

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie September / Oktober 2014 - 35. Jahrg.

Übersicht

Allergien als unerwünschte Wirkungen einer Antibiotikatherapie

Das klinische Bild einer allergischen Reaktion als unerwünschte Arzneimittelwirkung im Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie kann sehr unterschiedlich sein. Neben den typischen Hautreaktionen sind eine Eosinophilie oder Fieber häufige Begleiterscheinungen. Nicht nur der Arzneistoff, sondern auch die Grunderkrankung und der Immunstatus des Patienten spielen bei der klinischen Manifestation offenbar eine wichtige Rolle. Allergische Reaktionen auf Sulfonamide kommen zum Beispiel bei etwa ein bis drei Prozent der Patienten vor, bei HIV-infizierten Patienten sind sie dagegen deutlich häufiger (20% bis 80%).¹

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass unter den stationär behandelten Patienten etwa zwei Prozent eine Antibiotika-verursachte Hautreaktion entwickeln. Urtikarielle Reaktionen sind IgE-vermittelt. Diese Antikörper sind auch Auslöser einer akuten Anaphylaxie. Sie ist sehr selten, die Häufigkeit einer tödlich verlaufenden anaphylaktischen Reaktion wird auf 1:32.000 bis 1:100.000 geschätzt. T-Zellen spielen pathogenetisch dagegen eine wichtige Rolle bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ, wie zum Beispiel einem makulopapulären Exanthem. Proteine des Majorhistokompatibilitätskomplexes MHC-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) und MHC-II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) sind die wesentlichen Strukturen, die ursächlich an der Entstehung dieser Erkrankungen beteiligt sind. Ihre Aufgabe ist die Präsentation von Peptiden an T-Zellen. Das klassische Hapten-Konzept geht davon aus, dass die Stoffe bzw. ihre Metaboliten mit Proteinen kovalente Verbindungen eingehen, die dann eine allergische Reaktion auslösen. Damit können aber nicht alle klinischen Beobachtungen erklärt werden. Im p-i-Modell (pharmakologische Interaktionen zwischen Arzneistoff und Immunrezeptor) wird dagegen angenommen, dass die Stoffe auch nichtkovalent an den T-Zell-

Inhalt

5/2014

Übersicht

– Allergie bei Antibiotikatherapie Seite 41-44

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (64)

– *Ralstonia* spp. Seite 43

Neueinführung

– Simeprevir Seite 44-46

Enterokokken-Infektionen

– Zunahme von Vancomycin-resistenten Enterokokken Seite 46

– VRE-Sepsis: Linezolid oder Daptomycin Seite 46

Intensivmedizin

– Welches Carbapenem bei VAP durch *Pseudomonas*? Seite 47

– Colistin bei Peritonealdialyse Seite 47-48

Respiratorische Infektionen

– Inhalative Antibiotika bei Bronchiektasen Seite 48

– Statine unwirksam bei ARDS und COPD Seite 48-49

Pharmapolitik

– Antibiotika-Konsum in der Veterinärmedizin Seite 49

– Oseltamivir: divergierende Datenlage Seite 49

Neutropenie

– Frühe Antibiotikatherapie bei Fieber Seite 50

rezeptor oder das MHC-Protein binden und dadurch eine Aktivierung der T-Zelle auslösen, ohne dass ein Peptid anwesend ist. Andere Theorien gehen davon aus, dass die Substanzen nichtkovalent an den Peptidbindungsort der MHC-Moleküle binden und dadurch Veränderungen in der Peptid-MHC-Interaktion verursachen (*altered peptide repertoire model*). Dies ist zum Beispiel im Zusammenhang mit den Hautreaktionen auf Abacavir (ZIAGEN) detailliert untersucht worden. Insgesamt wurde in den vergangenen 10 Jahren eine Reihe von HLA-Allelen identifiziert, die im Zusammenhang mit schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneistoffe

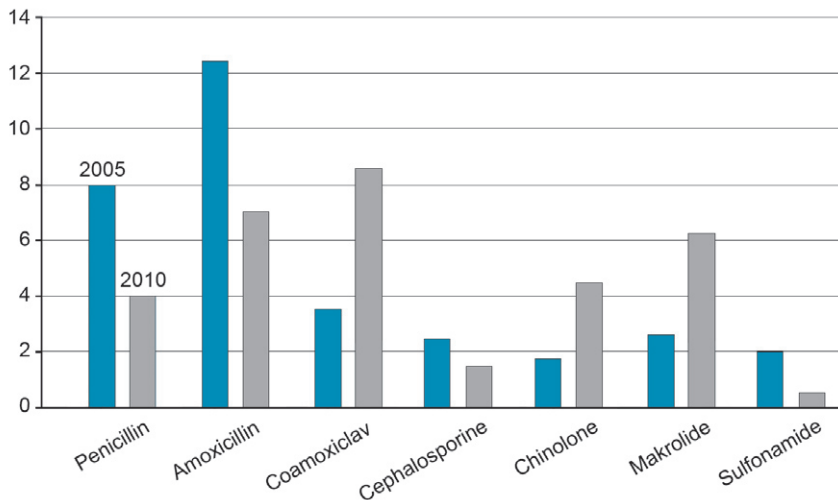
stehen. Diese Kenntnis lässt hoffen, dass es in Zukunft gelingen kann, individuelle Dispositionen rechtzeitig zu erkennen und ernsthafte Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Untersuchung auf das HLA B*57:01 Allel vor Beginn einer Behandlung mit Abacavir ist die bekannteste und heute am häufigsten für die Routine empfohlene Maßnahme, um Hautreaktionen zu vermeiden.^{2,3}

Unterschiede zwischen den Antibiotikagruppen

In Malaga, Spanien, wurden in einer entsprechend spezialisierten Klinik zwischen 2005 und 2010 die Daten von insgesamt 4.460

Abb. 1: Häufigkeit allergischer Reaktionen auf Antibiotika

Anteil der Patienten (%) in einem Allergiezentrum in Spanien
Vergleich der Jahre 2005 und 2010



Die teilweise deutlichen Veränderungen zwischen 2005 und 2010 lassen sich überwiegend durch den geänderten Gebrauch der verschiedenen antibakteriell wirksamen Arzneistoffe in diesem Zeitraum erklären. Bemerkenswert ist eine relativ deutliche Zunahme bei den Makroliden und Chinolonen.

Patienten ausgewertet, um zu analysieren, welche Arzneimittel am häufigsten zu allergischen Reaktionen führen und ob sich im Laufe des Zeitraums von sechs Jahren Veränderungen der relativen Häufigkeiten feststellen lassen.^{4,5} Antibiotika waren bei 43% der Patienten im Jahr 2010 die häufigste Ursache von allergischen Reaktionen. Nicht-steroidale Antirheumatika wurden bei 36% der Patienten und damit als zweithäufigste Verursacher ermittelt. Unter den β -Laktamantibiotika waren Amoxicillin (diverse Generika) und Coamoxiclav (AUGMENTAN u.a.) die häufigsten Auslöser. Insgesamt war seit 2005 keine wesentliche Verschiebung am Anteil der Antibiotika an allen Arzneimitteln als Allergieauslöser erkennbar. Innerhalb dieser Arzneimittelgruppe kam es jedoch zu erheblichen Verschiebungen, die wohl überwiegend durch Veränderungen im Verbrauch erklärt werden können. Der relative Anteil von Penicillinen, Cephalosporinen und Sulfonamiden ging in dieser Zeit zurück, der Anteil von Coamoxiclav, Chinolonen und Makroliden stieg dagegen an (Abb. 1). Eine Auswertung der Art der Reaktionen zeigte eine Zunahme der Fälle mit Urtikaria von 70,9% auf 82,6% und eine Zunahme der Anaphylaxie-Fälle von 7,5% auf 10,8% innerhalb der sechs Jahre. Interessanterweise besteht bei Patienten mit Allergie gegen β -Laktamantibiotika eine erhöhte Neigung für allergische Reaktionen auch gegen Fluorchinolone. Dies könnte durch bisher nicht näher bekannte genetische Dispositionen zu erklären sein oder durch die Tatsache, dass bei Patienten mit bekannter β -Laktamallergie antibiotische Wirkstoffe aus anderen Arzneimittelgruppen häufiger verordnet werden.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Schwerwiegende Hautreaktionen im Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie sind zwar selten, stellen aber ein lebensbedrohliches Risiko dar und bedürfen daher besonderer Aufmerksamkeit. In Taiwan analysierten Ärzte die Daten von Patienten aus einem Krankenhaus, bei denen ein Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN), ein DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) oder ein akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) in Assoziation mit einer Antibiotikatherapie aufgetreten waren. Insgesamt wurden retrospektiv aus insgesamt 528 dokumentierten Fällen von Patienten mit Antibiotika-assoziierten

Hautreaktionen 74 Patienten für die Analyse ausgewählt, bei denen es innerhalb eines Zeitraums von sechs Jahren (2006-2011) zu den genannten, schwerwiegenden Hautreaktionen gekommen war.⁶

Um den Kausalzusammenhang der unerwünschten Wirkung mit dem jeweils in Verdacht stehenden Antibiotikum abschätzen zu können, wurden zwei Methoden angewandt: der Naranjo- bzw. der ALDEN-Algorithmus (*algorithm of drug causality assessment for SJS/TEN*). In diesen Punktesystemen werden vor allem der zeitliche Zusammenhang zwischen Exposition und Reaktion, sowie anamnestiche Angaben und eine Besserung des Krankheitsbildes bei Absetzen des Arzneimittels bewertet. In diese Auswertung wurden Patienten aufgenommen, für die ein ALDEN-Punktwert von ≥ 4 bzw. von ≥ 5 nach der Naranjo-Methode ermittelt wurde.

Die Tabelle gibt einen Überblick über die Art der unerwünschten Wirkung. Penicilline waren die häufigsten Verursacher von einem SJS bzw. SJS-TEN. Die folgenden Definitionen wurden für die Einordnung angewandt: SJS, weniger als 10% der Körperoberfläche von Hautablösung betroffen; SJS-TEN (Übergangsform), 10 bis 29% der Körperoberfläche betroffen; TEN, $>30\%$ der Körperoberfläche mit Hautablösung. Die Latenzzeit von der Verabreichung des Antibiotikums bis zum Auftreten der unerwünschten Wirkung war sehr variabel, sie lag bei SJS und TEN im Mittel bei etwa fünf bis sechs Tagen, beim DRESS bei etwa 11 Tagen.

Hohe Mortalität durch septische Komplikationen

Bei etwa jedem fünften Patienten mit einer schwerwiegenden Hautreaktion verlief die

Tabelle 1: Schwerwiegende Antibiotika-verursachte Nebenwirkungen mit Hautbeteiligung bei Patienten in einem Krankenhaus in Taiwan innerhalb von sechs Jahren (insgesamt 74 von 528 Patienten mit Hautreaktionen)

Antibiotika	SJS oder SJS-TEN (n = 25; 34%)	TEN (n = 12; 16%)	AGEP (n = 12; 16%)	DRESS (n = 25; 34%)
Penicilline	9	4	5	2
Cephalosporine	5	3	4	5
Chinolone	2	2	1	0
Glykopeptide*	3	1	1	12
Cotrimoxazol	3	1	0	0
Andere**	2	0	0	2
Mehrere Arzneimittel	1	1	1	4

* 15 Fälle mit Vancomycin-Exposition, 2 Fälle mit Teicoplanin-Exposition

** je ein Fall im Zusammenhang mit Clindamycin, Monobactam, Carbapenem, Rifampicin

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (64)

Ralstonia spp.

Taxonomie, Morphologie und Kultur

Mitglieder der Gattung *Ralstonia* (Familie Burkholderiaceae) sind gramnegative Stäbchenbakterien, sie zählen zur großen Gruppe der so genannten „non-fermenter“. Häufigste beim Menschen nachgewiesene Arten sind *Ralstonia pickettii* (*Pseudomonas* bzw. *Burkholderia pickettii*), *R. insidiosa*, *R. taiwanensis*, *R. respiraculi* sowie *R. mannitolilytica* (*Pseudomonas thomasi* bzw. *R. pickettii* biovar3), weitere Arten sind *R. solanacearum* (*Pseudomonas solanacearum*, *Burkholderia solanacearum*, *Bacillus solanacearum*), *R. eutropha*, *R. basilensis*, *R. gilardii*, *R. paucula*, *R. oxalatica*, *R. campinensis* und *R. metallidurans*. Eine Anzüchtung der bei Menschen vorkommenden Arten auf den üblichen Nährmedien ist aus klinischem Material möglich.

Vorkommen, Krankheitsbilder

Vorkommen von *Ralstonia* spp. in der Umwelt, besonders auf Pflanzen, im Boden sowie im Wasser. *R. solanacearum* beispielsweise verursacht durch den Befall des Xylem (Holzteil zum Transport von Wasser und Salzen) bei einer Vielzahl von Nutzpflanzen (z.B. Kartoffeln, Tomaten; insgesamt über 200 Arten) durch die Welkekrankheit einen hohen Ernteausfall mit entsprechenden kommerziellen Konsequenzen¹. Isolation von *R. pickettii* aus Wasser wie Trinkwasser², abgefülltem Wasser³, Spülflüssigkeit beim Zahnarzt⁴ oder gereinigtem Wasser für Laborzwecke⁵.

Die Pathogenität der Keime ist für den Menschen gering, selten kommt es zu Infektionen bei immunkompetenten Personen. Gefährdet sind in erster Linie Patienten mit Immunsuppression (z.B. hämatologische Grunderkrankungen), Patienten unter Intensivtherapie, Patienten mit Kathetern oder auch Neugeborene. Ursache vieler Infektionen sind kontaminierte Flüssigkeiten^{6,7,8}, auch weil *Ralstonia*-Zellen die 0,2 µm-Filter zur Sterilfiltration passieren. Die Bakterien können darüber hinaus beispielsweise in Chlorhexidin-Lösungen überleben und sich dort vermehren⁹. Über falsch positive Nachweise aus Blut und Punktaten in Blutkulturflaschen als Folge einer Kontamination der Verschlüsse mit *R. pickettii* wurde berichtet¹⁰. Nosokomiale Infektionen einschließlich Sepsis in Zusammenhang mit kontaminierten Flüssigkeiten (Ausbruchsgeschehen) oder besiedelten intravenösen Kathetern sind möglich^{11,12,13}, ebenso das Auftreten von Bakteriämien bei hämatologisch-onkologischen Patienten oder nach Knochenmarkstransplantation¹⁴. Zur Vermeidung unnötiger Therapien ist es jedoch wesentlich, jeden Nachweis von *R. pickettii* mit Vorsicht zu interpretieren und die klinischen Daten der betroffenen Patienten zu berücksichtigen. Bei Patienten mit Mukoviszidose kann *R. pickettii* zu einer chronischen Infektion der Atemwege oder zu einer

Pneumonie führen^{13,15}. Auch *R. insidiosa* wurde aus der Umwelt¹⁶, aus Wasser für Laborzwecke¹⁷ oder Trinkwassersystemen¹⁸ sowie bei Patienten mit Mukoviszidose isoliert. Bei Patienten mit zystischer Fibrose können *R. respiraculi* bzw. *R. taiwanensis* ebenfalls aus dem Respirationstrakt angezüchtet werden^{19,20}.

R. mannitolilytica kann Ursache von Bakteriämien oder Bakteriurien durch eine Infektion mit kontaminierten Flüssigkeiten sein^{21,22}. Ein Ausbruch durch Kontamination eines Gerätes zur Anwärmung und Befeuchtung von Sauerstoff (Vapotherm 2000i) mit 38 betroffenen Kindern in den USA ist beschrieben, bei acht Kindern wurde der Nachweis als Infektion gewertet²³. Die Isolate eines ähnlich gelagerten Ausbruchs in Israel im Jahr 2011 waren auf molekularer Ebene nicht von den amerikanischen Ausbruchstämmen zu unterscheiden²⁴. Weitere Isolation von *R. mannitolilytica* bei Patienten mit Meningitis und Infektion eines Haemoperitoneums²⁵, Infektionen bei Patienten mit Nierentransplantation²⁶ sowie bei Erkrankung an Mukoviszidose²⁷. In seltenen Fällen wird der Erreger bei Personen mit COPD nachgewiesen, wobei die klinische Relevanz ungeklärt bleibt²⁸.

Diagnostik

Eine Anzüchtung der Erreger aus Material der unteren Atemwege, Urin, Liquor oder Blut ist meist ohne Probleme möglich. Wesentlich ist allerdings die sorgfältige Diagnostik im Labor, da die Identifikation von *Ralstonia* spp. über den Nachweis biochemischer Reaktionen zu Fehldiagnosen führen kann. Wenn möglich sollten daher Methoden wie MALDI-TOF²⁹ oder eine 16s ribosomale DNA PCR³⁰ eingesetzt werden.

Therapie und Meldepflicht

Eine antibiotische Therapie soll nach Antibiogramm erfolgen, viele Stämme sind empfindlich gegen Meropenem (MERO-NEM), einige Stämme produzieren jedoch eine Carbapenemase (OXA-60)³¹. Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), Minocyclin (MINOCYCLIN-RATIOPHARM u.a.), Cefotaxim (CLAFORAN u.a.), Ceftazidim (FORTUM u.a.), Piperacillin (PIPERACILLIN EBERTH u.a.) sowie Cotrimoxazol (COTRIM-RATIOPHARM u.a.). Aktuell wird eine Kombinationstherapie unter Einbeziehung von Ciprofloxacin³² empfohlen.

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de; Rubrik: „Wichtige Erreger in Klinik und Praxis“).

Nebenwirkung tödlich (21,6%). Die Letalität war am höchsten bei Patienten mit TEN (66,7%), in den anderen Gruppen lag sie bei 20% (SJS oder SJS-TEN) oder 12% (DRESS). Alle zwölf Patienten mit einem akuten generalisierten pustulösen Exanthem (AGEP) überlebten die unerwünschte Arzneimittelwirkung.

Die Zahl der letalen Verläufe war ungewöhnlich hoch in dieser Auswertung. In einer ähnlichen Analyse bei Patienten mit schwerwiegenden Hautreaktionen nach Antiepileptika lag die Rate deutlich niedriger (6,5%). Eine Sepsis war die häufigste

Todesursache und diese Komplikation stand bei mehr als der Hälfte der Patienten mit der Grunderkrankung im Zusammenhang, die zu der primären Antibiotikatherapie geführt hatte. Im Falle einer erneut notwendigen Antibiotikatherapie muss beachtet werden, dass die verwandten Antibiotika keine Kreuzreaktion zu dem ursprünglich eingesetzten Antibiotikum verursachen. Unter den 14 Schwerkranken nach Penicillintherapie und Notwendigkeit einer zweiten antibiotischen Therapie wurde anschließend ein Chinolon verwandt, das bei sechs Patienten gut vertragen wurde. Ein Patient mit einem SJS nach Coamoxiclav ent-

wickelte ein makulo-papulöses Exanthem nach Levofloxacin (TAVANIC u.a.). Unter 12 Patienten mit schweren Hautreaktionen nach Cephalosporinbehandlung wurden Penicilline und Chinolone in jeweils vier Fällen, ein Glykopeptid in drei Fällen vertragen. Unter den 14 Patienten mit Hautreaktionen nach Glykopeptid-Behandlung erwiesen sich Cephalosporine (6 Patienten) und Carbapeneme (4 Patienten) als verträglich. Die beiden Patienten mit Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.)-verursachten Hautreaktionen vertrugen das verwandte Antibiotikum Teicoplanin (TARGOCID). In einer Kasuistik aus Peking, China, wird

allerdings auch über einen multimorbiden Patienten berichtet, der schwerwiegende Hautreaktionen sowohl nach Vancomycin als auch nach Teicoplanin entwickelte. Kreuzreaktionen zwischen den beiden Glykopeptiden scheinen also in seltenen Fällen vorzukommen.⁷

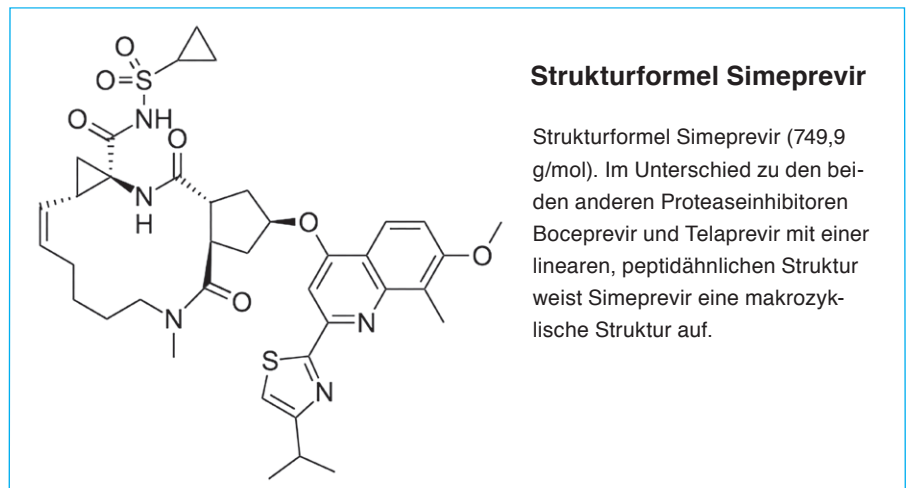
ZUSAMMENFASSUNG: Allergische Reaktionen sind häufige unerwünschte Wirkungen bei einer Antibiotikatherapie. Schwerwiegende Formen, wie eine Anaphylaxie oder lebensbedrohliche Hautreaktionen sind selten. Ein Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) verlaufen – wenn sie als Komplikationen einer Antibiotikatherapie auftreten – häufig tödlich aufgrund septischer Komplikationen. Die Veränderungen im Gebrauch der Antibiotika finden ihr Korrelat auch hinsichtlich der sehr seltenen Nebenwirkungen: Fälle im Zusammenhang mit β -Laktamantibiotika werden seltener, Makrolide und Chinolone werden dagegen tendenziell häufiger als Auslöser entsprechender Reaktionen beschrieben. Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese der T-Zell-vermittelten Reaktionen vom verzögerten Typ lassen hoffen, dass es in Zukunft besser gelingen wird, genetisch bedingte, individuelle Dispositionen vor Therapiebeginn zu erkennen und schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei einer antiinfektiven Therapie zu vermeiden.

- GRUCHALLA, R., PIRMOHAMED, M. N Engl J Med 2006; 354:601-609
- KARLIN, E. und PHILLIPS, E. Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14:418-429
- ADAM, J. et al. Brit J Clin Pharmacol 2011; 71:701-707
- DONA, I. et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2012; 22:363-371
- DONA, I. et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2014; 24:143-153
- LIN, Y.F. et al. Clin Inf Dis 2014; 58:1377-1385
- YANG, L.-P. et al. J Clin Pharm Ther 2014; 39:442-445

Neueinführung

Simeprevir – ein neuer Proteaseinhibitor ermöglicht interferonfreie Behandlung der chronischen Hepatitis C

Seit der Entdeckung des Hepatitis C-Virus



Strukturformel Simeprevir

Strukturformel Simeprevir (749,9 g/mol). Im Unterschied zu den beiden anderen Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir mit einer linearen, peptidähnlichen Struktur weist Simeprevir eine makrozyklische Struktur auf.

(HCV) sind etwa 25 Jahre vergangen, in denen eine kontinuierliche Optimierung der therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit einer chronischen Hepatitis C erfolgte. Dieser Prozess ist noch nicht beendet - neue antiviral wirksame Substanzen kommen in rascher Folge in den Handel. Der Fortschritt drückt sich durch bessere Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit sowie durch kürzere Behandlungszeiten durch die neu entwickelten Regime aus. Eine deutliche Verbesserung brachten vor etwa drei Jahren die beiden Proteaseinhibitoren Boceprevir (VICTRELIS) und Telaprevir (INCIVO). Als Teil einer Dreierkombination zusammen mit Ribavirin (REBETOL, COPEGUS) und Interferon-alpha (PEGASYS, PEGINTRON) konnte die anhaltende Virusfreiheit (SVR, *sustained virological response*) gegenüber der zuvor üblichen Zweierkombination gesteigert werden. Nachteilig sind die schlechtere Verträglichkeit der Dreifachkombination und eine erhebliche Anzahl von möglichen Wechselwirkungen der Proteaseinhibitoren mit anderen Arzneimitteln. Darüber hinaus wirken diese Proteaseinhibitoren nur gegen den Genotyp 1 des Virus – weltweit werden jedoch ca. 40% der chronischen Infektionen durch die Genotypen 2 bis 6 des HCV verursacht.

Mit Simeprevir (OLYSIO) hat nun ein weiterer Proteaseinhibitor die europäische Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C erhalten, der aus einem umfangreichen Forschungsprogramm zur Strukturoptimierung der Wirkstoffe hervorgegangen ist.¹ Indiziert ist der neue Arzneistoff in Kombination mit Ribavirin plus Interferon-alpha für die Therapie bisher unbehandelter oder erfolglos vorbehandelter Patienten, die chronisch mit dem Genotyp 1 oder 4 infiziert sind. Patienten mit oder ohne Zirrhose können behandelt werden, ebenso Patienten, die zusätzlich mit dem HI-Virus infiziert sind. Darüber hinaus steht ein interferonfreies Regime zur Verfügung.^{2,3}

Antivirale Aktivität, Resistenz, Polymorphismen

Simeprevir ist ein spezifischer Inhibitor der Serinprotease NS3/4A aus HCV, die für die virale Vermehrung essentiell ist. Bereits bei Konzentrationen von etwa 1 nM wird das Enzym gehemmt. Bei einem HCV-Genotyp-1b-Replikon wurde der mediane EC₉₀-Wert mit 19 nM (=14,25 µg/l) bestimmt. In vitro führte die Kombination von Simeprevir mit Interferon, Ribavirin, NS5A- oder NS5B-Inhibitoren zu additiven oder synergistischen Wirkungen. Resistente Viren wiesen in der Protease Aminosäuresubstitutionen in verschiedenen Positionen auf; am häufigsten waren Veränderungen in der Position D168 für eine Resistenz verantwortlich. Viren von Patienten, die in klinischen Studien keine Virusfreiheit erreichten, wiesen am häufigsten die Substitutionen D168V oder R155K allein oder in Kombination mit anderen Mutationen auf.²

Beim Genotyp 1a sind Varianten in der Struktur der Protease bekannt, die mit einer reduzierten Empfindlichkeit einhergehen. In Europa betrug die Prävalenz des Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a 19% (73/377) und bei Patienten mit Genotyp 1b 0,3% (3/877). Beim Genotyp 4 wurde dieser Polymorphismus nicht beobachtet. Die SVR-Raten bei Erkrankungen mit dem Genotyp 1a und Q80K-Polymorphismus waren niedriger, als bei Infektionen mit Viren ohne diese Veränderung. Daher wird ein Screening auf Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a dringend empfohlen, wenn eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin geplant wird. Bei nachgewiesenem Q80K-Polymorphismus oder fehlenden Möglichkeiten zum Screening ist eine Alternativtherapie in Erwägung zu ziehen. Aufgrund limitierter Daten kann noch nicht beurteilt werden, ob ein Q80K-Polymorphismus die Wirksamkeit von Simeprevir reduziert, wenn das Arzneimittel in Kombination mit

Sofosbuvir (SOVALDI) angewandt wird. Hier müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die übliche Dosierung des Arzneimittels beträgt 150 mg einmal täglich oral. Nach einer Einzelgabe liegt die Bioverfügbarkeit bei etwa 60%. Die AUC-Werte von Simeprevir waren bei HCV-infizierten Patienten etwa zwei- bis dreifach höher als bei gesunden Probanden. Die Plasmakonzentrationen werden auch durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung beeinflusst. Sie sind bei Einnahme mit dem Essen um ca. 65% höher, als bei nüchterner Einnahme. Simeprevir muss daher zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Ein *steady state* der Plasmakonzentrationen wird nach etwa sieben Tagen erreicht. Im Blutplasma ist Simeprevir extensiv an Albumin und andere Proteine gebunden (>99,9%). Die Proteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert. Aufgrund der hohen Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass der Arzneistoff durch Dialyse effektiv entfernt wird. Simeprevir wird vor allem über das hepatische CYP3A4 verstoffwechselt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften werden in der Tabelle zusammengefasst.

Klinische Studien

Simeprevir wurde vor der Zulassung in klinischen Studien umfassend untersucht. Als Monotherapie darf es nicht angewandt werden. In den Studien QUEST-1, QUEST-2 und PROMISE wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Simeprevir daher zusammen mit Ribavirin/Peginterferon mit dieser Zweierkombination plus Placebo verglichen.^{1,4} Mit Simeprevir wurden dabei signifikant höhere Heilungschancen erreicht. Simeprevir wird bei therapienaiven Patienten und vorbehandelten Patienten mit Rückfall 12 Wochen lang in Kombination gegeben, woran sich eine weitere 12-wöchige Therapie mit Ribavirin/Peginterferon anschließt. Diese Anschlusstherapie soll 36 Wochen lang durchgeführt werden, wenn es sich um Patienten handelt, bei denen eine vorherige Therapie nicht erfolgreich war („non-responder“).^{2,5,6}

Interferonfreie Therapieschemata wurden bisher nicht in randomisierten Doppelblindstudien untersucht. Bemerkenswert sind jedoch die Ergebnisse der COSMOS-Studie.⁷ Hier wurde ein interferonfreies Regime mit täglicher Einnahme von 150 mg Simeprevir in Kombination mit 400 mg Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin getestet. Insgesamt wurde bei 154 von 167 (92%) Patienten eine Hei-

Tabelle 1: Pharmakokinetische Eigenschaften von Simeprevir

Parameter	Mittelwert bzw. Bereich
C _{max}	4,4 mg/l (5,85 µM)
C _{min}	1,9 ± 2,6 mg/l*
AUC ₀₋₂₄	57,5 ± 63,6 mg/l x h *
Verteilungsvolumen	keine Angaben
Plasmaproteinbindung	> 99,9%
Metabolismus	hepatisch (CYP3A4)
Renale Elimination (unverändert)	< 1%
t _{1/2} (Probanden)	10 bis 13 Std.
t _{1/2} (HCV-infizierte Patienten)	41 Std.
CL _{ss}	keine Angaben

*bei HCV-infizierten Patienten

mod. nach Fachinfo OLYSIO® 150 mg Hartkapseln; Full Prescribing Information OLYSIO™, Furihata et al., 2014

lung (SVR12, *sustained virological response* nach 12 Wochen) erzielt. Dieser Erfolg war bei einer kleinen Gruppe von Patienten auch ohne Ribavirin vorhanden. Weder eine längere Therapiedauer noch die Kombination mit Ribavirin führte zu einem erkennbar besseren Therapieergebnis. Allerdings waren fünf der sechs Patienten, die einen Rückfall erlitten, nur 12 Wochen behandelt worden. Als Ursache konnte vor allem eine Resistenz gegen Simeprevir festgestellt werden (D168E); Resistenz gegen Sofosbuvir war bei keinem nachweisbar. Die Kombination des Proteaseinhibitors Simeprevir mit dem Polymeraseinhibitor Sofosbuvir hat innerhalb kurzer Zeit weite Verbreitung gefunden, obwohl einige Fragen offen sind. Angesichts der besseren Verträglichkeit und kurzen Behandlungsdauer werden auch die erheblichen Kosten der 12-wöchigen Kombinationstherapie in Höhe von ca. 150.000 US \$ als akzeptabel angesehen.⁴

Verträglichkeit, Interaktionen

Die Verträglichkeit des Arzneimittels lässt sich nicht genau bestimmen, da es immer in Kombination mit anderen Wirkstoffen gegeben wird. In mehreren klinischen Studien wurden mehr als 1400 Patienten mit Peginterferon und Ribavirin behandelt, die in randomisierter Zuordnung zusätzlich entweder Simeprevir (n=924) bzw. Placebo (n=540) erhielten. Ein Hautausschlag trat bei 21,8% der Patienten in der Simeprevir-Gruppe auf (Placebo: 16,6%). Wegen eines Hautausschlags wurde Simeprevir bei 0,8% der Patienten abgesetzt (Placebo: 0,3%). Auch bei den Photosensitivitätsreaktionen gab es deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen (Simeprevir: 4,7%; Placebo: 0,8%). Dyspnoe trat bei 11,8% der mit Simeprevir Behandelten auf (Placebo: 7,6%). Ein erhöhter Bilirubinwert war der häufigste, auffällige Laborwert (Simeprevir: 7,4%; Pla-

cebo: 2,8%). Diese Veränderungen waren im Allgemeinen nicht mit einem Anstieg der Transaminasen verbunden. Sie hängen mit der Hemmung des Bilirubintransports in den Hepatozyten zusammen.

Simeprevir hemmt die Aufnahmetransporter OATP1B1 und NTCP und die Effluxtransporter P-gp/MDR1, MRP2 und BSEP. OATP1B1 und MRP2 sind am Transport von Bilirubin in die und aus den Hepatozyten beteiligt. Die gemeinsame Anwendung von Simeprevir mit Arzneimitteln, die Substrate des OATP1B1- und P-gp-Transporters sind, kann die Plasmakonzentrationen solcher Arzneimittel erhöhen.^{2,7}

Über CYP3A4 können klinisch relevante Effekte durch andere Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Simeprevir auftreten. Die gemeinsame Anwendung von Simeprevir mit Inhibitoren dieses Enzyms kann die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant erhöhen, während die gemeinsame Anwendung mit CYP3A4-Induktoren die Plasmakonzentrationen von Simeprevir signifikant reduzieren kann. Deshalb wird die gemeinsame Anwendung von Simeprevir mit CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren nicht empfohlen. Ausführliche Informationen über mögliche Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Behandlung mit Simeprevir und anderen Arzneimitteln sind in der Fachinfo OLYSIO verfügbar.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Simeprevir (OLYSIO) steht ein dritter Hemmstoff der viralen Protease zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C zur Verfügung. Simeprevir wird täglich einmal in einer Dosierung von 150 mg oral mit einer Mahlzeit verabreicht. Es wird hepatisch, überwiegend über CYP3A4, verstoffwechselt. Wie andere Arzneistoffe mit dieser Indikation wurde

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon-alpha (PEGASYS, PEGINTRON) und Ribavirin (REBETOL, COPEGUS) klinisch geprüft und zugelassen. Dabei erwies es sich als wirksam und gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen von Simeprevir sind Hautausschlag, Juckreiz und Übelkeit. In Kombination mit dem Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (SOVALDI) wurden auch ohne Ribavirin und Peginterferon hohe Heilungsraten nach nur 12-wöchiger Therapie erzielt. Diese Ergebnisse müssen weiter abgesichert werden, aber mit der Zulassung dieser Zweierkombination bei Patienten mit Genotyp 1 oder 4 unabhängig von vorherigen Behandlungen ist das Ende der klassischen Ribavirin- und Peginterferon-basierten Therapien für die Mehrzahl der Patienten absehbar.

1. ROSENQUIST, A. et al.
J Med Chem 2014; 57:1673-1693
2. OLYSIO Fachinfo
Janssen, Juni 2014 (www.fachinfo.de)
3. OLYSIO Full Prescribing Information
Janssen, November 2013 (www.olsio.com)
4. GANE, E.
Lancet (online, 28. Juli 2014)
5. JACOBSON, I.M. et al.
Lancet 2014; 384:403-413
6. MANN, M. et al.
Lancet 2014; 384: 414-426
7. LAWITZ, E. et al.
Lancet (online, 28. Juli 2014)
8. FURIHATA, T. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2014;
58:4555-4564

Enterokokken-Infektionen

Starker Anstieg von Vancomycin-resistenten Enterokokken in Deutschland

Enterokokken sind die dritthäufigsten bakteriellen Erreger in Deutschland, die nosokomiale Infektionen verursachen können. Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) wurden erstmals im Jahr 1986 in Europa beschrieben. Infektionen mit VRE verlaufen mit einer höheren Letalität, insbesondere bei Patienten mit Enterokokken-Sepsis. Bis zum Jahr 2003 waren Infektionen mit VRE in Deutschland sehr selten; in der vorliegenden epidemiologischen Studie wird jedoch über einen dramatischen Anstieg berichtet. Die Daten stammen aus dem deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveil-

lance-System (KISS). Die Meldungen und Befunde von 465 Intensivstationen im Jahr 2007/08 wurden mit den Befunden von 645 Intensivstationen im Jahr 2011/12 verglichen. Darüber hinaus wurden in die Erhebung auch die Befunde aus chirurgischen Abteilungen mit aufgenommen. Der Anteil von VRE an chirurgischen Infektionen stieg von 0,87% in der ersten Untersuchungsperiode auf 4,58% (526% Zunahme) an, der auch bei septischen Infektionen mit 4,91% auf 12,99% (265% Anstieg) zu beobachten war. Bei nosokomialen Harnwegsinfektionen auf den kooperierenden Intensivstationen gab es einen Anstieg von 2,23% auf 6,19% innerhalb von fünf Jahren, der allerdings statistisch nicht signifikant war. Etwa die Hälfte der Intensivstationen berichtete auch über die absolute Zahl von VRE-Infektionen und Kolonisationen im Zeitraum zwischen 2007 und 2012. Absolut gesehen kam es zu einem Anstieg von 419 VRE-Infektionen im ersten Zeitraum auf 1.817 Fälle im Zeitraum 2011/12, was einen mittleren Anstieg von 1,83 Fällen pro Intensivstation in den Jahren 2007/08 auf 7,54 Fälle pro Intensivstation im späteren Zeitraum bedeutete. Eine Unterscheidung zwischen *E. faecium* und *E. faecalis* war in dieser epidemiologischen Studie nicht möglich, zumeist ist die Vancomycin-Resistenz bei *E. faecium* deutlich höher im Vergleich zu *E. faecalis*. Interessanterweise war diese problematische Enterokokkenresistenz nicht gleichmäßig in Deutschland verteilt; es zeigte sich ein deutlicher geografischer Gürtel mit einer mindestens 7,5% und höher betragenden VRE-Verteilung, der sich von Nordrhein-Westfalen über Hessen, Thüringen bis nach Sachsen erstreckte. Die Ursache hierfür ist bisher nicht geklärt.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Deutschland hat in den letzten fünf Jahren einen bedrohlichen Anstieg von Vancomycin-resistenten Enterokokken zu verzeichnen, der deutlich über den Zahlen der unmittelbaren Nachbarländer in Europa liegt. Vier deutsche Länder in der Mitte Deutschlands von Nordrhein-Westfalen bis Sachsen liegen bei dieser Resistenz überdurchschnittlich an der Spitze, was einer ursächlichen Klärung bedarf.

GASTMEIER, P. et al
J Antimicrob Chemother 2014; 69:1660-1664

Linezolid oder Daptomycin in der Therapie der VRE-Sepsis?

Vancomycin (VANCOMYCIN LEDERLE u.a.) ist das Mittel der Wahl bei bakteriämischen Infektionen durch Ampicillin-

resistente Enterokokken. Inzwischen sind allerdings ein Drittel der nosokomialen Enterokokken-Infektionen in den USA und mehr als 20% derartiger Infektionen in Europa durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) verursacht. Die Letalität der Sepsis durch VRE ist hoch und liegt zwischen 20% und 46%. Prinzipiell stehen für derartige Erreger mehrere Substanzen, wie Linezolid (ZYVOXID), Daptomycin (CUBICIN), Tigecyclin (TYGACIL) und Quinupristin-Dalfopristin (in Deutschland nicht im Handel) zur Verfügung. Aus unterschiedlichen Gründen werden jedoch vorwiegend Linezolid oder Daptomycin bei dieser Indikation eingesetzt.

In einer Metaanalyse wurde untersucht, ob es Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Erfolges und der Verträglichkeit zwischen diesen beiden Substanzen gibt. Zehn Studien wurden identifiziert, die die definierten Einschlusskriterien erfüllten und zwischen 2005 und 2012 publiziert waren. Insgesamt 967 Patienten wurden in diesen Studien beschrieben. Als Endpunkt der Analyse wurde die Gesamtletalität zum Tag 30 der Sepsis festgelegt. Die übliche Dosierung von Linezolid betrug 2 x 600 mg täglich; die mediane tägliche Daptomycin-Dosierung lag bei der Mehrzahl der Studien bei 6 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die mediane Dauer der Behandlung bewegte sich zwischen 13 und 15 Tagen in der Daptomycin-Gruppe und zwischen 11 und 15 Tagen in der Vergleichsgruppe mit Linezolid. In zwei Studien wurde über Kombinationen mit Aminoglykosid-Antibiotika berichtet. Zum Studien-Endpunkt (globale 30-Tage-Letalität) wurde unter Daptomycin im Vergleich zu Linezolid eine signifikant höhere Letalität beobachtet (Odds Ratio 1,61; CI 1,08 – 2,40). Auch bei der infektionsbezogenen Letalität ergab sich mit einer OR von 3,61 für Daptomycin eine signifikante erhöhte Sterblichkeit. Hinsichtlich des Rezidivs einer VRE-Sepsis war ebenfalls eine Tendenz zu Ungunsten der Daptomycin-Therapie nachzuweisen, jedoch erreichte diese nicht statistische Signifikanz. Bezüglich der Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Antibiotika registriert werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit aller Einschränkung hinsichtlich der Aussagekraft einer Metaanalyse von relativ wenig Studien mit auch erheblicher Heterogenität deuten die erhobenen Daten darauf hin, dass Linezolid (ZYVOXID) in der Therapie der VRE-Sepsis günstiger als Daptomycin (CUBICIN) zu bewerten ist.

BALLI, E. P. et al
Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:734-739

Intensivmedizin

Welches Carbapenem zur Therapie der beatmungsassoziierten Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa*?

Beatmungsassoziierte Pneumonien (VAP) durch *Pseudomonas aeruginosa* sind gefürchtete Infektionen auf Intensivstationen, da dieser Keim ein hohes Potenzial an Resistenzmechanismen aufweist und ein primär sensibler Erreger während der antibiotischen Therapie schnell Resistenzen entwickelt. Carbapenem-Antibiotika werden wegen der zunehmenden Resistenz von *P. aeruginosa* vermehrt eingesetzt, wobei die etwas höhere *in vitro*-Aktivität von Doripenem (DORIBAX) gegenüber Imipenem (ZILENAM) und Meropenem (MERONEM) hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung umstritten ist. Auf zwei Intensivstationen eines Universitätskrankenhauses in Paris wurde deshalb in einer prospektiven Beobachtungsstudie (gesponsert durch die Firma Janssen-Cilag) analysiert, ob bei beatmeten Patienten mit *Pseudomonas*-induzierten Pneumonien Unterschiede zwischen den drei Carbapenem-Derivaten hinsichtlich der primären Empfindlichkeit der Erreger, der klinischen Erfolgsraten einschließlich der Letalität, sowie auch der Entwicklung einer Carbapenem-Resistenz unter der jeweiligen Behandlung zu beobachten war. Insgesamt 169 Patienten wurden in den beiden Intensivstationen (eine internistisch, eine vorwiegend chirurgisch) in die Studie eingeschlossen; das mittlere Lebensalter der Patienten war $57,8 \pm 19,2$ Jahre, 66% waren Männer, 53% litten an internistischen Erkrankungen als Aufnahmegrund für die Intensivstation, der mittlere SAPS II-Score war $51,2 \pm 20,7$ und die Indikationen für eine Beatmung waren in 43% postoperatives Atemversagen, in 25% akutes respiratorisches Versagen und in 16% septischer Schock. Keiner der Patienten war neutropenisch. 26% der Patienten hatten neben *Pseudomonas* weitere Erreger und bei 6% der Patienten konnte *Pseudomonas* in der Blutkultur nachgewiesen werden. 36 der 169 Erreger (21%) waren multiresistent.

Die MHK-Werte von 50% der Keime lagen für Imipenem bei 2 mg/l, für Meropenem bei 0,38 mg/l und für Doripenem bei 0,25 mg/l; die Rate der intermediär sensibel oder resistenten Stämme lag bei 39% für Imipenem, bei 34% für Meropenem und bei 30% für Doripenem. Als ursächliche Faktoren für eine primäre Carbapenem-Resistenz erwiesen sich in der Multivariations-Analyse eine Carbapenem-Therapie in den letzten 15 Tagen vor Beginn der beatmungs-

assoziierten Pneumonie oder eine Beatmungsdauer von 11 Tagen und mehr vor der Pneumonie-Manifestation. Die Auswahl des jeweiligen Carbapenem-Antibiotikums war den behandelnden Ärzten freigestellt, da alle drei Derivate in diesem Universitätsklinikum verfügbar waren. Dementsprechend wurden 32 Patienten mit Imipenem (Dosierung: 3 x 1,0 g täglich), 24 mit Meropenem (3 x 1,0 g täglich) und 32 mit Doripenem (3 x 0,5 g per 4-h-Infusion täglich) behandelt; 81 Patienten erhielten andere Antibiotika. Von den 88 Patienten mit einer Carbapenem-Therapie wurden 77 in Kombination zumeist mit einem Aminoglykosid oder einem Fluorchinolon behandelt. Insgesamt 56 (33%) der Patienten verstarben und 56 (33%) hatten mindestens ein Pneumonie-Rezidiv. Die Rezidiv-Raten zwischen den drei Carbapenem-Antibiotika waren mit Imipenem (41%), Meropenem (25%) und Doripenem (22%) statistisch nicht signifikant unterschiedlich, was auch für die Letalität mit 47% für Imipenem, 25% für Meropenem und 22% für Doripenem galt. Auch hinsichtlich der Resistenzentwicklung während der Therapie waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Carbapenemen nachweisbar.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei der Interpretation der erhaltenen Daten muss darauf hingewiesen werden, dass die Anzahl der Patienten, die mit den einzelnen Carbapenem-Antibiotika behandelt wurden, recht niedrig war. Insgesamt ergaben sich jedoch keine eindeutigen Unterschiede bezüglich der klinischen Ergebnisse bezogen auf die Letalität, die Zahl der Pneumonie-Rezidive und der Resistenzentwicklung der primär isolierten *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme unter der Therapie.

LUYT, C.-E. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2014;
58:1372-1380

Colistin-Dosierung bei Patienten mit Peritonealdialyse

Polymyxin E (= Colistin) wirkt nephrotoxisch. Bereits in den 1950er Jahren gab es Bemühungen, das toxische Potenzial zu reduzieren. Dies gelang zum Beispiel durch die Derivatisierung zum Methansulfonat. Colistinmethansulfonat (COLISTIMETHAT INFECTOPHARM u.a.) ist ein Prodrug von Colistin, das besser verträglich ist, aber antibakteriell inaktiv und erst im menschlichen Organismus in das aktive Antibiotikum umgewandelt wird. Aufgrund der besonderen Historie der Entwicklung dieses Medikamentes ergibt sich eine Situation,

die in dieser Form mit anderen Antibiotika noch nicht existierte. Da die Informationen über den Wirkstoff rudimentär sind und keineswegs den heutigen Standards entsprechen, gab es in den vergangenen Jahren zahlreiche Forschungsprojekte, die zu einer optimierten Behandlung mit diesem Antibiotikum beitragen sollten. Ungewöhnlich ist, dass diese Aktivitäten nicht von einem Hersteller koordiniert wurden, sondern das Resultat zahlreicher Initiativen aus dem akademischen Umfeld waren.

Insgesamt werden Colistin-Zubereitungen zur intravenösen Verabreichung in Europa von 15 Firmen vermarktet. Es liegt in der Verantwortung der Hersteller, die nach europäischem Recht erstellten SPCs (*Summary of Product Characteristics*) auf dem neuesten Stand zu halten und neue Erkenntnisse – etwa zur optimalen Dosierung bei Niereninsuffizienz – in den Text aufzunehmen. Insgesamt 40 verschiedene Produktinformationen aus 20 Mitgliedsstaaten der EU wurden kürzlich hinsichtlich der Aktualität und möglicher Unterschiede analysiert.¹ Dabei zeigten sich erhebliche Differenzen. So vertreibt ein Hersteller zum Beispiel ein Produkt in Frankreich und in Slowenien mit sehr unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen. Studien der letzten Jahre haben die Notwendigkeit einer höheren Initialdosis (*loading dose*) gezeigt, weil die Umwandlung des Methansulfonats in die aktive Form des Antibiotikums einige Zeit benötigt. Dies wird nach den Ergebnissen der aktuellen Analyse in den meisten SPCs nicht angesprochen.

Einige Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Dosierung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz stammen aus den 1960er Jahren. Die Konzentrationen wurden damals mit mikrobiologischen Methoden bestimmt. Damit lässt sich aber nicht unterscheiden, welcher Anteil von Colistin bereits im Blut des Patienten bei der Abnahme vorhanden war und welche Menge des Antibiotikums während der Inkubation der Proben bei der mikrobiologischen Untersuchung gebildet wurde. Wegen der Fragwürdigkeit der Ergebnisse wurde in Thailand bei acht Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse die Pharmakokinetik von Colistin nach Infusion einer Einzeldosis von Colistimethat mit einer chromatographischen Methode (HPLC) bestimmt. Während die Konzentration des Prodrugs abnahm, stieg die Konzentration des freien Colistins allmählich an. Spitzenkonzentrationen im Bereich von 1,2 bis 3,4 mg Colistin/l Plasma wurden individuell sehr unterschiedlich erst nach 3 bis 13 Stunden gemessen. Es wurden Eliminationshalbwertszeiten von 8,4 Stunden für Colistimethat und 13,2 Stunden für Colistin berechnet.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die europäischen Produkt-Informationen des mehr als 50 Jahre alten Antibiotikums Colistinmethansulfonat (COLISTIMETHAT u.a.) entsprechen in vielen Aspekten nicht den heute üblichen Standards. Das Präparat wird in Europa von insgesamt 15 Firmen vertrieben, die Fachinformationen sind keinesfalls einheitlich. Manche pharmakokinetischen Daten wurden mit heute nicht mehr akzeptablen Methoden erstellt. Bei Patienten mit Peritonealdialyse wurden chemisch-analytisch bestimmte Plasmakonzentrationen erstmals 2014 publiziert. Die Ergebnisse zeigen abermals die langsame Umwandlung des Prodrugs in antibakteriell wirksame Substanz und unterstreichen die Notwendigkeit einer hohen Initialdosis (loading dose).

1. THEURETZBACHER, U.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:1987-1992
2. KOOMANACHAL, P. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2014;
58:440-446

Respiratorische Infektionen

Inhalative Antibiotika-Therapie bei stabilen Bronchiektasen

Die Bronchiektasen-Krankheit (nicht zystische Fibrose) bedeutet für viele Patienten einen Zustand chronischer respiratorischer Morbidität mit zahlreichen medizinischen und finanziellen Belastungen. Bei der Mehrzahl der Patienten mit Bronchiektasen kommt es über eine chronische Infektion und Inflammation mit persistierenden respiratorischen Symptomen zu einer kontinuierlichen Schädigung der tiefen Atemwege. Studien konnten zeigen, dass bei hoher bakterieller Belastung der tiefen Atemwege häufiger Exazerbationen und Krankenhausbehandlungen notwendig waren. Bei fortgeschrittenen Bronchiektasen wird in Übereinstimmung zu therapeutischen Maßnahmen bei der zystischen Fibrose vermehrt eine kontinuierliche Inhalation von Antibiotika eingesetzt, um die Inflammation und die bakterielle Besiedlung des Respirationstraktes zu vermindern.

In einem Cochrane-Review wurden die Effektivität und die Verträglichkeit einer Inhalationstherapie im Vergleich zur Nichtbehandlung analysiert. Aus einer Vielzahl von Publikationen wurden letztlich 12 mit insgesamt 1264 erwachsenen Patienten in die Studie eingeschlossen. Allerdings konn-

ten nur acht Publikationen mit belastbaren Daten über 590 Patienten in die endgültige Metaanalyse aufgenommen werden. Die Mehrzahl der Studien war randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert und zumeist multizentrisch konzipiert. Acht Studien waren von pharmazeutischen Unternehmen gesponsert. Von den 590 ausgewerteten Patienten befanden sich 304 in der Gruppe mit inhalativen Antibiotika und 286 in der unbehandelten Kontrollgruppe. Die in den Studien eingesetzten inhalativen Antibiotika waren Amikacin (BIKLIN), Aztreonam (CAYSTON), Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.), Colistin (COLOBREATH u. a.), Gentamicin (REFOBACIN u. a.) sowie Tobramycin (TOBI u. a.). Mit Ausnahme einer Studie wurde zur Inhalation ein Jet Nebuliser benutzt. Die primären Endpunkte in den Studien waren die Veränderung der Bakterienanzahl im Sputum, die Zeit bis zur ersten Exazerbation bzw. die Anzahl der Exazerbationen, die mittlere Veränderung des Lebensqualitäts-Scores und die Anzahl der Krankenhauseinweisungen. Zusätzlich wurden die Verträglichkeitsdaten bei allen Patienten komplett erfasst.

Die Dauer der Antibiotika-Inhalation bewegte sich in den auswertbaren Studien zwischen vier Wochen und zwölf Monaten. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verminderung der Bakterienzahlen im Sputum für Inhalationen mit Aminoglykosiden, Colistin und Ciprofloxacin. Mit diesen Substanzen konnten auch in vier Studien die Erreger einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* aus dem Sputum eradiziert werden. Auch bezüglich der Anzahl von akuten Exazerbationen war eine signifikante Senkung um im Mittel 28% nachweisbar. Bei zehn Prozent der Patienten in der Verum-Gruppe traten bronchospastische Reaktionen auf im Vergleich zu nur 2,3% in der Kontrollgruppe. Die Abbruchrate in beiden Gruppen war nicht unterschiedlich mit jeweils 12,2%.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einem Cochrane-Review konnte bei einer begrenzten Anzahl von vergleichenden randomisierten Studien gezeigt werden, dass mit bestimmten Antibiotika, wie Amikacin (BIKLIN u. a.), Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.), Colistin (COLOBREATH) und Tobramycin (TOBI), signifikante positive Effekte hinsichtlich der bakteriellen Belastung der tiefen Atemwege und der Anzahl der Exazerbationen erreicht werden. Umfangreichere kontrollierte Studien sind allerdings notwendig, um die Ergebnisse dieser begrenzten Analyse zu bestätigen.

- BRODT, A. M. et al
Eur Respir J 2014; 44:382-393

Statine unwirksam bei ARDS und Exazerbation der COPD

Das Akute Respiratorische Distress Syndrom (ARDS) im Rahmen einer Sepsis ist gekennzeichnet durch eine heftige entzündliche Reaktion in der Lunge und anderen Organen, welche zu lebensbedrohlichem Organversagen führen kann. Statine mit ihrer inhibitorischen Wirkung auf die Coenzym-A-Reduktase können inflammatorische Reaktionen modulieren und reduzieren. In einzelnen Beobachtungsstudien wurden positive Ergebnisse beim ARDS und auch bei anderen entzündlichen pulmonalen Erkrankungen mitgeteilt. In einer umfangreichen multizentrischen Doppelblindstudie wurden in Nordamerika Patienten mit einem Sepsis-assoziierten ARDS eingeschlossen, von denen eine Hälfte 40 mg Rosuvastatin (CRESTOR) unmittelbar nach der Randomisierung intravenös erhielten, gefolgt von 20 mg täglich. Nach Einschluss von 745 der geplanten 1.000 Patienten wurde die Studie beendet, da sich kein Unterschied hinsichtlich der 60-Tage-Letalität ergab (28,5% unter Rosuvastatin und 24,9% unter Plazebo). Hinsichtlich der Unverträglichkeitsreaktionen ergaben sich signifikant mehr Nierenversagen und bronchopathische Insuffizienzen im Rosuvastatin-Arm.¹

Eine weitere nordamerikanische Studie analysierte die Wirksamkeit eines anderen Statin-Derivates, Simvastatin (SIMVAHEXAL u. a.), hinsichtlich seiner möglichen Wirksamkeit, die Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) positiv zu beeinflussen. Insgesamt 885 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD wurden in die Studie eingeschlossen und über 13 bis 36 Monate in 45 pneumologischen Zentren behandelt. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 62,2 Jahre, die FEV1 betrug $41,6 \pm 17,7\%$ des Normalwertes und die Raucheranamnese lag bei im Mittel 50,6 Packungsjahren. Patienten in der Verum-Gruppe erhielten 40 mg Simvastatin täglich; bei der Auswertung der Daten ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der jährlichen Anzahl von COPD-Exazerbationen mit $1,36 \pm 1,61$ Exazerbationen in der Simvastatin-Gruppe und $1,39 \pm 1,73$ im Plazebo-Arm. Auch die mediane Dauer bis zur ersten Exazerbation war mit 223 Tagen (Simvastatin) im Vergleich zu 231 Tagen (Plazebo) nicht statistisch unterschiedlich.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Weder bei dem Sepsis-assoziierten ARDS noch in der Prävention der Exazerbation der COPD konnten Statine die Krankheitsverläufe positiv beeinflussen.

1. ARDS Clinical Trials Network
N Engl J Med 2014; 370:2191-2200
2. CRINER, G. J. et al.
N Engl J Med 2014; 370:2201-2210

Pharmapolitik

Europaweiter Antibiotika-Konsum in der Veterinärmedizin

Der umfangreiche Gebrauch von Antibiotika in der Veterinärmedizin und als Wachstumsförderer in der Fleischindustrie ist ein besonderes Ärgernis im Hinblick auf den dadurch entstehenden Resistenzdruck bei wesentlichen bakteriellen Erregern. Auch die Übertragung von resistenten Erregern und Resistenzgenen von Tieren auf den Menschen mittels direktem Kontakt oder über die Nahrungsmittelkette sind Fakten, die im Rahmen der zunehmenden Resistenzentwicklung von Bedeutung sind. Im Jahr 2009 wurde die European Medicines Agency (EMA) beauftragt, den Verbrauch an Antibiotika in der Veterinärmedizin quantitativ zu erfassen. 25 Länder haben ihre Verkaufszahlen in den Jahren 2010 und 2011 erhoben, wobei vorwiegend Daten von Großhändlern, aber in zwei Ländern, Dänemark und Schweden, auch die Verschreibungsdaten ermittelt wurden.

Bei der Gesamtmenge der verschriebenen Antibiotika in der nahrungsmittelproduzierenden Industrie, einschließlich der Pferdezucht, lag Deutschland mit 1.819 Tonnen im Jahr 2011 vor Spanien (1.779 Tonnen), Italien (1.663 Tonnen) und Frankreich (896 Tonnen). Wurden die absoluten Mengen auf einen an der Bevölkerungszahl orientierten Faktor bezogen, standen mit weitem Abstand Zypern, Italien und Spanien an der Spitze, dann allerdings schon gefolgt von Deutschland, Ungarn und Belgien. Die vorwiegend verschriebenen Antibiotika waren Tetracykline in 37%, Penicilline in 23% und Sulfonamide in 11%. Von Interesse war auch der Anteil von Antibiotika mit einer besonderen Bedeutung für die Humanmedizin, wie Dritt- und Viertgenerations-Cephalosporine, Fluorchinolone und Makrolide. Der Anteil dieser Antibiotika an den verbrauchten Antiinfektiva in den 25 Ländern lag bei 0,2% für Cephalosporine, 1,6% für Fluorchinolone und 8% für Makrolide. Im Mittel waren 48% der verkauften Antibiotika formuliert als oral zu verabreichende Pulver, 36% als Mischungen und 8% als Lösungen zur oralen Applikation. 7% wurden als injizierbare Präparationen benutzt. Zwischen den Jahren 2010 und 2011 kam es im Mittel zu einem verminderten Antibiotika-Verbrauch um mehr als 5%.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Zwischen einzelnen europäischen Staaten sind erhebliche Unterschiede hinsichtlich der veterinärmedizinisch eingesetzten Antibiotika-Mengen festzustellen. Hierfür könnten unterschiedliche Tierpopulationen verantwortlich sein. Weiterhin auffällig ist auch der veterinärmedizinische Einsatz von humanmedizinisch wichtigen Antibiotika, der ebenfalls von Land zu Land erheblich schwankt. Erhebliche Anstrengungen sind erforderlich, um den hohen Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin unter dem Aspekt der bedrohlichen globalen Resistenzentwicklung weiter zu vermindern.

GRAVE, K. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:2284-2291

Oseltamivir – divergierende Datenlage

Neuere Neuraminidase-Inhibitoren, wie Oseltamivir (TAMIFLU) und Zanamivir (RELENZA) sind bezüglich ihrer antiviralen Wirksamkeit umstritten. In einem umfangreichen Review von 83 Studien, die die Autoren von der EMA und der Firma Roche erhalten hatten, wurden letztlich 23 Publikationen mit einem prospektiven randomisierten Design in die Auswertung aufgenommen.

Hinsichtlich des therapeutischen Effektes reduzierte Oseltamivir die Zeitdauer der Influenza-typischen Symptome um 16,7 Stunden (95% CI: 8,4 – 25,1 Stunden; $p \leq 0,001$); dieses entsprach hinsichtlich der Gesamtdauer der Symptomatik einer Verminderung von sieben auf 6,3 Tage. Bei sonst gesunden Kindern konnte eine Symptomverkürzung um 29 Stunden registriert werden, bei asthmatischen Kindern ergaben sich keine Unterschiede gegenüber den Kontrollgruppen. Auch hinsichtlich der Häufigkeit von Krankenhauseinweisung, Anzahl der Pneumonien oder anderer Komplikationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten. Unter der Oseltamivir-Behandlung traten vermehrt Übelkeit und Brechreiz auf.

In der Analyse der prophylaktischen Wirksamkeit von Oseltamivir konnte eine 55-prozentige Wirksamkeit ermittelt werden hinsichtlich einer symptomatischen Influenza-Erkrankung. Allerdings waren auch unter dieser prophylaktischen Einnahme vermehrt Unverträglichkeitsreaktionen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und psychiatrische Probleme, aufgetreten, letztere insbesondere bei der hohen Dosis von 2 x 150 mg täglich.

Die Autoren kommen zusammenfassend zu der kritischen Bewertung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis zumindestens der therapeutischen Gabe von Oseltamivir als ungünstig zu bewerten ist.¹

In einer umfangreichen Metaanalyse des Stellenwertes von Neuraminidase-Inhibitoren in der Therapie der Influenza A H1N1-Pandemie in den Jahren 2009 bis 2010 kommen andere Autoren zu einer deutlich günstigeren Bewertung. Die Autoren erhielten Daten von weltweit 401 Zentren über gesicherte Erkrankungen an Influenza A H1N1 pdm 09-Virusinfektionen. Insgesamt 168.000 Patientendaten wurden von letztlich 80 kooperierenden Zentren gemeldet, von denen 29.234 Patienten mit belastbaren Daten ausgewertet werden konnten. 86% dieser Patienten wiesen eine labormäßig gesicherte Influenza A H1N1-Infektion auf, in 14% wurden klinische Diagnosen akzeptiert. 64% der Patienten erhielten einen Neuraminidase-Inhibitor, in über 92% handelte es sich um Oseltamivir. 25% der Patienten wiesen eine Influenza-induzierte Pneumonie auf und 23% mussten intensivmedizinisch behandelt werden. Nur 2% der Patienten hatten eine H1N1-Vakzination erhalten. Die Behandlung mit Oseltamivir reduzierte das Letalitätsrisiko signifikant (Odds Ratio 0,81; 95% CI, 0,70 bis 0,93; $p=0,0024$). Besonders die frühe Therapie innerhalb von zwei Tagen nach Beginn der Symptomatik war mit einer deutlichen Verminderung der Letalität verbunden (OR 0,48; 95% CI, 0,41 – 0,56; $p \leq 0,001$). Bis zum Tag fünf nach Beginn der Symptomatik erwies sich eine Oseltamivir-Therapie noch als wirksamer gegenüber einer Nichtbehandlung, jedoch nahm die Effektivität nach Tag zwei kontinuierlich ab. Bei Kindern (insgesamt 9.218) konnte kein signifikanter Effekt auf die Letalität mit einer Neuraminidase-Therapie beobachtet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die ermittelten Daten aus dieser umfangreichen Studie während einer Pandemie mit Influenza AH1N1 deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit Oseltamivir (TAMIFLU) bei einem frühen Behandlungsbeginn bei Erwachsenen durchaus eine therapeutische Effektivität aufweist. Allerdings muss hinsichtlich der Übertragbarkeit dieser Daten darauf hingewiesen werden, dass das mittlere Lebensalter in dieser Studie 26 Jahre betrug und nur 1.600 Patienten (5%) älter als 65 Jahre waren; auch die Letalität fiel mit insgesamt 10% niedrig aus.

1. JEFFERSON, T. et al.
Brit Med J 2014; 348:g2545
2. MUTHURI, S. G. et al.
Lancet Respir Med 2014; 2:395-40

Neutropenie

Frühe Antibiotikatherapie entscheidend bei Neutropenie mit Fieber

Fieber bei Neutropenie ist häufig das alleinige Symptom einer schweren Infektion bei Tumorpatienten, da die üblichen Zeichen einer Inflammation bei diesen Patienten nur abgeschwächt auftreten. Die Zeitdauer der ersten Symptome bis zum Beginn der Antibiotikatherapie ist bei diesen Patienten von entscheidender Bedeutung für die Prognose und den Erfolg der Therapie. In den üblichen nationalen und internationalen Leitlinien wird auf der Basis von mehreren älteren Studien eine Zeitdauer von möglichst weniger als 60 Minuten zwischen ersten Symptomen und Beginn der Infektionstherapie nachdrücklich empfohlen. In einer prospektiven Kohortenstudie in einem großen hämatologischen Zentrum einer Universitätsklinik in Porto Allegre (Brasilien) wurde geprüft, ob diese Empfehlung unverändert zutrifft. Insgesamt 169 Patienten mit 307 Perioden einer febrilen Neutropenie wurden in die Studie aufgenommen. Das mittlere Lebensalter lag bei 40 Jahren und die führenden Grunderkrankungen waren akute Leukosen, gefolgt von malignen Organerkrankungen und akuten lymphoplastischen Leukämien. Etwa jeder zweite Patient erhielt eine Hochdosis-Chemotherapie und neutropenische Phasen traten bei 81,4% der chemotherapeutischen Behandlungen auf. Bakteriämische Infektionen wurden in 37,4% der febrilen Neutropenie nachgewiesen, wobei dominierende Erreger *E. coli* (41,7%), koagulase-negative Staphylokokken (31,3%), gefolgt von *Klebsiella pneumonia* (11,3%) und *Pseudomonas aeruginosa* (9,5%) waren.

Während der Studie verstarben 29 Patienten (9,4% sämtlicher febriler neutropenischer Perioden bzw. 17,1% der Studienpatienten). Unter den Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf erwies sich ein Zeitraum von mehr als 30 Minuten vom Beginn der Symptome der febrilen Neutropenie bis zum Beginn der Antibiotikatherapie als signifikant. Jede Stunde eines verspäteten Beginns der Antibiotikatherapie erhöhte die 28-Tage-Letalität um 18%. Bei den überlebenden Patienten (278 Perioden) lag die mittlere Zeit vom Symptombeginn bis zu dem Start der Antibiotikagabe bei 0,33 Stunden im Vergleich zu einer Dauer von 1,66 Stunden bei den 29 verstorbenen Patienten. Auch bei einem Vergleich der zeitlichen Perioden zwischen 30 und 60 Minuten ergaben sich deutliche Unterschiede von 3% versus 18,1% Letalität zugunsten dem sehr frühen Beginn der Antibiotikatherapie innerhalb von 31 Minuten. Einen Einfluss der Erreger-Sensi-

bilität bei den bakteriämischen Infektionen zwischen einem sehr frühen und einem späteren Beginn der Antibiotikabehandlung konnte bei recht hoher antibiotischer Sensitivität von 87% bzw. 90% der isolierten Keime nicht festgestellt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die bisher in Leitlinien empfohlenen zeitlichen Grenzen von maximal 60 Minuten bis zum Beginn der Antibiotikatherapie bei Patienten mit febrilen Neutropenien zu lang sein könnte. In

dieser Studie aus Brasilien wurden klare Daten erarbeitet, die eine signifikant verminderte Letalität bei diesen hochgradig gefährdeten Patienten mittels eines Therapiebeginns innerhalb von 31 Minuten zeigen konnten. Dies stellt sicherlich eine erhebliche logistische Herausforderung dar und sollte durch weitere randomisierte Studien abgesichert werden.

ROSA, R. G., GOLDANI, L. Z. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2014;
58:3799-3803

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!