

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

SEPTEMBER/OKTOBER 2016 - 37. JAHRGANG

Übersicht

Neue Antibiotika von 2010 bis 2015 – Fortschritte, Verbesserungen oder Pseudo-Innovationen?

Multiresistente gramnegative Bakterien stellen als Erreger von lebensbedrohlichen Infektionen und deren Behandlung eine zunehmende Herausforderung dar. Vor dem Hintergrund der reduzierten Antibiotikaforschung in der pharmazeutischen Industrie entsteht eine missliche Situation, die bereits seit langem beklagt wird. Angesichts dieser Bedrohung kam es weltweit nicht nur in der Wissenschaft sondern auch auf politischer Ebene zu diversen Aktivitäten. In den USA wurden 2012 mit dem *GAIN Act* bereits Maßnahmen initiiert, die Anreize für eine verstärkte Entwicklung von Antibiotika schaffen sollten. Das Akronym *GAIN* steht für *Generating Antibiotic Incentives Now*. Es beinhaltet die Aussicht auf eine raschere Bearbeitung von Zulassungsanträgen durch die FDA, sowie eine Verlängerung der Zeitspanne, während der das Produkt von einem Hersteller exklusiv vermarktet werden kann, um fünf Jahre. Lassen sich heute bereits positive Auswirkungen dieser Initiativen erkennen?

Im Jahr 2010 wurde von der IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) als Ziel definiert, innerhalb eines Jahrzehnts zehn neuartige Antibiotika auf den Markt zu bringen. Seit 2010 sind von der FDA und der EMA bereits acht neue Antibiotika zugelassen worden, rechnet man Ceftobiprol hinzu, sind sogar neun neue Antibiotika in Deutschland und einigen anderen europäischen Ländern auf den Markt gekommen (Tabelle 1). Ist damit die Zielmarke der infektiologischen Gesellschaft erreicht, bzw. in greifbarer Nähe? Eine genauere Betrachtung der Situation führt zu einem eher ernüchternden Fazit. Dies wird deutlich aus der Beantwortung einer Reihe von Fragen. Welchen Weg haben die „neuen“ Anti-

Inhalt

5-2016

Übersicht

- Neu zugelassene Antibiotika von 2010 bis 2015 Seite 41-44

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (10)

- Vitale aber nicht kultivierbare Bakterien Seite 43

Neueinführung

- Inhalatives Levofloxacin Seite 44-45

Resistenz

- Globale mcr-1-vermittelte Colistin-Resistenz Seite 45-46

Intensivmedizin

- Sepsis durch ESBL-bildende Erreger – Carbapeneme notwendig? Seite 46-47
- Chlorhexidin-Waschungen verhindern Infektionen Seite 47
- Meropenem-Pharmakokinetik bei übergewichtigen Patienten Seite 47-48

Amoxicillin

- Limitierte Resistenzentwicklung Seite 48
- Nicht-lineare Resorption – Einfluss auf die Dosierung Seite 48-49

Prävention

- Tetanus/Diphtherie Impfung – langer Impfschutz Seite 49
- Konjugierte Pneumokokken-Vakzine: Resistenzverminderung Seite 49-50

Therapie-Probleme

- Mangelnde Adhärenz und Therapieversagen Seite 50

biotika von der Entdeckung bis zur Zulassung hinter sich? Welche Firmen haben sie entdeckt, entwickelt und schließlich vermarktet? Waren das kleine bis mittlere Unternehmen oder große pharmazeutische Hersteller mit mehr als 10.000 Mitarbeitern? Wie stellt sich das Preisniveau im Vergleich zu länger bekannten Antinfektiva dar? Und schließlich: wie groß ist der Nutzen der neuen Arzneimittel für den Patienten?

Antibakterielle Aktivität, Wirkmechanismen

Fast alle neuen Antibiotika gehören zu lange bekannten Arzneimittelgruppen.

Sie stellen damit Weiterentwicklungen bekannter Wirkprinzipien dar (Tabelle 1). Erstmals stehen mit Ceftobiprol (ZEVTE-RA) und Ceftarolin (ZINFORO) zwei β -Laktamantibiotika zur Verfügung, die auch gegen Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) wirksam sind. Ceftobiprol ist weder von der FDA noch von der EMA zugelassen, es wird jedoch in mehreren europäischen und außereuropäischen Ländern aufgrund dezentraler Zulassungen vertrieben. Eine andere Weiterentwicklung bei den β -Laktamantibiotika besteht in der Kombination von einem Cephalosporin mit einem β -Laktamase-Inhibitor: Ceftolozan / Tazobactam (ZERBAXA) und Ceftazidim /

TABELLE 1: Neu zugelassene Arzneimittel zur Therapie bakterieller Infektionen

Freiname	Handelsname	Kurzbeschreibung in dieser Zeitschrift	Neuartiger Wirkmechanismus	Verabreichung	Indikation (EMA)
Ceftobiprol	ZEVTERA	Heft 3, 2015	nein*	iv	Ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonie (nicht: beatmungsassozierte Pneumonie)
Ceftarolin	ZINFORO	Heft 6, 2012	nein*	iv	Komplizierte Haut- und Weichgeweefektionen, ambulant erworbene Pneumonie
Fidaxomicin	DIFICLIR	Heft 5, 2012	nein	po	Behandlung der Clostridium difficile-assoziierten Diarrhö (CDAD)
Bedaquilin	SIRTURO	Heft 6, 2014	ja	po	Anwendung als Teil einer geeigneten Kombinationstherapie der multiresistenten pulmonalen Tuberkulose (MDR-TB), wenn ein wirksames Behandlungsregime aufgrund von Resistenz oder Unverträglichkeit nicht anders zusammengestellt werden kann
Dalbavancin	XYDALBA	Heft 5, 2015	nein	iv	Akute bakterielle Haut- und Weichgeweefektionen
Tedizolid	SIVEXTRO	Heft 4, 2015	nein	po / iv	Akute bakterielle Haut- und Weichgeweefektionen
Oritavancin	ORBACTIV	Heft 6, 2015	nein	iv	Akute bakterielle Haut- und Weichgeweefektionen
Ceftolozan / Tazobactam	ZERBAXA	Heft 1, 2016	nein	iv	Komplizierte intraabdominelle Infektionen; akute Pyelonephritis; komplizierte Harnwegsinfektionen
Ceftazidim / Avibactam	ZAVICEFTA	Heft 4, 2016	nein	iv	Komplizierte intraabdominelle Infektionen; komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis; nosokomiale Pneumonien (HAP) einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP)

* Die Cephalosporine Ceftobiprol und Ceftarolin wirken wie alle anderen β -Laktamantibiotika durch Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese. Da sie an das PBP2a binden, hemmen sie auch Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA). Dies ist in der Entwicklung der β -Laktamantibiotika ein neuartiger Mechanismus.

Avibactam (ZAVICEFTA). Solche Kombinationen waren bisher nicht üblich; die Enzyminhibitoren wurden in den vergangenen Jahrzehnten nur in Kombination mit einem Penicillin angeboten. Auch die anderen „Neuen“ gehören zu bereits länger bekannten Wirkstoffgruppen (Glykopeptide, Oxazolidinone). Nur ein Arzneistoff besitzt einen bisher nicht bekannten Wirkmechanismus: Bedaquilin (SIRTURO) ist ein Diarylchinolin, das die ATP-Synthase blockiert und dadurch das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* hemmt.

Im Jahr 2008 wurden von der IDSA unter der Abkürzung ESKAPE zwei grampositive und vier gramnegative Erreger zusammengefasst (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*), die besondere therapeutische Probleme bereiten. Es ist bemerkenswert, dass nur zwei (bzw. drei mit Ceftobiprol) der neuen Präparate, die beiden Kombinationen aus einem Cephalosporin und einem β -Laktamase-Inhibitor, gegen die gramnegativen Erreger dieser Gruppe Aktivität aufweisen. Der zunehmende Bedarf an Therapeutika bei Infektionen durch gramnegative Erreger wird damit also nur unbefriedigend gedeckt. Andererseits sind vier bzw. fünf (Ceftobiprol) der acht neuen Arzneistoffe gegen *S. aureus*,

einschließlich MRSA, wirksam und für die Behandlung von Haut- und Weichgeweefektionen zugelassen.

Dauer der Entwicklung

Meist waren es kleinere Unternehmen, bei denen die neuen Präparate entwickelt wurden, erst in späteren Phasen engagierten sich größere Hersteller, wie Actavis oder Pfizer. Insbesondere bei den beiden Glykopeptiden, Oritavancin (ORBACTIV) und Dalbavancin (XYDALBA), fallen extrem lange Entwicklungszeiten auf (Tabelle 2). Als neuer Arzneistoff (IND, *investigational new drug*) wird Dalbavancin bereits seit dem Jahr 2000 bei der FDA geführt. Dies markiert den Beginn der klinischen Entwicklung. Die Firma Vicuron wurde 2005 von Pfizer übernommen, im Jahr 2009 jedoch wieder abgestoßen. Die Entwicklung wurde nach einer Unterbrechung anschließend von *Durata Therapeutics* fortgesetzt, einem kleinen Unternehmen mit weniger als 100 Mitarbeitern. Im Jahr 2014 wurde *Durata* von dem Unternehmen Actavis übernommen, das dann mit Allergan fusionierte. Im gleichen Jahr erfolgte die Zulassung von Dalbavancin in den USA, neun Monate später auch in Europa.

Die Zeitdauer vom Beginn der klinischen Prüfung (IND), bis zum Antrag auf Zulassung (NDA, *new drug application*) bei der FDA beträgt für die acht Arzneimit-

tel etwa sechs Jahre im Median. Am kürzesten war der Zeitraum mit knapp fünf Jahren bei Ceftolozan / Tazobactam, mehr als 17 Jahre - und damit am längsten - dauerte die Entwicklung von Oritavancin. Sieben bis 22 Monate nach der Zulassung in den USA, erfolgte auch die Zulassung in Europa für alle acht Präparate. Betrachtet man den Zeitpunkt der Erstbeschreibung eines Stoffes - und nicht den Beginn der klinischen Prüfung - und errechnet die Zeit bis zur Zulassung ergeben sich teilweise noch längere Zeiträume, wie sich am Fidaxomicin (DIFICLIR) erkennen lässt. Das Makrozyklin-Antibiotikum wurde bereits in den 1970er Jahren isoliert und in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben, die Zulassung in den USA und Europa erfolgte jedoch erst 2011.

Dauer der Anwendung, Preisniveau

Die Zeitdauer der Anwendung ist für die acht Antibiotika sehr unterschiedlich. Während von Oritavancin nur eine einzige Dosis gegeben wird, muss Bedaquilin als Bestandteil einer Tuberkulosetherapie 24 Wochen lang täglich eingenommen werden. Die Therapie mit diesem Tuberkulosemittel ist dementsprechend teuer: insgesamt liegt der Preis bei 36.000 \$ für die 24-wöchige Behandlung. In diesem Fall lässt sich kein Vergleich mit der Alternativtherapie an-

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (10)

Lebensfähige, aber nicht kultivierbare Bakterien

Dieses im Englischen „viable but nonculturable“ (VBNC) genannte Phänomen wurde 1982 erstmalig beschrieben.¹ Zuvor wurde jedoch bereits 1944 der Begriff „Persister“ geprägt.² Dabei handelt es sich um Bakterienzellen, welche unter Antibiotikaeinfluss nicht abgetötet werden, und nach Elimination des Antibiotikums wieder Populationen mit derselben Antibiotikaempfindlichkeit (also ohne Resistenzbildung) wie zuvor ausbilden. Persister finden sich oft in bakteriellen Biofilmen und können nach Ende einer Antibiotikatherapie zu einem erneuten Krankheitsausbruch führen.³ Der VBNC-Status unterscheidet sich vom Persister-Status dadurch, dass andere Stress-Signale als Antibiotika zu dieser Überlebensform der Bakterienpopulation führen und ein spontanes Anwachsen auch bei Abwesenheit der Stressoren auf den üblichen mikrobiologischen Nährmedien nicht gelingt.⁴ Bekannte Stress-Faktoren sind beispielsweise Nahrungsmangel, Temperatur, Wasserqualität und Wasserart, Exposition gegen Schwermetalle oder Konservierungsmittel.

Die kontinuierliche Genexpression der VBNC-Zellen zeigt jedoch, dass diese metabolisch aktiv und damit lebensfähig sind.⁵ Allerdings unterscheiden sich diese Zellen durch einen veränderten Aufbau in der Zellwand bzw. der Zellmembran sowie durch einen verminderten Metabolismus von der normalen Population.⁶

Durch Wachstumssignale („quorum sensing molecules“) anderer bakterieller Populationen ist es den VBNC-Zellen möglich, wieder in den physiologischen Zustand der Kultivierbarkeit zurückzukehren.⁷ Wie auch Persister besitzen diese Bakterien beim Verlassen des VBNC-Status die Fähigkeit, Infektionen zu verursachen.⁸ Bis heute sind wenigstens 85 Bakterienarten bekannt, die in den VBNC-Status wechseln können. Darunter sind auch menschenpathogene Spezies wie *Campylobacter spp.*, *Legionella spp.*, *Francisella tularensis*,

Enterococcus spp., *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Vibrio spp.* (einschließlich *V.cholerae* und *V.parahaemolyticus*), *Mycobacterium tuberculosis* oder *Helicobacter pylori*.^{4,9} Wie bedeutsam der VBNC-Status für menschliche Infektionen ist, zeigt beispielsweise die Epidemiologie von *H. pylori*. Neben der potenziell möglichen Übertragung von Mensch zu Mensch kann eine Infektion auch über VBNC-*H. pylori* kontaminiertes Wasser stattfinden.^{10,11} Da die Wasserqualität in vielen Entwicklungsländern mit hoher *H. pylori*-Prävalenz unzureichend ist, würde dies auch die epidemiologischen Unterschiede zu Industrienationen mit niedrigerer Prävalenz erklären. Die Suche nach der Quelle des Ausbruchs einer Epidemie durch *E. coli* O104:H4 (EHEC/EAEC), welcher 2011 durch Bildung von Shiga-Toxin ein hämolytisch-urämisches Krankheitsbild bei einer großen Zahl von Personen in Deutschland verursachte, war sehr aufwendig und beanspruchte eine lange Zeit. Eine Ursache hierfür könnte sein, dass auch dieser *E. coli*-Stamm in der Lage ist, den VBNC-Status zu entwickeln.¹²

Für die Humanmedizin stellt der VBNC-Status eine Herausforderung dar, da diese Bakterien mit den klassischen kulturellen Methoden nicht nachweisbar sind. Ein Ausweg wäre die Detektion der bakteriellen DNA beispielsweise über eine PCR. Dies allein ist jedoch nicht ausreichend, da eine Unterscheidung zwischen lebenden und toten Zellen erst einmal nicht möglich ist. Zusätzlich müsste daher auch die RNA transkribierter Gene nachgewiesen werden, um eine Stoffwechselaktivität und damit die Lebensfähigkeit zu zeigen.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (10)“).

stellen; bei den anderen Antibiotika ist die Therapie mit den Neuentwicklungen jedoch deutlich teurer als mit den herkömmlichen Antibiotika, die zumeist als Generika verfügbar sind. Der Preis für die Einzeldosis Oritavancin liegt in den USA bei 3.480 \$ und damit werden die Kosten im Vergleich zur mehrtägigen Standardtherapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.) um ein Vielfaches überschritten. Mit Ausnahme von Tedizolid (SIVEXTRO), das im Vergleich zu Linezolid (ZYVOXID u.a.) ein ähnliches Preisniveau aufweist, sind alle neuentwickelten Antibiotika deutlich teurer als die herkömmlichen Präparate. Damit stellt sich die Frage, ob die höheren Kosten auch mit einer besseren Wirksamkeit verbunden sind oder ob es andere Vorteile der neuen Arzneimittel gibt.

Klinische Studien

Trotz hoher antibakterieller Aktivität *in vitro* und überzeugender tierexperimenteller Daten sowie günstiger pharmakokinetischer Eigenschaften sind die Fortschritte mit den neuen Arzneimitteln gering. Keine der Substanzen führte im

Vergleich zu den konventionellen Antibiotika zu einer Reduktion der tödlichen Verläufe bei schwerwiegenden Infektionen.

Nur die beiden Cephalosporin-Inhibitor-Kombinationen zeigen zumindest *in vitro* deutliche Aktivitätssteigerungen gegen die gramnegativen Erreger der ESKAPE-Gruppe. Die klinischen Studien waren als Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert, so dass keine Aussage über ein möglicherweise verbessertes Therapieresultat im Vergleich zu den Standardsubstanzen gemacht werden kann. Zu diesem ernüchternden Resultat kamen amerikanische Wissenschaftler aus Boston und Washington nach einer detaillierten Analyse aller klinischen Studien mit den acht neuen Antibiotika, die bei der Zulassung durch die FDA bewertet wurden.¹

Die klinischen Studien dauerten im Median nur 18 Monate, dadurch konnte die Entwicklungszeit kürzer gehalten werden als in früheren Jahren. Im Median nahmen 666 Patienten an diesen Studien teil, die Anzahl der Patienten ist da-

mit niedriger als in klinischen Studien, in denen andere Erkrankungen untersucht werden. Zwar wurden bei einigen der neuen Antiinfektiva auch Fortschritte hinsichtlich des klinischen Resultates erkennbar, diese waren jedoch eher limitiert.

Mit Fidaxomicin konnte zum Beispiel im direkten Vergleich mit Vancomycin eine reduzierte Rezidivrate der *C. difficile*-Infektion innerhalb von drei Wochen erzielt werden, dies gelang jedoch nicht bei Patienten, die mit dem Stamm BI/NAP1/027 infiziert waren.

Auch das bessere Therapieresultat mit Ceftolozan / Tazobactam bei Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen im direkten Vergleich zu Levofloxacin (TAVANIC u.a.) beruht vor allem auf dem besseren mikrobiologischen Ergebnis. Betrachtet man klinische Endpunkte, einschließlich der Anzahl der tödlichen Verläufe, waren die Unterschiede nicht signifikant.

Ceftazidim / Avibactam wurde in der Reihe der acht neuen Antiinfektiva als letztes zugelassen. Hier gibt es Unter-

TABELLE 2: Meilensteine der Entwicklung der antibakteriellen Wirkstoffe und beteiligte Unternehmen

Freiname	FDA (IND) ¹	FDA Zulassung	EMA Zulassung	Unterschied (Monate) ²	Initiale Entwicklung durch	Hersteller / Zulassungsinhaber (USA)	Hersteller / Zulassungsinhaber (Europa)
Ceftobiprol	---	---	---	---	Hoffmann La Roche, Basilea	---	Basilea (dezentrales Verfahren, mehrere europäische Länder)
Ceftarolin	12 / 2004	10 / 2010	08 / 2012	22	Peninsula	Actavis	AstraZeneca AB
Fidaxomicin	08 / 2003	05 / 2011	12 / 2011	7	Optimer	Cubist (Merck)	Astellas Pharma Europe BV
Bedaquilin	11 / 2006	12 / 2012	03 / 2014	15	J & J (Tibotec, Janssen)	J & J (Janssen)	Janssen-Cilag Int. N.V.
Dalbavancin	07 / 2000	05 / 2014	02 / 2015	9	Versicor, Vincuron, Pfizer, Durata	Actavis	Durata Therapeutics Int. B.V.
Tedizolid	11 / 2007 (po) 08 / 2009 (iv)	06 / 2014	03 / 2015	9	Dong A Pharm. (Korea), Trius	Cubist (Merck)	Merck Sharp & Dohme Ltd
Oritavancin	08 / 1996	08 / 2014	03 / 2015	7	Eli Lilly, InterMune, Targanta	The Medicines Company	The Medicines Company UK Ltd
Ceftolozan / Tazobactam	07 / 2009	12 / 2014	09 / 2015	9	Calixa	Cubist (Merck)	Merck Sharp & Dohme Limited
Ceftazidim / Avibactam	01 / 2008	02 / 2015	06 / 2016	16	Novoxel SA, Cerexa	AstraZeneca / Actavis	AstraZeneca AB

1: IND = investigational new drug; 2: Zeitspanne zwischen der Zulassung durch die FDA und die EMA

schiede bei den Indikationen in Europa und den USA. Dort ist die Anwendung auf Harnwegsinfektionen und abdominale Infektionen beschränkt, die EMA hat das Kombinationspräparat jedoch auch bei nosokomialer Pneumonie einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonie zugelassen (Tabelle 1). Weitere Studien sind notwendig, um den Stellenwert des Antibiotikums bei schweren Pneumonien besser definieren zu können.

Zumindest bei der Indikation „Haut- und Weichgewebeeinfektionen“ lässt sich eine deutliche Vereinfachung und Verkürzung der Therapiedauer erkennen. Dies gilt vor allem für die beiden Glykopeptide mit langer Wirkdauer. Dadurch kann die Dauer einer stationären Behandlung reduziert werden – sicherlich ein gewisser Fortschritt unter verschiedenen Aspekten. Es bleibt auch abzuwarten, ob die neuen Medikamente eventuell bei bestimmten Subgruppen von Patienten Vorteile zeigen, die in den Zulassungsstudien zunächst nicht nachweisbar waren.

ZUSAMMENFASSUNG: Acht bzw. neun neue Antiinfektiva in den USA und Europa innerhalb eines kurzen Zeitraums – das scheint auf den ersten Blick den oft beklagten Mangel an neuen Antibiotika zu widerlegen. Eine genauere Analyse zeigt jedoch, dass es sich überwiegend um bereits länger bekannte Stoffe

handelt und dass in klinischen Studien kaum Fortschritte nachweisbar waren. Vor allem konnte mit keinem neuen Antibiotikum nachgewiesen werden, dass tödliche Verläufe schwerer Infektionen seltener waren als mit den Standardantibiotika. Bleibt zu hoffen, dass es in den kommenden Jahren gelingen wird, innovative Wirkstoffe mit neuen Wirkmechanismen zu entwickeln. Nur damit gäbe es die Chance, der rasch progressiven Ausbreitung der resistenten Bakterien substanziell etwas entgegen zu setzen.

1. Deak D et al.
Ann Intern Med 2016; 165:363-372

Neueinführung

Levofloxacin zur Inhalation bei Mukoviszidose-Patienten

Die Lebenserwartung von Patienten mit einer zystischen Fibrose-Erkrankung (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) hat in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen und liegt heute im Median bei etwa 37 Jahren. Pulmonale Komplikationen sind mit mehr als 90% die führende Todesursache der Betroffenen. Mit zunehmendem Lebensalter und Dauer der Erkrankung steigt der Anteil von Pseudomonas aeruginosa

als Bestandteil der kolonisierenden Erreger und als Verursacher der pulmonalen Infektionen. Seit den 1980er Jahren werden Zubereitungen von Pseudomonas-wirksamen Antibiotika zur inhalativen Verabreichung entwickelt, um die Exazerbationsrate von Infektionen bei Mukoviszidose-Patienten zu reduzieren.¹ Zurzeit stehen die folgenden Antibiotika aus drei unterschiedlichen Wirkstoffgruppen für diese Indikation zur Verfügung: Tobramycin (TOBI u.a.), Aztreonam-Lysin (CAYSTON u.a.) und Colistin (COLISTINEB u.a.). Auch die beiden Fluorchinolone Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) und Levofloxacin (TAVANIC u.a.), die ausreichende Pseudomonas-Wirksamkeit aufweisen, wurden klinisch entsprechend geprüft. Unter dem Handelsnamen QUINSAIR ist seit einigen Monaten eine Lösung mit 240 mg Levofloxacin pro Flasche für einen Vernebler im Handel. (Eine ausführliche Beschreibung der Eigenschaften des Wirkstoffs Levofloxacin finden Sie unter www.infektio.de > Antiinfektiva, > Neueinführungen oder in 1998;19:10-11 dieser Zeitschrift)

Das Präparat ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch Pseudomonas aeruginosa bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose angezeigt. Es darf nur mit dem in der Packung enthaltenen Zirela-Vernebler verwendet werden. Die Anwendung er-

folgt in Zyklen, wobei auf 28 Behandlungstage eine Behandlungspause von 28 Tagen folgt. Zwischen den einzelnen Anwendungen sollte ein Abstand von 12 Stunden liegen.²

Pharmakokinetik

Auch nach inhalativer Verabreichung erfolgt ein Übergang des Chinolons in den Blutkreislauf. Die Plasmakonzentrationen nach Verabreichung mehrerer Dosen von 240 mg zweimal täglich mittels Inhalation erreichten etwa 50% der Werte nach oraler Gabe. Als Spitzenkonzentrationen wurden $2,4 \pm 1,0$ mg/l (Inhalation) und $5,7 \pm 1,4$ mg/l (500 mg oral) gemessen. Verteilung und Elimination entsprechen dem Verhalten der Substanz nach oraler oder intravenöser Verabreichung. Die Halbwertszeit von Levofloxacin nach Inhalation beträgt etwa fünf bis sieben Stunden. Die Elimination erfolgt vorwiegend renal (> 85% der oral oder intravenös verabreichten Dosis). Die Anwendung der Inhalationslösung bei Patienten mit ausgeprägter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) wird nicht empfohlen.²

Wirksamkeit in klinischen Studien

Zwei doppelblinde, placebokontrollierte klinische Einzel-Zyklus-Studien mit CF-Patienten, die eine chronische Infektion mit *P. aeruginosa* aufwiesen, wurden durchgeführt. In der umfangreicheren Studie an insgesamt 330 Patienten lag der FEV₁-Wert zu Beginn bei 56% in beiden Gruppen. Am Ende des Behandlungszyklus (Tag 28) wurde eine relative Zunahme gegenüber Studienbeginn von 1,24% (Placebo) und 3,66% (Verum) ermittelt. Der Behandlungsunterschied fiel mit 2,42 recht gering aus, war jedoch statistisch signifikant. In der zweiten Studie lag der Unterschied bei 9,57, allerdings umfasste die Studie nur 76 Patienten.^{2,3}

Eine weitere (unverblindete) Studie liegt vor im Vergleich zu einer inhalativen Behandlung mit Tobramycin. Jeder Behandlungszyklus umfasste 28 Behandlungstage mit Levofloxacin 240 mg zweimal täglich oder Tobramycin 300 mg zweimal täglich gefolgt von 28 Tagen ohne inhalative Antibiotika. Im Median vergingen 90 bzw. 131 Tage bis zur pulmonalen Exazerbation ($p=0,15$). Die mediane Zeit bis zur Verabreichung einer systemischen Therapie gegen *Pseudomonas* unterschied sich signifikant in den beiden Gruppen ($p=0,04$); sie lag bei 110 (Tobramycin) und 141 Tagen (Levofloxacin).^{2,4}

Unerwünschte Wirkungen

Angesichts der guten Distribution im Organismus nach inhalativer Verabreichung muss mit einem ähnlichen Spektrum an unerwünschten Wirkungen gerechnet werden, wie es nach Gabe von Levofloxacin per os oder parenteral beobachtet wurde. Zusätzlich kann es im Zusammenhang mit der Inhalation zu einem Bronchospasmus kommen. Husten trat nach Behandlung häufiger auf als in der Placebogruppe. Als häufigste unerwünschte Wirkung wurden Veränderungen des Geschmacks (Dysgeusie) bei etwa jedem dritten Patienten registriert.

Levofloxacin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Epilepsie. Erhöhte Risiken für Krampfanfälle bestehen bei gleichzeitiger Behandlung mit Wirkstoffen, die die zerebrale Krampfschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Theophyllin (diverse Generika). Zurückhaltung ist ferner angebracht bei Patienten, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen. Das Auftreten einer Tendinitis bei CF-Patienten, die Levofloxacin zur Inhalation erhielten, wurde in klinischen Studien als gelegentliche Nebenwirkung berichtet. Die Erfahrungen mit Levofloxacin seit der Markteinführung Ende der 1990er Jahre zeigen, dass einige unerwünschte Wirkungen nicht nur mit der Höhe der Dosierung sondern auch mit der Zeitdauer der Anwendung zunehmen. In neueren Publikationen werden die Wirkungen bei Patienten nach längerer Behandlung beschrieben.⁵ Da es sich aber nur um drei zusätzliche Zyklen handelt, reichen die klinischen Daten noch nicht aus, um ein abschließendes Urteil zur Verträglichkeit bei längerer Therapiedauer zu fällen.

Unter der Behandlung mit Fluorchinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind bei Patienten sensorische oder sensomotorische periphere Neuropathien berichtet worden, die schnell einsetzen können. Wenn Patienten Symptome einer Neuropathie entwickeln, sollte Levofloxacin abgesetzt werden, um der Entwicklung eines irreversiblen Schadens vorzubeugen.²

ZUSAMMENFASSUNG: Mit Levofloxacin (QUINSAIR) steht ein weiteres Pseudomonas-wirksames Antibiotikum zur inhalativen Behandlung von Mukoviszidose-Patienten zur Verfügung. Die klinischen Studien belegen den therapeu-

peutischen Nutzen im Vergleich zu Placebo oder Tobramycin (TOBI u.a.) bei insgesamt guter Verträglichkeit. Erst bei langfristiger Anwendung wird eine Beurteilung seltener unerwünschter Wirkungen möglich sein. Von großem Interesse ist auch die Frage der möglichen Resistenzentwicklung der Erreger bei langandauernder Inhalation.

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

Resistenz

Weltweite Verbreitung der mcr-1-vermittelten Colistin-Resistenz

Eine beispiellose Welle von wissenschaftlichen Arbeiten wurde durch die Beschreibung des Resistenzgens *mcr-1* durch Liu und andere Wissenschaftler im November 2015 ausgelöst.¹ Die Autoren der Publikation im *Lancet Infectious Diseases* arbeiten überwiegend am *College of Veterinary Medicine* in der Großstadt Guangzhou in Südchina und untersuchten sowohl Isolate von Patienten als auch von Schlachttieren und rohem Fleisch. Obwohl bakterielle Resistenz gegen Colistin (COLISTIMETHAT u.a.) bereits früher beschrieben worden war, fand ihre Veröffentlichung so breites Interesse, weil sie erstmals auf einem übertragbaren DNA-Abschnitt - einem Plasmid - die Information für die Resistenz nachgewiesen hatten.²

Mechanismen der Polymyxin-Wirkung und der mcr-1 Resistenz

Polymyxin E (= Colistin) und andere Polymyxine sind kationische, verzweigte, zyklische Dekapeptide. Bei ihrer antibakteriellen Wirkung lassen sich zwei Schritte unterscheiden: die positiv geladenen Moleküle binden zunächst an die negativ geladenen Phospholipide (= Lipid A) in der äußeren Membran der gramnegativen Bakterien und erhöhen dadurch die Permeabilität. In der Folge kommt es zu einer Destabilisierung der bakteriellen Zytoplasmamembran. Bakterien können sich auf verschiedene Art und Weise gegen Polymyxine schützen.³ Resistenz kann sich entwickeln, wenn das Antibiotikum aufgrund von Veränderungen in der äußeren Membran nicht

mehr in ausreichender Konzentration bis zur Zytoplasmamembran vordringen kann. Dies erreichen resistente Stämme durch Kapselbildung oder die Aktivierung von Effluxpumpen. Weitere Mechanismen bestehen in verschiedenen Modifikationen des Lipid A. Wie bereits 2010 gezeigt werden konnte, gibt es Stämme von *Acinetobacter baumannii*, die kein Lipid A mehr produzieren und damit besteht für das Antibiotikum keine Möglichkeit mehr zur Bindung an die Bakterienzelle.⁴

Es reichen jedoch bereits subtile Änderungen im Lipid A aus, um Resistenz zu entwickeln. So kann der Mikroorganismus die negative Ladung einer Phosphatgruppe durch Substitution mit einem Aminozucker (4-Amino-4-desoxy-L-Arabinose) beseitigen. Eine ähnliche Veränderung wird durch die Anknüpfung von Phosphoethanolamin an das Lipid A erzielt. In beiden Fällen wird durch die veränderte Ladung die Bindungsmöglichkeit der Antibiotika an die gramnegative Zelle beseitigt. Auch das von den chinesischen Mikrobiologen erstmals auf einem Plasmid nachgewiesene Gen kodiert für eine Phosphoethanolamin-Transferase und entspricht damit ähnlichen Genen, die bereits früher auf den Chromosomen resistenter Bakterien gefunden wurden.

Verbreitung der mcr-1-Resistenz

Die Ende 2015 in China nachgewiesenen Colistin-resistenten *E. coli*-Stämme fanden sich nicht nur bei Patienten, sondern auch bei Schweinen und anderen Schlachttieren, sowie in den entsprechenden Fleischprodukten. Die Ergebnisse legten nahe, dass sich die Erreger primär im Bereich der Tierhaltung ausgebreitet hatten und später auch zu einer potenziellen Bedrohung für den Menschen wurden.

Durch die Veröffentlichung der Nukleotidsequenz des mcr-1 wurde es möglich, bakterielle Isolate rasch auf diese DNA zu untersuchen. Diese Form der Resistenz ist offenbar weltweit verbreitet. In zahlreichen Ländern auf allen fünf Kontinenten gelang der Nachweis innerhalb weniger Monate. Es zeigte sich, dass die mcr-1-Resistenz nicht neu war, sondern bisher offensichtlich „übersehen“ worden war. Zahlreiche Artikel allein in der Augustausgabe des *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* dokumentieren die Flut an neuen Erkenntnissen, die in einem Editorial zusammengefasst und kommentiert werden.⁵

Die neuen Daten unterstützen die bishe-

rigen Erkenntnisse über die Herkunft und Art des Gens. Die untersuchten Plasmide enthalten oft auch andere Resistenzgene, die zum Beispiel Carbapenemase und ESBL (*extended spectrum β -lactamases*) kodieren. Bemerkenswert ist ihre Entdeckung in „alten“ Isolaten aus den 1980er Jahren, die zeigen, dass diese Colistinresistenz bereits seit Jahrzehnten existiert und verbreitet wird. Andere Arbeitsgruppen fanden die resistenten Erreger auch bei Tieren, die nichts mit der Nahrungsmittelproduktion zu tun haben. Bereits 2012 wurden im Kot von Seemöwen (*Larus dominicanus*) aus Argentinien Cephalosporin-resistente Enterobacteriaceae nachgewiesen, in denen sich bei gezielter Analyse nun auch das mcr-1-Gen bestimmen ließ. Mikrobiologen aus Litauen fanden Colistin-resistente *Escherichia coli* bei Silbermöwen. Dabei handelt es sich um Zugvögel – junge Tiere dieser Art breiten sich über die Ost- und Nordseeküste aus und werden oft auch weit entfernt von den Küsten gesichtet. Bei Schweinen, Geflügel und anderen Nutztieren können die Colistinresistenzen mit der Verwendung des Antibiotikums in der Tierhaltung in Verbindung gebracht werden; der Nachweis bei Wildtieren zeigt dagegen, wie universell die Resistenz bei Bakterien im Tierreich verbreitet ist und wie sich dadurch Möglichkeiten der raschen globalen Verbreitung ergeben.

ZUSAMMENFASSUNG: Die Plasmid-kodierte mcr-1-Resistenz wurde erst vor etwa einem Jahr entdeckt. Aktuelle Untersuchungen von bereits früher isolierten Enterobacteriaceae zeigen jedoch, dass diese Art der Resistenz bereits seit Jahrzehnten vorhanden und weit verbreitet ist. Die Resistenz wurde in zahlreichen Ländern aus allen fünf Kontinenten in der Mikroflora von Nutz- und Wildtieren nachgewiesen. Da sie oft auch mit anderen Formen der Resistenz gekoppelt ist, ergeben sich erhebliche Risiken für Patienten mit Infektionen durch gramnegative Erreger. Wirksame Antibiotika stehen in solchen Fällen dann nicht mehr zur Verfügung.

1. Liu YY et al.
Lancet Inf Dis 2016; 16:161-168
(online 18. November 2015)
2. NN (Editorial)
Nature Microbiology 2016; 1:16003
3. Olaitan AO et al.
Front Microbiol 2014; 5 (art643): 1-18
4. Moffatt JH et al.
Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:4971-4977

5. Schwarz S, Johnson AP
J Antimicrob Chemother 2016; 71:2066-2070

Intensivmedizin

Therapie der Sepsis durch ESBL-bildende Enterobakterien – Carbapeneme nicht notwendig

Die Zunahme von ESBL- (*extended spectrum β -lactamases*) bildenden Enterobakterien hat sich zu einem bedeutsamen therapeutischen Problem entwickelt. Zumeist werden bei derartigen Infektionen Carbapenem-Antibiotika eingesetzt, was wiederum die Zunahme von Carbapenemase-bildenden Erregern fördert. Da viele ESBL-produzierende Enterobakterien durch Kombinationen aus Penicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren wirksam behandelt werden können, wurde in der vorliegenden internationalen Multicenterstudie geprüft, wie sich die Wirksamkeit der Penicilline im Vergleich zu Carbapenemen bei septischen Infektionen darstellt. In dieser Studie zwischen Januar 2004 und Dezember 2013 wurden in 37 Universitätskrankenhäusern aus 12 Ländern Patienten retrospektiv erfasst, die eine gesicherte Sepsis durch Enterobakterien aufwiesen und eine Monotherapie entweder mit Betalaktam-Antibiotika in Kombination mit einem Inhibitor oder mit einem Carbapenem erhalten hatten.

Die Autoren bildeten drei unterschiedliche Gruppen. Die empirische Therapiegruppe umfasste 365 Patienten, von denen 170 Penicillinkombinationen erhalten hatten und 195 Patienten eine Carbapenem-Monotherapie; die zweite Gruppe bestand aus 601 Patienten, die auf der Basis des mikrobiologischen Ergebnisses gezielt behandelt wurden (92 mit der Penicillin-Kombination und 509 mit einem Carbapenem ebenfalls als Monotherapie). Unter den Penicillin-Kombinationen wurde vorwiegend Piperacillin-Tazobactam (TAZOBAC u. a.) eingesetzt. Bei den Carbapenemen vorwiegend Ertapenem (INVANZ), gefolgt von Meropenem (MERONEM u. a.). Die dritte Gruppe bestand aus 627 Patienten, die sowohl Penicillin-Kombinationen als auch Carbapeneme und andere Antibiotika erhalten hatten, jeweils in Monotherapie. Das mediane Alter der Patienten in den jeweiligen Kohorten lag zwischen 66 und 71,5 Jahren, knapp 60% waren Männer und 55% der Infektionen waren nosokomial erworben. Die mit Abstand

führenden Infektionsausgangsherde waren die Harnwege mit 45%, gefolgt vom Gallentraktbereich sowie Bauchraum und Lunge. Dementsprechend waren die häufigsten Erreger mit über 70% E. coli, gefolgt von Klebsiella pneumoniae zwischen 14% und 23%.

Die Endpunkte der Studie waren der klinische Erfolg zum Tag 14 und die 30-Tages-Letalität. Die Erfolgsraten (Heilung und Besserung) in der ersten Kohorte mit empirischer Therapie lagen für die Penicillin-Kombinationen bei 80,0% und für die Carbapenem-Antibiotika bei 78,9%; in der zweiten Gruppe (gezielte Therapie) lauteten die entsprechenden Ergebnisse 90,2% und 85,5%. Auch hinsichtlich der 30-Tages-Letalität waren die Ergebnisse nicht unterschiedlich mit 17,6% für die Penicillin-Kombinationen versus 20% für die Carbapeneme in der empirischen Therapie und 9,8% versus 13,9% in der Gruppe mit gezielter antibiotischer Behandlung. Auch in der globalen Kohorte und in mehreren Subgruppenanalysen konnte dieser Trend der mindestens gleichwertigen Resultate für die Penicillin-Kombinationen gegenüber den Carbapenemen gesichert werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit den üblichen beträchtlichen Einschränkungen einer retrospektiven Beobachtungsstudie deuten die erhobenen Daten jedoch darauf hin, dass bei einer größeren Anzahl von Infektionen durch ESBL-bildende Enterobakterien Penicilline in Kombination mit Betalaktamase-Inhibitoren gleich wirksam sind wie Carbapenem-Antibiotika. Dieses sollte Anlass sein, bei derartigen septischen Infektionen häufiger auf Carbapenem-Antibiotika zu verzichten, um die Resistenzentwicklung von Carbapenemase-bildenden Erregern zu verringern.

Gutierrez-Gutierrez B et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:4159-4169

Chlorhexidin-Waschungen senken nosokomiale Infektionen

Im Jahr 2011 wurden in den nordamerikanischen Krankenhäusern insgesamt 722.000 nosokomiale Infektionen erfasst, die mit 75.000 Todesfällen verbunden waren. Die jährlichen Kosten für diese Infektionen werden mit zehn Milliarden Dollar angegeben. Insbesondere nosokomiale Infektionen mit mul-

ti-resistenten Erregern, wie MRSA und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), sind mit einer hohen Letalität verbunden. Viele Krankenhäuser unternehmen deshalb erhebliche Anstrengungen, um die Zahl der nosokomialen Infektionen zu verhindern. In einer prospektiven Studie zwischen Januar 2008 und Dezember 2013 berichteten 33 Allgemeinkrankenhäuser in fünf Staaten im Südosten der USA kontinuierlich über die Epidemiologie der manifesten nosokomialen Infektionen in der Intensivmedizin. Diese Studie wurde geleitet und analysiert von Experten der DUKE-Universität in Durham, North Carolina.

In der Studie wurden 13 unterschiedliche nosokomiale Infektionsarten registriert, die jedoch in drei hauptsächliche Kategorien fielen: MRSA-Infektionen, VRE-Infektionen und nicht-spezifische Infektionen. Im Vordergrund standen fünf Diagnosen: Katheter-assoziierte Bakteriämien, Beatmungs-assoziierte Pneumonien, Katheter-assoziierte Harnwegsinfektionen, andere nosokomiale Infektionen, die nicht von den drei Diagnosen zuvor erfasst wurden und alle weiteren nosokomialen Infektionen mit MRSA oder VRE. Die Studie erfasste prospektiv monatlich insgesamt 1.932 Überwachungsdaten von 33 Krankenhäusern; 17 (52%) dieser Krankenhäuser führten eine Chlorhexidin-Waschung in der sechsjährigen Studienperiode ein. Es konnten letztlich 247.612 intensivmedizinische Patiententage mit Chlorhexidin-Waschungen verglichen werden mit 304.893 intensivmedizinischen Patiententagen ohne Prophylaxe. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verminderung von Katheter-assoziierten nosokomialen Infektionen bei den Patienten mit einer Chlorhexidin-Waschung. Gleichfalls wurden auch signifikant weniger primäre nosokomiale Bakteriämien sowie andere VRE-Infektionen registriert. Ein Einfluss auf die Inzidenz von MRSA-Infektionen und auch nosokomialen Harnwegsinfektionen konnte in der Studie nicht gezeigt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Studie in 17 Krankenhäusern im Südosten der USA, die im Verlauf einer sechsjährigen Studienperiode eine Chlorhexidin-Waschung ihrer Intensivpatienten einführten, konnte nachweisen, dass hierdurch signifikant die Zahl der Katheter-assoziierten Infektionen, der primären nosokomialen Sepsis, sowie insbesondere auch die Gesamtzahl der VRE-Infektionen vermindert werden

konnte. Als Vergleich dienten 16 Krankenhäuser, in denen Chlorhexidin nicht entsprechend verwendet wurde. Die Autoren empfehlen die Chlorhexidin-Waschung insbesondere in intensivmedizinischen Abteilungen mit vermehrten Katheterinfektionen und Infektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken.

Dicks K V et al.
Infect Control Hospit Epidemiol 2016;37:791-797

Meropenem-Pharmakokinetik bei kritisch kranken Patienten mit Übergewicht

In den westlichen Industrieländern werden zunehmend übergewichtige Patienten intensivmedizinisch betreut, wobei häufig Unsicherheiten über die Pharmakokinetik der eingesetzten Pharmaka bestehen. Meropenem (MERO-NEM u. a.) ist ein vermehrt eingesetztes Carbapenem-Antibiotikum bei lebensbedrohlichen Infektionen durch multiresistente Enterobakterien. Eine führende klinische Forschergruppe in Sydney (Australien) analysierte bei drei gewichtsmäßig unterschiedlichen Patientengruppen, ob sich die Meropenem-Pharmakokinetik bei der üblichen Dosierung unterschied. Die erste Gruppe bestand aus sechs normalgewichtigen Patienten (mittleres Lebensalter 41 Jahre, BMI 24 kg/m², APACHE II Score 26), die zweite Gruppe aus sieben übergewichtigen Patienten (mittleres Lebensalter 49 Jahre, BMI 33 kg/m², APACHE II Score 15) und die dritte Gruppe aus sechs stark übergewichtigen Patienten (mittleres Lebensalter 58 Jahre, BMI 41 kg/m², APACHE II Score 20). Die Patienten erhielten abhängig von der infektiologischen Situation 500 mg, 1.000 mg oder 2.000 mg Meropenem alle acht Stunden als 30-minütige Infusion oder auch als kontinuierliche Infusion. Jeweils einmal während des intensivmedizinischen Aufenthaltes wurden vom Ende der Infusion bis zu acht Stunden nach der Gabe von Meropenem Blutabnahmen vorgenommen und mittels HPLC die Konzentrationen bestimmt. Die pharmakokinetischen Analysen beruhten auf einem linearen Zweikompartiment-Modell. Monte Carlo-Simulationen wurden zusätzlich vorgenommen, um den optimalen pharmakodynamischen Zielparameter Serumkonzentration des Meropenems mindestens 40% des Dosierungsintervalls oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen des jeweiligen Er-

regers (probability of target attainment; PTA) zu errechnen. Bei dem Vergleich der gemessenen Serumkonzentrationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gewichtsklassen. Von größerer Bedeutung waren allerdings die jeweiligen Clearance-Werte der individuellen Patienten, die eindeutig zeigten, dass bei Clearance-Werten von ≥ 150 ml/min und niedrigen Dosierungen von 500 mg und 1.000 mg Meropenem die PTA-Ziele bei minimalen Hemmkonzentrationen von 2 mg/l in allen drei Gewichtskategorien nicht erreicht wurden. Höhere Dosierungen von Meropenem mit 2.000 mg alle acht Stunden als intermittierende oder prolongierte Infusion erfasste über 90% der nachgewiesenen *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme; für eine 90-prozentige Erfassung von *Acinetobacter baumannii* mussten bei allen Patienten mit einer hohen Kreatinin-Clearance von über 150 ml/min noch höhere Meropenem-Dosierungen eingesetzt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese pharmakokinetische Analyse der Meropenem (MERONEM u. a.)-Dosierung bei normalgewichtigen und stark übergewichtigen intensivmedizinisch betreuten Patienten ergab prinzipiell kein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten. Um die Serumkonzentrationen möglichst während 40% des Dosierungsintervalles oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des Erregers zu halten, sind insbesondere bei hohen renalen Clearance-Werten Meropenem-Dosierungen von 3×2.000 mg und höher notwendig.

Alobaid AS et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016;60:4577-4584

Amoxicillin

Amoxicillin-Therapie tiefer Atemwegsinfektionen – Resistenzentwicklung limitiert

Amoxicillin (diverse Generika) wird in zahlreichen nationalen und internationalen Leitlinien als Ersttherapie bei bakteriellen Infektionen der unteren Atemwege empfohlen; diese Substanz ist mit 40% das am häufigsten in den europäischen Ländern verordnete orale Antibiotikum im ambulanten Bereich. Dementsprechend existieren Befürchtungen, dass dieser hohe Konsum auch zu vermehrter Resistenzentwicklung, insbesondere

von Pneumokokken und Streptokokken beitragen könnte. Im Rahmen eines europäischen Forschungsprojektes (GRACE) wurde bei 102 Patienten mit einer Atemwegsinfektion in einer prospektiven Placebo-kontrollierten Studie untersucht, ob diese Befürchtungen zutreffen. Die Patienten stammten aus fünf europäischen Ländern; 50 Patienten erhielten Placebo und 52 $3 \times 1g$ Amoxicillin täglich über sieben Tage. Vor der Antibiotika-Gabe, am Tag 8 und am Tag 28 wurden oropharyngeale Abstriche vorgenommen und die Resistenzentwicklung der Streptokokken bestimmt. Die Resistenz wurde in zwei Stufen unterteilt: bei einer minimalen Hemmkonzentration von 0,5 mg/l und größer wurden die Erreger als mäßig sensibel und bei einem Hemmwert von 2,0 mg/l und größer als komplett resistent beurteilt. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 57 Jahren, vorwiegend Frauen nahmen an der Studie teil und 21% bzw. 24% der Probanden waren Raucher.

Zu Beginn der Studie wiesen 17,9% der Patienten in der Amoxicillin-Gruppe mäßig sensible Streptokokken auf im Vergleich zu 24,1% in der Placebo-Gruppe; resistente Streptokokken wurden in 0,5% in der Amoxicillin-Gruppe versus 0,8% in der Placebo-Gruppe nachgewiesen. Unter der Amoxicillin-Gabe kam es zum Anstieg von mäßig empfindlichen Streptokokken bei 66,2% der Patienten, der vergleichbare Wert bei den resistenten Streptokokken lag am Tag 8 bei 10,4%. Zum Tag 28 fiel die Anzahl der Patienten mit mäßig sensiblen Streptokokken auf 31,3% zurück und unterschied sich nicht signifikant von den 25,6% der Patienten im Placebo-Arm; auch bei den hochresistenten Streptokokken kam es zu einem Abfall auf 4,8% zum Tag 28, was ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich war zu den 1,8% in der Placebo-Gruppe. Weitergehende Mutationsanalysen der resistenten Stämme zeigten zwei unterschiedlich ausgeprägte Mutationsgruppen, die auch zu verschiedenen MHK-Erhöhungen führten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass im Gegensatz zu den Makrolid-Antibiotika die Resistenzentwicklung der oralen bakteriellen Flora am Beispiel der Streptokokken unter Amoxicillin (diverse Generika) zeitlich recht limitiert verläuft. Zwar ist ein deutlicher Anstieg von mäßig sensiblen und auch hochresistenten Streptokokken nach acht-tägiger Therapie nachweisbar, jedoch

ist die Mehrzahl der resistenten Keime nach vier Wochen nicht mehr nachweisbar. Diese Daten unterstützen nach Auffassung der Autoren die Empfehlungen der europäischen Leitlinien, die Amoxicillin in erster Linie bei bakteriellen Infektionen der unteren Atemwege favorisieren.

Malhotra-Kumar S et al.
J Antimicrob Chemother 2016; online

Nicht-lineare Resorption von Amoxicillin – Konsequenzen für die Dosierung

In einer Zeit der zunehmenden bakteriellen Resistenz und einem Mangel an neuen Antibiotika sollten bewährte Substanzen möglichst optimal dosiert werden. Die klinischen Ergebnisse einer antibiotischen Therapie basieren auf dem Zusammenhang zwischen minimaler Hemmkonzentration (MHK), antibakterieller Wirksamkeit sowie Dauer und Umfang der Exposition des jeweiligen Antibiotikums. Für Beta-laktamantibiotika ist gesichert, dass der pharmakologische Index, der am besten zur klinischen Wirksamkeit korreliert, die Dauer der nicht proteingebundenen Konzentration oberhalb der MHK ist. Für Penicilline wurde diese Zeitdauer mit 30 bis 50% des Dosierungsintervalls in zahlreichen Studien belegt, wobei längere Zeiträume für einen bakteriziden Effekt notwendig sind. Niederländische Autoren analysierten ältere Daten der Amoxicillin-Kinetik, die im Rahmen der Zulassung für die Kombination aus Amoxicillin mit Clavulansäure (Amoxiclav; AUGMENTAN u. a.) im Jahr 1993 erhoben worden waren. Vierzehn gesunde männliche Probanden erhielten über einen Tag unterschiedliche Dosierungen von Amoxiclav; eine Gruppe erhielt 875 mg/125 mg zweimal täglich und eine Woche später 500/125 mg dreimal täglich; der zweiten Gruppe wurde zunächst zweimal täglich 500/125 mg verabreicht und eine Woche später $3 \times$ täglich 250/125 mg. Insgesamt 1.428 Amoxicillin-Serumkonzentrationen wurden gemessen und von den Autoren mittels moderner PK/PD-Methoden analysiert.

Bei den Ergebnissen zeigte sich, dass die mittlere Maximalkonzentration (C_{max}) und auch die Fläche unter der Serumkonzentrationskurve (AUC_{0-24}) proportional anstiegen bei den täglichen Dosierungen von 500 mg, 750 mg und 1.000 mg Amoxicillin, aber die mittlere AUC_{0-24}

nach 1.500 mg täglich lag in der gleichen Größenordnung wie nach 1.750 mg täglich; auch die mittlere C_{\max} nach 2×875 mg fiel niedriger aus als erwartet. Die Eliminationshalbwertzeiten bewegten sich um 1,15 Stunden und waren nicht unterschiedlich bei den vier Dosierungsschemata. Mittels sogenannter Monte Carlo-Simulationen wurde berechnet, dass bei MHK-Werten von 0,5 mg/l eine Dosis von 500 mg Amoxicillin 3x täglich zu einer 40-prozentigen Dauer der Konzentration oberhalb der MHK führt; bei einem höheren MHK-Wert von 1 mg/l sollten 750 bzw. 1.000 mg 3x täglich bzw. 500 mg 4x täglich verabreicht werden. Die erhaltenen Daten deuten auf eine nicht-lineare Resorption von Amoxicillin bei höherer Dosierung hin und können durch einen sättigungsabhängigen Prozess der Resorption im oberen Dünndarm erklärt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Neuere pharmakokinetische/pharmakodynamische Analysen der vor mehr als 20 Jahren erhobenen Amoxicillin-Serumkonzentrationen deuten darauf hin, dass bei Dosierungen von mehr als 1.500 mg pro Tag Sättigungsphänomene bei der Resorption im Dünndarm wirksam werden. Es empfiehlt sich daher bei notwendigen hohen täglichen Dosierungen, diese auf möglichst drei- bis viermalige Einnahmen zu verteilen.

De Velde F et al.
J Antimicrob Chemother 2016; online

Prävention

Langer Impfschutz nach kombinierter Tetanus/Diphtherie-Vakzination

Die Impfung gegen Tetanus und Diphtherie hat in den westlichen Industrieländern zu einer beeindruckenden Abnahme dieser Infektionen geführt. Internationale Empfehlungen in den Jahren 1966 resultierten in einem allgemein akzeptierten Impfintervall von zehn Jahren. In zahlenmäßig begrenzten Studien wurde allerdings schon vor über zehn Jahren darauf hingewiesen, dass die Halbwertzeiten der spezifischen Serum-Antikörper deutlich längere Intervalle erlauben. In einer nordamerikanischen Studie wurde daher mit einer höheren Patientenzahl dieser Frage erneut nachgegangen. 546 Patienten wurden in den Jahren 2002 bis 2008 in die Studie eingeschlos-

sen, wobei schon 526 Patienten bis zum Jahre 2004 rekrutiert wurden. Nach der Impfung lagen die mit Elisa gemessenen spezifischen Tetanus-Antikörper bei im Mittel 3,6 IU/ml und zwischen Männern und Frauen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. 99% der Geimpften im Alter unter 60 Jahren und 97% der gesamten Patienten wiesen einen Titer oberhalb des protektiven Spiegels von 0,01 IU/ml auf. Die vergleichbaren Zahlen für die spezifischen Antikörper gegenüber den Erregern der Diphtherie lagen bei 0,35 IU/ml, der protektive Spiegel wird ebenfalls mit 0,01 IU/ml angenommen. Die Antikörper-Konzentrationen gegenüber Tetanus verminderten sich mit einer berechneten Halbwertzeit von 14 Jahren. Die entsprechende Halbwertzeit gegenüber Diphtherie wurde mit 27 Jahren auf der Basis der gemessenen Werte in den ersten zehn Jahren nach der Impfung angegeben. Nur 13 der mit Tetanus geimpften Patienten hatten Antikörper-Titer unter 0,01 IU/ml, 11 von diesen Patienten waren älter als 60 Jahre. 17 Patienten wiesen eine unzureichende immunologische Reaktion gegen die Diphtherie-Impfung auf, von denen 14 ebenfalls über 60 Jahre waren. Insgesamt zeigte sich, dass ältere Patienten (über 50 Jahre) im Mittel geringere Antikörper-Titer gegen Tetanus und auch gegen Diphtherie aufwiesen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie deuten darauf hin, dass nach einer kombinierten Tetanus-/Diphtherie-Impfung über lange Zeiträume wirksame Antikörperkonzentrationen erzeugt werden. Die bisherige Empfehlung der erneuten Impfung nach zehn Jahren sollte sowohl aus Kosten- wie auch aus Verträglichkeitsgründen überdacht werden.

Hammarlund E et al.
Clin Infect Dis 2016;62:1111-1118

Pneumokokken-Vakzination verhindert Infektionen durch resistente Serotypen

Wirksame Impfungen können nicht nur die Anzahl der jeweiligen Infektionen senken, sie verhindern auch Infektionen mit Antibiotika-resistenten Erregern. Dieser Mechanismus stellt daher auch eine bedeutsame Maßnahme im Rahmen der bakteriellen Resistenzbekämpfung dar. In den USA berichtet die Zentrale Gesundheitsbehörde zur Prävention

von Erkrankungen (CDC), dass im Jahr 2013 19.000 zusätzliche Krankenhausbehandlungen wegen Infektionen durch Antibiotika-resistente Pneumokokken registriert wurden und Kosten von 96 Millionen Dollar verursachten. An den Infektionen verstarben 7.000 Patienten. Im Jahr 2000 wurde die konjugierte 7-valente Pneumokokkenvakzine in den USA eingeführt, was bis zum Jahr 2008 zu einem Rückgang von Infektionen durch Penicillin-resistente Pneumokokken um 64% bei Kindern im Alter unter fünf Jahren und um 45% bei Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und mehr geführt hat. Allerdings kam es als Folge des Serotypen-Ersatzes (Replacement) zu einem Anstieg von einigen Serotypen, insbesondere Serotyp 19A, mit vermehrter Antibiotika-Resistenz.

In einer aktuellen Analyse vom CDC wurde untersucht, wie weit sich nach der Einführung der 13-valenten Konjugatvakzine (PREVENAR 13) die Situation bezüglich der Antibiotika-resistenten Pneumokokken verändert hat. In einer prospektiven Überwachungsstudie in zehn nordamerikanischen Staaten wurden von Januar 2005 bis zum Dezember 2013 insgesamt 12.001 Fälle von invasiven Pneumokokken-Infektionen erfasst, von denen 3.689 Erkrankungen (30,7%) eine Resistenz gegenüber mindestens einer Antibiotikaklasse aufwies. Die Ergebnisse zeigten einen deutlichen Rückgang von invasiven Infektionen durch resistente Pneumokokken-Serotypen der 13-valenten Vakzine (von 6,7 Infektionen auf 2,2 Infektionen pro 100.000 Einwohner); dieser Rückgang war vorwiegend durch weniger Infektionen mit dem Serotyp 19A zu erklären. Die Anzahl der invasiven Pneumokokken-Infektionen durch Serotypen im PCV 13 und nicht im PCV 7 verminderte sich von 6,5 auf 0,5 per 100.000 bei Kindern im Alter von fünf Jahren und von 4,4 auf 1,4 bei 100.000 Erwachsenen im Alter von 65 Jahren und älter zwischen den Jahren 2009 und 2013. Ebenfalls sehr günstige Daten wurden bei den Infektionen mit multiresistenten Pneumokokken beobachtet, bei denen es zum Rückgang von 5,2 auf 0,8 per 100.000 Kindern unter fünf Jahren und von 4,2 auf 1,8 per 100.000 älteren Erwachsenen kam. Im letzten Beobachtungsjahr 2013 wurden als häufigste Serotypen 35B, 15A, 6C und 15C isoliert, die nicht in PCV 13 enthalten waren und Multiresistenz aufwiesen. Diese Serotypen bewirkten einen Anstieg von nicht sensiblen invasiven Pneumokokkeninfektionen zwischen den Jahren 2009 bis 2013 von 2,5 auf 3,1 per

100.000 Kindern unter fünf Jahren und von 6,4 auf 7,3 per 100.000 älteren Patienten über 65 Jahre.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Analyse der erhobenen Daten zeigt, dass durch eine wirksame Pneumokokken-Konjugat-Impfung, in diesem Fall mit PREVENAR 13, eine signifikante Senkung von invasiven Pneumokokkeninfektionen mit Antibiotika-resistenten Serotypen erreicht werden kann. Dieses gilt sowohl für Kleinkinder als auch für ältere Erwachsene im Alter über 65 Jahren. Allerdings sollte eine kontinuierliche epidemiologische Überwachung sicherstellen, dass die Wirksamkeit der Vakzine auch in Zukunft erhalten bleibt.

Tomczyk S et al.
Clin Infect Dis 2016;62:1119-1125

Therapie-Probleme

Orale Antibiotikatherapie: mangelnde Adhärenz ist assoziiert mit Therapieversagen

Das Problem ist seit langem bekannt: bereits in den 1950er Jahren wurde beschrieben, dass etwa ein Drittel der Patienten ein Antibiotikum nicht mit der gebotenen Zuverlässigkeit einnahmen. Dies ist ein wesentlicher Nachteil der oralen Antibiotikatherapie im Vergleich zur parenteralen Verabreichung.¹ In einer aktuellen Studie wurden 188 Patienten mit unkomplizierten Hautinfektionen hinsichtlich ihrer Compliance bzw. Adhärenz nach der Entlassung aus dem Krankenhaus überprüft. Sie hatten Cotrimoxazol (diverse Generika), Clindamycin (diverse Generika) oder andere Antibiotika zur ambulanten Fortsetzung einer bereits in der Klinik begonnenen Therapie erhalten. Die Behälter, in denen man ihnen die Arzneimittel aushändigte, waren mit einem elektronischen Verschluss versehen, um eine Kontrolle des Einnahmeverhaltens zu ermöglichen. Zusätzlich wurden Befragungen bei Beginn der Studie sowie jeweils nach 14 und 30 Tagen durchgeführt.²

Bei Abschluss der Studie waren vollständige Datensätze von 87 Patienten verfügbar. Das Therapieergebnis war nur bei 47 zufriedenstellend, bei 40 Patienten kam es innerhalb von 30 Tagen zu einem Therapieversagen, das folgendermaßen definiert war: (1) eine erneute chirurgische Intervention war notwendig oder (2) ein

anderes Antibiotikum wurde verordnet oder (3) es trat eine neue Infektion auf.

Ein wesentliches Ergebnis der Studie war die Erkenntnis, dass eine schlechtere Adhärenz mit einem höheren Risiko für ein Therapieversagen assoziiert war – der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nach üblichen Kriterien nicht statistisch signifikant ($p = 0,06$). Von Interesse ist auch ein Vergleich der Adhärenz, die durch Befragung ermittelt wurde mit den elektronisch ermittelten Daten. Während 96% der Patienten angaben, die Medikation regelmäßig genommen zu haben, war das nach Auswertung der elektronischen Überwachung nur bei 57% der Fall. Es ist möglich, dass beim Öffnen der Flasche mehrere Tabletten entnommen wurden; die dann in zeitlichem Abstand eingenommen wurden, der große Unterschied zwischen den beiden Ansätzen ist aber sicher nicht vollständig durch solche Fehler zu erklären. Die häufigsten Gründe für eine Nicht-

einnahme der Medikation waren: der Patient war nicht zuhause (32%), hatte zum vorgesehenen Einnahmezeitpunkt geschlafen (14%), hatte die Einnahme vergessen (14%), verspürte Nebenwirkungen (12%) oder es waren zu viele Tabletten zum Einnehmen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Zuverlässigkeit der Einnahme von Antibiotika bei Patienten mit Hautinfektionen nach der Entlassung aus der Klinik war schlecht und zeigte tendenziell eine Assoziation mit einem Versagen der Therapie. Die schlechte Adhärenz ergab sich durch die elektronische Überwachung der Arzneimittelaufnahme; bei einer Befragung ergab sich eine deutlich bessere Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich ihres Einnahmeverhaltens.

1. Mohler DN et al.
N Engl J Med 1955; 252:1116-1118
2. Eells SJ et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 2941-2948

Impressum

**Zeitschrift für Infektionstherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin**

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Prof. Dr. med. W. R. Heizmann, München, Prof. Dr. M. Kresken, Bonn, Frau Nadja Engelhardt (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Infektionstherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise für Einzelpersonen 39,- Euro, für Studenten und Pensionäre 29,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 72,- Euro. Kündigung des Abonnements zum Jahresende mit einer Frist von drei Monaten.

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

© 1980 Zeitschrift für Infektionstherapie (H. Lode),

Berlin. Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf nicht, auch nicht auszugsweise, ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Information ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.



www.infektio.de