

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

März/April 2009 - 30. Jahrg.

Übersicht

Antiretrovirale Therapie – wann beginnen?

In den zweieinhalb Jahrzehnten seit Entdeckung des HI-Virus und der Entwicklung von Zidovudin (RETROVIR) als dem ersten therapeutisch nutzbaren Hemmstoff der reversen Transkriptase, sind zwei Dutzend weitere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zugelassen worden. Ungezählte Kombinationen von zwei, drei oder mehr Substanzen sind hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit klinisch geprüft und miteinander verglichen worden. Heute stehen fixe Kombinationspräparate mit mehreren Wirkstoffen zur antiretroviralen Therapie zur Verfügung, die eine einmal oder zweimal tägliche Einnahme von nur jeweils einer Tablette erlauben. Eine tabellarische Zusammenstellung der verfügbaren Präparate wurde in der vorigen Ausgabe dieser Zeitschrift veröffentlicht (vgl ZCT 2009; 30: 4). Bei regelmäßiger Einnahme kann eine derartige Therapie in den meisten Fällen langfristig durchgeführt werden, ohne dass es zu Problemen durch unerwünschte Wirkungen oder durch eine Resistenzentwicklung des Erregers kommt. Eine wichtige Frage konnte allerdings bisher noch nicht eindeutig geklärt werden und ist daher immer noch teilweise Gegenstand von Spekulationen: Wann ist der optimale Zeitpunkt zum Beginn der antiretroviralen Therapie (ART)? Sowohl für einen frühen, als auch für einen relativ späten Behandlungsbeginn lassen sich theoretisch mehrere Argumente formulieren.

Die Gründe für einen **frühzeitigen** Behandlungsbeginn leiten sich aus der Tatsache ab, dass es sich bei der HIV-Infektion um eine progressive Erkrankung handelt. Die heute übliche Kombinationstherapie führt zu einer effektiven Unterdrückung der Virämie, reduziert das Risiko für die Entstehung resistenter Stämme, erhöht die Anzahl der CD4-Zellen im Blut und kann offenbar die Weiterverbreitung des Erregers reduzieren. Auf der anderen Seite stellt eine kontinu-

Inhalt

2/2009

Übersicht

– Antiretrovirale Therapie – wann beginnen? Seite 11-14

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (32)

– Legionella spp. Seite 13

Neueinführung

– Micafungin Seite 14-15

Echinocandine

– Caspofungin bei Frühgeborenen Seite 15-16
– Vergleichende Pharmakokinetik / Dosierung Seite 16

Pneumonie

– Verbessern Statine die Prognose? Seite 16-17
– Linezolid oder Vancomycin bei Beatmungspneumonie? Seite 17

Pneumokokken

– Erstmals hohe Resistenz in Europa Seite 17-18
– Konjugierte Vakzine in der Meningitis-Prophylaxe Seite 18

Antibiotika-Therapie

– Einfluss der Allergie-Anamnese Seite 18
– Compliance bei dreimal täglicher Gabe? Seite 18-19

Intensivmedizin

– Selektive Darmdekontamination sinnvoll? Seite 19

Pharmapolitik

– Antibiotikaverbrauch: Humanmedizin versus Veterinärmedizin Seite 19-20

Zum Schluss

– Gezielter Antibiotikaeinsatz als Placebo! Seite 20

ierliche Arzneitherapie eine Belastung für den Patienten dar und seltene unerwünschte Wirkungen bei Dauergebrauch könnten noch unerkannt sein. Bei relativ vielen CD4-Zellen im Blut schreitet die Erkrankung nur langsam fort und auch die hohen finanziellen Aufwendungen für die Behandlung können als Argument gegen einen frühen Behandlungsbeginn vorgebracht werden.¹

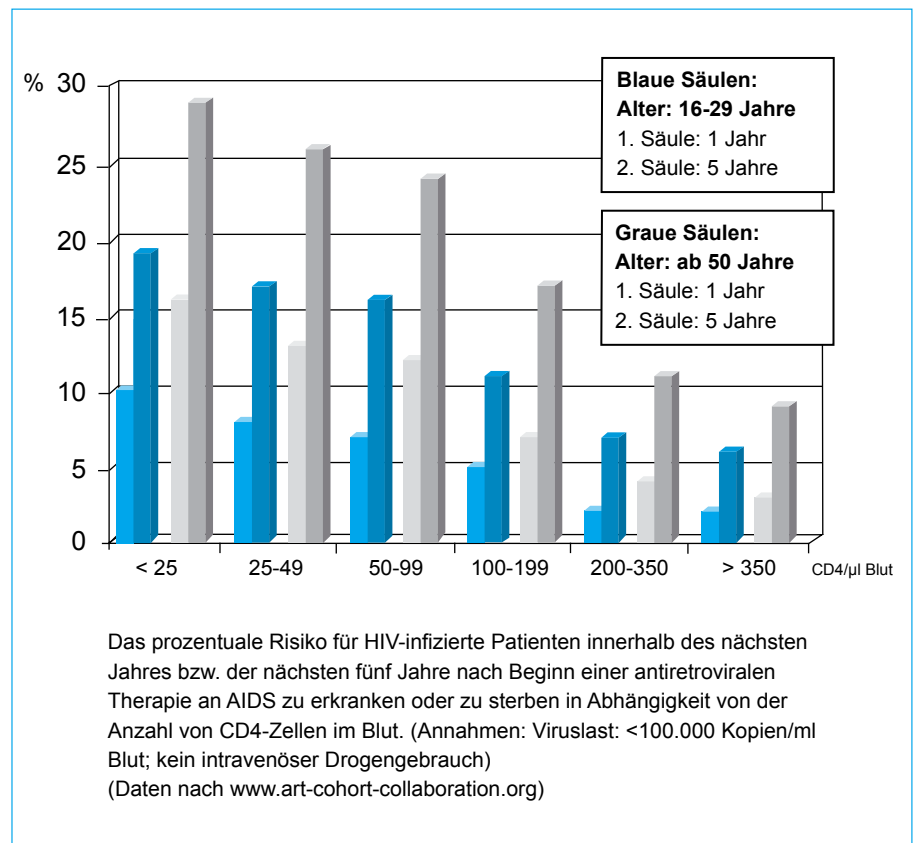
Früher Behandlungsbeginn heute empfohlen

In einigen neueren Studien wurden Daten generiert, die zur Klärung der Kontroverse beigetragen haben. Die wichtigsten Hinweise stammen aus der SMART-Studie (SMART = Strategies for Management of Antiretroviral Therapy).² An der Studie

nahmen Patienten teil, die entweder bisher nicht behandelt worden waren oder bei denen eine antiretrovirale Therapie mehr als sechs Monate zuvor abgesetzt worden war. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: entweder wurde die Therapie sofort eingeleitet oder mit dem Beginn wurde gewartet, bis die Zahl der CD4-Zellen unter einen Wert von 250 Zellen/ μ l Blut gesunken war. In dieser Gruppe mit verzögertem Beginn war das Risiko für ernsthafte Komplikationen (z. B. AIDS) vierfach höher als in der Gruppe mit sofortigem Beginn (21 vs. 6 Patienten). Die Komplikationen waren im allgemeinen doppelt so hoch bei Patienten, die bereits einmal eine antiretrovirale Therapie erhalten hatten, im Vergleich mit jenen, die noch nicht behandelt worden waren. Eine weitere Analyse der kompletten Patientendaten aus dieser Studie zeigte, dass die höhere Rate an Komplikationen unter den Teilnehmern mit mehr als 350 CD4-Zellen/ μ l Blut und einem späten Behandlungsbeginn durch eine höhere Virusbelastung erklärt werden konnte.³

Als Resultat wird in den Leitlinien zur antiretroviralen Therapie eine höhere Zahl von CD4-Zellen im Blut als Schwelle für einen Behandlungsbeginn genannt und damit ein früherer Start der Therapie befürwortet. Nach den Richtlinien der European AIDS Clinical Society wird zum Beispiel ein Behandlungsbeginn bei einer CD4-Zellzahl von $< 350/\mu$ l Blut für alle Patienten empfohlen. Für einige Patientengruppen wird zu einem Therapiebeginn bereits bei CD4-Zellzahlen zwischen 350 bis 500 Zellen/ μ l Blut geraten. Falls mehr als 500 CD4-Zellen pro μ l Blut gezählt werden, soll die Therapie im allgemeinen zurückgestellt werden. Auch in den USA wird nun bei einer Zahl von 200 bis 350 Helferzellen/ μ l Blut ein Beginn der antiretroviralen Therapie empfohlen. Vor 10 Jahren sahen die Leitlinien bei diesen Patienten nur eine Therapie vor, wenn gleichzeitig mehr als 20.000 Viruskopien pro ml Blut nachgewiesen wurden; in den vergangenen Jahren wurde diese Empfehlung zunehmend flexibilisiert und von der Situation des individuellen Patienten abhängig gemacht.

Jenseits aller Laborwerte sollte ohne Zweifel auch die psychosoziale Situation des Patienten bei einer Entscheidung für oder gegen den Beginn einer antiretroviralen Therapie berücksichtigt werden. Am Beginn der Therapie muss in jedem Fall eine ausführliche Beratung über die Vor- und Nachteile der Therapie stehen. Eine Verordnung gleich beim ersten Gespräch ist im allgemeinen nicht sinnvoll. Die konsequente Durchführung der Therapie ist eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg und muss gewährleistet sein, um Resistenzentwicklungen zu vermeiden. Angesichts des ak-



tuellen Angebots an besser wirksamen Virustatika, die nur ein- oder zweimal täglich in Form fixer Kombinationspräparate eingenommen werden, sind die pharmakologischen Voraussetzungen für eine kontinuierliche Adhärenz gegeben. Viele Patienten benötigen jedoch als Begleitung zur Arzneimitteltherapie eine umfangreiche Unterstützung durch den behandelnden Arzt. Die beste Compliance ist bei einem Patienten zu erwarten, der umfassend über die Erkrankung sowie die Möglichkeiten und Grenzen der Therapie informiert wurde.

Lebensalter

Im Einzelfall, etwa in einem Beratungsgespräch mit dem Patienten, kann es hilfreich sein, das individuelle Progressionsrisiko zu berechnen. Auf der Internetseite www.art-cohort-collaboration.org lässt sich das Risiko in Abhängigkeit von der Zahl der CD4-Zellen, der Viruslast und einiger weiterer Angaben berechnen. Auch das Lebensalter des Patienten spielt natürlich eine wichtige Rolle. In der obenstehenden Abbildung wird das Risiko für HIV-infizierte Patienten, an AIDS zu erkranken oder zu sterben, exemplarisch für zwei verschiedene Altersgruppen dargestellt. Das Risiko innerhalb eines Jahres an AIDS zu erkranken, liegt für einen 16 bis 29 Jahre alten Patienten mit 100 bis 199 CD4-Zellen pro μ l Blut nach Beginn einer antiretroviralen Therapie bei etwa 5%, 11% innerhalb von fünf Jahren. Die entsprechenden Prozentwerte für einen älteren Patienten von mehr als 50 Jahren lie-

gen bei 7% bzw. 17%. In diesem Beispiel wurde davon ausgegangen, dass die Anzahl der Viruskopien im Blut bei < 100.000 / ml liegt und dass kein intravenöser Drogengebrauch erfolgt.

Erfahrungen bei Kindern

In Südafrika lag trotz der Teilnahme an Präventionsprogrammen die Mutter-Kind-Übertragung von HIV bei 6,8%. In eine Studie zur Frage des geeigneten Behandlungsbeginns wurden insgesamt 377 HIV-infizierte Kinder im Alter zwischen 6 und 12 Wochen eingeschlossen. Bei 252 Kindern wurde die antiretrovirale Therapie so rasch wie möglich begonnen, 125 Kinder erhielten die Kombinationsbehandlung aus Zidovudin (RETROVIR), Lamivudin (EPIVIR) und Lopinavir/Ritonavir (KALETRA) erst bei erkennbarem Fortschreiten der Erkrankung. Als Kriterium dienten entweder die Reduktion der CD4-Zellen von ca. 35% (Ausgangswert) auf unter 20% bzw. unter 25% bei Kindern im 1. Lebensjahr oder die klinische Symptomatik. In der Gruppe mit verzögertem Behandlungsbeginn starben zwanzig Kinder (16%), in der Vergleichsgruppe waren es nur 4%. Damit konnte eine deutliche Reduktion der Mortalität um 76% festgestellt werden. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde der geplante Ablauf der Studie geändert und die Konsequenz gezogen, auch die Kinder in der Gruppe mit geplantem verzögertem Behandlungsbeginn umgehend antiviral zu behandeln.⁴

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (32)

Legionella spp.

Taxonomie, Morphologie und Kultur: Die Gattung *Legionella* umfasst insgesamt 52 Spezies, wobei *Legionella pneumophila* mit 16 Serogruppen die wichtigste menschenpathogene Art ist. Es handelt sich um bewegliche gramnegative Stäbchenbakterien mit besonderen Wachstumsbedingungen. Die optimale Wachstumstemperatur beträgt 25 bis 55°C. Eine Anzucht der Erreger ist nur auf speziellen Medien möglich.

Epidemiologie: Legionellen sind weltweit ubiquitär in der Umwelt verbreitet: Oberflächenwasser (nicht Salzwasser), Wasser aus Warmwasserleitungen, sowie in Rückkühlwerken von Klimaanlageanlagen oder in Luftbefeuchtern, Springbrunnen und anderen wasserführenden Geräten mit potenzieller Aerosolbildung wie Dentaleinheiten. Legionellen finden sich auch im feuchten Boden, z.B. in Pflanzenerde und können Menschen infizieren. In der Umgebung (Radius ~3km) von Kühltürmen von Klimaanlageanlagen oder Luftreinigungsanlagen, z.B. von Hochhäusern, ist die Zahl der seropositiven Personen signifikant höher als in Gegenden ohne solche Einrichtungen. Auf europäischer Ebene werden vor allem die epidemiologischen und mikrobiologischen Aspekte der Legionellen-Infektion von der Arbeitsgruppe EWGLI bearbeitet (www.ewgli.org). Im Jahre 2006 wurden vom EWGLINET 921 Fälle reiseassoziiertes Erkrankungen erfasst (Häufungen vor allem in Italien, Spanien und Frankreich). Infektionen können auch bei Reisenden auf Schiffen mit schlecht gewarteten Wassersystemen beobachtet werden.¹ Nosokomiale Infektionen in Krankenhäusern sind ebenfalls möglich, besonders, wenn in >30% der distalen Wasserauslässe Legionellen nachgewiesen werden können.² Infizierte Amöben scheinen für die Übertragung wesentlich zu sein, da Legionellen ihre Virulenzgene intrazellulär exprimieren. Menschliche Infektionen werden zu etwa 91% durch *L. pneumophila* verursacht, wobei die Serogruppe 1 mit 84% (gesamt) dominant ist. Andere relativ häufige menschenpathogene Spezies sind *L. longbeachae* und *L. bozemanii*.³ Schätzungen gehen in Deutschland von 15.000 bis 30.000 Legionellen-Pneumonien aus, tatsächlich gemeldet wurden 2008 nach IfSG jedoch nur 508 Fälle. Nach CAPNETZ-Daten werden 3,8% aller ambulant erworbenen Pneumonien durch *L. pneumophila* verursacht.⁴ Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt.

Pathogenese, Krankheitsbild: Die Aufnahme der Erreger erfolgt über die Atemwege, die Erreger liegen intrazellulär und können in menschlichen Makrophagen überleben und sich vermehren. Hydrolytische Enzyme zerstören die Lungenzellen sowie das Surfactant. Zusätzlich kommt es zur Verstopfung der Alveolen durch eine Ansammlung von Fibrin, Erythrozyten und die Einwanderung von phagozytierenden Zellen.

Prädisponierende Faktoren für eine Legionellose sind Alter (>40 Jahre), Geschlecht (Männer), Immunsuppression (Steroide, TNF- α Antagonisten, HIV-Infektion) oder Grunderkrankungen (chronische Erkrankungen der Atemwege, des Herzens, der Niere, Diabetes); die Erkrankung tritt relativ häufig auf bei Patienten mit Hämodialyse, Alkoholikern und Rauchern.

Zwei Krankheitsbilder können unterschieden werden: das Pontiac-Fieber (verursacht durch *L. feeleii*, *L. micdadei*, *L. anisa*, *L. pneumophila*) ist eine akute Erkrankung (Inkubationszeit 1-2 Tage) mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Kopfschmerz, Myalgien, Husten, ohne dass in der Lunge radiologische Veränderungen nachgewiesen werden können. Nach 3-5 Tagen erholen sich die Patienten ohne spezifische Behandlung. Die Legionellenpneumonie (ambulant und nosokomial erworben) kann nach einer Inkubationszeit von 2 bis 10 Tagen einen schweren Verlauf nehmen. Am

Beginn stehen uncharakteristische allgemeine Prodromalerscheinungen gefolgt von Husten, Dyspnoe und Brustschmerzen. Das

Sputum ist dünnflüssig und enthält zu Beginn kaum Leukozyten. Fieber mit relativer Bradykardie in Form einer Continua von bis zu 41°C. Im Thoraxbild zunächst fleckige asymmetrische Infiltrationen, dann zunehmende Beteiligung ganzer Lungenlappen. Trotz klinischer Besserung bleiben röntgenologische Veränderungen über Wochen bestehen. Daneben treten abdominale Schmerzen und Durchfälle auf; neurologische Manifestationen mit Kopfschmerzen, Verwirrtheit oder Delir; Nierenversagen, Hämaturie, Hyponatriämie und Hypophosphatämie (nur in den ersten Krankheitstagen), Anstieg des Ferritins, des CRPs, der CPK sowie von SGOT/SGPT; Myalgien, Rhabdomyolyse (häufigste bakterielle Ursache). Hilfreich kann die Verwendung eines Scores sein, der eine rasche Verdachtsdiagnose ermöglicht.⁵ Bei immunsupprimierten Patienten sind rasch progressive Krankheitsverläufe beschrieben worden. Die Letalität beträgt etwa 3-5%, kann aber bei Ausbrüchen auf 20% ansteigen.⁶

Diagnostik: Der Nachweis gelingt mit Hilfe der Kultur (Sensitivität 20-80%) oder durch direkte Immunfluoreszenz (33-70%) bzw. durch Antigennachweis im Urin mit einer Sensitivität von 70-80% (BiaxNow ca. 82%), da in diesem Test nur *L. pneumophila* Serogruppe 1 erfasst wird und etwa 20 bis 30% aller Legionelleninfektionen auf andere Serogruppen bzw. andere Arten zurückzuführen sind. Ca. 10% aller Patienten sind noch 60 Tage nach Infektion positiv. Antikörpernachweis im späteren Krankheitsverlauf mit einer Sensitivität von 40 bis 60%: als diagnostisch verwertbar gelten ein vierfacher Titeranstieg auf wenigstens 1:128 oder ein einmaliger Titer von $\geq 1:1024$. Weitere Möglichkeiten sind der Nachweis mittels PCR bzw. anderer Amplifikationsmethoden.

Therapie, Prävention, Meldepflicht: Durch die intrazelluläre Lagerung der Erreger müssen die Antibiotika eine hohe intrazelluläre Aktivität entwickeln: wirksam sind Makrolide [z.B. Erythromycin (ERYCINUM u.a.)] oder Chinolone [z.B. Moxifloxacin (AVALOX)], wobei Chinolone intrazellulär aktiver als Erythromycin sind,⁷ was auch klinisch bedeutsam sein könnte.⁸ In der Prävention ist die Überwachung des Wassersystems und bei Bedarf eine Desinfektion vorrangig. Namentliche Meldepflicht nach §7 IfSG bei direktem und indirektem Erregernachweis.

- GOUTZIANA, G. et al.
BMC Public Health 2008; 8: 390
- STOUT, J.E. et al.
Infect Control Hosp Epidemiol, 2007; 28: 818 - 824
- YU, V.L. et al.
J Infect Dis 2002; 186: 127 - 128
- VON BAUM, H. et al.
Clin Infect Dis 2008; 46: 1356 - 1364
- CUNHA, B.A.
Heart Lung 2008; 37: 311 - 320
- NYGÅRD, K. et al.
Clin Infect Dis 2008; 46: 61 - 69
- BALTCH, A.L. et al.
J Antimicrob Chemother 2005; 56: 104 - 109
- PEDRO-BOTET, L. et al.
Clin Microbiol Infect 2006; 12: 25 - 30

Therapiebeginn bei akuter opportunistischer Infektion

Wie rasch muss bei einem akut an AIDS erkrankten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden? Eine neuere Studie (ACTG A5164) zeigt, dass es sinnvoll ist, rasch zu beginnen. In dieser Studie wurden 282 Patienten mit einer akuten opportunistischen Infektion randomisiert, entweder sofort oder nach Beendigung der Behandlung der opportunistischen Infektion mit der antiviralen Therapie zu beginnen. Bei den meisten Patienten (63%) lag eine Pneumocystis-Pneumonie vor, 13% waren an einer Kryptokokken-Meningitis erkrankt, Tuberkulose-Fälle waren ausgeschlossen. Die „sofort behandelte“ Gruppe begann bereits 12 Tage nach Beginn der Behandlung der opportunistischen Infektion auch mit der antiretroviralen Therapie, in der Vergleichsgruppe geschah dies erst nach 45 Tagen. Trotz des relativ geringen Unterschiedes im Behandlungsbeginn von nur 33 Tagen waren am Ende des Beobachtungszeitraumes nach 48 Wochen deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar. Bei den Patienten mit raschem Beginn der antiretroviralen Therapie traten signifikant weniger Todesfälle und AIDS-Progressionen auf (14% vs. 24%)⁵.

ZUSAMMENFASSUNG: Medikamente zur antiretroviralen Therapie stehen seit 25 Jahren zur Verfügung. Von Beginn an war es nicht klar, in welchem Stadium der Erkrankung die spezifische Therapie initiiert werden sollte. Da eine Eradikation des HI-Virus auch mit den heute zur Verfügung stehenden pharmakologischen Möglichkeiten nicht gelingt, galten lange Zeit Empfehlungen, erst in späteren Zeiten der Progression mit der Therapie zu beginnen. In diesem Punkt hat in den vergangenen Jahren ein Umdenken stattgefunden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen, in der Regel bereits bei 350 CD4-Zellen pro µl Blut ohne Berücksichtigung der Viruslast eine antiretrovirale Kombinationstherapie einzuleiten. In jedem Fall ist die Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation des Patienten und eine umfassende Aufklärung über die möglichen Risiken und den zu erwartenden Nutzen der Behandlung eine essentielle Voraussetzung bei jedem Therapiebeginn.

1. WILKIN, T.J., GULICK, R.M. Clin Infect Dis 2008; 47: 1580 - 1586
2. SMART Study Group, EL-SADR, W.M. et al. N Engl J Med 2006; 355: 2283 - 2296
3. SMART Study Group J Infect Dis 2008; 197: 1133 - 1144
4. VIOLARI, A. et al. N Engl J Med 2008 ; 359: 2233 - 2244
5. ZOLOPA, A. et al. 15th CROI, Boston, 2008 (Abstract 142)

Neueinführung

Micafungin - ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung von Candida-Infektionen

Die Zahl der Patienten mit einem hohen Risiko für systemische Pilzinfektionen nimmt seit Jahren zu. Im Vordergrund stehen dabei Patienten mit Immunsuppression als Folge von Krebserkrankungen, Organtransplantationen oder Autoimmunerkrankungen. Hinsichtlich der Häufigkeit steht Candida heute an Platz vier der aus dem Blut isolierten Erreger bei nosokomialen Infektionen. Vor diesem Hintergrund ist die Entwicklung neuer Antimykotika zur Behandlung systemischer Pilzinfektionen zu begrüßen. Seit der Einführung von Caspofungin (CANCIDAS) im Jahre 2002 haben sich Echinocandine als besser verträgliche Alternative zum Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) bewährt und werden zunehmend häufig angewandt. Diese Wirkstoffgruppe wurde durch Anidulafungin (ECALTA) einige Jahre später erweitert. Seit kurzem ist Micafungin (MYCAMINE) als ein drittes Echinocandin auf dem europäischen Markt. In den USA ist es bereits seit 2005 verfügbar.^{1,2,3}

Chemische Struktur, antimykotische Wirkung

Micafungin ist ein zyklisches Hexapeptid mit einer langen Seitenkette, die im Rahmen der halbsynthetischen Herstellung modifiziert wird. Die Ausgangsverbindung wurde bereits 1989 entdeckt; sie unterscheidet sich von anderen Echinocandinen durch eine

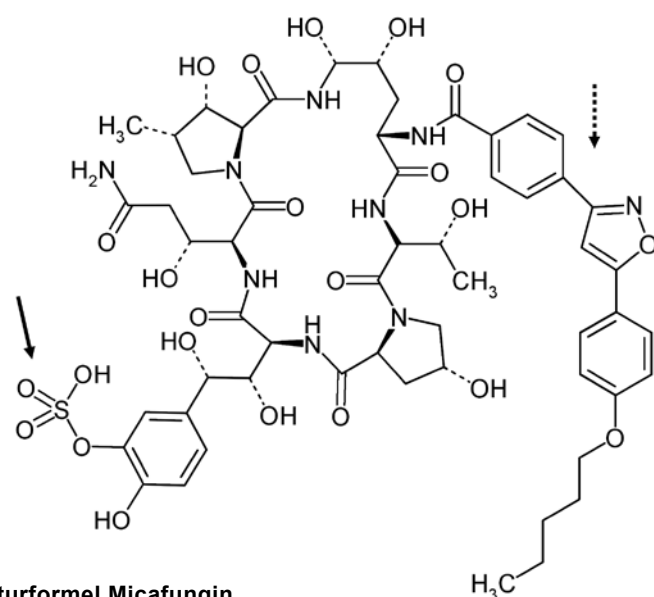
Sulfatgruppe, die dem Molekül eine ausreichende Wasserlöslichkeit verleiht. Im Präparat MYCAMINE liegt der Wirkstoff als Natriumsalz vor.¹

Es wirkt entweder fungistatisch oder fungizid durch Hemmung des Enzyms 1,3-β-D-Glucansynthase. 1,3-β-D-Glucan ist ein wesentlicher Bestandteil der Pilzzellwand, der im Säugetierorganismus nicht vorkommt. Die Hemmung des Enzyms führt zur Destabilisierung der Zellwandstruktur und schließlich zur Lyse der Pilzzelle.

Zum Wirkungsspektrum von Micafungin gehören Candida-Arten (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* u.a.). Die minimalen Hemmkonzentrationen dieser Erreger liegen ganz überwiegend deutlich unter 1 mg/l. Auch Isolate mit Resistenz gegen Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) werden erfasst. Die Wachstumszonen der Hyphen von *Aspergillus*-Arten werden ebenfalls beeinflusst, gegen diese Pilze wirkt Micafungin fungistatisch. Hinsichtlich der antimykotischen Aktivität unterscheidet sich Micafungin damit praktisch nicht von den anderen beiden Echinocandinen.²

Pharmakokinetische Eigenschaften

Micafungin wird einmal täglich als einstündige Infusion verabreicht. Die empfohlene Dosierung beträgt bei einem Körpergewicht von mehr als 40 Kilogramm und einmal täglicher Gabe 50 mg (Prophylaxe von Candida-Infektionen), 100 mg (invasive Candidiasis) beziehungsweise 150 mg (ösophageale Candidiasis). Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich. Der Wirkstoff liegt im Blut zu mehr als 99 Prozent an Plasmapro-



Strukturformel Micafungin

Der Pfeil markiert die Sulfatgruppe, die zur Wasserlöslichkeit des Stoffes beiträgt; hier erfolgt der Metabolismus durch die Arylsulfatase und Catechol-O-methyltransferase; der unterbrochene Pfeil zeigt auf die semisynthetisch modifizierte Acylseitenkette.

teine, hauptsächlich an Albumin, gebunden vor. Das Verteilungsvolumen wurde mit 18 bis 19 l berechnet. Es wurden mehrere Metaboliten der Substanz nachgewiesen. Durch das Enzym Arylsulfatase entsteht der Metabolit M-1, der anschließend durch die Catechol-O-methyltransferase in die Methoxyform (M-2) überführt wird. In vitro ist der Wirkstoff ein Substrat von CYP3A, die Hydroxylierung zählt jedoch nicht zu den Hauptstoffwechselwegen von Micafungin. Die mittlere terminale Halbwertszeit liegt bei 10 bis 17 Stunden. Die Substanz wird ganz überwiegend extrarenal eliminiert.

Therapeutische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Micafungin wurde in mehreren Studien im Vergleich mit anderen Antimykotika untersucht.^{4,5,6,7} Im direkten Vergleich konnten in einer dreiar-migen Doppelblindstudie an insgesamt 595 Patienten mit systemischer Candida-Infektion keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Caspofungin und Micafungin festgestellt werden. Caspofungin wurde in der üblichen Dosierung von 50 mg (initial 70 mg) verabreicht, Micafungin war in täglichen Dosierungen von 100 mg und 150 mg gleichwirksam wie Caspofungin.⁵ In einer weiteren Doppelblindstudie war Micafungin bei insgesamt fast 400 Patienten mit Candidämie und invasiver Candidiasis ebenso wirksam wie liposomales Amphotericin B (AMBISOME). Der primäre Endpunkt (klinisches und mykologisches Ansprechen am Ende der Therapie) wurde in beiden Gruppen in knapp 90 Prozent der Fälle erreicht.⁴ Im Vergleich von Micafungin (150 mg) und Fluconazol (200 mg) bei der Behandlung der ösophagealen Candidiasis wurden in beiden Gruppen Ansprech-raten von jeweils etwa 87 Prozent beobachtet.⁶ Bei der Prävention einer Mykose bei 882 erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die eine Knochenmarktransplantation erhielten, war Micafungin in einer Dosierung für Erwachsene von 50 mg täglich wirksamer als Fluconazol in einer Dosierung von 400 mg. Kinder erhielten Dosierungen von 1 mg/kg bzw. 8 mg/kg Körpergewicht. Unter Micafungin entwickelten 80 Prozent der Patienten keine Mykose gegenüber 73,5 Prozent der Patienten, die Fluconazol erhielten.⁷

Interaktionen, Verträglichkeit, Toxizität

Die Behandlung mit Micafungin ist mit einem geringen Risiko für Cytochrom-P450-vermittelte Arzneimittelinteraktionen verbunden. Zum Beispiel sollen die Patienten bei gleichzeitiger Behandlung mit Sirolimus (RAPAMUNE), Nifedipin (ADALAT u.a.) oder Itraconazol (SEMPE-RA u.a.) hinsichtlich toxischer Wirkungen dieser Arzneistoffe überwacht werden, weil

die Exposition gegenüber diesen Stoffen im Mittel um ca. 20% erhöht ist. Gegebenenfalls ist die Dosierung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu reduzieren.^{2,3}

Bei der Entscheidung zur Therapie mit dem neuen Echinocandin sollte laut Fachinformation MYCAMINE „in Betracht gezogen werden, dass ein Risiko zur Lebertumor-bildung besteht“.² Das Präparat ist daher nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht geeignet sind. Die Relevanz des hepato-karzinogenen Potenzials für die therapeu-tische Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. Bedenklich erscheint, dass die Ex-position im Tierexperiment an dem vermut-lichen Schwellenwert für Tumorentwick-lung im selben Bereich lag, wie die klinische Exposition. Die Behandlungsdauer in der Toxizitätsstudie an Ratten war zwar länger als die übliche Dauer einer antimykotischen Therapie, aber mit drei bzw. sechs Monaten kürzer, als in Standard-Kanzerogenitäts-studien. Die Tumore wurden mehrere Monate nach Ende der Behandlung beobachtet.

Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Wir-kungen auf die Leber bei mit Micafungin behandelten Patienten in klinischen Prü-fungen betrug 8,6 Prozent (260/3028). Nur bei wenigen Patienten musste die Behand-lung aufgrund einer hepatischen Sympto-matik abgebrochen werden. Während der Behandlung mit Micafungin muss die Le-berfunktion sorgfältig überwacht werden. Bei einem Anstieg der Leberenzyme muss die Therapie beendet werden. Vor allem bei Patienten mit bereits bestehenden Leberer-krankungen darf das Antimykotikum nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.²

Die häufigsten während der klinischen Prüfung beobachteten Nebenwirkungen des neuen Arzneimittels sind Störungen des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Er-brechen, Durchfall, Bauchschmerzen), Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hy-pomagnesiämie), sowie Kopfschmerzen, Venenentzündungen an der Infusionsstelle, Ausschlag und Fieber. Auch Blutbildver-änderungen (Leukopenie, Anämie) können auftreten. In Einzelfällen wurden Patienten beschrieben, die während der Behandlung mit Micafungin aufgrund massiver Hämolyse ein Nierenversagen entwickelten.⁸

ZUSAMMENFASSUNG: Micafungin (MYCAMINE) ist ein weiteres Anti-mykotikum aus der Gruppe der Echino-candine zur Behandlung systemischer Pilzinfektionen. Es hemmt das Enzym 1,3-β-D-Glucansynthase und stört da-durch einen regelrechten Aufbau der Zellwand der Erreger. Gegenüber Candi-da-Arten wirkt es fungizid oder fungista-tisch. Nach intravenöser Verabreichung wird es in der Leber metabolisiert; die

Abbauprodukte werden überwiegend mit dem Stuhl eliminiert. Die Eliminations-halbwertszeit liegt bei 10 bis 17 Stunden. In mehreren Doppelblindstudien wurde die therapeutische Wirksamkeit bei syste-mischen Candida-Infektionen gezeigt; bei Aspergillus-Infektionen ist das Präpa-rat nicht geprüft und nicht zugelassen. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Die Leberfunktion muss kontrolliert wer-den. Daneben wurden Blutbildverände-rungen und Hautreaktionen beobachtet. Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung einer Therapie mit dem Antimykotikum muss das tierexperimentell festgestellte, hepa-tokanzerogene Potenzial der Substanz berücksichtigt werden.

- HASIMOTO, S.
J Antibiot 2009; 62: 27 - 35
- MYCAMINE Fachinformation
Astellas Pharma, Leiderdorp (Niederlande)
Stand: Oktober 2008 (www.fachinfo.de)
- CROSS, S.A, SCOTT, L.J.
Drugs 2008; 68: 2225 - 2255
- KUSE, E.-R. et al
Lancet 2007; 369: 1519 - 1527
- PAPPAS, P.G. et al.
Clin Inf Dis 2007; 45: 883 - 893
- DE WET, N.T.E. et al.
Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 899 - 907
- VAN BURIK, J.A. et al.
Clin Infect Dis 2004; 39: 1407 - 1416
- NANRI, T. et al.
Int J Hematol 2009; 89: 139 - 141

Echinocandine

Caspofungin bei Frühgeborenen

Infektionen mit Candida stellen ein erhebliches Problem für Neugeborene auf Inten-sivstationen dar; dies gilt insbesondere für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 g. Eine Sepsis ent-wickelt sich bei jedem fünften kritisch kranken Neugeborenen. Bei mindestens 10 Prozent dieser Kinder ist Candida der verursachende Erreger. Da die bisher verfügbaren Antimykotika schlecht verträglich sind und/oder ein hohes Risiko für Interaktionen mit ande-ren Arzneimitteln beinhalten, besteht ohne Zweifel ein Bedarf für neue Therapeutika zur Behandlung systemischer Mykosen bei Neugeborenen. Das Echinocandin Caspo-fungin (CANCIDAS) hat sich seit Jahren zur Behandlung von systemischen Mykosen bei Erwachsenen bewährt und wird zuneh-mend häufiger angewandt.

Mehrere Berichte haben gezeigt, dass das Antimykotikum auch bei Neugeborenen wirksam ist, allerdings fehlen bisher sowohl

Erfahrungen aus umfangreichen klinischen Studien als auch zuverlässige Daten über das pharmakokinetische Verhalten der Substanz bei Neugeborenen. Bei insgesamt 18 Säuglingen mit invasiver Candida-Infektion wurde daher die Kinetik des Arzneimittels nach einer (n=6) oder mehreren Infusionen (n=12) untersucht. Alle Kinder wurden zusätzlich mit konventionellem Amphotericin B oder mit Lipid-Zubereitungen des Polyen-Antimykotikums (diverse Handelsnamen) behandelt. Das Gewicht der ein bis elf Wochen alten Kinder lag zwischen 680 und 3800 g; das Medikament wurde in einer Dosierung von 25 mg/m² einmal täglich als einstündige Infusion verabreicht.

Es wurden Konzentrationen gemessen, die etwa im Bereich der Konzentrationen von Erwachsenen nach Behandlung mit 50 mg täglich lagen. Am vierten Behandlungstag wurden Spitzen- und Talspiegel im Mittel von 11,1 mg/l (95CI-Intervall 8,8 und 13,9) und 2,4 mg/l (95CI-Intervall 1,8 und 3,4) bestimmt. Die Einzelwerte zeigten eine erhebliche Variabilität, wie aus den Konfidenzintervallen (CI) ersichtlich ist; so schwankten die Talspiegel zwischen Werten von weniger als 1 mg/l und mehr als 7 mg/l. Definitive Empfehlungen für Dosierungen bei diesen Patienten können aufgrund der begrenzten Anzahl untersuchter Kinder noch nicht gegeben werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei Neu- bzw. Frühgeborenen mit einem Körpergewicht zwischen 680 und 3800g wurden mit einer Dosierung von 25 mg Caspofungin (CANCIDAS) / m² Körperoberfläche Plasmakonzentrationen erreicht, die etwa im Bereich der Plasmakonzentrationen lagen, die bei erwachsenen Patienten gemessen wurden. Weitere entsprechende Studien sind notwendig, um eindeutige Dosierungsempfehlungen bei diesen sehr jungen Säuglingen geben zu können.

SAEZ-LLORENS, X. et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 869 - 875

Tabelle 1: Vergleich der Dosierungen und zugelassenen Indikationen der Echinocandine

Caspofungin (CANCIDAS)	Micafungin (MYCAMINE)	Anidulafungin (ECALTA)
50 mg/Tag (initial einmalig 70 mg) bzw. 50 mg/m ² (initial 70 mg/m ²) bei Kindern (>12 Monate) bei 1) invasiver Candidiasis (Erwachsene, Kinder) und 2) invasiver Aspergillose bei Nichtansprechen anderer Antimykotika (Kinder, Erwachsene) und 3) empirische Therapie bei Verdacht auf Pilzinfektionen (Candida oder Aspergillus) bei Erwachsenen und Kindern mit Fieber und Neutropenie	1) 50 mg/Tag (bzw. 1 mg/kg/Tag) zur Prophylaxe von Candida-Infektionen (Neugeborene, ältere Kinder, Erwachsene) bei Neutropenie 2) 100 mg/Tag (bzw. 2 mg/kg/Tag) bei invasiver Candidiasis (Neugeborene, ältere Kinder, Erwachsene); bei ausbleibendem Therapie-Erfolg: doppelte Dosis 3) 150 mg/Tag bei ösophagealer Candidiasis (Erwachsene)	100 mg / Tag (initial einmalig 200 mg) bei invasiver Candidiasis (erwachsene, nicht-neutropenische Patienten)

mod. nach Fachinfos Cancidas, Mycamine und Ecalta

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter der Echinocandine bei Erwachsenen

Parameter		Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
Plasmakonzentration (Cmax)	mg/l	7,6	4,9	2,1 - 3,5
Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC)	mg x h / l	87,9 - 114,8	111,3	44,4 - 53
Eliminationshalbwertszeit (t1/2)	h	9 - 11	11 - 17	24 - 26
Verteilungsvolumen (Vd)	l/kg	0,14	0,22 - 0,24	0,5
Proteinbindung	%	96 - 97	99,8	84
Metabolismus		langsame Peptidhydrolyse und N-Acetylierung; spontane Degradation	Arylsulfatase und Catechol-O-methyltransferase	kein Metabolismus; spontane Degradation
Clearance (total)	ml/min/kg	0,15	0,185	0,26
Ausscheidung im Urin (unverändert)	%	1,4	0,7	< 1
Ausscheidung im Urin (mit Metaboliten)	%	41	< 15	1
Ausscheidung mit dem Stuhl (mit Metaboliten)	%	35	40	> 95

mod. nach Eschenauer et al., Ther Clin Risk Manag 2007; 3: 71-97

Pneumonie

Verbessern Statine die Pneumonie-Prognose?

Einige retrospektive Studien konnten verbesserte Prognosen bei Patienten mit am-

bulant erworbener Pneumonie nachweisen, soweit diese Statine eingenommen hatten. Es wird vermutet, dass diese Substanzen nicht nur den Cholesterinspiegel senken, sondern auch günstige antiinflammatorische und immunregulatorische Effekte aufweisen. Allerdings wird auch von Kritikern dieser Hypothese darauf hingewiesen,

dass es sich um einen sogenannten „healthy-user-effect“ handeln könnte, was bedeutet, dass Statine einen Marker darstellen für bessere gesundheitliche Vorsorge allgemein. Um diese Frage zu klären, wurde an einem Krankenhaus in Edinburgh, Schottland, eine prospektive Beobachtungsstudie bei insgesamt 1.007 konsekutiven Patienten

im Zeitraum von Januar 2005 bis November 2007 durchgeführt. Die Patienten wurden hinsichtlich der Einnahme von Statinen und anderer kardiovaskulärer Pharmaka analysiert. Patienten, die kardiovaskulär wirksame Substanzen einnahmen, waren signifikant älter und wiesen häufiger Basiserkrankungen auf im Vergleich zu den Patienten, denen keine entsprechenden Pharmaka verordnet waren. Dennoch ergab sich in der Multivarianzanalyse, dass die Einnahme von Statinen mit einer signifikant geringeren 30-Tages-Letalität verbunden war (adjustiertes Risiko, 0,46; 95% CI, 0,25-0,85). Der PSI-Index der Pneumonie-Schweregrade ≥ 4 war mit einem vierfachen und die Einnahme von Betablockern mit einem zweifach erhöhten Risiko bezüglich eines tödlichen Verlaufes verbunden. Die Einnahme von Statinen war assoziiert mit einer geringeren Entwicklung einer komplizierten Pneumonie; auch die CRP-Konzentrationen waren sowohl zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes wie auch am Tag vier signifikant geringer als bei den Patienten ohne Statin-Therapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Interpretation dieser Ergebnisse ist durch die erheblichen demographischen Unterschiede zwischen den Patienten mit einer kardiovaskulären Therapie einschließlich der Statine im Vergleich zu der Kontrollpopulation recht schwierig. Dennoch verursachten von den kardiovaskulären Substanzen nur die Statine eine eindeutig signifikante Senkung der 30-Tage-Letalität.

CHALMERS, J.D. et al.
Am J Med 2008; 121: 1002 - 1006

Beatmungsassoziierte Pneumonie durch MRSA - Linezolid günstiger als Vancomycin?

Die beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP) ist eine häufige und sehr ernste Komplikation der kontrollierten Beatmung und verbunden mit vermehrter Letalität, höheren Krankenhauskosten und verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation. Eine schnelle klinische Diagnose verbunden mit dem Nachweis des Erregers ist für die optimale Therapie notwendig und beeinflusst signifikant den Verlauf der Infektion. In früheren Studien wurde bei Subanalysen gezeigt, dass Linezolid (ZYVOXID) bei VAP durch MRSA (Methicillin-resistente *S.aureus*) therapeutisch überlegen war gegenüber Vancomycin (VANCOMYCIN CP u.a.); die Erklärung für dieses bessere Behandlungsergebnis fehlte jedoch bis-

her. In einer prospektiven offenen Studie in Nordamerika wurden 149 Patienten mit dem Verdacht auf eine MRSA-VAP randomisiert und entweder mit zweimal täglich Linezolid in einer Dosis von 600 mg oder zweimal 1000 mg Vancomycin behandelt. Alle Patienten hatten vor Gabe der Antibiotika eine bronchoskopische BAL mit quantitativer Kultur, wobei eine Anzahl von $> 10^4$ Keimen pro ml als sicherer Hinweis auf eine Infektion angesehen wurde. Der primäre Studienparameter war der mikrobiologische Erfolg mit weniger als 10^2 Keimen pro ml in einer zweiten bronchoskopischen BAL 72-96 Stunden nach Einleitung der antibiotischen Therapie. Von den 149 primär untersuchten Patienten hatten letztlich 30 Linezolid-behandelte Patienten und 20 Vancomycin-behandelte Patienten eine mikrobiologisch gesicherte MRSA-Infektion zu Beginn der Studie. 23 Linezolid- und 19 Vancomycin-Patienten konnten einer zweiten bronchoskopischen BAL unterzogen werden. Ein positives mikrobiologisches Ergebnis im Sinne einer signifikanten Keimzahlabnahme wiesen 13 (56,5%) in der Linezolidgruppe auf, in der Vancomycingruppe waren es neun (47,4%) der Patienten; dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch in den weiteren sekundären Endpunkten ergab sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten der Linezolid-behandelten Patienten; so lauteten die Zahlen bezüglich der klinischen Erfolgsrate 66,7% versus 52,9% zugunsten des Linezolid, die Letalität zum Tag 28 betrug 86,7% versus 70,0%, die mittlere Dauer der Beatmung 10,7 versus 14,3 Tage, der mittlere Intensivaufenthalt 12,2 versus 16,2 Tage. Bei drei Patienten, die vor der zweiten Bronchoskopie extubiert werden konnten, war nach der Randomisationsliste eine Linezolidbehandlung durchgeführt worden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die bronchoskopisch kontrollierte Verminderung der MRSA-Besiedlung des Bronchialsystems bei Patienten mit beatmungsassoziierte Pneumonie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Linezolid- (ZYVOXID) oder Vancomycin- (VANCOMYCIN CP u.a.) behandelten Patienten. Weitere klinische Parameter wie Dauer der Behandlung, Letalität sowie Intensivaufenthalt waren insgesamt günstiger unter Linezolid, jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die nachgewiesenen günstigeren Effekte einer Linezolidtherapie können nicht mit der antibakteriellen Wirkung bzw. Eradikation von MRSA bei Beatmungspatienten erklärt werden.

WUNDERINK, R.G. et al.
Chest 2008; 134: 1200 - 1207

Pneumokokken

Erstmals hochresistente Pneumokokken in Europa

Grundsätzlich können bei resistenten Pneumokokken zwei Resistenzmechanismen unterschieden werden. Zum einen kann es durch Punktmutationen zu resistenten Stämmen gegen Fluorchinolone kommen, während der zweite Mechanismus über den Erwerb von Resistenzgenen mittels Transformation von Viridans-Streptokokken oder Penicillin-resistenten Pneumokokken erfolgt. Dieser letztere Mechanismus wird insbesondere bei Betalaktam-Antibiotika- und Makrolid-resistenten Pneumokokken-Stämmen beschrieben. Die Resistenz gegenüber Betalaktam-Antibiotika ist üblicherweise assoziiert mit der Modifikation von Genen, die Penicillin-bindende Proteine kodieren. Die Entstehung einer sehr ausgeprägten Betalaktam-Resistenz ist ein komplexer Prozess mit spezifischen Mutationen in mehreren Genen. Bisherige Studien aus Europa ergaben bei resistenten Pneumokokken maximale MHK₉₀-Werte von 4 mg/l für Penicillin (diverse Warenzeichen), 8 mg/l für Amoxicillin (CLAMOXYL u.a.) und 2 mg/l für Cefotaxim (CLAFORAN u.a.). In einer epidemiologischen Studie von November 2005 bis Dezember 2006 wurden insgesamt 789 *S. pneumoniae*-Stämme in einem zentralen Labor in Madrid untersucht, die aus acht osteuropäischen Ländern stammten. Elf dieser Pneumokokken-Stämme wurden von vier unterschiedlichen Zentren isoliert und repräsentierten 1,4% aller in dieser Surveillance-Studie analysierten Pneumokokken. Zwei der elf Stämme stammten aus Polen und neun aus Rumänien; sämtliche Erreger wurden von Kindern vorwiegend aus dem oberen und unteren Atemtrakt isoliert. Während die beiden polnischen Stämme MHK-Werte gegen Penicillin und Cefotaxim von 8 bzw. 4-8 mg/l aufwiesen, konnte bei den neun rumänischen Stämmen eine hohe Resistenz nachgewiesen werden. Die MHK-Werte für Penicillin, Cefotaxim und Amoxicillin lagen bei 16 mg/l und höher. Für Cefuroxim (diverse Warenzeichen) und Cefpodoxim (ORELOX u.a.) wurden MHK-Werte von > 32 mg/l bestimmt, für Erythromycin (ERYCINUM u.a.) und Gentamicin (REFOBACIN u.a.) lagen die entsprechenden MHK-Werte bei > 128 mg/l. Sämtliche Isolate waren unempfindlich gegenüber Imipenem (ZIENAM u.a.; MHK 0,5-1 mg/l) aber empfindlich gegenüber Levofloxacin (TAVANIC; MHK 0,5-1 mg/l) und Vancomycin (VANCOMYCIN CP; MHK 0,25-0,5 mg/l). Die Analyse der Serotypen ergaben acht 23F-Stämme und drei 19A-Serotypen. Genotypisch konn-

ten bei den hochresistenten Stämmen aus Rumänien deutliche Veränderungen im Penicillin-Bindeprotein 2X mit bis zu acht ausgetauschten Aminosäuren nachgewiesen werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Erstmals werden hochresistente Pneumokokken gegenüber Betalaktamantibiotika (MHK gegen Penicillin >16 mg/l) in Europa gefunden, die ihren Ausgang vorwiegend in Rumänien haben. Die Art der multiplen Resistenz erlaubt keine adäquate orale Antibiotika-Therapie mehr bei Atemwegsinfektionen von Kindern; darüber hinaus sind die nachgewiesenen Serotypen nicht in der sieben-valenten Pneumokokkenvakzine enthalten. Die Epidemiologie dieser Stämme muss sehr sorgfältig weiter beobachtet werden.

SORIANO, F. et al.

J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1234 - 1240

Konjugierte Pneumokokken-Vakzine und Meningitis

Pneumokokken sind die häufigsten Erreger der bakteriellen Meningitis in vielen Ländern der Erde. Diese Form der Meningitis ist trotz wirksamer antimikrobieller Therapie unverändert verbunden mit einer hohen Letalität und verursacht beträchtliche Langzeitkomplikationen. Die Einführung der heptavalenten konjugierten Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) hatte einen erheblichen Einfluss auf die Inzidenz von invasiven Pneumokokkeninfektionen in den Vereinigten Staaten. Diese Vakzine schützt nicht nur die geimpften Kinder bezüglich schwerer Pneumokokken-Infektionen sondern gewährleistet auch einen Schutz bei nicht-immunisierten Kindern und Erwachsenen mittels des sogenannten Herd-Effektes, der aus der verminderten Übertragung von Pneumokokken von den geimpften Kindern erfolgt. Von amerikanischen Forschern in der Zentralen Gesundheitsbehörde (CDC) wurde analysiert, ob diese Vakzine auch vor der Meningitis durch Pneumokokken schützt. In dem Zeitraum von 1998 bis 2005 wurden insgesamt 1379 Pneumokokken-Meningitiden erfasst. Die Inzidenz dieser Infektion verminderte sich von 1,13 Erkrankungen auf 0,79 Infektionen per 100.000 Einwohner zwischen den Jahren 1998 bis 1999 und 2004 bis 2005, was einem Rückgang von 30,1% entsprach. Bei Kleinkindern im Lebensalter unter zwei Jahren reduzierte sich die Infektionshäufigkeit während der Studienperiode um 64% und bei älteren Erwachsenen über 65 Jahre wurde eine Reduktion um 54% registriert. Insbesondere bei den im Impfstoff enthaltenen Serotypen wurde ein bemerkenswerter Abfall um 73,3% be-

obachtet. Allerdings wurde deutlich, wie es auch bei den Pneumonien inzwischen beschrieben wurde, dass es zu einem Anstieg der nicht in der Vakzine enthaltenen Serotypen kommt, was auch bei der Meningitis der Fall mit einer Zunahme um 60,5% war. Insbesondere die Serotypen 19A, 22F und 35B stiegen signifikant in dem Studienzeitraum an. Im Mittel waren 27,8% der Pneumokokkenisolate nicht mehr empfindlich auf Penicilline; geringere Resistenzraten wurden bei Chloramphenicol (in Deutschland nicht im Handel) mit 5,7%, bei Meropelem (MERONEM) mit 16,6% und bei Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) mit 11,8% gefunden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Wie schon bei anderen invasiven Pneumokokkeninfektionen beobachtet werden konnte, hat die Anwendung der konjugierten heptavalenten Pneumokokkenvakzine (PREVENAR) einen signifikant positiven Effekt auf die Häufigkeit auch der Pneumokokkenmeningitis ausgeübt. Zu beachten und durchaus beunruhigend ist allerdings die Feststellung, dass in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg der Meningitis-Fälle verursacht durch nicht in der Vakzine enthaltene Serotypen mit beträchtlicher Resistenz gegenüber den üblichen Antibiotika zu verzeichnen ist.

SUEH, H.E. et al.

N Engl J Med 2009; 360: 244 - 256

Antibiotika-Therapie

Patienten-Angaben zu Allergien und Antibiotika-Auswahl

Die Angaben von Patienten über mögliche allergische Reaktionen gegenüber eingenommenen Antibiotika ist häufig unzutreffend, allerdings ist auch die Dokumentation in den Krankenakten diesbezüglich oft unvollständig. Wie häufig solche Patientenangaben zu allergischen Reaktionen die Antibiotikaauswahl beeinflusst haben, wurde in einem medizinischen Zentrum in Ohio, USA, bei 300 Patienten untersucht. Jeder dieser Patienten hatte zumindest eine allergische Reaktion auf Antibiotika in den Krankenakten dokumentiert und hatte während des Krankenhausaufenthaltes ein Antibiotikum erhalten. Insgesamt wurden bei den 300 Patienten 416 Antibiotikaallergien in den Krankenakten dokumentiert, eindeutige Beschreibungen der allergischen Reaktionen wurden jedoch nur bei 151 Fällen (36%) gefunden. Bei 30% der Patienten wurde aufgrund der Allergieangaben ein

anderes Antibiotikum als die Standardtherapie eingesetzt. Interessanter Weise betraf die Abweichung von der Standardtherapie mehr Antibiotika für den prophylaktischen Einsatz im Vergleich zu Substanzen für die Behandlung der manifesten Infektionen. 100 Patienten konnten befragt werden. Diese Patienten berichteten über 139 Reaktionen auf Antibiotika von denen 109 (78%) als allergisch eingeordnet wurden. Bei Anlage von objektiven Kriterien waren jedoch nur 55 (51%) eindeutig oder sehr wahrscheinlich allergische Reaktionen. Diskrepanzen zwischen den allergischen Reaktionen, die bei den Befragungen angegeben wurden und denen, die in den Krankenakten dokumentiert waren, traten bei 22% der Patienten auf.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die nicht korrekte Dokumentation von allergischen Reaktionen bei Patienten, wie auch die nicht korrekten Berichte des Patienten selber, können die Antibiotikaverordnung ungünstig beeinflussen. Die Probleme werden vor allem durch falsch eingeordnete Reaktionen als Allergien erzeugt. Im Zweifelsfall sollte unbedingt eine präzise allergologische Diagnostik erfolgen und die inkorrekte Dokumentation in den Krankenakten sollte auf der Basis einer eindeutigen Information korrigiert werden.

LUTOMSKI, D.M. et al.

Pharmacotherapy 2008; 28: 1348 - 1352

Compliance schlecht bei dreimal täglicher Antibiotikaverordnung

Eine schlechte Patientencompliance mit verordneten Antibiotika ist bekanntlich eine der Ursachen für einen therapeutischen Misserfolg. In einer prospektiven Beobachtungsstudie bei spanischen Allgemeinmedizinern wurde erneut der Frage nachgegangen, wie sich die unterschiedliche Häufigkeit der täglichen Antibiotikaeinnahme bei der Behandlung von Exazerbationen einer chronischen Bronchitis auswirkte. Insgesamt 251 Patienten wurden in diese Studie aufgenommen, von denen 136 ein dreimal tägliches Regime erhielten, 70 sollten die Antibiotika zweimal täglich und 45 nur eine Antibiotikadosis täglich einnehmen. Alle Patienten erhielten die unterschiedlichen Antibiotika in einem Standardcontainer, der mit einer elektronischen Messvorrichtung ausgestattet war. Diese elektronische Erfassung notierte zuverlässig, zu welchem Zeitpunkt der Container täglich geöffnet wurde. Die Ergebnisse zeigten beträchtliche Unterschiede zwischen den drei Verordnungs- und Einnahmeformen. Bei der nur einmal täglichen

Einnahme von Antibiotika lag die Compliance bei 94,3% im Mittel im Vergleich zu der dreimal täglichen Antibiotikaeinnahme von nur 74,5%. Nur 75 Patienten in der Gruppe mit dreimal täglicher Gabe entnahmen mindestens in 80% regelmäßig die Medikamente (55,1%), was signifikant niedriger lag als bei der zweimal täglichen Antibiotikaeinnahme (71,4%) oder der einmal täglichen Einnahme mit 86,7%. Nur 20,6% der Patienten mit einer dreimal täglichen Antibiotikaeinnahme öffneten den Container alle 8 ± 4 Stunden über mindestens 80% des Therapiezeitraums. Auch die Zeitdauer der Antibiotikaverordnung bestimmte die Compliance; eine Therapiedauer von mehr als sieben Tagen war mit einer deutlichen Verschlechterung der Compliance bei allen drei Applikationsformen verbunden. Bei den Patienten mit der dreimal täglichen Antibiotikaeinnahme wurde am häufigsten die Nachmittagsdosis vergessen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer prospektiven Beobachtungsstudie von Patienten mit der antibiotischen Therapie einer Exazerbation der chronischen Bronchitis konnte festgestellt werden, dass die dreimal tägliche Antibiotikaeinnahme mit einer außerordentlich schlechten Compliance der Patienten verbunden war. Auch die Verlängerung der Therapiedauer auf sieben Tage und mehr resultierte in einer erheblich schlechteren Einnahmeverlässlichkeit der Patienten. Es sind sicherlich vermehrte Anstrengungen und neuere Methoden notwendig, um besonders bei der Antibiotikatherapie die Compliance der Patienten zu verbessern.

LLOR, C. et al.
J Antimicrob Chemother 2009; 63: 396 - 399

Intensivmedizin

Orale und intestinale Dekontamination bei Intensivpatienten sinnvoll?

Infektionen, die Patienten während der intensivmedizinischen Therapie akquirieren, erhöhen in erheblichem Maße die Morbidität, Letalität und die Kosten des Krankenhausaufenthalts. Einige Studien in der Vergangenheit haben gezeigt, dass die Häufigkeit von tiefen Atemwegsinfektionen durch prophylaktische Antibiotikagabe gesenkt werden kann, wobei die Ergebnisse dieser Studien unverändert kontrovers diskutiert werden. Derartige prophylaktische Ansätze bestanden auf der einen Seite aus der sogenannten selektiven Dekontamination (SDD) des gesamten Intestinaltrakts mittels der lokalen oralen Gabe von Tobramycin

(GERNEBCIN u.a.), Colistin (COLISTIN u.a.) und Amphotericin B (AMPHO-MORONAL u.a.) in den Oropharynx sowie zusätzlich Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) über vier Tage intravenös. Die selektive oropharyngeale Dekontamination (SOD) beinhaltete nur die orale Gabe der oben beschriebenen Antibiotika. Beide Verfahren werden ausschließlich bei beatmeten Patienten eingesetzt. In den Niederlanden wurden in einem dreiarmligen Verfahren (SDD versus SOD versus Standardtherapie ohne Prophylaxe) diese präventiven Ansätze überprüft. Im Zeitraum zwischen Mai 2004 und Juli 2006 wurden in einer prospektiven Überkreuzstudie mit einer sogenannten „Clusterrandomisation“ in 13 Intensivstationen insgesamt 5.939 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 1.990 eine Standardtherapie, 1.904 eine SOD und 2.045 eine SDD-Behandlung erhielten. Die Größe der Intensivstationen bewegte sich dabei zwischen einer vier Betten umfassenden Intensivstation, die 119 Patienten in die Studie einbrachte, und einer 43 Betten umfassenden Intensivstation in einer Universitätsklinik mit insgesamt 1.013 Studienpatienten. Es bestanden geringe Unterschiede bezüglich des APACHE II-Scores, der bei den Patienten unter Standardtherapie mit 18,6 etwas niedriger war als der in der SDD-Gruppe mit 19,6 bzw. 19,5 in der SOD-Gruppe. Mehr als 90% der Patienten mit einer Prophylaxe wurden beatmet, hingegen nur 88,1% in der Standardbehandlungsgruppe. Das mittlere Alter der Patienten lag zwischen 61 und 62 Jahren, das männliche Geschlecht überwog mit 61 bis knapp 64%. Internistische Erkrankungen waren mit 51 bis knapp 55% die häufigste Ursache für die intensivmedizinische Behandlung. Am Endpunkt der Studie zum Tag 28 verstarben 27,5% der Patienten unter der Standardtherapie ohne Prophylaxe, 26,9% in der SDD-Gruppe und 26,6% in dem SOD-Behandlungsarm. In einer logistischen Regressions-Modellrechnung mit Adjustierung der Faktoren Alter, Geschlecht, APACHE II-Score, Inkubationsstatus, medizinische Fachrichtung, Studienlokalisation und Studienperiode ergaben sich ganz schwach signifikante Risikodaten zugunsten der SOD mit 0,86 (95% CI, 0,74 bis 0,99) sowie 0,83 (95% CI, 0,72 bis 0,97) für die SDD. Gegenüber der Todesrate von 27,5% am Tag 28 konnte eine absolute und relative Verminderung der Letalität zum gleichen Zeitpunkt von 3,5% und 13% für die SDD-Gruppe und 2,9% und 11% für die SOD-Gruppe berechnet werden. Hieraus ließ sich eine Behandlungsnotwendigkeit zahlenmäßig von 29 bzw. 34 Patienten ableiten, um einen Todesfall am Tag 28 mittels SDD bzw. SOD zu vermeiden. Die mikrobiologische Überwachung einer möglichen Resistenzentwicklung ergab keine signifikanten Unterschiede zwi-

schen den drei Regimen. Insgesamt lagen die Resistenzraten in der Stuhlflora gegen häufige enterobakterielle Erreger unter 5% und auch ein Anstieg unter der Prävention in beiden Interventionsarmen konnte nicht beobachtet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer umfangreichen Studie bei fast 6.000 Intensivpatienten lag die Letalität in der Standardbehandlungsgruppe bei 27,5% zum Tag 28; mittels selektiver Darmdekontamination (SDD) konnte diese Letalitätsrate um 3,5% gesenkt werden, mittels selektiver oropharyngealer Dekontamination (SOD) um 2,9%. Allerdings war die Zahl der zu behandelnden Intensivpatienten um einen Todesfall zu vermeiden mit 29 in der SDD-Gruppe und 34 in der SOD-Gruppe relativ hoch. Darüber hinaus erscheint den Autoren die zusätzliche parenterale Gabe von Cefotaxim (CLAFORAN u.a.) in dem SDD-Regime nicht unbedingt notwendig und möglicherweise können die drei oralen Antibiotika in dem SOD-Regime durch Chlorhexidin (diverse Warenzeichen) alleine ersetzt werden.

DE SMET, A.M.G.A. et al.
N Engl J Med 2009; 360: 20 - 31

Pharmapolitik

Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin im Vergleich zur Veterinärmedizin

Allgemein wird anerkannt, dass der gesamte Verbrauch an Antibiotika eng korreliert zur bakteriellen Resistenzentwicklung. In der Europäischen Union wurde daher schon vor zehn Jahren angeregt, den Antibiotikaverbrauch sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin quantitativ zu erfassen. In Frankreich wurde diese europäische Anregung aufgegriffen und der Umfang des Antibiotikaeinsatzes zwischen 1999 und 2005 komplett erfasst. Verantwortlich hierfür waren zwei getrennte Institutionen, von denen jeweils eine entweder für den Verbrauch in der Tiermedizin oder für den Einsatz in der Humanmedizin zuständig war. Die Daten wurden vorwiegend über die Verkaufszahlen der pharmazeutischen Firmen gewonnen. Es stellte sich heraus, dass praktisch sämtliche humanmedizinisch eingesetzten Substanzen auch in der Veterinärmedizin zur Anwendung kamen. Nur wenige Ausnahmen, wie Ureidopenicilline, Monobactame, Carbapeneme, Streptogramine und Glykopeptide wurden nicht in der Tiermedizin angewandt. In der Veterinärmedizin dominierten zu 80% vier anti-

mikrobielle Klassen: Mit großem Abstand Tetracykline, gefolgt von Kombinationen aus Sulfonamiden und Trimethoprim, Betalaktamen und Aminoglykosiden. In den letzten Jahren der Erfassung wurde insbesondere eine Zunahme des Einsatzes der Cephalosporine um 38% und der Fluorchinolone um 32% beobachtet. Die Mehrzahl der Substanzen wurde in der Tiermedizin oral verabreicht; parenteral nur etwa 10%. Der Gesamtumfang an Antibiotika im Jahre 2005 betrug in der Veterinärmedizin 1320 Tonnen, was mit 84 mg/kg Lebendgewicht der Tiere korrespondierte. Die entsprechenden Zahlen für die Humanmedizin lagen im Jahre 2005 bei 760 Tonnen, was einer Menge von 199 mg/kg Körpergewicht entsprach. In der Humanmedizin lagen die Betalaktamantibiotika mit über 50% an erster Stelle, gefolgt von Makroliden und Fluorchinolonen. 88% des Antibiotikaverbrauchs in der Humanmedizin erfolgten außerhalb des Krankenhauses.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Der Verbrauch an Antibiotika sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin ist beträchtlich, wobei in beiden Bereichen praktisch die gleichen Antibiotika eingesetzt werden.

MOULIN, G. et. al
J Antimicrob Chemother 2008; 62: 617 - 625

Zum Schluss

Jeder 6. Arzt in den USA verwendet Antibiotika gezielt als Placebo!

Unter einem Placeboeffekt wird ein positives Therapieresultat verstanden, das nicht durch die pharmakologischen Eigenschaften eines Arzneimittels erklärt werden kann. Im Wesentlichen können solche Wirkungen durch die Erwartungen, Hoffnungen und den Glauben des Patienten ausgelöst werden, die mit der medizinischen Maßnahme verbunden sind. Der gezielte Einsatz von Placebopräparaten ist jedoch ethisch umstritten, da er die Selbstbestimmung und das Informationsrecht des Patienten verletzt. Als Placebo werden meist inerte, wirkstofffreie Zubereitungen angewandt. Eine Placebothherapie kann aber auch in der Gabe von Medikamenten bestehen, die bei einer bestimmten Indikation nicht indiziert und unwirksam sind. In den USA wurden 600 Internisten und 600 Rheumatologen zu ihrem Umgang mit Placebos befragt. Im Mittelpunkt standen die Fragen, (1) ob die Ärzte überhaupt gezielt Arzneimittel als Placebos einsetzen, (2) wie sie dies ethisch beurteilen und (3) wie sie ihre Entscheidung den Patienten mitteilen. Etwas mehr als die Hälfte der angesprochenen Fachärzte antworteten auf

die Fragen. Während die meisten verschreibungsfreie Analgetika (41%) oder Vitaminpräparate (38%) als Placebos einsetzten, gaben jeweils 13% der Verordner an, auch Sedativa und Antibiotika als Placebos einzusetzen. Dies ist ein erstaunlicher Anteil von irrationaler Antibiotikatherapie, der unter den Aspekten der Verträglichkeit und Resistenzverbreitung als erschreckend hoch bezeichnet werden muss.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Umfrage bei US-amerikanischen Fachärzten gaben 13% der Befragten an, gezielt Antibiotika als Placebos einzusetzen. Obwohl ihnen bewusst war, dass die Medikamente bei einem Patienten

nicht indiziert waren, wurden sie verordnet, um die psychologisch basierten Wirkungen dieser Maßnahme auszunutzen.

TILBURT, J.C. et al.
Brit Med J 2008; 337: a 1938 (online)

Hinweis: Dieser Artikel und weitere bemerkenswerte Beiträge stehen auf unserer Internetseite www.zct-berlin.de unter der Rubrik „Sonstiges/Raritäten: Kurzweiliges“ zur Verfügung.

Impressum

Zeitschrift für Chemotherapie
Eichenallee 36a, 14050 Berlin

Herausgeber: Prof. Dr. med. H. Lode
Mitherausgeber: Prof. Dr. med. R. Stahlmann

Redaktion: Prof. Dr. med. H. Lode (verantwortlich), Prof. Dr. med. R. Stahlmann, Frau R. Schoeller-Wiley (Fachärztin), Prof. Dr. med. W. R. Heizmann, Dr. M. Kresken, Bonn, Frau H. Pretorius (Redaktionsassistentin).

Die Zeitschrift für Chemotherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugpreise für Ärzte, Apotheker und Einzelpersonen 36,- Euro, für Studenten und Pensionäre 27,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 66,- Euro.

Kündigung des Abonnements jeweils drei Monate zum Jahresende.

Die gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 1980 Zeitschrift für Chemotherapie (H. Lode), Berlin

Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf auch nicht auszugsweise ohne schriftliche Einwilligung des Copyright-Eigentümers auf irgendeine Weise und in irgendeiner Sprache vervielfältigt werden. Obwohl die in dieser Publikation enthaltenen Informationen mit großer Sorgfalt zusammengestellt und auf Richtigkeit geprüft wurden, übernehmen weder die Verfasser, der Herausgeber, die Angestellten oder ihre Vertreter die Verantwortung dafür, dass die Information ihre Gültigkeit behalten, noch haften sie für Irrtümer, Auslassungen oder Ungenauigkeiten in dieser Publikation, die durch Fahrlässigkeiten oder andere Ursachen entstanden sind sowie für alle sich hieraus ergebenden Folgen.

Bestellschein Als Abonnent erhalten Sie sechs Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 36,- Euro
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 48,- Euro für Sendungen ins Ausland

Vor- und Zuname _____

Anschrift _____

Datum und Unterschrift _____

Bitte senden Sie Ihre Bestellung an den Verlag ZCT, Eichenallee 36a, D-14050 Berlin, per Fax an 030-312 47 42 oder per E-Mail an redaktion@zct-berlin.de

(schriftl. Widerruf ist innerhalb eines Monats möglich). Wir bedanken uns für Ihr Interesse!