

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

MAI / JUNI 2018 - 39. JAHRGANG

Übersicht

Proteinbindung von Antibiotika – inaktivierende und antibakterielle Wirkungen

„... the concentration of unbound drug determines the level of bacteriostatic activity, the bound drug being apparently inactive.“ (Davis, 1942)¹

Die Proteinbindung von antibakteriellen Wirkstoffen ist seit den frühen Untersuchungen mit Sulfonamiden vor 75 Jahren bekannt und gehört heute zu den Standardinformationen über die pharmakologischen Eigenschaften dieser Arzneimittel.¹ Erst einige Jahrzehnte später gelang es, durch Untersuchung einer Reihe von Isoxazolylpenicillinen mit sehr unterschiedlichen Proteinbindungsgraden den Einfluss der Proteinbindung auf die therapeutische Wirksamkeit in einem tierexperimentellen Peritonitismodell deutlich zu machen.²

Synergistische Wirkung zwischen Antibiotika und Proteinen

Die inaktivierende Wirkung der Proteine lässt sich durch den prozentualen Anteil des gebundenen Wirkstoffs beschreiben. Die Angabe eines Zahlenwertes charakterisiert jedoch das Phänomen nicht vollständig, denn neben der Inaktivierung ist auch eine intrinsische antibakterielle Wirkung von körpereigenen Proteinen bekannt und synergistische Effekte zwischen Antibiotika und körpereigenen Proteinen sind beschrieben worden.³ Sie sind offenbar unabhängig von dem Ausmaß der Proteinbindung und haben einen relativ geringen Einfluss auf die minimale Hemmkonzentration (MHK), können aber die Bakterizidie signifikant beeinflussen. Dabei spielen immunologische Vorgänge keine entscheidende Rolle - die Synergismen treten bei Abwesenheit immunrelevanter Zellen und Complement auf.

Inhalt

3-2018

Übersicht

- Proteinbindungen von Antibiotika Seite 21-24

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (20)

- Empfindlichkeitstestung von Pilzen Seite 23

Neueinführung

- Erste antiretrovirale Zweifachtherapie - JULUCA Seite 24-25

Bronchiectasen

- Inhalatives Ciprofloxacin nicht erfolgreich Seite 25-26

Intensivmedizin

- Hydrokortison bei Sepsis? Seite 26-27
- Colistin versus Colistin plus Meropenem bei Carbapenem-Resistenz Seite 27

Harnwegsinfektionen

- Nitroxolin bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen Seite 27-29
- Fosfomycin oder Nitrofurantoin? Seite 29

Antibiotikaverbrauch

- Vergleich der Jahre 2011/2016 in deutschen Akutkrankenhäusern Seite 29-30

Nebenwirkungen

- Ceftarolin-Langzeittherapie: Neutropenien beachten Seite 30

Zahlreiche Untersuchungen belegen die Wechselwirkung zwischen Proteinen und antibakteriellen Wirkstoffen - die Ergebnisse sollten aber kritisch interpretiert werden, denn sie sind abhängig von den angewandten Methoden und diversen physikochemischen Einflüssen. Durch Lagerung des Serums kann – vor allem nach mehrfachem Einfrieren und Auftauen – der pH-Wert von 7,4 auf 8,0 oder mehr ansteigen. Ebenso kann die Wärmebehandlung zur Inaktivierung des Complements eine Konformationsänderung und Dimerisierung der Serumproteine verursachen. Veränderungen im pH der Testmedien haben einen signifikanten Einfluss auf die Aktivität von Makroliden, Chinolonen oder Aminoglykosiden, während β -Laktamantibiotika dadurch nicht beeinflusst werden. Die Proteine des Serums stellen eine sehr

komplexe Mischung dar, von besonderem Interesse hinsichtlich der Interaktion mit antibakteriellen Wirkstoffen sind vor allem vier spezifische Proteine: Immunglobulin G, Albumin, saures α_1 -Glykoprotein und Surfactant.

Immunglobulin G – physikochemische und immunologische Grundlagen des Synergismus

IgG interagiert mit Phospholipiden und steigert die Membranfluidität. Dadurch wird die äußere Membran bei gramnegativen Bakterien für Antibiotika durchlässiger und Substanzen, die sonst nicht in die Zelle gelangen, können die Membran überwinden. Oxacillin (nicht im Handel) und Ampicillin (Generika) interagieren mit den Penicillin-bindenden Proteinen, also den Zellwand-syntheti-

TABELLE 1: Antibakterielle Aktivität von Antibiotika gegen *Escherichia coli* in verschiedenen Medien (minimale Hemmkonzentrationen, MHK; mg/l)

Antibiotikum	Medium*	Medium plus Serum (inaktiviert)	Medium plus Serum (nicht inaktiviert)	Medium plus Albumin (mit Fettsäuren)	Medium plus Albumin (ohne Fettsäuren)
Penicilline					
Oxacillin	≥ 128	64	16	≥ 128	4,0
Mezlocillin	0,25	0,25	0,12	0,25	≤ 0,06
Ampicillin	0,12	0,12	≤ 0,06	0,12	≤ 0,06
Cephalosporine					
Cefotaxim	0,06	0,12	0,06	0,06	≤ 0,06
Ceftriaxon	≤ 0,06	0,25	0,12	0,25	0,06
Makrolide					
Clarithromycin	8,0	16	0,5	16	0,5
Azithromycin	8,0	32	0,5	16	1,0

*Als Medium wurde BHI (*brain heart infusion*) benutzt (modifiziert nach Dalhoff et al., 2018)³

sierenden Enzymen, etwa in gleichem Ausmaß. Die MHK-Werte gegenüber *E. coli* unterscheiden sich jedoch erheblich (≥ 128 mg/l vs. 0,12 mg/l), weil der Durchtritt von Oxacillin durch die äußere Zellmembran gering ist. Durch Zusatz von Serum wird die Aktivität von Oxacillin deutlich verstärkt, die MHK-Werte von Ampicillin oder Mezlocillin (Generika) verändern sich dagegen nur geringfügig. Diese beiden Penicilline sind im gramnegativen Bereich wirksam, weil sie die äußere Membran relativ leicht überwinden (Tabelle 1).

Die in der Tabelle 1 zusammengestellten Daten zeigen einen ausgeprägteren Effekt durch aktives als durch inaktiviertes Serum. Die Beobachtung gibt einen weiteren Hinweis auf die Art der Wechselwirkung zwischen dem Protein und der Bakterienzelle. Diese Komplementinaktivierung bei 56° C hat keinen Einfluss auf die immunologischen Eigenschaften des IgG-Moleküls; die Wirkungen auf die äußere Membran der gramnegativen Erreger hängen mit den physiko-chemischen Eigenschaften des Immunglobulins zusammen nicht aber mit der immunologischen Funktion. Darüber hinaus wurden auch immunologisch-verursachte synergistische Wirkungen beschrieben. Serum von gesunden Probanden oder Patienten mit akuten oder chronischen Infektionserkrankungen enthält niedrige, mittlere oder hohe Titer von Antikörpern gegen β -Laktamasen. Weil das Immunglobulin G die Membranen der Erreger durchlässiger macht, gehen β -Laktamasen aus dem periplasmatischen Raum ins Serum der Patienten über und können von den Antikörpern inaktiviert werden. Ob es auch Antikörper gegen andere bak-

terielle Enzyme gibt, die eine Resistenz verursachen, ist bisher nicht untersucht worden.³ Neben IgG sind weitere körpereigene Proteine in der Lage, synergistisch mit Antibiotika zu wirken.

Albumin – die Anzahl der Fettsäuren bestimmt die antibakterielle Aktivität

Albumin kann Lipide und Lipopolysaccharide (LPS) binden und so zu einer Permeabilisierung von Membranen beitragen. Eine Herauslösung von langkettigen Fettsäuren aus Membranen kann nur dadurch verhindert werden, dass zuvor eine Sättigung des Albumins durch Fettsäuren erfolgt. Neben dem LPS hat Albumin auch eine hohe Kapazität für die Bindung von proinflammatorischen Substanzen, wie Lipoteichonsäure und Peptidoglykan. Die Bindung erfolgt sowohl über hydrophobe als auch elektrostatische Kräfte. Albumin besitzt 11 Bindungsstellen für Fettsäuren, von denen unter physiologischen Bedingungen jedoch nur ein oder zwei besetzt sind. Es kann also durchaus auch in dieser Form eine Permeabilisierung bakterieller Membranen verursachen. Besonders deutlich werden die Unterschiede, wenn Albumin ohne Fettsäuren mit Fettsäure-gesättigtem Albumin verglichen wird. Die Tabelle 1 zeigt, dass Oxacillin gegen *E. coli* unwirksam ist (MHK: >128 mg/l), bei Zugabe von Albumin sinkt die Hemmkonzentration jedoch auf 4 mg/l. Es verursacht eine ähnliche Wirkungssteigerung wie das Immunglobulin G. Auch in Untersuchungen mit *Pseudomonas aeruginosa* bewirkte fettsäurefreies – im Gegensatz zu fettsäuregesättigtem Albumin – eine Permeabilisierung der äußeren

TABELLE 2: Antibakterielle Aktivität (MHK-Werte; mg/l) verschiedener Antibiotika gegen *S. aureus* ohne und mit Surfactant

Antibiotikum	Ohne Surfactant	Mit Surfactant
Ampicillin	1,0	0,5
Ciprofloxacin	0,5	1,0
Erythromycin	0,5	4,0
Minocyclin	0,5	0,5
Daptomycin	1,0	> 256

(modifiziert nach Dalhoff et al., 2018)³

Membran, was zu einer besseren Aufnahme von Wirkstoffen mit schlechten Penetrationseigenschaften und zu einer Freisetzung von bakteriellen Markern aus dem periplasmatischen Raum führte.

Saures α_1 -Glykoprotein

Das saure α_1 -Glykoprotein ergänzt das Albumin bei der Bindung von LPS. Dadurch wird die immunologische Reaktion geschwächt, im Tierexperiment können letale Auswirkungen einer Infektion mit gramnegativen Erregern verhindert werden. Am Beispiel von *E. coli* und *S. aureus* wurde allerdings auch gezeigt, dass das saure α_1 -Glykoprotein die hydrophoben Eigenschaften der Zelloberfläche reduziert und eine Phagozytose unterdrückt. Direkte physiko-chemische Interaktionen mit der bakteriellen Zellmembran wurden dagegen mit diesem Protein bisher nicht beschrieben.³

Surfactant – eindeutige Effekte nur bei Daptomycin nachgewiesen

Das Surfactant in der Lunge ist eine ungewöhnlich zusammengesetzte Substanz. Die Phospholipide machen mehr als 90% aus; bei den Surfactant-Proteinen (SP) lassen sich vier verschiedene unterscheiden, die zu den besonderen Eigenschaften des Surfactant beitragen. SP-A und SP-D besitzen strukturelle Ähnlichkeit mit Lectinen und Kollagen („Collectine“). Sie binden an LPS und an Kohlehydratstrukturen auf der Oberfläche von Mikroorganismen und beschleunigen die Elimination der Bakterien. Die kleineren, hydrophoben Proteine (SP-B, SP-C) reduzieren die Oberflächenspannung in den Alveolen. Mehrere Surfactant-Präparate

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (20)

Empfindlichkeitstestung von Pilzen

Invasive Infektionen durch Spross- oder Schimmelpilze sind auch bei kritisch kranken Patienten ohne Neutropenie bedeutsam. *Candida* spp. verursachen bei Patienten auf Intensivstationen überwiegend Candidämien oder intraabdominale Infektionen, während Aspergillen vor allem bei schwer zu diagnostizierenden, aber tödlich verlaufenden Pneumonien als Ursache gefunden werden.¹

Ein Aspekt der erfolgreichen Therapie dieser Infektionen ist neben der Prädisposition des Patienten die Empfindlichkeit der Pilze gegenüber Antimykotika, in erster Linie Polyene, Azole und Echinocandine. Vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wurden Testmethoden zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) publiziert, welche heute zumindest in Europa als Referenzmethode gelten. Allerdings ist die Zeitdauer zwischen Abnahme der Probe und dem Eintreffen des Antimykogramms zum Teil sehr lang und kann bis zu sieben Tage oder noch länger dauern. Dies ist in vielen Fällen für klinische Entscheidungen in kritischen Fällen zu lange. Darüber hinaus existieren bei EUCAST nur Grenzwerte zur Interpretation für ausgewählte *Candida* spp. sowie *Aspergillus* spp., wobei die Datenlage besonders für Aspergillen im Augenblick noch lückenhaft ist; vor allem auch, weil die Korrelation zwischen Testergebnis und klinischer Wirksamkeit nicht immer eindeutig ist.² Zusätzlich kann die korrekte Ablesung des Wachstums (z.B. „trailing endpoint“ bei *Candida* spp. und Caspofungin) bzw. der geforderten Reduktion des Wachstums zur Bestimmung der MHK subjektiven Einflüssen unterliegen. Bei der Testung von Amphotericin B ist die MHK die Konzentration, welche das Wachstum um $\geq 90\%$ im Vergleich zur Wachstumskontrolle ohne Antimykotikum hemmt, während dieses Kriterium bei Azolen und Echinocandinen dem Wert von $\geq 50\%$ entspricht. Ein weiterer Punkt der Unsicherheit sind zur EUCAST unterschiedliche Grenzwerte nach den Angaben des amerikanischen Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI).

Künftiges Ziel der Entwicklungen sind schnelle Methoden zur Detektion von Resistenzmechanismen auf molekularer Ebene (beispielsweise mRNA-Transkripte des Resistenzgens oder whole genome sequencing) oder eine Kombination aus Kultur und Analyse durch real-time PCR bzw. matrix-assisted laser desorption-ionization

on time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Molekulare Methoden sind inzwischen für die Testung von *Candida glabrata* zum Nachweis einer Echinocandinresistenz auch auf kommerzieller Basis verfügbar.^{3,4,5}

Die Resistenzmechanismen von *Candida* spp. gegen Azole sind jedoch sehr viel komplexer, daher existiert gegenwärtig kein kommerziell erhältlicher molekularbiologisch basierter Nachweis.

Werden Sprosspilze verschiedenen Konzentrationen von Azolen ausgesetzt, verändert sich das Proteom der Pilzzellen durch eine Inhibition der Ergosterolsynthese. Diese Veränderungen können mittels MALDI-TOF MS detektiert werden und die Ergebnisse korrelieren mit den CLSI-Kategorien.⁶ Analog gelingt dies bei *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. bei der Testung von Caspofungin.⁷ Da heute in vielen Laboratorien ein MALDI-TOF MS in der Routinediagnostik eingesetzt wird, könnte der erste Schritt in der Beschleunigung der Antimykotikatestung aus der Kombination von Anzucht der Pilze und Empfindlichkeitstestung mittels MALDI-TOF MS sein.

In einer jüngst publizierten retrospektiven Studie zur Auswirkung einer nicht-wirksamen antifungalen Therapie nach CLSI-Kriterien war die 30-Tage Mortalität von dem Schweregrad der Sepsis, einer Leberzirrhose, Zeitpunkt der Entfernung eines zentralvenösen Katheters und einer vorangegangenen antimykotischen Therapie, aber nicht von der Gabe eines als unwirksam getesteten Antimykotikums abhängig.⁸ Andere Schlussfolgerungen ergeben sich aus einer chinesischen Studie, in welcher die Mortalität einer late-onset (>10 Tage) invasiven Candidiasis von der Wirksamkeit des initial gegebenen Antimykotikums abhing.⁹ In vielen Kliniken werden jedoch schnelle Methoden zur Testung von Antimykotika noch nicht routinemäßig zur Verfügung stehen; es bleibt die empirische Therapie basierend auf publizierten klinischen Studien, wie beispielsweise die Verordnung von Echinocandinen bei Verdacht auf eine Candida-Infektion.^{10,11}

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (20)“).

sind kommerziell erhältlich. Sie unterscheiden sich deutlich in ihrer Wirkung auf bakterielle Erreger. In Abhängigkeit von der untersuchten Art der Bakterien wurden sogar wachstumsfördernde Wirkungen festgestellt. Andererseits lassen sich in einigen Zubereitungen auch spezifisch antibakteriell wirksame Peptide, wie Prophenin, finden.

Die Beeinflussung der antibakteriellen Aktivität von Antibiotika durch Surfactant ist insbesondere im Zusammenhang mit der inhalativen Verabreichung antibiotischer Präparate untersucht worden. Die Resultate waren oft widersprüchlich. So wurden sowohl für Aminoglykoside als auch für Colistin (COLISTIMETHAT u.a.) unterschiedliche Ergebnisse über den Einfluss von Sur-

factant auf die antibakterielle Aktivität publiziert. Offenbar spielt nicht nur die Art der Surfactant-Präparation eine Rolle, sondern auch der untersuchte Erreger. Die Aktivität von Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) gegen *P. aeruginosa* und *A. baumannii* wurde reduziert, bei Verwendung von *K. pneumoniae* als Testkeim wurde die Wirkung verstärkt. Ähnliche Resultate gibt es für Ampicillin: die Aktivität gegen *S. aureus* wird kaum beeinflusst, bei *A. baumannii* wurde dagegen eine signifikante Zunahme registriert.

Der einzige eindeutige Effekt ist mit Daptomycin (CUBICIN u.a.) nachgewiesen worden. Der erste Hinweis kam aus der klinischen Prüfung des Antibiotikums. Trotz guter in vitro-Aktivität gegen *S. pneumoniae* (MHK₉₀: 0,06 mg/l)

waren die Therapieresultate in einer Phase 3-Studie bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie im Vergleich mit Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) nicht zufriedenstellend. Als Ursache wurde eine Inaktivierung des Antibiotikums durch Surfactant ermittelt. Gezielte in vitro-Untersuchungen zeigten, dass in Gegenwart von 10% Surfactant die antibakterielle Aktivität um mehr als das 100-fache reduziert ist.⁴ Die Tabelle 2 zeigt, dass die Hemmkonzentrationen von Daptomycin in besonders hohem Ausmaß durch Surfactant beeinflusst werden.

ZUSAMMENFASSUNG: Bereits vor 75 Jahren wurde über die Auswirkungen der Proteinbindung auf die antibakterielle Aktivität der Antibiotika berichtet. Seit langem steht fest, dass nur der

freie, nicht gebundene Anteil antibakteriell wirksam ist. Der Einfluss der Proteinbindung ist jedoch komplex und wird durch die Angabe des Prozentwertes der Bindung allein nicht ausreichend beschrieben. Unabhängig von der Bindung können körpereigene Proteine und Antibiotika synergistische Wirkungen entfalten. So machen Immunglobulin G und Albumin die bakteriellen Membranen durchlässiger und erleichtern die Aufnahme einiger Antibiotika. Angesichts dieser Erkenntnisse stellt sich die Frage, wie die komplexen Wirkstoff-Protein-Interaktionen am besten in den PK/PD-Berechnungen berücksichtigt werden sollten. Ist der Zusatz von Serum – frisch oder aufgetaut – bei der Bestimmung von MHK-Werten sinnvoll? Oder sollten definierte Konzentrationen der Proteine mit antibakterieller Aktivität bei den *in vitro*-Testungen zugesetzt werden? Die Methoden, mit denen die intrinsischen antibakteriellen Wirkungen der Proteine untersucht werden, müssen noch weiter standardisiert werden, da sonst eventuell widersprüchliche Daten generiert werden und *in vitro*-Effekte beobachtet werden, die für den lebenden Organismus nicht relevant sind. Trotz jahrzehntelanger Forschung bleiben selbst bei Phänomenen, die auf den ersten Blick einfach erscheinen, zahlreiche Fragen offen.

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

Neueinführung

Dolutegravir plus Rilpivirin – die erste antiretrovirale Therapie mit zwei Wirkstoffen

Die Standardbehandlung der HIV-Infektion besteht seit etwa 20 Jahren in der kontinuierlichen Verabreichung von drei antiretroviral wirksamen Arzneistoffen. Heute stehen insgesamt sieben Dreifachpräparate zur einmal täglichen Einnahme zur Verfügung. Da in sechs dieser Arzneimittel Emtricitabin und Tenofovir enthalten sind, ist die Auswahl nicht so vielfältig, wie es auf den ersten Blick erscheinen mag. In drei Zubereitungen ist zusätzlich Cobicistat zur Beeinflussung der Pharmakokinetik erforderlich, um ausreichende Plasmaspiegel zu gewährleisten. Da jeder Wirkstoff sein eigenes Nebenwirkungsprofil besitzt und Interaktionen mit anderen Medikamen-

ten verursachen kann, ist es durchaus wünschenswert, die Anzahl der Virustatika in den Kombinationen zu reduzieren. Das Risiko der Resistenzentwicklung steht dem entgegen und mögliche Zweierkombinationen müssen daher sorgfältig klinisch geprüft werden, um ihre Sicherheit nachzuweisen.¹ Erste Pilotstudien, etwa mit einer Kombination aus Raltegravir (ISENTRESS) und Maraviroc (CELENTRI) verliefen enttäuschend: bereits nach 24 Wochen wurde bei jedem dritten Patienten ein Therapieversagen festgestellt, das meist durch zu geringe Plasmakonzentrationen von Maraviroc erklärt werden konnte (vgl. Heft 4, 2014, S.36; www.infektio.de, Archiv). Kombinationen aus sorgfältig ausgesuchten Wirkstoffen in adäquaten Dosierungen, müssen die Basis für eine duale Therapie darstellen, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit in prospektiven randomisierten Studien überprüft werden muss.

Diese Anforderungen erfüllt JULUCA, in dem 25 mg Rilpivirin (EDURANT) mit 50 mg Dolutegravir (TIVICAY) kombiniert wurden.^{2,3,4} Wegen der geringen Substanzmenge konnte eine besonders kleine Tablette entwickelt werden. Dies kommt Patienten mit Schluckstörungen entgegen. Das Präparat wurde Ende März 2018 vom Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) zur Zulassung empfohlen, in den USA ist es seit einigen Monaten im Handel. Auch mit anderen Kombinationspartnern scheint eine duale, Dolutegravir-basierte Therapie möglich zu sein. Erste Studien mit einer Kombination aus Dolutegravir plus Lamivudin (EPIVIR) verliefen ebenfalls positiv, eine Monotherapie mit Dolutegravir war allerdings nicht erfolgreich und wurde vorzeitig abgebrochen.^{5,6}

Pharmakodynamik

Die beiden Wirkstoffe wurden bereits in früheren Ausgaben dieser Zeitschrift detailliert beschrieben [Dolutegravir: Heft 4, 2014; Rilpivirin: Heft 1, 2012], die Texte sind frei im Archiv auf unserer Internetseite verfügbar (www.infektio.de). Dolutegravir wurde bisher hauptsächlich zusammen mit Abacavir und Lamivudin (TRIUMEQ) verwendet. Wie bei den anderen Integrasehemmstoffen handelt es sich um einen Strangtransferinhibitor. Er bindet an Magnesiumionen im katalytischen Zentrum der Integrase und blockiert die Bildung des Präintegrationskomplexes. *In vitro* erweist sich Dolutegravir als eine sehr potente Substanz, die bereits im niedrigen nanomolaren

TABELLE 1: Pharmakokinetik der beiden Inhaltsstoffe Dolutegravir und Rilpivirin

	Dolutegravir	Rilpivirin
Dosierung	50 mg	25 mg
C_{max} (mg/l)	3,7	0,13
C_{min} (mg/l)	1,1	0,08
AUC_{24h} (mg/l x h)	54	2,2
Proteinbindung (%)	> 99	> 99
Metabolismus	UGT1A1 (CYP3A4)	CYP3A
Renale Elimination (unverändert)	< 1%	< 1%
t_{1/2} (h)	14	50

mod. nach Full Prescribing Information JULUCA⁴

Bereich die virale Vermehrung hemmt. Vorteilhaft ist die langsame Dissoziation vom Integrase-DNA-Komplex, dadurch unterscheidet es sich von den anderen Integraseinhibitoren Raltegravir und Elvitegravir (in: STRIBILD), die sich rascher lösen. *In vitro*-Studien mit mehreren antiretroviralen Substanzen zeigten eine besonders hohe Aktivität und Resistenzbarriere der Kombination aus Dolutegravir mit Rilpivirin.³ Rilpivirin ist ein Hemmstoff der reversen Transkriptase mit einer Diarylpyrimidinstruktur. Die antivirale Aktivität (EC₅₀) lässt sich schon bei Konzentrationen unter 1 nM nachweisen. Das Molekül ist flexibel und lagert sich auch bei mutierten Stämmen an die veränderte Bindungsstelle der Transkriptidase an. Daher werden auch resistente Viren gehemmt.

Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit der beiden Wirkstoffe ist bei Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit deutlich erhöht. Beide sind zu mehr als 99% an Albumin und andere Plasmaproteine gebunden, die terminale Halbwertszeit von Dolutegravir liegt bei 11 bis 15 Stunden, die Elimination von Rilpivirin erfolgt mit einer Halbwertszeit von ca. 34 bis 55 Stunden. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirkstoffe wurden in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Klinische Studien

In mehreren Studien mit einer begrenzten Teilnehmerzahl wurden günstige Er-

TABELLE 2: Arzneimittel-Interaktionen. Einfluss verschiedener Arzneimittel auf die Konzentrationen von Dolutegravir oder Rilpivirin

Arzneistoff	Veränderung der Spiegel von	
	Dolutegravir	Rilpivirin
Aluminium- oder Magnesiumhaltige Präparate (Antazida)	↓	↓
Kalzium- und Eisenhaltige Präparate (Multivitaminzubereitungen)	↓	
Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenytoin u.a.)	↓	↓
Antimykobakterielle Wirkstoffe (Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin)	↓ (↔)*	↓
Glukokortikoide (Dexamethason)		↓
H ₂ -Rezeptor-Antagonisten (Ranitidin u.a.)	↔	↓
Johanniskraut-haltige Präparate	↓	↓
Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin)	↔	↑
Protonenpumpen-inhibitoren (Lansoprazol u.a.)		↓

* bei Rifabutin

gebnisse mit der Zweierkombination beobachtet.² Fundierte Daten lieferten zwei identisch angelegte offene Studien mit insgesamt gut 1.000 Teilnehmern (SWORD 1 und 2). Die Ergebnisse wurden Anfang 2018 veröffentlicht.⁷ Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung seit mindestens 12 Monaten eine wirksame antiretrovirale Therapie und eine Virämie war nicht nachweisbar (< 50 Kopien/ ml Blut). Insgesamt hatten sie höchstens zwei Kombinationsregime erhalten, die aktuelle Kombination mindestens in den vergangenen sechs Monaten. Etwa 20% nahmen bereits einen Integraseinhibitor in Kombination mit zwei oder drei anderen Arzneistoffen. Eine Hälfte der Teilnehmer setzte mit Beginn der Studie die aktuelle Medikation fort, die andere Hälfte wechselte zu dem dualen Regime. Nach 48 Wochen war die Therapie in beiden Studienarmen gleich erfolgreich: bei jeweils 95% konnten keine Viren im Blut nachgewiesen werden (< 50 Kopien / ml). Ein Therapieversagen wurde anhand der Virusbestimmungen bei drei (Dualtherapie) und bei sechs Patienten (Standardtherapie) festgestellt.

Virusmutationen, die eine Resistenz gegen Integraseinhibitoren bewirken, wurden nicht beobachtet. Nach einer Behandlungsunterbrechung trat bei einem Patienten die NNRTI-Mutation K101K/E auf, die Viren waren aber noch empfindlich gegen Rilpivirin.²

Unerwünschte Wirkungen, Interaktionen

Insgesamt war die Behandlung in beiden Therapiearmen gut verträglich. Bei jenen Patienten, die zuvor Tenofovir-Disoproxil (VIREAD) eingenommen hatten, konnte eine Verbesserung der Knochendichte festgestellt werden. Die Dualtherapie brachen 17 Patienten ab, davon jeweils sieben aufgrund psychiatrischer Störungen und gastrointestinaler Nebenwirkungen. In der Vergleichsgruppe gab es nur drei Therapieabbrüche. Die Unterschiede könnten u.a. durch das offene Studiendesign erklärt werden. Es muss auch bedacht werden, dass alle Teilnehmer zu Studienbeginn bereits seit mindestens sechs Monaten mit einem Standardregime stabil eingestellt waren. Die endgültige Auswertung ist nach insgesamt 148 Wochen geplant. Die dann vorliegenden Ergebnisse werden eine noch genauere Beurteilung der Vor- und Nachteile der dualen Therapie gestatten.

Obwohl die beiden Wirkstoffe ein relativ geringes Potenzial für Interaktionen mit anderen Arzneimitteln besitzen, sind doch eine Reihe von Stoffen bekannt, die nicht zusammen mit dem dualen Präparat JULUCA gegeben werden sollen. So ist zum Beispiel die gleichzeitige Behandlung mit Dexamethason- oder Johanniskraut-haltigen Arzneimitteln aufgrund der enzyminduzierenden Wirkung kontraindiziert. Weitere Interaktionsmöglichkeiten sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

ZUSAMMENFASSUNG: Erstmals wurde mit JULUCA (Dolutegravir plus Rilpivirin) ein Präparat zur dualen Therapie der HIV-Infektion entwickelt. Bei Patienten, die seit mindestens sechs Monaten unter einer Dreifachtherapie stabil eingestellt sind, ist ein Wechsel zu der Zweifachbehandlung möglich. Dies zeigt eine umfangreiche klinische Studie über 48 Wochen, in der keine Therapieversager aufgrund von Resistenzentwicklungen festgestellt wurden. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen waren unter der dualen Therapie häufiger als unter der Standardtherapie. Diverse Interaktionen mit anderen Arzneimit-

teln müssen beachtet werden. Weitere Erfahrungen mit der Zweifachtherapie sind notwendig, um mögliche Resistenzrisiken und die Verträglichkeit besser einschätzen zu können. Es muss sich zeigen, ob auch außerhalb des Rahmens einer klinischen Studie ein ähnlich gutes Resultat erwartet werden kann und wie sich eine mangelhafte Adhärenz des Patienten auf die Sicherheit der Behandlung auswirkt. Prinzipiell ist jedoch die neue Option eine interessante Möglichkeit etwa bei Patienten, die ein Tenofovir-haltiges Regime nicht vertragen.

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

Bronchiektasen

Ciprofloxacin-Inhalation bei Bronchiektasen nicht erfolgreich

Die Inhalation mit Antibiotika ist bei Patienten mit zystischer Fibrose heute eine Standardtherapie. In dieser Zeitschrift haben wir im Dezember 2017 dargestellt, dass bei erwachsenen Bronchiektatikern mehrere Studien mit inhalativen Antibiotika durchgeführt wurden, um auch bei diesen Patienten eine Zulassung zu bekommen (ZIT 2017; 38: 51-54). Im Januar 2018 wurden zwei Studien mit Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.) in inhalativer Form und mit gleichen Studiendesigns veröffentlicht, die in unterschiedlichen Regionen der Welt durchgeführt worden sind.^{1,2} Es handelte sich um zwei Phase drei, doppelblinde placebokontrollierte Studien, bei denen Patienten mit gesicherten Bronchiektasen Ciprofloxacin als ein trockenes Pulver über einen speziellen Tascheninhalator verabreicht wurde. Pro Inhalation wurden 32,5 mg Ciprofloxacin oder Placebo verabreicht. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe erhielt zweimal täglich 32,5 mg Ciprofloxacin in inhalativer Form über vier Wochen, danach eine vierwöchige Pause für insgesamt 48 Wochen. Die zweite Gruppe inhalierte das Ciprofloxacin ebenfalls zweimal täglich, aber mit einer Wechselzeit von nur 14 Tagen ebenfalls über den gleichen Zeitraum von 48 Wochen. Die Placebogruppe wurde ebenfalls unterteilt in den vierwöchigen oder den zweiwöchigen Applikationszeitraum. Hinsichtlich der Endpunkte gab es Unterschiede zwi-

schen den Forderungen der nordamerikanischen FDA und der europäischen EMA. Die FDA legte als Endpunkt die Zeit bis zur ersten Bronchiektasen-Exazerbation innerhalb der 48 Wochen nach Beginn der inhalativen Behandlung fest; die EMA wählte als Endpunkt die Häufigkeit von Exazerbationen während der 48-wöchigen Studienphase. Insgesamt 937 Patienten wurden in die Studien aufgenommen, wobei eine zwei zu eins Randomisierung von Verum zu Placebo vorgenommen wurde.

Von den vier Behandlungsperioden (zwei über jeweils 14 Tage im Wechsel und zwei über vier Wochen im Wechsel) erwies sich nur eine Behandlungsperiode als signifikant wirksamer gegenüber Placebo. Hierbei handelte es sich um die 14-tägige Wechselperiode in der Studie, die vorwiegend in den USA und Westeuropa durchgeführt worden war. Es zeigten sich hierbei eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten Exazerbation (medianer Zeitraum >336 versus 186 Tage, $p=0,0005$) und eine verminderte Häufigkeit der Exazerbation gegenüber Placebo von 39% ($p=0,0061$). Bei der Analyse von sekundären Endpunkten (mikrobiologische Eradikation, Lebensqualität und Lungenfunktion) zeigten sich nur vereinzelt positive, nicht signifikante Resultate gegenüber der Placebogruppe. Die Verträglichkeit der inhalativen Ciprofloxacin-Applikation war insgesamt gut, gegenüber Placebo traten etwas mehr Dyspnoe, Hämoptysen sowie Kopfschmerzen auf. Ein Abbruch der inhalativen Behandlung wegen Unverträglichkeitsreaktionen war in der Placebogruppe mit 13,9% zu registrieren, in der Behandlungsgruppe lag diese bei 12,5% in der zweiwöchigen und bei 9,9% in der vierwöchigen Applikation. Eine Resistenzentwicklung von primär sensiblen Keimen wurde am Ende der Behandlung bei weniger als 10% der Patienten beobachtet.

Hinsichtlich der Ursachen für die negativen Ergebnisse der beiden Inhalationsstudien diskutieren die Autoren zwei Punkte: Zum einen war die Frequenz der Bronchiektasen-Exazerbation in dem 48-wöchigen Studienzeitraum relativ gering, so dass Unterschiede zu der Placebogabe nicht evident wurden. Weiterhin sollte die Definition der Bronchiektasen-Exazerbation stringenter in zukünftigen Studien gefasst werden, um besser definierte Patienten einzuschließen und auch Patienten mit einer deutlich obstruktiven COPD auszuschließen.

Ein ausführlicher Kommentar zu den beiden Respire-Studien weist daraufhin, dass erhebliche Unterschiede in beiden Studienarmen bezüglich der Regionen bestanden haben, in denen die Studien durchgeführt wurden.³ Respire 1 wurde vorwiegend in Europa und Nordamerika durchgeführt, hingegen Respire 2 überwiegend in Asien und Osteuropa. Darüber hinaus sind in Respire 2 viele Patienten eingeschlossen wurden mit weniger als zwei jährlichen Exazerbationen ihrer Bronchiektasen, so dass in der Auswertung der Unterschied zu der Placebogruppe nicht deutlich werden konnte. Auf die Frage, ob das Konzept einer inhalativen Antibiotikatherapie bei Bronchiektasen sinnvoll ist, verweisen die Autoren auf eine gemeinsame Auswertung der vier Studiengruppen hinsichtlich der Anzahl der Exazerbationen während des Studienzeitraumes im Vergleich zur Placebogruppe. Hierbei konnte eine signifikante Senkung der Exazerbationsfrequenz durch die inhalative Ciprofloxacingabe festgestellt werden. Zukünftige Studien sollten nach Ansicht der Kommentatoren besser definierte Bronchiektasenpatienten mit möglichst drei Exazerbationen pro Jahr einschließen, da diese Patienten offensichtlich von einer inhalativen Antibiotikagabe am meisten profitieren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese beiden prospektiven doppelblinden randomisierten Studien zur Inhalation einer Pulverpräparation von Ciprofloxacin (CLIPROBAY u.a.) mittels speziellen Tascheninhalatoren zeigten zwar durchweg mit unterschiedlichen Applikationszeiträumen von zwei bzw. vier Wochen über insgesamt 48 Wochen, eine tendenziell positive Effektivität, jedoch ergaben sich mit Ausnahme der 14-tägigen Behandlung keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe. Die Verträglichkeit dieser Therapieform war gut und in weniger als zehn Prozent der Patienten konnte ein Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen der nachgewiesenen Erreger registriert werden. Ursächlich für den negativen Ausgang dieser beiden Studien könnte nach Ansicht der Autoren die nicht stringent genug gewesene Definition der Bronchiektasen-Exazerbationen gewesen sein.

1. De Soyza A et al.
Eur Respir J 2018; 51: 1702052

2. Aksamit T et al.
Eur Respir J 2018; 51: 1702053

3. Chotirmull S H, Chalers J D
Eur Respir J 2018; 51:1702444

Intensivmedizin

Hydrokortison-Therapie des septischen Schocks?

Seit der ersten doppelblinden multizentrischen Studie zur Hydrokortison-Therapie von schweren Infektionen im Jahre 1963 ist diese Therapie umstritten. Zahlreiche kleinere Studien sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen; immerhin ist während der letzten 50 Jahre klar geworden, dass sehr hohe Dosierungen von Kortikosteroiden eher zu einem ungünstigen Therapieergebnis beitragen. In der Märzangabe des New England Journal of Medicine diesen Jahres wurden zwei umfangreiche neue prospektive randomisierte Studien zu diesem Thema publiziert, die ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen.^{1,2} Die sogenannte ADRENAL-Studie aus Australien und Neuseeland umfasste 3800 Patienten, von denen 1832 Hydrokortison (diverse Handelsnamen) in einer Dosierung von 200 mg täglich über sieben Tage erhielten und 1826 wurden der Placebogruppe zugeteilt. Der Endpunkt der Studie war die 90-Tage Letalität; sie lag bei 27,9% in der Hydrokortisongruppe und 28,8% in der Placebogruppe, was sich statistisch nicht signifikant unterschied.

In der zweiten französischen Studie benannt APROCCHSS, wurden insgesamt 1241 Patienten prospektiv randomisiert und doppelblind behandelt und die Verumgruppe erhielt ebenfalls täglich 200 mg Hydrokortison über sieben Tage, jedoch zusätzlich noch eine 50 mg Tablette Fludrokortison (ASTONIN u.a.) ein Mineralokortikoid.² Die 90-Tage Letalität war in der Hydrokortison plus Fludrokortisongruppe signifikant niedriger mit 43% versus 49,1% ($p=0,03$).

Wie sind diese unterschiedlichen Ergebnisse zu interpretieren? In einem Kommentar zu beiden Studien wird daraufhin gewiesen, dass es doch erhebliche Abweichungen der Patientencharakteristika zwischen den Studien gegeben hat; so bestanden deutliche Unterschiede in der Anzahl der chirurgischen Patienten, der Häufigkeit einer Nierenersatztherapie, der niedrigeren und unterschiedlichen Anzahl von bakteriämischen Infektionen, wie auch Lungen- und Harnwegsinfektionen.³ Bei den sekundären Endpunkten weist der Kommentator daraufhin, dass beide Studien eine Verbesserung hinsichtlich der Beseitigung des

Schocks und der schnelleren Beendigung der Beatmung in den Verumgruppen zeigen konnten. Da offensichtlich die Patienten in der französischen Studie einen höheren Schweregrad aufwiesen und zahlreiche Experimente sowie auch klinische Studien daraufhin weisen, dass Hydrokortison bei Patienten mit schwerwiegender Erkrankung wirkt, erscheinen folgende Rückschlüsse aus diesen beiden unterschiedlichen Studienergebnissen möglich. Bei Patienten, die bei der zugrundeliegenden septischen Schock-Situation mit den üblichen Therapiemöglichkeiten ausbehandelt sind (hohe und ansteigende Dosierungen von Vasopressoren, adäquate Antibiotikatherapie, ausreichende Volumensubstitution sowie Kontrolle des Sepsisausgangsherdes) erscheint eine Therapie mit Hydrokortison in einer Dosierung von 200 mg täglich vertretbar.

1. Venkatesh B et al.
N Eng J Med 2018; 378: 797-808
2. Annane D et al.
N Eng J Med 2018; 378: 809-818
3. Suffredini A F
N Eng J Med 2018; 378: 860-861

Colistin versus Colistin plus Meropenem bei Infektionen mit Carbapenem-resistenten Bakterien

Carbapenem-Resistenz von gramnegativen Bakterien nimmt weltweit zu. Diese Erreger sind in der Regel resistent auch gegenüber anderen Antibiotikaklassen. In einer europäischen Analyse wurde ein Anstieg von Carbapenemasen-produzierenden Enterobakterien in 13 von 38 europäischen Ländern im Jahr 2015 beobachtet, verglichen mit sechs in 38 Ländern im Jahr 2013, wobei insbesondere *Acinetobacter baumannii* im Vordergrund stand mit einer 50-prozentigen Carbapenem-Resistenz in 12 von 27 europäischen Ländern. Die hohe Letalität von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien hat dazu geführt, dass unterschiedliche Kombinationen bei derartigen Infektionen eingesetzt werden. Basierend auf einigen in vitro-Daten wurde insbesondere die Kombination von Colistin (COLISTIMETHAT u.a.) oder Polymyxin in Kombination mit Carbapenemen bevorzugt, da sich in vitro vermehrt synergistische und bakterizide Aktivitäten gezeigt hatten. Mehrere kleinere Beobachtungsstu-

dien deuteten ebenfalls darauf hin, dass eine Kombination von Colistin mit Carbapenemantibiotika zu günstigeren Ergebnissen führen würden als die Therapie mit Colistin alleine. Aus diesem Grunde wurde eine prospektive randomisierte, offene Studie auf Intensivstationen vorwiegend in Israel, aber auch in Griechenland und Italien mit Unterstützung von Forschungsgeldern durch die europäische Union vorgenommen, die eine Monotherapie mit Colistin versus Colistin plus Meropenem verglich.

Zwischen Oktober 2013 und Dezember 2016 wurden insgesamt 406 Patienten randomisiert, von denen 87% eine Pneumonie oder eine Sepsis aufwiesen und die Mehrzahl der Infektionen durch *Acinetobacter baumannii* (77%) verursacht war. Die Patienten wurden zentral randomisiert und erhielten entweder Colistin-Methansulfonat mit einer Anfangsdosis von 9 Millionen Einheiten gefolgt von zweimal täglich 4,5 Millionen Einheiten intravenös alleine oder in Kombination mit Meropenem (MERONEM u.a.) in einer Dosis von dreimal 2g mittels verlängerter Infusion. Der primäre Endpunkt war klinisches Versagen, definiert als nicht Erreichen sämtlicher Erfolgskriterien mittels intention to treat-Analyse zum Tag 14 nach der Randomisierung.

Es ergab sich keine signifikante Differenz zwischen der Colistin Monotherapie (156/198, 79%) im Vergleich zur Kombinationsbehandlung (152/208, 73%) hinsichtlich des klinischen Misserfolgs zum Tag 14 der Studie. Die Gesamtletalität zum Tag 28 betrug 43% (86 von 198 Patienten) in der Monotherapie und 45% (94 von 208 Patienten) in der Kombination. Bei den Patienten mit einer *Acinetobacter baumannii*-Infektion konnten ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich des Endpunktes nachgewiesen werden; in der Monotherapie betrug die Misserfolgsrate 83% und in der Kombinations-therapie 81%. Kein Unterschied ergab sich ebenfalls in der Anzahl der neu aufgetretenen Colistin-resistenten Erreger während oder nach der Therapie; der Nachweis von neuen Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern betrug 9% (Kombinationstherapie) versus 5% (Monotherapie). Die Kombinationstherapie erhöhte die Inzidenz der Diarrhö im Vergleich zur Monotherapie auf 27% versus 16%; auf der anderen Seite lag die Inzidenz einer geringen Nierenfunktionsstörung niedriger in der Kombinations-therapie mit 20% versus 30% in der Monotherapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen eine Monotherapie mit Colistin (COLISTIMETHAT u.a.) bei Infektionen mit Carbapenem-resistenten Erregern insbesondere durch *Acinetobacter baumannii*. Die Daten deuten weiterhin darauf hin, dass nur klinisch kontrollierte Studien und nicht in vitro-Daten oder Beobachtungsstudien maßgebend sein sollten für eine optimale Therapie schwieriger, vorwiegend intensivmedizinischer Infektionen.

Paul M et al.
Lancet Infect Dis 2018; 18:391-400

Harnwegsinfektionen

Nitroxolin bei akuten, unkomplizierten Harnwegsinfektionen

Leserbrief von Professor Naber, Straubing

Zu unserem Artikel „Nitroxolin – eine alte Substanz, neu empfohlen“ (Heft 1, 2018) erreichte uns ein Leserbrief von Herrn Professor Naber, Straubing, den wir hier gekürzt veröffentlichen (den vollständigen Leserbrief mit vier Literaturzitatoren finden Sie auf unserer Internetseite unter www.infektio.de/Antiinfektiva/Neueinfuehrungen/Nitroxolin).

Herr Naber bemängelt die unvollständige Darstellung einer Publikation zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nitroxolin (Naber KG et al. BMC Infect Dis. 2014 Nov 27;14:628) und weist auf folgendes hin: „Es wurde zurecht festgestellt, dass in dem ersten Teil der Publikation, der eine Übersicht der bis damals publizierten Daten enthält, insgesamt 26 unkontrollierte, zwei kontrollierte und eine Postmarketinganalyse zusammengefasst wurden. Mit keinem Wort wird aber auf den zweiten Teil der Publikation eingegangen, der sich mit der Metaanalyse der individuellen Patientendaten (IPD) von insgesamt bis dato noch nicht veröffentlichten Daten von vier prospektiv, randomisierten, Patienten-verblindeten Studien mit insgesamt 466 Patienten befasst. Das Ziel dieser vier Studien war der Therapievergleich von Nitroxolin mit Cotrimoxazol (drei Studien) bzw. Norfloxacin (eine Studie) bei Patientinnen mit unkomplizierter Zystitis. Diese vier Studien wurden nach den in den 90er Jahren geltenden Richtlinien durchgeführt. Das damals akzeptierte primäre Zielkriterium war die Beseitigung der Erreger, damals allgemein definiert als Reduktion einer Bakteriurie $<10^4$ KBE/ml.

Als Vergleichsantibiotika wurden Cotrimoxazol und Norfloxacin gewählt, die damals allgemein als Antibiotika der ersten Wahl anerkannt waren. Die vier Studien erreichten nach dem Jaded Score eine gute Qualität (4 von maximal 5 Punkten). Das Ergebnis der IPD Metaanalyse ergab eine Nichtunterlegenheit von Nitroxolin gegenüber den Vergleichsantibiotika (Differenz <10 %; 95 % Konfidenzintervall). Aus diesem Grunde wurde in der aktualisierten AWMF-S3-Leitlinie, die in dem Artikel ebenfalls zitiert wurde, Nitroxolin mit einem Empfehlungsgrad A für die Therapie der unkomplizierten Zystitis empfohlen. Dies erfolgte vor allem aufgrund dieser IPD Metaanalyse, deren Evidenzgrad nach einem Klassifikationsschema in Anlehnung an das Oxford Centre of Evidence Based Medicine (1999) mit Ia (Systematische Übersichtsarbeit (mit hohem Homogenitätsgrad) mit randomisierten klinischen Studien) bewertet wurde.

Zusammenfassend kann klar festgestellt werden, dass die in der aktualisierten AWMF-S3-Leitlinie „Harnwegsinfektionen“ ausgesprochene Empfehlung für Nitroxolin als ein Antibiotikum der ersten Wahl zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis wohl begründet ist. Für darüberhinausgehende Indikationen sind in der Tat prospektive Vergleichsuntersuchungen wünschenswert.“

Straubing, den 21. Febr. 2018
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Kurt G. Naber

Anmerkung der Redaktion

Wir danken Herrn Professor Naber für seinen Kommentar und stimmen mit seiner Auffassung überein, dass es ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nitroxolin (NITROXOLIN FORTE) bei akuten, unkomplizierten Harnwegsinfektionen gibt, die einen Einsatz des Präparates bei dieser Indikation rechtfertigen.

In der angesprochenen Leitlinie findet sich im Abschnitt 8.1. „Antibiotikatherapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause“ folgende Empfehlung (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad Ia): *Bei unkomplizierter Zystitis soll vorzugsweise eines der folgenden Antibiotika eingesetzt werden (in alphabetischer Reihenfolge): Fosfomycin-Trometamol, Nitrofurantoin, Nitroxolin, Pivmecillinam, Trimethoprim* (*bei Resistenzraten <20 %).* [<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-044.html>]

TABELLE: Arzneimittel zur Kurzzeittherapie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen in der Prämenopause
(nach AWMF S3 Leitlinie, 2017)

Wirkstoff	Präparat, Dosierung	Indikation lt Fachinfo
Fosfomycin-Trometamol	Monuril 3000 mg Granulat® 1 x 3000 mg	Breitbandantibiotikum, das bei akuten unkomplizierten Harnwegsinfektionen (durch Fosfomycin-empfindliche Erreger) bei Frauen ab dem 12. Lebensjahr angewendet wird. FACHINFO VOM MÄRZ 2017
Nitroxolin	Nitroxolin forte® 3 x tgl. 250 mg	Akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege (z. B. Zystitis, Urethritis, Ureteritis) mit Nitroxolin-empfindlichen Bakterien und Sprosspilzen, Rezidivprophylaxe FACHINFO VOM JUNI 2017
Nitrofurantoin (makrokristalline Form)	Nitrofurantoin-ratiopharm® 100 mg Retardkapseln 2 x tgl. 100 mg	Behandlung der folgenden Infektionen, die durch Nitrofurantoin-empfindliche Erreger verursacht werden: – Akute, unkomplizierte Zystitis (der Frau) <i>Für die folgenden Anwendungen darf Nitrofurantoin nur verabreicht werden, wenn risikoärmere Antibiotika oder Chemotherapeutika nicht einsetzbar sind:</i> – Suppressivtherapie chronisch-obstruktiver Harnwegsinfektionen bei Patienten mit angeborener oder erworbener Abflussbehinderung der Harnwege – Reinfektionsprophylaxe chronisch rezidivierender ascendierender Harnwegsinfektionen FACHINFO VOM OKTOBER 2014
Pivmecillinam	X-SYSTO® 400 mg Filmtabletten 2 bis 3 x tgl. 400 mg	Bei Erwachsenen zur Behandlung einer akuten unkomplizierten Zystitis durch Mecillinam-empfindliche Bakterien. FACHINFO VOM FEBRUAR 2015

Unverständlich bleiben die Angaben zu weiteren Indikationen für diesen Wirkstoff in der Information für Fachkreise. In der Tabelle wurden die genauen Formulierungen der Indikationen für die vier in der aktuellen AWMF-S3-Leitlinie aufgeführten Arzneimittel gegenüber gestellt. Eine Verwendung von Nitroxolin bei „chronischen Infektionen der Harnwege“ ist nicht durch Studien belegt, ebenso wie eine Anwendung bei „Infektionen durch Sprosspilze“.

Zur Grundlage der Zulassung des Arzneimittels erhielten wir auf eine Anfrage vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die folgende Auskunft:

„Das Arzneimittel Nitroxolin forte der Firma Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH ist entsprechend

der aktuellen gültigen Fachinformation (Stand: Juni 2017, siehe Anlage) für die folgenden Indikationen zugelassen:

- Akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege (z.B. Cystitis, Urethritis, Ureteritis) mit Nitroxolin-empfindlichen Bakterien und Sprosspilzen
- Rezidivprophylaxe.

Erstmals wurde dieses Arzneimittel 1978 in Deutschland registriert. Im Rahmen der sogenannten Nachzulassung wurde Nitroxolin forte vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geprüft. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nitroxolin in den zugelassenen Indikationen konnte dabei anhand von Ergebnissen klinischer Studien sowie Postmarketing-Daten belegt werden. Die Nachzulassung

(Zulassungsbescheid vom 31.01.2005) erfolgte nach § 105 und § 105(4a) des Arzneimittelgesetzes mit den o.g. Indikationen. (BfArM, 6.März 2018)

Fosfomycin oder Nitrofurantoin bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen?

Fosfomycin-Trometamol (MONURIL u.a.) und Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) gehören zu den empfohlenen Therapeutika bei einer unkomplizierten Harnwegsinfektion (s. Tabelle auf S. 28). Beide Wirkstoffe wurden bereits vor Jahrzehnten entwickelt; die Ergebnisse der klinischen Studien sollten überprüft werden, um die inzwischen stattgefundenen Resistenzentwicklung zu berücksichtigen. Von Interesse ist daher eine prospektive Studie an insgesamt mehr als 500 Patientinnen aus der Schweiz sowie aus Polen und Israel. Verglichen wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Einzeldosis von 3,0 g Fosfomycin-Trometamol mit einer fünftägigen Therapie mit dreimal täglich 100 mg Nitrofurantoin. Damit wurde eine höhere Dosis von Nitrofurantoin verabreicht, als in den Leitlinien empfohlen wird, denn die übliche Dosierung liegt bei zweimal täglich 100 mg des makrokristallinen Wirkstoffs. An der Studie nahmen nur Frauen teil, die mindestens ein typisches Symptom einer Harnwegsinfektion aufwiesen (Dysurie, Pollakisurie etc.). Zusätzlich musste ein Schnelltest auf Nitrit oder Leukozytenesterase im Urin positiv sein. Das mittlere Lebensalter der Teilnehmerinnen lag bei 44 Jahren. Vor Behandlungsbeginn wurde Mittelstrahlurin zur mikrobiologischen Diagnostik gewonnen. Die Wirksamkeit nach klinischen Kriterien nach 28 Tagen wurde als primäres Behandlungsziel definiert, darüber hinaus wurden die mikrobiologischen Daten und die Verträglichkeit ausgewertet.¹

Nach 28 Tagen zeigte sich ein deutlicher Unterschied im Behandlungserfolg in den beiden Gruppen. Bei 70% der Patientinnen war die Behandlung mit Nitrofurantoin erfolgreich, mit Fosfomycin lag die Heilungsrate nur bei 58%, eine Beseitigung der Erreger gelang bei 74% bzw. 63%. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant. Beide Substanzen wurden gut vertragen, nur selten kam es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Diarrhö. Es muss kritisch angemerkt werden, dass die Studie nicht doppelblind

durchgeführt wurde. Das bessere Ergebnis der fünftägigen Therapie mit Nitrofurantoin könnte damit zusammenhängen, dass bei den Patientinnen der Eindruck einer intensiveren Behandlung bestand als bei denen, die nur eine Einzeldosis eines Antibiotikums erhalten hatten. Die Daten der mikrobiologischen Untersuchung bestätigen jedoch das Resultat der Studie und relativieren diese Bedenken. Unklar bleibt, inwieweit sich die relativ hohe Dosierung von Nitrofurantoin ausgewirkt hat. In zwei früheren direkten Vergleichsuntersuchungen zwischen den beiden Medikamenten hatte sich kein wesentlicher Unterschied gezeigt; die klinische Kontrolle war allerdings zu früheren Zeitpunkten erfolgt.²

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Frauen mit unkomplizierter Harnwegsinfektion war die fünftägige Behandlung mit Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.) wirksamer als die Einmalbehandlung mit Fosfomycin-Trometamol (MONURIL u.a.). Offene Fragen bestehen hinsichtlich der optimalen Dosierung von Nitrofurantoin und der klinischen Wirksamkeit von Fosfomycin bei längerer Verabreichung. Diese Aspekte sollten in weiteren prospektiven Vergleichsstudien überprüft werden.

1. Huttner A et al.
JAMA 2018; 319: 1781-1789

2. Datta R. et al.
JAMA 2018; 319: 1771-1772

Antibiotikaverbrauch

Antibiotikaverbrauch in deutschen Akutkrankenhäusern: Ein Vergleich der Jahre 2011 und 2016

Im Rahmen einer umfangreichen europäischen Studie zum Verbrauch von Antibiotika initiiert vom europäischen Zentrum für Infektionserkrankungen (ECDC) wurden auch in Deutschland in den Jahren 2011 und 2016 Punktprävalenzdaten erhoben. Organisiert, gesammelt und analysiert wurden diese Daten von dem deutschen nationalen Referenzzentrum zur Erfassung von nosokomialen Infektionen (NRZ) in Berlin. Insgesamt 218 Krankenhäuser mit 64412 Patienten wurden an den jeweiligen Stichtagen im Mai bis Juni 2016 erfasst und verglichen mit 41539 Patienten aus dem Jahre 2011 in 132 mitwirkenden Akutkrankenhäusern. Im Jahre 2016 erhielten 25,9% der erfassten

Patienten eine antibiotische Therapie im Vergleich zu 25,5% im Jahr 2011. In sieben universitären Krankenhäusern im Jahr 2016 lag die Anzahl der Patienten mit einer antibiotischen Therapie mit 31,3% signifikant über den 25,1% der nicht universitären Krankenhäuser. In den erfassten Intensivstationen bewegte sich die Antibiotikagabe mit 52% signifikant über den nicht intensivmedizinischen Stationen mit 24,4%. Chirurgische Abteilungen mit 30,1% und internistische Abteilungen mit 27,8% hatten die meisten Antibiotikabehandlungen im Vergleich zu den pädiatrischen (14,9%) und psychiatrischen Abteilungen (1,6%), die den geringsten Antibiotika-Einsatz verzeichneten. 73% der Antibiotika-Therapien erfolgten wegen Infektionen, wobei 51,3% dieser Behandlungen auf ambulant erworbene Infektionen entfielen. 21,7% des Antibiotika-Einsatzes erfolgte als Prophylaxe. Im Jahre 2016 wurden 38,5% der Antibiotikaphylaxen als Einzeldosis verabreicht und 56,1% über mehr als einen Tag. Im Vergleich zum Jahr 2011 kam es zu einer deutlichen Zunahme der Einmalgabe (38,5% versus 23,3%). Penicilline plus β -Laktamaseinhibitoren waren die am häufigsten eingesetzten Antibiotikagruppen (23,2%) im Jahre 2016 gefolgt von Zweitgenerations-Cephalosporinen (12,9%), Fluorchinolonen (11,3%), Drittgenerations-Cephalosporinen (8,9%) und Carbapenem-Antibiotika mit 6,2%. Eine signifikante Verminderung der Antibiotikagabe im Jahre 2016 betraf die Fluorchinolone, die Zweitgenerations-Cephalosporine sowie auch die Drittgenerations-Cephalosporine und die Penicilline mit erweitertem Spektrum. Unter den Einzelsubstanzen führten Cefuroxim mit 12,8% vor Piperacillin plus β -Laktamaseinhibitor (12,1%) und Ciprofloxacin (8%) im Jahre 2016 die Verordnungsliste an.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Im Vergleich zum Jahr 2011 hat diese neue Prävalenz-Studie im Jahre 2016 gezeigt, dass in diesem Jahr signifikant mehr Penicilline plus β -Laktamaseinhibitoren sowie auch häufiger Breitspektrumantibiotika eingesetzt wurden. Signifikant weniger angewandt wurden Zweit- und Drittgenerations-Cephalosporine sowie Fluorchinolone. Nur bei 68,7% der analysierten Patienten wurde die Indikation für die jeweilige Antibiotikagabe dokumentiert. Insgesamt zeigen die erhobenen Daten im Jahre 2016 zwar eine Qualitätsverbesserung gegenüber der Voruntersuchung im Jahr 2011, jedoch verbleiben immer noch genügend Räu-

me für eine verbesserte Antibiotikanutzung in deutschen Akutkrankenhäusern.

Aghdassi S J S et al.
J Antimicrob Chemother 2018; 73:1077-1083

Nebenwirkungen

Ceftarolin-Langzeittherapie: Neutropenie beachten

Ceftarolin (ZINFORO) ist ein Cephalosporin-Antibiotikum mit bedeutsamer Aktivität gegen MRSA und einige gramnegative Erreger. Auf der Basis der Effektivität gegen MRSA-Infektionen und einem günstigen Verträglichkeitsprofil wird Ceftarolin gelegentlich als Alternative in der Therapie von komplizierten Infektionen verursacht durch *Staphylococcus aureus* eingesetzt. In den Zulassungsstudien für Ceftarolin wurde in der Regel nicht länger als sieben bis 14 Tage behandelt, so dass die Datenlage für eine längere Therapie mit dieser Substanz bei komplizierten Knocheninfektionen oder auch bakterieller Endokarditis unzureichend ist. Aus einigen nicht vergleichenden retrospektiven Studien war ersichtlich, dass bei einer Therapiedauer von mehr als zwei Wochen offensichtlich häufiger Neutropenien beobachtet wurden. In einer umfangreichen retrospektiven Kohortenstudie aus Portland in Oregon wurde von klinischen Pharmazeuten erneut diese Fragestellung aufgegriffen. Zwischen April 2011 und September 2017 wurden insgesamt knapp 220000 Antibiotikabehandlungen in sechs Krankenhäusern aus diesem Bereich analysiert und insgesamt 753 Antibiotika-Behandlungen liefen über mehr als zwei Wochen. Verglichen wurden 53 Patienten mit einer Ceftarolin-Behandlung mit 700 Patienten, die Kontrollantibiotika erhalten hatten und zwar Cefazolin (Generika; 180 Behandlungen), Daptomycin (CUBICIN u.a.; 41), Linezolid (ZYVOXID u.a.; 28), Nafcillin (nicht im Handel; 103) und Vancomycin (Generika; 348). Neutropenie wurde definiert als eine absolute Granulozytenzahl von weniger als 1500 Zellen pro Kubikmillimeter; eine moderate Neutropenie waren Granulozyten von weniger als 1000 und eine schwere Neutropenie lag bei weniger als 500 Granulozyten vor. Demografisch gab es keinen Unterschied zwischen den 700 Kontroll- und den 53 Ceftarolin-Patienten; das mittlere Lebensalter betrug 49 Jahre, 57% bzw. 61% waren Männer; hinsichtlich der Infektionserreger bestanden insofern Unterschiede, als 94% der Ceftarolin-Pa-

tienten Infektionen durch MRSA aufwiesen, hingegen in der Kontrollgruppe nur 39%; jedoch hatten 35% in der Kontrollgruppe Infektionen durch MSSA. Insgesamt 36 Patienten (4,8%) entwickelten eine Neutropenie, davon entfielen neun auf die 53 Ceftarolin-behandelten Patienten (17%) versus 27 auf 700 Kontrollpatienten (3,9%). Zwei der neun Patienten in der Ceftarolingruppe wiesen eine schwere Neutropenie auf und vier eine moderate. Die mediane Zeitdauer vom Beginn der Antibiotikagabe bis zur Neutropenie betrug 20 Tage. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Neutropenie für sämtliche Antibiotika waren ein jüngeres Alter, eine niedrige Leukozytenzahl zu Beginn der Therapie, eine Leber Grunderkrankung sowie eine Knochen- und Gelenkinfektion. In der Multivarianzanalyse mit Berücksichtigung dieser Risikofaktoren erwies sich aber unverändert Ceftarolin als signifikanter Risikofaktor für

die Entwicklung einer Neutropenie bei einer kleinen Patientenzahl. Interessant war, dass nur bei zwei der neun Patienten mit einer Neutropenie unter Ceftarolin die Therapie abgebrochen wurde.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser retrospektiven Kohortenstudie, mit sämtlichen Einschränkungen eines derartigen Studienkonzeptes, deuten darauf hin, dass eine Therapiedauer mit Ceftarolin (ZINFORO) über mehr als zwei Wochen mit einem Risiko einer Neutropenie einhergeht, welches höher ist als bei den meisten Vergleichsantibiotika. Dieses sollte Anlass sein, bei Einsatz dieses insgesamt gut verträglichen Antibiotikums häufiger Blutbildkontrollen bei längerer Therapiedauer durchzuführen.

Turner R B et al.
J Antimicrob Chemother 2018; 73: 772-778

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