

Vancomycin, Linezolid

Therapie nosokomialer MRSA-Infektionen

Bei schweren nosokomialen MRSA-Infektionen stehen seit einigen Jahren neue Substanzen zur Verfügung. Mittel der Wahl für die Initialtherapie bleibt aber Vancomycin.

Der Anteil von MRSA (Methicillin resistenter Staphylokokkus aureus) an Staphylokokken-Infektionen liegt in deutschen Krankenhäusern mittlerweile über 20 Prozent, in vielen Intensivstationen auch über 30 Prozent. Meist handelt es sich um Wund-, Haut- und Weichteil-, Katheter- oder pulmonale Infektionen. Seltener sind die Harnwege, Knochen oder Gelenke betroffen oder die MRSA-Infektion tritt als Sepsis mit oder ohne Endokarditis in Erscheinung. MRSA sind gegen alle Betalaktam-Antibiotika (Penicilline und Cefalosporine) resistent. Anders als bei den nicht im Rahmen von Hospitalisierungen erworbenen MRSA-Infektionen (community acquired, c-MRSA) liegen bei den nosokomialen Infektionen hohe Resistenzraten auch gegen alle Chinolone, Erythromycin und andere Makrolide sowie Clindamycin vor. Bis zu 5 Prozent der nosokomialen MRSA-Stämme sind resistent gegenüber Rifampicin, Fusidinsäure und Cotrimaxazol. Gegenüber den Glykopeptid-Antibiotika wie Vancomycin sind in Japan und den USA vereinzelt Fälle von Resistenzen berichtet; in Deutschland spielen sie keine Rolle. Bei schweren nosokomialen MRSA-Infektionen gilt Vancomycin als Mittel der Wahl. Seit einigen Jahren stehen weitere MRSA-wirksame Mittel zur Verfügung, von denen neben Tigecyclin und Daptomycin vor allem Linezolid klinisch von Relevanz ist. Für die neuen Substanzen liegen mehrere randomisierte Vergleiche mit Vancomycin vor.

Tigecyclin und Daptomycin

Das Glycylcyclin-Antibiotikum Tigecyclin weist ein breites Wirkspektrum auch im gramnegativen Bereich auf und ist zur Behandlung von MRSA-Infektionen schon deshalb ungeeignet. Bei Patienten mit schweren Haut- und Weichteilinfektionen ist es in zwei größeren Vergleichen so wirk-

sam wie eine Kombination aus Vancomycin plus Aztreonam. Patienten mit grampositiven Keimen als Ursache, sprechen auf Tigecyclin eher schlechter an als auf die Vancomycin-Kombination. In einer weiteren randomisierten Vergleichsstudie ist es bei MRSA-Infektionen, überwiegend der Haut und Weichteile, dem Vancomycin in der Tendenz unterlegen und schlechter verträglich (Übelkeit und Erbrechen). Vergleiche bei anderen Infektionen, insbesondere nosokomialen Pneumonien, liegen nicht vor. Das Lipopeptid-Antibiotikum Daptomycin besitzt ein breites Wirkspektrum im grampositiven Bereich. Bei komplizierten Haut- und schweren Gelenkinfektionen erreicht es gleiche Heilungsraten wie Standard-Antibiotika (u.a. Vancomycin bei Nachweis von MRSA); für eine valide Auswertung der MRSA-Infektionen reicht die Anzahl der Fälle in den Studien jedoch nicht. Bei Bakteriämien und Endokarditiden ist Daptomycin einer Standardbehandlung nicht unterlegen. Bei einem Drittel der Patienten liegt eine MRSA-Infektion vor; für diese ergibt sich im Vergleich zu Vancomycin kein Vorteil von Daptomycin.

Vancomycin und Linezolid

Das Oxazolidinon Linezolid ist unter den neuen Mitteln am umfangreichsten geprüft. In mehreren Studien war es bei Patienten mit komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen so wirksam wie Staphylokokken-wirksame Penicilline. Bei Verdacht auf oder Nachweis von MRSA als Auslöser der Hautinfektionen ergaben mehrere Studien in der Gesamtauswertung gleiche Heilungsraten wie unter Vancomycin. Die nicht zuvor definierte Subgruppenanalyse einer der Studien zeigte einen geringen Vorteil von Linezolid bei tatsächlichem Nachweis von MRSA als auslösenden Keim; entsprechende Analysen in den übrigen randomisierten Vergleichen kamen nicht zu diesem Ergebnis. Unterschiede in der Mortalität fanden sich in keiner Studie. In einer gepoolten Auswertung von fünf randomisierten Vergleichen waren Heilungsraten und Mortalität bei Staphylokokken-Bakteriämien unter Linezolid nicht günstiger als unter Vancomycin; dies galt auch für Patienten

mit Nachweis von MRSA. Bei febriler Neutropenie im Rahmen von Karzinomtherapien ergaben sich ebenfalls nahezu gleiche Heilungs- und Überlebensraten unter Linezolid wie unter Vancomycin; der Anteil von Infektionen durch MRSA war allerdings gering. Zwei ganz ähnlich konzipierte, größere randomisierte Studien verglichen Linezolid mit Vancomycin bei nosokomialen Pneumonien mit Verdacht auf grampositive Keime als Auslöser. Die gemeinsame Auswertung der Studien (mehr als 1.000 Patienten) zeigte weder in der Gesamtgruppe noch bei Beatmungspneumonien oder bei Beatmungspneumonien durch Staphylokokken einen Vorteil für Linezolid. In den kleinen Subgruppen von 160 bzw. 91 Patienten mit Pneumonien bzw. Beatmungspneumonien durch MRSA fanden sich aber signifikante Überlebensvorteile unter Linezolid, im Vergleich zu Vancomycin. Die FDA sieht in den Ergebnissen dieser post hoc Analysen (auch wegen Daten-Inkonsistenzen und fehlenden Adjustierungen) keine ausreichenden Belege für einen Vorteil von Linezolid gegenüber Vancomycin. In zwei kleineren aktuellen Untersuchungen zeigten sich bei Pneumonien, Hautinfektionen oder Sepsis bzw. Beatmungspneumonien durch MRSA unter Linezolid gleiche Heilungsraten bzw. Überlebensraten wie unter Vancomycin.

Schlussfolgerung

Belege für einen Vorteil der neuen MRSA-wirksamen Mittel und speziell von Linezolid gegenüber Vancomycin kann aus der derzeitigen Datenlage nicht abgeleitet werden. Ob Linezolid bei Untergruppen von Patienten Vorteile bietet, müsste weiter geklärt werden. Erste Resistenzen gegen Linezolid sind bekannt. Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen sind unter Linezolid und Vancomycin gleich häufig; unter Linezolid treten aber mehr gastrointestinale und Blutbildungsstörungen, unter Vancomycin mehr Nierenfunktionsstörungen auf. Bei Kontraindikationen für Vancomycin ist Linezolid Alternative der Wahl.



Dr. Hans Wille,
Institut für Pharmakologie,
Klinikum Bremen-Mitte

