

Der zweite primäre Endpunkt, das Gesamtüberleben, wurde dagegen durch Bevacizumab nicht signifikant verlängert (HR 0,88, $p=0,0987$; **Abb. 1b**). Das mediane Überleben war in beiden Studiengruppen vergleichbar (16,8 Monate bzw. 16,7 Monate). Das durch ein unabhängiges Gremium beurteilte PFS war ebenfalls signifikant von 4,3 auf 8,4 Monate verlängert (HR 0,61; $p<0,001$). Die Patienten der Bevacizumab-Gruppe überlebten im Median 16,8 Monate, die der Placebo-Gruppe 16,7 Mo-

nate (HR 0,88; $p=0,10$). In der Bevacizumab-Gruppe waren nach einem Jahr noch 72,4%, nach zwei Jahren noch 33,9% der Patienten am Leben, in der Placebo-Gruppe waren es 66,3% ($p=0,049$) bzw. 30,1% ($p=0,24$). Der Status der Lebensqualität und des Karnofsky-Index zu Beginn der Studie wurde bei Behandlung mit Bevacizumab über längere Zeit erhalten als in der Placebo-Gruppe. Unerwünschte Wirkungen vom Grad 3 oder höher traten in der Bevacizumab-Gruppe bei 66,8%, unter

Placebo bei 51,3% der Patienten auf. Die Nebenwirkungen entsprachen denen, die in früheren Studien mit Bevacizumab beobachtet wurden.

Quelle

Chinot OL, et al. Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:709–22.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Ceftarolin

Aktuelle Übersicht zur Positionierung des neuen Cephalosporins

Das parenterale Cephalosporin Ceftarolin (Zinforo®) ist seit August 2012 in Europa zugelassen. Viele Kliniker tun sich schwer mit einer Positionierung der neuen Substanz. Eine Übersichtsarbeit aus der Pharmazeutischen Fakultät des Campbell University College in North Carolina, USA, grenzt die Einsatzgebiete der Substanz von denjenigen der Dritt- und Viertgenerations-Cephalosporine ab.

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. med. Matthias Trautmann, Leiter des Instituts für Krankenhaushygiene, Klinikum Stuttgart

Ceftarolin wird auch als Fünftgenerations-Cephalosporin bezeichnet, da seine mikrobiologische Aktivität deutlich über die der Cefotaxim-Gruppe und die des Viertgenerations-Cephalosporins Cefepim hinausgeht. Ceftarolin ist gegen Methicillin-resis-

tente Staphylococcus-aureus-Stämme (MRSA) sowie Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken gut wirksam. Auch die bisher als Klasseneigenschaft geltende „Enterokokkenlücke“ der Cephalosporine wird durch Ceftarolin erstmals par-

tiell geschlossen. Ceftarolin besitzt allerdings keine Stabilität gegen Breit-spektrum-Beta-Lactamasen gramnegativer Stäbchenbakterien und wirkt nicht gegen Pseudomonas aeruginosa.

Pharmakokinetische Aspekte

Die aktuelle Übersichtsarbeit aus den USA [1] stellt die pharmakokinetischen Vorteile der Substanz heraus (Tab. 1). Nach i.v. Applikation des Prodrugs Ceftarolin-Fosamil entsteht im Blut rasch die wirksame Verbindung Ceftarolin.

Die Eliminationshalbwertszeit von Ceftarolin ($T_{1/2\beta}$) ist im Vergleich zu Cefotaxim und Ceftazidim deutlich verlängert. Bei einer Dosierung von zweimal 600 mg i.v. werden Serumkonzentrationen von 6 bis 10 mg/l für etwa sechs Stunden überschritten. Damit wird der pharmakodynamische Zielwert (Überschreitung der Hemmwerte der Zielerreger während 50 bis 60% des Dosierungsintervalls) zuverlässig erreicht.

Mikrobiologische Aktivität von Ceftarolin

Mikrobiologische Studien zeigen anhand der minimalen Hemmkonzentration für 90% der getesteten Isolate (MHK_{90}) eine zufriedenstellende Aktivität von Ceftarolin gegenüber Enterococcus faecalis (MHK_{90} 4–8 mg/l) [2]. E. faecium und andere Enterokokken-Spezies sind allerdings

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter parenteraler Cephalosporine (verkürzt nach [1])

Substanz	Proteinbindung	Metabolismus	Ausscheidung	Halbwertszeit $T_{1/2\beta}$ [h]
Cefuroxim	33–50%	Überwiegend unveränderte Ausscheidung im Urin	66–100% renal	1,3
Cefotaxim	27–38%	Leberabbau zu aktiven Metaboliten (u. a. Desacetyl-Cefotaxim)	90–96% renal, dialysierbar	1–1,5
Ceftriaxon	85–95%	Abbau durch intestinale Flora zu inaktiven Metaboliten	33–67% über die Galle in den Darm; 33–67% renal, nicht dialysierbar	5,8–8,7
Ceftazidim	17%	Überwiegend unveränderte Ausscheidung im Urin	90–96% renal, dialysierbar	1,7–2
Cefepim	16–20%	Dito	Renal, dialysierbar	2,0
Ceftarolin	20%	Dito	88% renal, 6% Fäzes	2,3–2,9

mit MHK_{90} -Werten $> 16 \text{ mg/l}$ nicht im Spektrum enthalten [2]. Ceftarolin besitzt weiterhin eine gute Bindungsaktivität für das aberrante Penicillin-bindende Protein (PBP) 2a, welches von MRSA und MRSE (Methicillin-resistenten *S. epidermidis*) gebildet wird. Die MHK_{90} -Werte von Ceftarolin für diese Erreger liegen nur etwa zwei Titerstufen höher als für PBP2a-negative Staphylokokken (1 versus $0,25 \text{ mg/l}$) [2]. Damit ist Ceftarolin das erste klinisch verfügbare MRSA/MRSE-wirksame Cephalosporin. Auch Vancomycin-resistente oder -intermediäre MRSA werden erfasst. Bei Enterobacteriaceen liegen die MHK_{90} -Werte der Substanz im Vergleich zur Cefotaxim-Gruppe etwas höher (z.B. bei *E. coli* bei $0,5 \text{ mg/l}$ versus $0,12 \text{ mg/l}$), aber noch zuverlässig im sensiblen Bereich [2]. *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. werden jedoch nicht erfasst, ebenso besteht keine Wirksamkeit gegen die in der Klinik zunehmend bedeutsamen MRGN-Erreger (multiresistente gramnegative Stäbchenbakterien) [1, 2].

Positionierung in der Therapie

Ceftarolin ist in den USA und Deutschland für die Therapie von Haut- und Weichteilinfektionen sowie der ambulant erworbenen Pneumonie zugelassen. In den USA spielt die Zulassung für Haut- und Weichteilinfektionen eine große Rolle, da in bestimmten Regionen bis zu 30% dieser Infektionen durch ambulant erworbene MRSA (sog. community-associated MRSA, cMRSA) verursacht werden [3]. Bei ambulant erworbenen Pneumonien lässt die Substanz aufgrund der starken Aktivität gegenüber Pneumokokken sowie *Haemophilus influenzae* und *H. parainfluenzae* mit MHK_{90} -Werten $\leq 0,03 \text{ mg/l}$ eine gute klinische Wirksamkeit erwarten. Bei Penicillin-resistenten Pneumokokken ist die MHK_{90} etwas höher ($0,25 \text{ mg/l}$). Die experimentellen und klinischen Erfahrungen bei Pneumokokken-

Pneumonien zeigen eine sehr gute klinische Wirksamkeit mit signifikanter Überlegenheit gegenüber Ceftriaxon [4, 5]. Somit können auch bakterielle Pneumonien von Patienten, die aus Hochendemiegebieten resistenter Pneumokokken kommen (z.B. Spanien, Portugal), empirisch mit Ceftarolin behandelt werden [4].

Hardy-Thorsten Panknin,
Berlin



Kommentar

In Deutschland sind Haut- und Weichteilinfektionen durch cMRSA nach wie vor seltener als solche durch sensible *S. aureus*-Stämme. Die hierzulande vorkommenden cMRSA-Fälle lassen sich im Allgemeinen mit Co-trimoxazol (1. Wahl) oder Clindamycin (2. Wahl) bei oraler Therapie zufriedenstellend therapieren. Bei schwerer, cMRSA-bedingter ambulant erworbener Pneumonie könnte Ceftarolin im Einzelfall als Alternative zu Linezolid eingesetzt werden. Pneumokokken-Pneumonien durch Penicillin-resistente Stämme sind in Deutschland sehr selten [6]. Die eigentliche Bedeutung wird Ceftarolin daher erst dann erhalten, wenn die Substanz eine Zulassung für intensivmedizinisch relevante Indikationen wie Beatmungspneumonie oder Kathetersepsis erhält. Dies wird allerdings erst dann zu erwarten sein, wenn das Spektrum von Ceftarolin auf die MRGN-Erreger erweitert wird.

Sepsis und septischer Schock

Was bringt eine Albuminsubstitution?

Die Gabe von Albumin zusätzlich zu kristalloider Salzlösung zur Korrektur einer Hypoalbuminämie bei Patienten mit schwerer Sepsis auf der Intensivstation hat keinen Effekt auf das Überleben nach 28 und nach 90 Tagen. Dies ergab die offene ALBIOS-Studie (Albumin Italian Outcome Sepsis), die in 100 italienischen Zentren mit über 1800 Patienten durchgeführt wurde.

Studien und Metaanalysen zur Gabe von Albumin bei kritisch Kranken führten zu teilweise sich widerspre-

chen Ergebnissen. Die im Jahr 2005 publizierte, randomisiert und doppelblind durchgeführte SAFE-

Literatur

1. Johnson SW, et al. Ceftaroline. Place in therapy compared to the available intravenous cephalosporins. *Infect Dis Clin Pract* 2014;22:8–17.
2. Sader HS, et al. Antimicrobial activity of ceftaroline-avibactam tested against clinical isolates collected from U.S. medical centers in 2010–2011. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1982–8.
3. King MD, et al. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft tissue infections. *Ann Intern Med* 2006;144:309–17.
4. Shorr AF, et al. Assessment of ceftaroline fosamil in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: insights from two randomized trials. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:298–303.
5. Steed ME, et al. Evaluation of ceftaroline activity versus ceftriaxone against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with various susceptibilities to cephalosporins in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2691–5.
6. Pletz MW, et al. The burden of pneumococcal pneumonia – experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie* 2012;66:470–5.
7. Shlaes DM. New β -lactam β -lactamase inhibitor combinations in clinical development. *Ann NY Acad Sci* 2013;1277:105–14.

Prof. Dr. med. Matthias Trautmann,
Stuttgart