

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2015 - 36. Jahrg.

Übersicht

Renaissance alter Antibiotika

In einer Zeit der zunehmenden, teilweise bedrohlichen Resistenzentwicklung der führenden bakteriellen Erreger und dem Mangel an neuen aktiven antibakteriellen Substanzen müssen neue Strategien der antibakteriellen Therapie diskutiert werden. Eine ernsthafte Möglichkeit besteht darin, alte Antibiotika mit möglicher Aktivität gegen multiresistente Keime wiederzubeleben und rational in die gezielte tägliche Antibiotika-Behandlung einzuführen.

Eine Gruppe von internationalen Experten aus dem Bereich der Mikrobiologie, Infektiologie und Pharmazie hat kürzlich sowohl Vorschläge publiziert, welche alten Antibiotika am erfolgversprechendsten wären, als auch auf die notwendigen wissenschaftlichen Entwicklungsschritte bei der Wiedernutzung dieser Wirkstoffe hingewiesen.¹ Die in Betracht kommenden Antibiotika und der Jahrgang ihrer Erstbeschreibung sind in der Tabelle auf Seite 52 dargestellt.

Zum klinischen und therapeutischen Einsatz werden diese Substanzen vorwiegend bei drei Indikationen benötigt:

1. Ambulant erworbene Infektionen, verursacht durch ESBL-produzierende Enterobacteriaceae, die sich vorwiegend bei E. coli und Klebsiella pneumoniae konzentrieren. Diese Erreger sind zunehmend nachweisbar bei ambulant komplizierten Harnwegsinfektionen und auch bei fortgeschrittenen chronischen respiratorischen Infektionen. Zumeist sind diese Erreger nicht nur resistent gegenüber Aminopenicillinen und Cephalosporinen, sondern sehr häufig auch gegenüber Fluorchinolonen, Aminoglykosiden und anderen Antibiotika. Alte Antibiotika mit einer möglichen Anwendung im ambulanten Bereich bei diesen Erregern sind Fosfomycin-Trometamol (MONURIL), Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) sowie Mecillinam (in Deutschland nicht im Handel).

Inhalt

6/2015

Übersicht

– Renaissance alter Antibiotika Seite 51-54

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (5)

– Bakterielle Biofilme (Beispiel Pneumonie) Seite 53

Neueinführung

– Oritavancin Seite 54-55

Resistenzprobleme

– Carbapenem-Resistenz in den USA Seite 55

– Colistin-resistente K. pneumoniae in Italien Seite 55-56

– Hoher Fluorchinolon-Gebrauch in der Tiermedizin Seite 56

Mittel der Wahl

– Sepsis durch VRE: Linezolid oder Daptomycin? Seite 57

– Steroide bei hospitalisierten Pneumonie-Patienten? Seite 57-58

HIV

– Therapie bei HIV/Hepatitis C-Koinfektion Seite 58

– Diarrhö unter Dolutegravir Seite 58

Vakzination

– Influenzaimpfung bei jungen Menschen bringt Herdeneffekt Seite 58-59

– Pneumokokkenimpfung senkt Resistenz Seite 59

– Aluminiumgehalt in Impfstoffen Seite 59-60

2. Im Krankenhaus erworbene Infektionen, ausgelöst durch ESBL-produzierende Enterobacteriaceae, wobei ebenfalls E. coli und Klebsiella pneumoniae neben Acinetobacter und Pseudomonas aeruginosa führende Erreger sind. Hier sind zumeist nur noch Carbapenem-Antibiotika wirksam, die jedoch möglichst durch andere wirksame Substanzen ersetzt werden sollten, um die Carbapenem-Resistenz nicht noch weiter zu erhöhen. Hier könnten ältere Arzneistoffe, wie intravenös zu applizierendes Fosfomycin (INFECTOFOS) und Temocillin (in Deutschland nicht im Handel) eingesetzt werden.

3. Schwere nosokomiale Infektionen, verursacht durch Carbapenem-resistente gram-

negative Erreger. Gegen diese auch XDR genannten bakteriellen Erreger wirken zwar gelegentlich Tigecyclin (TYGACIL), Fosfomycin und einige Aminoglykosid-Antibiotika, jedoch wird in den letzten Jahren zunehmend Colistin (COLISTIME-THAT) verabreicht, ohne dass genügend wissenschaftliche Daten zu dieser Substanz vorhanden sind.

Informationslücken

Die Mehrzahl der interessanten alten Antibiotika wurden zu einer Zeit in die Therapie eingeführt und zugelassen, in der wesentliche mikrobiologische und pharmakologische Daten nicht erforderlich waren. In den letzten 20 Jahren sind die Anforde-

Tabelle: Alte Antibiotika mit therapeutischem Potenzial

Antibiotikum	Jahr der Erstpublikation oder Zulassung
Colistin	1947
Chloramphenicol	1947
Nitrofurantoin	1953
Minocyclin	1966
Fosfomycin-Trometamol	1969
Mecillinam	1975
Temocillin	1981

rungen für neue Antibiotika bei der Registrierung durch die zuständigen Behörden sehr extensiv und präzise formuliert worden. Diese Anforderungen umfassen analytische Methoden zur genauen Quantifizierung von Antibiotika in biologischen Flüssigkeiten, exakte Beschreibung der Wirkungsweise der Substanzen, genaue Angaben zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, Daten zur antibakteriellen Effektivität in vitro und in vivo – einschließlich der Resistenzmechanismen und Entwicklungen; weiterhin werden exakte Dosisfindungsstudien, optimierte Dosierungsregime bei unterschiedlichen Organfunktionen, Breakpoint-Untersuchungen, Sicherheitsdaten und Ergebnisse aus umfangreichen prospektiven randomisierten Doppelblindstudien erwartet. Derartige Daten sind bei den in der Tabelle dargestellten alten Antibiotika in keiner Weise vorhanden.

Gewinnung von wissenschaftlichen Daten

Da bei gegenwärtig in der Entwicklung befindlichen neuen Antibiotika die präklinischen und klinischen formalen Untersuchungsschritte genau definiert sind und in der Regel von den pharmazeutischen Unternehmen geplant und finanziert werden, unterscheidet sich die Situation bei der Wiederbelebung alter Wirkstoffe komplett. Diese Substanzen sind seit längerem nicht mehr im Patentschutz und die jeweiligen Generika-Produzenten verfügen nicht über die notwendigen finanziellen Mittel und das notwendige Interesse, die erforderlichen Daten, einschließlich klinischer Studien, zu generieren bzw. zu fördern. Hier benötigt es einer Unterstützung durch öffentliche Institutionen, um möglichst schnell und akkurat zu brauchbaren Daten zu gelangen. Beginnen sollten solche Förderungen mit der systematischen Analyse, welche Informationslücken zum jeweiligen Präparat existieren, woran sich dann die Auswahl der wesentlichen nichtklinischen und klinischen Studien anschließen sollte. Ein derartiges erstes Programm wird von der Europäischen Union in Form des sogenannten AIDA-Projektes unterstützt, in dem mikro-

biologische, pharmakokinetische, pharmakodynamische und klinische Daten zu den Substanzen Colistin, Nitrofurantoin, Fosfomycin-Trometamol, Minocyclin (diverse Generika) und Rifampicin (EREMFAT u.a.) erarbeitet werden. Eine wesentliche Forderung der Projektgruppe besteht darin, dass zu den einzelnen Substanzen möglichst Studien von hoher klinischer Qualität durchgeführt werden; dieses bedeutet in der Praxis möglichst ein oder zwei multizentrische qualitätsvolle klinische Studien durchzuführen und nicht viele zahlenmäßig begrenzte unizentrische Protokolle.

Nutzung alter Antibiotika

Einige der zuvor angesprochenen älteren Antiinfektiva sind nicht in sämtlichen europäischen Ländern verfügbar. Nach Erarbeitung der notwendigen Daten für einen optimalen Einsatz sollten daher die europäischen Behörden, insbesondere die EMA, die Zulassung dieser Substanzen in allen Mitgliedsländern der Europäischen Union veranlassen, um wieder mehr therapeutische Möglichkeiten gegen multiresistente Enterobakterien zur Verfügung zu stellen. Hierzu sollte auch die Anweisung erfolgen, derartige Stoffe nur unter strikter infektiologischer Kontrolle auf der Basis mikrobiologischer Ergebnisse einzusetzen.

Beispiel Nitrofurantoin

Nitrofurantoin wurde schon 1953 von der FDA für die Therapie von Infektionen der unteren Harnwege zugelassen. Über 20 Jahre bis 1970 wurde die Substanz umfangreich eingesetzt; sie verlor jedoch ihre Bedeutung nach der Einführung von Cotrimoxazol (diverse Generika), wirksamen Betalaktam-Antibiotika und Fluorchinolonen. Bedingt durch die zunehmende Resistenz von Harnwegsinfektionserregern, erlebte Nitrofurantoin eine Renaissance in den letzten fünf bis zehn Jahren und wird gegenwärtig als Mittel der ersten Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen der Frau in vielen Leitlinien empfohlen.² (vgl. ZCT 2007; 28:43-45, PDF-Datei www.infektio.de) Diese Empfehlungen beruhen auf der antibakteriellen

Aktivität der Substanz, insbesondere gegen den führenden Erreger von Harnwegsinfektionen (*E. coli*) mit Resistenzraten in den USA und in Europa von weniger als 2%.^{3,4} Nitrofurantoin ist auch aktiv gegen ESBL-produzierende Enterobacteriaceae, jedoch nicht wirksam gegen einige *Klebsiella*-Stämme, *Pseudomonas aeruginosa* und gegen die *Proteus*-Gruppe.

Mitglieder der AIDA-Forschungsgruppe haben kürzlich in einem systematischen Review die Datenlage zu Nitrofurantoin publiziert.⁵ Zunächst stellten sie fest, dass der antimikrobielle Wirkungsmechanismus von Nitrofurantoin bisher nicht komplett geklärt ist. Es ist bekannt, dass intrazellulär durch eine Nitroreduktase die aktive Form der Substanz sowie auch mehrere aktive Metabolite gebildet werden, die über Bindungen an bakterielle Ribosomen zahlreiche Enzyme der Erreger blockieren und damit die Synthese von DNA und RNA sowie anderer zahlreicher Enzyme behindern.⁶ Die Daten zur Pharmakokinetik bei gesunden Probanden und Patienten mit Harnwegsinfektionen sind ebenfalls suboptimal und basieren auf sehr alten Studien mit unzureichenden Bestimmungsmethoden. Soweit bekannt, beträgt die Bioverfügbarkeit der seit den 70er Jahren eingesetzten Makrokristallin-Präparationen etwa 80%. Serumkonzentrationen sind sehr niedrig mit maximalen Konzentrationen von 1 mg/l und antibakteriell aktive Konzentrationen finden sich nur in den unteren Harnwegen.

Die Mehrzahl der 200 publizierten klinischen Studien befasste sich mit dem Einsatz von Nitrofurantoin in der Prophylaxe von Harnwegsinfektionen. Letztlich konnten nur 27 Therapiestudien für die Metaanalyse bewertet werden, von denen 24 randomisierte Studienprotokolle einsetzten. Zumeist wurden in diesen Studien als Vergleichssubstanzen Cotrimoxazol, Cefadroxil (GRÜNCEPH) sowie Amoxicillin (diverse Generika) untersucht. Die Dosis für Nitrofurantoin lag zwischen 200 und 400 mg täglich über mindestens fünf bis sieben Tage.

In neuen randomisierten Studien mit ausreichender Berücksichtigung der Qualitätskriterien für die Metaanalyse erhielten 616 Patienten Nitrofurantoin und 1.046 Patienten eine von acht Vergleichssubstanzen. Bei der Mehrzahl dieser Studien lagen die klinischen und mikrobiologischen Erfolgsraten zwischen 79% und 92% mit einer geringen Überlegenheit zugunsten der zum Vergleich untersuchten Arzneistoffe. Wenige Daten gibt es zur Entwicklung von resistenten Keimen unter der Therapie. In einer Studie aus dem Jahre 2005 wurde vier Wochen nach Abschluss der Therapie die intestinale Flora der behandelten Frauen nach einer

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (5)

Bakterielle Biofilme II: Diagnostik am Beispiel Pneumonie

Pneumonien zählen zu den häufigsten Infektionen, die im Krankenhaus erworben werden. Betroffen sind besonders beatmete Patienten auf Intensivstationen (ventilator associated pneumonia, VAP), die Letalität dieser Infektion liegt zwischen 40 und 60 %.¹ Die wichtigsten Erreger werden als ESKAPE-Gruppe (*Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*-Gruppe, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*) zusammengefasst, wobei die ätiologische Rolle bei VAP von *E. faecium* fraglich ist.² Ganz wesentlich zur Entwicklung einer VAP trägt der endotracheale Tubus bei. Mikroorganismen gelangen so über kontaminierte Sekrete in den unteren Respirationstrakt. Auf der Oberfläche des Tubus können Bakterien anhaften und damit einen Biofilm aufbauen³, wobei nicht die Dauer einer Intubation für die Entstehung einer Pneumonie von Bedeutung ist, sondern das Entwicklungsstadium des Biofilms.⁴ Vereinfacht ausgedrückt werden drei Stadien unterschieden: initiale Anheftung an die Oberfläche, Reifung des Biofilms und im dritten Stadium Freisetzung von Mikroorganismen aus dem Biofilm. Pathogene Bakterienstämme in endotrachealen Biofilmen können auf diesem Weg eine VAP verursachen.⁵ Bei Patienten mit Lungentransplantation konnte ebenfalls gezeigt werden, dass wichtige Bakterienarten des Lungen-Mikrobioms über einen Biofilm an die Zellen des Respirationstraktes gebunden sind.⁶ *Streptococcus pneumoniae*, der häufigste bakterielle Erreger einer ambulanten erworbenen Pneumonie (CAP)⁷, besitzt möglicherweise Mechanismen, welche die Ausschüttung von Stresshormonen erkennen, was zu einer erhöhten Virulenz der Erreger, beispielsweise durch eine Zunahme der Biofilmbildung führt. Diese Reaktion auf Wirtssignale könnte erklären, warum sich ein Besiedlungsstatus zu einer invasiven Erkrankung wie einer lebensbedrohlichen Pneumonie, Sepsis oder Meningitis wandelt.⁸ Bakterien innerhalb eines Biofilms sind relativ geschützt vor dem Einfluss des Immunsystems⁹ oder der Einwirkung von Antibiotika durch eine vorübergehende Toleranzentwicklung (Veränderungen im Stoffwechsel im Vergleich zum planktonischen Stadium).¹⁰ So konnte gezeigt werden, dass die Keimzahl von *P. aeruginosa* innerhalb eines Biofilms auf dem Material eines endotrachealen Tubus weder durch Tobramycin bzw. Polymyxin E

oder einer Kombination beider Substanzen reduziert wird.¹¹ Die Diagnostik bei Infektionen des Respirationstraktes, insbesondere bei CAP, ist mit den klassischen Methoden (Kultur, Serologie, Antigennachweis) unbefriedigend, da in bis zu über 60 % der Patienten kein Erreger nachweisbar ist.⁷ Dies ist auch darauf zurückzuführen, dass eine Vielzahl von Viren und Bakterien existiert, welche eine CAP verursachen kann. In den vergangenen Jahren kamen daher multiplex PCR-Assays zum Erregernachweis bei CAP oder auch VAP zum Einsatz, z.T. einschließlich des Nachweises von Resistenzgenen.^{12,13} Nachteil dieses Ansatzes ist die Notwendigkeit einer erneuten Evaluation der gesamten Methode, wenn Veränderungen an den Primern (z.B. Inkludierung eines weiteren Erregers) vorgenommen werden, d.h. die Flexibilität dieses Vorgehens ist stark eingeschränkt. Um dies zu umgehen und gleichzeitig eine Vielzahl von Erregern bei erhaltener Flexibilität zu erfassen, wurde beispielsweise das so genannte TaqMan low-density-array zum Nachweis von 21 Viren und Bakterien innerhalb von ca. drei Stunden bei Pneumonie entwickelt.¹⁴ Diese Flexibilität ist notwendig, da die Entdeckung neuer Erreger bei Pneumonie ein dynamischer Prozess ist. Gleichzeitig müssen epidemiologische Veränderungen oder mögliche Mutationen berücksichtigt werden, um die Methode an die klinischen Bedürfnisse zu adaptieren. Der konsequente Einsatz dieser Untersuchungsmethode würde einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Ätiologie einer CAP bei unterschiedlichen Patienten auch in Abhängigkeit von geographischen und zeitlichen Gegebenheiten ermöglichen. Diese Methode mit ihrer Flexibilität und Schnelligkeit in der mikrobiologischen Diagnostik könnte auch bei intubierten Patienten hilfreich sein, da bei regelmäßiger Kontrolle der Flora des Respirationstraktes ein Zusammenhang zwischen den Erregern der Pneumonie und den zuvor nachgewiesenen Bakterienarten besteht.¹⁵ Hierdurch stehen wichtige zusätzliche Informationen für eine rationale Antibiotikatherapie zur Verfügung.¹⁶

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (4)“).

Therapie mit Nitrofurantoin, Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Cotrimoxazol bzgl. einer Resistenzentwicklung analysiert. Nur nach Ciprofloxacin konnte bei zwei von 25 behandelten Frauen ein neu aufgetretener Ciprofloxacin-resistenter *E. coli*-Stamm nachgewiesen werden.⁸

Die Zahl der Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen in den Studien lag zwischen 5 und 16%; Übelkeit, abdominelle Beschwerden und Kopfschmerzen waren die führenden Symptome. Im Vergleich zu anderen Studienmedikamenten (insbesondere Cotrimoxazol und Ciprofloxacin) war die Zahl der Nebenwirkungen unter Nitrofurantoin eher niedriger. Die wiederholt beschriebenen schweren Unverträglichkeitsreaktionen, wie pulmonale Fibrose und Lebertoxizität, sind überwiegend bei Patienten aufgetreten, die Nitrofurantoin über lange Zeiträume (über mehrere Monate

oder Jahre) als Prophylaxe erhalten hatten. Derartige autoimmunähnliche Manifestationen sind im Allgemeinen reversibel, wenn eine schnelle Diagnose gestellt wird und die Substanz sofort abgesetzt wird.⁹ (vgl. ZCT 2007; 28: 41-43)

Bei rationalem Einsatz von Nitrofurantoin erscheint dieses Arzneimittel als brauchbare und wirksame Alternative zu den zunehmend unwirksamen Betalaktam-Antibiotika sowie Cotrimoxazol- und Fluorchinolonen bei der Behandlung einer unkomplizierten Harnwegsinfektion der Frau. Allerdings sollten noch fehlende präklinische und klinische Daten erarbeitet werden, was u. a. Inhalt des wissenschaftlichen AIDA-Projektes ist. Weiterhin muss bei zunehmendem Einsatz von Nitrofurantoin zwangsläufig mit Resistenzsteigerungen gerechnet werden, wie sie schon in Indien mit Resistenzraten von 34,3% und in Südafrika

mit 8,3% publiziert worden sind.^{10,11}

ZUSAMMENFASSUNG: Die zunehmende Resistenzentwicklung, insbesondere von gramnegativen Enterobakterien, macht es notwendig, auch ältere, primär schlecht untersuchte Antibiotika mit Aktivität gegen ESBL- und Carba-penamase-bildende Erreger erneut zu verwenden. Gefordert wird hierfür eine exakte Bestimmung von präklinischen und klinischen Daten dieser Substanzen, die den heutigen Standards bei der Einführung neuer Antibiotika entspricht. Dieses kann nur mit öffentlich geförderten wissenschaftlichen Projekten erfolgen, da die pharmazeutischen Hersteller für diese alten Substanzen als Sponsoren nicht in Betracht kommen. Am Beispiel des schon 1953 eingeführten Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) wird dargestellt, welche präklinischen und

klinischen Daten nur unzureichend bekannt sind und deshalb in einem wissenschaftlichen Projekt zur Zeit erarbeitet werden.

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

Neueinführung

Oritavancin – ein Glykopeptid für die Einmaltherapie von Hautinfektionen

Die Entwicklung von Oritavancin (ORBACTIV) verlief keinesfalls gradlinig und damit ähnlich, wie die der anderen „neuen“ Glykopeptide. Diese schleppende Arzneimittelentwicklung spiegelt das Verhalten der pharmazeutischen Industrie wider von einem Stopp der Antibiotikaentwicklung vor zwei bis drei Jahrzehnten bis zur Wiederaufnahme der Bemühungen angesichts der bedrohlich zunehmenden Resistenzlage in den vergangenen Jahren. Bei Eli Lilly wurden in den USA bereits Mitte der 1980er Jahre Anstrengungen unternommen, neue Medikamente gegen die damals erstmals nachgewiesenen Enterokokken mit Resistenz gegen Vancomycin (diverse Generika) zu entwickeln. Am Ende standen Derivate mit lipophil substituierten Kohlehydratgruppen, die eine verbesserte antibakterielle Wirkung im Vergleich zu Vancomycin aufwiesen und offensichtlich über zusätzliche Wirkmechanismen verfügten.¹ Etwa zur gleichen Zeit als bei Eli Lilly erste klinische Studien mit Oritavancin (= LY333328) initiiert wurden, beschloss das Unternehmen jedoch die Forschung und Entwicklung von Antibiotika deutlich einzuschränken.²

Herkunft, chemische Struktur

Oritavancin ist ein Derivat des natürlich vorkommenden Antibiotikums Chloreremomycin. Charakteristisch sind zwei Aminozucker (Epi-Vancosamin) und der lipophile 4-Chlorbiphenylmethyl-Substituent. Dieser Rest führt dazu, dass das Molekül dimerisiert und sich in der bakteriellen Zellmembran verankern kann. Dadurch ist die Affinität zur Zielstruktur, dem D-Ala-D-Ala-Rest der Zellwandvorstufen erhöht. Es bindet auch an die modifizierte Struktur D-Ala-D-Lactat, welche den VanA Enterokokken ihre Resistenz verleiht.^{2,3}

Antibakterielle Wirkung, Resistenz

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Oritavancin gegen Methicillin-sensible (MSSA) oder Methicillin-resistente

S. aureus-Stämme (MRSA) liegen bei 0,06 mg/l und unterscheiden sich nicht von den Konzentrationen, die für Telavancin (VIBATIV) oder Dalbavancin (XYDALBA) ermittelt wurden. Alle drei sind damit deutlich aktiver als Vancomycin mit einer MHK von 1,0 mg/l. Vancomycin-resistente Enterokokken werden durch 0,12 mg/l (*E. faecium*) bzw. 0,5 mg/l (*E. faecalis*) gehemmt; in dieser Hinsicht unterscheidet sich Oritavancin von den anderen Glykopeptiden. Auch andere grampositive Erreger, wie Streptokokken, *Corynebacterium spp.* und *Listeria monocytogenes* werden durch Konzentrationen von weniger als 0,06 mg/l gehemmt. Der Empfindlichkeitsgrenzwert wird von EUCAST für *S. aureus* mit $\leq 0,12$ mg/l angegeben.^{2,4}

Pharmakokinetische Eigenschaften

Oritavancin wird ebenso wie andere Glykopeptide nach oraler Gabe nicht resorbiert und daher intravenös verabreicht. Aufgrund der langsamen Elimination ist eine Einmal-Therapie bei Haut- und Weichgewebsinfektionen möglich. Unterschiedliche Angaben zur terminalen Halbwertszeit sind publiziert worden. Während in früheren Untersuchungen 393 Stunden ermittelt wurden, konnte aus den Daten der beiden SOLO-Studien ein Wert von 245 Stunden errechnet werden.^{4,5} Innerhalb von zwei Wochen wurden weniger als 5% der verabreichten Dosis unverändert im Urin und in den Fäzes gefunden. Metabolite wurden weder beim Patienten noch im Tierversuch nachgewiesen.

Tabelle 1: Dosierung und pharmakokinetische Parameter von Oritavancin

Dosis	1 x 1,2 g i.v.
Dauer der Infusion	3 Stunden
C _{max}	138 mg/l
Eliminationshalbwertszeit	
t _{1/2} α	2,3 Std.
t _{1/2} β	13,4 Std.
t _{1/2} γ	245 Std.
AUC ₀₋₇₂	1.530 mg/l x h
Proteinbindung	85%
V _D (steady state)	1 l/kg

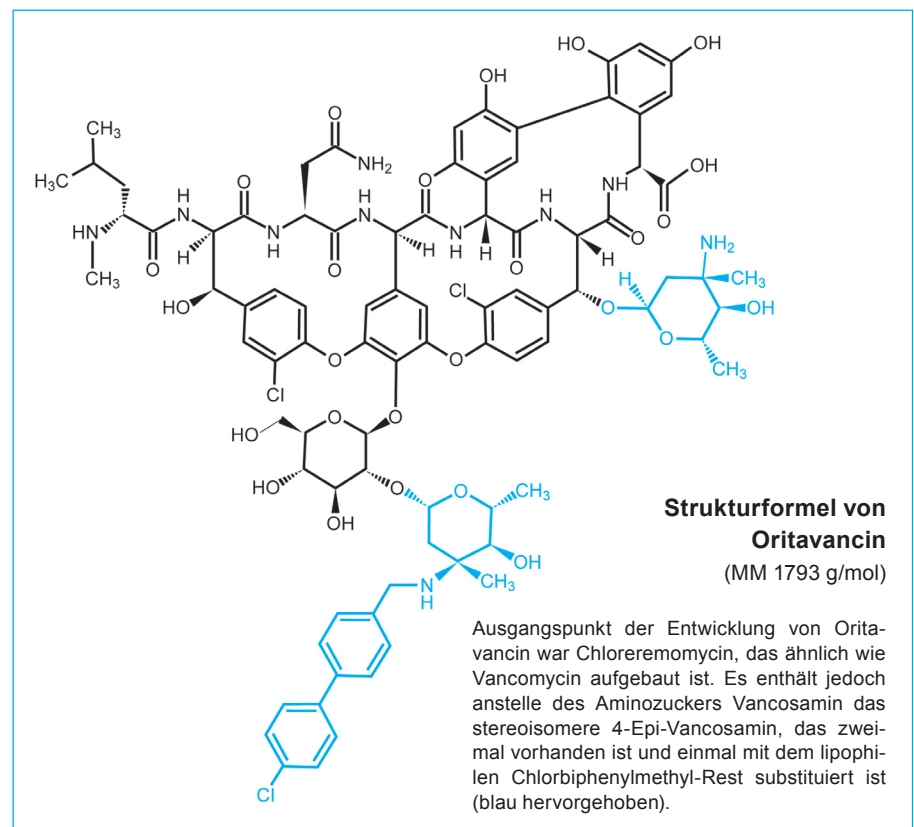
nach Rubino et al., 2015; SPC ORBACTIV

Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter können der Tabelle entnommen werden.

Bei Patienten mit leicht oder mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ($Cl_{CR} > 29$ ml/min) oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei ausgeprägten Funktionsstörungen der Ausscheidungsorgane liegen bislang keine ausreichenden Informationen vor. Durch Hämodialyse wird der Arzneistoff nicht aus dem Blut entfernt.

Klinische Studien

In zwei Doppelblindstudien mit gleichem Design wurde die Wirksamkeit und Ver-



träglichkeit von Oritavancin (Einmalgabe von 1,2 g) im Vergleich zu Vancomycin (7 bis 10 Tage zweimal täglich 1,0 g bzw. 15 mg/kg) verglichen (SOLO I und II).^{6,7} Es wurden jeweils fast 1.000 Patienten in den beiden Behandlungsgruppen untersucht. Die häufigsten Diagnosen waren Wundinfektionen und Abszesse. Der klinische Erfolg war in beiden Gruppen kaum unterschiedlich (ca. 80 % der Patienten) und unabhängig von der Methicillin-Resistenz der Erreger.

Verträglichkeit, Interaktionen

In den Zulassungsstudien erwies sich das Antibiotikum als insgesamt gut verträglich. Übelkeit war das am häufigsten beobachtete Symptom (etwa 10 % der Behandelten) sowohl nach Vancomycin als auch nach Oritavancin. Hautreaktionen, wie Juckreiz, Urtikaria und eine „flush“-Symptomatik können auftreten. Angesichts der langen Verweildauer im Organismus sind solche Reaktionen besonders problematisch und die Infusion sollte sofort abgebrochen werden, falls eine Hypersensitivitätsreaktion eintritt.

Oritavancin ist ein schwacher Inhibitor der Cytochrome CYP2C9 und CYP2C19, sowie ein schwacher Induktor der Enzyme CYP3A4 und CYP2D6. Die gleichzeitige Therapie mit Warfarin soll vermieden werden, da eine erhöhte Warfarinexposition beobachtet wurde. Die Bestimmung der INR und anderer Gerinnungstests wird beeinflusst, so dass solche Tests für 24 Stunden nach der Infusion des Arzneimittels unzuverlässig sind (aPPT für 48 Std., INR für 24 Std.).

ZUSAMMENFASSUNG: Das Glykopeptid-Antibiotikum Oritavancin (OR-BACTIV) ist zur Behandlung von Haut- und Weichgewebsinfektionen zugelassen. Es wirkt bakterizid gegen grampositive Bakterien und erfasst auch Vancomycin-resistente Stämme (VanA). Bemerkenswert ist die lange Verweildauer im Organismus, es kann daher als Einmaltherapie angewandt werden und erwies sich dabei als ebenso wirksam, wie eine mehrtägige Therapie mit Vancomycin (diverse Generika). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Übelkeit und Hautreaktionen. Falls es während der dreistündigen Infusion zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommt, muss die Infusion sofort abgebrochen werden. Derzeit kann noch keine abschließende Beurteilung der Verträglichkeit und möglicher Risiken erfolgen.

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

Resistenzprobleme

Zunehmende Carbapenem-Resistenz in den USA

Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae sind ein weltweites bedrohliches Problem. Mit einer prospektiven Studie wurde in den Jahren 2012 bis 2013 in sieben nordamerikanischen Metropolen die Inzidenz von Carbapenem-nicht empfindlichen und ESBL-bildenden *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca* erfasst. Die Bevölkerungszahl in den überwachten Regionen betrug 13,2 Millionen Einwohner. Insgesamt wurden 599 Carbapenem-resistente Erreger bei 481 Patienten isoliert. 520 dieser Erreger (86,8%) wurden aus Urinkulturen gewonnen und 68 (11,4%) aus Blutkulturen nachgewiesen. Das mediane Alter der Patienten betrug 66 Jahre und 284 (59%) waren Frauen. Mehr als die Hälfte (65,5%) der Erreger wurden außerhalb des Krankenhauses bei Patienten isoliert, die innerhalb der letzten 30 Tage vor ihrer ersten positiven Kultur im Krankenhaus behandelt worden waren. Bei 92,3% der Patienten konnte ein vorheriger Kontakt zu Einrichtungen des Gesundheitswesens nachgewiesen werden; 8% hatten jedoch keine diesbezüglichen bekannten Kontakte. Die Mehrzahl der resistenten Keime war mit 58,6% *K. pneumoniae* gefolgt von *E. coli* (14,9%), *E. cloacae* (13,2%) sowie *E. aerogenes* (12,5%). Die Gesamtinzidenzrate von Carbapenem-resistenten Enterobacteriaceae berechnete sich im zweijährigen Untersuchungszeitraum auf 2,93 pro 100.000 Einwohner. Die am häufigsten erfassten Grunderkrankungen waren Diabetes (44,3%) und neurologische Erkrankungen (40,7%). 107 der 185 Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen (57,8%) hatten einen Harnblasendauerkatheter, 9% der Patienten verstarben.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Inzidenz für Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae von 2,93 pro 100.000 Einwohner liegt zwar noch deutlich unter den Inzidenzen von *Staphylococcus aureus* (25,1 pro 100.000 Einwohner) und *Clostridium difficile* (147,2 pro 100.000 Einwohner), jedoch stellen diese Erreger wesentlich größere therapeutische Probleme dar. Intensive Infektionskontrollmaßnahmen bei Risikopatienten sowohl im Krankenhaus als auch im ambulanten Bereich sind erforderlich, um schnell ansteigende Carbapenem-Resistenzen zu vermeiden.

GUH, A. Y. et al.
JAMA 2015; 314:1479-1487

Nosokomialer Ausbruch von Colistin-resistenten *Klebsiella pneumoniae* in Italien

Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), insbesondere die Stämme mit einer Produktion von KPC Typ Carbapenemasen gehören zu dem klonalen Komplex 258. Entsprechende Infektionen zeichnen sich durch eine hohe Letalität, sehr schwierige therapeutische Möglichkeiten und eine schnelle Dissimilation in den Krankenhäusern aus. Polymyxine wie Colistin (COLISTIMETHAT) sind häufig die einzigen Antibiotika, die noch eine Aktivität gegen CRKP-Stämme aufweisen, was allerdings zu einem deutlich erhöhten Verbrauch dieser Antiinfektiva geführt hat. Als Konsequenz hieraus wurde in Italien kürzlich eine landesweite deutliche Zunahme von Colistin-resistenten CRKP-Stämmen beschrieben. In der vorliegenden Studie aus Florenz wird über einen nosokomialen Ausbruch mit derartigen CRKP-Stämmen berichtet, der erstmals 2008 auftrat und bis Ende 2013 zu verfolgen war. Der erste Stamm mit einer Colistin-Resistenz bei ausschließlich aus Blutkulturen isolierten Erregern wurde im Jahr 2010 beobachtet; danach konnte ein deutlicher Anstieg dieser Stämme bis zum Jahr 2012 registriert werden und ein geringer Rückgang bis zum Ende des Jahres 2013. Die minimalen Hemmkonzentrationen für Colistin bewegten sich zwischen 4 und >16 mg/l; insgesamt wurden 187 Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* aus Blutkulturen während des nosokomialen Ausbruchs isoliert, davon waren 93 resistent gegen Colistin. Während dieser Zeit war es von 2009 bis 2011 zu einem deutlichen Anstieg des Colistin-Gebrauchs gekommen, der seit dem Jahr 2012 wieder rückläufig war. Interessanterweise hatte jedoch eine überwiegende Patientenzahl zum Zeitpunkt des Nachweises von CRKP-Stämmen kein Colistin zuvor erhalten. Die Entwicklung einer Polymyxin-Resistenz in *Klebsiellen*-Stämmen resultiert üblicherweise aus der Modifikation des Polymyxin Zielmoleküls Lipid A, was aus einer mutationsbedingten Hochregulierung des endogenen Lipid A Modifikationssystems resultiert. Dieser Mechanismus wurde auch in der vorliegenden Studie molekularbiologisch mittels einer *mgrB*-Mutation auf den *K. pneumoniae*-Isolaten nachgewiesen.¹

In einer Stellungnahme zu dieser Arbeit aus Italien wurde auf die erheblichen klinischen und therapeutischen Konsequenzen derartiger Resistenzen hingewiesen. Zur Kontrolle dieser bedrohlichen Ausbrüche fordern die Autoren schnelle mikrobiologische Nachweismethoden zur Colistin-Resistenzbestimmung, verbesserte präventive Interventionen um Übertragungen derartiger re-

sistenter Stämme zu vermeiden, und die Entwicklung neuer aktiver Substanzen gegen Colistin-resistente Enterobakterien.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: In Italien ist eine landesweite Zunahme nicht nur von Carbapenem-resistenten, sondern auch von Colistin-resistenten Enterobakterien, insbesondere *Klebsiella pneumoniae*, zu beobachten. Diese Zunahme steht in enger Korrelation zu dem vermehrten Colistin-Einsatz, der deshalb durch strenge Infektionskontrollmaßnahmen möglichst eingeschränkt werden sollte.

1. GIANI, T. et al.
J Clin Microbiol 2015; 53: 3341-3344

2. VAN DUIN, D., YOHEI, D.
J Clin Microbiol 2015; 53: 3116-3117

Trotz neuer Gesetze: Verbrauch von Fluorchinolonen in der Tiermedizin nimmt deutlich zu!

Die Selektion von antibiotikaresistenten Bakterien wird durch den übermäßigen und unsachgemäßen Gebrauch von Antibiotika beschleunigt, wie zum Beispiel durch die Anwendung bei falscher Indikation, zu geringer Dosierung und zu kurzer Anwendungsdauer. Auch Hygienemängel in der Human- und Veterinärmedizin begünstigen die Ausbreitung von resistenten Erregern.

Die Auswirkungen des Antibiotikaeinsatzes in der Veterinärmedizin und Landwirtschaft auf die Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Humanmedizin sollen besser untersucht, beziehungsweise eingedämmt werden. Dies ist als politisches Ziel in den vergangenen Jahren zunehmend gefordert worden und war auch ein bestimmendes Thema beim G7-Gipfel im Juni 2015 in Deutschland.¹

In der ZEITSCHRIFT FÜR CHEMOTHERAPIE ist in mehr als drei Jahrzehnten immer wieder auf diese Problematik hingewiesen worden, wie die folgenden Zitate deutlich machen. (Hinweis: alle Hefte der früheren Jahrgänge seit 1980 sind in unserem **Archiv** unter www.zct-berlin.de als PDF-Dateien frei verfügbar).

1. Zitat aus Heft 6, 1984: *Enteritiden durch resistente Salmonellen von Antibiotika-gefütterten Tieren.* „Es sollten sowohl der Einsatz von Antibiotika in der Tierfütterung, als auch die unkritische Anwendung von Antibiotika bei Bagatellinfektionen sehr ernsthaft überlegt werden.“

2. Zitat aus Heft 2, 1986: *Irrationaler Gebrauch von Antibiotika – die wichtigsten*

Tabelle 1: Abgabemengen von Antibiotika in der Veterinärmedizin²

Antibiotika-gruppe	Abgegebene Menge (t) 2011	Abgegebene Menge (t) 2014	Differenz (%)
Penicilline	528	450	- 15
Tetrazykline	564	342	- 39
Sulfonamide	185	121	- 35
Makrolide	173	109	- 37
Polypeptide	127	107	- 16
Aminoglykoside	47	38	- 19
Fluorchinolone	8,2	12,3	+ 50
Cephalosporine	5,6	5,8	+ 4
Gesamt	1.706	1.238	- 27%

Ursachen eines weit verbreiteten Phänomens. „Der irrationale Gebrauch von Antibiotika begünstigt nicht nur die kontinuierliche Ausbreitung resistenter Erreger, sondern er trägt auch erheblich zu den gestiegenen Ausgaben der Krankenkassen für Arzneimittel bei. Die einfachste und billigste Lösung für beide Folgen besteht in einem reduzierten Einsatz der Antibiotika.“

3. Zitat aus Heft 4, 1990: *Chinolone bei Geflügel-Salmonellose?* „Die Ausbietung von Chinolonen für die Veterinärmedizin lässt eine alte Diskussion neu aufleben: Ist es sinnvoll antibakterielle Substanzen, die bei schwersten Infektionen indiziert sein können, im veterinärmedizinischen Bereich einzusetzen? Wenn wir die Vorteile der Chinolone noch eine möglichst lange Zeit nutzen wollen, kann nur vor einer allzu breiten, unkritischen und letztlich nicht indizierten Anwendung gewarnt werden!“

Wie stellt sich vor diesem Hintergrund des offensichtlich seit vielen Jahrzehnten bekannten Problems die Situation heute dar? Die pharmazeutische Industrie ist seit 2011 verpflichtet, die Mengen an Tierarzneimitteln, insbesondere Antibiotika, die jährlich an Tierärzte abgegeben werden, zu erfassen und an ein zentrales Register beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zu melden. Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) nimmt die jährliche Auswertung vor. Die Mengen, um die es hier geht, sind enorm und leider haben auch die neuen Regelungen nicht zu einer Abnahme der besonders kritischen Arzneistoffe, wie Fluorchinolone und Cephalosporine, geführt.² Zwar ging der Gesamtabsatz innerhalb eines Jahres von 1,45 Tausend Tonnen auf 1,24 Tausend Tonnen (!) und damit um etwa 15% zurück, die Verwendung der Fluorchinolone nahm aber im gleichen Zeitraum weiter zu (Tabelle 1). Vergleicht man die aktuell verfügbaren Daten aus 2014 mit der abgegebenen Menge des Jahres 2011 so ist eine deutliche, kontinuier-

liche Zunahme bei den Chinolonen von 8,2 auf 12,3 Tonnen festzustellen. Die abgegebene Menge der Cephalosporine liegt bei etwa 6 Tonnen und hat damit seit 2011 weder deutlich zugenommen noch ist eine Reduktion festzustellen.

FAZIT: Der massenhafte Gebrauch von Antibiotika in der Veterinärmedizin und Landwirtschaft ist nach wie vor erschreckend. Die bisher erlassenen neuen Gesetze scheinen auf den ersten Blick zwar den erwünschten Effekt zu zeigen, eine differenzierte Betrachtung zeigt allerdings, dass gerade bei den für die Humanmedizin wichtigen Fluorchinolonen kein Rückgang zu verzeichnen ist. Die Bemühungen um eine rationale Antibiotikatherapie dürfen nicht nachlassen, nach wie vor sind Maßnahmen in vielen Bereichen notwendig, um eine Reduktion des Gebrauchs zu erreichen und um wenigstens die Geschwindigkeit der Resistenzausbreitung zu reduzieren. Auf lange Sicht werden wir wohl im „Kampf“ gegen die mikrobiellen Krankheitserreger immer die schlechteren Karten haben. Hier können letztlich wohl nur innovative Ansätze in der infektiologischen Therapie die Probleme lösen.

1. MATZ, S., GRÜGER, T.
Bull Arzneimittelsicherheit (BfArM / PEI),
Ausgabe 3/2015, S. 12-23 (frei im Internet)

2. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)
Hyg Med. 2015; 40: 288-289

Mittel der Wahl

Therapie der Sepsis durch Vancomycin-resistente Enterokokken: Linezolid oder Daptomycin?

Bakteriämien durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE-BSI) stellen eine häu-

fig letale Komplikation für hospitalisierte Patienten dar. Derartige Infektionen betreffen insbesondere Patienten mit komplexen postchirurgischen Problemen und/oder zahlreichen Grunderkrankungen. Insbesondere Patienten mit Stammzelltransplantationen, anderen Organtransplantaten, onkologische Patienten oder auch intensivmedizinisch betreute Patienten werden vermehrt durch VRE-BSI betroffen. In den westlichen Industrieländern sind 15% bis 45% der bei Sepsis nachgewiesenen Enterokokken inzwischen resistent gegenüber Vancomycin (diverse Handelsnamen), wobei insbesondere *Enterococcus faecium* dominiert.^{1,2} In Deutschland liegen die Resistenzraten für *E. faecium* – Blutkulturisolaten bei 16,2% (2012) bzw. bei 14,5% (2013).³ Zahlreiche Studien haben nun gezeigt, dass eine septische Infektion mit VRE zu einer zwei- bis dreifach höheren Letalität führt, als eine Infektion mit Vancomycin-sensiblen Stämmen. Bei kritisch Kranken und/oder neutropenischen Patienten kann die Letalität über 60% betragen. In einer nordamerikanischen retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten von sämtlichen hospitalisierten Patienten zwischen Januar 2004 und Januar 2013 in den sogenannten Veterans Affairs Medical Center-Krankenhäusern registriert. Insgesamt 1.109 Patienten mit einer gesicherten VRE-BSI konnten in dem umfangreichen Datenmaterial erfasst werden. Von diesen blieben letztlich 644 Patienten für die vorliegende Analyse übrig, von denen 319 (49,5%) mit Linezolid (ZYVOXID) und 325 (50,5%) mit Daptomycin (CUBICIN) behandelt worden waren. Sämtliche Isolate waren resistent gegenüber Ampicillin, jedoch sensibel gegenüber den eingesetzten beiden Substanzen. Die mediane Daptomycin-Dosierung lag bei täglich 5,93 mg/kg, 99,4% der Patienten mit einer Linezolid-Behandlung erhielten 2 x 600 mg täglich. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug in der Linezolid-Gruppe 67 Jahre im Vergleich zur Daptomycin-Gruppe mit 64 Jahren, der dominierende Keim war *Enterococcus faecium* mit 86,5% bzw. 80,9% und eine polymikrobielle Sepsis bestand bei 6,0% bzw. 9,2%. Ausgangspunkt der septischen Infektionen waren in 34,2% (Linezolid-Gruppe) bzw. 41,2% (Daptomycin-Gruppe) Katheterinfektionen, gefolgt von abdominalen Infektionen (12,2% bzw. 13,5%), Infektionen des Urogenitaltraktes (11,0% bzw. 8,3%) und des Gastrointestinaltraktes mit 13,5% bzw. 5,2%. 83,7% bzw. 70,5% der Patienten wurden intensivmedizinisch behandelt, der APACHE II-Score lag bei 16 bzw. 14. Als Endpunkt galt ein therapeutischer Misserfolg, der sich aus drei Komponenten zusammensetzte: 1. Die 30-Tage-Gesamtleletalität, 2. Mikrobiologischer Misserfolg und 3. Rezidiv der VRE-BSI innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der Behandlung.

In der Gesamtgruppe ergab sich ein therapeutischer Misserfolg von 60,9% und eine 30-Tage-Gesamtleletalität von 38,2%. Bei einem Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunktes (therapeutischer Misserfolg) zugunsten von Daptomycin mit 54,8% versus 67,1% in der Linezolid-Gruppe. Dieser Unterschied war primär begründet in der 30-Tage-Gesamtleletalität mit 42,9% in der Linezolid-Gruppe und 33,5% im Daptomycin-Arm. Keine Unterschiede konnten bezüglich des medianen Krankenhausaufenthaltes mit 14 versus 12 Tage registriert werden; die mediane Dauer einer positiven Bakteriämie war mit vier Tagen signifikant länger unter Linezolid im Vergleich zu Daptomycin mit drei Tagen. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Eine Thrombozytopenie war mit 6,3% nicht signifikant höher unter Linezolid im Vergleich zu Daptomycin mit 4,9%; eine Erhöhung der CPK war mit 2,8% in der Daptomycin-Gruppe vermehrt zu beobachten gegenüber 1,6%, was jedoch ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich war.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer retrospektiven Analyse eines umfangreichen Datenmaterials in den USA konnte bei insgesamt 644 ausgewerteten Patienten eine signifikante Überlegenheit von Daptomycin (CUBICIN) gegenüber Linezolid (ZYVOXID) hinsichtlich des therapeutischen Erfolges sowie der geringeren Gesamtleletalität zum Tag 30 nachgewiesen werden. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass Daptomycin für diese Indikation bisher nicht zugelassen ist und möglicherweise eine noch günstigere Erfolgsrate mit höheren Dosierungen von Daptomycin zu erreichen wäre.

- BRITT, N. S. et al.
Clin Infect Dis 2015; 61:871-888
- RYAN, L. et al.
J Antimicrob Chemother 2015; 70:2718-2724
- KLARE, J. et al
Epidemiol Bulletin 2015; 40:429-435

Kortikosteroid-Therapie bei hospitalisierten Pneumonie-Patienten?

Die Letalität von hospitalisierten Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie hat sich in den letzten 60 Jahren nicht geändert und bewegt sich in den westlichen Industrieländern zwischen 10 und 15 Prozent. Zusätzliche therapeutische Anstrengungen erscheinen daher notwendig, um diese un-

günstigen Ergebnisse zu verbessern. Eine systemische Kortikosteroid-Gabe könnte die inflammatorische Antwort des Organismus modifizieren und auf diese Weise Komplikationen wie ARDS, Dauer der Erkrankung und möglicherweise auch die Letalität günstig beeinflussen. Neuere Studien kommen zu positiven Ergebnissen bei Patienten mit mittelschweren und schweren Pneumonien und zusätzlicher Gabe von Kortikosteroiden, so dass eine erneute Metaanalyse angebracht war. Eine kanadische Arbeitsgruppe analysierte insgesamt 13 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 2.005 Patienten, die vorwiegend in Europa behandelt worden waren. Nur eine Studie war von einem pharmazeutischen Unternehmen unterstützt worden. Die Patienten erhielten unterschiedliche Kortikosteroid-Präparationen (Dexamethason, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon und Hydrokortison) mit Dosierungen zwischen einer einzigen Dosis und täglicher Gabe bis zu zehn Tagen. In sämtlichen Studien wurden Placebos in der Kontrollgruppe eingesetzt. Häufig wurden Patienten ausgeschlossen mit einem hohen Risiko für Kortikosteroid-bedingte Nebenwirkungen, z.B. Patienten mit gastrointestinalen Blutungen innerhalb der letzten drei Monate, mit Immunsuppression oder bei bestehender Schwangerschaft.

Zwölf Studien hatten als Endpunkt die Gesamtleletalität; die Analyse ergab eine Letalitätsrate von 7,9% in der Kontrollgruppe gegenüber 5,3% in der Kortikosteroid-behandelten Vergleichsgruppe [RR 0,67 (95% CI 0,45 – 1,01)]. In sechs Studien waren nur Patienten mit schwerer Pneumonie eingeschlossen, hier ergab die Letalitätsanalyse einen signifikanten Unterschied zugunsten der Kortikosteroid-Behandlung [RR 0,39 (CI 0,20 – 0,77)]. In fünf Studien mit 1.060 Patienten wurde eine verminderte Notwendigkeit zur mechanischen Beatmung in der Kortikosteroid-Gruppe gefunden, wobei dieses besonders ausgeprägt war bei weniger schwer erkrankten Patienten. Drei Studien in den letzten 15 Jahren mit 950 Patienten konnten nachweisen, dass auch die Notwendigkeit für eine intensivmedizinische Therapie durch die gleichzeitige Kortikosteroid-Gabe reduziert werden konnte. Dieses Ergebnis war jedoch knapp nicht signifikant. Hinsichtlich der Entwicklung eines akuten respiratorischen Distress Syndroms (ARDS) konnte in vier Studien mit 945 Patienten eine signifikant verminderte ARDS-Inzidenz mit Kortikosteroiden registriert werden. Hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes ergab sich mit unterschiedlichen Berechnungen im Mittel ein Tag weniger für Patienten unter zusätzlicher Kortikosteroid-Medikation. Auch bezüglich der Zeitdauer bis zur klinischen Stabilisierung fand sich eine signifikante Vermin-

derung von im Mittel 1,22 Tagen. Hinsichtlich der Unverträglichkeitsreaktionen infolge der Kortikosteroid-Gabe wurde in sechs Studien mit 1534 Patienten über Hyperglykämien berichtet, die einer therapeutischen Intervention bedurften. Keine Probleme stellten gastrointestinale Blutungen, schwere neuropsychiatrische Komplikationen oder auch Rehospitalisierungen dar.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Notwendigkeit einer Krankenhausbehandlung kann eine zusätzliche systemische Kortikosteroid-Therapie die Letalität um etwa 3% senken, zusätzlich wird die Notwendigkeit für eine mechanische Beatmung um etwa 5% vermindert und der Krankenhausaufenthalt wird im Mittel um einen Tag verkürzt. In der Mehrzahl der Studien wurden tägliche Prednisolon-Äquivalente zwischen 40 mg bis 60 mg über fünf bis zehn Tage verabreicht; als Nebenwirkungen muss auf Hyperglykämien geachtet werden. Die günstigen Kortikosteroid-Effekte waren insbesondere bei Patienten mit schweren Pneumonien nachweisbar.

SIEMIENIUK, R. A. C. et al.
Ann Intern Med 2015; 163:519-528

HIV

Therapie der Hepatitis C bei HIV-Patienten

Weltweit sind etwa vier bis fünf Millionen Menschen koinfiziert mit HIV und Hepatitis C. Die bis vor einigen Jahren übliche Therapie der Hepatitis C mit Ribavirin (REBETOL u.a.) und Interferon (PEGINTRON u.a.) wurde bei diesen Patienten kaum durchgeführt, da der Therapieerfolg gering war und die Behandlung zu erheblichen unerwünschten Wirkungen führte. Bei gleichzeitiger antiretroviraler Behandlung werden mindestens fünf Arzneimittel gleichzeitig verabreicht und es sind daher eine Reihe von Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen. Die ersten direkt wirksamen Hepatitis C-Medikamente, Boceprevir (VICTRELIS) und Telaprevir (INCIVO) waren nicht zur Behandlung von HIV-infizierten Patienten zugelassen, weil sie zusätzliche Verträglichkeitsprobleme und Interaktionen verursachten.

Die Situation hat sich mit der Verfügbarkeit der neuen Präparate gegen Hepatitis C geändert. In zwei aktuellen Publikationen wird die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination aus Sofosbuvir plus Ledipasvir (HARVONI) oder Sofosbuvir plus Daclatasvir (SOVALDI) plus

Tabelle: Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Virustatika gegen Hepatitis C bei HIV-infizierten Patienten

Studie	ALLY-2	ION-4
Sponsor	Bristol-Myers Squibb	Gilead
Patienten	151 (plus 52 vorbehandelte)	335
HCV-Therapie (Arzneistoff, Tagesdosis)	60 mg Daclatasvir 400 mg Sofosbuvir	90 mg Ledipasvir 400 mg Sofosbuvir
Antiretrovirale Therapie (am häufigsten eingesetzte Präparate)	Nukleoside plus Efavirenz oder Raltegravir oder Darunavir /r	Emtricitabin / Tenofovir plus Efavirenz oder Raltegravir
anhaltendes virologisches Ansprechen	nach 8 Wochen: 76% nach 12 Wochen: 97%	nach 12 Wochen: 96%

DAKLINZA) bei koinfizierten Patienten beschrieben. Nach zwölf Wochen Therapie lag die Ansprechrate („sustained virologic response“) bei 96% bzw. 97% der Patienten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Kopfschmerzen, Müdigkeit und gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit oder Diarrhö. Die Tabelle gibt einen Überblick über die Studien.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Kombinationen aus Sofosbuvir plus Ledipasvir (HARVONI) oder Sofosbuvir plus Daclatasvir (SOVALDI plus DAKLINZA) bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten war sehr wirksam und gut verträglich. Nach zwölf Wochen Therapie lag die Ansprechrate („sustained virologic response“) bei 96% bzw. 97% der Patienten, die gleichzeitig eine antiretrovirale Therapie erhielten.

WYLES, D.L. et al.
N Engl J Med 2015; 373:714-725

NAGGIE, S. et al.
N Engl J Med 2015; 373:705-713

also einem Austausch von Efavirenz durch Dolutegravir unter Beibehaltung der beiden Nukleosidanaloga, kam es zu einer persistierenden Diarrhö mit etwa sechs bis zehn wässrigen Stuhlentleerungen pro Tag. Weder die umfangreiche mikrobiologische Diagnostik noch eine Koloskopie mit Biopsie brachte Hinweise auf die Ursache der Diarrhö. Daraufhin wurde die Therapie wieder auf das Efavirenz-haltige Regime umgestellt und die Diarrhö sistierte innerhalb von zwei Wochen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diarrhöen treten als unerwünschte Wirkung von Dolutegravir (TIVIKAY)-haltigen Arzneimitteln (z.B. TRIUMEQ) nur selten auf, sollten aber als eine potenzielle Nebenwirkung dieses Arzneimittels durchaus auch in Betracht gezogen werden.

1. CURTIS, L et al.
HIV Clin Trials 2014; 15:199-208

2. BARES, S.H. et al.
J Antimicrob Chemother 2015; (advance access)

Diarrhö bei Behandlung mit Dolutegravir

Der Integrase-Inhibitor Dolutegravir (TIVIKAY) ist als Bestandteil eines Kombinationspräparates zusammen mit Lamivudin und Abacavir zur antiretroviralen Therapie unter dem Namen TRIUMEQ im Handel. Im Vergleich zu anderen Regimen zur Therapie der HIV-Infektion erwies es sich als gleich gut oder besser verträglich.¹ Diarrhöen traten in der klinischen Prüfung bei weniger als 1% der Behandelten auf. US-amerikanische Infektiologen berichteten über eine Patientin, bei der offenbar eine anhaltende Diarrhö durch Dolutegravir ausgelöst wurde.² Die Frau war 18 Monate lang mit der Kombination aus Lamivudin und Abacavir (zusammen in KIVEXA) und Efavirenz (SUSTIVA) behandelt worden. Etwa drei Wochen nach dem Wechsel zu TRIUMEQ,

VAKZINATION

Influenzaimpfung bei Personen unter 65 Jahren schützt auch ältere Patienten

Die US-amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) empfehlen eine jährliche Influenzaimpfung für alle Personen, einschließlich Kinder im Alter von mehr als sechs Monaten, sofern nicht eine Kontraindikation besteht. Damit existiert ein Unterschied zu den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission in Deutschland (Stiko), wonach bevorzugt Personen über 60 Jahre geimpft werden sollten, sowie Personen mit erhöhtem Risiko durch ihre berufliche Tätigkeit, zum Beispiel in Heilberufen. Ein Grund für diese Empfehlung ist die Erfahrung, dass bei älteren Menschen im Ver-

gleich zu jüngeren ein höheres Risiko für Erkrankungen und Todesfälle als Folge einer Influenza besteht.^{1,2}

In der Saison 2013-2014 waren in den USA trotz der umfassenden CDC-Empfehlung nur 36,7% der Erwachsenen zwischen 18 und 64 Jahren gegen Grippe geimpft. Theoretische Überlegungen und Berechnungen zeigen, dass während einer Influenza-Pandemie die Impfung von Kindern und jüngeren Erwachsenen wirksamer wäre als die Impfung von Personen mit hohem Erkrankungsrisiko. Es gibt durchaus epidemiologische Hinweise darauf, dass diese Annahmen richtig sind. So wurde über einen Anstieg der Influenza-bedingten Todesfälle in Japan berichtet, als die Verpflichtung für eine Impfung von Schulkindern gelockert wurde.³ Die Auswirkungen des Kollektivschutzes, der so genannten „herd immunity“, werden auch durch die Erfahrungen in Pflegeheimen deutlich. Eine Vakzination der Pflegekräfte hat einen Einfluss auf die Todesrate der Heimbewohner.⁴

In den USA wurde in einer aktuellen Studie auf der Basis der Daten von 2002 bis 2010 untersucht, ob die Impfrate bei Personen unter 65 Jahren einen Einfluss auf die Influenza-assoziierten Erkrankungen bei Personen jenseits dieser Altersgrenze hatte.⁵ Entsprechende, umfangreiche Studien liegen bisher nicht vor. In einer Datenanalyse von etwa 500.000 Personen im Alter von 18 bis 64 Jahren und mehr als 3,3 Millionen älteren Patienten der Medicare-Versicherung konnte der erwartete Effekt bestätigt werden. Im Vergleich zu Gebieten mit einer Impfrate von weniger als 15% unter den jüngeren Menschen, waren die Influenza-bezogenen Erkrankungen bei Personen im höheren Lebensalter in Gegenden mit einer Impfrate von 16 bis 20% bei den Jüngeren geringer (*adjusted odds ratio* 0,91). Bei einer Impfrate von 31% und mehr bei den Jüngeren war der Effekt noch deutlicher ausgeprägt (*adjusted odds ratio* 0,79). Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass diese Auswertung nur Personen in städtischen Gebieten umfasste. In ländlichen, weniger dicht besiedelten Gegenden könnte das Ergebnis nicht so deutlich sein.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit steigender Impfrate bei Personen unter 65 Jahren, wurde ein Rückgang der Influenza-Erkrankungen bei älteren Personen beobachtet.

1. CDC, Empfehlungen zur Influenza-Vakzination http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6430a3.htm#Groups_Recommended_Vaccination_Timing_Vaccination

2. RKI, Empfehlungen der Stiko (August 2015), Epidemiologisches Bulletin Nr. 34, 2105

3. REICHERT, TA. et al. *N Engl J Med* 2001; 344:889-896

4. LEMAITRE, M. et al. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1580-1586

5. TAKSLER, G.B. et al. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1495-1503

Einfluss der Pneumokokkenimpfung auf die Antibiotika-Resistenz

Pneumokokken sind die führenden Erreger einer bakteriellen Pneumonie, Sepsis und Meningitis. Die Letalität von invasiven Pneumokokken-Infektionen liegt zwischen fünf bis 35% in Abhängigkeit vom Ort der Infektion, den Grunderkrankungen und dem Alter des Patienten. Weltweit ist die Penicillin-Resistenz von Pneumokokken ein großes Problem und liegt z. B. in Südafrika bei knapp 80%. In den europäischen Ländern wurde in den letzten Jahren vermehrt eine Abnahme der Penicillin-Resistenz beobachtet, die mit der Impfung mit konjugierter Pneumokokken-Vakzine bei Kindern begründet wurde. Aus dem nationalen Referenzzentrum für Streptokokken an der Universitätsklinik Aachen liegen aktuell umfangreiche Daten zu der Resistenzentwicklung von Pneumokokken bei invasiven Infektionen vor.

Insgesamt wurden zwischen Juli 1992 bis Juni 2013 22.208 Pneumokokkenisolate untersucht, von denen 18.822 aus Blutkulturen, 2.557 aus Liquorflüssigkeit und 829 aus anderen üblicherweise sterilen Materialien stammten. Die Mehrzahl der Isolate war von männlichen Patienten (54,7%) und 82,5% der untersuchten Erreger von Patienten im Alter von 16 Jahren und älter. Eine intermediäre Penicillin-Resistenz wurde bis zu einem Grenzwert von 4 mg/l bewertet, 8 mg/l und mehr wurden als resistent eingestuft. In den Nicht-Meningitis-Isolaten wurde über den gesamten Untersuchungszeitraum sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen nur eine Resistenzrate von 0,5% bestimmt. Die Mehrzahl dieser Isolate wies eine intermediäre Resistenz auf. Nur drei Isolate von Erwachsenen im letzten Studienjahr 2012 bis 2013 erwiesen sich als resistent.

Bei den Meningitis-Stämmen wurde bis 2009 eine mittlere Resistenzrate gegenüber Penicillin von 7,2% gemessen, bis zum Jahr 2013 stieg diese Rate auf 11,3% bei den Kindern und auf 10,0% bei den Erwachsenen an. Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) zeigte bei den Meningitis-Isolaten in 0,8% eine intermediäre Resistenz und in 0,5% eine hohe Resistenz bei Kindern; die entsprechenden Daten bei Erwachsenen lagen bei 0,9% und 0,2%. Bei Nicht-Meningitis-Isolaten betrug die Cefotaxim-Resistenz 0,5% bei Kindern und 0,3% bei Erwachsenen. Erfreulich war die Entwicklung bei den Makrolid-Anti-

otika. Bei Kindern lag die Gesamtresistenzrate der Pneumokokken gegenüber Makroliden bis zum Jahr 2006 bei 24,7% und erniedrigte sich bis zum Jahr 2013 auf 8,2%; die entsprechenden Zahlen für die Erwachsenen betragen 13,1% mit einem Abfall auf 8,7% im letzten Untersuchungszeitraum.

Die Resistenzraten der Erreger gegenüber Clindamycin (SOBELIN u.a.), Tetracyclinen (diverse Präparate), Levofloxacin (TAVANIC u.a.) sowie Cotrimoxazol (diverse Präparate) veränderten sich über den Untersuchungszeitraum von 1992 bis 2013 kaum und lagen durchweg unter 9%, wobei insbesondere Levofloxacin mit zuletzt 0,7% intermediärer und 0,3% hoher Resistenz noch günstige Daten aufwies.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Einführung der konjugierten Pneumokokkenvakzine bei Kleinkindern im Jahr 2007 zunächst mit dem sieben-valenten Impfstoff und dessen Ersatz durch einen dreizehn-valenten Impfstoff im Jahr 2009 hat einen erheblichen Effekt auf die Pneumokokkenepidemiologie in Deutschland sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ausgeübt. Zahlreiche Pneumokokkenserotypen aus den Impfstoffen sind deutlich vermindert nachweisbar und haben damit zu einer eindrucksvollen Verminderung der Makrolid-Resistenz auf unter 9% bei Kindern und Erwachsenen im Jahr 2013 beigetragen. Die Resistenz gegen andere, häufig verwendete Antibiotika liegt ebenfalls noch in einem günstigen niedrigen Bereich, der sich in dem Untersuchungszeitraum über 20 Jahre nicht wesentlich verändert hat.

IMÖHL, M. et al. *Int J Med Microbiol* 2015; 305: 776-783

Aluminiumgehalt in Impfstoffen – eine aktuelle Sicherheitsbewertung

Das ubiquitär verbreitete Aluminium ist in den vergangenen Jahren „in Verruf geraten“. Immer wieder werden in der Öffentlichkeit die möglichen toxischen Wirkungen des Metalls diskutiert. Die Hauptexposition des Menschen erfolgt über die Nahrung. Im Blut ist Aluminium bereits bei der Geburt nachweisbar. Der Gehalt bei Neugeborenen entspricht ungefähr dem der Erwachsenen [6 bis 10 (bis 15) µg/l]. Diese Konzentrationen sind als gesundheitlich unbedenklich anzusehen. Da neben der Nahrung auch andere Quellen, wie Körperpflegeprodukte oder Arzneimittel, zu einer Exposition beitragen, werden gelegentlich kumulative Wirkungen befürchtet. Wenig berück-

sichtigt wird dabei die Tatsache, dass Aluminium ganz überwiegend rasch über die Niere eliminiert wird.

Im „Bulletin zur Arzneimittelsicherheit“ erschien eine aktuelle Sicherheitsbewertung von Aluminium in Impfstoffen. Aluminiumsalze werden bekanntlich seit Jahrzehnten als Adjuvantien zur Wirkungsverstärkung in inaktivierten Impfstoffen eingesetzt. Ohne den Zusatz wäre eine effektive Impfung nur schlecht oder gar nicht möglich. Die Impfantigene (z.B. Diphtherie- oder Tetanustoxoide) sind dabei an schwerlösliches Aluminiumhydroxid oder -phosphat adsorbiert (Adsorbatimpfstoffe). Das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) begrenzt den Aluminiumgehalt auf 1,25 mg pro Dosis. Die in Europa zugelassenen Impfstoffe liegen alle deutlich unter diesem Grenzwert (Bereich 0,125-0,82 mg Aluminium/Dosis).

Toxische Wirkungen von Aluminium auf das Zentralnervensystem und die Knochen sind bekannt. Aluminiumintoxikationen kommen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vor. Bei langjährigen Hämodialysepatienten wurden in den 70er Jahren durch übermäßige Aluminiumzufuhr verursachte Enzephalopathien, Osteomalazien sowie Anämien beschrieben. Bei diesen Patienten wurden Aluminium-Plasmakonzentrationen im Bereich von 200 bis über 800 µg/l gemessen.

Nach aktuellen Schätzungen ist davon auszugehen, dass die kumulativ aufgenommene Aluminiummenge aus allen in Deutschland empfohlenen aluminiumhaltigen Impfungen in den ersten zwei Lebensjahren (2 bis 5,8 mg) im Bereich der systemischen Exposition liegt, die sich aus der Aufnahme durch Nahrung für den gleichen Zeitraum abschätzen lässt. Der Beitrag von Impfungen zur geschätzten lebenslangen Nettoakkumulation von Aluminium ist also gering und vor dem Hintergrund des Nutzens der Impfungen vertretbar.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Es gibt keine Hinweise auf systemische, toxische Wirkungen des Aluminiums durch Impfungen bei Säuglingen oder Erwachsenen. Berechnungen zeigen, dass die Exposition durch die in Deutschland empfohlenen aluminiumhaltigen Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren im Bereich der Aufnahme durch die Nahrung liegt. Der Beitrag von Impfungen zur geschätzten lebenslangen Akkumulation von Aluminium im Organismus ist im Vergleich zur kontinuierlichen Aufnahme von Aluminium aus anderen Quellen gering und vor dem Hintergrund des Nutzens der Impfungen als vertretbar einzustufen. Es sind keine wissenschaftlichen Untersuchungen bekannt, die eine

Gefährdung von Kindern oder Erwachsenen durch Impfungen mit aluminiumhaltigen Adjuvantien zeigen.

WEISSER, K. et al.
Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 3,
September 2015, Seite 7-11

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 2015 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.



www.infektio.de

Mitteilung der Herausgeber

Namensänderung der Zeitschrift

Ab Januar 2016 wird die „ZEITSCHRIFT FÜR CHEMOTHERAPIE“ nach 36 Jahren in „ZEITSCHRIFT FÜR INFEKTIONSTHERAPIE“ umbenannt.

Während das Wort „Chemotherapie“ ursprünglich von Paul Ehrlich auf die antiinfektive Therapie bezogen wurde, um diese Form der Behandlung von der „Serotherapie“ abzugrenzen, wird heute der Begriff meist onkologisch interpretiert. Eine Anpassung an diese Veränderungen ist daher sinnvoll. Darüber hinaus möchten wir mit der Namensänderung in der gegenwärtigen aktuellen infektiologischen Resistenzdiskussion unsere langjährige besondere Kompetenz auf dem Gebiet der rationalen, wissenschaftlich begründeten Infektionstherapie deutlicher dokumentieren.

Die Internetausgabe der Zeitschrift wird ab Januar 2016 unter der Adresse www.infektio.de erreichbar sein und wir bitten Sie, entsprechende Lesezeichen in Ihrem Internet-Browser zu ändern. Für eine Übergangszeit werden zunächst jedoch alle Inhalte der Internetversion dieser Zeitschrift weiter auch unter www.zct-berlin.de erreichbar sein.

Für unsere Abonnenten und Leser werden sich durch den neuen Namen keine weiteren Veränderungen ergeben.