

Behandlung schwerer bakterieller Infektionen

Linezolid – die neue Waffe im Köcher gegen MRSA

CHICAGO – Die Behandlung von schweren Infektionen, die durch gram-positive Erreger verursacht werden, stellt eine enorme Herausforderung dar. Viele dieser Bakterien sind resistent gegen Standard-Antibiotika. Ein besonderes Problem bilden Methicillin-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus* (MRSA). Da sich bereits erste Resistenzen gegen die bisher wichtigste Therapiebastion, die Glykopeptide, abzeichnen, läuft die Suche nach neuen antimikrobiellen Wirkstoffen auf Hochtouren.¹ Mit Linezolid steht heute ein Antibiotikum zur Verfügung, das nicht nur durch exzellente Wirksamkeit imponiert, sondern auch zwei äquivalente Darreichungsformen offeriert: die parenterale und die orale Formulierung.

Als Penicillin im Jahre 1944 allgemein verfügbar wurde, galt es als Wundermittel. Es dauerte jedoch nicht lange, bis klar wurde, dass die Bakterien sich nicht so leicht geschlagen geben, sondern durchaus über Mittel und Wege verfügen, Antibiotika zu trotzen. Die aktuelle Situation ist ernüchternd: Bakterien entwickeln gegen so gut wie alle verordneten Antibiotika Resistenzen. Kürzlich konnte eine Kor-

relation nachgewiesen werden zwischen dem zunehmenden Einsatz spezifischer Antibiotika (Fluorchinolone, Cephalosporine der vierten Generation, Vancomycin) und der ansteigenden Inzidenz Methicillin-resistenter Staphylokokken respektive Vancomycin-resistenter Enterokokken.²

MRSA sind in europäischen und amerikanischen Spitälern endemisch. MRSA machen in der

Schweiz einen Anteil zwischen 5 (Basel) und 23 % (Genf) aller *S.-aureus*-Isolate aus.³ In den USA stieg der Anteil gemäss einer Erhebung im vergangenen Jahr auf 50%.⁴ Diese hohe Rate an MRSA resultiert in einer breiteren Anwendung von Vancomycin sowie, in direkter Konsequenz, in einer Zunahme der Resistenz gegen dieses Glykopeptid, das bisher als wichtigste traditionelle Bastion für die Behandlung schwerer Infektionen galt.

Als wichtigste MRSA-verursachte Infektionen gelten Pneumonie und Bakteriämie; aber auch intraabdominale und Weichteilinfektionen sowie Osteomyelitis und schwere Hautinfektionen gewinnen vor allem auf Intensivstationen an Bedeutung.⁵ Neue Therapieoptionen sind folglich äusserst willkommen, vor allem dann, wenn sie – wie Linezolid – den traditionellen Standard-Glykopepti-

studie von Li und Mitarbeitern die mit Linezolid behandelten Patienten um bis zu acht Tage früher entlassen werden als die mit Vancomycin therapierten (Abb. 1).¹¹

Das Sparpotential ist enorm. Determinante der Gesamtkosten bei hospitalisierten Patienten mit nosokomialer Infektion ist die Spitalrechnung; die Kosten der antimikrobiellen Arzneitherapie sind vergleichsweise marginal.¹² Dank der 100% Bioverfügbarkeit in beiden Darreichungsformen wird auch die Quality of Life des Patienten durch einen Wechsel von parenteraler zu oraler Therapie und der damit eventuell früher möglichen Spitalentlassung verbessert.¹³

Linezolid – die neue Therapieoption

Linezolid ist den beiden verfügbaren Glykopeptiden Vancomycin und Teicoplanin in Bezug auf die Wirksamkeit mindestens ebenbürtig und in bestimmten Indikationen überlegen.^{14,15} Wie Dr. Mark H. Wilcox, Leeds, unter Bezugnahme auf eine Analyse der kombinierten Daten von

den Vancomycin und Teicoplanin hinsichtlich Wirksamkeit vergleichbar und in speziellen Indikationen überlegen sind (Abb. 2 und 3).

Erhöhte Mortalität bei verspätetem Antibiotika-Einsatz

Wie eine grosse Metaanalyse kürzlich erstmals gezeigt hat, ist die MRSA-verursachte Bakteriämie mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert.⁶ In einer Untersuchung am Universitätsspital in Genf dokumentierten Dr. Stephan Harbarth und Mitarbeiter eine Spital-Sterblichkeit bei *S.-aureus*-Bakteriämie von 34 %; MRSA waren bei 69 % der Verstorbenen die Todesursache.⁷ Man möchte eine solche Infektion also nicht verpassen, meinte Professor Dr. Robert C. Möllering, Boston, am letzten ICAAC in Chicago.

Der renommierte Infektiologe verwies gleichzeitig auf die Risiken eines späten Behandlungsbeginns. Der verzögerte Einsatz eines geeigneten Antibiotikums bei nosokomialer *S.-aureus*-Bakteriämie bedingt einen signifikanten Anstieg von Mortalität und Morbidität, was sich gleichzeitig ungünstig auf die Länge des Spital-

aufenthaltes des Patienten auswirkt.⁸ Je später die adäquate Therapie beginnt, desto höher ist, gemäss der Studie von Lodise und Mitarbeitern in Detroit, die Mortalität.⁸ Verspätet bedeutete hier ein Warten von mehr als 24 Stunden.

Empirische Therapie bei Schwerkranken mit dem potentesten Mittel

Was also ist zu tun? Die Experten am ICAAC sprachen sich für einen Strategie-Wechsel aus: Danach soll die empirische Therapie nicht länger mit irgendeinem Antibiotikum mit engerem Wirkungsspektrum begonnen und erst bei mikrobieller Bestätigung des Erregers umgestiegen werden. Bei einem schwerkranken, hämodynamisch instabilen Patienten sollte vielmehr die Therapie initial mit dem potentesten Antibiotikum beginnen, das mit Sicherheit auch MRSA und andere Problemkeime abdeckt.

De-Eskalation lautet das Stichwort der neuen, von den Experten favorisierten Strategie, oder, wie es Dr. Donald H. Batts, Kalamazoo, illustriert ausdrückte, „nimm erst das Gewehr, dann die Flinte“.

Erhebliches Sparpotential

Linezolid ermöglicht den Switch von parenteral zu oral

CHICAGO – Linezolid ist das erste Antibiotikum der neuen Klasse der Oxazolidinone. Da es sich um einen vollständig synthetischen Wirkstoff handelt, ist die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung einer natürlichen Resistenz geringer.⁹ Linezolid ist wirksam bei MRSA-Infektionen, komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen inklusive diabetischer Fuss, nosokomialer Pneumonie und Vancomycin-resistenten Enterokokken. Die Bioverfügbarkeit beträgt 100%; das Antibiotikum kann – anders als Vancomycin oder Teicoplanin – parenteral wie auch oral verabreicht werden (Abb. 1). Ein Vorteil, der sich vor allem in einer Kostensenkung auszahlt, da sich durch Switch auf die orale Therapie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus deutlich verkürzen lässt.

Die Liegedauer im Spital repräsentiert mit 70 bis 90 % den Bärenanteil der Behandlungskosten bei lebensbedrohlicher Infektion.¹⁰ Li und Mitarbeiter stellten in einer retrospektiven Analyse fest, dass mit Linezolid behandelte Patienten mit vermuteter MRSA-Infektion im Mittel 2,53 Tage früher das Spital verlas-

sen konnten als Patienten unter Vancomycin, da sie nach klinischer Stabilisierung auf orale Therapie mit Linezolid umgestellt werden konnten.¹⁰ Die Möglichkeit der Verkürzung der Liegedauer zeigt sich besonders eindrücklich bei Patienten mit schwerer Haut- und Weichteilinfektion. So konnten in einer Vergleichs-

zwei Studien von Wunderink und Mitarbeitern ausführte, zeigte Linezolid (600 mg zweimal täglich i.v.) bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie durch MRSA einen Therapieerfolg von 59 %, verglichen mit 35,5 % unter Vancomycin (1 g zweimal täglich i.v.). Bei den Patienten mit ventilatorassoziiertes Pneumonie durch MRSA ergaben sich, wie der Referent zeigte, Erfolgsraten von 57,1 % unter Linezolid versus 21,2 % unter Vancomycin (Abb. 2).¹⁴

In einer eigenen Vergleichsstudie prüften Wilcox und Mitarbeiter die Wirkung von Linezolid und Teicoplanin bei insgesamt 430 hospitalisierten Patienten mit Infektion durch gram-positive Erreger.¹⁵ Auch hier zeigte Linezolid überlegene Erfolgsraten: 95,5 versus 87,6 %. Wurden nur Bakteriämien betrachtet, ergaben sich Behandlungserfolge bei 88,5 % der Patienten unter Linezolid gegenüber 56,7 % unter Teicoplanin (Abb. 3). 54 % aller mit Linezolid behandelten Patienten konnten auf orale Behandlung umgestellt werden.

Referenzen

- Vaudaux, P. et al.: In vivo emergence of subpopulations expressing teicoplanin or vancomycin resistance phenotypes in a glycopeptide-susceptible, methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 163–170.
- Jones, A. et al.: Impact of antimicrobial usage on incidence of resistant pathogens over an eight-year period at a community-based teaching hospital. Abstract K-1389, ICAAC Chicago, 2003: 381.
- Blanc, D.S. et al.: Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results of a nation-wide survey in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 223–229.
- Tacconelli, E. et al.: Health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: identifying a high-risk patient population at hospital admission. Abstract L-618, ICAAC Chicago 2003: 414.
- Haddadin, A.S. et al.: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. *Postgrad Med J* 2002; 78 (921): 385–392.
- Cosgrove, S.E. et al.: Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (1): 53–59.
- Harbarth, S. et al.: Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 1998; 158 (2): 182–189.
- Lodise, T.P. et al.: Outcomes analysis of delayed

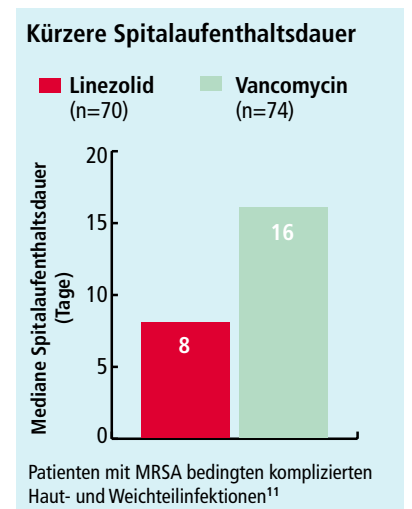


Abb. 1

antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (11): 1418–1423.

⁹ Möllering, R.C.: Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138 (2): 135–142.

¹⁰ Li, J.Z. et al.: Approaches to analysis of length of hospital stay related to antibiotic therapy in a randomized clinical trial: linezolid versus vancomycin for treatment of known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 455–458.

¹¹ Li, Z. et al.: Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (3): 263–274.

¹² Nathwani, D.: Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections on key health economic outcomes: does reducing the length of hospital stay matter? *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl 2): ii37–44.

¹³ Clemett, D.; Markham, A.: Linezolid. *Drugs* 2000; 59 (4): 815–827.

¹⁴ Wunderink R. et al.: Linezolid vs. Vancomycin: Predictors of Outcome in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nosocomial Pneumonia (NP). Poster 179; IDSA 2002

¹⁵ Wilcox, M.; Tang, T.; Hafkin, B.: Linezolid versus teicoplanin for the treatment of hospitalized patients with gram-positive infections. Abstract 1481, ICAAC Chicago, 2001.

Quelle: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ICAAC, 14. bis 17. September 2003, Chicago. Special Symposium Managing Serious Infections Caused by Gram-Positive Organisms¹⁶, 14. September 2003, unterstützt von Pfizer.

Fachinfo siehe Präparatindexseite

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
 Information: Pfizer AG
 Redaktion: Brigitte Richter, Winfried Powollik
 Layout: Patrik Brunner
 Produktion: Patricia Stachniss
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

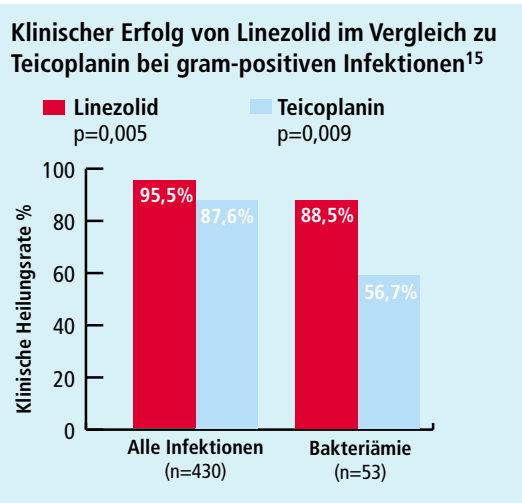
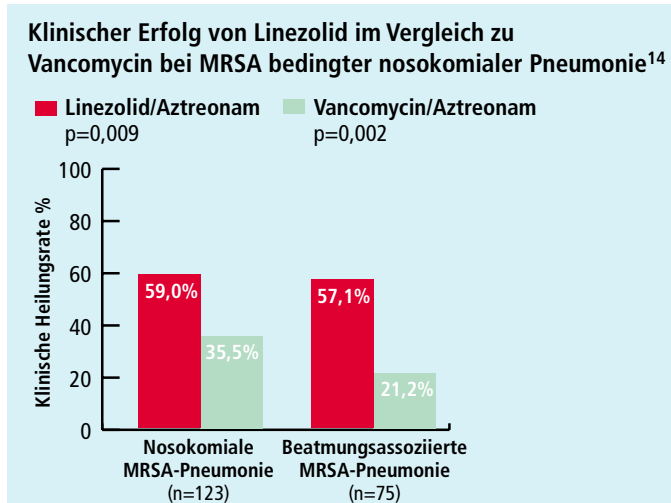


Abb. 2 + 3