröffentlichung wird ausdrücklich eine wesentliche Schwachstelle erwähnt. Den Autoren war das Problem der Saisonalität der potenziellen Erreger von Atemwegsinfektionen sehr wohl bewusst und wurde auch diskutiert; Eingang hat diese Diskussion aber nicht in die Interpretation der Ergebnisse in der endgültigen Veröffentlichung gefunden. Die antimikrobiellen Interventionstherapien sollen sich nach den 2005 erschienenen niederländischen Leitlinien⁴ richten. Bei einem Blick in diese Publikation fällt auf, dass in der Tabelle mit den Therapieangaben Moxifloxacin bzw. Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) plus Penicillin, nicht jedoch Levofloxacin empfohlen werden. Im Text wiederum werden Levofloxacin bzw. Moxifloxacin ohne Dosisangabe von Levofloxacin (500mg/d vs. 750mg/d?)⁵ gleichgesetzt. Inwieweit die Gleichsetzung beider Substanzen tatsächlich in Hinblick auf das mikrobiologische Spektrum (z.B. Wirksamkeit gegen *Mycoplasma pneumoniae*)⁶ gerechtfertigt ist, bleibt offen. Weiterhin stellt sich die Frage, ob die Gruppe der Betalaktam-Antibiotika nicht viel zu weit gefasst ist, um Rückschlüsse auf die klinische Effektivität zuzulassen. Letztlich muss vor einer

Übertragung der Studie auf andere epidemiologische Situationen z. B. in Deutschland, Italien oder Spanien gewarnt werden.

Studien, wie die von Postma et al.², scheinen für die Steuerung einer kalkulierten Therapie einer CAP notwendig, da routinemäßige mikrobiologische Untersuchungen vielfach, auch in Deutschland, nicht empfohlen werden, obwohl in den vergangenen Jahren eine Reihe von neu entdeckten viralen Erregern beschrieben wurden. Zusätzlich scheinen Ätiologie und Pathogenese der Infektionen des Respirationstraktes sehr viel komplexer zu sein als bei anderen Infektionen, wie z.B. einer Harnwegsinfektion. Möglicherweise triggern virale Erreger nachfolgende bakterielle Infektionen⁷. Dies ist vor allem bei Influenza A erforscht worden, nicht ohne Grund gibt es die Bakterienart *Haemophilus influenzae*, ein Erreger, der schon bei Patienten mit der „Spanischen Grippe“ 1919 bei besonders schwerem Verlauf einer Pneumonie isoliert wurde⁸. Weitere bei Influenza A-Infektionen im späteren Verlauf nachweisbare bakterielle Erreger sind *Streptococcus pneumoniae*^{9,10,11}, *Staphylococcus aureus* mit Produktion von β -Toxin, welches in der Lunge zu käsigem Einschmelzen führt¹², oder Streptokokken der Gruppe A¹³. Es existiert ebenfalls ein Zusammenhang zwischen RSV¹⁴ bzw. Rhinovirusinfektionen und *S. pneumoniae*¹⁵ bei Infektionen der Atemwege. Diese Koinzidenzen machen deutlich, dass auf diesem infektiologisch bedeutsamen Gebiet auch diagnostisch noch viele Aspekte zu klären sind. Es gilt Methoden zu etablieren, die für die tägliche Routine tauglich sind. Diese Methoden sollten sowohl eine frühzeitige Erkennung von durch bakterielle Superinfektionen gefährdete Patienten erlauben, als auch zu einer effektiven Therapiestrategie führen. Dies würde einen wesentlichen Fortschritt darstellen und Studien wie die eingangs erwähnte Arbeit überflüssig machen.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (2)“).

Vergleich zu Vancomycin ist es in höherem Ausmaß an Plasmaproteine gebunden (ca. 90%) und wird langsamer eliminiert; es weist eine etwa zehnfach längere Halbwertszeit auf, wodurch eine einmal tägliche Infusion möglich ist. Allerdings sind höhere Tagesdosen zu Beginn der Therapie zwingend erforderlich, um ausreichend hohe Spiegel zu erzielen. Laut Fachinfo TARGOCID sollten bei schweren Infektionen die Teicoplanin-Talspiegel 15 bis 30 mg/l betragen, wenn sie mittels HPLC bestimmt werden, oder 30 bis 40 mg/l, wenn sie mittels FPIA gemessen werden. Die Gewebegängigkeit der Glykopeptide ist nicht optimal.

Linezolid

Anders als die Glykopeptide besitzt Linezolid eine gute Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung. Damit besteht die Möglichkeit einer Sequenzialtherapie, bei der das Arzneimittel zunächst intravenös und

anschließend oral gegeben wird. Die veröffentlichten Studien zeigen im Vergleich zu Vancomycin entweder eine therapeutische Gleichwertigkeit der beiden Wirkstoffe oder eine Überlegenheit des Linezolid. In den internationalen Leitlinien wird bei HAP (*hospital acquired pneumonia*) heute entweder Vancomycin oder Linezolid empfohlen. Bei einer Pneumonie im Zusammenhang mit maschineller Beatmung (VAP, *ventilator-associated pneumonia*) wird jedoch in der Regel als Konsequenz der klinischen Studien Linezolid bevorzugt. Im Jahr 2012 wurde eine umfangreiche, vergleichende Doppelblindstudie der beiden Substanzen bei Patienten mit MRSA-Pneumonie veröffentlicht.⁹ Die Patienten erhielten zusätzlich zum Glykopeptid ein Antibiotikum mit Aktivität gegen gramnegative Erreger. Die Behandlung mit Linezolid war zu 58% erfolgreich und damit signifikant besser als mit Vancomycin 47% ($p = 0,04$). Nephrotoxische Wirkungen traten unter Vancomy-

cin bei etwa 18% der Patienten auf und waren damit mehr als doppelt so häufig wie in der Linezolid-Gruppe. Die Rate von hämatologischen Veränderungen war in beiden Gruppen sehr ähnlich. Die Gesamletalität zum Tag 60 der Studie (Linezolid 15,7%, Vancomycin 17,0%) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen [vgl. ZCT 2012; 33 (3):25-26].

MRSA-wirksame Cephalosporine

Zwei MRSA-wirksame Cephalosporine stehen heute für die Therapie zur Verfügung. Ceftarolin-Fosamil (ZINFORO) war das erste in Deutschland verfügbare β -Laktamantibiotikum, welches auch das PBP2a bei MRSA inaktiviert und eine gute Aktivität gegen diese und andere grampositive und gramnegative Erreger besitzt [vgl. ZCT 2012; 33(6):54-55]. Ceftarolin ist zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen zugelassen sowie

zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie. Der Vergleich bei ambulant erworbener Pneumonie erfolgte gegen Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.). Die Heilungsraten nach klinischen Kriterien lagen bei 84% (Ceftarolin) und 78% (Ceftriaxon). Die Studien geben keinen Hinweis auf eine mögliche Verwendung des Antibiotikums bei MRSA-verursachten Pneumonien, da Patienten mit einer MRSA-Infektion in diesen Studien nicht behandelt wurden. Derzeit werden unter www.clinicaltrials.gov insgesamt 36 Studien gelistet, in denen Ceftarolin untersucht wird - eine Studie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie ist jedoch nicht aufgeführt.

Ceftobiprol (ZEVTERA) ist ein weiteres Cephalosporin mit MRSA-Aktivität. Eine ausführliche Beschreibung der Eigenschaften des neuen Arzneimittels erfolgt an anderer Stelle in dieser Ausgabe der ZCT (siehe „Neueinführungen“). Leider sind auch für dieses Cephalosporin die klinischen Daten bei beatmeten Patienten mit einer Pneumonie nicht überzeugend. Im Vergleich zu einer Kombination aus Linezolid und Cef-tazidim (FORTUM u.a.) erwies es sich als unterlegen. Allerdings könnte die ungleiche Verteilung der Patienten in beiden Gruppen dazu beigetragen haben, dass das Ergebnis enttäuschend war. Weitere Studien sind also erforderlich, um eine optimale Therapie dieser Schwerkranken zu definieren.

ZUSAMMENFASSUNG: Zur Behandlung von Infektionen durch Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stehen derzeit mindestens zehn Antibiotika zur Verfügung. Bei unkomplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen kann die Gabe von Cotrimoxazol (diverse Generika) oder Clindamycin (diverse Generika) erwogen werden. Clindamycin-resistente Stämme sind jedoch häufig. Bei MRSA-Pneumonien können einige der verfügbaren Antibiotika nicht angewandt werden, weil sie nicht ausreichend wirksam sind oder bei pulmonalen Infektionen nicht klinisch geprüft wurden. Nach wie vor hat Vancomycin (diverse Generika) einen hohen Stellenwert bei diesen Infektionen. Linezolid (ZYVOXID) wird jedoch bei nosokomialen Pneumonien – insbesondere bei Beatmungs-assoziierten Pneumonien – bevorzugt angewandt. Die Datenlage für die beiden neuen Cephalosporine mit MRSA-Aktivität – Ceftarolin (ZINFORO) und Ceftobiprol (ZEVTERA) – gestattet keine Empfehlung bei MRSA-verursachten Pneumonien, da diese Antibiotika bisher nicht entsprechend geprüft wurden oder in den Studien nicht überzeugten. MRSA sind multiresistente Erreger, gegen die zahlreiche Antibiotika *in vitro* wirksam sind. Infektionen durch MRSA sind jedoch häufig schwer

behandelbare Infektionen und klinische Studien bei diesen Indikationen sind problematisch und in ihrem Ergebnis kaum voraussehbar. Die Ergebnisse der klinischen Studien mit den neuen Substanzen sind daher eher enttäuschend und weitere Untersuchungen notwendig. Entscheidend wird letztlich die Frage sein, ob sich der Zuwachs an Aktivität *in vitro* auch in einem Zuwachs an therapeutischer Wirksamkeit bei schwer zu behandelnden Infektionen ausdrückt.

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

Neueinführungen

Ceftobiprol – ein Cephalosporin mit MRSA-Aktivität

Sämtliche β -Laktamantibiotika, wie Penicilline, Cephalosporine und auch Carba-peneme, sind zur Therapie einer Infektion mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) ungeeignet. Diese lange Zeit gültige Regel gilt nicht mehr, seit mit Ceftarolin (ZINFORO) ein Cephalosporin mit MRSA-Aktivität zugelassen wurde (ZCT Heft 6/2012, www.zct-berlin.de, Antiinfektiva/Neueinführungen). Nun wird diese Arzneimittelgruppe mit Ceftobiprol (ZEVTERA) um ein weiteres Cephalosporin mit ähnlichen Eigenschaften vergrößert.¹ Nachdem im Jahr 2010 dem Zulassungsantrag bei der EMA nicht entsprochen worden war, erfolgte die Zulassung von ZEVTERA nun durch ein dezentralisiertes Verfahren.

Ceftobiprolmedocaril-Natrium ist ein wasserlösliches Prodrug, das im Blut des Patienten innerhalb kurzer Zeit (<1 Minute) durch Esterasen hydrolysiert wird, dabei wird der antibakteriell wirksame Stoff Ceftobiprol freigesetzt.

Antibakterielle Aktivität

Ceftobiprol wirkt bakterizid durch Bindung an Penicillin-bindende Proteine (PBP)

in grampositiven und -negativen Keimen. Zu den sensiblen Erregern gehören *Streptococcus pneumoniae*, sowie *Staphylococcus aureus*, einschließlich der Methicillin-resistenten Stämme (MRSA), weil die Substanz auch das *mecA*-Genprodukt PBP2a inhibiert. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und weitere gramnegative Keime wie *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae* oder Pseudomonaden sind ebenfalls empfindlich.

Ceftobiprol ist nicht stabil gegen Carba-penemase-produzierende oder ESBL (*extended spectrum betalactamases*)-bildende Bakterien. In der Tabelle 1 werden einige minimale Hemmkonzentrationen (MHK₉₀-Werte) der beiden MRSA-wirksamen Cephalosporine gegenübergestellt.

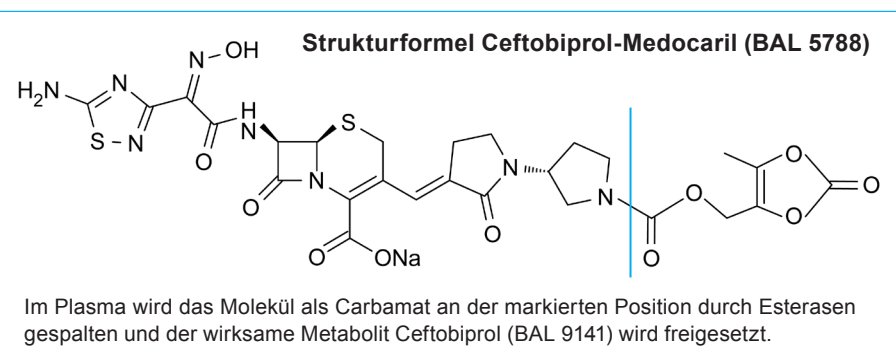
Tabelle 1: Antibakterielle Aktivität von Ceftobiprol²

Erreger	Ceftarolin MHK ₉₀ (mg/l)	Ceftobiprol MHK ₉₀ (mg/l)
<i>S. aureus</i> (MSSA)	0,25	0,5
<i>S. aureus</i> (MRSA)	1,0	2,0
<i>S. pneumoniae</i>	≤0,03	≤0,03
<i>E. faecalis</i>	8,0	1,0
<i>E. faecium</i>	>64	>64
<i>E. coli</i>	0,5	≤0,06
<i>K. pneumoniae</i>	0,5	0,12
<i>E. cloacae</i>	32	0,25
<i>P. aeruginosa</i>	>64	16
<i>S. maltophilia</i>	>64	>64
<i>A. baumannii</i>	64	16
<i>H. influenzae</i>	≤0,06	≤0,06

Bei Ceftobiprol, ebenso wie bei anderen β -Laktamantibiotika, stellt die Zeitdauer der Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers den wichtigsten pharmakologischen Index für einen Therapieerfolg dar.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Ceftobiprol-Medocaril wird üblicherweise in Dosen von 500 mg alle acht Stunden über



jeweils zwei Stunden intravenös infundiert. In der Tabelle 2 werden einige pharmakokinetische Daten zusammengefasst, die bei gesunden Probanden am fünften Tag nach jeweils dreimal täglicher Infusion erhoben wurden.

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von Ceftriaxon nach Mehrfachgabe³

Parameter	Mittelwert
C _{max} (mg/l)	33,0
AUC ₀₋₈ (mg/l x h)	102
Verteilungsvolumen (l)	15,5
Plasmaproteinbindung (%)	16
Renale Elimination (% un verändert)	77,5*
t _{1/2} (h)	3,3
CL _{SS} (l/h)	4,98

* nach einer Einzeldosis von 500 mg

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend unverändert renal, nur etwa 5% einer Dosis werden in Form eines Metaboliten mit offenem β-Laktamring im Urin gefunden.

Therapeutische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Cephalosporins wurde in mehreren kontrollierten Phase-III-Studien bei mehr als 1600 Patienten mit schwerer ambulant erworbener oder nosokomial erworbener Pneumonie und anderen Infektionen untersucht. Die Studien zeigten eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Vancomycin (diverse Handelsnamen) bei komplizierten Haut- und Weichgewebsinfektionen. In der Studie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie diente die Kombination aus Ceftriaxon (FORTUM u.a.; 3 x tgl. 2,0 g) und Linezolid (ZYVOXID; 2 x tgl. 600 mg) als Vergleich. Obwohl in beiden Studienarmen etwa 50% der Patienten erfolgreich behandelt wurden, war das Behandlungsergebnis bei den beatmeten Patienten mit Ceftriaxon weniger zufriedenstellend als in der Gruppe mit der Kombinationstherapie [23,5% (24/102) vs. 36,2% (38/105)]. Eine genauere Auswertung zeigte, dass in der Ceftriaxongruppe deutlich mehr Männer mit schweren Traumata behandelt worden waren, als in der Vergleichsgruppe (15/24 vs. 3/17). Da bei kritisch kranken, beatmeten Patienten mit einer Pneumonie (VAP, ventilator-associated pneumonia) oft niedrige Antibiotikakonzentrationen gemessen werden, kann vermutet werden, dass die Behandlung mit Ceftriaxon aufgrund der relativ niedrigen Dosierung und unterschiedlicher Gruppenverteilung der Patienten nicht überzeugend war.⁴

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen während der klinischen Prüfung waren gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Reaktionen an der Infusionsstelle, Überempfindlichkeit (Urtikaria, Juckreiz) sowie Geschmacksstörungen. Weniger häufig waren Blutbildveränderungen, wie zum Beispiel eine Thrombozytopenie.

ZUSAMMENFASSUNG: Ceftriaxon-Medocartil (ZEVTERA) ist ein Cephalosporin mit breitem antibakteriellem Spektrum zur intravenösen Verabreichung. Bemerkenswert ist die Aktivität des Antibiotikums gegen Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme (MRSA). Es ist zugelassen sowohl zur Behandlung von schweren, ambulant erworbenen als auch von nosokomial erworbenen Pneumonien, allerdings nicht bei beatmungsassoziierter Pneumonie. Die Verträglichkeit war insgesamt gut, zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen gastrointestinale Störungen und Hautreaktionen.

1. SYED, Y.Y. Drugs 2014; 74:1523-1542
2. KARLOWSKY, J.A. et al. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:2837-246
3. MURTHY, B. und SCHMITT-HOFFMANN, A. Clin Pharmacokin 2008; 47:21-33
4. LAGACE-WIENS, P. & RUBINSTEIN, E. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013; 9:789-799

Dasabuvir – ein Polymerase-Inhibitor zur Behandlung der chronischen Hepatitis C

Bisher ist mit Sofosbuvir (SOVALDI) nur ein Polymerase-(NS5B)-Inhibitor zur Behandlung der chronischen Hepatitis C im Handel. Vorteilhaft ist seine antivirale Aktivität gegenüber allen Genotypen des Hepatitis C-Virus [vgl. ZCT 2014; 35 (2): 14-15 oder www.zct-berlin.de, Antiinfektiva/Neueinführungen]. Mit Dasabuvir (EXVIERA) wird diese Arzneimittelgruppe um einen zweiten Wirkstoff erweitert, der allerdings nur gegen den Genotyp 1 wirksam ist (vgl. Tabelle 1).¹ Dasabuvir kann nicht zur Monotherapie eingesetzt werden, es wurde nur zusammen mit VIEKIRAX, einem Kombinationspräparat mit den Wirkstoffen Ombitasvir und Paritaprevir - unter Verwendung von Ritonavir zur Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften - geprüft und zugelassen (vgl. diese Ausgabe der ZCT, S. 26).

Antivirale Aktivität

Dasabuvir ist ein nicht-nukleosidischer Inhibitor der RNA-abhängigen HCV-RNA-Polymerase und unterscheidet sich damit wesentlich von Sofosbuvir, das eine Nukleotid-Struktur besitzt. Dasabuvir wirkt gegen den HCV Genotyp 1 im Bereich niedriger nanomolarer Konzentrationen (1 nmol = ca. 0,5 µg/l), während Sofosbuvir gegen alle Genotypen des Hepatitis C-Virus aktiv ist.¹

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die wichtigsten pharmakokinetischen Pa-

Tabelle 1: Virustatikakombinationen als Therapieoption für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion

(die Auswahl, Therapiedauer und mögliche zusätzliche Behandlung mit Ribavirin erfolgt unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, des HCV-Subtyps und viraler Resistenzen) mod. nach Empfehlungen der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) und anderer Fachgesellschaften (www.dgvs.de)

	Kombination	Handelsnamen	Angriffspunkt: Polymerase (NS5B)	Angriffspunkt: Replikationskomplex (NS5A)	Angriffspunkt: Protease (NS3/4A)
I	1. Sofosbuvir* 2. Ledipasvir	HARVONI (beide Wirkstoffe)	X	X	
II	1. Sofosbuvir* 2. Daclatasvir	SOVALDI + DAKLINZA	X	X	
III	1. Sofosbuvir* 2. Simeprevir	SOVALDI + OLYSIO	X		X
IV	1. Dasabuvir* 2. Ombitasvir 3. Paritaprevir / r**	EXVIERA + VIEKIRAX (beide Wirkstoffe)	X	X	X

* Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Analogon (wirksam gegen alle Genotypen); Dasabuvir ist ein nicht-nukleosidischer Polymerase-Inhibitor (wirksam nur gegen Genotyp 1)
** Paritaprevir liegt zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit in Kombination mit dem CYP-Inhibitor Ritonavir vor (niedrig dosiert, ohne antivirale Wirkung)

parameter von Dasabuvir werden in der Tabelle 2 zusammengefasst. Da eine fettreiche Mahlzeit die Bioverfügbarkeit erhöht, soll das Arzneimittel zum Essen eingenommen werden.²

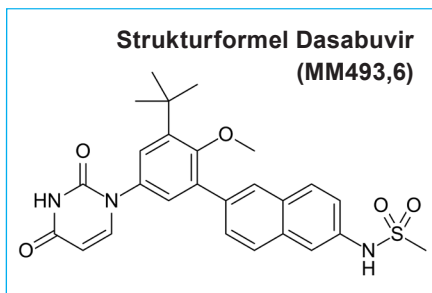


Tabelle 2: Pharmakokinetische Eigenschaften von Dasabuvir

Parameter	Dasabuvir
Dosis	250 mg
C _{max}	0,67 mg/l
AUC ₀₋₁₂	3,2 mg/l x h
AUC Erhöhung durch fettreiche Mahlzeit*	+ 30%
Proteinbindung	>99,5%
Halbwertszeit	5,5 – 6,0 h
Elimination via Faeces	94%
Metabolismus	CYP2C8 (CYP3A)

* 600 kcal; Fettanteil: 20 – 30% der Kalorien

Dasabuvir wurde nach Einnahme mit einer mittleren t_{max} von etwa 4 bis 5 Stunden resorbiert. Ein steady state für Dasabuvir wird bei Anwendung zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir nach etwa 12 Anwendungstagen erreicht. Im steady state lagen die Spitzenkonzentrationen bei ca. 1 mg/l und der AUC-Wert bei 6,8 mg/l x h.¹

Dasabuvir ist zu über 99,5%, sein Hauptmetabolit M1 zu 94,5% an humane Plasmaproteine gebunden. Im steady state beträgt das Verhältnis der M1-Exposition zur Dasabuvir-Exposition ungefähr 0,6. Unter Berücksichtigung der Proteinbindung und der Aktivität von M1 gegen HCV in vitro wird erwartet, dass sein Beitrag zur Wirksamkeit mit dem von Dasabuvir vergleichbar ist. Darüber hinaus ist M1 ein Substrat von Transportern der OATP-Familie und von OCT1, weshalb seine Konzentration in den Leberzellen höher und dadurch sein Beitrag zur Wirksamkeit größer sein könnte als der von Dasabuvir.¹ Dasabuvir wird in erster Linie durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen (CYP) metabolisiert. Es wurden sieben Metaboliten im Plasma festgestellt. Der Hauptmetabolit M1 wird über oxidative Metabolisierung, in erster Linie durch CYP2C8, gebildet.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir (=VIEKIRAX) mit und ohne Ribavirin wurde in sechs randomisierten klinischen Studien der Phase III mit über 2300 Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 untersucht.¹ In allen sechs Studien betrug die Dosierung von Dasabuvir zweimal täglich 250 mg und die Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir-Dosierung einmal täglich 25mg/150mg/100mg. Unter dieser Vierfachtherapie wurden bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1b-Infektion ohne Leberzirrhose innerhalb von 12 Wochen SVR-Raten (*sustained virological response*) von 96 bis 100% erzielt. Liegt eine Infektion mit dem Genotyp 1a vor, war bei zusätzlicher Gabe von Ribavirin (REBETOL u.a.) die Erfolgsrate ähnlich hoch.² Besteht darüber hinaus eine Zirrhose soll unter Einschluss von Ribavirin die Behandlungsdauer auf 24 Wochen verdoppelt werden.³ Die Ergebnisse der Studien werden ausführlich bei der Beschreibung von VIEKIRAX besprochen (vgl. ZCT 2015; 36: 26-28 diese Ausgabe)

ZUSAMMENFASSUNG: Dasabuvir (EXVIERA) ist ein nicht-nukleosidischer Inhibitor der Polymerase von HCV. Seine Aktivität ist auf den Genotyp 1 beschränkt. Es wird in Kombination mit VIEKIRAX angewandt, das die gegen andere Proteine des HCV gerichteten Wirkstoffe Paritaprevir und Ombitasvir enthält.

1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SPC EXVIERA, www.ema.europa.eu
2. KLIBANOV, O.M. et al. *Ann Pharmacother* 2015; 49:566-581
3. SARRAZIN, C. et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C (Februar 2015) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_C/Addendum_Leitlinie_Therapie_Hepatitis_C_18_02_2015.pdf

Ombitasvir plus Paritaprevir – ein Kombinationspräparat zur Behandlung der chronischen Hepatitis C

Vor einigen Monaten wurde das erste Kombinationspräparat mit zwei direkt wirkenden Virustatika zur Behandlung der chronischen Hepatitis C in den Handel gebracht: unter dem Warenzeichen HARVONI wird der Polymerase-(NS5B)-Inhibitor Sofosbuvir mit Ledipasvir, einem Hemmstoff des

„Replikationskomplexes“ (NS5A) angeboten (s. Tabelle S. 25). VIEKIRAX ist ein weiteres Kombinationspräparat, das mit Ombitasvir ebenfalls einen Hemmstoff des Initiationskomplexes NS5A und den Protease-(NS3/4A)-Inhibitor Paritaprevir enthält.¹ Da die Bioverfügbarkeit von Paritaprevir nach oraler Gabe gering ist, liegt diese Substanz in fixer Kombination mit Ritonavir in niedriger, antiviral nicht wirksamer Dosierung vor, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu verbessern. Dieses *boostering* mit Ritonavir hat sich im Rahmen der antiretroviralen Therapie bewährt. Das Kombinationspräparat ist klinisch geprüft und zugelassen nur in Kombination mit dem nicht-nukleosidischen Polymerase-(NS5B)-Inhibitor Dasabuvir (EXVIERA).^{1,2} In den USA sind beide Präparate zusammen als Kombination unter dem Namen VIEKIRA PAK verfügbar.

Antivirale Aktivität

Ombitasvir ist nach Daclatasvir (DAKLINZA) und Ledipasvir (in: HARVONI) der dritte Inhibitor des „Replikationskomplexes“ (NS5A) des Hepatitis C-Virus [vgl. ZCT 2015; 36(1): 3-6]. Es hemmt alle HCV-Genotypen bereits in pikomolaren Konzentrationen.

Paritaprevir ist ein Hemmstoff der HCV-Protease (NS3/4A). Die Substanz inhibiert das Enzym der Genotypen 1 und 4 bereits im niedrigen nanomolaren Bereich.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Arzneimittel wird einmal täglich oral zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden etwa vier bis fünf Stunden nach der Einnahme gemessen. Der pharmakokinetische *steady state* für die Kombination wird nach etwa 12 Anwendungstagen erreicht. Nach Mehrfachgabe zusammen mit Dasabuvir wurden bei gesunden Probanden im Plasma Spitzenspiegel von 0,1 mg/l (Ombitasvir), 1,5 mg/l (Paritaprevir) und 1,6 mg/l (Ritonavir) gemessen (siehe Tabelle 1). Die absolute Bioverfügbarkeit von Ombitasvir und Paritaprevir liegt bei etwa 50%.

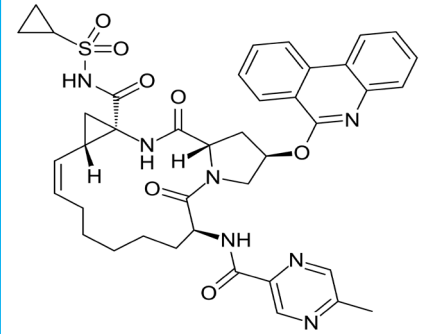
Interaktionen

Zahlreiche Arzneimittelinteraktionen sind bei einer Behandlung mit der Dreifach- bzw. Vierfachkombination möglich. In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ werden die möglichen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf insgesamt 23 Seiten dargestellt.² Die Ursachen der zahlreichen Wechselwirkungen sollen daher hier nur kurz beschrieben werden. Ritonavir ist ein potenter CYP3A-In-

Tabelle 1: Pharmakokinetische Eigenschaften der Wirkstoffe des Präparates VIEKIRAX (mod. nach Klibanov et al., 2015 und SPC VIEKIRAX)

Parameter	Ombitasvir	Paritaprevir	Ritonavir
Dosis	25 mg	150 mg	100 mg
C _{max}	0,1 mg/l	1,5 mg/l	1,6 mg/l
AUC ₀₋₁₂	1,4 mg/l x h	7,0 mg/l x h	9,5 mg/l x h
AUC Anstieg durch fettreiche Mahlzeit	+ 82%	+ 211%	+ 49%
Proteinbindung	99%	98,6%	>99%
Halbwertszeit	21 - 25 h	5,5 h	4 h
Elimination via Faeces	90%	88%	86%
Metabolismus	Amidhydrolyse, oxidativ	CYP3A4 (CYP3A5)	CYP3A4 (CYP2D6)

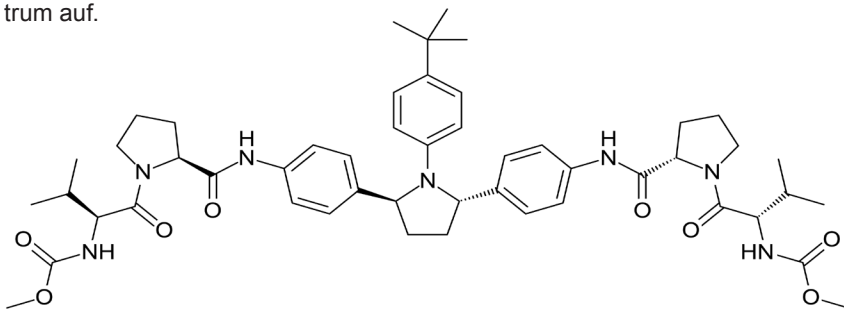
Strukturformel Paritaprevir (= ABT-450, MM 766) Es weist – ähnlich wie Simeprevir – eine makrozyklische Struktur auf.



Infektion untersucht. In allen sechs Studien betrug die Dosierung von Dasabuvir zweimal täglich 250 mg und die Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir-Dosierung einmal täglich 25 mg/150 mg/100 mg. Das Design und die Ergebnisse der Studien sind in der Tabelle 2 dargestellt.

ZUSAMMENFASSUNG: Das Kombinationspräparat VIEKIRAX enthält die Wirkstoffe Ombitasvir und Paritaprevir. Um die Konzentrationen der Wirkstoffe zu erhöhen, ist außerdem Ritonavir in der Zubereitung vorhanden. Das Arzneimittel wird nur in Kombination mit Dasabuvir (EXVIERA) angewandt. Bei gleichzeitiger Gabe erfolgt also eine Dreifachtherapie der chronischen Hepatitis C, wobei verschiedene direkt wirkende Substanzen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus und Resistenzprofil zur Anwendung kommen. Die Therapie stellt eine weitere Optimierung der Hepatitis C-Behandlung dar. Nachteilig sind vor allem die zahlreichen Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln, die beachtet werden müssen.

Strukturformel Ombitasvir (= ABT-267, MM 894) Die Substanz weist eine streng symmetrische Struktur mit einer N-Phenylpyrrolidin-Struktur im Zentrum auf.



hibitor. Die gleichzeitige Anwendung von VIEKIRAX mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die in erster Linie über CYP3A metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, ist daher kontraindiziert. Paritaprevir ist ein Inhibitor der Transportproteine OATP1B1 und OATP1B3; Paritaprevir und Ritonavir sind Inhibitoren von OATP2B1. Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir sind in vivo BCRP-

Inhibitoren. Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir sind Inhibitoren von UGT1A1.

Klinische Studien

In sechs klinischen Studien wurde die Kombination der Wirkstoffe Ombitasvir plus Paritaprevir/r (= VIEKIRAX) plus Dasabuvir (EXVIERA) mit und ohne Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-

Tabelle 2: Klinische Studien mit einer antiviralen Kombinationstherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C

Studie	Anzahl Patienten	HCV-Genotyp	Design	Therapiedauer (Wochen)	Ansprechrate (SVR, sustained virological response)*
Nicht vorbehandelt, ohne Zirrhose					
SAPPHIRE I (doppelblind)	631	GT 1	A: VIEKIRAX + EXVIERA + RBV B: Placebo	12 12	GT1a: 95,3%; GT1b:98% (im Anschluss behandelt)**
PEARL III (doppelblind)	419	GT1b	A: VIEKIRAX + EXVIERA + RBV B: VIEKIRAX + EXVIERA + Placebo	12 12	99,5% 99,0%
PEARL IV (doppelblind)	305	GT1a	A: VIEKIRAX + EXVIERA + RBV B: VIEKIRAX + EXVIERA + Placebo	12 12	97,0% 90,2%
Mit Peginterferon plus Ribavirin vorbehandelt, ohne Zirrhose					
SAPPHIRE II (doppelblind)	394	GT1	A: VIEKIRAX + EXVIERA + RBV B: Placebo	12 12	GT1a: 96%; GT1b:96,7% (im Anschluss behandelt)**
PEARL II (offen)	179	GT1b	A: VIEKIRAX + EXVIERA + RBV B: VIEKIRAX + EXVIERA	12 12	97,7% 100%
Nicht vorbehandelt und mit Peginterferon plus Ribavirin vorbehandelt, mit kompensierter Zirrhose					
TURQUOISE II (offen)	380	GT1	A: VIEKIRAX + EXVIERA + RBV A: VIEKIRAX + EXVIERA + RBV	12 24	91,8% 95,9%

* HCV-RNA-Konzentration < 25 I.E. / ml Blut

** Die Patienten der Placebogruppe

1. KLIBANOV, O. et al.
Ann Pharmacother 2015; 49:566-581
2. EMA VIEKIRAX Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf

Vakzination

CAPiTA – Die erste Doppelblindstudie zur Pneumokokkenimpfung

Pneumokokken sind die führenden bakteriellen Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie und sind insbesondere bei älteren Patienten über 70 Jahre mit einer erheblichen Letalität verbunden. Die Mehrzahl der Pneumokokken-Pneumonien verlaufen als nicht-bakteriämische Infektion, nur etwa 15 bis 20 % sind bakteriämische Erkrankungen. Die immunologische Abwehrreaktion des Menschen gegen diese Erreger richtet sich gegen die bakteriellen Kapselpolysaccharide mittels phagozytierender Antikörper. Impfstoffe gegen die Pneumokokken sind seit über 50 Jahren verfügbar und bestehen aus gereinigten Kapselpolysacchariden der führenden Pneumokokken-Serotypen. Allerdings ist diese nicht-konjugierte Pneumokokkenvakzine nicht wirksam im Kindesalter und auch im Erwachsenenalter wird allenfalls von einem geringen Schutz gegenüber bakteriämisch verlaufenden Infektionen ausgegangen. Erst die Einführung von Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzinen mit Konjugationen an immunologisch wirksame Trägerproteine resultierte in einer hohen Wirksamkeit gegen alle Formen der Pneumokokkeninfektion bei Kindern sowie auch bei erwachsenen HIV-infizierten Patienten. In der ersten prospektiven randomisierten Doppelblindstudie auf diesem Gebiet aus Holland wurde die Wirksamkeit einer neuen 13-valenten konjugierten Pneumokokkenvakzine (PREVENAR 13) im Vergleich zu Placebo bei 84.496 Erwachsenen im Alter über 65 Jahren untersucht. Zwischen dem 15. September 2008 bis zum 30. Januar 2010 wurden die Patienten in 101 ambulanten Praxen in den Niederlanden eingeschlossen; die Studienteilnehmer erhielten entweder ein Placebo intramuskulär in den rechten Deltoidmuskel oder PCV 13 (2,2 µg von folgenden Serotypen: 1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18 C, 19 A, 19 F und 23 F); nur von dem Serotyp 6 B wurde die doppelte Dosis von 4,4 µg Polysaccharid appliziert. Der primäre Endpunkt der Studie bestand in dem Nachweis der Wirksamkeit von PCV 13 hinsichtlich der Prävention einer ersten Manifestation einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP), verursacht durch einen Pneumokokken-Serotypen aus

dem Impfstoff. Diagnostisch wurde neben den üblichen bakteriologischen Untersuchungen von Sputum, Blutkulturen und Pleuraflüssigkeit zum Zeitpunkt der Pneumoniemanifestation auch eine besondere Analyse des Urins mittels eines Pneumokokken-Serotypen-spezifischem Urin-Antigentests vorgenommen.

Im August 2013 wurde die Studie beendet, nachdem 130 primäre CAP-Manifestationen aufgetreten waren. Bis zu diesem Zeitpunkt waren in der Per-Protokoll-Analyse 49 Patienten in der PCV 13-Gruppe an einem in der Vakzine enthaltenen Pneumokokken-Serotyp erkrankt im Vergleich zu 90 Personen in der Placebo-Gruppe (Wirksamkeit der Vakzine: 45,6%). Nicht-bakteriämische und nicht-invasive ambulant erworbene Pneumonien hatten 33 Patienten in der PCV 13-Gruppe und 60 Personen in der Placebo-Gruppe (Wirksamkeit des Impfstoffs 45,0%); invasive Pneumokokken-Infektionen wurden bei sieben Patienten in der Verum-Gruppe im Vergleich zu 28 Personen in der Placebo-Gruppe registriert (Wirksamkeit 75%). Während der mittleren Beobachtungsdauer von knapp vier Jahren konnte eine kontinuierliche Effektivität der Vakzine festgestellt werden. Auch die modifizierten Intention-to-treat-Analysen ergaben die gleiche Wirksamkeit wie in der Per-Protokoll-Analyse. Hinsichtlich der Gesamtzahl von ambulant erworbenen Pneumonien ergab sich mit 747 Erkrankungen in der Verum-Gruppe und 787 CAP-Manifestationen in der Placebo-Gruppe zwar ein 5,1-prozentiger Unterschied zugunsten der geimpften Patienten, jedoch war diese Differenz statistisch nicht signifikant. Die Verträglichkeit des Impfstoffes wurde in einer Untergruppe mit 2.000 Patienten untersucht, wobei die Hälfte dieser Patienten PREVENAR 13 erhalten hatten. Schwere Unverträglichkeitsreaktionen wurden überhaupt nicht registriert; in der Verum-Gruppe gab es etwas häufiger lokale Hautreaktionen und Muskelschmerzen im Vergleich zu der Placebo-Gruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser ersten prospektiven randomisierten Doppelblindstudie mit einer sehr großen Patientenzahl konnte gezeigt werden, dass eine 13-valente konjugierte Pneumokokken-Polysaccharid-Vakzine (PREVENAR 13) bei Personen über 65 Jahren signifikant bakteriämisch verlaufende und auch nicht bakteriämische Pneumonien verursacht durch Serotypen aus dem Impfstoff senken kann. Der protektive Effekt von PREVENAR 13 lag bei 45% in den nicht bakteriämisch verlaufenden Pneumonien und in 75% bei bakteriämischen Infektionen. Allerdings war bei der Gesamtzahl der ambulant erworbenen Pneumonien nur eine Vermin-

derung von 5% zu beobachten, was nicht signifikant war.

BONTEN, N. J. et al.
N Engl J Med 2015; 327:1114-1125

Resistenz

Reisediarrhö: vermehrtes Kolonisationsrisiko für resistente Enterobakterien

Unter den jährlich 1 Milliarden weltweit reisenden Menschen besuchen 300 Millionen Menschen Länder mit einem hohen Risiko für die Manifestation einer Reisediarrhö. Es ist weitgehend bekannt, dass insbesondere die antibiotische Behandlung derartiger Infektionen zu einer vermehrten Kolonisation mit resistenten Enterobakterien führen kann. In einer prospektiven Studie der Universitätsklinik in Helsinki wurde dieser Problematik erneut bei insgesamt 430 finnischen Touristen nachgegangen. Die Teilnehmer (61% Frauen, mittleres Lebensalter 40 Jahre) lieferten vor Beginn der Reise und danach Stuhlproben zur kulturellen bakteriologischen Analyse ab. 340 der Studienteilnehmer (79%) hatten weder vor noch nach der Reise resistente extended spectrum betalactamase (ESBL) bildende Erreger in ihrer Stuhlflora, 90 Teilnehmer (21%) wiesen jedoch nach der Reise ESBL-bildende Erreger auf. Enterobakterien mit einer Carbapenemase-Bildung wurden nicht gefunden. 288 der 430 Teilnehmer (67%) erlitten eine Reisediarrhö, von denen 26% mit resistenten Keimen kolonisiert wurden im Vergleich zu nur 11% der Teilnehmer ohne Durchfall-Symptomatik. 66 der 430 Teilnehmer (15%) erhielten eine antibiotische Therapie, die in 79% wegen der Reisediarrhö eingenommen wurde. Bei den Touristen mit einer antibiotisch behandelten Reisediarrhö kam es in 46% zur Kolonisation mit ESBL-produzierenden Keimen im Vergleich zu nur 17% bei den Patienten, die keine Antibiotika wegen ihrer Infektion eingenommen hatten. Auch das Alter der Patienten erwies sich als ein klarer Risikofaktor für die Aquisition von resistenten Enterobakterien, in der Gruppe der 18- bis 30-Jährigen fand sich nur in 5% eine Kolonisation, hingegen in der Altersgruppe über 65 Jahren stieg diese auf 25% an. Das höchste Risiko hinsichtlich der Kolonisation mit ESBL-bildenden Enterobakterien bestand in Südasiens, insbesondere in Indien, mit im Mittel 46%; diese Zahl stieg bei den Reisenden in diese Region, die ein Antibiotikum eingenommen hatten wegen einer Reisediarrhö, auf 80% an.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Manifestation einer Reisediarrhö und insbesondere deren antibiotische Be-

handlung erwiesen sich als unabhängige Risikofaktoren für die Kolonisation der Stuhlflora mit ESBL-produzierenden Enterobakterien. In bestimmten asiatischen Regionen, insbesondere in Indien, waren 80% der Reisenden, die eine Darminfektion mit Antibiotika behandelt hatten, nach Rückkehr in ihr Heimatland mit derartigen Erregern kolonisiert. Ärzte sollten Reisende in besonders problematische Länder anweisen, leichte oder mäßig schwere Reisediarrhöen möglichst nicht mit Antibiotika zu behandeln.

KANTELE, A. et al.

Clin Infect Dis 2015; 60:837-846

Azol-Resistenz bei *Aspergillus fumigatus* in Deutschland

Zur Behandlung von Infektionen durch *Aspergillus fumigatus* stehen nur wenige Arzneimittel zur Verfügung. Die kontinuierliche Zunahme von Itraconazol (SEMPERA u.a.)-resistenten Isolaten ist daher von großer Bedeutung und wird bereits seit zwei Jahrzehnten mit Besorgnis beobachtet. Da Azole nicht nur in der Humanmedizin sondern auch im Pflanzenschutz als Fungizide weit verbreitet sind, ist es sinnvoll, auch Bodenproben zu kontrollieren. Für immunsupprimierte Patienten stellen solche Umwelt-Expositionen eine wichtige Quelle für Infektionen dar. In den Sommermonaten 2012 und 2013 wurden in Deutschland 455 Bodenproben auf Itraconazol- und Voriconazol (VFEND)-resistente Stämme von *A. fumigatus* untersucht.¹ Insgesamt konnten 55 resistente Stämme identifiziert werden, bei denen überwiegend das Gen TR₃₄/L98H nachgewiesen wurde. Dabei handelt es sich um ein verändertes CYP51-Allel. Die Aktivität dieses Cytochroms ist essentiell für die Synthese des pilztypischen Ergosterols und wird in empfindlichen Stämmen durch Azole inhibiert. Für Voriconazol wurde bei einem Isolat eine ungewöhnlich hohe minimale Hemmkonzentration von > 32 mg/l bestimmt. Dieser Befund weist auf einen weiteren, nicht CYP51-basierten Resistenzmechanismus hin. Interessanterweise wurden die resistenten Isolate in verschiedenen Regionen von Deutschland unterschiedlich häufig nachgewiesen: im Norden und Süden wurden sie nicht gefunden bzw. nur relativ selten, in der Mitte des Landes waren sie jedoch am häufigsten. Dies könnte auf eine Herkunft der Resistenz aus den Niederlanden hinweisen, wo diese Veränderungen bereits vor mehr als zehn Jahren entdeckt wurden.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: In Bodenproben aus Deutschland wurden Azol-resistente Stämme von *Aspergillus*

fumigatus nachgewiesen. Die Resistenz kam ganz überwiegend durch Veränderungen im CYP51-Gen zustande. Das veränderte Allel mit der Bezeichnung TR₃₄/L98H wird auch in klinischem Untersuchungsmaterial als häufigste Ursache für Azol-Resistenz nachgewiesen. Die resistenten Isolate waren in verschiedenen Regionen von Deutschland unterschiedlich häufig; in der Mitte des Landes waren sie am verbreitetsten.

1. BADER, O. et al.

Antimicrob Agents Chemother 2015 (accepted manuscript posted online 4. Mai 2015)

2. CAMPS, S.M. et al.

J Clin Microbiol 2012; 50:2674-2680

Resistenzprobleme bei Infektionen nach transrektalen Prostatabiopsien

Die transrektale ultraschall-gesteuerte Nadelbiopsie der Prostata ist ein bewährtes Verfahren zur Gewinnung von histologischem Material bei verdächtigem Prostata-Befund. Üblicherweise hat eine derartige diagnostische Punktion ein niedriges Infektionsrisiko (3% bis 5%), das Risiko liegt bei weniger als 1% für eine septische Infektion. Allerdings ist in den letzten Jahren ein Anstieg der Infektionsraten zu beobachten, da die überwiegenden ätiologischen Erreger (*E. coli*) eine erhebliche Resistenz gegenüber den zumeist eingesetzten Antibiotika, wie Cotrimoxazol (diverse Generika) oder Fluorchinolone, aufweisen. In einer prospektiven Kohortenstudie vom Januar 2010 bis zum Februar 2014 in drei nordamerikanischen urologischen Universitätsabteilungen wurden 764 Männer untersucht, die sich einer transrektalen Prostata-Biopsie unterzogen. Vor dem Eingriff wurde die rektale Bakterien-Flora bestimmt, in der sich zu 98% *E. coli* nachweisen ließen, von denen bei 121 der 764 Studienteilnehmer (15,8%) eine Fluorchinolon-Resistenz nachgewiesen wurde. Diese Keime waren zu 99% resistent gegenüber Ampicillin (diverse Generika), zu 34% gegenüber Cotrimoxazol, zu 26% gegenüber Gentamicin (REFOBACIN u.a.), zu 17% gegenüber Cefazolin (diverse Generika) und zu 15% gegenüber Nitrofurantoin (FURADANTIN u. a.). Hoch aktiv waren noch Carbapeneme, Tigecyclin (TYGACIL) und Amikacin (BIKLIN u. a.). 21 der 764 Patienten (2,7%) entwickelten innerhalb von drei Tagen nach der Biopsie einen Harnwegsinfekt, fünf dieser 21 Patienten (25%) wiesen auch positive Blutkulturen auf. Eine postbiopsische Infektion war häufiger unter den Patienten mit einer nachgewiesenen Kolonisation mit einem Fluorchinolon-resistenten *E. coli* (13/121, 10,7%) im Vergleich

zu den nicht kolonisierten Patienten (1,2%). Die genetische und molekularbiologische Aufarbeitung der nachgewiesenen *E. coli*-Stämme deuteten darauf hin, dass die präbiopsisch nachgewiesenen Erreger exakt die gleichen Keime waren, die die postoperative Infektion verursacht hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der Einsatz von Fluorchinolonen, insbesondere Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) als periinterventionelle Prophylaxe bei der transrektalen Prostatabiopsie wird zunehmend problematischer durch die erhebliche Resistenzsteigerung der überwiegend für eine postbiopsischen Infektion verantwortlichen *E. coli*-Stämme. Das Risiko für eine derartige Infektion ist insbesondere bei den Männern erhöht, die vor dem Eingriff mit Fluorchinolon-resistenten *E. coli*-Stämmen kolonisiert sind.

LISS, M. A. et al.

Clin Infect Dis 2015; 60:979-987

Neue Wege zur Entdeckung innovativer Antibiotika

Zu Beginn der „Antibiotikaära“, in den Jahrzehnten zwischen 1940 und 1960, wurden durch systematische Untersuchungen von Bodenproben zahlreiche Mikroorganismen entdeckt, die antibiotisch wirksame Stoffe synthetisieren. Später stellte sich heraus, dass offenbar keine weiteren neuen Antibiotika mit innovativen Wirkmechanismen auf diesem Weg zu entdecken waren. Daher wurden in den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts neuartige methodische Strategien verfolgt, die mit den Schlagworten genomics oder *high-throughput screening* beschrieben werden können. Sie erwiesen sich als teuer und zeigten nicht die erhoffte Effizienz. Diese Misserfolge führten unter anderem dazu, dass bei den meisten pharmazeutischen Unternehmen die Entwicklung neuer Antibiotika eingestellt wurde. Von großem Interesse sind daher neue methodische Ansätze, wie aus Bodenproben bisher unbekannte Mikroorganismen mit antibiotischer Aktivität isoliert werden können.¹

Nur etwa 1% der Bakterien aus Bodenproben lassen sich im Labor kultivieren. Mit dem neuen *isolation chip (iChip)* lässt sich diese Rate auf etwa 50% erhöhen. Die winzig kleinen Kammern des Chips werden mit Bodenproben in großer Verdünnung beschickt, so dass in jeder Kammer nur etwa eine Bakterienzelle vorhanden ist. Nach Abdeckung mit einer semipermeablen Membran wird der Chip zurück in die Bodenprobe gegeben. Am Ende einer länge-

ren Inkubationsperiode finden sich in vielen Kammern Bakterienkolonien, die dann auf einem angereicherten Medium außerhalb des Bodenmilieus weiter kultiviert werden können.

Ein Team von Wissenschaftlern aus Bonn und Boston (USA) berichtete vor einigen Monaten über ein Antibiotikum, das mit dieser neuen Methode entdeckt wurde.² Das neue Antibiotikum Teixobactin ist ein Depsipeptid mit einer Molekülmasse von 1.242 Da - es wird damit zur oralen Therapie sicher nicht geeignet sein. Die Substanz hemmt ähnlich wie Vancomycin oder andere Glykopeptide die Peptidoglykansynthese und weist eine hohe Aktivität gegen Staphylokokken, Enterokokken und andere grampositive Bakterien auf. Leider zeigt es keine Aktivität im gramnegativen Bereich, denn hier sind Innovationen dringend erforderlich. Erfreulicherweise konnten die Autoren *in vitro* keine Resistenzentwicklung feststellen. Es erscheint jedoch unrealistisch daraus abzuleiten, dass gegen diese Substanz bei einer möglichen therapeutischen Verwendung keine Resistenzentwicklung stattfinden wird. „Ein Antibiotikum ohne Resistenzrisiken“ – mit solchen Aussagen wurde auch die Entdeckung des Vancomycins in den 1950er Jahren kommentiert. Heute ist klar, dass die Mikroben auch in dieser Auseinandersetzung auf dem Wege zum Sieg sind.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit neuen Methoden (*iChip*) ist es möglich, deutlich mehr Bakterien aus Bodenproben zu isolieren, als es mit den direkten Kulturverfahren möglich war. Teixobactin ist ein innovatives Antibiotikum, das auf diesem Wege entdeckt wurde. Ob aus dieser Substanz jemals ein therapeutisch verwendbares Arzneimittel wird, kann erst in einigen Jahren beantwortet werden. Es wäre jedoch sehr unwahrscheinlich, dass dieses das erste Antibiotikum ist, gegen das bei therapeutischer Anwendung keine Resistenzentwicklung erfolgt.

1. ARIAS, C.A. und MURRAY, B.E.
N Engl J Med 2015; 372: 1168-1170

2. LING, L.L. et al.
Nature 2015; 517:455-459

ZCT Aktuell

Internetseite der Zeitschrift für Chemotherapie neu gestaltet!

Auf unserer neu gestalteten Seite im Internet (www.zct-berlin.de) finden Sie regelmäßig aktuelle Informationen aus dem Bereich der Infektiologie und antiinfektiven Therapie. Zu den Meldungen der vergangenen

Wochen zählten zum Beispiel die folgenden Themen:

1. Bradykardie bei gleichzeitiger Therapie mit Sofosbuvir und Amiodaron
2. Dosierung von Ceftriaxon bei übergewichtigen Patienten
3. Rote Hand Brief Ketoconazol
4. Neue Arzneimittel zur Behandlung der Hepatitis C
5. Oseltamivir – neue Metaanalyse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit
6. Mitteilung des BfR „Antibiotikaresistenz in Nutztierbeständen und Lebensmitteln“

Mit dem QR-Code haben Sie direkten Zugang zu dieser Internetseite. Redaktion und Herausgeber der Zeitschrift für Chemotherapie hoffen, dass unsere Leser mit der Auswahl zufrieden sind. Anregungen und konstruktive Kritik nehmen wir gerne entgegen.



Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
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 Nadja Engelhardt (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugpreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 36,- Euro, für Studenten und Pensionäre 27,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 66,- Euro.

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf 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.

Abonnement-Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs ZCT-Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 36,- Euro
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland
- 24,- Euro für die PDF-Datei der Zeitschrift per E-Mail

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de oder per Fax an 030-312 47 42

(schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!