



Infektiologie



DEGIT

Österreichische Gesellschaft für
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin



Influenza: Aktuelles und State of the Art

Gemeinsam
auf den Weg

NEU
mit 1. 12. 2011
in der
Gelben Box

Für eine einfache und bewährte Monotherapie
Ihrer Nukleos(t)idanaloga-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis B

Baraclude®: Die richtige Entscheidung von Anfang an!

- ✓ Anhaltende Virussuppression bei Langzeittherapie^{1,2,3}
- ✓ Hohe genetische Resistenzbarriere^{3,5}
- ✓ Allgemein günstiges Sicherheitsprofil^{1,2} mit minimalem Überwachungsbedarf³
- ✓ Kann Progression der Lebererkrankung rückgängig machen^{*,4}

Baraclude
(Entecavir) 0,5mg/1mg
Filmtabletten

Die richtige Entscheidung von Anfang an

Quellen:

1. Chang T-T, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 422-430. 2. Shouval D, et al. Three years of entecavir (ETV) re-treatment of HBeAg (-) ETV patients who previously discontinued treatment: Results from study ETV-901. Poster presentation at the 59th Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), October 31 – November 4, 2008; San Francisco, CA, USA. Poster 927. Available at: http://www.natap.org/2008/AASLD/AASLD_33.htm (Accessed June 2010). 3. Baraclude® (entecavir) Summary of Product Characteristics, May 2011. 4. Chang T-T et al. Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2010; 52: 886-893. 5. Tenney DJ, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48 (9): 3498-3507

*96% of patients experienced histological improvement (defined as ≥ 2 -point decrease in Knodell necroinflammatory score from baseline with no worsening of Knodell fibrosis score). 88% of patients experienced improvements in their Ishak Fibrosis Score (defined as > 1 -point decrease from baseline).

FACHKURZINFORMATION

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Baraclude 0,5 mg Filmtabletten, Baraclude 1 mg Filmtabletten, Baraclude 0,05 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiviraler Wirkstoff für den systemischen Gebrauch, nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen-Transkriptase, **ATC-Code:** J05AF10

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,5/1 mg Entecavir (als Monohydrat). Sonstige Bestandteile: 120,5/241 mg Lactose pro Filmtablette. Tablettenkern: Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Mikrokrystalline Cellulose, Povidon. Tablettenüberzug: Titandioxid, Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80 (E433) (bei 0,5mg Filmtabletten), Eisen(III)-oxid (bei 1mg Filmtabletten). Je 1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 0,05 mg Entecavir (als Monohydrat). Sonstige Bestandteile: 380 mg Maltitol/ml, 1,5 mg Methyl-4-hydroxybenzoat/ml, 0,18 mg Propyl-4-hydroxybenzoat/ml, Maltitol (E 965), Natriumcitrat, Citronensäure, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), Orangengeschmack (Acacia und natürliche Geschmacksstoffe), Natriumhydroxid zur pH-Einstellung (ca. 6), Salzsäure zur pH-Einstellung (ca. 6), Gereinigtes Wasser

ANWENDUNGSGEBIETE

Baraclude ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis B-Virus-Infektion (HBV) (siehe Fachinformation Abschnitt Pharmakodynamische Eigenschaften) bei Erwachsenen mit:

- kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, persistierend erhöhten Serumspiegeln der Alaninaminotransferase (ALT) sowie mit einem histologischen Befund einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose.
- dekomensierter Lebererkrankung (siehe Fachinformation Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Sowohl für die kompensierte als auch für die dekomensierte Lebererkrankung basiert diese Indikation auf Daten aus klinischen Studien mit Nukleosid-naiven Patienten (d.h. solche, die nicht mit Nukleosidanaloga vorbehandelt waren) mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer HBV-Infektion. Hinsichtlich Patienten mit einer Lamivudin-refraktären Hepatitis B siehe Fachinformation Abschnitte Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Pharmakodynamische Eigenschaften.

GEGENANZEIGEN Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Vereinigtes Königreich

Kontakt in Österreich: BRISTOL-MYERS SQUIBB GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 - 0

VERSCHEIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT NR, apothekenpflichtig

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand: Mai 2011

© 2010 Bristol-Myers Squibb. Baraclude® ist eine eingetragene Marke des Unternehmens
Bristol-Myers Squibb und seiner Tochtergesellschaften. Alle Rechte vorbehalten.



Bristol-Myers Squibb

Erstellungsdatum: September 2011

Mercury nr: 686AT11PM001

IMPRESSUM

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 8, 1150 Wien. **Telefon:** +43/1/876 79 56-0. **Fax:** +43/1/876 79 56-20. **Geschäftsführung:** Dr. med. Bartosz Chłap MBA. **Chefredaktion:** Mag. Thomas Schindl. **E-Mail:** thomas.schindl@universimed.com. **Projektleitung:** Mag. René Milich. **E-Mail:** rene.milich@universimed.com. **Grafik & Layout:** Albert Ressi. **Produktion & Druck:** Niederösterreichisches Pressehaus Druck- und Verlagsgesellschaft m.b.H., Gutenbergstraße 12, 3100 St. Pölten. **Gerichtsstand:** Wien. **Fotonachweis:** Archiv.

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo (4) EUR 22,-. Einzelheft EUR 5,50 inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandkosten. ISSN 1997-7964. Das Medium *JATROS Infektiologie* ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse. Die mit einem Kreis versehenen Artikel stellen Beiträge nach §26 Mediengesetz dar. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit der Einsendung eines Manuskriptes erklärt sich der Urheber/Einsender damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag ganz oder teilweise in allen Publikationsorganen von Universimed publiziert werden kann. Für unverlangt eingereichte Manuskripte und Bilder übernimmt Universimed keine Haftung.

Copyright: Alle Rechte liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Herausgebers. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers. Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: inf110406) stellt eine interne Kodierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils männliche und weibliche Personen gemeint.

WISSENSCHAFTLICHE BEIRÄTE

Univ.-Doz. Dr. **P. Apfalter**, Linz; Prim. Dr. **C. Aspöck**, St. Pölten; Univ.-Prof. Dr. **H. Burgmann**, Wien; Univ.-Prof. DDr. **A. Georgopoulos**, Wien; Univ.-Prof. DDr. **W. Graninger**, Wien; Prim. Dr. **O. Janata**, Abu Dhabi; Univ.-Prof. Dr. **C. Lass-Flörl**, Innsbruck; OA Dr. **A. Lechner**, Salzburg; Univ.-Prof. Dr. **A. Lischka**, Wien; a.o. Univ.-Prof. DDr. **E. Marth**, Graz; Univ.-Prof. Dr. **I. Mutz**, St. Marein i. M.; Univ.-Prof. Dr. **M. Peck-Radosavljevic**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **E. Presterl**, Wien; Ass.-Prof. Dr. **A. Rieger**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **T. Staudinger**, Wien; a.o. Univ.-Prof. Dr. **F. Thalhammer**, Wien; Prim. Dr. **N. Vetter**, Wien; a.o. Univ.-Prof. Dr. **G. Weiss**, Innsbruck; Prim. Univ.-Doz. Dr. **C. Wenisch**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **W. H. Wernsdorfer**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **B. Willinger**, Wien.

Liebe Kolleginnen und Kollegen! Liebe Mitglieder!

In der Mitgliederversammlung am 8. April 2011 wurde der neue Vorstand der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin für die Periode 1. Jänner 2012 bis 31. Dezember 2014 gewählt. Es freut mich daher besonders, Ihnen als „Noch-Amtsinhaber“ den neuen Präsidenten der ÖGIT vorstellen zu dürfen: Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss.

Günter Weiss ist sicherlich der international bekannteste österreichische Infektiologe. Er hat sich 1996 für medizinische Biochemie und 1999 für Innere Medizin habilitiert, ist seit 2009 Universitätsprofessor für Klinische Infektiologie und Immunologie an der Medizinischen Universität Innsbruck. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt sind der Eisenstoffwechsel und die Anämie bei chronischen Erkrankungen. Vielen Kolleginnen und Kollegen wird er von seinen zahlreichen exzellenten Vorträgen bekannt sein.



G. Weiss, Innsbruck

In der letzten ÖGIT-Vorstandssitzung im November dieses Jahres wurde Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Direktorin der Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, ebenfalls an der Innsbrucker Klinik tätig, als Präsidentin des 7. Österreichischen Infektionskongresses 2013 (Hauptthema: „Nosokomiale Infektionen: Prävention, Diagnostik und Therapie“) bestätigt. Dies ist umso erfreulicher, als es hiermit gelungen ist, eine international bekannte Mikrobiologin und Mykologin für diese Herausforderung zu gewinnen. Unser Ziel ist es ja, unseren jährlich zahlreicher werdenden Kongressteilnehmerinnen und -teilnehmern auch jedes Jahr einen noch besseren Kongress zu bieten. Bis dato ist uns diese Übung dank hervorragender Zusammenarbeit und exzellenter Kongresspräsidenten gelungen. Es ist der ÖGIT auch immer ein Anliegen, die angrenzenden Teilgebiete aktiv in die Kongressgestaltung einzubinden. So ist beispielsweise die Österreichische Gesellschaft für Medizinische Mykologie (ÖGMM) seit Jahren mit einem Symposium vertreten.

Auch die Veranstaltungen im Rahmen des „Giftigen Samstags“ erfreuten sich zunehmend größerer Beliebtheit – zuletzt konnten 270 bis 300 Kolleginnen und Kollegen gezählt werden. Ein Highlight war zweifelsohne der „Giftige Samstag spezial“ zum Thema „Influenza“, von dem in der Ausgabe der *JATROS Infektiologie*, die Sie in Händen halten, auch berichtet wird.

Rückblickend auf meine ÖGIT-Präsidentschaft hoffe ich doch, einiges auf den Weg gebracht zu haben, freue mich, die Leitung der ÖGIT in geradezu überqualifizierte Hände legen zu können und würde mir wünschen, dass Sie – werte Kolleginnen und Kollegen – uns weiterhin treu bleiben.

Mit giftig-freundlichen Grüßen

Ihr

Florian Thalhammer
Präsident der Österreichischen Gesellschaft
für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. f. Infektionen & Tropenmedizin
Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, MUW
E-Mail: florian.thalhammer@meduniwien.ac.at

Effektiv von
Anfang an

Colistin Forest

Trockenstechampulle mit Lösungsmittel

Zur inhalativen Therapie
von Erstinfektionen und
Dauertherapie einer
chronischen Infektion mit
Pseudomonas aeruginosa

Umfassende
Pseudomonas
Therapie



Fachkurzinformation: COLISTIN FOREST – TROCKENSTECHAMPULLEN MIT LÖSUNGSMITTEL: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Trockenstechampulle enthält 78,74 mg (1.000.000 I.E.) Colistin-methansulfonat-Natrium entsprechend 33,3 mg Colistin. Sonstige Bestandteile: 1 Lösungsmittelpulle enthält 27 mg Natriumchlorid (entsprechend 0,46 mmol Na+) in 3 ml wässriger Lösung. Anwendungsgebiete: Systemisch: Bei schweren Infektionen wie z.B. Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Harnwegsinfektionen verursacht durch gramnegative Bakterien, besonders *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*, wenn andere Antibiotika kontraindiziert oder nicht wirksam sind. Aerosoltherapie: Inhalative Therapie bei Atemwegsinfektionen durch gramnegative Bakterien, insbesondere *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit z.B. cystischer Fibrose. Gegenanzeigen: Systemisch: Überempfindlichkeit gegen Colistin oder Polymyxin B, Myasthenia gravis, Früh- und Neugeborene, schwere kardiogene Ödeme. Die intravenöse Injektion ist kontraindiziert, da Konzentrationsspitzen eine neuromuskuläre Blockade mit Atemlähmung auslösen können. Aerosoltherapie: Überempfindlichkeit gegen Colistin oder Polymyxin B, Myasthenia gravis, Früh- und Neugeborene. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antibiotika, Polymyxine ATC-Code: J01XB01. Inhaber der Zulassung: Forest Laboratories Nederland B.V., 3584 BH Utrecht, Niederlande. Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0711]

COVER-STORY

07 Influenza: Aktuelles und State of the Art

BERICHTE

- 06** Was kreucht und fleucht denn da?
- 10** ZVK-assoziierte Infektionen
- 11** Falscher und richtiger Umgang mit Antiinfektiva
- 12** Nebenwirkungen von Antiinfektiva: Nephrotoxizität
- 14** Moxifloxacin protektiv bei CAP-Risikopatienten
- 15** Was wurde aus den Abstracts?
- 16** Konsensus: Tuberkulose und Biologika
- 19** Infektionen im Darmtrakt in Zusammenhang mit CED
- 20** Virushepatitis C: Jüngste Therapieerfolge
- 23** Hygiene Monitor
- 27** Masern 2011: Kind in Deutschland stirbt an SSPE28
- 28** Rokiprim: Erfolgsrezept seit 30 Jahren

ICAAC

- 31** The next wave of antimicrobial approaches & agents
- 34** Preventing resistance: The role of optimized dosing
- 36** Pertussis: Is the effectiveness of acellular pertussis vaccine in pre-adolescents insufficient?
- 38** Bacterial meningitis: The role of adjunctive steroids
- 39** HIV/Aids: New antiretroviral agents and novel regimens
- 41** Hepatitis C: TMC435 effective in the treatment of HCV genotype 1 infection

EACS

- 42** Therapieoptionen bei HIV: Status quo und Ausblick in die Zukunft
- 44** HIV-Langzeittherapie: Von Anfang an verträglich in Richtung Langzeiteffektivität wirken

NEWS/PHARMA-NEWS

- 30** HPV-Genotypisierung: Großer Fortschritt in der Früherkennung von Zervixkarzinom
- 35** Forest Österreich vermarktet Colistin
- 46** Welt-Aids-Tag 2011: Leben mit HIV

COVER-STORY

Influenza:
Aktuelles und State of the Art

Seite 7



E. Marth, Graz

RESISTENZ-PRÄVENTION

Anwendung von
Antiinfektiva

Seite 11



W. Graninger, Wien

Virushepatitis C

Jüngste Therapieerfolge
mit direkt antiviralen Substanzen

Seite 20



P. Ferenci, Wien

ICAAC

Effectiveness und Wirksamkeit
azellulärer Pertussis-Impfstoffe

Seite 37



W. Maurer, Wien



J. Walochnik, Wien

Giftiger Dienstag

Was krecht und fleucht denn da?

Obwohl in tropischen Ländern sehr viel häufiger, haben Vektoren wie Zecken oder Stechmücken durchaus auch hierzulande eine gewisse medizinische Bedeutung. Spinnentiere und Insekten können als sogenannte Lästlinge, als Parasiten und auch als Vektoren wirken.

„Medizinisch sinnvoll ist es, zwischen Lästlingen, Parasiten und Vektoren zu unterscheiden“, so Univ.-Doz. Mag. Dr. Julia Walochnik, Leiterin der Molekularen Parasitologie, Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin, MUW. Lästlinge, wie z.B. Küchenschaben, Ameisen oder Kleider- bzw. Lebensmittelmotten, sind per se keine Krankheitserreger, können aber Erreger mechanisch verschleppen und durchaus ein erhebliches Hygieneproblem darstellen. Parasiten sind bei Infestation ein medizinisches Problem per se und können unter Umständen zusätzlich als Vektoren wirken. Vektoren sind Spinnentiere oder Insekten, die – in der Regel durch Blutsaugen – regelmäßig Krankheitserreger übertragen. „Dies können Viren, Bakterien, Protozoen und sogar Wurmlarven sein“, erklärte Walochnik.

In Mitteleuropa spielen als Vektoren vor allem Zecken sowie Stech- und Sandmücken eine Rolle. Zecken können hierzulande immerhin acht beschriebene Virusarten (darunter FSME), zehn Bakterienarten (darunter Borrelien) sowie drei Protozoenarten (Babesien) übertragen. Für Stechmücken ist die Übertragung sechs verschiedener Viren (darunter das Westnil-Virus), für Sandmücken die Übertragung von drei Virenarten und von Leishmanien beschrieben.

Zecken – 75% infiziert

Aufgrund ihres Entwicklungszyklus sind Zecken als Vektoren geradezu prädestiniert, da sie dreimal in ihrem Leben (zum Teil einige Tage lang) Blut saugen.

„Wir haben für eine Studie 10.000 Zecken in Österreich gesammelt und auf potenzielle Erreger hin untersucht“, berichtete Walochnik. „75% der Zecken waren infiziert, 43% mit einem, 32% mit mehreren Erregern.“ Mit etwa 30% am häufigsten wurden Vertreter der großen Gruppe der Rickettsien gefunden, deren medizinische Bedeutung allerdings sehr unterschiedlich ist. Immerhin etwa 15% der Zecken trugen Borrelien, während – wie aus anderen Studien bekannt – nur circa jede tausendste Zecke mit FSME infiziert ist. „Vielleicht weniger bekannt ist die Tatsache, dass auch die Dauer des Blutsaugens für die Übertragung eine Rolle spielt – Borrelien beispielsweise werden erst gegen Ende des Blutsaugakts übertragen, etwa nach 36 bis 48 Stunden“, fuhr die Parasitologin fort. „Es ist also durchaus sinnvoll, Zecken so rasch wie möglich zu entfernen. Dabei sollte kein Öl verwendet werden, und auch das vielfach empfohlene Drehen ist sinnlos. Am besten verwendet man eine Zeckenzange und ruckelt damit leicht hin und her, sodass die Zecke im Ganzen entfernt werden kann.“ Die Übertragung anderer medizinisch relevanter Viren, wie HIV, HBV oder HCV, durch Zecken ist zwar theoretisch nicht auszuschließen, hat aber in der Praxis keine Bedeutung.

Sandmücke bringt Leishmanien

Zwar sind Erkrankungen wie die Schlafkrankheit, die durch die Tsetsefliege übertragen wird, oder die durch Anophelesmücken übertragene Malaria, die früher

auch autochthon in Europa vorkam, heute aber ausgerottet ist und nur mehr von Reisenden nach Österreich eingeschleppt wird, eher ein Problem der Tropen. „Aber Leishmaniosen, die weltweit immerhin 80.000 Todesfälle pro Jahr verursachen, kommen auch in Europa vor und gehören zu den ‚emerging diseases‘, was einerseits mit der Globalisierung, andererseits möglicherweise auch mit der globalen Erwärmung in Zusammenhang steht“, meinte Walochnik. Überträger sind Sandmücken, die übrigens nicht wegen ihres Aufenthaltsorts, sondern wegen ihrer Farbe so heißen. „Leishmanien haben einen wichtigen tierischen Wirt, den Hund, der – wenn er einmal infiziert ist – lebenslang, selbst nach einer Behandlung, infektiös bleibt.“

Madenfraß bei lebendigem Leib

Höchst unangenehm und auch in unseren Breiten möglich ist die Myiasis – der Fliegenmadenfraß. Bei Menschen mit sehr schlechter Hygiene können sich Fliegenmaden beispielsweise im Auge ansiedeln, man spricht dann von Ophthalmomyiasis. „Die Made der südamerikanischen Dasselfliege greift nicht nur nekrotisches, sondern auch gesundes Gewebe an“, ergänzte Walochnik.

Bericht: Dr. Norbert Hasenöhr

Quelle: Giftiger Dienstag

„Was krecht und fleucht denn da – Vektoren im Überblick“, 4. Oktober 2011, Wien

inf110406



Giftiger Samstag

Influenza: Aktuelles und State of the Art

Es gibt wohl wenige Krankheiten, auf die Länder wie Österreich organisatorisch so gut vorbereitet sind wie auf die Influenza. Beschämend sind hingegen die niedrigen Durchimpfungsraten – auch und gerade bei medizinischem Personal. Die Therapie mit Neuraminidasehemmern muss, falls indiziert, so früh wie möglich beginnen. Die gefährlichste Komplikation ist die bakterielle Pneumonie, die aber adäquat therapierbar ist. Der Pandemieplan wird derzeit überarbeitet.

Ein „Giftiger Samstag spezial“ im geschichtsträchtigen Billrothhaus widmete sich dem jährlich wiederkehrenden Thema der Influenza.

Epidemiologie

„Die letzten drei Grippesaisonen waren durchschnittlich, das bedeutet, dass während der Peak-Aktivität ca. 25.000 Neuerkrankungen an Grippe/grippalen Infekten pro Woche zu verzeichnen waren, während

z.B. 2004/05 eine schwere Saison mit bis zu 35.000 Neuerkrankungen pro Woche war“, erläuterte Dr. Monika Redlberger-Fritz, Department für Virologie, MUW. Die saisonale Grippe verursacht pro Saison in Österreich im Durchschnitt ca. 1.300 Todesfälle, in extremen Jahren können es aber bis zu 4.000 sein. „Üblicherweise war der allergrößte Teil der Grippetoten in Österreich über 60 Jahre alt“, betonte Redlberger-Fritz. So waren z.B. in Wien im Durchschnitt der Grippesaisonen 1999/2000 bis 2008/09 87% der Grippetoten (275 von 316) über 60. Während der Pandemie 2009/10 hingegen waren prozentuell mehr jüngere Patienten betroffen; insgesamt verursachte die Pandemie in Österreich ca. 1.000 Todesfälle.



M. Redlberger-Fritz, Wien

Das „Diagnostische Influenza-Netzwerk Österreich“, kurz DINÖ, erfasst zwischen den Kalenderwochen 44 und 16 stichprobenartig, mittels Sentinellensystem, die Aktivität des Influenzavirus in Österreich. Die DINÖ-Daten (Informationen zum aktuellen Stand der Grippe sowie Daten über die zirkulierenden Viren, die Impfstoffübereinstimmung und das mögliche Auftreten Neuraminidasehemmer-resistenter Influenzavirusstämme) können unter www.influenza.at abgerufen werden. Updates erfolgen wöchentlich.

Diagnostik

„Jeder weiß, dass Influenza als Tröpfcheninfektion übertragen wird, aber Influenza ist mindestens ebenso sehr auch eine Schmierinfektion, die häufig durch Handkontakt übertragen wird“, betonte Redlberger-Fritz. Eintrittspforten für das Influenzavirus sind zumeist die Schleimhäute von Nase oder Augen.

„An sich ist Influenza eine klinische Diagnose“, fuhr die Virologin fort. Während einer Grippesaison ist bei typischen Symptomen keine weitere labor diagnostische Abklärung erforderlich. Wenn eine

Diagnostik durchgeführt wird, ist zwischen Virus- und Antikörpernachweis zu unterscheiden. Ein Virusnachweis ist nur bis zum zweiten oder maximal dritten Tag (beim pandemischen H1N1-Virus evtl. bis zum vierten Tag) nach Symptombeginn sinnvoll. Verwendet werden PCR, Realtime-PCR und Antigen-ELISA. Ein Antikörpernachweis gelingt erst ab dem siebenten bis zehnten Tag und kann z.B. mittels Hämagglutinationshemmtest und Komplementbindungsreaktion oder mittels Antikörper-ELISA erfolgen.

„Für den direkten Virusnachweis ist eine Blutabnahme nicht sinnvoll, da Influenza fast nie eine Virämie verursacht und Antikörper erst nach einer Woche nachweisbar sind“, betonte Redlberger-Fritz. Ideal ist die PCR, die jedoch nur im Krankenhausbereich refundiert wird. Für den niedergelassenen Bereich ist der Antigen-ELISA eine gute und refundierbare Möglichkeit (Ergebnis in beiden Fällen innerhalb von 24 h). „Für Rachen- oder Nasenabstriche können normale Wattestäbchen verwendet werden, die anschließend in physiologischer Kochsalzlösung ausgequirlt und ausgedrückt werden. Sogenannte Gel-Swabs sollten nicht verwendet werden, da sie für die virologische Diagnostik nicht geeignet sind“, erläuterte die Virologin. Alternativen zum Abstrich sind Rachenspülflüssigkeit, (abgesaugtes) respiratorisches Sekret oder Bronchiallavatur.



Zum Thema Influenza-Schnelltest sagte Redlberger-Fritz: „Der Schnelltest ist zwar bei Kindern, die oft eine extrem hohe Viruslast aufweisen, evtl. sinnvoll; für Erwachsene ist er jedoch nicht geeignet, da die Zahl der falsch negativen Befunde viel zu hoch ist. Folglich kann man damit bei einem Erwachsenen eine Influenza nicht mit ausreichender Wahrscheinlichkeit ausschließen.“

Impfung

Von den drei Influenzaviren – A, B und C – ist C gar nicht und B in geringerem Maß relevant als der A-Stamm. Die saisonale Grippeimpfung enthält normalerweise Antigene zweier Influenza-A-Stämme (H3N2 und H1N1)

sowie des Influenza-B-Virus. Beim H1N1-Stamm, gegen den nun geimpft wird, handelt es sich um das pandemische H1N1-Virus, welches den saisonalen H1N1-Erreger, der noch in der Saison 2008/09 zirkulierte, völlig verdrängt hat. Dieser Stamm zeigte übrigens in der Saison 2010/11 nur 1% Resistenzen gegen Neuraminidasehemmer.

Neben allgemeinen Hygienemaßnahmen (Händewaschen!) ist die Impfung die einzige (und die einzig spezifische) Prophylaxemaßnahme gegen Influenza. Die verschiedenen Arten von Influenzaimpfstoffen zeigt die Abbildung.

„Die Influenzaimpfung muss sicher noch optimiert werden“, forderte Univ.-Prof. DDr. Egon Marth vom Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der MUG. „Eine Möglichkeit ist die Verwendung von Adjuvanzen, welche die Impfantwort verstärken. Dieses Prinzip ist schon im Gebrauch. Aber auch andere Immunmodulatoren, wie z.B. Zytokine, werden im Zusammenhang mit der Influenzaimpfung evaluiert. Impfstoffe der Zukunft könnten DNA-Vakzinen, Vektor-basierte Vakzinen, virus-like particles, kurz VLP, oder rekombinante Proteine sein“, fasste Marth zusammen. „Eines ist aber sicher: Für die im europäischen Vergleich geringen Durchimpfungsraten in Österreich müssen wir uns schämen“, so Marth zum Schluss.

Therapie der Influenza

„Es gibt drei Arten von Grippetherapien, nämlich sinnlose, symptomatische und spezifische“, erklärte Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Klinische Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, UK für Innere Medizin I, MUW. Zu den sinnlosen Influenzatherapien gehört zweifellos die Verabreichung von Antibiotika (sofern keine bakterielle Infektion als Komplikation vorliegt). Als

„Neuraminidasehemmer sollten, um eine optimale Wirkung zu erzielen, innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn eingenommen werden.“ Die Verabreichung von Neuraminidasehemmern ist vor allem bei Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko zu empfehlen, weiters bei schwerer oder progredienter Erkrankung. Details finden sich im Konsensdokument „Therapie der Grippe“*.



F. Thalhammer, Wien



H. Lagler, Wien



E. Marth, Graz

Therapie von Komplikationen

„Nach der frühen Entscheidung hinsichtlich einer spezifischen Therapie der Influenza sollte nach Ablauf von ca. 48 bis 72 Stunden eine Zweitbeurteilung des

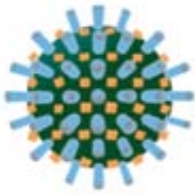
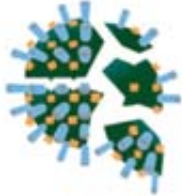
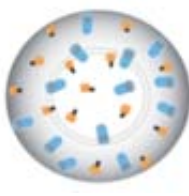
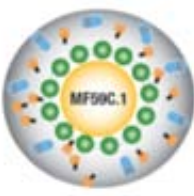
symptomatische Therapie werden häufig Acetylsalicylsäure (ASS) oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eingesetzt. „Diese Medikamente sollten jedoch eher vermieden werden“, warnte Thalhammer, „weil es Daten gibt, die zeigen, dass sich das Mortalitätsrisiko bei der Grippe unter ASS, Diclofenac oder Paracetamol um ca. ein Drittel erhöht!“

Als spezifische Therapeutika gegen die Influenzainfektion stehen Neuraminidasehemmer zur Verfügung. „Hier ist der Zeitpunkt der Ersteinahme entscheidend“,

betonte der Infektiologe. „Neuraminidasehemmer sollten, um eine optimale Wirkung zu erzielen, innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn eingenommen werden.“

„Nach der frühen Entscheidung hinsichtlich einer spezifischen Therapie der Influenza sollte nach Ablauf von ca. 48 bis 72 Stunden eine Zweitbeurteilung des Patienten erfolgen“, so Dr. Heimo Lagler, Klinische Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, UK für Innere Medizin I, MUW. Risikofaktoren für schwerwiegende Grippekomplikationen sind Alter unter 2 oder über 65 Jahren, Langzeit-ASS-Therapie bei Patienten unter 19 Jahren, Aufenthalt in Langzeitpflege- bzw. Altenheimen, Immunsuppression, Schwangerschaft bis zwei Wochen nach der Geburt, ausgeprägte Adipositas (BMI ≥ 40) und chronische Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Asthma, COPD, Dia-

Vergleich der Influenzaimpfstoffe

Ganzkeim-	Spalt-	Subunit-	Adjuvierter
Impfstoff			
			
Enthält ganze, abgetötete oder abgeschwächte Viren	Enthält nur Hämagglutinin, Neuraminidase, Nukleoprotein und Matrixprotein in wässriger Lösung	Enthält nur aufgereinigte Oberflächenantigene: Hämagglutinin und Neuraminidase in wässriger Lösung	Enthält aufgereinigtes Hämagglutinin und Neuraminidase mit Wirkverstärker MF59

Quelle: WHO-Factsheet #211, adaptiert nach Marth

Abb.: Schematische Darstellung verschiedener Impfstofftypen

betes, hämatoonkologische Erkrankungen, HIV-Infektion u.a.).

Häufige Komplikationen der Grippe sind bakterielle Infektionen wie Sinusitis, Otitis media und Pneumonie, weiters die Exazerbation von bestehenden Erkrankungen und die Dehydratation. „Das Erregerspektrum bei der sekundären, d.h. bakteriellen Pneumonie als Influenzazusatzkomplikation entspricht jenem der ambulant erworbenen Pneumonie, kurz CAP“, erläuterte Lagler.

„Wenn im Lungenröntgen ein neues Infiltrat aufgetreten ist und der Patient sich – meist nach einer kurzzeitigen klinischen Besserung – wieder verschlechtert, sollte rasch eine empirische antimikrobielle Therapie je nach Risikostratifizierung (nach CRB65) begonnen werden, die insbesondere Pneumokokken als häufigsten Erreger, weiters aber auch Staphylokokken und Haemophilus influenzae abdecken sollte“, empfahl der Infektiologe. Falls ein Erregernachweis (Blutkultur, Antigentest im Harn, PCR) gelingt, sollte die empirische antimikrobielle Therapie erregerspezifisch umgestellt werden. Details finden sich im Konsensusdokument „Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)“*.



C. Baumgärtel, Wien

Pandemieplan

„Durch die konsequente Erfassung aller reiseassoziierten Erkrankungen im Juli und August 2009 und die stationäre Aufnahme der Betroffenen ist es während der letzten Pandemie gelungen, die Ausbreitung des Virus um einige Wochen zu verzögern. Österreich lag im europäischen Vergleich der Neuerkrankungen und Komplikationen im unteren Drittel“, berichtete Dr. Christoph Baumgärtel, AGES PharmMed, Wien.

„Derzeit wird eine Neuevaluierung des Pandemieplans durchgeführt“, so Baumgärtel. Die wesentlichen Punkte, die hierbei neu bewertet werden sind: Impfung, antivirale Prophylaxe, klinische Versorgung, Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit, Hygienemaßnahmen (wie z.B. Schutzmasken), Surveillance und Diagnostik sowie verschiedene organisatorische Aspekte des Pandemiemanagements.

Informationen zur Influenzadiagnostik

Das Institut für Virologie der MUW steht Kollegen und Kolleginnen unter der Nummer 01/401 60-65517 für Fragen zur Verfügung. Eine Broschüre zur virologischen Diagnostik kann als PDF unter der Adresse www.virologie.meduniwien.ac.at → Menüpunkt „Virusdiagnostik“ → „Informationsbroschüre“ heruntergeladen werden.

Bericht:

Dr. Norbert Hasenöhr

Quelle:

Giftiger Samstag spezial „Influenza“

5. November 2011

Gesellschaft der Ärzte, Wien

*Als PDF erhältlich auf der Website der ÖGIG

unter www.oegit.eu,

Menüpunkt „Publikationen“.

inf110407

GIFTIGER DIENSTAG

Wintersemester 2011/12

Zeit: Beginn jeweils 15.30 Uhr s.t. bis ca. 16.30 Uhr
 Ort: Ärztekammer für Wien, Weihburggasse 10-12, 1010 Wien

20. Dezember

Krank durch Haustiere

Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger
 Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin
 Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien

10. Jänner

Otitis – von extern nach intern

Dr. Hermann Laferl
 4. Med. Abt. mit Infektiologie, SMZ Süd – KFJ-Spital der Stadt Wien

24. Jänner

Klinik impfpräventabler Kinderkrankheiten

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Emminger
 Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, MU Wien

30. Jänner

EUCAST – Mikrobiologie für den Kliniker

Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer
 Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin
 Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MU Wien



www.infektiologie.co.at



R. Krause, Graz

Katheterinfektionen

ZVK-assoziierte Infektionen

Zentralvenenkatheter(ZVK)-assoziierte Infektionen („Catheter-Related Infections“ = CRI) sind häufige Komplikationen von ZVK und treten mit einer Inzidenz von rund 5/1.000 Kathetertagen auf. Systemische CRI (Bakteriämien/Fungämien) werden als „Catheter-Related Bloodstream Infections“ (CRBSI) bezeichnet. Auslöser von CRI/CRBSI sind hauptsächlich grampositive Kokken wie *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken (KNS), selten gramnegative Stäbchen und (Spross-)Pilze.

Diagnostik

Lokale CRI werden klinisch diagnostiziert, ergänzend erfolgen mikrobiologische Untersuchungen (z.B. Kultur von eitrigem Sekret). CRBSI können klinisch nicht diagnostiziert werden, da die Symptome und klinischen Zeichen unspezifisch sind. Mikrobiologische CRBSI-Diagnosemethoden werden in Verfahren mit bzw. ohne ZVK-Entfernung unterteilt. Da nur rund 15% aller aus klinischem Verdacht entfernten ZVK tatsächlich Ausgangspunkt einer Bakteriämie/Fungämie sind, sollten Methoden ohne ZVK-Entfernung bevorzugt werden. Dies sind z.B. Kulturmethoden wie „Differential Time to Positivity“,* die quantitative Kultur von zentralem und peripherem Blut oder Direktfärbemethoden. Bei entfernten ZVK sollten quantitative Kulturmethoden wie z.B. nach Brun-Buisson angewendet werden. Die alleinige qualitative ZVK-Spitzenkultur ist unzureichend, da nicht zwischen Kontamination, Kolonisation und tatsächlicher CRBSI unterschieden werden kann.

Therapie

Bei CRI und CRBSI soll laut IDSA** der ZVK entfernt und eine antiinfektive Therapie eingeleitet werden. Für die Therapie eignen sich Glykopeptide

oder Daptomycin bei Vancomycin-MHK >2mg/l oder Linezolid*** zur Behandlung von Staphylokokken mit Oxacillin-Resistenz, Cephalosporine der ersten Generation oder Flucloxacillin zur Behandlung von Oxacillin-sensiblen Staphylokokken sowie Cephalosporine 3 oder 4 oder Carbapeneme oder Piperacillin/Tazobactam zur Behandlung von gramnegativen Erregern. Bei Candida-CRBSI sollen abhängig von der lokalen Epidemiologie und/oder der Resistenzlage Fluconazol oder Echinocandine oder Lipid-assoziiertes Amphotericin B verwendet werden. Die Dauer der Therapie ist abhängig vom Erreger und beträgt bei KNS 5–7 Tage, bei *S. aureus* oder *Candida* spp. 14 Tage bis über die letzte positive Blutkultur hinaus (bei septischen Absiedelungen auch länger), bei gramnegativen Stäbchen 7–14 Tage. Bei *S.-aureus*- und *Candida*-CRBSI müssen Kontrollblutkulturen abgenommen werden, um eine evtl. Persistenz der Bakteriämie/Fungämie nachzuweisen und entsprechende diagnostische (Suche nach weiteren Foci wie Endokarditis, Knocheninfektionen etc.) und therapeutische Schritte einzuleiten (Kombinationstherapien, längere Therapiedauer bei septischen Absiedelungen etc.).

In der IDSA-Guideline wird ein „guide-wire exchange“ als therapeutische Option empfohlen. Diese Maßnahme sollte

nicht durchgeführt werden, da die zugrunde liegenden Studien völlig inadäquat sind.

Lock-Therapien mit oder ohne antiinfektive Substanzen haben ein hohes Relapse-Risiko und eignen sich somit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung (Lebenserwartung aufgrund der Grundkrankheit? Risiko der ZVK-Entfernung und Neuimplantation?) bei individuellen Patienten. In rezenten Untersuchungen mit positiver Bewertung von Lock-Therapien wurden leider epidemiologische statt klinischer CRBSI-Definitionen und zu kurze Nachbeobachtungszeiträume verwendet, weshalb die Studienergebnisse für die klinische Praxis nicht verwertbar sind.

* Differenz der Zeiten bis zur Positivität der peripheren und der zentralen Blutkultur

** Infectious Diseases Society of America

*** Linezolid wird von der IDSA nicht empfohlen, obwohl es in einer Studie gleich gut wirksam war wie Vancomycin.

Literatur beim Verfasser

Bericht:

Univ.-Prof. Dr. Robert Krause
 Infektiologie, Klinische Abteilung für Pulmologie
 UK für Innere Medizin,
 Medizinische Universität Graz
 E-Mail: robert.krause@medunigraz.at
 inf110410



W. Graninger, Wien

Therapiestrategien Falscher und richtiger Umgang mit Antiinfektiva

Steigende Resistenzraten geben Anlass zur Sorge. Der Leiter der Klinischen Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin an der MUW, Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger, erläutert im Gespräch mit *JATROS Infektiologie* die Gründe für dieses Phänomen und zeigt Gegenstrategien auf.

Multiresistente Spitalskeime und allgemein steigende Resistenzraten scheinen zu den infektiologischen Hauptproblemen zu zählen. Was braucht die Infektiologie heute?

Graninger: Was wir dringend brauchen, ist ein besserer Umgang mit den vorhandenen Substanzen. Konkret bedeutet das eine konsequente Einschränkung des Gebrauchs bestimmter Breitspektrumantibiotika, und das gilt im Übrigen nicht nur für Österreich, nicht einmal nur für Europa, sondern das müsste eigentlich weltweit umgesetzt werden. Vor allem Carbapeneme und Cephalosporine der dritten Generation dürften nur mehr unter bestimmten Bedingungen abgegeben werden.

Wie kann man sich das vorstellen?

Graninger: Die Spitalsapothekendeckung dürfte diese Präparate nur mit Genehmigung des jeweils zuständigen Primars abgeben.

Und im niedergelassenen Bereich?

Graninger: Der niedergelassene Bereich ist sicher schwerer kontrollierbar. Aber man könnte eine verbesserte Diagnostik einführen, z.B. Streptokokken-Schnelltests bei Halsschmerzen als Voraussetzung für eine Antibiotikaverschreibung oder CRP-Tests als Entscheidungshilfe zur Differenzialdiagnose zwischen viralen und bakteriellen Infektionen. Wenn der Schnelltest positiv ist, kriegt der Patient ein Antibiotikum, dann aber nicht für drei, sondern für zehn Tage. Ist der Test negativ, kriegt er keines. Aber all das wird natürlich nur dann funktionieren, wenn

es dafür auch eine Honorierung seitens der Krankenkassen gibt. In anderen Ländern wurden solche Systeme erfolgreich eingerichtet.

Ist es mit derartigen Strategien wirklich möglich, Antibiotikaresistenzen langfristig in Schach zu halten?

Graninger: Natürlich! In Skandinavien, gibt es so gut wie keine oder nur minimale Resistenzraten. Negativbeispiele sind auf der anderen Seite Länder wie Spanien oder gar Griechenland, wo Resistenzraten von 70% und mehr vorkommen.

Fehlt es hier an Fortbildung?

Graninger: Es fehlt vor allem an industriunabhängiger Fortbildung. Hier wäre die Ärztekammer gefordert, bestimmte, evtl. sogar verpflichtende Fortbildungen abzuhalten. Das würde die Situation sehr verbessern.

Die Raten an Resistenzen gegen Drittgenerations-Cephalosporine sind bei Klebsiellen laut den neuesten AURES-Daten von 2009 auf 2010 um ca. 5% angestiegen ...

Graninger: Das liegt vor allem an der Verwendung von oralem Cefuroxim, Cefixim und Cefpodoxim, die nur mangelhaft resorbiert werden.

Wie liegt Österreich denn im europäischen Durchschnitt?

Graninger: Im Vergleich zu Griechenland oder Spanien natürlich sehr gut. Aber in Skandinavien oder Holland gilt Österreich als „dirty country“.

Kardinalfehler auf der Intensivstation

„Man sollte niemals müde werden, Hygienemaßnahmen, insbesondere Händehygiene, im Krankenhaus zu lehren und umzusetzen. Wir erreichen mit diesen Maßnahmen heute mehr als mit neuen Antibiotika“, betont Graninger.

„Ein weiterer, großer Fehler, der besonders auf Intensivstationen gemacht wird, betrifft mikrobiologische Befunde aus Bronchialsekret. Da werden häufig *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* oder *Candida albicans* nachgewiesen, die zu 95% aber nur Kolonisationskeime sind. Dann wird – gemäß der vollkommen falschen ‚Tarragona-Strategie‘ – mit der breitestmöglichen antiinfektiven Therapie behandelt, und anschließend wundert man sich, dass der Patient auf die Therapie nicht anspricht. Die richtige Strategie ist: Anamnese und vorherigen Antibiotikakonsum erheben, nachdenken, den wahrscheinlichsten Erreger identifizieren und gezielt behandeln. Nach Einlangen interpretierbarer mikrobiologischer Befunde kann man ggf. die Therapie erweitern. Das umgekehrte Vorgehen – Stichwort: Tarragona – führt zum immer häufigeren Auftreten multiresistenter Hospitalismuskeime wie z.B. *Acinetobacter baumannii*.“

Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte: Dr. Norbert Hasenöhr

inf110411

Nebenwirkungen von Antiinfektiva

Teil 2 – Nephrotoxizität

Einige Substanzen wie Aminoglykoside oder Vancomycin zeichnen sich durch besondere Nephrotoxizität aus. Für alle nephrotoxischen Substanzen gibt es, wenn sie bei Niereninsuffizienz gegeben werden müssen, klare Dosierungsschemata.

Die Nephrotoxizität von Antiinfektiva ist bekannt, jene der Aminoglykoside sogar gefürchtet, da diese Substanzklasse zu den Hauptrisikofaktoren eines akuten Nierenversagens zählt. Die glomeruläre Filtrationsrate nimmt auch bei gesunden Probanden mit dem Lebensalter kontinuierlich ab, sodass bei vielen Antiinfektiva eine Dosisanpassung (Dosisreduktion bzw. Verlängerung des Dosisintervalls in Abhängigkeit vom pharmakodynamischen Profil) notwendig werden kann. Hier sind Antibiotika wie die Betalaktame mit einer großen therapeutischen Breite von Vorteil. Seit geraumer Zeit gibt es zudem ausreichend viele Antiinfektiva, die in der Leber metabolisiert werden, sodass Dosisanpassungen

bei chronischer Niereninsuffizienz bzw. akutem Nierenversagen nicht notwendig sind (Tab. 1).

Nephrotoxizität kann dosisabhängig durch unterschiedliche und an unterschiedlichen Strukturen angreifende Mechanismen entstehen. Zu nennen sind vaskuläre, tubulotoxische und mechanisch-obstruktive Läsionen (z.B. Harnsteinbildung durch antiretrovirale Medikamente). Weiters können auch immunologische Effekte kausal sein (z.B. akute interstitielle Nephritis, Glomerulonephritis – Abb.).

Aminoglykoside zählen zu den Antiinfektiva mit dem größten Nephrotoxizitätspotenzial.

Inzwischen ist es gesichertes Wissen, dass Aminoglykoside bei allen Patientengruppen und in allen Indikationen – sowohl aus Gründen der Nephrotoxizität als auch der Pharmakodynamik – einmal täglich verabreicht werden sollen. Die Nephrotoxizität ist ein sättigbarer Vorgang am Glomerulum,

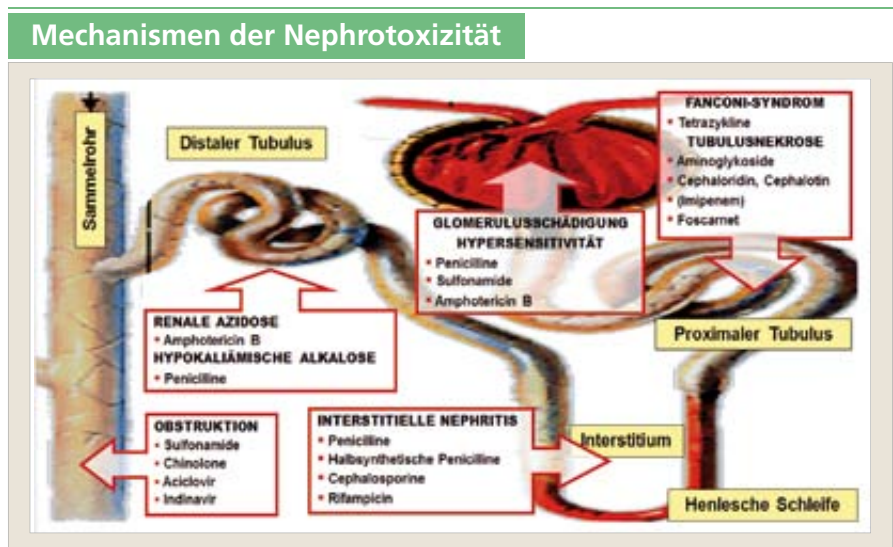


Abb.: Mechanismen der Nephrotoxizität (Quelle: Schwarz A und Perez-Canto A, Int J Clin Pharmacol Ther 1998; 36[3]: 164-167)

Antiinfektiva
Albendazol, Mebendazol
Anidulafungin ¹
Atovaquon
Azithro-, Erythro-, Josa-, Roxithromycin
Caspofungin
Ceftriaxon
Clindamycin
Doxycyclin, Minocyclin
Fusidinsäure
Linezolid
Metronidazol
Moxifloxacin
Penicillin G ²
Rifampicin
Tigecyclin
Voriconazol ³

¹ Renale Ausscheidung unter 1%, keine hepatische Metabolisierung, langsamer Zerfall unter physiologischen Bedingungen
² Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz nur bei Hochdosis (>15 Mio. Einh./Tag)
³ Gilt nur für die orale Gabe

Quelle: Thalhammer

Tab. 1: Antiinfektiva ohne Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

das sich nach acht Stunden genügend erholt, um neuerlich geschädigt werden zu können. Die Dosis der Aminoglykoside

richtet sich nach dem Alter und Gewicht des Patienten sowie nach seinem Serumkreatinin (Tab. 2).

Vancomycin hat im Gegensatz zu Teicoplanin ebenfalls ein beträchtliches nephrotoxisches Potenzial, das dosisabhängig ist und bei Intensivpatienten verstärkt zutage tritt. Der für eine ausreichende Aktivität notwendige Talspiegel liegt bei 15–20µg/ml, die Untergrenze von 10µg/ml muss unter laufender Therapie erreicht werden, um eine Resistenzbildung von *S. aureus* zu vermeiden. In Analogie zu den Aminoglykosiden gibt es für Vancomycin ebenfalls publizierte Körpergewichts- sowie Nierenfunktions-abhängige Dosierungsempfehlungen (Tab. 3).

Amphotericin B ist für zahlreiche Nebenwirkungen (Nephrotoxizität, Elektrolytstörungen, Schüttelfrost und Fieber) bekannt. Durch eine langsame parenterale Gabe über 20–24 Stunden als Dauerinfusion (Bypass) können die angeführten Nebenwirkungen signifikant reduziert und die Amphotericin-B-Dosis kann relativ problemlos bis zu 1,5mg/kg Körpergewicht gesteigert werden.

Virustatika: Bei den Virustatika sind de facto alle Therapieoptionen einer Zytomegalievirus-Infektion (Cidofovir, Foscarnet, Ganciclovir) nephrotoxisch.

Andere: Bei Niereninsuffizienz muss die Dosierung von Clarithromycin als einzigem Makrolidantibiotikum (GFR>50: 100%, GFR 50–10: 75%, GFR<10: 50%) angepasst werden.

Ceftriaxon wird sowohl über die Niere als auch über die Leber ausgeschieden, sodass bei eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig ist. Nitrofurantoin ist gemäß Fachinformation kontraindiziert bei reduzierter glomerulärer Filtrationsleistung, bei Prulifloxacin müssen Talspiegel gemessen werden.

Literatur beim Verfasser

Autor:

Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. f. Infektionen & Tropenmedizin
Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, MUW

E-Mail: florian.thalhammer@meduniwien.ac.at

inf110412

Dosierung von Aminoglykosiden

Erwachsene		Serumkreatinin (mg/dl)				
Alter (a)	Gewicht (kg)	0,7	1,3	2,0	3,5	5,0
20	60	480	320	200	120	80
	70	640	480	240	160	120
	80	640	480	240	160	120
	90	680	560	320	200	160
40	60	400	240	160	80	80
	70	560	320	200	120	120
	80	560	320	200	120	120
	90	640	400	320	200	120
60	60	320	200	120	80	80
	70	480	240	160	120	80
	80	480	320	200	120	80
	90	560	360	240	160	120
80	60	300	160	120	80	40
	70	360	200	160	80	80
	80	360	200	160	120	80
	90	480	240	200	120	80

* Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf Gentamicin, Netilmicin und Tobramycin
Quelle: Thalhammer F: Antibiotika & Antiinfektiva. 5. erweiterte Auflage

Tab. 2

Dosierung von Vancomycin

	<ul style="list-style-type: none"> • Anfangsdosis: 20mg/kg (gerundet auf 250mg-Schritt) • Erhaltungsdosis nach unten stehendem Schema • Ziel-Talspiegel = 15–20µg/ml 											
Kreatinin-Clearance (ml/min)	Gewicht (kg)											
	50–59		60–69		70–79		80–89		90–99		≥100	
	mg	alle (h)	mg	alle (h)	mg	alle (h)	mg	alle (h)	mg	alle (h)	mg	alle (h)
<10	Nächste Dosis geben, wenn Serumkonzentration ≤20µg/ml											
10–19	750	48	1.000	48	1.000	48	1.250	48	1.250	48	1.500	48
20–29	500	24	750	24	1.000	36	1.250	36	1.250	36	1.250	36
30–39	750	24	750	24	1.000	24	1.250	24	1.250	24	1.250	24
40–49	750	18	750	18	1.000	18	1.250	18	1.250	18	1.250	18
50–59	750	18	1.000	18	1.000	18	1.250	18	1.250	18	1.500	18
60–69	750	12	750	12	1.000	12	1.000	12	1.250	12	1.250	12
70–79	750	12	1.000	12	1.000	12	1.250	12	1.250	12	1.500	12
80–89	750	12	1.000	12	1.250	12	1.250	12	1.500	12	1.500	12
90–99	1.000	12	1.000	12	1.250	12	1.500	12	1.500	12	1.500	12
≥100	1.000	12	1.250	12	1.250	12	1.500	12	1.500	12	1.750	12

Quelle: UpToDate 19. 2., zuletzt aufgerufen 2011/11/08

Tab. 3

Chinolone

Moxifloxacin protektiv bei CAP-Risikopatienten

Eine Studie aus dem deutschen CAPNETZ zeigt, dass eine Monotherapie mit dem Viertgenerationschinolon Moxifloxacin genauso gut ist wie eine Mono- oder eine Kombinationstherapie mit einem Beta-laktam. Darüber hinaus ist bei höherem Risiko nach dem CRB65-Score Moxifloxacin mit einer höheren Überlebensrate assoziiert als eine Betalaktam-Monotherapie.

Das CAPNETZ ist eine auf Deutschland bezogene, prospektive, multizentrische Studie, mit der eine Datenbank zur ambulant erworbenen Pneumonie („community-acquired pneumonia“, CAP) erstellt wird. Diese Beobachtungsdaten wurden nun dazu verwendet, einen Vergleich zwischen drei bei CAP häufig verwendeten Antibiotikaregimen zu erstellen: Moxifloxacin-Monotherapie, Betalaktam-Monotherapie und Betalaktam-Kombinationstherapie (Kombinationspartner waren Makrolide oder Chinolone).

Einschlusskriterien

Patienten, deren Daten in das CAPNETZ aufgenommen werden, müssen mindestens 18 Jahre alt sein, ein neues Infiltrat im Thoraxröntgen und weiters mindestens eines der folgenden Kriterien aufweisen: Fieber $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ in der Anamnese, Husten, purulentes Sputum oder fokale pathologische Auskultationsbefunde. Nicht in die Datenbank aufgenommen werden Patienten, die innerhalb der letzten 28 Tage stationär aufgenommen waren, schwer immunkompromittiert sind oder eine aktive Tuberkulose aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst Daten von 4.251 wegen CAP hospitalisierten Patienten evaluiert, von denen

160 wegen fehlender Informationen zur antimikrobiellen Therapie wieder ausgeschlossen wurden. Somit standen die Daten von 4.091 Patienten (mittleres Alter 64,4 Jahre, 59,5% männlich) für die Auswertung zur Verfügung.

Ergebnisse

365 Patienten erhielten eine Moxifloxacin-Monotherapie, 1.703 Patienten eine Betalaktam-Monotherapie. In letzterer Gruppe erhielten 1.188 Patienten Penicilline, 490 Cephalosporine und 25 Carbapeneme. Die Zuordnung der Patienten unter Monotherapie in die CRB65-Risikoklassen war: 31,5% Klasse 0, 35,6% Klasse 1, 15,9% Klasse 2, 2,2% Klasse 3 und 0,3% Klasse 4 (je höher die

Klasse, desto höher das Mortalitätsrisiko). 330 Patienten starben innerhalb von sechs Monaten. Nach Korrektur hinsichtlich verschiedener Einflussfaktoren zeigte sich unter Moxifloxacin-Monotherapie in der Multivarianzanalyse eine höhere Überlebensrate als unter Betalaktam-Monotherapie (HR für Moxifloxacin: 0,57). Bezogen auf die CRB65-Risikoklassen stellte sich heraus, dass dieser Unterschied nicht für die Klasse 0 galt, jedoch mit steigendem Risiko immer ausgeprägter wurde (HR: 0,60; $p=0,027$). Auch hinsichtlich des Mortalitätsrisikos zeigte sich für die beiden Monotherapie-regime in CRB65-Klasse 0 kein Unterschied, während für die Klassen 1 bis 3 ein nach Schweregrad ansteigender Vorteil für Moxifloxacin gegenüber Betalaktam festzustellen war (Abb.). Weiters war die Moxifloxacin-Monotherapie auch der Betalaktam-Kombinationstherapie nicht unterlegen.

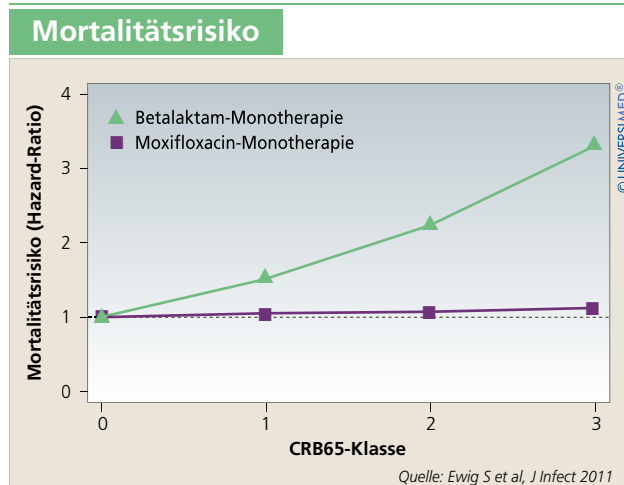


Abb.: Mortalitätsrisiko unter Monotherapie nach CRB65

Bericht:
Dr. Norbert Hasenöhr

Quelle:
Ewig S et al: Moxifloxacin monotherapy versus betalactam mono- or combination therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. J Infect 2011; 62(3): 218-225

inf110414

Publikationen

Was wurde aus den Abstracts?

Vielen – vor allem auch jüngeren – österreichischen Infektiologinnen und Infektiologen ist es in den letzten Jahren gelungen, ihre Arbeiten in internationalen Top-Journals zu publizieren. Sehr häufig wurden diese Arbeiten jedoch zunächst als Abstracts auf dem Österreichischen Infektionskongress vorgestellt.

Während des 5. Österreichischen Infektionskongresses 2011 ging man der spannenden Frage nach, was aus den Abstracts wurde, die auf den vorangegangenen vier Infektionskongressen vorgestellt worden waren. Die Bilanz ist erfreulich und kann sich sehen lassen. Forscherinnen und Forscher der MUG, MUI und MUW sowie des „Center for Molecular Medicine“ der Österreichischen Akademie der Wissenschaften konnten – zum Teil in Kooperation mit internationalen Forschergruppen – ihre Arbeiten in renommierten Journals veröffentlichen. Dazu gehörten: „Journal of Clinical Microbiology“, „Cellular Microbiology“, „The Journal of Immunology“, „Blood“, „Clinical Infectious Diseases“, „Journal of Infection“, „Journal of Antimicrobial Chemotherapy“, „Journal of Neuroinflammation“, „American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine“ und „Journal of the American Geriatric Society“. „Wir können stolz auf diese Bilanz sein, die zeigt, dass die österreichische infektiologische Forschung sehr lebendig und international vernetzt ist“, freut sich der Innsbrucker Infektiologe und zukünftige ÖGIT-Präsident Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, der diese Publikationen während des Infektionskongresses 2011 auf einem eigenen Symposium vorstellte.

Bericht:
 Dr. Norbert Hasenöhl
 inf110415

Klebsiella oxytoca macht keine nicht-hämorrhagische Kolitis

Als Beispiel präsentieren wir im Folgenden die Studie einer Arbeitsgruppe der MUG, die als Abstract am 2. Österreichischen Infektionskongress 2008 vorgestellt und im November desselben Jahres in „Clinical Infectious Diseases“ publiziert wurde.* Die Fragestellung, der in dieser Studie nachgegangen wurde, war, ob *Klebsiella oxytoca*, die kurz zuvor als ein Erreger der hämorrhagischen Antibiotika-assoziierten Kolitis identifiziert worden war, auch für die nicht-hämorrhagische Antibiotika-assoziierte Kolitis verantwortlich ist und ob es daher zu fordern ist, solche Patienten auf Infektion mit *K. oxytoca* zu testen. Dazu wurden 371 konsekutive Patienten rekrutiert und in vier Gruppen geteilt: Gruppe 1 (n=107) hatte Antibiotika erhalten und Diarrhö bekommen, Gruppe 2 (n=93) hatte zumindest drei Tage lang Antibiotika erhalten, aber keine Diarrhö entwickelt, Gruppe 3 (n=60) hatte keine Antibiotika erhalten, aber akute Diarrhö bekommen, und Gruppe 4 (n=111) hatte weder Antibiotika erhalten noch Diarrhö entwickelt. Patienten, die wegen einer vermuteten akuten bakteriellen Diarrhö (ausgelöst durch Salmonellen, Shigellen, *Campylobacter* oder *Yersinien*) antibiotisch behandelt wurden,

waren ausgeschlossen, desgleichen Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, Laktoseintoleranz, hämatoonkologischen Erkrankungen, ICU-Aufenthalt innerhalb der letzten 30 Tage sowie Bauchoperation oder Chemotherapie innerhalb der letzten zwei Monate.

Alle Patienten gaben Stuhlproben ab, die auf *K. oxytoca* untersucht wurden. In den Stuhlproben von 15 Patienten wurde der Keim identifiziert, wobei sechs der 15 isolierten Stämme ein Toxin produzierten. Keiner dieser 15 Patienten hatte eine nicht-hämorrhagische Antibiotika-assoziierte Kolitis, und es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung von *K. oxytoca* zwischen den vier Gruppen.

Die Forscher schließen daraus, dass *Klebsiella oxytoca* nicht der Erreger der nicht-hämorrhagischen Antibiotika-assoziierten Kolitis ist. Das hat insofern praktische Konsequenz, als nach diesem Erreger daher nur bei hämorrhagischer Antibiotika-assoziiierter Kolitis gesucht werden muss.

nh

* Zollner-Schwetz I et al: Role of *Klebsiella oxytoca* in antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2008; 47(9): e74-78

Infektionsrisiko als Nebenwirkung

Konsensus: Tuberkulose und Biologika

Erstmals in Österreich ist es gelungen, einen Konsensus zum Tuberkuloserisiko der Therapie mit Biologika unter Mitwirkung von nicht weniger als vier Fachgesellschaften zu erstellen. Darin wurde – auch das ein Novum für Österreich – ein klarer Algorithmus zur diagnostischen Abklärung hinsichtlich Tbc vor Einleitung einer Biologikatherapie definiert und klare Empfehlungen zu Art und Dauer einer Präventivtherapie gegeben.

Im März 2011 ist es gelungen, ein Konsensusstatement zu publizieren, das in mehr als einer Hinsicht eine Sonderstellung einnimmt. Zum einen ist das Papier unter der Patronanz von nicht weniger als vier österreichischen Fachgesellschaften erschienen. Beteiligt waren die „Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation“ (ÖGR), die „Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie“ (ÖGDV), die „Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie“ (ÖGGH) und die ÖGIT (damals noch „Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten“ – ÖGI).

Das zweite bemerkenswerte Faktum besteht darin, dass es sich beim Thema dieses Konsensus nicht um eine Indikation, sondern um eine Nebenwirkung handelt: um das erhöhte Tuberkuloserisiko bei Therapien mit (manchen) Biologika.

1. Epidemiologie und Verlauf

In Österreich wurden im Jahr 2009 444 bestätigte Fälle von Tuberkulose (Tbc) registriert, dazu 76 wahrscheinliche und 180 mögliche. Die Inzidenzrate liegt bei 8,36/100.000 Einwohner/Jahr. Ein beträchtlicher Teil der Tbc-Fälle in Österreich ist importiert, d.h. er betrifft Personen, die kürzer als drei Jahre in Österreich leben. Menschen, die länger als drei Jahre in Österreich leben,

haben keine höhere Tbc-Inzidenzrate als in Österreich geborene Menschen. Zudem ist die Tbc-Inzidenz in der Altersgruppe ab 65 Jahren bei Österreichern erheblich höher als bei Nicht-österreichern.

Für eine Ansteckung ist eine Exposition (Aufenthalt im geschlossenen Raum mit einem Patienten mit offener Lungen-Tbc) über mindestens acht Stunden erforderlich. Nach Primärinfektion entwickelt sich eine latente Tbc. Etwa 5% der davon Betroffenen entwickeln über die nächsten zwei Jahre eine Tbc-Exazerbation, weitere 5% irgendwann im Lauf des Lebens.

2. Biologika – Wirkmechanismen

Unter TNF- α -Blockern ist die Progressionsrate zur Tbc-Exazerbation um mindestens den Faktor 1,5 bis 4 höher. Das liegt daran, dass TNF- α bei der Aufrechterhaltung der für Tbc typischen epithelialen Granulome eine wesentliche Rolle spielt. Wird TNF- α blockiert, so kommt es zur Desintegration dieser Granulome, was zu einer Tbc-Reaktivierung führen kann.

Unter dem Terminus „Biologika“ wird eine Fülle verschiedener Arzneimittel aus Blut und Blutprodukten, Allergenen, Impfstoffen, Zellen, Nukleinsäuren und rekombinanten Proteinen zusammengefasst. Im Rahmen des vorliegenden Kon-

sensusstatements wurde der Begriff, dem allgemeinen Gebrauch entsprechend, für rekombinante Proteine zur Behandlung v.a. chronisch-entzündlicher Erkrankungen verwendet.

Die Wirkmechanismen von Biologika sind vielfältig. Allein im Bereich der Behandlung von rheumatoider Arthritis sind heute neben TNF- α -Blockern auch IL-6-Blocker, Anti-B- und Anti-T-Zelltherapien in Verwendung.

Einen Überblick über die Zielstrukturen und Indikationen sowie das Infektionsrisiko unter den wichtigsten heute verwendeten Biologika gibt Abbildung 1.

3. Tbc-Risiko unter Biologika

Daten zum Tbc-Risiko unter Biologika liegen vor allem für die schon länger auf dem Markt befindlichen TNF- α -Blocker Infliximab, Adalimumab und Etanercept vor. Daten aus einem französischen Register zeigten eine standardisierte Tbc-Inzidenzrate von 12,2 für alle TNF- α -Blocker (1 wäre der Wert für die Normalbevölkerung), aus Tbc-Hochrisikoländern werden jedoch noch wesentlich höhere Inzidenzraten gemeldet.

Der Grund, warum für neuere TNF- α -Blocker sowie für die meisten anderen Biologika wenige konkrete Daten zum Tbc-Risiko vorliegen, besteht einfach darin, dass Patienten mit aktiver oder latenter Tbc aus den diesbezüglichen

Infektionsspektrum unter Biologika

	Zielstruktur	Indikation*	Mit schweren Infektionen assoziiert							Infektionsrisiko		
			BAK	TBC	MOTT	VIR	PML	PILZ	PAR	ERHÖHT	EHER	MÖGLICH
Abatacept	CD80/86	RA, PJI										
Abciximab	GPIIb/IIIa-R	PCI, instab. AP										
Adalimumab	TNF-α	RA, PJI, PA, AS, MC, P										
Alemtuzumab	CD52	B-CLL										
Anakinra	IL-1	RA										
Basiliximab	CD25 (IL-2-R)	Immunsuppr. n. NTX										
Bevacizumab	VEGF	mCRC, mMC, NSCLC, f/mNC										
Certolizumab	TNF-α	RA										
Cetuximab	EGFR	Best. Formen d. mCRC										
Daclizumab	IL-2-R	Immunsuppr. n. NTX										
Denosumab	RANKL	pmOP, PC**										
Etanercept	TNF-α	RA, PJI, PA, AS, PP***										
Golimumab	TNF-α	RA, PA, AS										
Ibiritumomab	CD20	FL, best. Formen d. NHL-B										
Infliximab	TNF-α	RA, MC***, CU, AS, PA, PP										
Muromonab****	CD3	Immunsuppr. n. Organtransplant.										
Natalizumab	α4β1-Integrin	Hochaktive RRMS										
Omalizumab	IgE	IgE-vermitteltes Asthma bronch.										
Palivizumab	RSV-F-Protein	Präv. d. RSV-Inf. b. Kindern										
Panitumumab	EGFR	Best. Formen d. mCRC										
Rilonacept	IL-1	CAPS										
Rituximab	CD20	NHL, CLL, RA										
Tocilizumab	IL-6	RA										
Trastuzumab	HER-2	mMC, fMC, mGC										
Ustekinumab	IL-12, IL-23	PP										

Biologika, die zurzeit in der EU nicht zugelassen sind, werden in dieser Aufstellung nicht berücksichtigt.
 *) Die Indikation vieler der hier angeführten Biologika besteht in Kombination mit anderen Medikamenten, die hier der Übersichtlichkeit halber nicht extra aufgeführt sind. Siehe die jeweilige Fachinformation.
 **) Knochenbruch im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko
 ***) Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen
 ****) In Österreich nicht zugelassen, jedoch in anderen europäischen Ländern

Legende:
 RA: Rheumatoide Arthritis
 PJI: Polyartikuläre Juvenile Idiopathische Arthritis
 PCI: Perkutane Koronarintervention
 AP: Angina pectoris
 PA: Psoriasis-Arthritis
 AS: Ankylosierende Spondylitis
 MC: Morbus Crohn
 P: Psoriasis
 B-CLL: Chronisch-lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ
 NTX: Nierentransplantation
 mCRC: metastasiertes Kolorektalkarzinom
 mMC: metastasiertes Mammakarzinom
 NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchuskarzinom
 f/mNC: fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Nierenzellkarzinom
 PC: Prostatakarzinom
 pmOP: postmenopausale Osteoporose
 PP: Plaque-Psoriasis
 FL: Follikuläres Lymphom
 NHL-B: Non-Hodgkin-Lymphom vom B-Zell-Typ
 CU: Colitis ulcerosa
 RM: Schubförmig-Remittierend verlaufende Multiple Sklerose
 RSV: Respiratory Syncytial Virus
 CAPS: Cryopyrin-Assoziierte Periodische (Fieber-)Syndrome
 NHL: Non-Hodgkin-Lymphom
 CLL: Chronisch-lymphatische Leukämie
 fMC: frühes Mammakarzinom
 mGC: metastasiertes Magenkarzinom
 BAK: Bakteriell
 TB: Tuberkulose
 MOTT: Nicht-Tuberkulöse-Mykobakterien (Mycobacteria Other Than Tuberculosis)
 VIR: Viral
 PML: Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
 PILZ: Pilze
 PAR: Parasiten

Abb. 1: Infektionsspektrum unter Biologika (Quelle: Konsensusstatement „Tuberkulose & Biologika“, Suppl. zur Österreichischen Ärztezeitung, Medical Dialogue, März 2011)

Algorithmus zur Tbc-Abklärung vor Biologikatherapie

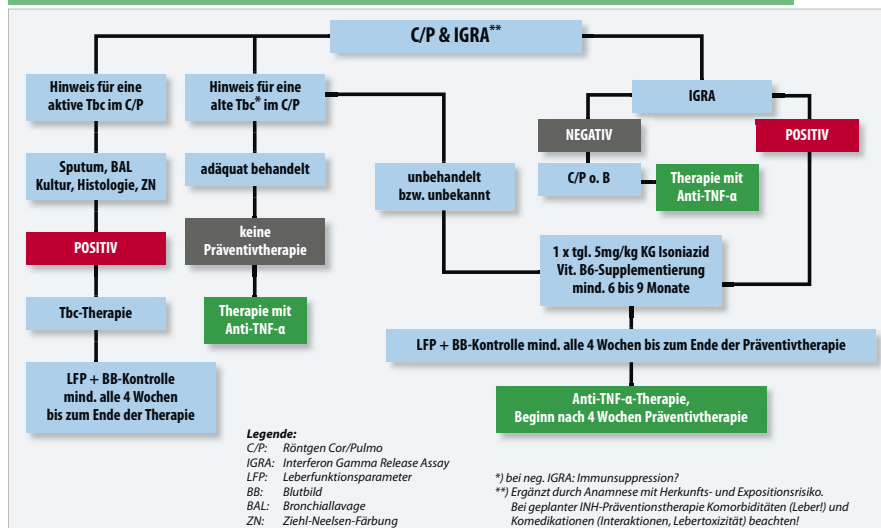


Abb. 2: Algorithmus zur Tbc-Abklärung vor Biologikatherapie (Quelle: Konsensusstatement „Tuberkulose & Biologika“, Suppl. zur Österreichischen Ärztezeitung, Medical Dialogue, März 2011)

Studien ausgeschlossen oder präventiv behandelt wurden.

Bis zum Vorliegen neuer Daten gilt, dass vor Beginn jeder Biologikatherapie ein Screening auf Vorliegen einer Tbc zu erfolgen hat. Registerdaten aus Spanien zeigen, dass sich das Tbc-Risiko durch konsequentes Screening erheblich senken lässt bzw. dass es dann, wenn Screeningmaßnahmen nicht durchgeführt werden, siebenmal so hoch ist.

4. Diagnostik

Für Erwachsene ist die Standard-Diagnosemethode heute der „Interferon Gamma Release Assay“ (IGRA) – derzeit sind zwei derartige Testsysteme auf dem Markt. Der Mendel-Mantoux-Test (MMT) ist demgegenüber in den Hintergrund getreten. Er hat vor allem noch bei Kindern (die heute nicht mehr BCG-geimpft werden) und bei Personen einen Stellenwert, bei denen trotz technisch richtigen Vorgehens der IGRA kein konklusives Ergebnis liefert.

Getestet werden sollte dann, wenn eine Therapie mit einem Biologikum bevorsteht bzw. wahrscheinlich ist. Ein früherer Test ist nicht zielführend, da der Patient in der Zeit bis zur Einleitung einer Biologikatherapie mit Tbc-Erregern Kontakt gehabt haben könnte.

Der Test ist zudem nur ein Teil einer Gesamtbeurteilung, die auch Anamnese, geografische Herkunft, Klinik und Thoraxröntgen einbeziehen muss. Einen – hier für Österreich erstmals definierten – Algorithmus zur diagnostischen Abklärung vor Biologikatherapie zeigt Abbildung 2.

5. Präventivtherapie – wann?

Besteht der Verdacht auf eine aktive Tbc, so sind zumindest TNF-α-Blocker zunächst kontraindiziert, und die Tbc-Behandlung muss nach dem üblichen Schema durchgeführt werden. Selbst bei hoher Dringlichkeit der TNF-α-Blocker-Behandlung muss zumindest die Intensivphase der Anti-Tbc-Therapie (mindestens Dreierkombination über mindestens zwei Monate) abgewartet werden. Ist anamnestisch eine Tbc bekannt, die lege artis (und dokumentiert) ausbehandelt wurde, so ist keine Präventivtherapie erforderlich.

Ist eine Tbc anamnestisch bekannt, aber keine lege artis durchgeführte Therapie dokumentiert, so muss abgeklärt werden (Thorax-CT, Sputumfärbung nach ZN, Kultur). Wird eine aktive Tbc gefunden, wird nach üblichem Schema behandelt (siehe oben), andernfalls ist eine Präventivtherapie indiziert.

Ist das Thoraxröntgen normal und kein anamnestischer Hinweis auf Tbc bekannt, so sollte bei positivem Test (IGRA oder MMT) eine Präventivtherapie verabreicht werden, andernfalls nicht.

Aus pragmatischen Gründen (z.B. Zuordenbarkeit von Nebenwirkungen) sollte auch im Fall einer Präventivtherapie vier

Wochen gewartet werden, bevor eine Biologikatherapie begonnen wird.

Die Präventivtherapie ist zumeist eine Monotherapie mit Isoniazid (INH; 1x tägl. 300mg über 9 Monate). Als Alternative kommt Rifampicin (RIF; 1x tägl. 400mg) infrage.

6. Toxizität der Präventivtherapie

Das Nebenwirkungsspektrum von Tuberkulostatika umfasst unter anderem Hepatotoxizität, gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitmangel, Exantheme, Neuropathien und Neuritiden (Optikusneuropathie),

Arthralgien und Flush-Syndrome. In der Praxis ist die limitierende Nebenwirkung zumeist die Lebertoxizität.

Bericht: Dr. Norbert Hasenöhrl

Quelle:

Konsensusstatement

„Tuberkulose & Biologika“

Suppl. zur Österreichischen Ärztezeitung

Medical Dialogue, März 2011

Herunterzuladen als PDF unter

www.oegit.eu, Menüpunkt „Publikationen“

inf110416

OEGIT Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

6. ÖSTERREICHISCHER INFEKTIONSKONGRESS

ERREGERSPEZIFISCHE DIAGNOSTIK & THERAPIE
18. bis 21. April 2012 | Brandlhof | Saalfelden

Gastrointestinale Infektionen

Infektionen im Darmtrakt in Zusammenhang mit CED



C. Högenauer, Graz

Die Differenzialdiagnose von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und intestinalen Infektionen erweist sich manchmal als schwierig. Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer, Medizinische Universität Graz, erläuterte im Rahmen des „Trainings Gastroenterologie 2011“ die Schwierigkeiten bei der Diagnose der intestinalen Tuberkulose und der enteralen Yersiniose. Außerdem berichtete er über die Problematik der Superinfektionen bei Patienten mit CED.

Zu Beginn einer CED kann das endoskopische und histologische Bild ähnlich wirken wie bei einer bakteriellen Infektion. Die Unterscheidung zwischen Morbus Crohn, enteraler Yersiniose und intestinaler Tuberkulose erweist sich als schwierig, da Befunde wie Illeumbefall und Lymphadenopathie bei enteraler Yersiniose bzw. Ileozökalbefall und Granulome bei der intestinalen Tuberkulose auch bei Morbus Crohn zu finden sind.

Intestinale Tuberkulose

Etwa 20% der Patienten mit Tbc leiden an einer extrapulmonalen Erkrankung, in 6% der Fälle ist der Gastrointestinaltrakt befallen. Manifestationen treten im Ileum (>50%), in der Ileozökalregion (>50%), im Kolon und Jejunum auf, weiters treten Lymphknoten- und Peritonealbefall (Aszites) auf. Studien zeigen, dass die richtige Diagnose in weniger als 50% der Fälle vor einer Operation gestellt wird. Infolge der ähnlichen Symptome sowie der ähnlichen endoskopischen und histopathologischen Befunde kommt es manchmal zur Fehldiagnose eines Morbus Crohn. Das Thoraxröntgen ist bei der intestinalen Tuberkulose häufig normal, auch die typische Histologie fehlt häufig. Der Nachweis der Mykobakterien im Darm ist oft falsch-negativ. Zur Differenzialdiagnose

zu Morbus Crohn erklärte Högenauer, dass bei der Tuberkulose der Illeumbefall eher kurzstreckig ist, die Zahl der Granulome ist deutlich höher und die Stuhlkultur kann positiv sein. Als neue Methode wurde der Quantiferontest genannt, die Sensitivität ist vergleichbar mit dem Tuberkulose-Hauttest (bei der Tuberkulose in 30% der Fälle ein falsch-negatives Ergebnis, bei Morbus-Crohn-Patienten dafür bei 10–16% falsch-positive Resultate; Kim BJ et al, Inflamm Bowel Dis 2011; Vol. 17).

Enterale Yersiniose

Enterale Yersiniosen manifestieren sich beim Menschen als Enteritis, terminale Ileitis, mesenterielle Lymphadenopathie und als Septikämie mit Abszessen. Wichtigste extraintestinale Folgeerkrankung ist die reaktive Arthritis. Diese Infektionen sind sehr selten, im Jahr 2010 betrug die Inzidenz in Österreich 1,4 Infektionen pro 100.000 Einwohner. Die höchste altersspezifische Inzidenz war bei Kleinkindern im Alter von 1–4 Jahren zu beobachten. Diagnostiziert wird diese Erkrankung mittels einer Kultur – Yersinien sind jedoch empfindlich, die Stuhlkultur ist häufig auch falsch-negativ – oder einer Serologie, welche aber ebenfalls keine sehr zuverlässige Nachweismethode ist.

Superinfektionen

Superinfektionen bei CED sind mit einem schweren Verlauf assoziiert und sprechen teilweise nicht auf eine antiinfektiöse Therapie an. Högenauer gab an, dass man nicht immer ganz genau weiß, wie die Infektionen zu interpretieren sind. Vor allem Clostridium difficile und das Zytomegalievirus (CMV) spielen dabei eine wichtige Rolle. Als neue Behandlungsmöglichkeiten von Superinfektionen nannte Högenauer hier das Antibiotikum Fidaxomicin, das kurz vor der Zulassung steht, sowie monoklonale Antikörper gegen C.-difficile-Toxin A und -Toxin B und die sogenannte Stuhltransplantation. Dabei handelt es sich um die Gabe von frischem Stuhl einer gesunden Darmflora, wodurch eine 90–100%ige Erfolgsrate zu erzielen ist.

Bericht:
Mag. Patricia Scheucher

Quelle:
„Infektionen im Gastrointestinaltrakt“,
Vortrag von
Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer
im Rahmen von „Training Gastroenterologie“,
14. Oktober 2011, Wien
inf110419



P. Ferenci, Wien

Virushepatitis C

Jüngste Therapieerfolge

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat in den letzten 25 Jahren erstaunliche Fortschritte gemacht. Die Zulassung zweier direkt antiviraler Substanzen (DAA) hat eine weitere Verbesserung der Therapieraten bei Patienten mit Genotyp 1 gebracht.

Therapie für bisher unbehandelte Patienten

Für die Zulassung wurden 2 Phase-III-Studien mit Telaprevir (Incivo[®], Janssen) und eine mit Boceprevir (Victrelis[®], MSD) durchgeführt (Tab. 1, Tab. 3, Abb. 2a und 2b).

Telaprevir

In der ADVANCE-Studie wurde Telaprevir in Kombination mit Peginterferon/Ribavirin (PEG/RBV) 8 oder 12 Wochen lang gegeben, gefolgt von weiteren 12–16 Wochen PEG/RBV, die Gesamttherapiedauer betrug somit 24 Wochen. Bei Patienten mit eRVR (HCV-RNA nach Woche 4 und/oder 12 Wochen nicht nachweisbar) wurde die Therapie nach 24 Wochen beendet, bei Patienten ohne eRVR für weitere 24 Wochen mit PEG/RBV verabreicht (Gesamttherapiedauer 48 Wochen). In der anderen Phase-III-Studie (ILLUMINATE) brachte eine Verlängerung der Therapiedauer auf 48 Wochen keinen zusätzlichen Benefit. Allerdings wurde in einer der Phase-II-Studien (PROVE 2) eine Gruppe bereits

nach 12 Wochen Tripletherapie beendet, die Heilungsraten waren nicht unterschiedlich zur 24-Wochen-Gruppe.

Boceprevir

Für Boceprevir wurde nur eine Phase-III-Studie durchgeführt (SPRINT-2). Alle Patienten erhielten zunächst PEG/RBV für 4 Wochen („Lead-in“), danach wurden sie in 3 Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt Boceprevir+PEG/RBV für 44 Wochen (Gesamttherapiedauer: 48 Wochen), bei der zweiten Gruppe konnte bei Patienten mit eRVR (HCV-RNA nach Woche 8 und 24 Wochen nicht nachweisbar) die Therapie nach 28 Wochen beendet werden. Wie zu erwarten, hatten Patienten, die nach 4 Wochen bereits negativ waren (RVR), auch unter der Standardtherapie gleich hohe Ansprechraten wie jene, die ab Woche 4 eine Tripletherapie bekamen.

Therapieversager auf Vortherapie mit PEG/RBV

Durch die derzeitige Standardtherapie mit PEG/RBV kann etwa die Hälfte der

Patienten mit Genotyp 1 geheilt werden. Es gibt mehrere Ursachen für ein Therapieversagen: Entweder war die Therapie zu kurz, die Medikamenteneinnahme ungenügend oder der Patient ist Interferonresistent (z.B. Träger des IL28B-SNP-T-Allels). Im Prinzip gibt es 3 verschiedene Arten von Nonresponse auf eine Therapie mit Peginterferon/Ribavirin (Tab. 2). In der Nonresponderstudie mit Telaprevir (REALIZE) wurde das Ansprechen auf die Vortherapie erhoben, und die Patienten wurden entsprechend ausgewertet. Außerdem erhielt eine Gruppe ein 4-wöchiges „Lead-in“ mit PEG/RBV. Alle Patienten erhielten TPV für 12 Wochen und wurden insgesamt 48 Wochen lang behandelt. In der Studie mit Boceprevir (RESPOND-2) wurden die Patienten entweder als Relapser oder als Nonresponder gemäß dem Ansprechen auf die „Lead-in“-Periode (< oder >1log Abfall) klassifiziert. Die Therapiedauer war 36 (Patienten mit eRVR) oder 48 Wochen (gleiches Design wie die SPRINT-2-Studie). Die SVR-Raten sind in Abb. 1 gemäß Vortherapie und Fibrosegrad zusammengefasst.

Phase-III-Studien mit DAA

	% mit eRVR*	Gesamt-SVR %**	% SVR bei eRVR	% SVR bei Kontrollen
TPV Advance	58	75	83–89	44
TPV Illuminate	67	72	92 (24 Wo)	
88 (48 Wo)	–			
BOC Sprint 2	44,6	66	96,9	38

Tab. 1: Phase-III-Studien mit DAA bei bisher unbehandelten Patienten

Arten von Nonresponse

Relapser: Patient zu Therapieende HCV-RNA-negativ, wird danach wieder positiv
Partieller Responder: Patient hat zu Woche 12 einen Abfall der HCV-RNA >2log, wird aber nie HCV-RNA-negativ
Nullresponder: Patient hat zu Woche 12 einen Abfall der HCV-RNA <2log

Tab. 2

Zwischenresümee

1. Die Tripletherapie verbessert die Heilungsdaten bei allen untersuchten Patientenkollektiven.
2. Am meisten profitieren Relapser von der Tripletherapie.
3. Bei bisher unbehandelten Patienten mit RVR (HCV-RNA nach 4 Wochen Therapie mit PEG/RBV nicht nachweisbar, in Österreich ca. 25% der Patienten) bringt die Tripletherapie keinen zusätzlichen Benefit.
4. Nullresponder mit Leberzirrhose sprechen kaum auf eine Tripletherapie an, insgesamt ist die Erfahrung bei Zirrhose sehr limitiert.
5. Zirka ein Drittel der Nullresponder ohne Zirrhose spricht auf die Therapie an, wobei das Risiko der Entwicklung von resistenten Virusstämmen gegeben ist.

Neue Probleme bei der Tripletherapie

DAA-resistente Virusmutanten

Eine der gefürchteten Folgen von Medikamenten, die die virale Replikation

Unterschiede zwischen Telaprevir und Boceprevir

Parameter	TVR	BOC
Peginterferon/Ribavirin(PR)-„Lead-in“?	Nein	Ja: 4 Wochen
Peg-IFN-alfa	2a	2b
PI-Dosierung der Proteasehemmer	750mg alle 8 Stunden mit einer Mahlzeit	800mg alle 8 Stunden
Therapiedauer	8–12 Wochen + PR, gefolgt von 12–40 Wochen PR	24–44 Wochen + PR (+4 Wochen „Lead-in“)
Therapieverkürzung möglich, wenn:	HCV-RNA in Woche 4–12 nicht nachweisbar	HCV-RNA in Woche 8–24 nicht nachweisbar
% der Patienten mit Therapieverkürzung	58 (24 Wochen)	44 (28 Wochen)
SVR, %	69–75	63–66
Relaps, %	9	9
Nebenwirkungen	Hautausschläge, Anämie, Juckreiz, Nausea	Anämie, Dysgeusie

Tab. 3

hemmen, ist das Auftreten von Virusresistenzen. Bei DAA ist die Diskussion über die Entstehung und klinische Bedeutung dieser Mutanten nicht abgeschlossen. Testungen von Virusklonen vor der Therapie zeigen, dass Virusmutanten bereits vor der Gabe von DAA bei einigen Fällen nachweisbar sind. Eine verminderte Interferonsensitivität (z.B. IL28B T/T) oder

eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme begünstigen die Entstehung und Vermehrung solcher Mutanten. Langzeitdaten zeigen aber, dass nach einigen Monaten die Virusmutanten verschwinden (oder nicht mehr nachweisbar sind) und daher eine Gabe von DAA der 2. Generation nicht beeinflussen. Um das Auftreten von Mutanten frühzeitig zu verhin-

Resultate der Retherapiestudien gemäß Vorthherapie und Fibrosegrad

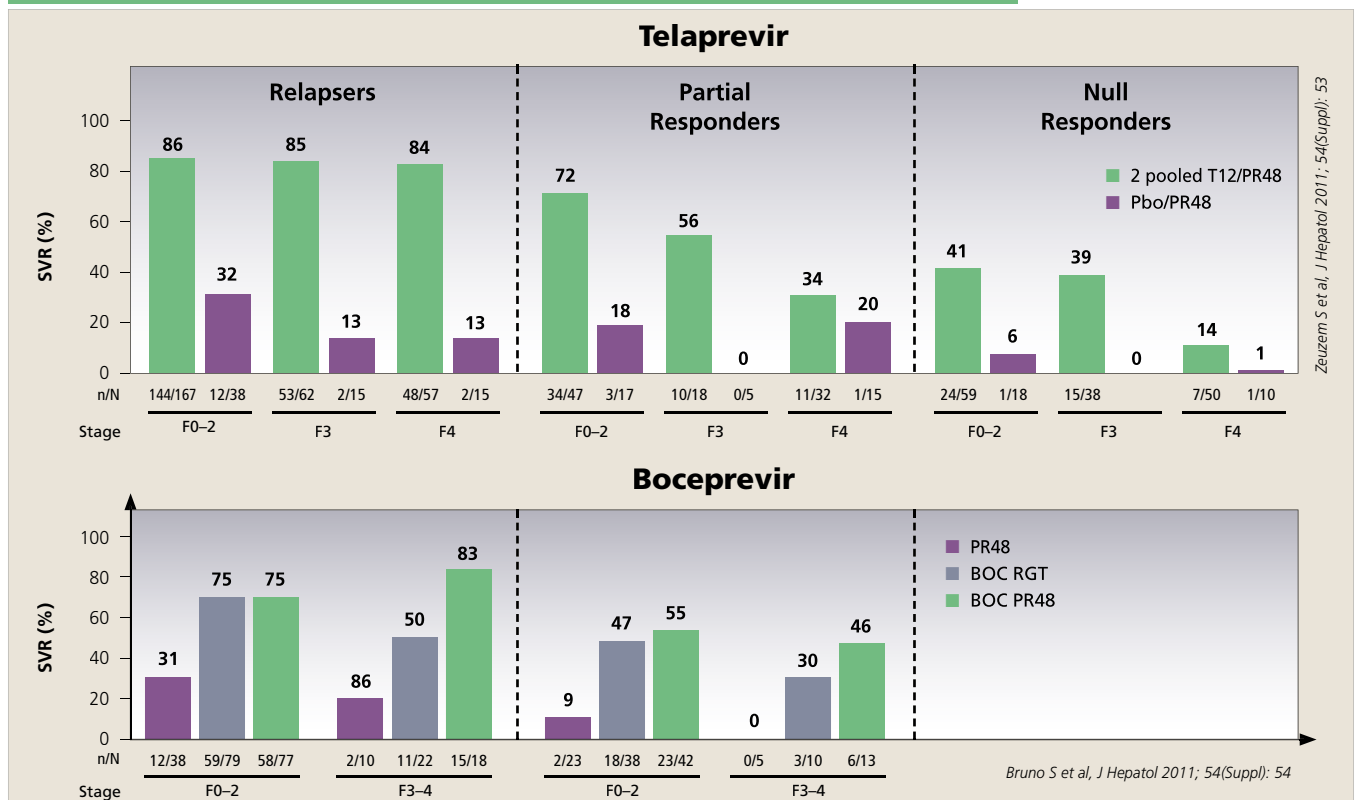


Abb. 1: Resultate der Retherapiestudien gemäß Vorthherapie und Fibrosegrad in der REALIZE- und der RESPOND-2-Studie

Therapie mit Boceprevir

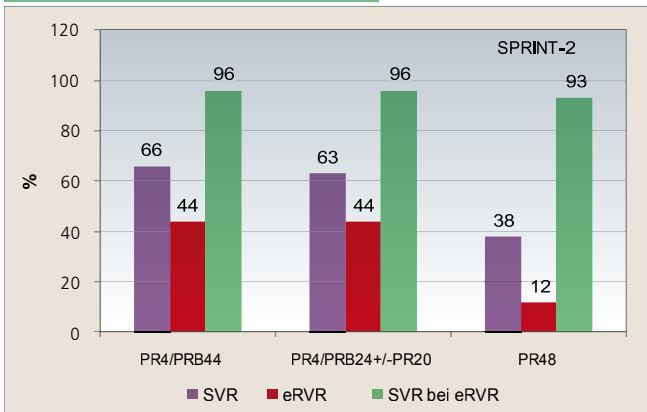


Abb. 2a: Therapie bisher unbehandelter Patienten mit Boceprevir (nach Poordad et al, NEJM 2011)

Therapie mit Telaprevir

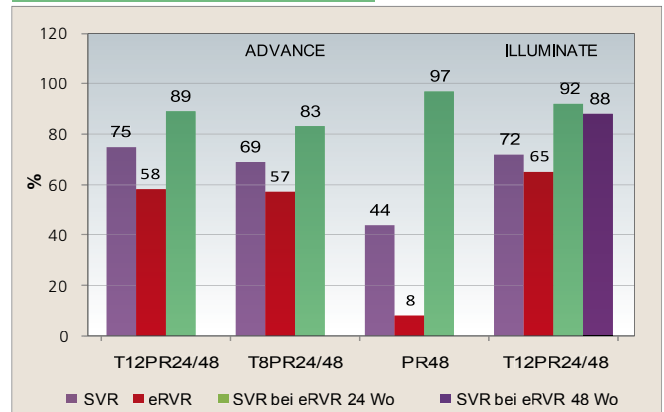


Abb. 2b: Therapie bisher unbehandelter Patienten mit Telaprevir (nach Jacobson et al, NEJM 2011; Sherman et al, NEJM 2011)

dern, wird die Gabe von DAA frühzeitig beendet, wenn Restviren noch vorhanden sind („futility rule“: TPV: Viruslast >1000IU/ml nach 4 Wochen, BOC: Viruslast >100 IU/ml nach 12 Wochen). Vorsichtshalber sollten nichtzirrhotische Patienten mit schlechter Ausgangsprognose für ein Ansprechen (hohe Viruslast, IL28B-T-Allel-Träger, Nullresponder auf Vortherapie) derzeit nicht mit DAA behandelt werden, da in den nächsten Jahren potentere antivirale Substanzen auf den Markt kommen werden. Bei Patienten mit Zirrhose sind die „futility rules“ unbedingt zu beachten.

Nebenwirkungen

Beide DAA haben zusätzlich zu den bekannten Nebenwirkungen von PEG/RBV unangenehme Nebeneffekte. Bei TPV steht die Hautproblematik im Vordergrund. Bis zu 50% der Patienten klagten über Juckreiz und Ausschläge. Besonders unangenehm ist der perianale Juckreiz, manchmal assoziiert mit blutigen Durchfällen. Bei etwa 3% muss die Therapie wegen der Hautproblematik abgebrochen werden. Vom Hersteller wird eine ausführliche Information über die Prophylaxe und Therapie der Hauterscheinungen zur Verfügung gestellt. Eine

weitere Nebenwirkung ist die Verstärkung der Anämie.

BOC führt bei 40% der Patienten zu einer therapiebedürftigen Anämie (Erythropoetingabe oder Bluttransfusionen). Derzeit laufen Studien, die untersuchen, ob durch eine Reduktion der Ribavirindosis die Anämie ohne Verminderung des Therapieerfolges beherrscht werden kann. Eine weitere unangenehme, aber nicht gefährliche Nebenwirkung ist eine Dysgeusie.

Medikamenteninteraktionen

Telaprevir wird über das Cytochrom P450 (CYP3A) abgebaut, wobei es sowohl als Inhibitor als auch als Induktor von CYP3A fungiert. Die klinisch wichtigsten Medikamenteninteraktionen ergeben sich daher mit Benzodiazepinen, Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Tacrolimus; Spiegel werden etwa 10-fach erhöht), Anti-HIV-Medikamenten (Ritonavir, Efavirenz) und oralen Antikonzepтива (verminderte Wirkung).

* eRVR für Telaprevir (TPV): HCV-RNA nicht nachweisbar in Woche 4-12, für Boceprevir (BOC): HCV-RNA nicht nachweisbar in Woche 8-24

** SVR aller Gruppen, die DAA erhielten

Take-Home-Messages

Wer soll derzeit DAA erhalten?

1. Die zweifelsohne beste Indikation sind Relapser nach einer Vortherapie mit PEG/RBV, sie haben eine Chance auf Heilung von bis zu 90%.
2. Bei der Erstbehandlung gibt es keine klaren Richtlinien. Patienten, die nach einer „Lead in“-Therapie mit PEG/RBV über 4 Wochen (lt. Zulassung für BOC) HCV-RNA-negativ sind, brauchen keine DAA (eine „Lead in“-Periode für TPV ist in der Zulassung nicht vorgesehen, sollte aber gefordert werden). Alle anderen Patienten sollten nach 4 Wochen zusätzlich eine DAA bekommen. Unklar ist, ob der IL28B-Genotyp zur Therapieentscheidung herangezogen werden soll.
3. Patienten mit Leberzirrhose und Nullresponse auf eine Vortherapie haben theoretisch den größten Benefit, aber das schlechteste Ansprechen (für TPV 14%, für BOC liegen keine Daten vor).
4. Partielle Responder/Nullresponder ohne Zirrhose, je nach Dringlichkeit (siehe oben)

Wer soll nicht mit DAA behandelt werden?

1. Patienten mit Genotyp 2-6
2. Patienten nach Lebertransplantation (cave Medikamenteninteraktionen!)
3. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

Autor: Univ.-Prof. Dr. Peter Ferenci
 Medizinische Universität Wien
 Universitätsklinik für Innere Medizin III
 Klinische Abteilung für
 Gastroenterologie und Hepatologie
 Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
 Tel.: +43/1/404 00-4741
 E-Mail: peter.ferenci@meduniwien.ac.at
 inf110420



Gustav Klimt

Hygieia

**Klimawandel, Globalisierung und
Infektionskrankheiten des Menschen
in Mitteleuropa**

Seite 2

**Lyme-Borreliose:
Keine Evidenz für Langzeitbehandlung**

Seite 3

IMPRESSUM

Redaktion und für den Inhalt verantwortlich:

Prim. Dr. Christoph Aspöck
Institut für Hygiene und Mikrobiologie am Landeskrankenhaus St. Pölten-Lilienfeld

Namentlich gekennzeichnete Artikel sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung des für Inhalt und Redaktion Verantwortlichen übereinstimmen.

Wissenschaftlicher Beirat:

Univ.-Prof. Dr. Horst Aspöck, Wien, Univ.-Prof. Dr. Stefan Breyer, Wien, Univ.-Prof. Dr. Manfred P. Dierich, Innsbruck, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Graninger, Wien, Univ.-Prof. Dr. Alexander M. Hirschl, Wien, Univ.-Prof. Dr. Hanns Hofmann, Wien, Univ.-Prof. Dr. Walter Koller, Wien, HR Prim. Univ.-Prof. Dr. Gernot Pauser, Salzburg, Univ.-Prof. Dr. Manfred Rotter, Wien, Univ.-Prof. Dr. Karl H. Spitz, Baden, Univ.-Prof. Dr. Günther Wewalka, Wien

Verlag und Korrespondenzadresse:

Cross Media Content GmbH
1150 Wien, Markgraf-Rüdiger-Straße 8
Tel.: 01/876 79 56, Fax: 01/876 79 56-20

Klimawandel, Globalisierung und Infektionskrankheiten des Menschen in Mitteleuropa

Im ausgehenden 20. Jahrhundert häuften sich zunehmend Hinweise auf eine globale Erwärmung. Bei aller kritischen Zurückhaltung und Bedachtnahme auf die erheblichen Klimaschwankungen, die seit dem Ende der letzten Eiszeit im Verlaufe der vergangenen 10.000 Jahre aufgetreten waren, wurde es schließlich zur Gewissheit, dass der Klimawandel ein Faktum ist. Im Verlauf des 21. Jahrhunderts muss mit einer globalen Erwärmung von ca. 3°C (kaum weniger, eher mehr) gerechnet werden. Zwei Tatsachen machen einem mögliche Konsequenzen dieses Wertes schnell bewusst: Erstens war die globale Durchschnittstemperatur während der kältesten Phasen der letzten Eiszeit – vor ca. 25.000 Jahren – nur ca. 5°C niedriger als heute, trotzdem lag Innsbruck damals unter einem etwa 1,5 km dicken Gletscher. Zweitens betragen die maximalen Temperaturunterschiede in Mitteleuropa zwischen der Zeit vor 25.000 Jahren (stärkste Vereisung) und vor 6.500 Jahren (holozänes Optimum) mit Sicherheit nicht mehr als 12°C. Die zu erwartende Erwärmung muss also letztlich dramatische Folgen für die Biodiversität großer Teile der Erde haben, insbesondere für die gemäßigten Zonen. Diese Veränderungen schließen selbstverständlich auch Verbreitung und Ausbreitung von Krankheitsüberträgern und Krankheitserregern ein.

Zu allen Zeiten sind Krankheiten plötzlich aufgetreten, plötzlich verschwunden und wieder aufgetaucht. So ist es auch heute: Emerging und Re-Emerging Infections and Diseases sind bekannte Schlagworte. In den letzten 20 oder 30 Jahren hatte man stets schnell eine Erklärung zur Hand: Der Klimawandel ist an allem schuld! Das ist – zu erheblichem Teil – falsch, obwohl der Klimawandel als verstärkender Faktor bereits heute auftritt und ganz besonders in den nächsten Jahrzehnten auftreten wird.

Die Ursache schlechthin für das Auftreten neuer Erreger und Überträger ist in erster Linie die eskalierende Globalisierung. Alljährlich legen viele Millionen von Menschen (und eben auch infizierte Menschen) in kürzester Zeit enorme Entfernungen zwischen den Kontinenten zurück, Haustiere und Nutztiere, Pflanzen und Güter aller Art werden in riesigen Ausmaßen über Kontinente hinweg transportiert, wodurch auch Erreger und Überträger verschleppt werden können. Eindrucksvolle Beispiele der jüngsten Zeit sind: Chikungunya-Virus, Dengue-Viren, Toskana-Virus, Blue-Tongue-of-Sheep-Virus, Leishmanien, *Aedes albopictus* (Asiatische Tigermücke), *Ochlerotatus japonicus* (Asiatische Buschmücke) ... Diese Erreger und Überträger sind zwar im Gefolge der Globalisierung (auf unterschiedliche Weise) nach Mitteleuropa eingeschleppt worden, aber ihre Etablierung und Weiterverbreitung wird durch den Klimawandel gefördert, wenn nicht sogar, zumindest teilweise, erst ermöglicht. Die Asiatische Buschmücke hat

übrigens in unseren Medien kürzlich erhebliche Beachtung gefunden, weil sie auch in Österreich aufgetaucht ist. In anderen Teilen Mitteleuropas hat sie sich in den letzten Jahren bereits stark ausgebreitet, in Deutschland besiedelt sie schon eine Fläche von etwa 5.000 km². In der Schweiz werden übrigens die Larven dieser Stechmücke regelmäßig in wasserhaltigen Blumengefäßen auf Friedhöfen gefunden, was inzwischen für ein Monitoring verwendet wird. *O. japonicus* hat ebenso wie *Aedes albopictus* eine hohe Vektor-Kapazität und könnte mehrere durchaus gefährliche Viren auch in Mitteleuropa übertragen. Neben diesen beiden (aus Ost- und Südostasien stammenden) Stechmückenarten sind in der jüngsten Zeit mindestens zwei weitere exotische Gelsenarten in Mitteleuropa nachgewiesen worden, die als Vektoren von Viren in Betracht gezogen werden müssen (Schaffner & Van Bortel 2010).

Der verstärkende und vielfach entscheidende Einfluss des Klimawandels gilt ebenso auch für durch Zugvögel eingeschleppte Erreger (z.B. West-Nil-Virus, Usutu-Virus) oder für Überträger, die zwar in Reliktpopulationen in Mitteleuropa schon lange (vermutlich seit dem holozänen Optimum vor 6.500 Jahren) persistiert haben, sich nun aber durch die Klimaerwärmung bedingt ausbreiten können. Sandmücken sind ein gutes Beispiel. Sie wurden kürzlich erstmals in Österreich nachgewiesen (Naucke et al. 2011), aber sie sind gewiss nicht erst in neuerer Zeit eingewandert.

Das zum großen Teil noch vor uns liegende Jahrhundert wird durch ein verändertes Spektrum der medizinisch relevanten Erreger in Mitteleuropa geprägt sein. Manche Überträger und damit Erreger werden vermutlich in manchen Gebieten verschwinden oder in größere Höhen ausweichen (Beispiel: *Ixodes ricinus* und damit die durch diese Zeckenart übertragenen Erreger der FSME und der Borreliosen), andere Erreger werden sich hingegen bedeutend ausbreiten oder nach Einschleppung aus subtropischen oder tropischen Gebieten dauerhaft etablieren. So ist durchaus zu erwarten, dass sich Sandmücken in Mitteleuropa weit nach Norden ausbreiten und dass die durch sie übertragenen Leishmanien gehäuft auftreten werden. In Mitteleuropa leben zahlreiche (für Deutschland schätzt man 20.000) mit Leishmanien infizierte Hunde, die wegen ihres oft jämmerlichen Aussehens von mitleidigen Mitteleuropäern (zumeist illegal) aus Ländern des Mittelmeerraums eingeführt worden sind (Aspöck & Walochnik 2010). Sie stellen natürlich eine Infektionsquelle für Sandmücken dar. Immerhin stehen uns wirksame Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie zur Verfügung. Dies gilt ebenso für die Malaria, die selbst bei exzessiver globaler Erwärmung in Mitteleuropa nie zu einem wirklichen Problem werden wird. Malaria kann erfolgreich behandelt werden; das bedeu-

tet, dass ein an Malaria Erkrankter nicht nur geheilt werden kann, sondern dass er damit zugleich als Infektionsquelle für Anopheles-Stechmücken ausgeschaltet wird. Der Mensch stellt in Mitteleuropa den einzigen Wirbeltierwirt der Malaria-Erreger dar; es gibt also kein tierisches Reservoir, von dem aus „Nachschub“ kommen könnte. Hingegen werden die Gefahren durch die Einschleppung von Arboviren, die durch Zecken oder Stechmücken oder Sandmücken übertragen werden und gegen die es weder Impfstoffe noch wirksame Medikamente gibt, mit Sicherheit stetig zunehmen. Fast alle diese Viren haben tierische Reservoire, durch die sich die Vektoren immer wieder infizieren können.

Dem Kausalgefüge „Globalisierung/Klimawandel/ Infektionskrankheiten“ in der nahen Zukunft nicht höchsten Stellenwert zu geben, muss heute aus der Sicht der Medizin als verantwortungslos eingestuft werden (Aspöck 2010).

Lyme-Borreliose: Keine Evidenz für Langzeitbehandlung

Lyme-Borreliose wird durch Spirochäten des *Borrelia burgdorferi-sensu-lato*-Komplexes verursacht. Diese Borrelien werden von Zecken übertragen. Lyme-Borreliose wird in verschiedenen Ländern Europas zunehmend häufiger beobachtet. Die häufigste klinische Manifestation ist das Erythema (chronicum) migrans, welches auch ohne antibiotische Behandlung spontan nach Wochen/Monaten abheilt. Allerdings können sich die Krankheitserreger auf andere Gewebe und Organe ausbreiten und schwerere Erkrankungen verursachen, welche neben der Haut Nervensystem, Gelenke, Herz und andere Organe betreffen können. Eine Laboratoriums-Bestätigung der Infektion, hauptsächlich Serologie, ist – mit Ausnahme des typischen Erythema migrans – wesentlich für die Diagnose.

Die Behandlung erfolgt mit Antibiotika je nach Krankheitsbild über 10–28 Tage, welche bei den meisten Patienten sehr erfolgreich und problemlos ist. Es liegen keine überzeugenden Belege für die Notwendigkeit einer längeren Behandlungszeit oder für eine Persistenz der Borrelien bei entsprechend behandelten Patienten vor. Die beste Vorbeugung gegen Lyme-Borreliose ist die Vermeidung von Zeckenstichen bzw. die möglichst umgehende Entfernung einer anhaftenden Zecke (allerdings werden etwa die Hälfte aller Zeckenstiche nicht bemerkt). Derzeit gibt es keinen Impfstoff gegen Lyme-Borreliose.

Übertragung durch Zecken-Exposition

In den gemäßigten Klimazonen der nördlichen Hemisphäre leben Lyme-Borrelien in zahlreichen Kleinsäugetern – Wald- und Feldmäuse etc. – sowie Vögeln. Unreife Zecken-Stadien (Larve, Nymphe) nutzen diese Tiere als Blutwirte und werden dadurch mit Lyme-Borrelien (und anderen Krankheitserregern) infiziert.

Literatur

- Aspöck, H. (2010) (Hrsg.): Krank durch Arthropoden. – Denisia 30: 888 pp. Verlag Biologiezentrum Linz.
- Aspöck, H. & J. Walochnik (2010): Krankheitserreger als Neobiota. – In: W. Rabitsch & F. Essl (Hrsg.): Aliens. Neobiota und Klimawandel – Eine verhängnisvolle Affäre? – Katalog des Landesmuseums Niederösterreich St. Pölten, Neue Folge Nr. 485: 135–153.
- Naucke, J.T., Lorentz S., Rauchenwald, F. & H. Aspöck (2011): Phlebotomus (Transphlebotomus) mascittii Grassi, 1908, in Carinthia: first record of the occurrence of sandflies in Austria (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). – Parasitology Research: DOI 10.1007/s00436-011-2361-0 (Online-Version).
- Schaffner, F. & W. Van Bortel (2010): Current status of invasive mosquitoes in Europe. – ECDC, VBORNET Newsletter 2: 6–8.

*Univ.-Prof. Dr. Horst Aspöck,
Medizinische Parasitologie, Institut für
Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
der Medizinischen Universität Wien,
E-Mail: horst.aspoeck@meduniwien.ac.at*

Zecken-Nymphen, in Österreich um 22% mit Lyme-Borrelien infiziert, befallen Menschen am häufigsten.

Krankheitsbilder

Lyme-Borreliose (LB) manifestiert sich an verschiedenen Organen.

Haut: Erythema migrans, Borrelien-Lymphozytom, Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA).

Nervensystem: Lyme-Neuroborreliose [Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth, Hirnnervenparesen (meistens Fazialisparese), periphere Paresen, Meningitis, periphere Neuropathie bei ACA, chronische Lyme-Neuroborreliose (sehr selten)].

Gelenke: Mono- oder Oligoarthritis großer Gelenke (am häufigsten Knie).

Augen (sehr selten): Konjunktivitis, Keratitis.

Andere Organe (sehr selten): z.B. Hepatitis.

Diagnostik

Der Nachweis spezifischer IgG- und IgM-Antikörper ist die am häufigsten genutzte Laboratoriums-Methode. Hier ist ganz wesentlich, dass man sich an Grundregeln hält:

- a) Serologische Untersuchungen nur bei klinischem Verdacht einer Lyme-Borreliose,
- b) 2-Test-Prinzip in korrekter Reihenfolge; das heißt, dass nach einem positiven oder grenzwertigen Ergebnis mit einem Suchtest (ELISA oder anderer Test) ein sogenannter Bestätigungstest folgt (Westernblot oder Line-Blot).

Ein anderes Vorgehen vermindert den positiven Voraussagewert beträchtlich. Weitere diagnostisch unterstützende Verfahren wie Kultur, PCR, Histologie etc. aus Patientenmaterial sind an Speziallaboratorien sowie medizinische Sonderfächer gebunden.

Manifestation	Labor wesentlich	Labor unterstützend
Erythema migrans sich vergrößernder roter oder blauerer Fleck [>5 cm Durchmesser, falls kleiner, dann a) Zeckenstich-Anamnese, b) mindestens 2 Tage verzögertes Auftreten des Erythems nach Zeckenstich und c) expandierendes Erythem an der Stichstelle] mit oder ohne zentrale Aufhellung; äußerer Rand meist intensiver gefärbt, nicht merklich erhaben (Begleiterscheinungen: lokaler Juckreiz oder Brennen, Müdigkeit, Cephalea, Arthralgien, Myalgien).	NEIN, wenn typisch!	Biopsie für Kultur, PCR, Histologie aus betroffenem Hautareal
Borrelien-Lymphozytom (selten) schmerzloser, blauerer Knoten oder Fleck, gewöhnlich an Ohr läppchen, Ohrhelix, Brustwarze oder Skrotum; häufiger bei Kindern (meist am Ohr)	Serum: Antikörpernachweis (IgG- und IgM-AK) sofort und nach 4–8 Wochen	Biopsie für Kultur, PCR, Histologie aus betroffenem Hautareal
Acrodermatitis chronica atrophicans lang bestehende rote oder blaurote Läsionen, gewöhnlich an den Streckseiten der Extremitäten. Die Läsionen werden später atroph. Über Knochenvorsprüngen können sich Hautverdickungen und fibroide Knoten entwickeln.	Serum: spezifische IgG-AK meist in hoher Konzentration	Biopsie Kultur, PCR, Histologie aus betroffenem Hautareal; Histologie
Lyme-Neuroborreliose <i>Erwachsene</i> hauptsächlich, Meningoradikulitis, Meningitis; selten Enzephalitis, Myelitis, sehr selten zerebrale Vaskulitis. Kinder hauptsächlich Fazialisparese und Meningitis.	Liquor und Serum Nachweis intrathekal gebildeter spezifischer IgG-AK	Liquor-Zytologie
Lyme-Arthritis Wiederkehrende Attacken oder persistierende, objektive Gelenkschwellung in einem oder wenigen großen Gelenken. Ausschluss anderer Ursachen!	Serum: spezifische IgG-AK meist in hoher Konzentration	PCR aus Synovia u/o Synovialis, Punktat-Zytologie
Lyme-Karditis (selten) Akuter Beginn einer AV(I–III)-Reizleitungsstörung, Herzrhythmusstörung; möglich auch Myokarditis, Pankarditis. Ausschluss anderer Ursachen!	Serum: IgG- und IgM-AK sofort und nach 48 Wochen	(Biopsie nicht realisierbar)

Tabelle 1: Diagnostik der Borreliose

Ungeeignete Verfahren in der Routine-Diagnostik

Laborchemische Parameter sind bei LB **nicht** in charakteristischer Weise verändert. Unzureichende Evidenz besteht für folgende Verfahren: Mikroskopie, Nachweis von Chemokin CXCL13, Antikörpern in zirkulierenden Immunkomplexen, Lymphozyten-Transformationstest/LTT, CD57+/CD3-Lymphozyten-Subpopulation oder „Borrelien“-Zysten. Ungeeignet sind weiters Antigennachweis aus verschiedenen Körperflüssigkeiten und PCR bei chronischen Symptomen sowie zur Therapiekontrolle.

Behandlung

Jede Manifestation der Lyme-Borreliose ist antibiotisch zu behandeln!
Frühzeitige Behandlung nach Krankheitsbeginn (erste 5 Wochen), insbesondere bei disseminierten Manifestationen wie

etwa Lyme-Neuroborreliose, verkürzt deutlich den Krankheitsverlauf und reduziert mögliche Residuen.

Literatur

- G. Stanek, V. Fingerle, K.-P. Hunfeld, B. Jaulhac, R. Kaiser, A. Krause, W. Kristoferitsch, S. O’Connell, K. Ornstein, F. Strle and J. Gray. **Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe.** Clin Microbiol Infect 2011, 17: 69-79
- Mygland A., U. Ljøstada, V. Fingerle, T. Rupprecht, E. Schmutzhard, I. Steiner. **EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis.** European Journal of Neurology 2010, 17: 8–16
- Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. **Lyme borreliosis.** Lancet. 2011 Sep 6. [Epub ahead of print]

*Univ.-Prof. Dr. Gerold Stanek,
Institut für Hygiene und Angewandte Immunologie
der Medizinischen Universität Wien,
E-Mail: gerold.stanek@meduniwien.ac.at*

Manifestation	Applikation und Dauer der Behandlung	Antibiotikum, Tagesdosierung Erwachsene, [Kinder]
Erythema migrans & Borrelien-Lymphozytom	Oral 10–14 Tage	Phenoxylmethyl-Penicillin/Penicillin V: 3 x 1–1,5 Mio. [0,1–0,15 Mio./kg] Amoxicillin: 3 x 500–1.000 mg, [20–50 mg/kg] Doxycyclin: 2 x 100 mg [nicht für Kinder, Schwangere, Stillende] Cefuroxim-Axetil: 2 x 500 mg, [2 x 15 mg/kg; maximal 2 x 500 mg] Azithromycin (Alternative insbesondere für Kinder bei Unverträglichkeit der obigen Substanzen): 1. Tag 2 x 500 mg, die nächsten 4 Tage 1 x 500 mg [1. Tag 20 mg/kg, die nächsten 4 Tage 10 mg/kg]
Lyme-Neuroborreliose	Intravenös, oral 10–21 Tage	IV, Ceftriaxon: 2 g [50–100 mg/kg] IV, Penicillin G: 4 x 5 Mio. [0,25–0,5 Mio/kg aufgeteilt auf 4 Dosen] Oral, Doxycyclin: 2 x 100 mg [nicht für Kinder, Schwangere, Stillende]
Acrodermatitis chronica atrophicans, Lyme-Arthritis, Lyme-Karditis	Oral, intravenös 21–28 Tage	Amoxicillin: 3 x 500–1.000 mg [20–50 mg/kg] Doxycyclin: 2 x 100 mg, [nicht für Kinder, Schwangere, Stillende] IV, Ceftriaxon: 2 g [50–100 mg/kg]

Tabelle 2: Therapie der Borreliose

Masern 2011: Kind in Deutschland stirbt an SSPE

Aus aktuellem Anlass, dem Tod eines 13-jährigen Mädchens in Deutschland, möchten wir nochmals auf eine besonders schwere Komplikation der Masernvirus(MV)-Infektion, nämlich der subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) aufmerksam machen.

Das Mädchen hatte sich im Frühjahr 1999 als Säugling – anlässlich einer routinemäßigen Vorsorgeuntersuchung – im Wartezimmer eines Kinderarztes mit Masern angesteckt. Die Infektionsquelle war ein 11-jähriger Junge, dessen Eltern die Masernimpfung ablehnten und der das hochinfektiöse Virus in diesem Warteraum auf sechs weitere Kinder übertrug. Darunter waren auch drei Säuglinge, die zu diesem Zeitpunkt altersbedingt noch nicht geimpft waren. Tragischerweise entwickelten zwei dieser Säuglinge als Spätfolge im Alter von neun bzw. zehn Jahren eine SSPE.

Die SSPE entsteht als Folge einer persistierenden Maserninfektion bei Kindern, die das Virus nach der Primärinfektion trotz Entwicklung von hochtitrigen spezifischen Antikörpern und zellulärer Immunität nicht aus infizierten Neuronen eliminieren können. Das Erkrankungsbild der SSPE entwickelt sich nach einer Latenzzeit von 6–15 Jahren, zunächst mit mentalen Defiziten, dann zunehmend mit Myoklonien, Ataxien und Spastik. Am Ende steht die Dezerebrationsstarre. Das Risiko, diese fast immer tödlich verlaufende Erkrankung zu entwickeln, hängt stark vom Alter zum

Zeitpunkt der Primärinfektion ab und ist bei Masernvirusinfektionen in den ersten beiden Lebensjahren besonders hoch.



H. Holzmann, Wien

Die Diagnostik beruht auf dem Nachweis extrem hoher Masern-IgG-Antikörper im Serum (bei fehlenden IgM-Antikörpern) und MV-spezifischer oligoklonaler Antikörper im Liquor. Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar. In manchen Fällen kann der Krankheitsverlauf durch die Gabe von Isoprenosid und eventuell die intraventrikuläre Verabreichung von Interferon alpha etwas verzögert bzw. der Zustand eine Zeit lang stabilisiert werden.

Die Frequenz der SSPE liegt bei ca. 1:10.000 (bei Infektion in den ersten zwölf Lebensmonaten sogar bei 1:5.000). In Österreich wurden von 1998 bis 2007, als Folge der starken Masernvirusaktivität in den 1990er-Jahren, 16 SSPE-Fälle diagnostiziert. Das Traurige an diesen Fällen ist die Tatsache, dass sie durch entsprechende Impfmaßnahmen relativ leicht vermeidbar wären. Der Österreichische Impfplan empfiehlt zwei MMR-Impfungen schon im zweiten Lebensjahr (noch vor Eintritt

in den Kindergarten). Der Schutz jüngerer Kinder hingegen kann nur durch eine existierende Herdenimmunität gegen Masern gewährleistet werden. Dazu ist eine Durchimpfungsrate von zumindest 95% für beide MMR-Dosen notwendig; diese zu erreichen würde nicht nur die ungeimpften Kinder schützen, sondern auch die Voraussetzung für eine dauerhafte Eliminierung der Masern schaffen, was von der WHO für Europa bis 2005 (!) angestrebt wurde (siehe auch VEI 12-11). Dieses Ziel wurde nicht nur nicht erreicht, im Gegenteil: Es ist zu einer Renaissance der Masern gekommen, und im heurigen Jahr wurden bereits mehr als 30.000 Masernfälle (24 Enzephalitiden mit acht Todesfällen sowie 1.260 Pneumonien) in Europa gemeldet. Selbstverständlich wird das in einigen Jahren auch zu einem Anstieg der Zahl der SSPE-Fälle führen.

Zusätzliche Informationen sowie einen Film über die Folgen der SSPE finden Sie auch unter:
www.kinderaerzte-im-netz.de

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. Heidemarie Holzmann
 Univ.-Prof. Dr. Franz X. Heinz
 Departement für Virologie, MUW
 Kinderspitalgasse 15
 1095 Wien
 Tel.: 01/401 65-6550
 E-Mail: virologie@meduniwien.ac.at
 inf110427



H. Burgmann, Wien

Rokiprim® (Trimethoprim/Sulfametrol)

Erfolgsrezept seit 30 Jahren

Die Rokiprim® Infusionslösung ist ein Kombinationspräparat bestehend aus Sulfametrol und Trimethoprim, eine Kombination, die sich bereits mehr als 30 Jahre im Handel befindet. Sulfametrol gehört in die Gruppe der Sulfonamide. 1932 entdeckte Gerhard Domagk die bakteriostatische Wirkung eines Azofarbstoffes.

Dieser Farbstoff erwies sich als wirksam gegen Streptokokkeninfektionen und so kam das erste Sulfonamid unter dem Namen Prontosil auf den Markt. Erst danach wurde die wirksame Komponente des Präparates, das Sulfanilamid, erkannt und analysiert. Es erfolgte die Entwicklung der Sulfonamide. Bald aber setzten Resistenzentwicklungen ein und somit konnten Sulfonamide nicht als Monopräparat verwendet werden. Durch die Kombination mit Trimethoprim erlangten einige Sulfonamide wieder therapeutische Bedeutung. Trimethoprim, 4,4-Diamino-5-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)Pyrimidin, wurde 1956 von Hitchings et al in den Wellcome Labs, USA, erstmals synthetisiert.

Obwohl die Publikationen zu Rokiprim® begrenzt sind, ist die Wirksamkeit der Kombination von Trimethoprim/Sulfonamid in der Literatur sehr gut belegt. Rokiprim® Infusionslösung ist zur raschen Erzielung hoher antibakterieller Plasmaspiegel geeignet. Wichtige Einsatzgebiete für die intravenöse Verabreichung von Rokiprim® sind:

- Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
- Nokardiose
- Zerebrale Toxoplasmose
- Gezielte Therapie bei empfindlichen, gegen andere Antibiotika (multi-)resistenten Keimen, z.B. MRSA, Ste-notrophomonas maltophilia etc.

Wirkmechanismus

Rokiprim® enthält zwei sich in ihrer Wirkung potenzierende Substanzklassen und besitzt bakterizide Effekte. Der stärkste Synergismus wird bei einer Trimethoprim/

Sulfametrol-Konzentrationsratio von etwa 1:20 erreicht. Die Kombination im Medikament ist zwar 1:5, im Serum wird allerdings nach Verabreichung eine Ratio von etwa 1:20 erreicht. Die Bakterizidie beruht auf der Blockade zweier bakterieller Enzymsysteme. Sulfametrol hemmt die Bildung der Folsäure durch kompetitive Verdrängung der p-Aminobenzoessäure. Trimethoprim verhindert zusätzlich durch Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase die Bildung von Tetrahydrofolsäure. Damit wird der Aufbau von Ribonukleinsäure der Mikroorganismen unterbrochen.

Antibakterielles Spektrum

Das Wirkspektrum von Rokiprim umfasst grampositive und gramnegative Keime. Zu den *sensiblen Spezies* gehören unter anderem E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella species, Shigella species, Vibrio cholerae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich), Yersinia pestis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae. *Ebenfalls empfindlich* sind auch gewisse Pseudomonas spp. (non-aeruginosa), Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent), Nocardia spp., Toxoplasma gondii, Plasmodium spp. und Pneumocystis jirovecii. Als *resistent* gelten Mykobakterien spp., Treponema pallidum, Pseudomonas aeruginosa und Mykoplasmen spp.

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Daten von Trimethoprim und Sulfametrol sind ver-

gleichbar. Die Halbwertszeiten beider Substanzen sind ähnlich, was beide zu idealen Kombinationspartnern macht. Trimethoprim wird hauptsächlich renal ausgeschieden, ähnlich wie Sulfamethoxazol wird Sulfametrol hauptsächlich über Azetylierung zu N⁴-Acetylsulfametrol abgebaut, welches wiederum vor allem über die Niere ausgeschieden wird. Im Gegensatz zu Sulfamethoxazol werden beim Abbau von Sulfametrol keine oxidativen Metaboliten gebildet. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt für aktives Sulfametrol 6,4h, für nicht metabolisiertes Trimethoprim 7,8h. Die Verteilung erfolgt bei beiden Substanzen extra- und intrazellulär.

Trimethoprim/Sulfonamid weist eine exzellente Penetration in die meisten Kompartimente inklusive des zentralen Nervensystems auf. Die Liquorpenetration von Trimethoprim/Sulfonamiden beträgt etwa 20–60% der erzielten Serumwerte.

In der kommerziellen Präparation liegt ein Verhältnis Trimethoprim zu Sulfonamid von 1:5 vor. Nach der Verabreichung wird eine Rate von etwa 1:20 im Serum bzw. Liquor und ungefähr von 1:7 im Gewebeleiter erreicht.

Dosierung (siehe Medis 2011)

1. Standarddosierung für Erwachsene: 2x250ml täglich (12h-Intervall)
2. Intensivbehandlung bei schweren Infektionen: 3x250ml (8h-Intervall)

Als Richtlinie wird bei Kreatininwerten unter 30ml pro Minute eine Dosisreduzierung auf die Hälfte der Standarddosierung empfohlen.

Indikationen für Rokiprim®

Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) ist wie viele ältere Antibiotika für eine Vielzahl von Indikationen zugelassen. Laut Fachinformation sind derzeit folgende Indikationen für Rokiprim® zugelassen:

- Infektionen der Nieren- und Harnwege
- Infektionen des Magen-Darm-Traktes
- Therapiealternative bei Infektionen des HNO-Bereiches und der Atemwege (z.B. chronische Bronchitis, Pneumonie)
- Therapiealternative bei Infektionen der weiblichen und männlichen Genitalorgane, einschließlich Gonorrhö
- Therapiealternative bei Infektionen der Haut (mit multiresistenten Staphylokokken)

Von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft wird Cotrimoxazol in der Behandlung folgender bakterieller Infektionen empfohlen (Trimethoprim/Sulfametrol kann als äquivalent betrachtet werden):

- Kalkulierte Antibiotikatherapie bei vermuteter oder nachgewiesener intra-abdomineller Infektion mit MRSA in Kombination mit anderen Antibiotika zur Erfassung gramnegativer Anaerobier-spezies
- Als Kombinationspräparat bei MRSA-Infektionen von Haut und Weichteilen
- Als Kombinationspräparat bei der Behandlung von Infektionen mit *Stenotrophomonas maltophilia*
- Zur Therapie der *Listeria-monocytogenes*-Meningitis

Infektionen der oberen Atemwege und Pneumonien: Trimethoprim/Sulfametrol ist als wirksame Therapie bei Infektionen des HNO-Bereiches und der Atemwege durch Studien belegt. Einen besonderen Vorteil könnte hierbei die hohe Wirkkonzentration im Lungengewebe darstellen. Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen stellen heutzutage eine wertvolle Reserve bei Infektionen mit multiresistenten Erregern dar. Bei Pneumonien durch spezielle Erreger, wie zum Beispiel bei der Nokardiose, werden Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen als First-Line-Therapie empfohlen. Aufgrund der guten Gewebepenetration können sie auch bei MRSA-Pneumonien in Einzelfällen eingesetzt werden.

Infektionen der Haut und Weichteile: Bei Infektionen mit multiresistenten Staphylokokken (MRSA) stellen Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen eine wertvolle Al-

ternative zur Standardtherapie dar. Aufgrund der guten Gewebepenetration und der Wirksamkeit gegen MRSA ist der Einsatz dieser Substanzen bei Weichteilinfektionen manchmal in Kombination denkbar. Leider gibt es bisher wenige veröffentlichte Daten über die Verwendung von Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen bei MRSA-Infektionen. Eine Monotherapie mit Trimethoprim/Sulfametrol kann daher nur in Ausnahmefällen empfohlen werden. Weiters findet Trimethoprim/Sulfametrol Verwendung bei folgenden Indikationen:

Pneumocystis jiroveci: *Pneumocystis jiroveci* ist der Erreger von opportunistischen Infektionen bei immungeschwächten Patienten. Dazu gehören beispielsweise HIV- und Tumorpatienten, vor allem aber Patienten nach Organtransplantation. Die durch *Pneumocystis jiroveci* verursachte Pneumonie hat eine Mortalität von etwa 10–20%. Als Therapie der ersten Wahl wird derzeit eine Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol empfohlen. Das Problem der Therapie mit Cotrimoxazol ist die relativ hohe Anzahl von unerwünschten Wirkungen. Hier dürfte Trimethoprim/Sulfametrol eine Alternative darstellen. In retrospektiven klinischen Studien mit HIV-assoziiierter *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie zeigte sich eine gute klinische Wirksamkeit von Trimethoprim/Sulfametrol und die Nebenwirkungsrate lag mit 35% deutlich unter derjenigen von Cotrimoxazol.

Toxoplasmose: *Toxoplasma gondii* ist ebenfalls ein Erreger, der bei Personen mit geschwächtem Immunsystem eine Rolle spielt. Cotrimoxazol wird zur Primärprophylaxe von Toxoplasmaenzephalitis empfohlen. Aufgrund der guten Erfahrungen in der *Pneumocystis*-Therapie und der geringen Nebenwirkungsrate von Trimethoprim/Sulfametrol könnte das auch bei dieser Indikation einen Vorteil ergeben.

Nokardiose: Auch bei der Therapie der pulmonalen, aber auch zerebralen Nokardiose findet die Kombination Trimethoprim/Sulfametrol unter anderem durch die exzellente Gewebepenetration breite Anwendung.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Arzneinebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt (Übel-

keit, Erbrechen) und die Haut (Aus-schlag, Juckreiz). Lebensbedrohliche Nebenwirkungen treten häufiger bei HIV-Patienten bzw. älteren Patienten auf und inkludieren Neutropenie und seltene dermatologische Reaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom oder die toxische epidermale Nekrolyse.

Resistenzen

Durch den häufigen Einsatz von Trimethoprim/Sulfonamiden kam es in den letzten Jahren, ausgelöst durch unterschiedliche Mechanismen, zum Auftreten von Resistenzen. Einige Mikroorganismen entwickelten eine verminderte Permeabilität ihrer Membran für Trimethoprim/Sulfonamide (z.B. *Pneumocystis jiroveci*). Andere wiederum bildeten aktive Effluxmechanismen (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*).

Zusammenfassung

Trimethoprim/Sulfametrol ist eine seit Jahrzehnten verwendete antimikrobielle Kombination. Das Nebenwirkungsprofil ist in etwa vergleichbar mit vielen anderen derzeit im Handel befindlichen Antiinfektiva. Im Zeitalter der zunehmenden Resistenz und der leeren Antiinfektiva-Pipelines muss zunehmend auf die sogenannten „alten Antibiotika“ zurückgegriffen werden. Durch das Wirkspektrum und die Pharmakokinetik von Rokiprim® eignet sich diese Kombination für die Therapie einiger *difficult to treat bacteria*. Ein weiteres wichtiges Indikationsgebiet sind opportunistische Infektionen bei immunsupprimierten Patienten (z.B. St. p. Transplantation, HIV, Patienten unter gewissen Biologica), wie beispielsweise *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie, zerebrale Toxoplasmose oder aber auch die Nokardiose.

Literatur beim Verfasser

Autor:

Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann
Universitätsklinik für Innere Medizin I

Klinische Abteilung für
Infektionen und Tropenmedizin

Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien

E-Mail: heinz.burgmann@meduniwien.ac.at

inf110428

HPV-Genotypisierung Großer Fortschritt in der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs

Ein neuer Genotypisierungstest verspricht große Fortschritte in der Erkennung von Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV): Die bisher umfassendste Studie in diesem Bereich mit mehr als 47.000 Teilnehmerinnen bringt überzeugende Zwischenergebnisse und verspricht eine wesentliche Verbesserung in der Erkennung von Zervixkarzinomen und -karzinomvorstufen.

Vielversprechende Ergebnisse der ATHENA-Studie

Gebärmutterhalskrebs ist eine nur seltene Folge der sehr häufigen HPV-Infektion. Besteht allerdings eine anhaltende Infektion mit „Hochrisiko“-HPV-Typen – vor allem mit den „Hochrisiko“-Typen HPV 16 und/oder 18 – sind Vorsicht und eine engmaschige Kontrolle geboten. Dies konnte auch durch die ATHENA-Studie (Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics) belegt werden. Die in den USA durchgeführte prospektive, kontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie ist die bisher größte FDA-Zulassungsstudie im Bereich Zervixkarzinom. Im Rahmen dieser Studie wurden von Mai 2008 bis August 2009 rund 47.000 Frauen untersucht, um verschiedene Fragestellungen zu beantworten. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass der **cobas**[®] HPV-Test von Roche Diagnostics den derzeitigen aktuellen Standardanforderungen zur Triage von Frauen mit unklarem Pap-Befund (ASC-US) gerecht wird.

Weitere Daten der Studie bestätigen, wie wertvoll der Informationsgehalt der HPV-Testung und der Genotypisierung von HPV 16 und 18 sein kann. So war eine von zehn Patientinnen im Alter von 30 Jahren oder älter, bei denen der HPV-Test für die HPV-Risikotypen 16 und/oder 18 positiv ausfiel und die deshalb weiter untersucht wurden, bereits an einer Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs erkrankt, obwohl ihr Pap-Abstrich unauffällig war.

Die wichtigste Erkenntnis aus den bisherigen Ergebnissen der ATHENA-Studie



Abb.: Humanes Papillomavirus

ist, dass der **cobas**[®] HPV-Test für ein primäres Zervixkarzinom-Screening eingesetzt werden kann und gemeinsam mit dem Pap-Test die bestmögliche Vorsorge für die Patientin darstellt.

Erste HPV-Screeningprojekte in Europa

Im Jahr 2008 wurden HPV-Tests als primäre diagnostische Testalternative für die Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs in die entsprechenden Richtlinien der Europäischen Union aufgenommen. In Schweden wird beginnend mit November 2011 ein Pilotprojekt mit dem Karolinska Universitäts-spital für die landesweite Einführung eines primären HPV-Screenings gestartet. Das schwedische Programm ist somit eines der ersten, das den Richtlinien der EU folgt.

Verbesserung der Zervixkarzinomvorsorge

Die Kombination des Krebsabstriches mit einem HPV-Test erhöht die Sicherheit der Krebsvorsorge deutlich, da somit jene Frauen identifiziert werden können, die ein erhöhtes Risiko für eine Präkanzerose aufweisen. Um diesen Test durchzuführen, wird der Patientin, ähnlich dem Pap-Abstrich, mithilfe einer kleinen Bürste Zellmaterial vom Gebärmutterhals entnommen. Das gewonnene Zellmaterial wird in ein Transportgefäß überführt, welches an ein Labor geschickt wird. Dort wird die Probe vom **cobas**[®] 4800 System vollautomatisch vorbereitet und untersucht. Das innovative Testverfahren ermöglicht es, in nur einem Analysengang 14 „Hochrisiko“-HPV-Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68) nachzuweisen, wobei die Typen HPV 16 und 18 spezifisch und in klinisch relevanten Infektionskonzentrationen detektiert werden können. Die Spezifität des Tests korreliert mit dem Neoplasiestatus \geq CIN2.

Der bereits CE/IVD-zertifizierte **cobas**[®] HPV-Test wurde im April 2011 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und liefert Patientinnen wichtige und hilfreiche Informationen zur Zervixkarzinomvorsorge. Der **cobas**[®] HPV-Test ist der einzige HPV-Test, der zum Screening zugelassen ist und neben 12 anderen „Hochrisiko“-HPV-Typen gleichzeitig eine Genotypisierung der Typen HPV 16 und 18 ermöglicht.

Weitere Informationen finden Sie unter www.hpv-roche.at.

Quelle:

Unterlagen der Fa. Roche Diagnostics GmbH
Kontakt: Dr. Sigrid Allerstorfer
Medical Sales
Roche Diagnostics GmbH

News and innovations

The next wave of antimicrobial approaches and agents

Topics included: antimicrobial photodynamic therapy (PDT); resensitization of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA); new beta-lactamase inhibitor combinations; new classes of tetracyclines; fidaxomicin: a new option in the treatment of *Clostridium difficile* infections (CDIs); antituberculosis drug development: bedaquiline.

Antimicrobial photodynamic therapy (PDT)

A novel approach to treat drug-resistant microorganisms is antimicrobial photodynamic therapy (PDT), which is under investigation in animal models in the lab of Michael R. Hamblin, PhD, Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital Boston, Massachusetts, USA. PDT involves applying light from a laser, light-emitting diode, or other light source to an infected area that has been sprayed with a pathogen-penetrating photosensitizing agent. The combination of photosensitizer and light results in the generation of cytotoxic reactive oxygen species, which kills bacteria or fungi instantly (Fig. 1). “There has never been a single pathogen discovered that is resistant to photodynamic therapy,” Dr. Hamblin said.

PDT is safe for human tissue, because the photosensitizing agents penetrate bacteria quickly and take longer to affect eukaryotic cells. It is inexpensive and versatile and involves minimal training for staff and patients. Dr. Hamblin cites a further advantage in treating infections, such as traumatic infections and burns, since systemic antibiotics have trouble reaching damaged tissue. PDT has a broad therapeutic range, including viruses and parasites, and can reach pathogens in biofilms. In addition, Dr. Hamblin projects that PDT may be useful in the treatment of otitis media, necrotizing fasciitis, bacterial cystitis,

gastric *H. pylori*, sinusitis, or any infection where dye and light can be infused. Two hot areas of PDT research are: (1) the pursuit of ideal photosensitizing agents, such as bacteriochlorins and porphyrines, and (2) assessing the effects of PDT in animal models of infection with bioluminescent organisms. Decreasing bioluminescence (correlating with decreased colony-forming units) and improved survival have been seen in mouse models of burns [Dai et al, *Virulence* 2001], soft tissue [Gad et al, *Photochem Photobiol Sci* 2004], and sepsis across a range of pathogens, including MRSA [Dai et al, *Lasers in Surg and Med* 2010], *E. coli*, *Pseudomonas*, *Acineto-*

bacter [Dai et al, *Antimicrob Agents Chemother* 2009], *S. aureus* [Gad et al, *Photochem Photobiol Sci* 2004], and *Candida* [Dai et al, *Antimicrob Agents Chemother* 2011]. PDT may also stimulate wound healing.

Scott F. Singleton, PhD, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA, is leading a team of researchers in the development of novel antibacterial adjunct agents that inhibit bacterial enzymes that are involved in DNA repair. Their current focus is a RecA inhibitor to combine with and potentiate the effect of DNA-damaging antibiotics. RecA protein of *Escherichia coli* and other anabolic enzymes are up-

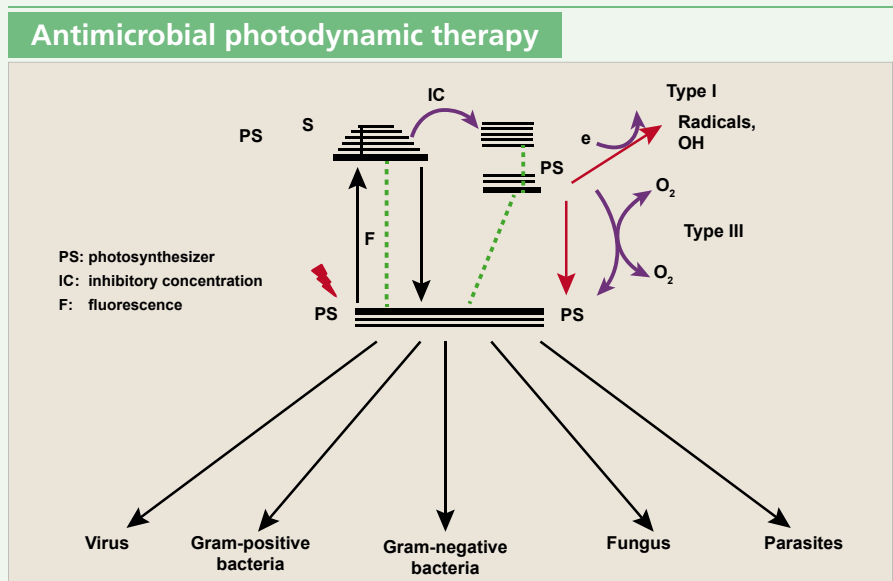


Fig. 1: Mechanisms of action of antimicrobial photodynamic therapy. Reproduced with permission from M. Hamblin, MD

regulated by intracellular stress that is induced by antibiotic treatment and enables bacteria to survive [Kohanski MA et al, Nature Rev Microbiol 2010]. Furthermore, bacteria that are deficient in RecA show increased susceptibility to fluoroquinolones, aminoglycosides, trimethoprim, some beta-lactams, and other agents [Thi TD et al, J Antimicrob Chemother 2011; Lui et al, Antimicrob Agents Chemother 2010].

Lead candidate compound BRITE-345133, discovered by a collaborative effort between Dr. Singleton's lab and Dr. Li-An Yeh's lab at North Carolina Central University, is an allosteric inhibitor of RecA's ATPase activity. BRITE-345133 has been shown to potentiate *E. coli* killing by ciprofloxacin (Fig. 2), which translates into a dose-dependent reduction in ciprofloxacin MIC. An added benefit of RecA inhibition and improved bacterial killing is suppression of resistance emergence. New RecA inhibitors with improved physiochemical and activity spectra are under development at Synreca Pharmaceuticals.

Resensitization of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)

Terry Roemer, PhD, Merck Infectious Disease Research, Kenilworth, New Jersey, USA, presented his work on chemical genetic interaction networks that are aimed at uncovering targets for resensitization of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) to beta-lactam antibiotics. Plasmid-based antisense interference is a technique that impairs transcription and translation of a targeted protein and has the potential to restore the susceptibility of MRSA to beta-lactam antibiotics. A wide array of genes that are involved in beta-lactam tolerance processes, including early- and late-stage peptidoglycan synthesis, cell division, and cell wall biogenesis, are potential antisense targets in MRSA [Lee et al, Chem Biol. In press 2011]. Dr. Roemer shared data regarding the development of small-molecule inhibitors to resistance targets that have been

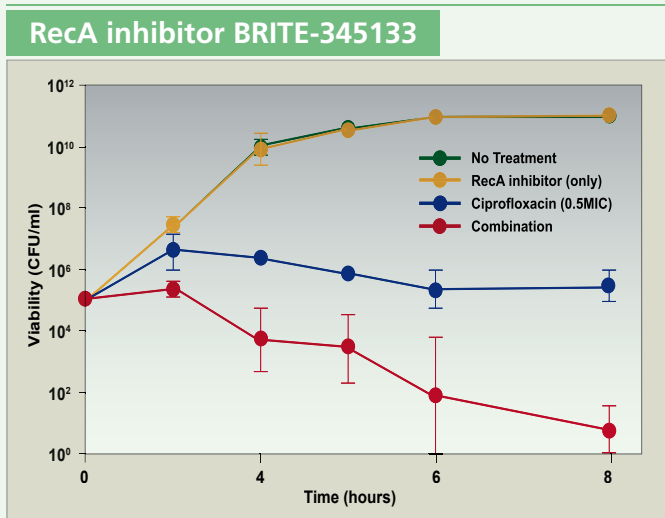


Fig. 2: RecA inhibitor BRITE-345133 augments bacterial killing by ciprofloxacin in vitro. Reproduced with permission from J. Singleton, MD

identified on genetic potentiation maps, including PC190723, a novel antistaphylococcal agent that targets a component of cell division initiation, FtsZ [Haydon DS et al, Science 2008].

New beta-lactamase inhibitor combinations

David Shlaes, MD, Anti-Infectives Consulting, Stonington, Connecticut, USA, offered hope in the battle against microbial resistance in the form of new beta-lactamase inhibitor combinations, focusing on tazobactam, clavulanic acid, and a newer class of agents—avibactam (formerly called NXL-104) and MK-7655. Pipeline agents to watch include Cubist's CXA-201, a 2-to-1 combination of a new cephalosporin (CXA-101) and tazobactam. CXA-201 demonstrates good activity against strains of *P. aeruginosa* with diverse resistance mechanisms [Cabot G et al, ICAAC 2010] but is less active against other gram-negative pathogens, particularly those that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) [Sader HS et al, Antimicrob Agents Chemother 2011]. A 4-to-1 combination of ceftazidime and avibactam is in development at AstraZeneca for use in complicated intraabdominal abscess (IAI) and urinary tract infections (UTIs) and is expected to enter phase 3 by early 2012. This compound shows strong activity against *E. coli*, *Klebsiella* species, and *Enterobacter* species, including ESBL-producing strains [Sader HS et al, ICAAC 2010]. The ad-

dition of avibactam also improves ceftazidime's activity against *Pseudomonas* strains with various resistance mechanisms [Eurofins Medinet Study #5006-08]. In a prospective trial for the treatment of UTI, similar efficacy was demonstrated for ceftazidime/avibactam compared with imipenem, and a greater proportion of ceftazidime-resistant *E. coli* responded favorably to ceftazidime/avibactam compared with imipenem (86% and 80%, respectively) [Vazquez JA et al, ECCMID 2011].

Other combinations of interest include a 1-to-1 combination of ceftaroline and avibactam that is in phase 2 for complicated UTI at Forest Laboratories and a triple combination of imipenem, cilastatin, and MK7655 that is in phase 1 at Merck. Dr. Shlaes concluded by emphasizing that he hopes drug-makers will heed the call to develop a compound, such as aztreonam (or other monobactam base agents) and avibactam (or MK7655), which should retain activity against gram-negative pathogens that bear NDM-1 or other metallo-beta-lactamases.

New classes of tetracyclines

According to Joyce Sutcliffe, PhD, Tetrphase Pharmaceuticals, Watertown, Massachusetts, USA, *Streptomyces* that grew on stored grain supplied ancient cultures with naturally occurring tetracycline. The 1940s and 1950s saw the development of legacy and semisynthetic tetracyclines with great oral bioavailability, and now, a technique, called total synthesis, in which the right- and left-hand segments are designed in total and then connected together, has made possible the development of new classes of tetracyclines, including 8-aminomethyl, penta/polycyclic, and 7,9 disubstituted analogs. Dr. Sutcliffe presented information on several promising agents that are in development, including orally active compounds that are effective against multidrug-resistant gram-positive and gram-negative pathogens. PTK0796 is a new C-9-aminomethyl

minocycline analog that has shown efficacy against *S. aureus*, *E. faecalis*, and *E. coli* in mouse models of infection [McKenney D et al, ICAAC 2003]. It is under development for intravenous and oral use in humans. PTK0796 is in phase 2/3 development for skin and skin structure infections, with plans to study it in community-acquired pneumonia. The 8-aminomethyl tetracycline class demonstrates activity that is comparable with tigecycline against key gram-negative pathogens, including ESBL-producing strains. From this class, TP-2758 has broad-spectrum activity, including excellent coverage of MRSA and gram-negatives, excluding *Pseudomonas*, and has entered phase 1 clinical trials as an oral formulation. Other notable pipeline tetracyclines include TP-834, a pentacycline that is in development against MRSA community-acquired pneumonia, and TP-434, the lead compound at Tetrphase, a 7,9 disubstituted analog with broad spectrum activity against aerobes, anaerobes, gram-positives, and gram-negatives except *Pseudomonas*. TP-434 is currently in phase 2 for treating complicated IAI.

Fidaxomicin: a new option in the treatment of *Clostridium difficile* infections (CDIs)

Stuart Johnson, MD, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, USA, discussed a new option in the treatment of *Clostridium difficile* infections (CDIs). Approved in May 2011, fi-

daxomicin, a narrow-spectrum, nonabsorbed bactericidal RNA polymerase inhibitor that is effective against *C. difficile*, is the first FDA-approved agent for use in the treatment of CDI in 25 years, making it one of two approved CDI therapies, along with vancomycin. Vancomycin use is complicated by a greater-than-20% recurrence rate for CDI and has the potential to select for vancomycin-resistant strains in the gut [Kelly and LaMont, *N Engl J Med* 2008].

In two large, multicenter, double-blinded, randomized phase 3 trials, fidaxomicin (200mg BID) was shown to be noninferior to vancomycin (125mg 4x/day) for clinical cure – 88% versus 86%, respectively – in the modified intent-to-treat population. Notably, fidaxomicin treatment was associated with reduced rates of CDI recurrence compared with vancomycin (15% vs. 25%; $p=0.005$) in the first trial [Louie TJ et al, *New Engl J Med* 2011]. Adverse events were similar between the two drugs, and results were similar in the second study.

The mechanism by which fidaxomicin prevents recurrence may be related to suppression of Enterobacteria overgrowth in the gut [Tannock GW et al, *Microbiol* 2010].

In a separate analysis of the combined phase 3 trials of fidaxomicin- and vancomycin-treated patients, the use of concomitant antibiotics with CDI treatment was a risk factor for prolonged duration of diarrhea [Mullane KM et al, *Clin Infect Dis* 2011]. This is consistent with

what is known about risk factors for CDI, including antibiotic use and alterations of gastrointestinal microbiota. The adverse effect of concomitant antibiotic use on cure and recurrence rates was significantly ($p<0.05$) more prominent among vancomycin-treated patients. Vancomycin and fidaxomicin performed similarly against infections with epidemic strain BI/NAP1/027 [Patrella L et al, ICAAC 2011].

Looking to the future, Dr. Johnson suggested that CDI prevention strategies include immunotherapy and more effective probiotics.

Antituberculosis drug development: bedaquiline

With tremendous increases in the incidence of tuberculosis (Tb) infection due to the HIV epidemic and the emergence of multidrug-resistant (MDR) Tb, antituberculosis drug development has resurfaced as a major priority. Citing 2010 World Health Organization data, William Burman, MD, University of Colorado, Denver, Colorado, USA, said that a 55% increase globally in new MDR Tb cases has occurred in the past decade, with 440,000 new cases occurring each year, most of which remain undiagnosed. Treatment of MDR Tb takes 18 to 24 months, is very expensive, and has high rates of side effects. Therefore, there is a critical need for new agents for MDR Tb.

The most advanced pipeline agent in this area is TMC207 (bedaquiline; in development by Tibotec). Bedaquiline is an ATPase synthetase inhibitor with good activity against MDR Tb and has the advantage of having no activity against bacterial pathogens.

Since it interacts with rifampin, bedaquiline was evaluated as an add-on agent to optimized background therapy (excluding rifampin) in a prospective trial among patients with MDR Tb. Treatment substantially reduced (by 50%) time to sputum culture conversion (Fig. 3) and was well tolerated [McNeeley DF et al, *IUATLD* 2010]. An FDA application is planned for 2012 for accelerated approval as an MDR treatment.

Report:

Noelle Lake, MD

Time to sputum culture conversion

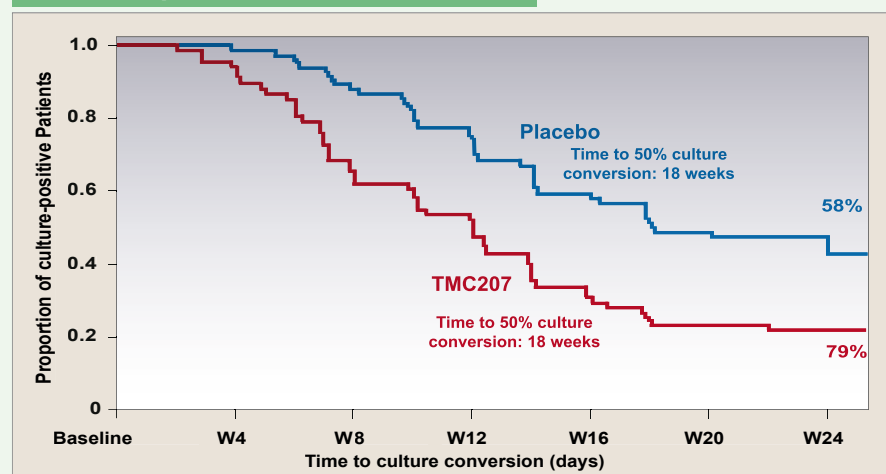


Fig. 3: Time to sputum culture conversion among patients with MDR Tb treated with optimized background therapy plus placebo or bedaquiline (TMC207). Reproduced with permission from W. Burman, MD

Preventing resistance

The role of optimized dosing

Amongst the discussed topics: resistance in the gut; resistance in a dynamic model of *Streptococcus pneumoniae*; which matters more – antibiotic dose or the bacterium; the role of pharmacodynamics/pharmacokinetics.

Resistance in the gut

The rapid emergence of antibiotic resistance is a major public health concern [Zhang L et al, *Appl Environ Microbiol* 2011]. Johan W. Mouton, MD, Nijmegen Institute for Infection, Inflammation & Immunity, The Netherlands, discussed five questions of resistant bacteria in the gut: their possible presence without antibiotic exposure; whether there is selection of resistant gut bacteria during antimicrobial exposure; whether there is selection of resistance during systemic treatment for other infections; whether it is possible to avoid or minimize selection; and how optimization of treatment relates to selection of resistance in the gut. Data suggest that early development of antibiotic resistance in human gut microbiota is independent of an infant's exposure to antibiotics but is likely to be affected by exposure to maternal and environmental microbes during and after delivery. The population of food-borne antibiotic-resistant bacteria is also significantly amplified within the host, even in the absence of antibiotic-selective pressure [Zhang L et al, *Appl Environ Microbiol* 2011]. Prof. Mouton cited a study in which 2 of 20 children with no known antibiotic exposure, living in a very remote Senegalese village, were fecal carriers of a multiresistant *Escherichia coli* clone that produced CTX-M-15 [Ruppe E et al, *Antimicrob Agents Chemother* 2009], strongly suggesting that the pC15-1a MDR region can persist in the intestinal flora in the absence of significant selective pressure, at least that we know of.

Based on a report by de Smet et al [de Smet AM et al, *Lancet Infect Dis* 2011], Prof. Mouton justified the widespread use of selective digestive tract decontamination in intensive care units with low levels of antibiotic resistance. Prof. Mouton presented an extensive analysis of an experimental study that looked at the effects and duration of antimicrobial treatment for pneumonia in selecting resistant microorganisms in the gut [Goessens WH et al, *JAC* 2007]. This showed that the more frequent the dosing regimen, the higher the propensity for selecting resistant bacteria. Emergence of resistance is dependent on dose (inverse U shape), duration of therapy, and dosing regimen. For the first three questions that were posed in the talk, Prof. Mouton answered “yes”; “perhaps” to the fourth; and “not good” to the fifth.

Resistance in a dynamic model

Didier Guillemot, MD, Institut Pasteur/Univ. Versailles Saint Quentin/Inserm, Paris, France, discussed the impact of

antibiotic dose on resistance selection in the community. His findings were based on a dynamic model of *Streptococcus pneumoniae*. His presentation covered β -lactam doses and pneumococci susceptibility, accounting for β -lactam doses. From a public health point of view, antibiotics do more to increase the clearance of susceptible bacteria than the acquisition of a new mechanism or resistant strain. Prof. Guillemot noted that much is known about the relation between *S. pneumoniae*, antibiotics, and resistance but not at the population level. The mathematical model that he discussed assessed the influence of modifying doses of β -lactam at the population level to estimate the impact on resistance levels and prevalence in colonized individuals. Questions that were considered using this model included the effects of prescription frequency, prescribed dose, and whether defined daily dose (DDD) is a good indicator to predict the evolution of β -lactam resistance to *S. pneumoniae*. Simulations over a 50-year period of fixed- and variable-dose exposure showed a bimodal distribution and that the prevalence of resistance increases with the frequency of exposure. Both findings were consistent with prior epidemiological studies. Dosing outcomes indicated that higher doses may reduce the prevalence of resistance and increase the MIC of resistant strains. The model also showed that DDD is not an accurate indicator for predicting pneumococcal resistance to β -lactams. “Don't use any more DDD to anticipate the future of *Sp.* dissemina-

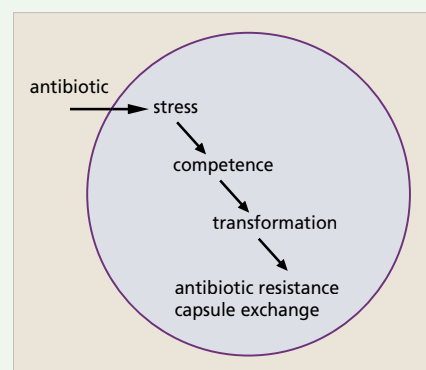


Fig.: Antibiotics promote evolution of resistance

tion or to analyze the relationship between antibiotic use and Sp. resistance,” he said.

Which matters more – antibiotic dose or the bacterium?

Patrice Courvalin, MD, Institut Pasteur, Paris, France, discussed the relative importance of antibiotic dose or changes in the bacterial genome in causing antibiotic resistance. Bacteria respond to many changes in their environment by sensing small molecules; yet, competence for genetic transformation is transient. In several bacterial species, it depends on achieving a specialized cellular state [Harvarstein LS et al, Proc Natl Acad Sci 1995].

Harvarstein et al [Harvarstein LS et al, Proc Natl Acad Sci 1995] found that competence-stimulating peptide induced competence in pneumococcal cultures in a dose-response fashion to the synthetic peptide, with the highest yield (about 5% of cells transformed) observed at doses of 30–1000ng/ml and a monotonic dose response in the intervening region.

Resistance in *Acinetobacter* spp., particularly *Acinetobacter baumannii*, provides another example. *A. baumannii* possesses two intrinsic β -lactamase genes, in

addition to weak permeability and efflux systems. Together, they confer a natural reduced susceptibility to antibiotics. Numerous acquired mechanisms of resistance and genetic elements, such as resistance islands, have also been identified [Poirel L et al, IUBMB Life 2011].

Based on these and other findings, Prof. Courvalin concluded that antibiotics promote evolution of resistance.

PK-PD and resistance

William A. Craig, MD, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin, discussed the use of pharmacodynamics/pharmacokinetics (PD/PK) to establish the target that is required to prevent an increase in resistant populations; to identify which PK/PD indices (C_{max} , AUC/MIC, $T > MIC$) or other characteristics best prevent the emergence of resistance; and to determine the magnitude of the PK/PD indices or other characteristics that is required to prevent the development of resistance.

With regard to the mutant prevention concentration (MPC) that stops mutant selection at 1010 organisms, he reported that MPC is usually 2- to 16-fold higher than MIC, with selection of resistance

higher if drug concentrations persist in the zone between the two concentrations [Blondeau JM et al, Antimicrob Agents Chemother 2001]. He also pointed out the inverted U-shaped distribution of resistance emergence versus dose intensity [Tam VH et al, Antimicrob Agents Chemother 2007].

Dr. Craig discussed aminoglycoside dosing to minimize resistance for Enterobacteriaceae and *Staphylococcus aureus* ($C_{max}/MIC > 6$ [once-daily dosing]) and the need for a C_{max}/MIC of 30 with twice-daily dosing of gentamicin to prevent emergence of resistance with *P. aeruginosa* [Tam VH et al., Antimicrob Agents Chemother 2008].

In addition, he covered PK/PD indices that are associated with in vitro enhancement or suppression of fluoroquinolone resistance, including AUC₂₄/MIC, AUC₂₄/MPC, and C_{max}/MIC , and how doxycycline, combined with moxifloxacin, can reduce emergence of resistant *S. aureus* [Allen GP, Deshpande LM. Int J Antimicrob Agents 2010]. Dr. Craig concluded that there is a need for more in vivo studies on optimal dosing and combination therapy to effectively prevent resistance.

Report:
Rita Buckley

Forest Österreich vermarktet Colistin

Mit der Übernahme von **Colistin Forest-Trockenstechampullen mit Lösungsmittel** gründet Forest Österreich eine neue Niederlassung in Wien. **Colistin Forest** ist das meistverwendete Produkt zur inhalativen Behandlung von *Pseudomonas*-Infektionen in Österreich. Es handelt sich um ein von *Paenibacillus polymyxa* var. *colistinus* gebildetes Antibiotikum, das auch als Polymyxin E bezeichnet wird. Es bindet als oberflächenaktiver Wirkstoff an bakterielle Zellmembranen, deren Struktur und Funktion dadurch so verändert wird, dass es zum bakteriellen Zelltod kommt.¹

Günstige Resistenzlage

Dieser Wirkmechanismus, der sich von dem anderer Antibiotika wesentlich unterscheidet, ist einer der wichtigsten Gründe, dass eine Resistenzentwicklung von *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten unter der Therapie mit Colistimethat-Natrium ein ungewöhnliches Ereignis ist

und Colistin auch gegen multiresistente Keime wirksam ist.² Forest engagiert sich intensiv auf dem Gebiet der Behandlung von Lungenerkrankungen, insbesondere von zystischer Fibrose, und erwartet die Zulassung weiterer Produkte in dieser Indikation. Im Zulassungsprozess befindet sich im Moment ein Trockenpulverinhalat von Colistin.

Colistin Forest ist in Österreich als Packung mit 60 Trockenstechampullen + 60 Lösungsmittelampullen nach chefärztlicher Genehmigung erhältlich und weiterhin über Pharma Logistik Austria, Wels, zu beziehen.

Referenzen:

- ¹ Beringer P, Curr Opin Pulm Med 2001; 7: 434–440
² Govan JRW und Deretic V, Microbiol Rev 1996; 60: 539–574

Nähere Information:

Gerhard Pichler
Forest Österreich
Kärntner Ring 5–7,
1010 Wien
Tel.: 0664/200 73 78
E-Mail: info@forestlabs.at

News and innovations

Is the effectiveness of acellular pertussis vaccine in pre-adolescents insufficient?

A retrospective, single-center chart review during last year's *Bordetella pertussis* outbreak in California found that a greater than 3-year interval since vaccination with acellular pertussis (aP) correlated with increased risk for acquiring the disease. Research assistant Maxwell Witt, Kaiser Permanente Medical Center, San Rafael, California, USA, reported that children between 8 and 12 years of age had higher attack rates and reduced vaccine effectiveness compared with children 2 to 7 and 13 to 18 years, possibly a reflection of greater time since their last aP dose.

Since the replacement of whole cell pertussis vaccine with the better-tolerated aP version in 2002, questions about its efficacy and durability have lingered [Zhang L et al, *Cochrane Database Syst Rev* 2011]. Researchers at San Rafael Kaiser Permanente (KP) Medical Center, led by David Witt, MD, saw the California outbreak as an opportunity to observe aP vaccine performance by age, time since last vaccine, and vaccine status. Between March and October 2010, patients who presented to the San Rafael KP pediatrics department with a severe cough for greater than one week and a positive PCR for *B. pertussis* were considered infected and included in the review. Electronic medical records were examined for demographic information and vaccine status.

Outcomes

In all, 132 patients under 18 years were included. Vaccination status among children ≤12 year of age at presentation revealed 85% were fully vaccinated, 7% under-vaccinated, and 8% unvaccinated (never vaccinated). *B. pertussis* attack rates were shown to be highest among 8 to 12 year olds, compared with 2 to 7 and 13 to 18 year olds (p=0.002, one sample t-test; Fig.).

Among children younger than 12, a trend toward lower attack rates among fully immunized children vs. under- or never immunized children was observed, but the difference was not statistically significant. In contrast, children age 13 to 18 years who were not fully immunized had significantly higher attack rates compared with other age groups (p=0.009). No patients in the cohort were hospitalized or died from their illness. Vaccine effectiveness, a metric of the field performance of the vaccine, was calculated by comparing attack rates between under- and never immunized vs. fully immunized patient groups. (Of note, effectiveness should not be confused with efficacy,

which reflects performance in a prospective placebo-controlled trial.) The effectiveness of aP varied by age group: 41% (95% CI, 21% to 54%) and 79% (95% CI, 73% to 84%) within 2 to 7 and 13 to 18 year olds respectively, possibly reflecting more recent immunization, but only 24% (95% CI, 0% to 40%) in the 8 to 12 year age group.

Conclusion

The authors concluded that aP is highly effective within the three years of administration after which its protection may diminish. Should larger studies confirm these findings, additional scheduled dosing or targeted vaccine programs during outbreaks may be proposed. One attendee, however, challenged the relevance of the findings including the use of the phrase “vaccine failure”, arguing that strict case definitions had not been used. In Dr. Witt’s opinion, *B. pertussis* carriage in the face of a viral illness had not been ruled out and therefore, these results cannot be used to question the efficacy of the vaccine.

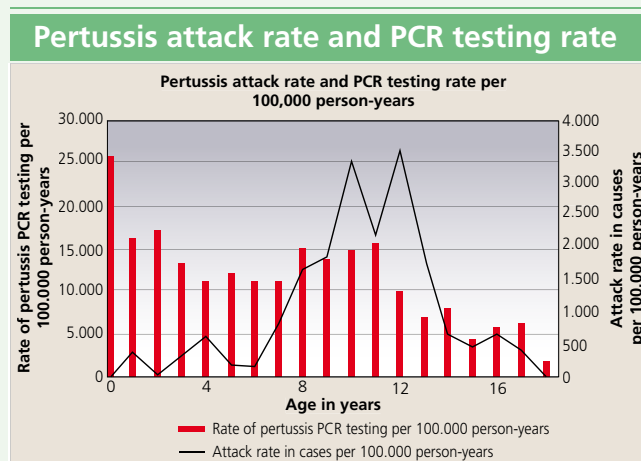


Fig.: Pertussis attack rates were unbiased by testing rates. Peak attack rates observed among 8 to 12 year olds

Report: Noelle Lake, MD

Kommentar DDr. W. Maurer, Wien: Effectiveness und Wirksamkeit azellulärer Pertussisimpfstoffe

Die Wirksamkeit von azellulären Impfstoffen wurde in den 1980er-Jahren klinisch umfangreich geprüft. Das Problem dabei war, dass es keinen bestimmten Pertussisantikörperspiegel als Schutzkorrelat gibt. Daher musste die Wirksamkeit klinisch geprüft werden – dies konnte nur in Ländern erfolgen, in denen damals keine flächendeckende Ganzkeimpertussisimpfung durchgeführt wurde. Insgesamt stellte sich heraus, dass die Ganzkeimpfstoffe zwar nicht gut verträglich, aber – mit Ausnahme eines kanadischen Impfstoffes – gut wirksam waren. Die azellulären Pertussisimpfstoffe waren etwas weniger wirksam, dafür aber weit besser verträglich.



W. Maurer, Wien

Und aus diesem Befund ergibt sich die Frage der Effectiveness. Mit dem Begriff der Effectiveness ist die Frage angesprochen, ob der Impfstoff für die Bevölkerung bei breiter Anwendung hilfreich ist. Da alle Pertussisimpfstoffe nur eine begrenzte Schutzdauer haben, ist zu erwarten, dass rechtzeitig geimpfte Kinder bei guter Wirksamkeit geschützt sind.

Eine durchgemachte Keuchhusteninfektion gewährleistet Immunität für etwa zehn Jahre; eine längere Schutzdauer ist für die Impfung auch nicht zu erwarten. Die Zusammenfassung der Ergebnisse von Studien zu Pertussis, die auf der ICAAC präsentiert wurden, zeigt klar, dass Keuchhustenfälle ab einem Alter von acht Jahren ansteigen – dass damit also das Ende des Impfschutzes erreicht ist. Um die Zirkulation von *B. pertussis* in der Bevölkerung zu unterbrechen, müsste also die gesamte Bevölkerung alle zehn Jahre (ab 60

Jahren alle 5 Jahre) gegen Keuchhusten geimpft werden. Wegen eines fehlenden Impfkonzeptes und einer fehlenden Präventionsstrategie in Österreich – Impfstoffe müssen für nicht mehr schulpflichtige Personen privat bezahlt werden – sind wir von der Erfüllung der Ziele des Impfplanes aber noch sehr weit entfernt.

Keuchhustenverläufe bei Kindern sind besonders schwer, während Erwachsene bis etwa 75 Jahre mildere Verläufe haben. Plazentär übertragene Antikörper geben keinen passiven Schutz vor Keuchhusten. Die schwersten Keuchhustenfälle, Hospitalisierungen und Todesfälle ereignen sich aber im Alter unter zwei Monaten, wenn Säuglinge zu jung sind, um Impfschutz zu haben.¹

Hierzu wäre eine Cocooning-Strategie hilfreich, d.h. die Impfung der Umgebung, um den Infektionsdruck zu senken. Dazu wäre es notwendig, die Mütter zumindest post partum zu impfen und ebenso die Väter (Partner), Geschwister und Betreuungspersonen, die über keinen Impfschutz mehr verfügen. Der österreichische Impfplan steht einer Cocooning-Strategie im Prinzip nahe: eine Pertussisauffrischungsimpfung (mit DT) im siebten bis neunten Lebensjahr, eine weitere im Alter von 18 bis 20 Jahren, dann ab 30 Jahren alle zehn Jahre, ab 60 Jahren alle fünf Jahre.

Eine Keuchhustenimpfung während der Schwangerschaft ist nicht kontraindiziert und wurde in den USA bis in die 1970er-Jahre mit dem Ganzkeimpertussisimpfstoff routinemäßig durchgeführt. Daten zu azellulären Keuchhustenimpfungen bei Schwangeren fehlen jedoch. Eine

Impfung vor der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft könnte möglicherweise durch placentäre Antikörper das Neugeborene passiv schützen, in jedem Fall jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Infektion des Kindes durch die Mutter drastisch reduzieren. Nahezu unbekannt ist, dass Senioren wegen Immunoseneszenz mit Pertussis sehr lange husten und 5% unter den Symptomen von Pertussis an



Abb.: Gram-Färbung von *Bordetella pertussis*

Hirnmassenblutungen versterben² – unklar ist, ob dies durch retrograd ins Gehirn aufsteigendes Pertussistoxin im Sinne einer Vaskulitis erfolgt.

Referenzen:

¹ Anonymous: Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant <12 Months – ACIP 2011. *MMWR* 2011; 60(41): 1424-26

² Mertens PL et al: An epidemic of pertussis among elderly people in a religious institution in The Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18(4): 242-7

Autor:

DDr. Wolfgang Maurer

Zentrum für Public Health

Medizinische Universität Wien

Abteilung Allgemeinmedizin

Währinger Straße 13a/3.Stock, 1090 Wien

Tel.: 01/401 60-34961

E-Mail: wolfgang.maurer@meduniwien.ac.at

Treating bacterial meningitis

The role of adjunctive steroids

Steroids have an important place in the treatment of bacterial meningitis (BM), according to scheduled ICAAC presenter W. Michael Scheld, MD, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA. Although Dr. Scheld was unable to attend this year's ICAAC, he graciously agreed to share highlights from that talk for the benefit of MD Conference Express readers.

The rationale for employing anti-inflammatory medication in the treatment of BM is based upon the observation that hyperactive central nervous system (CNS) immune responses underlie brain swelling and neuronal loss and likely contribute to morbidity and mortality. In animals, steroids have been shown to reduce CNS inflammation, intracranial pressure, and neuronal loss. In addition, new investigational anti-inflammatory agents, such as recombinant tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (rTRAIL), significantly decrease cerebrospinal fluid leukocytes and apoptosis in mouse models of pneumococcal meningitis and significantly improve survival (Fig.) [Hoffmann O et al, J Clin Invest 2007].

After review of the clinical literature over the past decade, Dr. Scheld concluded that intravenous dexamethasone for the first 2 to 4 days in the treatment of community-acquired BM is recommended in all ages in developed nations. De Gans J et al de-

monstrated an overall reduced risk for unfavorable outcomes and mortality in adults (RR=0.59, 95% CI 0.37 to 0.94 p=0.03 and RR 0.48, 95% CI 0.24 to 0.96; p=0.04, respectively) with dexamethasone use [New Engl J Med 2002]. Data out of the Netherlands reveal that national implementation of adjunctive dexamethasone in *S. pneumoniae* BM treatment has significantly reduced unfavorable outcomes, hearing loss, and mortality [Brouwer MC et al, Neurology 2010].

In contrast, steroids are not recommended where resources are limited and in populations with high HIV-positivity rates. A Vietnamese study showed a benefit to dexamethasone use only among patients with a proven microbiological diagnosis of BM but not among those with a probable diagnosis [Nguyen TH et al, New Engl J Med 2007]. A study out of Malawi among patients with high rates of HIV infection showed no benefit to using steroids in the treatment of BM [Scarborough M et al,

New Engl J Med 2007]. Further, a 2010 metaanalysis that examined the issue showed that benefits of reduced hearing loss and neurologic sequelae but not overall mortality among patients with BM who were treated with adjunctive steroids were observed in developed nations only [Brouwer MC et al, Cochrane Rev 2010]. Other potential tactics for improving BM outcomes include selection of highly bactericidal, nonlytic antibacterials, such as rifampin, which has been shown to reduce beta-lactam-induced cytotoxicity in animals [Spreer A et al, Crit Care Med 2009], and daptomycin plus ceftriaxone, which has been associated with reduced neuronal injury and hearing loss [Grandgirard et al, ECCMID 2009]. In addition, prompt initiation of antibacterial therapy has been shown to reduce mortality [Proulx N et al, Q J Med 2005; Auburtin M et al, Crit Care Med 2006] and remains a central tenant of proper treatment.

Report: Noelle Lake, MD

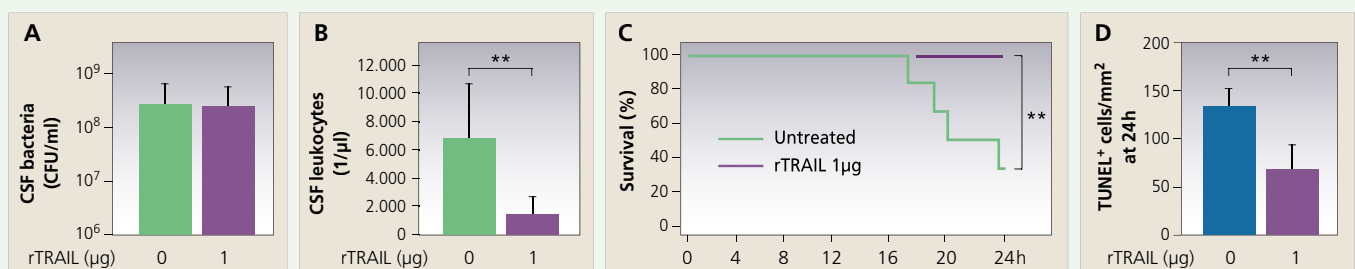


Fig.: Effects of treatment with rTRAIL in meningitis induced by live pneumococci in mice. (A) At 24 hours after infection, CSF bacterial load in untreated and rTRAIL-treated wild-type mice did not differ. (B) CSF leukocyte concentration was significantly lower in rTRAIL-treated mice than in controls. **p<0.01, Student's t test. (C) Mortality was higher in untreated versus rTRAIL-treated mice. **p<0.01, log-rank test. (D) Apoptosis was reduced by treatment with rTRAIL. **p<0.01, Student's t test. Reproduced with permission from the American Society for Clinical Investigation. TRAIL limits excessive host immune responses in bacterial meningitis. Hoffmann O et al, J Clin Invest 2007; 117(7): 2004–2013

Fighting HIV

New antiretroviral agents and novel regimens

Improvements in antiretroviral therapy (ART) have made the treatment of HIV infections more potent and better tolerated. While current treatment regimens still have limitations, they are more effective, more convenient, and less toxic than those that were used in the early ART era. Joel E. Gallant, MD, MPH, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA, discussed studies that have shown the effectiveness of new and potential ART therapies, including single-tablet regimens, coformulations, nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)-sparing regimens, CCR5 antagonists as initial therapy, and new entry inhibitors.

ECHO [NCT00540449] and THRIVE [NCT00543725], two randomized Phase 3 trials, showed that the recently approved non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) rilpivirine (RPV) has sustained efficacy that is noninferior to efavirenz (EFV) in ART-naïve adults who are infected with HIV-1 [Cohen CJ et al, Lancet 2011; Molina JM et al, Lancet 2011]. There were fewer discontinuations that were due to adverse events and fewer treatment-limiting side effects (especially neurological and dermatological) in the RPV arm but more virologic failure and resistance compared with the EFV arm, most notably in participants with baseline viral loads >100,000 copies/mL (Fig. 1). RPV has been approved both as a single agent and in a coformulation with tenofovir DF (TDF) and emtricitabine (FTC). It is taken once daily with a meal and is contraindicated in patients who are taking proton pump inhibitors. In the MERIT study [NCT00098293], maraviroc (MVC) BID was not noninferior to EFV at <50 copies/mL in the primary

analysis in ART-naïve patients with CCR5-tropic virus. However, 15% of patients in the original MERIT trial had dual/mixed-tropic virus, using the more sensitive tropism assay. After exclusion of data from those patients, the MVC arm met noninferiority criteria compared with EFV [Cooper DA et al, J Infect Dis 2010] (Fig. 2). Once-daily administration of MVC is being studied. In a post hoc analysis from the original MOTIVATE trials, which initially included a once-daily MVC arm, virologic suppression was comparable in patients who

were treated with once- and twice-daily MVC. MVC has been approved for initial therapy. Potential advantages include its excellent tolerability, its high barrier to resistance, and the fact that treatment-naïve patients are more likely to have CCR5-tropic virus than treatment-experienced patients. The main disadvantage is the need for baseline tropism testing. A variety of “nucleoside-sparing regimens” have been studied in clinical trials, though none to date has demonstrated sufficient efficacy and/or tolerability to make it a standard-of-care regimen. Examples that have been studied to date include combinations of a boosted protease inhibitor plus EFV, raltegravir (RAL), or MVC. Elvitegravir (EVG) is an investigational integrase inhibitor that requires pharmacological “boosting” by either ritonavir (RT) or cobicistat (COBI), an experimental pharmacokinetic enhancer, or “booster.” Phase 2 data suggested that a “quad” regimen of once-daily EVG/COBI/FTC/tenofovir disoproxil fumarate (TDF) achieves and maintains a high rate of virologic suppression with

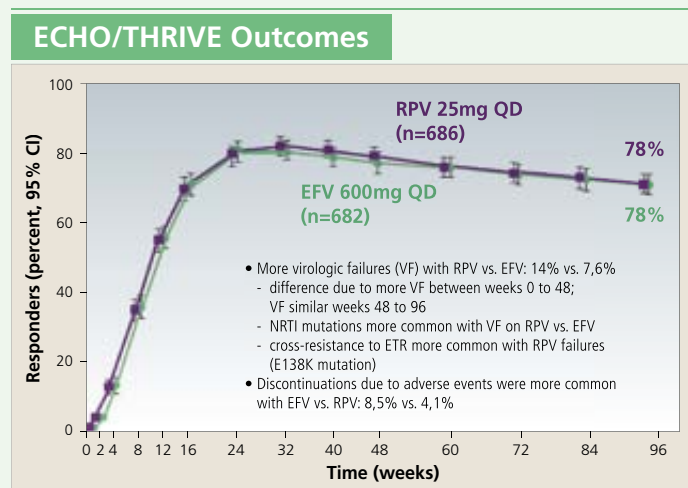


Fig. 1: Reproduced with permission from The Lancet. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Molina JM et al, July 16, 2011; 378(9787): 238-246

Virologic and Immunologic Outcomes

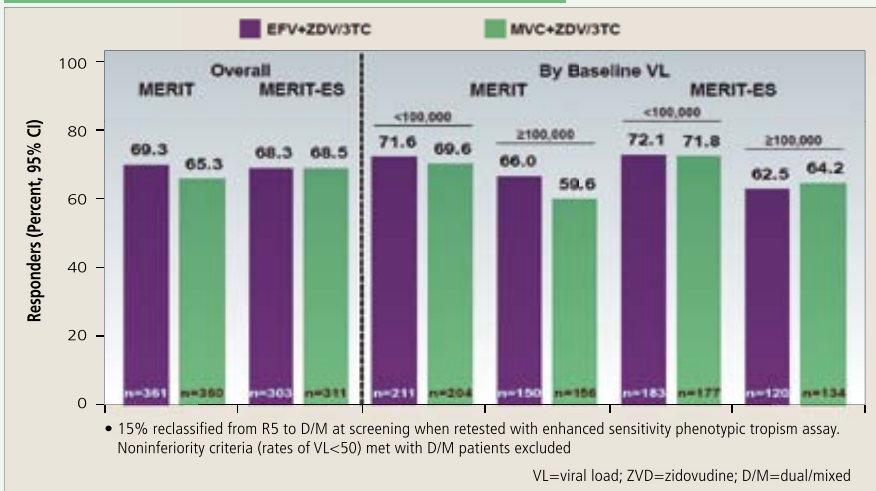


Fig. 2: Reproduced with permission from JE Gallant, MD, MPH

fewer CNS and psychiatric adverse effects compared with the current standard-of-care regimen (EFV/FTC/TDF) [Cohen C, AIDS 2011], and a similarly designed Phase 3 study apparently shows noninferiority of the “quad” compared with EFV, with similar discontinuation rates due to adverse events in both arms [Gilead press release, August 15, 2011]. A study that compared EVG with RAL in treatment-experienced patients found that EVG was noninferior to RAL [Molina JM, IAS 2011, Rome]. COBI is also being studied as a booster for protease inhibitors. In a Phase 2 trial, the efficacy of a COBI-boosted atazanavir (ATV)-based regimen was

similar to that of a RT-boosted ATV-based regimen [Cohen C, AIDS 2011]. Cobicistat is associated with a modest increase in serum creatinine, with a resulting decrease in estimated glomerular filtration rate (GFR) but not measured GFR. This appears to be due to its effect on creatinine transport by the renal tubules rather than to true nephrotoxicity [German P, ICAAC 2011; Lepist EI, ICAAC 2011]. Dolutegravir (DTG) is another promising integrase inhibitor. In the SPRING-1 trial, which was conducted in ART-naïve patients, it was noninferior to EFV with better tolerability [van Lunzen J, IAS 2011, Rome]. There was no selection of

integrase mutations in patients who failed, and tolerability was better than with EFV. As with COBI, DTG decreases estimated GFR but not actual GFR, by a mechanism that is similar to that of COBI [Kotoff J et al, ICAAC 2011]. DTG may have some activity against RAL- or EVG-resistant virus, especially when dosed twice daily [Eron J, CROI 2011].

GS-7340 is a new tenofovir prodrug that achieves higher intracellular tenofovir levels with lower plasma levels compared with TDF [Markowitz M, CROI 2011]. The hope is that it will be more potent than TDF at smaller doses with less nephrotoxicity.

Lersivirine (LRV) is an investigational NNRTI that had overall efficacy that was similar to that of EFV in a Phase 2 study of treatment-naïve patients [Pozniak A, IAS 2011]. Efficacy was lower in patients with viral loads >100,000 copies/mL. The incidence of grade 3 and 4 adverse events was higher in the EFV arm, although nausea and headache were common with LRV.

There are a number of potential HIV entry inhibitors that can act at various stages of HIV development, such as coreceptor binding, and virus-cell fusion. They include BMS-663068, an oral HIV attachment inhibitor; ibalizumab, an HIV-neutralizing monoclonal antibody; and cenicriviroc, a CCR5 antagonist with anti-CCR2 activity.

Report: Rita Buckley

Kommentar von Prof. Petra Munda, Wien

Die Therapieerfolge der Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon und Ribavirin waren bei HCV GT 1 mit knapp 50% Heilung nach wie vor unbefriedigend. Die ersten Studien mit Tripeltherapie, die die beiden Proteaseinhibitoren der ersten Generation, Boceprevir oder



P. Munda, Wien

Telaprevir, beinhalteten, brachten einen gewaltigen Sprung nach vorne, nämlich Heilungsraten von ca. 75%. Allerdings wird dieser Erfolg durch die Erfordernis der exakten Einnahme einer großen Tablettenanzahl alle 8h sowie durch zusätzliche Nebenwirkungen (Hautausschlag bei Telaprevir, Geschmacksstörungen bei Boceprevir) getrübt.

Mit TMC435 betritt die zweite Generation der Proteaseinhibitoren die Bühne der HCV-Therapie. Die echte Weiterentwicklung besteht in der nur einmal täglichen Einnahme sowie einem bedeutend günstigeren Nebenwirkungsprofil.

Die hier zusammengefassten 2b-Studien zeigen, dass die Effektivität dieser Substanz sowohl bei naiven Patienten (SVR 75–86% mit zwei verschiedenen Dosen) als auch bei vorbehandelten Patienten (37% vs. 5% bei Relapsen, 75% vs. 9% bei früheren partiellen Respondern und 51% vs. 19% bei früheren Null-Respondern) möglicherweise sogar noch besser ist. Warum in der PILLAR-Studie die SVR-Rate der Standardtherapie bei

65% lag, ist nicht ganz klar. Die Therapiedauer wird auch in der Tripelkombination mit TMC435 zwischen 24 und 48 Wochen betragen, ausschlaggebender Faktor ist hier die Geschwindigkeit des Therapieansprechens. Alle Patienten, die eine sogenannte eVR („extended rapid virological response“ = PCR zu Woche 4 und Woche 12 negativ) hatten, können nach 24 Wochen die Therapie beenden. Die Nebenwirkungen der Substanz scheinen sehr gering zu sein (Kopfweg, Myalgien). Die entsprechenden Phase-III-Studien sind bereits im Laufen und dürfen mit Spannung erwartet werden.

Autorin: Univ.-Prof. Dr. Petra Munda
 Univ.-Klinik für Innere Medizin III
 Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie
 Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
 E-Mail: petra.munda@meduniwien.ac.at

Hepatitis C

TMC435 effective in the treatment of HCV genotype 1 infection

Michael W. Fried, MD, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA, presented the results of the PILLAR [TMC435-C205; NCT00882908] and ASPIRE [TMC435-C206; NCT00980330] trials. Both studies demonstrated that TMC435 (an oral inhibitor of the hepatitis C virus [HCV] NS3/4A protease), administered once-daily with pegylated interferon alpha-2a (PegIFNa-2a) and ribavirin (RBV), is safe, has potent antiviral activity, and shortens total treatment by 24 weeks compared with PegIFNa-2a/RBV alone.

The two trials were international, randomized, double-blind studies that enrolled men or women aged 18 to 70 years who were chronically infected with HCV genotype 1 (plasma HCV RNA >100,000 IU/mL at screening). In the PILLAR trial, patients were HCV treatment-naïve and received TMC435 for 12 or 24 weeks with PegIFNa-2a/RBV. In the ASPIRE trial, patients were HCV treatment-experienced, although naïve to direct-acting antivirals. The participants were stratified by prior virologic response (relapsers, partial responders, null responders). TMC435 with PegIFNa-2a/RBV was administered for 12, 24, or 48 weeks. The primary efficacy endpoint, which was the same in both studies, was the proportion of patients with undetectable HCV RNA (<25 IU/mL) 24 weeks after the planned end of treatment. Secondary objectives included an evaluation of the safety and tolerability of TMC435 plus PegIFNa-2a/RBV compared with PegIFNa-2a/RBV/placebo over the trial period. Virologic response rates and 95% confidence intervals were calculated using a logistic regression model, including baseline HCV RNA and the stratification factors as covariates. The results of planned interim 24-week efficacy and safety analyses, including the proportion of patients with undetectable HCV RNA (<25 IU/mL) at weeks 4, 12, and 24, from both studies were reported.

Outcomes of PILLAR and ASPIRE trials

In the PILLAR trial, 68% to 79% of patients who were treated with TMC435 achieved a rapid virologic response (HCV RNA <25 IU/mL) compared with 5% in the control arm at week 4.



At week 12, rapid virologic response was 91% to 97% for the TMC435 arms compared with 58% in the control arm, and at week 24, rapid virologic response was 94% to 97% for the TMC435 arms compared with 82% in the control arm.

In the TMC435 arms, 79% to 86% of subjects were eligible to stop treatment by week 24.

In the ASPIRE trial, at weeks 4, 12, and 24, significantly higher virologic response rates were observed following active treatment compared with placebo plus PegIFNa-2a/RBV. In null and partial responders, higher virologic response rates were observed in the TMC435 150-mg dose arms, compared with the 100-mg dose arms, at early time points. The distribution of the IL28B genotype (TT, CC, and CT) was similar across treatment groups, with the higher response rates for the CC genotype in the placebo arms. In the TMC435 groups, higher-than-placebo responses were observed in the TT, CC, and CT categories, with no major differences between IL28B genotypes.

Given in combination with PegIFNa-2a/RBV, the safety and tolerability profiles of TMC435 were generally similar to those of the placebo control. In treatment-naïve and treatment-experienced patients, TMC435, administered once-daily with PegIFNa-2a/RBV, has potent antiviral activity, rapidly achieving undetectable HCV RNA levels in the majority of patients.

Report:
Eric Butterman

EACS-Kongress

Therapieoptionen bei HIV: Status quo und Ausblick in die Zukunft

Im Rahmen des BMS (Bristol-Myers Squibb)-Symposiums am Kongress der EACS (European AIDS Clinical Society) 2011 referierten hochkarätige Experten über die bisherige Entwicklung von Medikamenten bei HIV. Im Anschluss an eine Podiumsdiskussion unter der Leitung von Dr. Anton Prozniak zogen Prof. Moreno, Prof. Stellbrink und Dr. Maggiolo Bilanz über die derzeit verfügbaren Therapieoptionen, erörterten die Grundpfeiler einer erfolgreichen HIV-Therapie und gaben einen Ausblick auf mögliche zukünftige Therapieoptionen.

Seit 1987 wurden in Europa 24 Medikamente für die HIV-Therapie zugelassen, die Zulassung vieler weiterer Substanzen ist für die nächsten Jahre zu erwarten. Eine Kombinationstherapie (cART; kombinierte antivirale Therapie), bestehend aus 2 NRTIs (Nukleosid-/Nukleotidanaloga) plus einer dritten Substanz, hat sich als effektiv erwiesen und gilt als gegenwärtiger Standard of Care (SOC).¹ Wodurch wird sich die Zukunft der HIV-Therapie demnach auszeichnen?

Viruslast-Senkung: Sind 50 Kopien/ml noch zeitgemäß?

Ziel jeder HIV-Therapie ist es, die Zahl der nachweisbaren mRNA-Kopien auf weniger als 50/ml zu reduzieren, um eine dauerhafte Suppression der HIV-Viruslast im Plasma sowie eine Reduktion HIV-assoziiierter Morbidität und eine Verlängerung der Qualität des Überlebens zu erzielen. Eine im Brennpunkt stehende Thematik bildete die Frage, ob in absehbarer Zeit eine Neudefinition für das Risiko eines virologischen Versagens (VF; Virological Failure) erfolgen wird. Dr. Franco Maggiolo (Krankenhaus Riuniti di Bergamo, Italien) versucht mit aufschlussreichen Daten aus der sog. Bergamo-Kohorte² zu überzeugen, dass mit den heutigen Testverfahren sehr wohl bereits eine Viruslast von 3 Kopien/ml detektierbar ist; die Zahl der nachweisbaren Genkopien steht gemäß den Untersu-

chungen in der Bergamo-Kohorte in direkt proportionalem Verhältnis für ein VF ($p=0,013$). Daraus lässt sich laut Maggiolo schließen, dass eine Neuvalidierung der Schwellenwerte sehr wohl denkbar ist.

Grundpfeiler der HIV-Therapie

Die Anfänge der HIV-Therapie waren von kurzfristigem Denken in Bezug auf einen Therapieerfolg geprägt; hingegen sind die HIV-Spezialisten der Gegenwart aufgrund der mit effektiven Therapiemöglichkeiten einhergehenden verlängerten Lebenserwartung der Herausforderung gegenübergestellt, die Patienten langfristig optimal zu therapieren. Die Grundlage für eine erfolgreiche HIV-Therapie setzt sich aus den folgenden Parametern zusammen:

- Sicherheit und Verträglichkeit
- Dauerhafte Suppression
- Verfügbarkeit von Langzeitdaten

Sicherheit und Verträglichkeit

Prof. Moreno (Hospital Ramon y Cajal, Madrid) erläuterte anhand von Daten aus vier europäischen Spitälern, dass nach wie vor bei 40% bis 75% der Patienten innerhalb des ersten Therapiejahres aufgrund von Toxizitäten eine Therapiemodifikation erfolgt. Im Gegensatz dazu wurde ein Therapiewechsel aufgrund von VF nur bei maximal 5% bis 14% verzeichnet. Auch in einer in der Schweiz durchgeführten Studie mit 1.318 HIV-Patienten³ lag die Modifikationsrate des Therapie-schemas aufgrund von Toxizitäten inner-

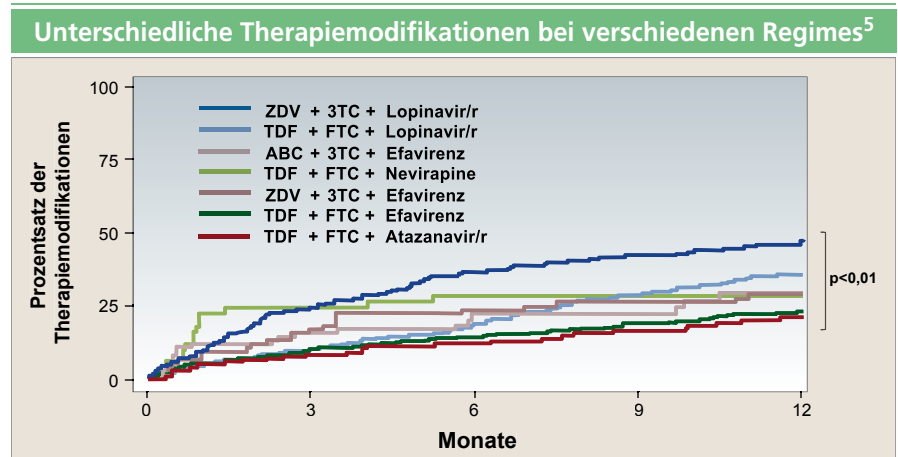


Abb. 1: Patienten, die mit EFV oder ATV/r + TDF + FTC therapiert wurden, zeigten die geringste Rate einer Therapiemodifikation

Langfristige Fortsetzung des Regimes: Persistenz

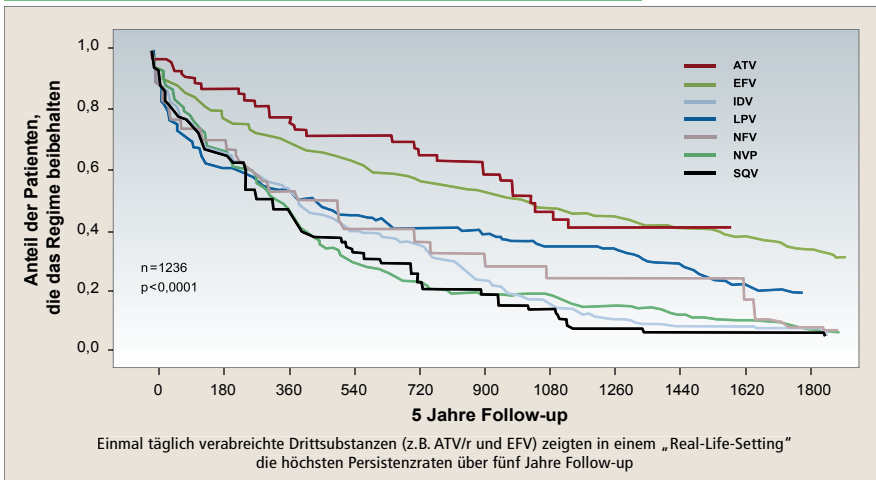


Abb. 2: Ergebnisse einer italienischen Kohorte nach 5 Jahren Follow-up (n=1.236).⁴ Die Persistenz in der HAART-Erstlinientherapie wird durch das Dosisschema beeinflusst

halb des ersten Jahres bei 41,5%. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Therapieänderung auf Unterschiede in der verschriebenen cART zurückzuführen sind: unter den Kombinationsschemata TDF (Tenofovir) + FTC (Emtricitabin) + EVF (Efavirenz) sowie TDF + FTC + ATV (Atazanavir) wurde die geringste Wahrscheinlichkeit für eine Therapiemodifikation verzeichnet ($p < 0,01$) (Abb. 1).

Dauerhafte Suppression

Zur Zeit bis zum VF liegen nur wenige Daten aus Langzeitstudien vor: eine Ausnahme bildet die Erweiterungsstudie zur GS903,⁴ in der auf beeindruckende Weise gezeigt werden konnte, dass unter dem Kombinationsschema EFV (Efavirenz) + TDF (Tenofovir) + 3TC (Lamivudin) die virologische Suppression über 10 Jahre bei 64% der Patienten aufrechterhalten werden konnte.

Verfügbarkeit von Langzeitdaten

Prof. Moreno unterstreicht die Relevanz der Verfügbarkeit von Langzeitdaten aus klinischen Studien, um möglichst umfassende Informationen für die Entscheidung bei der Therapiewahl zu gewinnen und potenziellen Spätfolgen durch die Therapie im Vorfeld entgegenzuwirken. Zudem wirkt sich das Vorhandensein einer umfassenden Datenlage positiv auf die Compliance seitens der Patienten im Sinne einer umfassenden Beratung aus. Nachdem nur zu wenigen klinischen Studien Lang-

zeitdaten und zur Compliance keinerlei Informationen aus klinischen Studien vorliegen, verweist Moreno auf die Bedeutung von Kohortenstudien: Beispielsweise konnte im Rahmen eines 5-jährigen Follow-up zu einem Real-Life-Setting gezeigt werden,⁵ dass das gegenwärtig empfohlene Standard-Therapieschema nicht unbedingt mit einer Non-Compliance seitens der Patienten assoziiert ist und die Persistenz in der HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie)-Erstlinientherapie mit dem Dosierschema in Zusammenhang steht. Dabei wurde im Rahmen einer italienischen Kohortenstudie mit 1.236 Patienten insbesondere für die beiden Substanzen ATV (Atazanavir) und EFV (Efavirenz) nachgewiesen, dass einmal täglich verabreichte Drittsubstanzen mit den höchsten Persistenzraten über eine fünf Jahre Follow-up-Dauer einhergehen (Abb. 2).

Im Gegensatz zu klinischen Studien, die aufgrund der sehr strengen Ein- und Ausschlusskriterien nur ein sehr begrenztes Patientengut aufnehmen, bieten Daten aus Kohortenstudien den Vorteil, dass sie eine größere Vielfältigkeit hinsichtlich der Patientencharakteristika aufweisen und ein längeres und kosteneffektiveres Follow-Up ermöglichen. Zudem liefern sie einen wertvollen Beitrag zur Identifikation von Langzeittoxizitäten und der Verträglichkeit von Therapieschemata: Prof. Moreno erwähnt in diesem Zusammenhang, dass die Entwicklung einer Lipodystrophie als potenzielle Nebenwirkung ebenfalls im Zuge einer Kohortenuntersuchung entdeckt wurde.⁶ Demgemäß

gewinnt die Generierung von Langzeitdaten im Rahmen von Kohortenstudien zunehmend an Bedeutung.

Gegenwart und Ausblick in die Zukunft

Zurzeit werden viele neue Anti-HIV-Substanzen im Rahmen von klinischen Studien erprobt. Welchen Stellenwert diese Wirkstoffe gewinnen werden, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht beurteilbar. Die Zeit bis zur Entwicklung von effektiven Therapien im Sinne einer Prävention der T-Zell-Infektion durch das HI-Virus und der Bildung einer Immunsensitivität durch Verabreichung von Vakzinen, liegt gemäß den Darlegungen von Prof. Stellbrink jedoch noch in ferner Zukunft. Der derzeitige Status quo der HIV-Therapie lässt sich als rein „funktionelle Therapie“ bezeichnen und die kurzfristige Evolution der HIV-Therapie wird realistisch primär in der Entwicklung von neuen Medikamenten aus bestehenden Substanzklassen, von alternativen Strategien zu bereits existierenden Medikamenten und/oder der Etablierung neuerer Ko-Fomulierungen liegen. Dr. Maggiolo weist darauf hin, dass die gegenwärtig verfügbaren Substanzen alle ihren Stellenwert innehaben und eine individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmte Kombination von Substanzen die Basis für eine erfolgreiche HIV-Therapie liefert. Zusammenfassend sind sich die Referendare einig, dass wir seit Beginn der Ära von Anti-HIV-Präparaten im Jahr 2011 über ein breites Armamentarium verfügen, um eine suffiziente, auf den Patienten abgestimmte Therapie zu gewährleisten.

Referenzen:

- ¹ EACS-Guidelines, Version 6.0, Oktober 2011, <http://www.europeanclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eaacsguidelines-6.pdf> (Download: 31.10.2011)
- ² Maggiolo F et al, IAS 2011, Rome, Italy: Presentation TULBPE030
- ³ Elzi L et al, Arch Intern Med 2010; 170(1): 57-65
- ⁴ Madruga JV et al, HIV10 2010: Poster P86
- ⁵ Maggiolo F et al, IAC 2010: Poster TUPE0178
- ⁶ Carr A, CROI 2002: Abstract 31

Bericht: Dr. Anita Schreiberhuber

Quelle:

Symposium der Firma Bristol-Myers Squibb
„Treating Today. Thinking of Tomorrow“
EACS-Kongress, 14. Oktober, Belgrad
inf110442

EACS-Kongress

Von Anfang verträglich in Richtung Langzeiteffektivität wirken

Durch die antiretrovirale Therapie hat die Lebenserwartung HIV-Infizierter deutlich zugenommen, die Lebensqualität hat sich gebessert. Eine konsequente Behandlung der HIV-Infektion und der Begleiterkrankungen ist eine Voraussetzung, um mit HIV länger zu leben und älter zu werden. Dabei ist es wichtig, von Anfang an eine Therapie zu wählen, die langfristig Behandlungserfolg verspricht, den Patienten aber durch geringe Nebenwirkungen auch so wenig wie möglich belastet. Nun belegt die PROGRESS-Studie, dass in der First-Line-Therapie der Integrasehemmer Raltegravir in Kombination mit Lopinavir/r (Kaletra®) genauso gut wie der geboosterte Proteasehemmer mit Nuke-Backbone TDF/FTC wirkt. Diese gleichwertige Effektivität ist langanhaltend sowie ebenfalls langfristig gut verträglich, betonten hochrangige Experten im Rahmen des Europäischen AIDS-Kongresses der EACS.

HIV-Infizierte leben immer länger. Dank neuester Wirkstoffe und des Einsatzes von Kombinationstherapien erhöht sich ihre Lebenserwartung immer weiter. Während Ende der 90er-Jahre die Patienten im Schnitt mit 40 Jahren starben, ist heute immer mehr zu beobachten, dass die Patienten fast so alt wie Nicht-infizierte werden, führte Prof. Fiona Mulcahy, Dublin, Irland, aus. Damit stehen aber auch die behandelnden Ärzte vor neuen Herausforderungen. So sind von Anfang an die Weichen gut zu stellen, d.h. schon bei der Auswahl der Erstlinientherapie sind außer der Wirksamkeit vor allem die Kurz- und Langzeitverträglichkeit, aber auch individuelle Faktoren wie die zu erwartende Therapietreue, Begleitmedikamente und Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. Darüber hinaus stellt sich die Frage nach dem Therapiebeginn: Wo liegt der Schwellenwert für die CD4-Zellzahl, ab dem bei HIV-Infizierten mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden sollte? In aktuellen Leitlinien wird ein Therapiestart im Bereich von 350–500 CD4-Zellen pro Mikroliter Blut favorisiert.¹

Langzeiteffektivität kombiniert mit Langzeitverträglichkeit

Wesentlich sei dann in diesem Zusammenhang, so Mulcahy weiter, dass die eingesetzten Substanzen langfristig wirksam und verträglich sind. Nur so seien die Patienten wirklich gut im Therapie-regime zu halten. Wie gut dies möglich ist, zeigen die aktuellen 96-Wochen-Daten aus der PROGRESS-Studie (Protease/Integrase Simplification Study) mit der dualen Therapie aus Lopinavir/r und Raltegravir. In dieser Untersuchung wurden erstmals die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines nukleosidfreien Proteasehemmer-basierten Regimes geprüft, und zwar Lopinavir/r in Kombination mit dem Integrasehemmer Raltegravir vs. die NRTI-Kombination Tenofovir plus Emtricitabin (TDF/FTC). Während 101 der insgesamt 206 therapienaiven HIV-Patienten Lopinavir/r (400/100mg BID) und RAL (400mg BID) erhielten, wurden die anderen 105 Patienten mit derselben Dosierung des Proteaseinhibitors plus TDF/FTC (300/200mg BID) behandelt. Die Langzeitdaten bestätigen die Auswertung der ersten 48 Wochen. Lopinavir/r

in Kombination mit Raltegravir oder TDF/FTC ist vergleichbar gut. Nach 96 Wochen wies ein vergleichbarer Anteil der Patienten in den beiden Studienarmen eine nicht mehr nachweisbare Viruslast von <40 HIV-RNA-Kopien/ml auf. Nach den FDA-TVLOR-Kriterien war dies bei 66,3% der Patienten unter der dualen Therapie und bei 68,6% der Patienten im Vergleichsarm der Fall ($p=0,767$) (Abb.). Die Viruslast lag bei 89% bzw. 85% der Patienten unter der Nachweisgrenze und die CD4-Zellen waren um 281/ μ l bzw. 296/ μ l gestiegen. Damit zeigte sich im immunologischen Ansprechen ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,598$). Die Langzeitverträglichkeit war ebenfalls in beiden Gruppen gut und vergleichbar, wobei unter dualer Therapie tendenziell weniger Durchfälle auftraten (7,9% vs. 16,2%). Signifikante Unterschiede in den Laborparametern betrafen lediglich die Erhöhung der CPK-Werte (Lopinavir/r/RAL: 19,8%; Lopinavir/r/TDF/FTC: 8,7%). Aufgrund dieser guten Langzeiteffektivität und -verträglichkeit verwundert es nicht, dass nur sehr wenige Patienten die Studie vorzeitig abbrachen. Laut der

Ansprechen nach 96 Wochen nach den FDA-TVLOR-Kriterien

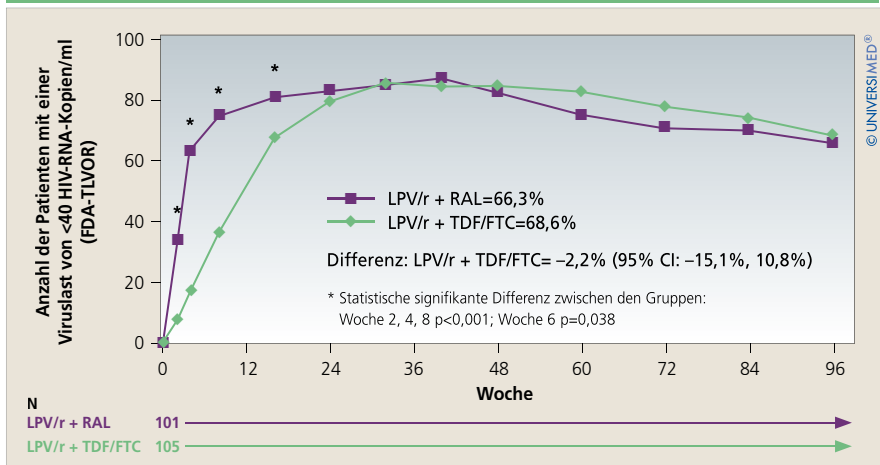


Abb.

irischen HIV-Expertin stellt damit die Kombination aus Lopinavir/r und Raltegravir eine langfristig einzusetzende Therapiealternative für Patienten dar, die Nukleosidanaloga aufgrund eines virologischen Versagens oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht weiter einnehmen können.

Auf den Knochen achten

Auf einen anderen Aspekt bei der langfristigen Behandlung von HIV-Patienten ging Prof. Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg, ein: die körperliche Fitness. HIV-Patienten leiden oft unter Energiemangel, Depressionen und Einschlafstörungen. Mithilfe regelmäßiger sportlicher Betätigung wäre diesen Patienten laut Stellbrink besser geholfen. Mittlerweile ist auch aus mehreren Untersuchungen bestätigt, dass HIV-Patienten von sportlicher Betätigung sowohl in physischer als auch psychischer Hinsicht profitieren. Zudem gibt es positive Effekte auf die Lebensqualität, vor allem im Hinblick auf Leistungsfähigkeit und Selbstbewusstsein. Daher werden die Patienten im klinischen Alltag auch möglichst dazu angeregt, sich unter Anleitung sportlich zu betätigen.

Voraussetzung dazu ist allerdings ein gesunder Knochen und es ist leider festzustellen, dass Knochenfrakturen bei HIV-Patienten zunehmen. Welche Rolle dabei HIV-Medikamente im Vergleich zu klassischen Risikofaktoren spielen, ist meist noch unklar. Aber insbesondere Tenofovir steht unter dem Verdacht, langfristig die Knochendichte zu vermindern.

Knochendichtemessungen in kontrollierten Studien wie PROGRESS geben nun verlässlichere Hinweise auf den Effekt der verschiedenen Medikamente.³ In dieser Untersuchung änderte sich die gesamte Knochendichte innerhalb von 96 Wochen in der dualen Gruppe mit Lopinavir/r und Raltegravir. In der Tenofovir-haltigen Vergleichsgruppe trat hingegen ein signifikanter Knochendichteverlust von 2% ($p < 0,05$) auf. Wird der Bereich der Lendenwirbelsäule betrachtet, so ergab sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für die duale Therapie ($p < 0,05$). 20% der Patienten unter dem herkömmlichen Regime hatten 5% Knochenmasse verloren im Vergleich zu weniger als 5% unter der dualen Therapie ($p = 0,003$). Damit ist nach Meinung von Stellbrink ein wichtiger Beitrag geleistet worden, um die physische Fitness der Patienten nicht durch die HIV-Medikation zu gefährden.

CPE-Score beachten wegen HIV-assoziiierter neurokognitiver Störungen

Ein weiteres Thema, welches erst in den vergangenen Jahren intensiver erforscht wurde, sind die häufigen neuro-psycho-kognitiven Störungen, die mit HIV assoziiert sind. Wie Professor Scott Letendre, San Diego, USA, ausführte, entwickeln viele Patienten erst im Verlauf der Therapie eine neurokognitive Störung (HAND, HIV-associated neurocognitive disorder). Da eine HAND mit einer geringeren Therapieadhärenz und damit einem reduzierten Gesamtüberleben ver-

bunden ist, sollte möglichst auf die Entwicklung neuro-psycho-kognitiver Störungen geachtet werden. Letendre führte aus, dass bei der Diagnostik oft 3 einfache Fragen helfen. Dies sei einmal die Frage nach Gedächtnisverlusten, nach einer Verlangsamung im Alltag, Planungen auszuführen oder Lösungen zu finden, sowie die Frage nach Aufmerksamkeitsdefiziten. Zudem sei es wichtig, zwischen einer Depression und einer HIV-Demenz zu unterscheiden. So würden depressive Patienten im Gegensatz zu Demenzpatienten keine Verhaltensstörungen und Desorientierungen aufweisen. Letendre empfiehlt als momentan beste Therapie – da direkte kausale Optionen für HAND nicht verfügbar sind – mittels antiretroviraler Therapie das Virus im ZNS zu supprimieren. Der CPE-Score gibt darüber Auskunft, ob ein Mittel liquorgängig ist und ein CPE-Score von 4 bedeutet höchste Liquorgängigkeit und Effektivität. Studien haben bewiesen, dass ein höherer CPE-Score mit einer geringeren Liquor-Viruslast und besserer Neurokognition einhergeht.^{4, 5} Lopinavir/r weist einen CPE 3 auf und wird deswegen als gut liquorgängig eingeordnet. Letendre sagte abschließend, dass auf HAND in Zukunft wesentlich mehr geachtet werden sollte, um wirklich effektive Behandlungen zu ermöglichen.

Referenzen:

- ¹ European AIDS Clinical Society, Guidelines: Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Available at: www.europeanaidsclinicalociety.org/images/stories/EACS-Pdf/1_treatment_of_hiv_infected_adults.pdf (accessed 1 October 2011)
- ² Soto-Malave R et al: Congreso Panamericano De Infectologia 2011, Punta del Este, Abstract S03-17
- ³ Qaquis RB et al: Bone mineral density (BMD) analysis in antiretroviral (ART)-naïve subjects taking lopinavir/ritonavir (LPV/r) combined with raltegravir (RAL) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) for 96 weeks in the PROGRESS study. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Abstract TULBPE021, 2011
- ⁴ Letendre et al, 17th CROI 2010; Abstract 172
- ⁵ Letendre et al, 16th CROI 2009, Abstract 484b

Bericht: Bettina Reich

Quelle: Symposium „Our Changing Focus in the Clinic: How Can We Maximize Long-Term Care and Outcomes?“
Mit freundlicher Unterstützung der Firma Abbott,
EACS-Kongress, 13. Oktober 2011, Belgrad
inf110444

Welt-Aids-Tag 2011: Leben mit HIV

Die vorhandenen Therapiemöglichkeiten erzielen für viele Patienten eine gute Lebensqualität, zentrales Ziel bleibt allerdings die Entstigmatisierung der HIV-Infektion.

„Das Leben mit HIV hat sich in den vergangenen Jahren sehr gewandelt – im positiven Sinn“, so der 56-jährige Krankenpfleger Helmut, der sich Ende 1995 infizierte. „Die Kombinationstherapie ermöglicht ein relativ normales Leben.“ 7.000 bis 8.000 HIV-Infizierte leben in Österreich, knapp 3.700 davon werden in Spitalsambulanzen und von niedergelassenen Ärzten betreut. Dank einer breiten Palette wirksamer Medikamente können die HIV-Infektion und Aids gut behandelt werden. Anlässlich des Welt-Aids-Tages präsentierte die ÖGNÄ-HIV die Ergebnisse einer Patientenbefragung zum Thema Lebensqualität und HIV-Therapie.

Erfolgreiche Kombinationstherapien

Die Start-Therapie besteht aus einer Kombination von drei Substanzen, die die Vermehrung des Virus an unterschiedlichen Stellen hemmen. Mittlerweile stehen auch Tabletten zur Verfügung, die mehrere Wirkstoffe enthalten und einmal oder maximal zweimal täglich eingenommen werden. „Ziel ist es, die Virusvermehrung möglichst stark zu unterdrücken und so die Virusmenge unter die Nachweisbarkeitsgrenze zu senken“, erklärte OA Dr. Brigitte Schmied, Leiterin der Immunambulanz und Oberärztin der II. Internen Ambulanz im Otto-Wagner-Spital. Dadurch bleibt die Funktion des Immunsystems erhalten bzw. wird wieder verbessert, der Ausbruch von Aids wird verhindert. „Der Erfolg der medikamentösen Langzeittherapie zeigt sich nicht nur in der subjektiven Wahrnehmung der Patienten, sondern auch an klinischen Parametern“, erläuterte Dipl. Sozialpädagoge Olaf Kapella, Österreichisches Institut für Familienforschung (ÖIF). So liegt die Zahl der CD4-Zellen – die für Diagnose und Verlaufskontrolle relevant sind – beim überwiegenden Teil der behandelten Patienten im Normbereich (über 500–600 CD4-Zellen/ml), der auch für nichtinfizierte Menschen üblich ist. Bei rund 80% der therapierten HIV-Patienten liegt die Virusbelastung unter der Nachweisgrenze (unter 50 Kopien/ml).



Abb.: v.l.n.r.: Dipl. Sozialpädagoge Olaf Kapella; MR Dr. Magdalena Arrobas, BM für Gesundheit; Allgemeinmediziner Dr. Horst Schalk, Wien; OA Dr. Brigitte Schmied, Wien; Helmut, Betroffener und Obmann der Selbsthilfegruppe „Positiver Dialog“; und Moderatorin Barbara Stöckl

Studie: Lebensqualität mit HIV-Therapie

Die 2007 gegründete „Österreichische Gesellschaft niedergelassener Ärzte zur Betreuung HIV-Infizierter“ (ÖGNÄ-HIV) untersuchte die Daten von HIV-positiven Patienten, die von niedergelassenen Ärzten, in HIV-Schwerpunktpraxen oder in einer der drei HIV-Ambulanzen betreut werden. Der Allgemeinmediziner Dr. Horst Schalk, Gründungsmitglied von ÖGNÄ-HIV, stellte die Ergebnisse der Studie vor:

- HIV ist eine Erkrankung, die nach wie vor überwiegend Männer betrifft.
- HIV ist eine Erkrankung, die eine gebildete Schicht überproportional betrifft, zwei Drittel der Patienten haben Fachschule, Matura oder Studium.
- Die moderne HIV-Therapie hält die Patienten im Arbeitsprozess.
- Zwei Drittel der Patienten leben in einer Partnerschaft.
- 75% der Männer und 50% der Frauen nehmen die Therapie nur einmal täglich.
- Nur ein sehr geringer Anteil der Patienten schluckt mehr als drei Tabletten täglich. Mehr als zwei Drittel hatten zumindest eine Therapieumstellung (nur 10% wegen Therapieversagen, der Rest wegen Nebenwirkungen und Therapievereinfachungen).
- Nahezu alle Patienten verspüren Nebenwirkungen (nur 7,1% der Männer und 6,6% der Frauen haben keine Nebenwirkungen).

Nebenwirkungen

Neben therapiespezifischen Beschwerden wie zum Beispiel Gelbsucht werden uncharakteristische Nebenwirkungen wie etwa Müdigkeit, Energiemangel, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Schwindel und Ängste genannt.

Stigmatisierung: Angst vor Ansteckung

Der wichtigste die Lebensqualität mindernde Aspekt sind nach wie vor die Angst, dass andere Menschen, von der HIV-Infektion erfahren könnten und die damit verbundene Stigmatisierung. Außerdem fürchten HIV-Patienten besonders, andere Menschen anzustecken. Diese Sorge spiegelt sich in einem hohen Verantwortungsbewusstsein wider: 80% der Befragten geben an, immer oder meistens auf sicheren Sex zu achten – und dies, obwohl Patienten unter einer gut funktionierenden, laufend kontrollierten Therapie de facto nicht mehr infektiös für andere Menschen sind.

Herausforderungen für die Zukunft

Die große Herausforderung an Wissenschaft und Pharmaindustrie in nächster Zukunft ist es, bei der Entwicklung von Medikamenten noch mehr auf die Reduktion von Nebenwirkungen zu achten sowie die Einnahme der HIV-Therapie so einfach wie möglich zu gestalten. Prävention bleibt nach wie vor ein wichtiger Faktor. „Auch wenn die Epidemie in Österreich nicht jenes Ausmaß angenommen hat, welches Mitte der 1980er-Jahre zu befürchten war, muss betont werden, dass sich in Österreich täglich nach wie vor ein bis zwei Personen mit dem HI-Virus infizieren“, so Dr. Magdalena Arrobas, Bundesministerin für Gesundheit. „Eine weitere Herausforderung ist die breite Aufklärung der Bevölkerung, um die Diskriminierung abzubauen und HIV-Infizierten ein normales Leben zu ermöglichen.“

Quelle:
Pressegespräch anlässlich des
Welt-Aids-Tages,
23. November 2011, Wien



Herzlichen Dank für die kostenlose Schaltung!

Foto: Alex Wynter/International Federation

DÜRRE IN AFRIKA

HILFE FÜR DIE BETROFFENEN MENSCHEN.

Helfen Sie uns helfen!

PSK 2.345.000, BLZ 60000, Kennwort: „Dürre in Afrika“
Online: spende.rotekreuz.at | SMS: 0664/660 00 20



ÖSTERREICHISCHES ROTES KREUZ

Aus Liebe zum Menschen.

www.rotekreuz.at

DIE HERAUSFORDERUNG BEGINNT ERST JENSEITS DER NACHWEISGRENZE

Wenn es heute um HIV-Therapie geht, erwarten wir, dass Patienten dauerhaft unter die Nachweisgrenze kommen und sie gleichzeitig ein gutes Verträglichkeitsprofil und einfache Dosierung geboten bekommen. Erst dann können sich Ihre Patienten darauf konzentrieren, mit den Herausforderungen ihres täglichen Lebens fertig zu werden.

ONCE DAILY
REYATAZ[®]
(atazanavir)
UP TO THE CHALLENGE

FACHKURZINFORMATION

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS REYATAZ 200 mg Hartkapseln, REYATAZ 300 mg Hartkapseln.
Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteasehemmer, **ATC-Code:** J05AE08. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG** Jede Kapsel enthält 200/300 mg Atazanavir (als Sulfat). Sonstiger Bestandteil: 109,57/164,36 mg Lactose pro Kapsel. Kapselinhalt: Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. Kapselhülle: Gelatine, Indigocarmin (E132), Titandioxid (E171), Weiße Tinte (enthält: Schellack, Titandioxid (E171), Ammoniumhydroxid, Propylenglycol, Simeticon). Nur bei 300 mg: Eisen(II,III)-oxid, Eisen(III)-oxid, Eisen(III)-oxidhydrat. **ANWENDUNGSGEBIETE** REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert. Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor (siehe Fachinformation, Abschnitte Warnhinweise und Pharmakodynamische Eigenschaften). Die Entscheidung für REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren (siehe Fachinformation, Abschnitte Warnhinweise und Pharmakodynamische Eigenschaften). **GEGENANZEIGEN** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Fachinformation, Abschnitt Bestandteile). Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz (siehe Fachinformation, Abschnitte Dosierung und Warnhinweise). Die Kombination von Rifampicin und REYATAZ zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Fachinformation, Abschnitt Wechselwirkungen). Der PDE5-Inhibitor

Sildenafil ist nur bei Anwendung zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) kontraindiziert (siehe Fachinformation, Abschnitt Wechselwirkungen). Zur gleichzeitigen Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion siehe Fachinformation, Abschnitte Warnhinweise und Wechselwirkungen. REYATAZ mit Ritonavir darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln angewendet werden, die Substrate der Cytochrom-P450-Isoform CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben (z.B. Alfuzosin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil, Triazolam, oral angewendetes Midazolam (zu Vorsichtsmaßnahmen bzgl. parenteral angewendetem Midazolam siehe Fachinformation, Abschnitt Wechselwirkungen) und Mutterkorn-Alkaloide, insbesondere Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylergometrin) (siehe Fachinformation, Abschnitt Wechselwirkungen). REYATAZ darf nicht in Kombination mit Präparaten angewendet werden, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (siehe Fachinformation, Abschnitt Wechselwirkungen). **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER** BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** BRISTOL-MYERS SQUIBB GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 - 0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT APOTHEKENPFLICHT** Rp, apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand:** August 2011. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

 Bristol-Myers Squibb

ATRZ-K0004 12/11 687HQ11PM230(1)