

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

NOVEMBER/DEZEMBER 2017 - 38. JAHRGANG

Übersicht

Inhalative Antibiotika: Stellenwert bei Infektionen der tiefen Atemwege

Vor 20 Jahren wurde erstmals ein Antibiotikum zur inhalativen Therapie von der FDA in den USA zugelassen; es handelte sich um Tobramycin (TOBI u.a.) zur Behandlung von chronischen Pseudomonas aeruginosa-Infektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF).¹ Die Basis für diese Zulassung war eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie bei 520 Patienten mit CF. Die Patienten hatten Tobramycin zweimal 300 mg täglich in inhalativer Form über vier Wochen erhalten, danach folgte eine vierwöchige Pause und eine anschließende alternierende Therapie über 24 Wochen. Es ergaben sich gegenüber der Placebogruppe signifikant günstigere Ergebnisse bezüglich der Lungenfunktion, der Anzahl von Pseudomonas aeruginosa-Bakterien im Sputum und auch der Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte.² Diese positiven Ergebnisse mit Tobramycin bei CF-Patienten haben dazu geführt, dass inzwischen weitere Antibiotika wie Colistin (COLIFIN u.a.), Levofloxacin (QUINSAIR) und Aztreonam (CAYSTON) in Inhalationsform für die Therapie bei diesen Patienten zur Verfügung stehen. Der Vorteil einer inhalativen Antibiotikatherapie besteht in der Gewährleistung sehr hoher lokaler bronchialer Konzentrationen bei verminderten systemischen toxischen Effekten. Attraktiver sind ferner das fehlende Risiko für eine Induktion von C. difficile-Infektionen und auch die Möglichkeit einer Therapie in häuslicher Umgebung. Diese Faktoren haben bewirkt, dass inhalative Antibiotika auch entwickelt wurden zur Behandlung von nicht-CF bedingten Bronchiektasen, fortgeschrittenen chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen mit häufigen Exazerbationen, atypischen mykobakteriellen chronischen Lungen-

Inhalt

6-2017

Übersicht

- Stellenwert von inhalativen Antibiotika bei Infektionen der tiefen Atemwege Seite 51-54

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (17)

- Genotypisierung von Bakterien Seite 53

Neueinführung

- MAVIRET Seite 54-56

Nebenwirkungen

- Nebenwirkungen von Antibiotika in der Klinik Seite 56-57

Resistenz

- Multiresistente, hypervirulente K. pneumoniae in China Seite 57

Fosfomycin

- Metaanalyse klinischer Studien Seite 57-58
- Pharmakokinetik nach intravenöser Gabe Seite 58

Bronchopulmonale Infektionen

- Was ist die optimale Therapie der Legionellen-Pneumonie? Seite 58-59
- Orales Prednisolon bei akuten Atemwegsinfektionen? Seite 59
- Immunität älterer Menschen nach der konjugierten Pneumokokkenvakzine Seite 59-60

infektionen und auch von Infektionen nach Lungentransplantationen bzw. unter Beatmung. Im Folgenden wird der Stellenwert der inhalativen Antibiotika bei nicht-CF bedingten Bronchiektasen und der Beatmungspneumonie durch gramnegative Erreger beleuchtet.

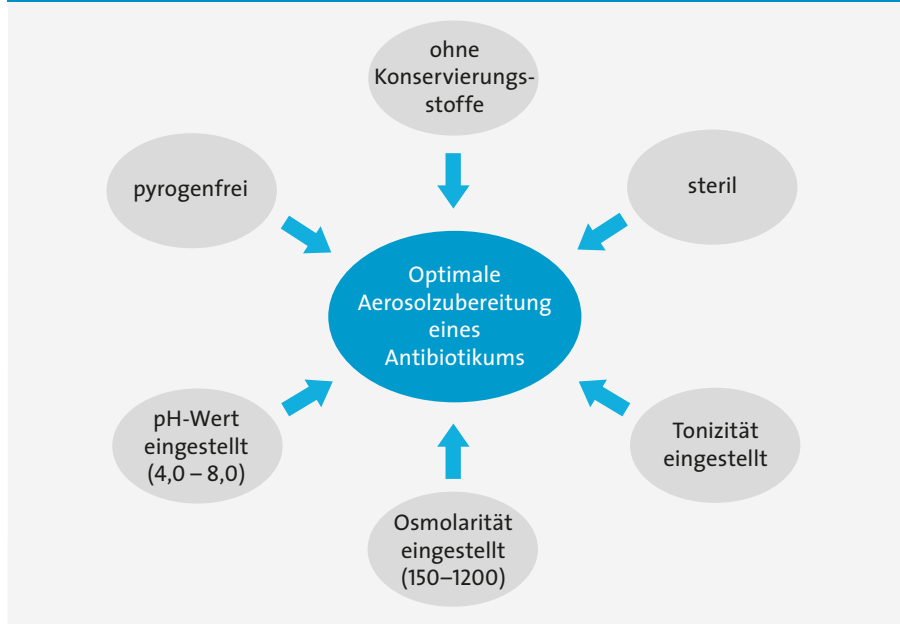
Voraussetzungen für die Inhalationstherapie

Die Wirksamkeit einer Inhalationstherapie mit Antibiotika beruht auf der optimalen Konzentration in den tiefen Atemwegen. Diese wiederum ist abhängig von drei Parametern: Anatomie des Respirationstrakts, Atemmechanik des Patienten und Charakteristik des inhalierten Aerosols. Aus vielen Untersuchungen ist deutlich geworden, dass eine

optimale aerodynamische Partikelgröße zwischen 1 und 5 µm liegen sollte.³ Der aktiv inhalierende Patient sollte niedrige Atemzugvolumina einsetzen mit einem Minutenvolumen von mindestens 6 Litern pro Minute; darüber hinaus ist es absolut notwendig, vor der Inhalation ein β₂-Sympathomimetikum zu inhalieren und vermehrte Sekrete in den Bronchien unbedingt zu entfernen.

Hinsichtlich der Inhalationssysteme sind in den letzten Jahren ebenfalls deutliche Fortschritte erzielt worden. Zur Verfügung stehen für die Feuchtinhalation Jet-, Ultraschall- oder Inhalationsgeräte mit vibrierenden Sieben, darüber hinaus für die Trockeninhalation Pulverinhalatoren (DPI). Für die Feuchtinhalation wird heute zumeist der Pari eFlow-Ap-

ABBILDUNG 1: Optimale Eigenschaften einer Antibiotika-Lösung zur inhalativen Anwendung mod. nach Bassetti et al., Ann Intensive Care 2016;6:354



parat eingesetzt, der sowohl im ambulanten Bereich als auch beim beatmeten Patienten zur Anwendung kommen kann. Eine Trockeninhalation ist nur sinnvoll, wenn der Patient einen Inspirationsfluss von mindestens 30 Litern pro Minute aufbringen kann. Die antibiotische Präparation sollte ebenfalls speziell für die Inhalation geeignet sein. Normale parenterale Antibiotikaformulierungen sind nicht geeignet, da sie Konservierungsmittel enthalten, wie Phenole, und auch über eine suboptimale Osmolarität verfügen. Die optimalen Eigenschaften eines Antibiotikums zur inhalativen Verabreichung sind in der Abbildung 1 dargestellt.

Die bei der Inhalation von Aminoglykosid-Antibiotika erreichbaren Konzentrationen in der Lunge bzw. im Sputum bewegen sich bei den üblichen Dosierungen

zwischen 200 und 400 mg/l.³ Mit der Inhalation von liposomalem Ciprofloxacin (210 mg gelöst in 6 ml einmal täglich) wurden hohe Konzentrationen im Sputum von mehreren 100 mg/l gemessen mit anhaltenden Konzentrationen von 20 - 30 mg/l noch nach 24 Stunden.⁵

Auch mit Amikacin in inhalativer Form bei beatmeten Patienten und Applikation mit einem speziellen Inhalationssystem (Pulmonary Drug Delivery System / PDDS) in einer Dosierung von zweimal 400 mg Amikacin alle zwölf Stunden, wurden sehr hohe Spitzenkonzentrationen im Trachealspirat von im Mittel 16212 mg/l und 6893 mg/l im Mittel als Talspiegel gemessen.⁶ Diese endobronchialen Konzentrationen übersteigen die auf Serumkonzentrationen basierten Resistenzwerte der führenden

gramnegativen Erreger bei weitem, so dass auch bei mikrobiologisch als „resistent“ eingeordneten Keimen noch eine überzeugende Aktivität mit der inhalativen Therapie zu erreichen ist.

Klinische Ergebnisse bei nicht-CF verursachten Bronchiektasen

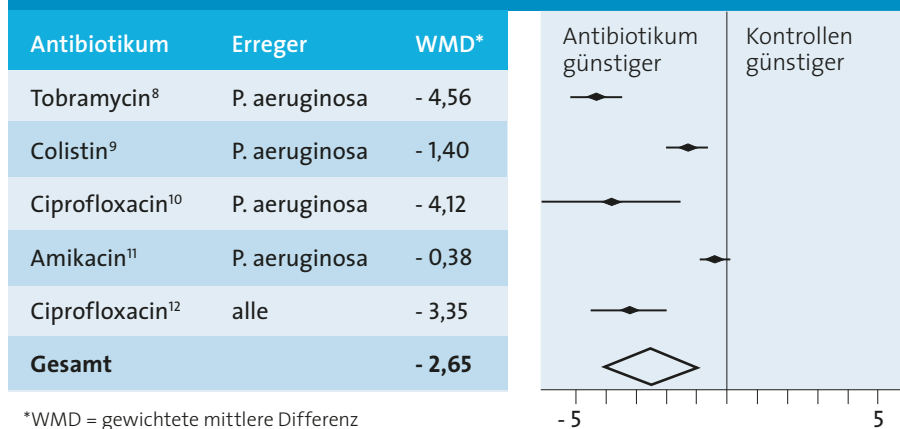
Viele Patienten mit Bronchiektasen weisen im Verlauf ihrer Erkrankung durch die kontinuierliche inflammatorische Schädigung ihrer Mukosa eine Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa auf, was mit vermehrten mukopurulenten Exazerbationen verbunden ist. Da eine ambulante Therapie häufig wegen Resistenzen nicht mehr möglich ist, werden die Patienten wiederholt hospitalisiert und müssen parenteral antibiotisch behandelt werden. Bei dieser Konstellation kann die inhalative Antibiotikagabe sowohl präventiv wie auch therapeutisch eingesetzt werden, um Exazerbationen mit Krankenhausaufenthalten zu vermeiden bzw. ambulant zu behandeln. Keine der drei eingeführten inhalativen Antibiotika für CF-Patienten (Aztreonam, Tobramycin, Levofloxacin) sind für die Indikation der nicht-CF bedingten Bronchiektasie zugelassen.

In einem Cochrane Review wurden insgesamt 12 Studien mit Einschluss von 1264 erwachsenen Patienten analysiert, die mit unterschiedlichen inhalativen Antibiotika behandelt worden waren.⁷ Letztlich konnten 590 Patienten in der Metaanalyse ausgewertet werden, von denen in der Abbildung 2 fünf Studien mit Bestimmung der Bakterienzahl im Sputum am Ende der Therapie dargestellt sind. Die Dauer der Therapie bewegte sich zwischen vier Wochen und 12 Monaten. Insgesamt kommen die Autoren zu dem abschließenden Urteil, dass die inhalativen Antibiotika in diesen Studien deutlich wirksamer waren als Placebo hinsichtlich der Verminderung der Sputumbakterienzahl, sowie auch bezüglich der Elimination von Erregern aus dem Sputum und in der Verminderung von akuten Exazerbationen. Ein Einfluss auf die Lebensqualität oder auf den Verlauf der Lungenfunktion konnte durch die Therapie mit inhalativen Antibiotika in diesen Studien nicht festgestellt werden. Die Verträglichkeit war zufriedenstellend; allerdings entwickelten 10% der Patienten in der Antibiotikagruppe Bronchospasmen nach der Inhalation, im Vergleich von nur 2,3% in der Kontrollgruppe.⁷

Die zuvor dargestellten günstigen Ergebnisse waren die Basis für drei prospektive

ABBILDUNG 2: Reduktion der Bakterien im Sputum (log₁₀ CFU x g⁻¹) durch vierwöchige Verabreichung von inhalativen Antibiotika

mod. nach Brodt et al., 2014⁷



*WMD = gewichtete mittlere Differenz

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (17)

Bakterientypisierung - Genotypisierung

Durch die schnelle technische Entwicklung molekularbiologischer Techniken steht heute eine Reihe von Methoden zur Genotypisierung von Mikroorganismen zur Verfügung. Bei der Ribotypisierung wird ribosomale bakterielle 16S-23S rDNA über PCR amplifiziert und durch sogenannte Restriktionsenzyme (z.B. EcoR1, *Clal* oder *HindIII*) in unterschiedlich lange Fragmente gespalten und elektrophoretisch aufgetrennt. Anschließend folgt eine Hybridisierung mit markierter ribosomaler DNA-Sonde. Der hieraus resultierende Ribotyp ist Spezies- oder Stamm-spezifisch.^{1,2} Bei der Pulsfeld-Gel-Elektrophorese (PFGE, verschiedene Verfahrenstechniken) wird DNA aus der Bakterienzelle freigesetzt, durch Restriktionsenzyme aufgespalten und mittels einem gepulsten elektrischen Feld in Abhängigkeit von der Molekülgröße in einer Gelmatrix aufgetrennt.³ Die hierdurch entstandenen Muster der DNA-Bruchstücke einzelner Stämme einer Spezies können als Bande sichtbar gemacht und miteinander verglichen werden. Aus diesen Bandenmustern lassen sich entsprechende Rückschlüsse über Gemeinsamkeiten oder Unterschiede der Stämme ableiten.^{4,5} Die PFGE wird durch die Eigenschaften einer hohen Diskriminierungsfähigkeit, einer guten Übereinstimmung mit der Epidemiologie sowie guter Reproduzierbarkeit als „Goldstandard“ eingestuft. Nachteile sind ein hoher technischer Aufwand und die Methode ist arbeitsaufwendig und langwierig.

Mittels SLST (single locus sequence typing) werden Sequenzvariationen im Genom eines einzelnen Gens analysiert und verglichen. Diese Methode wird häufig zur Typisierung von *Staphylococcus aureus*-Stämmen eingesetzt, wobei in diesem Fall die Analyse des Protein A -Gens (*spa*-typing; *S.aureus* protein A gene) erfolgt. Die erstellten *spa*-Typen lassen sich dann wiederum klonalen Komplexen (CC: clonal complexes) zuweisen. Es handelt sich um eine schnelle, reproduzierbare und international standardisierte Methode, wobei allerdings die Diskriminierungsfähigkeit geringer als bei der PFGE ist.⁶

Eine alternative Technik zur PFGE ist das „multilocus sequence typing“ (MLST). Mittels dieser Methode werden bestimmte Abschnitte der sogenannten Housekeeping-Gene (konstitutiv exprimierte Gene) mittels PCR amplifiziert und anschließend sequenziert. Die so entstandenen Sequenztypen (ST: sequence type) können dann

miteinander verglichen werden. Durch eine international standardisierte Nomenklatur sind die gewonnenen Daten eindeutig und reproduzierbar. Sequenzen und ST-Profile finden sich mit entsprechenden Informationen in zentralen Datenbanken, so lassen sich beispielsweise geographische Zusammenhänge erkennen. Werden bei der MLST anstelle von Housekeeping-Genen Virulenzgene sequenziert, spricht man von MVLST (multi-virulence-locus sequence typing).

Bei der rep-PCR (repetitive-element polymerase chain reaction) hybridisieren Primer an nicht kodierende intergenetische repetitive Sequenzen (IRS). Die DNA zwischen benachbarten repetitiven Elementen wird amplifiziert, wobei unterschiedlich lange Amplifikate in Abhängigkeit vom Verteilungsmuster der IRS entstehen. Diese Amplifikate werden anschließend elektrophoretisch aufgetrennt und die entstandenen Bandenmuster einzelner Stämme verglichen.⁷ Die Methode der rep-PCR steht auch kommerziell zur Verfügung (DiversityLab System, bioMérieux). Die Ergebnisse sind in vielen Fällen mit der PFGE konkordant, jedoch nicht immer (15 von 19 Ausbruchsgeschehen), im Gegensatz zur PFGE ist die Analysenzeit mit 24 Stunden erheblich kürzer.⁸ Der rasche technologische Fortschritt macht es bei relativ geringen Kosten möglich, das „gesamte“ (ca. 90%) bakterielle Genom, d.h. Chromosom und eventuell vorhandene mobile genetische Elemente, zu sequenzieren (whole genome sequencing, WGS oder next generation sequencing, NGS). Durch den Einsatz der WGS-Technologie können Bakterien identifiziert und charakterisiert werden; Daten, die auch für epidemiologische Untersuchungen verwendet werden können.^{9,10} Allerdings werden bei der WGS hohe Rechnerleistungen bei der Auswertung und die Expertise eines erfahrenen Bioinformatikers benötigt. Es bleiben jedoch Fragen hinsichtlich der Klonalität einzelner Stämme, d.h. wie hoch darf beispielsweise die Zahl einzelner Nukleotidvarianten (single nucleotide variants, SNV) sein, welche die Kluster trennen, oder wie die zeitliche Dynamik des Verlusts oder des Erwerbs von SNVs ist.¹¹

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (17)“).

randomisierte Doppelblindstudien mit Aztreonam und Ciprofloxacin.^{7,8,9,10} Die primären Endpunkte in diesen Studien waren die Bestimmung der Lebensqualität, die Anzahl der Exazerbationen, das Zeitintervall bis zur nächsten Exazerbation, die Verminderung bzw. Eradikation der Erreger aus dem Sputum und der Verlauf der Lungenfunktion neben den Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit der Substanzen. Die erste Studie mit Aztreonam wurde gesponsert von der Firma Gilead Sciences.⁸ Aztreonam in einer Dosierung von 75 mg wurde dreimal täglich inhaliert über 28 Tage, danach folgte eine 28-tägige Pause mit anschließender erneuter Inhalation bis zum Tag 84. Die Studie verlief von den Ergebnissen her negativ, so dass keine weitere Entwicklung folgte.¹¹ In Fortsetzung einer erfolgreichen Phase-2-Studie

von Wilson et al.¹² führte die Firma Bayer Pharma AG zwei Studien mit Ciprofloxacin durch. Ciprofloxacin in einer Dosierung von 32,5 mg wurde mittels Pulverinhalator zweimal täglich über 28 Tage appliziert, danach erfolgte eine 28-tägige Pause und die Fortsetzung dieses Rhythmus bis zu sechs Monaten. Ein zweites Studienprotokoll mit der gleichen Ciprofloxacin-Dosierung verkürzte die Inhalationsdauer auf 14 Tage mit anschließender 14-tägiger Pause ebenfalls über einen Behandlungszeitraum von sechs Monaten. Beide Studien sind inzwischen abgeschlossen und die Ergebnisse vorläufig publiziert;¹³ zurzeit befinden sich die Unterlagen zur Zulassung bei der FDA. Eine weitere Studie mit Ciprofloxacin wurde gesponsert von der Firma Aradigm. 150 mg liposomal gebundenes Ciprofloxacin kombiniert mit 60 mg freilöslichem

Ciprofloxacin wurden einmal täglich inhaliert über 28 Tage mit nachfolgender 28-tägiger Therapiepause ebenfalls über einen Behandlungszeitraum von sechs Monaten.¹⁴ Die Inhalation erfolgte mit einem e-Flow Inhalator. Die überwiegend positiven Ergebnisse dieser Studie sind inzwischen ebenfalls bei der FDA eingereicht und eine mögliche Zulassung ist für Anfang 2018 zu erwarten. Hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeitsdaten in den Ciprofloxacin-Studien waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verum- und den Placebogruppen nachweisbar; die Patienten mit der Ciprofloxacin-Inhalation wiesen insgesamt etwas häufiger bronchospastische Reaktionen auf.

Zusammenfassend lassen sich auf der Basis der bisherigen Datenlage folgende Indikationen für eine Therapie mit in-

halativen Antibiotika bei Patienten mit nicht durch CF verursachten Bronchiektasen und Pseudomonas-Kolonisation darstellen:

1. Suppression der Pseudomonas-Kolonisation bei Patienten mit häufigen Exazerbationen (drei und mehr pro Jahr);
2. In der akuten Exazerbation als Kombinationspartner bei potenziell resistenten Erregern;
3. Als alleinige Therapie bei einer Erstinfektion durch Pseudomonas.

Beatmungspneumonie

Weltweit wird bei Beatmungspatienten mit Pneumonien eine Zunahme von multiresistenten gramnegativen Erregern, insbesondere Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter baumannii, registriert. Da diese Erreger gegen die verfügbaren parenteralen Antibiotika in vielen Fällen schon resistent sind, werden inhalative Antibiotika bei derartigen Infektionen schon umfangreich eingesetzt, ohne dass es offizielle Zulassungen für diese Substanzen gibt.¹⁵ In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von 1435 Studien konnten nur elf mit aussagefähigen Daten ausgewählt werden bezüglich des Einsatzes von inhalativen Antibiotika bei beatmeten Patienten.¹⁶ Fünf dieser elf Studien berichteten über weniger als 50 Patienten und nur sechs waren randomisiert. Aminoglykoside und Colistin waren die am häufigsten eingesetzten Antibiotika, die sich bezüglich der Verträglichkeit (Nephrotoxizität, Neurotoxizität) als günstig herausstellten, jedoch vermehrt mit respiratorischen Komplikationen, insbesondere bei Patienten mit schweren Hypoxämien, verbunden waren. Nachweisbar in den Studien war eine verminderte Resistenzentwicklung der Erreger; es konnte jedoch kein positiver Effekt hinsichtlich der Letalität oder auch der Beatmungsdauer bei den behandelten Patienten nachgewiesen werden.¹⁶ Besonders kritisch wird der Einsatz von Colistin beurteilt wegen der nicht optimalen pulmonalen Disposition dieser Substanz. Der Umfang der Konversion des Arzneistoffs Colistin-Methansulfonat zur aktiven Substanz ist bei der Inhalation unbekannt und eindeutige Daten liegen nicht vor.¹⁷

In einer neueren multizentrischen randomisierten Doppelblindstudie der Phase 2 bei 143 Patienten mit einer Beatmungspneumonie verursacht durch gramnegative Erreger mit Sensitivität gegenüber Betalaktamantibiotika, wurde eine Aerosoltherapie mit der Kombination aus

Amikacin und Fosfomycin zusätzlich zur Standardtherapie mit Meropenem (MERONEM u.a.) oder Imipenem (ZIENAM u.a.) untersucht. Trotz der verminderten Bakterienzahlen in den tracheobronchialen Absaugungen während der Verum-Inhalation konnte kein Effekt bezüglich Letalität und klinischer Erfolgsrate am Tag 14 der Behandlung nachgewiesen werden.¹⁸ Basierend auf einer positiven Phase-2-Studie mit inhalativem Amikacin zweimal 400 mg täglich über zehn Tage bei beatmeten Patienten mit gramnegativer Pneumonie initiierte die Firma Bayer eine umfangreiche globale doppelblinde, randomisierte Studie.¹⁹ Die Studie ist inzwischen abgeschlossen mit mehr als 700 Patienten, von denen die Hälfte Amikacin mit dem speziellen Pulmonary Drug Delivery System erhielten, welches hohe intrapulmonale Konzentrationen erzeugt. Als Endpunkte wurde die Letalität zum Tag 30, sowie der klinische und bakteriologische Erfolg am Tag 14 gewählt. Die Studie befindet sich zurzeit in der Auswertung und die Ergebnisse werden der FDA vorgelegt.

Kürzlich ist ein Positionspapier von internationalen Experten bezüglich des Einsatzes von inhalativen Antibiotika bei beatmeten Patienten erschienen.²⁰ Die Empfehlung zum jetzigen Zeitpunkt lautet: Inhalative Antibiotika nicht oder nur sehr zurückhaltend bei beatmeten Patienten einzusetzen. Als Begründung wird darauf hingewiesen, dass die Evidenz in den bisher publizierten Studien unzureichend ist und nur eine verminderte Resistenzentwicklung von primär sensiblen Keimen in den Studien belegt werden konnte, hingegen kein Einfluss auf Beatmungsdauer und Letalität. Dem steht eine erhöhte Komplikationsrate gegenüber bei Patienten, die mit inhalativen Antibiotika behandelt worden sind.

ZUSAMMENFASSUNG: Bei Patienten mit Bronchiektasen und Pseudomonas-besiedlung sowie häufigen Exazerbationen können inhalative Antibiotika zu verminderten Exazerbationen und einer Reduktion der Krankenhausaufenthalte beitragen. Es ist aber wünschenswert, dass für diese Indikation bei Erwachsenen demnächst spezialisierte, zugelassene Medikamente zur Verfügung stehen. Bei Beatmungspneumonien werden in steigendem Umfang international inhalative Antibiotika wegen der problematischen Resistenzsituation der gramnegativen Erreger eingesetzt, ohne dass überzeugende Daten hinsichtlich Letalität und Beatmungsdauer vorlie-

gen. Ein aktuelles europäisches Positionspapier empfiehlt daher Zurückhaltung beim Einsatz von inhalativen Antibiotika, solange keine belastbaren Studiendaten und eine entsprechende Evidenz vorliegen.

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

Neueinführung

MAVIRET – ein Kombinationspräparat aus Glecaprevir und Pibrentasvir zur Therapie der Hepatitis C

In Europa sind etwa 15 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis C erkrankt. Die Therapie der Erkrankung hat sich in den vergangenen Jahren durch die neu verfügbaren Wirkstoffe grundlegend geändert. Sie werden als „direkt wirkende antivirale Substanzen“ bezeichnet, um sie von den früher üblichen, indirekt wirkenden Arzneistoffen Ribavirin (REBETOL u.a.) und Interferon (PEGINTRON u.a.) abzugrenzen. Trotz eines bereits großen Angebots von Mono- und Kombinationspräparaten besteht weiterhin ein gewisser Bedarf zur Optimierung der Therapie bei besonderen Patientengruppen. Darüber hinaus kann erwartet werden, dass mit zunehmendem Angebot auch die Preise für diese Arzneimittel zurückgehen werden. Eine innovative Kombination aus zwei neuen Arzneistoffen ist seit kurzem unter dem Namen MAVIRET im Handel. Hier wurde der Proteaseinhibitor Glecaprevir mit dem NS5A-Inhibitor Pibrentasvir kombiniert.¹ Die Substanzen wirken gegen alle Genotypen von HCV und können auch bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Dialyse verordnet werden. Eine Übersicht über die heute verfügbaren Fixdosiskombinationen bietet die Tabelle 1.

Struktur und antivirale Aktivität

Glecaprevir ist bereits der sechste therapeutisch verfügbare Inhibitor der HCV-NS3/4-Protease. Im Gegensatz zu älteren Vertretern dieser Gruppe wirkt es gegen alle Genotypen des Virus.

Glecaprevir zeigt eine hohe Aktivität gegen HCV-Replikon-Zelllinien mit geringen Unterschieden zwischen den einzel-

TABELLE 1: Kombinationspräparate zur Behandlung der chronischen Hepatitis C

HANDELS-NAME	WIRKSTOFFE				Heft-Nr. der Zeitschrift für Infektionstherapie
	Protease-(NS3/4A) Inhibitoren	Polymerase-(NS5B) Inhibitoren	NS5A-Inhibitoren	Weitere Wirkstoffe	
HARVONI		Sofosbuvir	Ledipasvir		1-2015
VIEKIRAX	Paritaprevir		Ombitasvir	Ritonavir	3-2015
EPCLUSA		Sofosbuvir	Velpatasvir		6-2016
ZEPATIER	Grazoprevir		Elbasvir		1-2017
MAVIRET	Glecaprevir		Pibrentasvir		6-2017
VOSEVI	Voxilaprevir	Sofosbuvir	Velpatasvir		In Vorbereitung

nen Genotypen. Die EC₅₀-Werte liegen im niedrigen nanomolaren Bereich. Aus den in vitro-Experimenten gibt es detaillierte Hinweise auf Veränderungen in der Sequenz der Protease, die zu einer Abnahme der Aktivität führen. Einige der Substitutionen an der Position 156 reduzierten zum Beispiel die Empfindlichkeit der Genotypen 1 bis 4 gegenüber Glecaprevir um mehr als das 100-fache.¹

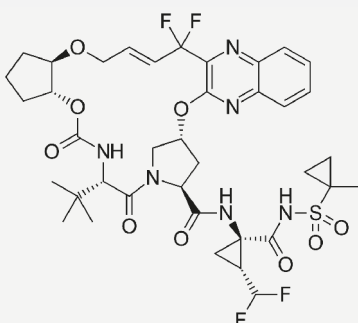
Pibrentasvir ist ein pangenotypischer Inhibitor von HCV-NS5A – ein Protein, das für die virale RNA-Replikation und den Aufbau von Virionen notwendig ist. Auch in dieser Gruppe sind bereits fünf andere Wirkstoffe verfügbar. Seine Aktivität gegen die Viren ist deutlich höher als die von Glecaprevir. Die inhibitorischen Konzentrationen liegen zwischen 0,001 und 0,004 nM (EC₅₀-Werte in HCV-Replikon-Zelllinien). Einzelne Substitutionen, die für die NS5A-Inhibitoriklasse wichtig sind, hatten keine Auswirkung auf die

Aktivität von Pibrentasvir. Einige Kombinationen von Substitutionen bei den Genotypen 1a und 3a zeigten jedoch eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Pibrentasvir.¹

Pharmakokinetik

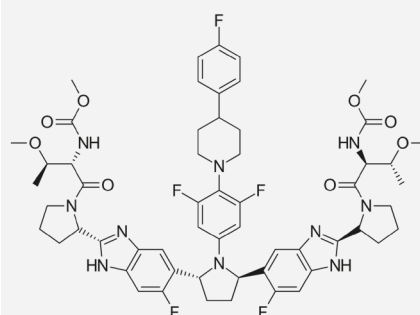
Beide Wirkstoffe des Kombinationspräparates werden nach oraler Gabe gut resorbiert; die Resorption nimmt bei Einnahme mit einer Mahlzeit zu. Die Bioverfügbarkeit von Pibrentasvir ist bei gleichzeitiger Gabe mit Glecaprevir dreifach höher als bei alleiniger Gabe. Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten können der Tabelle 2 entnommen werden.^{1,2}

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion Veränderungen der AUC-Werte von beiden Wirkstoffen ermittelt (Glecaprevir plus 86%; Pibrentasvir plus 54%).



Strukturformel Glecaprevir (MM 838,9)

Die makrozyklische Verbindung weist strukturelle Gemeinsamkeiten mit Grazoprevir und anderen Wirkstoffen dieser Gruppe auf.



Strukturformel Pibrentasvir (MM 1113)

Der Wirkstoff zeigt ähnlich wie die anderen NS5A-Inhibitoren eine symmetrische Molekülstruktur.

Trotzdem werden die Veränderungen bei niereninsuffizienten Patienten als klinisch nicht signifikant bewertet. Bei Patienten mit jeglichem Grad einer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepflicht, ist daher keine Dosisanpassung des Arzneimittels notwendig.

Auch bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) kann die normale Dosis verabreicht werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) wird MAVIRET nicht empfohlen und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist es kontraindiziert.

Klinische Studien

Das Präparat wurde in klinischen Studien an mehr als 2000 Patienten untersucht. Unter den Teilnehmern waren auch Patienten mit Leberzirrhose, HIV-Koinfektion, sowie solche, bei denen eine vorangegangene Therapie erfolglos verlaufen war. Als primärer Endpunkt diente der sustained virologic response nach 12 Wochen (SVR12).^{1,3,4,5} Bei den Studienteilnehmern mit Zirrhose wurde dieses Ziel bei mindestens 97% der Teilnehmer unabhängig vom Genotyp des Virus erreicht. Bei Patienten mit Genotyp 1-Infektion und vorangegangener Behandlung mit

TABELLE 2: Pharmakokinetische Eigenschaften der Wirkstoffe des Präparates MAVIRET

Parameter	Pibrentasvir	Glecaprevir
Dosis	120 mg (3 Tabletten mit 40 mg)	300 mg (3 Tabletten mit 100 mg)
AUC ₂₄ (steady state, Pat. ohne Zirrhose)	1,43 mg/l x h	4,80 mg/l x h
AUC ₂₄ (steady state, Pat. mit Zirrhose)	1,53 mg/l x h	10,5 mg/l x h
AUC Anstieg durch fettreiche Mahlzeit	+ 40 bis 53%	+ 83 bis 163%
Proteinbindung	99,9%	97,5%
Halbwertszeit	23 - 29 h	6 - 9 h
Elimination via Faeces	97%	92%
Transporter	P-gp, (BCRP?)	P-gp, BCRP und OATP1B1/3

direkt wirkenden antiviralen Substanzen wurde durch das neue Kombinationspräparat eine SVR12 von 86% (19/22) erreicht, die durch zusätzliche Gabe von Ribavirin auf 95% (21/22) erhöht werden konnte. Als Ergebnis der umfangreichen klinischen Prüfung wurden die folgenden Behandlungszeiten ermittelt:

TABELLE 3: Behandlungsdauer für MAVIRET in Abhängigkeit vom Genotyp, einer Vorbehandlung oder einer Zirrhose

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	ohne Zirrhose	mit Zirrhose
alle Genotypen (ohne Vorbehandlung)	8 Wochen	12 Wochen
Vorbehandelte Patienten, Genotyp 1,2,4,5,6	8 Wochen	12 Wochen
Vorbehandelte Patienten, Genotyp 3	16 Wochen	16 Wochen

Die renale Insuffizienz ist eine wichtige extrahepatische Manifestation einer Hepatitis C. Diverse Kombinationen, die den Wirkstoff Sofosbuvir (SOVALDI) enthalten, können nicht angewandt werden, weil das Nukleotid-Analogon primär über die Niere eliminiert wird und bei fortgeschrittener Insuffizienz kontraindiziert ist. Von besonderer Bedeutung ist daher eine Studie bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, die teilweise dialysepflichtig waren. Bei 102 der 104 Teilnehmer (98%) wurde mit MAVIRET ein SVR12 erreicht.⁶

Unerwünschte Wirkungen, Risiken, Interaktionen

Die neuen Wirkstoffe sind offenbar gut verträglich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen während der Behandlung zählen Kopfschmerzen, Fatigue und gastrointestinale Beschwerden. Es bleibt dabei offen, wie häufig diese Symptome Arzneimittel-verursacht oder krankheitsbedingt sind. Nur einer von 1000 Studienteilnehmern brach die Behandlung mit MAVIRET aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Alle Patienten sollten vor dem Beginn der Behandlung auf eine vorliegende HBV-Infektion untersucht werden. Bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten besteht das Risiko einer HBV-Reaktivierung; sie müs-

sen daher gezielt überwacht und behandelt werden.

Zahlreiche Interaktionen mit anderen gleichzeitig verabreichten Arzneistoffen können auftreten. Nachgewiesene und mögliche Interaktionen werden in der Fachinformation auf mehreren Seiten aufgeführt. Glecaprevir und Pibrentasvir sind Substrate der Effluxtransporter P-gp und BCRP. Glecaprevir ist zusätzlich ein Substrat des hepatischen Aufnahme-transporters OATP1B1/3. Arzneimittel, die starke P-gp- und CYP3A-Induktoren sind, wie z.B. Rifampicin, Carbamazepin oder Johanniskraut-Präparate, können die Plasmakonzentrationen von Glecaprevir und Pibrentasvir signifikant erniedrigen. Die gleichzeitige Anwendung derartiger Arzneimittel mit MAVIRET ist kontraindiziert.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit MAVIRET steht ein weiteres Kombinationspräparat zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zur Verfügung. Die beiden pangenotypischen Wirkstoffe Glecaprevir (Proteaseinhibitor) und Pibrentasvir (NS5A-Inhibitor) sind als Monopräparate nicht im Handel. In einem umfangreichen klinischen Prüfprogramm wurden hohe klinische Erfolgsraten dokumentiert. Ein virologisches Ansprechen [sustained virologic response 12 Wochen nach Beginn der Therapie (SVR12)] wurde bei Infektionen mit allen Genotypen erzielt. Dies trifft auch zu auf vorbehandelte Patienten sowie auf Studienteilnehmer mit Zirrhose, gleichzeitiger HIV-Infektion oder Niereninsuffizienz. Auch bei fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung kann das Präparat verordnet werden. Die Verträglichkeit war gut, zahlreiche mögliche Arzneimittelinteraktionen müssen beachtet werden.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite (www.infektio.de, Rubrik Antinfektiva/Neueinführungen).

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Antibiotika bei stationär behandelten Patienten

Eine Antibiotikatherapie ohne klare Indikation ist nicht nur in der ambulanten Medizin häufig, sondern auch ein Problem bei der stationären Behandlung. Die Gründe für den fehlerhaften Gebrauch

sind vielfältig: Antibiotika werden verabreicht, obwohl eine virale Infektion vorliegt oder der vermeintliche Infektionserreger nur ein kolonisierendes Bakterium ist. Auch eine zu lange Therapiedauer ist häufig ein Grund für eine überflüssige Gabe von Antibiotika. Neben dem Problem der Resistenzförderung stellt die nicht indizierte antiinfektive Behandlung auch ein Risiko für Nebenwirkungen dar. Im Johns Hopkins Hospital in Baltimore, USA, wurden daher die Daten von insgesamt mehr als 5.000 Patienten ausgewertet, um die möglichen unerwünschten Wirkungen zu erfassen, die mit einer Antibiotikatherapie assoziiert waren.

Etwa ein Viertel dieser Patienten bekamen im Untersuchungszeitraum 2013/2014 ein Antibiotikum. Ihre Krankenakten wurden daher genauer ausgewertet. Bei 20% konnte ein Ereignis identifiziert werden, das potenziell eine Nebenwirkung des verabreichten Antibiotikums darstellte; 20% davon standen mit einer nicht indizierten Therapie im Zusammenhang. Die häufigsten, innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen betrafen den Gastrointestinaltrakt (42%), die Niere (24%) und das Blutbild (15%). Nierenfunktionsstörungen waren vor allem mit Aminoglykosiden, Vancomycin (diverse Generika), oder Cotrimoxazol (diverse Generika) assoziiert. Sieben Patienten erlitten neurotoxische Reaktionen bei einer Therapie mit Cefepim (MAXIPIME u.a.). Zu den seltenen Nebenwirkungen zählten unter anderem eine Anaphylaxie nach Cefepim, ein Fall von Arzneimittelfieber nach Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC u.a.), eine Tendinitis nach Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.), sowie eine Myositis nach Daptomycin (CUBICIN u.a.).

Eine weitere Auswertung fand 90 Tage nach Therapiebeginn statt, um mögliche Nebenwirkungen zu erkennen, die durch Störung der physiologischen Mikroflora verursacht werden. Insgesamt wurden 138 unerwünschte Ereignisse erfasst, in 54 Fällen (39%) handelte es sich um eine C. difficile-Infektion, die restlichen waren Infektionen mit mehrfach resistenten grampositiven oder gramnegativen Erregern. Innerhalb von 90 Tagen kam es damit bei 6% der Behandelten zu einer erneuten Infektion mit einem multiresistenten Erreger. Die C.difficile-Infektionen traten bei 4% der Patienten auf und waren assoziiert mit der Verabreichung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Nebenwirkungen einer stationären Antibiotikatherapie sind häufig. Nicht nur unter dem Aspekt der Resistenzvermeidung sondern auch mit Blick auf die potenziellen Nebenwirkungen der Antibiotika sollte eine Therapie mit diesen Arzneimitteln nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und bei eindeutiger Indikationsstellung erfolgen.

Tamma PD et al.
JAMA Intern Med 2017; 177:1308-1315

Resistenz

Multiresistente und hypervirulente Klebsiella pneumoniae-Infektionen bei chinesischen Intensivpatienten

Klebsiella pneumoniae ist einer der führenden gramnegativen Erreger, der insbesondere im Krankenhaus zu schweren Infektionen in den letzten zwei Jahrzehnten beigetragen hat, vor allem bei immungestörten Patienten. In den westlichen Industrieländern hat dieser Keim eine zunehmende Resistenz gegen viele früher wirksame Antibiotika entwickelt, einschließlich der Carbapeneme. Zusätzlich ist in den asiatischen Ländern eine Population von hoch virulenten Klebsiella pneumoniae-Stämmen beschrieben worden, die noch sensibel gegenüber den gängigen Antibiotika getestet werden, aber sehr schwer zu behandeln sind und mit einer hohen Komplikationsrate einhergehen. Erstmals wird aktuell über einen Ausbruch durch Klebsiella pneumoniae mit Hypervirulenz und Multi-resistenz in der Intensivstation eines Universitätskrankenhauses in Hangzhou in China berichtet.¹ Es handelte sich um einen Ausbruch von schweren septischen Infektionen und nosokomialen Pneumonien verursacht durch einen bla/kpc-2 Carbapenem-resistenten hypervirulenten Stamm von K. pneumoniae ST11. Die fünf Patienten waren stationär zwischen Februar und April 2016 auf einer erst kurz zuvor neu eingerichteten Intensivstation und entwickelten nach chirurgisch versorgten Traumata postoperativ nosokomiale Pneumonien. Das Lebensalter der fünf Patienten lag zwischen 53 und 73 Jahre; es wurden unterschiedliche Erreger, aber dominierend Carbapenem-resistente K. pneumoniae-Stämme isoliert. Die Patienten wurden mit zahlreichen Antibiotika behandelt, unter anderem mit Tigecyclin (TYGACIL u.a.) und Polymyxin B (in Deutschland nicht

im Handel), die als einziges noch als sensibel getestet worden waren. Letztlich verstarben alle fünf Patienten an schweren Lungeninfektionen, Multiorganversagen oder septischem Schock. Bei der molekularbiologischen und genetischen Aufarbeitung der verantwortlichen Stämme wurde zunächst klar nachgewiesen, dass sie sämtlichst von einem einzelnen Klon stammten. Darüber hinaus trugen alle Erreger das pLVGK Plasmid, welches für die Hypervirulenz dieser Keime verantwortlich gemacht wird. In Ergänzung zu ihren Daten untersuchten die Autoren 387 klinisch isolierte Carbapenem-resistente K. pneumoniae-Stämme aus 25 chinesischen Provinzen aus dem Jahr 2015 bezüglich der Gegenwart des Virulenz-Plasmides. Elf der 387 Stämme (3%) verfügten über dieses Plasmid.

Mit Hilfe von sehr strengen Infektionskontrollmaßnahmen konnte im Laufe des Sommers 2016 der Ausbruch beendet werden. Zu diesen Maßnahmen gehörte neben sehr strikten Isolierungen von Patienten mit Kolonisation durch Carbapenem-resistente Enterobakterien auch die Schließung der Intensivstation für zwei Wochen.

In einem Kommentar zu dieser Studie wird auf die außerordentlich bedrohlichen Auswirkungen der Kombination von Multi-resistenz und Hypervirulenz bei Klebsiella pneumoniae-Stämmen hingewiesen.² Da sich in der Vergangenheit derartige Stämme häufig schnell global ausgebreitet haben, wird nachdrücklich eine intensive Infektionskontrolle und die frühzeitige Isolierung von Patienten mit möglicher Kolonisation empfohlen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Aus einer chinesischen Universitätsklinik in Hangzhou wird erstmals über schwere tödlich verlaufende nosokomiale Infektionen durch hypervirulente und multiresistente Klebsiella pneumoniae-Stämme berichtet. Obwohl bei den fünf Patienten mit nosokomialer Pneumonie noch eine Sensibilität der verursachenden K. pneumoniae-Stämme gegenüber Polymyxin B (in Deutschland nicht erhältlich) und Tigecyclin (TYGACIL u.a.) nachgewiesen wurde, verliefen sämtliche Behandlungen negativ und die Patienten verstarben an schweren Pneumonien, Multiorganversagen und septischem Schock. Frühzeitige Infektionskontrollmaßnahmen und eine enge Zusammenarbeit mit den Mikrobiologen werden nachdrücklich empfohlen, um derartige Stämme frühzeitig zu er-

kennen und ihre Verbreitung zu verhindern.

1. Gu D et al.
Lancet Infect Dis 2017; Aug 29 online
2. Chen L, Kreiswirth B N
Lancet Infect Dis 2017; Aug 29 online

Fosfomycin

Intravenöse Therapie mit Fosfomycin – neue Metaanalyse klinischer Studien und Daten aus dem Labor

Fosfomycin (INFECTOFOS u.a.) wurde vor etwa fünf Jahrzehnten entdeckt und später in einigen europäischen Ländern und Japan in den Handel gebracht. In den USA ist eine Zubereitung zur parenteralen Gabe bis heute nicht auf dem Markt. Auch in anderen Ländern gehörte in den vergangenen Jahrzehnten das einzige Antibiotikum mit Epoxid-Struktur trotz einiger positiver Eigenschaften nicht zu den Mitteln der ersten Wahl. Zum Spektrum gehören grampositive und gramnegative Bakterien, auch problematische resistente Erreger wie MRSA werden erfasst; die pharmakokinetischen Eigenschaften und die Verträglichkeit sind durchaus günstig. Als problematisch wird häufig die „schlechte Korrelation zwischen der *in vitro*-Testung und der klinischen Wirksamkeit“ bezeichnet. Die Aktivität des Wirkstoffs ist stark abhängig vom Nährboden, der Bakterieneinsaat und der Testtechnik. Typisch ist ferner eine rasche sekundäre Resistenzentwicklung, die vor allem *in vitro*, aber auch in der klinischen Anwendung beobachtet werden kann. Resistente Stämme transportieren das Antibiotikum nicht mehr in ausreichender Menge in die Bakterienzelle, die Hemmung der Zellwandsynthese bleibt aus. Eine Veränderung der Zielstruktur kann ebenfalls vorliegen. Ein anderer Mechanismus besteht in der direkten Zerstörung des Moleküls. Ein weiterer Nachteil ist die hohe Natriumbelastung bei intravenöser Zufuhr hoher Dosen. Angesichts der lückenhaften Informationen über dieses Antibiotikum sind zwei aktuelle Publikationen bemerkenswert.

In einer Metaanalyse wurden 128 klinische Studien mit mehr als 5.000 Patienten ausgewertet, in denen Fosfomycin intravenös verabreicht wurde.¹ Zu den Indikationen gehörten Sepsis, sowie Infektionen der Atemwege, der Harnwege, des Zentralnervensystems, der

Knochen und Gelenke. Hinsichtlich der Wirksamkeit nach klinischen oder mikrobiologischen Kriterien war Fosfomycin in den Studien nicht schlechter als die vergleichend untersuchten Antibiotika. Die Häufigkeit der Resistenzentwicklung unter einer Monotherapie mit Fosfomycin war sehr variabel mit Raten von weniger als 3% bis zu 17,9%, eine zusammenfassende Berechnung ergab einen Wert von 3,4%. Die Aussagekraft der Daten in dieser Metaanalyse wird bestimmt durch die Qualität der ausgewerteten Studien. Diese ist keineswegs zufriedenstellend, die meisten Daten stammen aus retrospektiven Analysen. Daher kommen die Autoren zu dem Schluss, dass kontrollierte, randomisierte Studien notwendig sind, um die Qualität der vorhandenen Informationen auf ein heute übliches Niveau zu bringen und den Stellenwert von Fosfomycin genauer zu definieren.

Auf der Internetseite www.clinicaltrials.gov werden etliche klinische Studien mit Fosfomycin gelistet. Besondere Aufmerksamkeit erhält die FOREST-Studie, in der bei Patienten mit bakteriämisch verlaufenden Harnwegsinfektionen ein Vergleich zwischen Fosfomycin und Meropenem vorgenommen wird (NCT02142751).² Es sollen insgesamt 198 Patienten teilnehmen, bei denen ESBL-bildende E.coli-Stämme als die verursachenden Erreger nachgewiesen wurden. Mit dem Abschluss der multizentrischen Studie aus Spanien wird im Januar 2018 gerechnet.

In dieser laufenden Studie wird Fosfomycin viermal täglich als einstündige Infusion in Dosen von jeweils 4,0 g verabreicht. Bei dem Design derartiger Untersuchungen stellt sich unter anderem auch die Frage nach der Zeit- oder Konzentrationsabhängigkeit der Wirkung von Fosfomycin. Die verfügbaren Daten sind keineswegs einheitlich. In einer aktuellen Arbeit aus den Niederlanden wurden die Wirkungen von Fosfomycin auf 14 Stämme von Enterobacteriaceae untersucht, davon waren 11 ESBL-Bildner.³ Innerhalb von acht Stunden wirkte das Antibiotikum bei allen Erregern bakterizid. Es zeigte sich jedoch, dass bei einigen Stämmen die Bakterizidkinetik eher einem zeitabhängigen und bei anderen eher einem konzentrationsabhängigen Verhalten entsprach. In tierexperimentellen Studien hatte der Index AUC/MHK bereits früher die beste Beziehung zur Wirksamkeit gezeigt. Weitere Untersuchungen sind hierzu aber erforderlich. Beeindruckend war die Geschwindigkeit

der Resistenzentwicklung. Innerhalb von acht Stunden wuchsen die Erreger aus Subpopulationen trotz hoher Fosfomycinkonzentrationen ähnlich rasch wie die Kontrollen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Fosfomycin (INFECTOFOFOS u.a.) wird seit einigen Jahren vermehrt zur intravenösen Therapie von Infektionen mit resistenten Erregern eingesetzt. Randomisierte klinische Vergleichsstudien fehlen nach wie vor, einige stehen jedoch offenbar kurz vor dem Abschluss. Die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet. Neure detaillierte Untersuchungen zur Pharmakodynamik des Antibiotikums zeigen kein einheitliches Bild. Der pharmakologische Index AUC/MHK beschreibt wohl am ehesten die Verhältnisse. Auch auf diesem Gebiet sind weitere Untersuchungen notwendig. Insbesondere bei einer Monotherapie mit dem Antibiotikum muss mit rascher Resistenzentwicklung gerechnet werden. Zumindest im Experiment lassen sich innerhalb weniger Stunden resistente Subpopulationen aus primär empfindlichen Stämmen generieren.

1. Grabein B et al.
Clin Microbiol Infect 2017;23:363-372
2. Rosso-Fernandez C et al.
BMJ Open 2015;5:e007363
3. Fransen F et al.
J Antimicrob Chemother (4. 10. 2017, ahead of print)

Pharmakokinetik von Fosfomycin nach intravenöser und oraler Gabe

Fosfomycin zählt zu den lange bekannten Antibiotika, die seit einigen Jahren wieder vermehrt empfohlen werden. Damit wird der raschen Resistenzentwicklung gegen andere Wirkstoffe Rechnung getragen. In den USA ist – wie in den meisten anderen Ländern – Fosfomycin-Trometamol (MONURIL u.a.) zur oralen Behandlung von Harnwegsinfektionen im Handel. Eine Zubereitung zur intravenösen Infusion ist jenseits des Atlantiks jedoch nicht kommerziell verfügbar. Von Interesse ist eine aktuelle Studie zur Pharmakokinetik des Arzneistoffs nach oraler und intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden. In einem cross-over Design erhielten die Teilnehmer entweder 1,0 g oder 8,0 g Fosfomycin (Dinatriumsalz, ZTI-01) als einstündige Infusion oder 3,0 g Fosfomycin als orale Trometamol-Zubereitung. Die folgenden

pharmakokinetischen Daten wurden ermittelt:

TABELLE: Pharmakokinetische Daten nach Einmalgabe von Fosfomycin (i.v. / p.o.)

Dosis	1,0g i.v.	8,0g i.v.	3,0g p.o.
C _{max} (mg/l)	44,3	370	26,8
AUC (mg x h/l)	120	1.060	191
t _{1/2} (h)	2,4	2,8	9,0
BV (%)	53		
Renale Ausscheidung (% der Dosis)	74	80	37

Die erhobenen Daten stimmen weitgehend mit älteren Ergebnissen überein, die aus den 1970er und 1980er Jahren stammen. Die Bioverfügbarkeit lag bei etwa 50%, die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) wurden nach etwa zwei Stunden gemessen (T_{max}). Die relativ lange Eliminationshalbwert (t_{1/2}) nach oraler Gabe dürfte durch verzögerte Absorptionsvorgänge verursacht worden sein.

Das häufigste unerwünschte Ereignis war eine Bradykardie (≤ 54 Schläge/Min.), die häufiger nach der hohen als nach der niedrigen intravenösen Dosis auftrat, und die nach oraler Gabe nicht beobachtet wurde. Eine Hypokalziämie und Kopfschmerzen waren weitere Nebenwirkungen, die rasch reversibel waren.

ZUSAMMENFASSUNG: Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fosfomycin (i.v.: INFECTOFOFOS u.a.; oral: MONURIL u.a.) wurden bei gesunden Probanden nach Einmalgabe untersucht. Insbesondere nach der hohen, intravenös verabreichten Dosis kam es zur Bradykardie, Hypokalziämie und Kopfschmerzen. Nach oraler Verabreichung wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Wenzler E et al.
Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e00775-17

Bronchopulmonale Infektionen

Legionellen-Pneumonie: Was ist die optimale Therapie?

Legionellen als Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie spielen vermehrt

eine Rolle bei Patienten in Ländern mit wärmerem Klima, insbesondere in Spanien und Italien. Bedingt durch verbesserte diagnostische Methoden, insbesondere durch den Nachweis des Antigens im Urin, hat sich die Prognose dieser Pneumonie in den letzten zehn Jahren deutlich verbessert. Nicht gesichert ist, ob eine Therapie mit einem geeigneten Fluorchinolon oder Makrolid die optimale Therapie darstellt. Aus diesem Grunde wurde in zwei Universitätskrankenhäusern in Barcelona in einer retrospektiven Analyse untersucht, ob zwischen diesen beiden Antibiotikagruppen hinsichtlich der klinischen Ergebnisse Unterschiede bestehen. Vom Januar 2000 bis zum Juli 2014 wurden insgesamt 446 Patienten mit einer gesicherten Legionellen-Pneumonie erfasst, von denen 175 mit Levofloxacin (TAVANIC u.a.), 177 mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) und 58 mit Clarithromycin (KLACID u.a.) behandelt worden waren. Die Diagnose einer Legionellen-Pneumonie wurde bei 423 Patienten mit einem positiven Urinantigentest bestätigt, in 66 Fällen mittels positiver Serokonversion und bei 58 Erkrankungen mit positiven Kulturen. Einige Patienten hatten Koinfektionen mit Chlamydia pneumoniae (fünf Patienten), Mycoplasma pneumoniae (zwei Patienten) und jeweils ein Patient mit Chlamydia psittaci, Pseudomonas aeruginosa und Moraxella catarrhalis. Das mittlere Alter der Patienten betrug 60,9 Jahre und 73,3% der Patienten waren männlich. Jeder zweite Patient litt an Grunderkrankungen, darunter führend Diabetes mellitus, chronische Herzerkrankungen, COPD und chronische Lebererkrankungen; 41,5% wurden in die Risikoklasse des PSI-Scores IV-V eingeordnet. In den ersten drei Tagen wurde generell eine intravenöse Therapie vorgenommen, wobei die Dosierung für Levofloxacin 500 mg einmal täglich betrug und die für Azithromycin ebenfalls 500 mg einmal täglich; Clarithromycin wurde zweimal täglich mit 500 mg appliziert.

Hinsichtlich des primären Endpunktes der Studie (30-Tagesletalität) ergaben sich keine Unterschiede zwischen Levofloxacin und Azithromycin. Unter Levofloxacin verstarben vier Patienten (2,3%) und unter Azithromycin neun Patienten (5,1%), was nicht statistisch unterschiedlich war. Auch bezüglich der weiteren Endpunkte, wie Zeit bis zur Entfieberung, ergaben sich keine Unterschiede mit jeweils zwei Tagen in den beiden Gruppen; weiterhin konnte in beiden Gruppen nach drei Tagen klinische Sta-

bilität erreicht werden und auch die Dauer der intravenösen antibiotischen Therapie unterschiedlich nicht mit drei Tagen für Levofloxacin und vier Tagen für Azithromycin, wie auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes mit im Median sieben Tagen für Levofloxacin und sechs Tagen für Azithromycin. Beim Vergleich zwischen Levofloxacin und Clarithromycin resultierten ungünstigere Ergebnisse für dieses Makrolidantibiotikum bezüglich der Dauer der intravenösen Therapie, bezüglich eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes sowie hinsichtlich der Letalität mit 5,17% versus 2,3%.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie sollten insbesondere wegen der niedrigen Letalität und der letztlich retrospektiven Auswertung nicht überbewertet werden. Da jedoch die Legionellen-Pneumonie insgesamt eher selten auftritt, dürfte eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie bei der untersuchten Fragestellung nicht realisierbar sein. Insgesamt deuten die Ergebnisse jedoch darauf hin, dass ein Fluorchinolon wie Levofloxacin (TAVANIC u.a.) oder auch ein Makrolid-Antibiotikum wie Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) erfolgreich bei einer gesicherten Legionellen-Pneumonie eingesetzt werden können.

Garcia-Vidal C et al.
Clin Microbiol Infect 2017; 23:653-658

Oral verabreichtes Prednisolon bei akuten Atemwegsinfektionen wirkungslos

Vor dem Hintergrund der zunehmenden bakteriellen Resistenz gegen Antibiotika sind zahlreiche Vorschläge gemacht worden, um diese problematische Entwicklung zu stoppen. Falls keine eindeutige Indikation für Antibiotika erkennbar ist, sollte ganz darauf verzichtet werden. Mehrere Studien zeigen, dass sie bei akuten Infektionen der Atemwege keinen Nutzen haben. So konnte vor einigen Jahren in einer umfangreichen Studie an mehr als 2000 Patienten kein signifikanter Vorteil von Amoxicillin im Vergleich zu Placebo erkannt werden.¹ Akute Infektionen der unteren Atemwege rufen Symptome hervor, die auch für ein Asthma typisch sind, wie zum Beispiel eine inflammatorische Reaktion der Atemwege oder ein Bronchospasmus. Da Glukokortikoide in der Asthmatherapie einen hohen Stellenwert besitzen, werden sie auch bei akuten Infektionen der

Atemwege häufig verordnet.

Wissenschaftler der Universität Bristol (UK) verglichen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Prednisolon in einer Dosierung von 40 mg täglich mit den Wirkungen von Placebotabletten bei akuten Atemwegsinfektionen.² Die Präparate wurden fünf Tage lang verabreicht. Weder die Dauer der Symptome noch ihr Schweregrad wurde durch das Glukokortikoid beeinflusst. Die Ergebnisse belegen, dass bei dieser Indikation eine spezifische Therapie nicht notwendig ist. Sie ergänzen die Resultate der zuvor zitierten Placebo-kontrollierten Studie mit Amoxicillin. Selbstverständlich fällt die Beurteilung anders aus, wenn bei dem betroffenen Patienten ein Asthma oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung bekannt ist, oder wenn es Hinweise auf eine Pneumonie gibt. Eine exakte Diagnose ist eine zwingende Voraussetzung für eine rationale Therapie. Neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung können Laboruntersuchungen, wie die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP), wertvolle Hinweise liefern, um schwerwiegende Verläufe mit bakterieller Beteiligung zu erkennen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Akute Infektionen der unteren Atemwege sind in der Regel viral bedingt und unspezifische therapeutische Maßnahmen sind ausreichend. Weder Antibiotika noch Glukokortikoide sind notwendig, falls nicht eine schwerwiegende Grunderkrankung oder eine Pneumonie eine spezifische Therapie mit Antibiotika oder/und Glukokortikoiden erforderlich machen.

1. Little P et al.
Lancet Inf Dis 2013; 13:123-129

2. Hay AD et al.
JAMA 2017; 318:721-730

Immunität bei älteren Menschen nach Impfung mit der 13-valenten konjugierten Pneumokokkenvakzine

In der vor einigen Jahren abgeschlossenen umfangreichen holländischen Studie mit Einschluss von mehr als 85 000 Teilnehmern (CAPITA) konnte gezeigt werden, dass mit der konjugierten 13-valenten Pneumokokkenvakzine (PCV 13) ein Schutzeffekt für die erste Manifestation einer ambulant erworbenen Pneumonie bei Patienten im Alter über 65 Jahren mit 46% erreicht werden konnte (siehe ZIT 2015; 36:28). Dieser Effekt hielt

bis zur mittleren Beobachtungszeitdauer der Studie von vier Jahren an. Die immunologischen Parameter bezüglich einer Protektion sind üblicherweise die sogenannten opsonierenden-phagozytierenden Antikörper (OPA) und die gegen die Kapsel der Pneumokokken gerichteten Immunglobuline (IgG) der jeweiligen Serotypen in dem Impfstoff. Bestimmungen dieser immunologischen Korrelate liegen bisher aus zwei früheren Studien vor, die bei 50 bis 59-jährigen Patienten ausreichende Konzentrationen bis zum 5. Jahr nach der Impfung nachgewiesen haben.^{1,2} Die Messung dieser immunologischen Parameter war Teil der CAPiTA Studie und wurde aktuell publiziert.³ Eine Untergruppe der geimpften Personen in der CAPiTA Studie wurde zwischen September 2008 und März 2009 für die immunologischen Daten eingeschlossen. Blutentnahmen erfolgten vor der Impfung und nach jeweils einem Monat, sowie 12 und 24 Monaten während der Studie. Letztlich konnten 981 Probanden mit einer PCV13-Impfung und 974 Placeboteilnehmer ausgewertet werden. Alle Teilnehmer waren über 65 Jahre, das mittlere Lebensalter betrug 72,5 Jahre und 11,6% (226) waren zum Zeitpunkt der Impfung älter als 80 Jahre. Die häufigsten Grunderkrankungen waren kardiale Probleme (22,7%) gefolgt von Diabetes mellitus (11,7%) und Lungenerkrankungen mit 10,3%.

Vor der Impfung waren die OPA, gemessen als mittlere geometrische Antikörpertiter (GMT), in beiden Gruppen gleich. In der Placebogruppe gab es keine Veränderungen während des zweijährigen Untersuchungszeitraumes. Bei den geimpften Probanden stiegen die OPA GMTs einen Monat nach der Impfung signifikant an und verminderten sich bis zum Ende des Untersuchungszeitraums nach 24 Monaten, wobei sie jedoch immer noch deutlich oberhalb der Ausgangswerte lagen. Die höchsten Anstiege wurden bei Serotypen 4 und 18c mit einer mehr als sechsfachen Erhöhung der Titer im Vergleich zum Ausgangstitel beobachtet, die geringsten Effekte waren nachweisbar für die Serotypen 3 und 9V. Die Konzentrationen für IgG bewegten sich parallel zu dem Verhalten der OPA-Werte. Die IgG-Konzentrationen in der Placebogruppe blieben ebenfalls konstant über den gesamten Untersuchungszeitraum und bei den geimpften Personen wurde ein signifikanter Anstieg für alle 13 Serotypen einen Monat nach der Impfung und ein geringer Abfall bis zum 24. Monat gemessen. In der Gruppe der geimpften Teilnehmer mit einem

Alter von über 80 Jahren zum Zeitpunkt der Impfung wurde ein verminderter immunologischer Effekt nachgewiesen, jedoch verhielten sich die Konzentrationen sowohl von OPA wie auch von IgG über alle Messzeitpunkte in einem ausreichend hohen Bereich. Die gemessenen immunologischen Parameter bei den alten Probanden waren durchweg immer oberhalb der Konzentrationen der Placebogruppe. Die getrennte Bewertung der immunologischen Messparameter bei Personen mit und ohne Grunderkrankungen ergab keine Unterschiede.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die immunologischen Ergebnisse dieser Studie sollten kritisch interpretiert werden, da ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe opsonierender-phagozytischer Antikörper und spezifischem Immunglobulin G mit der

Protektion nach der Pneumokokkenimpfung noch nicht eindeutig geklärt ist. Dennoch korrelieren die erhaltenen immunologischen Parameter mit den klinischen Ergebnissen der CAPiTA Studie; sie deuten auch darauf hin, dass bei alten Menschen mit einem Lebensalter von über 80 Jahren und auch bei Patienten mit Grunderkrankungen eine ausreichende Antikörperantwort existiert. Weitere Studien über längere Zeiträume bei alten Menschen sind notwendig, um den genauen Zeitpunkt der Wiederimpfung mit dem konjugierten Impfstoff zu bestimmen.

1. Schmoele-Thoma B et al. J Vaccines Immun 2015; 3:7-12
2. Frenck R W et al. Vaccine 2016; 34:3454-3460
3. Van Deursen A M M et al. Clin Infect Dis 2017; 65:787-795

Sehr geehrte Leserinnen und Leser, wegen des Kostenanstieges in allen Bereichen der Herstellung und des Vertriebes der Zeitschrift für Infektionstherapie bittet der Verlag um Verständnis für eine moderate Preiserhöhung ab Januar 2018.

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 Friederike Fenske (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