

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie November/Dezember 2011 - 32. Jahrg.

Übersicht

Therapie der invasiven Candida-Infektion

Die Häufigkeit von invasiven Candida-Infektionen bei Patienten im Krankenhaus ist in den vergangenen Jahren angestiegen. In der Blutkulturstudie der PEG (Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie) nahm zum Beispiel die Rate der Candida-Nachweise in Deutschland im Zeitraum zwischen 2000 und 2007 von 1,9% auf 5,6% zu. Candida spp. verursachen mittlerweile 10 bis 15 Prozent der nosokomialen Septikämien auf Intensivstationen und sind damit die dritthäufigsten Erreger dieser schwerwiegenden, oftmals tödlich verlaufenden Erkrankung. Weltweit wurde die Prävalenz derartiger Infektionen mit 6,9 auf 1000 Intensivpatienten ermittelt; bei Auswertungen in den USA war die Rate noch höher.^{1,2} Hinsichtlich der Art der Candida-Erreger handelt es sich überwiegend um *C. albicans*, andere Arten verursachen etwa 40% der Erkrankungen. Allerdings gibt es auch in dieser Hinsicht Unterschiede im internationalen Vergleich.

Stellenwert der Echinocandine

Durch die Entwicklung der Echinocandine haben sich in den vergangenen Jahren neue therapeutische Möglichkeiten ergeben. Damit stehen mehrere Antimykotika als gut verträgliche Alternativen zu dem seit fast 50 Jahren bekannten Amphotericin B zur Verfügung, das sowohl in der klassischen Zubereitungsform (AMPHOTERICIN) als auch in Form der liposomalen Zubereitung (AMBISOME) schlecht verträglich ist.

Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) ist nach wie vor das am häufigsten angewandte Arzneimittel zur Behandlung von Candida-Infektionen. Die IDSA (Infectious Disease Society of America) hatte bereits im Jahr 2009 empfohlen, zur Initialtherapie bei Patienten mit Candidämie ein Echinocandin einzusetzen. Nur bei „weniger schwer erkrankten“ Patienten käme demnach das Azol zum Einsatz, während die schwerwiegend Erkrankten mit Caspofungin (CAN-

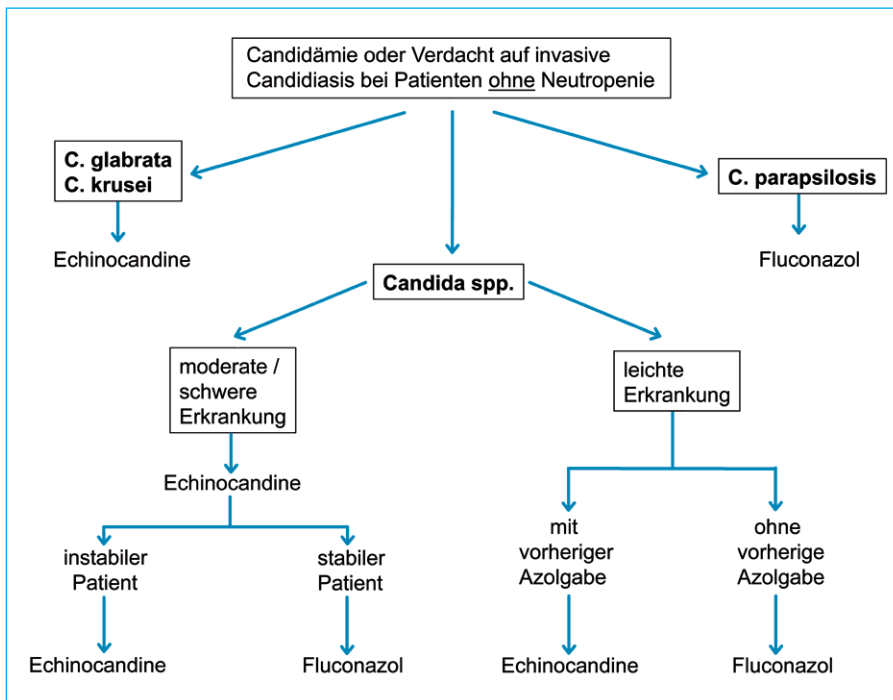
Inhalt

6/2011

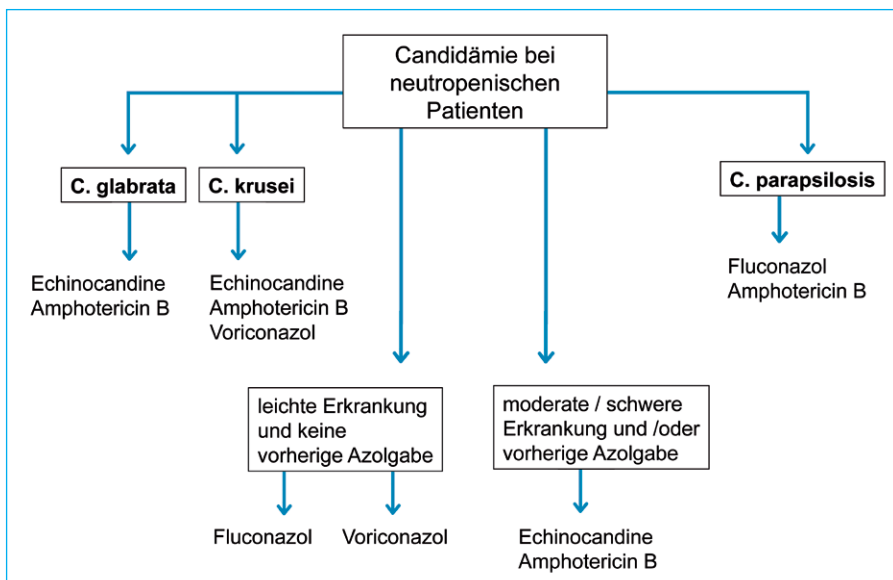
Übersicht	
– Therapie der invasiven Candida-Infektion	Seite 51-53
Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (48)	
– Chlamydiophila psittaci und abortus	Seite 53
Neueinführung	
– Telaprevir	Seite 54-55
Intensivmedizin	
– Welche Antibiotika-Strategie bei Beatmungspneumonie?	Seite 55-56
– Immunglobuline bei neonataler Sepsis	Seite 56
Staphylokokken-Infektionen	
– Welches Beta-Laktam bei <i>S. aureus</i> -Bakteriämie?	Seite 56-57
– Vermehrt MRSA-Therapie bei konstanter MRSA-Inzidenz	Seite 57
Antimykotika	
– Fluconazol-Prophylaxe in der Abdominal-Chirurgie	Seite 57
– Lang-dauernde Triazol-Therapie – mehr Neuropathien	Seite 57-58
Pharmakokinetik	
– Fluorchinolone bei sehr adipösen Patienten	Seite 58
– Ethionamid bei Kindern	Seite 58
Prävention	
– Azithromycin reduziert COPD-Exazerbationen	Seite 59
– Rotavirus Vakzination breit wirksam bei Durchfallserkrankungen	Seite 59-60
Pharmapolitik	
– XIGRIS vom Markt genommen	Seite 60
Zum Schluß	
– Tetrazyklin – Nachweis in historischen Knochenfunden	Seite 60

CIDAS), Anidulafungin (ECALTA) oder Micafungin (MYCAMINE) behandelt werden sollten.³ Bekanntlich weisen diese drei Antimykotika gegen Candida-Arten eine hohe in vitro-Aktivität auf. Die minimalen Hemmkonzentrationen, bei denen 90% der Stämme erfasst werden (MHK90), liegen bei 0,25 mg/l (Caspofungin), 2 mg/l

(Anidulafungin) bzw. 1 mg/l (Micafungin). Dabei muss es als großer Vorteil angesehen werden, dass auch *C. glabrata* und *C. krusei* gehemmt werden, also Arten, die auf Azole nur unzureichend ansprechen. Die gute antimykotische in vitro-Aktivität der Echinocandine führt zu entsprechend günstigen Ergebnissen in Therapiestudien.



Vereinfachtes Behandlungsschema von Candida-Infektionen bei Patienten ohne Neutropenie



Vereinfachtes Behandlungsschema von Candida-Infektionen bei Patienten mit Neutropenie mod. nach IDSA (Pappas et al., 2009)

Da Caspofungin das erste zur Therapie verfügbare Echinocandin war, liegen mit diesem Präparat die längsten Erfahrungen vor (vgl. ZCT 2002; 23: 3-4 oder www.zct-berlin.de, „Neueinführungen“). In randomisierten klinischen Studien erwies sich Caspofungin als mindestens ebenso effektiv wie Amphotericin B. Die Standarddosierung liegt bei 50 mg pro Tag, nachdem am ersten Behandlungstag 70 mg gegeben werden. Das Antimykotikum war in einer Doppelblindstudie in dieser Dosierung bei überwiegend nicht-neutropenischen Patienten ebenso wirksam, wie bei einer täglichen Gabe von 150 mg. Die gute Verträglichkeit der Echinocandine zeigte sich auch in dieser Studie: die Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen (13,5 vs. 14%) unterschieden sich nicht signifikant, das

gleiche gilt für die Anzahl der Arzneimittelbedingten Therapieabbrüche (1,9 vs. 2,0%).⁴

Micafungin ist seit 2009 in Deutschland verfügbar. Im direkten Vergleich konnten in einer Doppelblindstudie an Patienten mit systemischer Candida-Infektion keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Caspofungin und Micafungin festgestellt werden. In einer weiteren Studie erwies sich Micafungin bei insgesamt fast 400 Patienten mit Candidämie und invasiver Candidiasis ebenso effektiv 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 (vgl. ZCT 2009; 30: 14-15 oder www.zct-berlin.de, „Neueinführungen“).

Anidulafungin ist seit 2007 in Deutschland im Handel. Im direkten Vergleich war Anidulafungin in einer Doppelblindstudie bei 75,65% der Patienten und Fluconazol bei 60,2% der Patienten wirksam (vgl. ZCT 2007; 28:54-57 oder www.zct-berlin.de, „Neueinführungen“). In einer aktuellen Analyse wurden nur die Daten von jenen Patienten aus dieser Studie ausgewertet, die „schwer erkrankt“ waren. Das waren Patienten mit einem APACHE Score von 15 oder höher, mit schwerer Sepsis oder Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt wurden.^{4,5} Diese Kriterien trafen auf 163 von 245 (=66,5%) Patienten zu. Die Auswertung kam zu ähnlichen Ergebnissen, wie bei einer Betrachtung des Gesamtkollektivs: die Therapie sprach an bei 70,8% (Anidulafungin) bzw. 54,1% (Fluconazol) der Patienten. Der Unterschied war statistisch signifikant. Nach 28 Tagen waren 20,3% bzw. 24,3% der Patienten in der Anidulafungin- bzw. Fluconazolgruppe verstorben - dieses Ergebnis war nicht signifikant unterschiedlich.

Expertenmeinung in Europa

Um die aktuelle Situation der Empfehlungen zur antimykotischen Therapie in Europa zu erfassen, wurde eine Gruppe von 26 europäischen Ärzten und Wissenschaftlern aus 13 Ländern befragt. Die Fragen wurden von zwei niederländischen Experten – B. Kullberg und P. Verweij – zusammengestellt.⁶ Angesichts der hohen Risiken einer Candidämie ist es nicht überraschend, dass Einigung darüber herrschte, unabhängig von der klinischen Situation alle Patienten mit Candida-positiven Blutkulturen antimykotisch zu behandeln. Dies gilt auch, wenn das Blut über einen zentralen Venenkatheter gewonnen wurde. Untersuchungen haben gezeigt, dass bei einem Patienten mit Zeichen einer Infektion und Candida-Nachweis im Blut, die Art der Blutgewinnung keine Bedeutung hat. Bei der Auswahl des geeigneten Antimykotikums ist es allerdings entscheidend, ob der Patient zuvor bereits ein Azol-Präparat erhalten hat – entweder zur Prophylaxe oder als Therapie.

Bei einem nicht mit Azolen vorbehandelten Patienten mit einer Candidämie von leichtem bis mittlerem Schweregrad, sah die Mehrheit der Teilnehmer Fluconazol als das Mittel der Wahl an, fünf von 23 Teilnehmern würden ein Echinocandin bevorzugen. Wenn als Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung nur der Nachweis von „Hefen“ angegeben wird, muss bedacht werden, dass Cryptococcus- und Trichosporon-Spezies nicht zum Wirkspektrum der Echinocandine gehören. Ein längerer Krankenhausaufenthalt des Patienten würde die Einschätzung nicht ändern, solange der Patient nicht mit einem Azol behandelt

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (48)

Erkrankungen durch Chlamydien (Miyagawanella): *Chlamydiophila psittaci*, *Chlamydiophila abortus*

Taxonomie, Morphologie und Kultur: *Cp.psittaci* und *Cp.abortus* zählen innerhalb der Gattung *Chlamydiophila* zur Familie Chlamydiaceae. Von *Cp.psittaci* existieren mehrere Serovare. Wie bei der Gattung *Chlamydia* handelt es sich um obligat intrazelluläre, unbewegliche gramnegative Bakterien. Stoffwechselaktive Bakterien in den Wirtszellen werden als Retikularkörperchen bezeichnet. Eine Übertragung der Infektion findet durch die extrazelluläre Form (Elementarkörperchen) statt. Eine Anzucht der Erreger ist in darauf spezialisierten Laboratorien in Zellkulturen möglich.

Pathogenese, Epidemiologie und ausgewählte Krankheitsbilder: *Cp.psittaci* ist bei Vögeln (Wellensittiche, Papageien, Tauben, Enten, Truthühner usw.) wahrscheinlich ein lebenslanger Parasit. Die Erreger werden mit respiratorischen Sekreten, Kot oder Federstaub übertragen. Ein Nachweis von *Cp.psittaci* ist auch bei anderen Tierarten z.B. Schafen möglich.¹ Die höchste Erregerkonzentration findet sich bei erkrankten Vögeln. Die Erreger zeigen eine hohe Umweltresistenz, sie können bei Raumtemperatur oder auch bei Austrocknung ca. vier Wochen überleben und auch infektiös bleiben.

Menschliche Erkrankungen (Ornithose bzw. synonym Psittakose) werden in Deutschland relativ selten diagnostiziert (25 Meldungen nach IfSG im Jahre 2010) und treten in erster Linie bei engem Vogelkontakt (besonders mit Papageien) auf. Der Beginn ist nach einer Inkubationszeit von etwa 10 Tagen (ein bis vier Wochen) meist plötzlich. Klinische Symptome sind anfänglich Fieber, Schweißausbrüche, Schüttelfrost, starke Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie ein uncharakteristisches Exanthem. Eine Pneumonie muss initial nicht vorhanden sein (!). Nach einigen Tagen tritt ein trockener Husten im Zusammenhang mit einer atypischen Pneumonie auf, die bei einem Teil der Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann. In seltenen Fällen werden *Cp.psittaci* als Ursache einer Exazerbation der chronischen Bronchitis bzw. einer Endokarditis,² Enzephalitis, reaktiven Arthritis oder Konjunktivitis beschrieben. Erbrechen und Durchfälle sind bei etwa der Hälfte der Patienten zu beobachten.

Cp.abortus ist bei Schafen und Ziegen weltweit die wichtigste Abortursache. In den Niederlanden wird die Infektionsrate bei Ziegen auf 5 bis 10% und bei Schafen auf 1% geschätzt.³ 1967 wurde über die erste menschliche Infektion berichtet, inzwischen sind mehrere Fälle publiziert worden. Überwiegend sind Schwangere

betroffen, wobei das Kind meist nicht überlebt.⁴ Infektionsquellen sind Schafe, Ziegen, aber auch Vögel. Die Übertragung erfolgt oral und aerogen, in direktem Kontakt zu infizierten Tieren oder deren Produkten, ebenso über kontaminierte Kleidung, Schuhe oder Oberflächen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist evtl. möglich! Die Erkrankung beginnt mit einem Influenza-ähnlichen Krankheitsbild mit Krankheitsgefühl, Fieber, starken Kopfschmerzen, Erbrechen. Bei weiterem Fortschreiten treten Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion, disseminierte intravasale Gerinnungsstörung sowie pulmonale Komplikationen auf. Infektionen des Menschen außerhalb einer Schwangerschaft verlaufen wie eine Influenza und sind selbstlimitierend, gelegentlich entwickelt sich eine schwere Pneumonitis.³

Diagnostik: Der Erregernachweis erfolgt aus respiratorischen Sekreten oder Gewebe über PCR.⁵ Der Nachweis von Antikörpern gegen *Cp.psittaci* gelingt über ELISA (nur Gattung) oder spezifisch über Mikroimmunfluoreszenztest (MIF), wobei die Sensitivität dieser Methode offensichtlich nicht immer ausreichend ist.⁶ Die Anzucht in Zellkulturen ist aufwendig und Speziallaboratorien vorbehalten.

Prävention, Therapie, Meldepflicht: Wichtig ist die Importkontrolle bei Vögeln; die Erkrankung von Psittaciden (Papagaienartige) ist in Beständen von Züchtern und des Handels anzeigepflichtig. Vermeidung von engem Vogelkontakt, Tragen von Schutzkleidung einschließlich Mund- und Nasenschutz.

Eine Übertragung auf das Pflegepersonal oder andere Personen ist möglich,⁷ daher muss eine respiratorische Isolation bei Pneumonie in Erwägung gezogen werden.

Die Therapie erfolgt mit Doxycyclin (DOXYCYCLIN STADA u.a.), Erythromycin (ERYTHROMYCIN STRAGEN u.a.), Azithromycin (AZITHROMYCIN HEXAL u.a.) oder Fluorchinolone z.B. Ciprofloxacin (CIPROBAY u.a.).

Es besteht namentliche Meldepflicht; direkter und indirekter Erregernachweis mit Hinweis auf eine akute Erkrankung.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.zct-berlin.de; Rubrik: „Wichtige Erreger in Klinik und Praxis“).

oder prophylaktisch versorgt wurde. In diesen Fällen sprachen sich nur zwei der Teilnehmer für die Gabe von Amphotericin B aus, die anderen 21 sahen eine Indikation für ein Echinocandin.

Patienten mit invasiver Candidiasis sind auf Intensivstationen häufiger geworden. Der Anstieg von Infektionen durch *C. glabrata* wird im Zusammenhang mit dem zunehmenden prophylaktischen Einsatz von Fluconazol gesehen. Bei Patienten auf der Intensivstation ohne Fluconazol-Prophylaxe und unkomplizierter Candida-Sepsis werden Fluconazol und ein Echinocandin etwa gleich häufig als geeignet angesehen. Bei schweren Krankheitsverläufen würde die Mehrheit der Experten jedoch ein Echinocandin vorziehen.

Eine Infektionsprophylaxe mit Fluconazol bei Patienten auf der Intensivstation wird überwiegend als indiziert angesehen. Allerdings wurden in den bisherigen Studien zu dieser Problematik spezielle Patientengruppen untersucht und niemals die Gesamtheit aller Patienten auf Intensivstationen. Patienten nach Organtransplantationen (z. B. Niere, Leber, Pankreas) kommen zunächst für eine Prophylaxe in Betracht. Darüber hinaus stellen größere abdominalchirurgische Eingriffe, Dialysepflichtiges Nierenversagen, längere Behandlung mit Breitspektrumantibiotika und längerer Aufenthalt auf der Intensivstation Risikofaktoren dar, die eine Prophylaxe sinnvoll erscheinen lassen. Hier wird jedoch eine Notwendigkeit für weitere gezielte Studien gesehen, die es ermöglichen sollten, eine ge-

zielte Prophylaxe bei jenen Patienten durchzuführen, die davon profitieren würden.

Die drei heute verfügbaren Echinocandine werden hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirksamkeit als gleichwertig angesehen. Bei der Entscheidung zur Therapie mit Mycogunin sollte laut Fachinformation MYCAMINE „in Betracht gezogen werden, dass ein Risiko zur Lebertumorbildung besteht“. Das Präparat ist nach Ansicht der europäischen Zulassungsbehörde EMA nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht geeignet sind. Die Relevanz des hepatokarzinogenen Potenzials für die therapeutische Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. Bedenklich erscheint, dass die Exposition im Tierexperiment an dem vermutlichen Schwellenwert für Tumor-

entwicklung im selben Bereich lag, wie die Exposition des Patienten.

ZUSAMMENFASSUNG: Mit der Einführung der Echinocandin-Antimykotika Caspofungin (CANCIDAS), Anidulafungin (ECALTA) und Micafungin (MYCAMINE) haben sich neue therapeutische Optionen bei der Therapie systemischer Candida-Infektionen ergeben. Fast 10 Jahre nach der Zulassung von Caspofungin zeigt sich ein anhaltender Trend zu einem Ersatz des schlecht verträglichen Amphotericin B (AMPHOTERICIN B u.a.) durch die besser verträglichen Echinocandine. Die Entscheidung für eine antimykotische Therapie mit Amphotericin B, Azolen oder Echinocandinen muss die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen. Dabei sind vor allem die Fragen nach einer vorangegangenen Azol-Prophylaxe, dem Ausmaß der Immunsuppression und dem Schweregrad der Erkrankung bedeutsam. Bei schwereren Krankheitsverläufen, sowie bei Patienten, die zuvor eine Fluconazol-Prophylaxe erhalten hatten, und bei Erkrankungen durch *C. krusei* oder *C. glabrata* sind Echinocandine eindeutig zu bevorzugen.

1. KETT, D.H. et al.
Crit Care Med 2011; 39: 665-670
2. KETT, D.H. et al.
Crit Care 2011; 15: R253 (online)
3. PAPPAS, P.G. et al.
Clin Infect Dis 2009; 48: 503-535
4. BETTS, R.F. et al.
Clin Inf Dis 2009; 48: 1676-1684
5. REBOLI, A.C. et al.
N Engl J Med 2007; 356: 2472-2482
6. KULLBERG, B.J. et al.
Clin Microbiol Infect 2011; 17 (Suppl. 5): 1-12

Neueinführung

Telaprevir – ein Protease-Inhibitor zur Therapie der chronischen Hepatitis C

Seit mehr als einem Jahrzehnt stellt die Kombinationstherapie aus Ribavirin (REBETOL, COPEGUS) und pegyliertem Interferon-alpha-2a (PEGASYS) oder Interferon-alpha-2b (PEGINTRON) die Standardbehandlung der chronischen Hepatitis C dar (vgl. ZCT 2001; 22: 19-20 sowie ZCT 2003; 24: 28 oder www.zct-berlin.de / Neueinführungen, Kurzbeschreibungen). Nach einer Behandlung über 48 Wochen sprechen allerdings nur weniger als 50% der Patienten auf die Therapie an. Mit Boceprevir

(VICTRELIS) und Telaprevir (INCIVO) stehen seit kurzem zwei Hemmstoffe der Protease des Hepatitis C-Virus (Genotyp 1) zur Verfügung, die neue Therapieoptionen bei einer chronischen Hepatitis C eröffnen. Beide Arzneimittel können nicht als Monotherapie verabreicht werden, sondern müssen zusätzlich zu der Standardkombination gegeben werden, um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden. Sie wurden beide praktisch zeitgleich im Mai 2011 von der US-amerikanischen FDA und einige Monate später von der europäischen EMA zugelassen. Die pharmakologischen Eigenschaften von Boceprevir wurden bereits zuvor in der Zeitschrift für Chemotherapie ausführlich beschrieben (s. ZCT 2011; 32: 44-45 oder im Internet unter www.zct-berlin.de, „Neueinführungen“.)

Beeinflussung der HCV-Protease, antivirale Wirkung

Angriffspunkt für Telaprevir und Boceprevir ist die NS3/A4-Protease des Virus, welche ein viral kodiertes Polyprotein in vier strukturelle und sechs nicht-strukturelle (NS) Proteine spaltet. Das Protein NS3/A4 ist eine Serin-Protease (NS3) zusammen mit einem Kofaktor (NSA4).

Telaprevir bindet kovalent aber reversibel an das aktive Zentrum der HCV-Protease und hemmt die Vermehrung der Viren bereits in sehr niedrigen Konzentrationen. Resistente Mutanten können durch Veränderungen im katalytischen Zentrum des Enzyms entstehen, die zum Teil auch Kreuzresistenz zu anderen Stoffen mit analogem Wirkmechanismus zeigen.^{1,2}

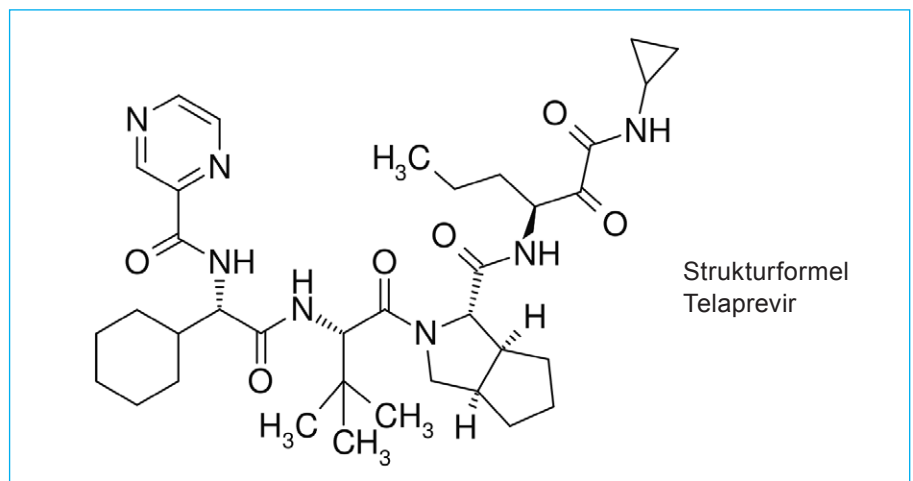
Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Substanz wird nach oraler Gabe in Abhängigkeit vom Fettgehalt der Nahrung resorbiert. Die Plasmakonzentrationen sind bis zu 330% höher, wenn Telaprevir zusammen mit einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt eingenommen wird. In den klinischen Studien wurde das Arzneimittel inner-

halb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit einem Fettgehalt von ca. 20 g genommen. Bei Hepatitis-Patienten wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften nach Mehrfachgabe von 750 mg untersucht. Die Spitzenkonzentration (C_{max}) lag bei $3,5 \pm 1,3$ mg/l, die Talkonzentration (C_{min}) bei $2,0 \pm 0,9$ mg/l und die AUC wurde mit $22,3$ mg x h/l berechnet. Das Verteilungsvolumen wurde auf 252 l geschätzt, die Proteinbindung beträgt 59 bis 76%. Telaprevir wird sowohl oxidativ über CYP3A4-abhängige Monooxygenasen als auch über andere Stoffwechselreaktionen wie Reduktion und Hydrolyse metabolisiert. Der Arzneistoff lagert sich im Organismus in ein R-Diastereomer um, welches als Hauptmetabolit im Plasma nachgewiesen werden kann und etwa 30-mal weniger aktiv ist als Telaprevir. Nach einer Einzeldosis Telaprevir wurde die Eliminations-Halbwertszeit mit 4,0 bis 4,7 Stunden berechnet. Im steady-state beträgt die effektive Halbwertszeit etwa 9 bis 11 Stunden. Eine Dosisreduktion bei Patienten mit renaler Insuffizienz ist nicht erforderlich. Auch bei einer leichten Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Class A) kann die Normdosis genommen werden, bei einer ausgeprägteren hepatischen Insuffizienz sollte eine Behandlung mit Telaprevir nicht vorgenommen werden.^{2,3}

Klinische Studien

Eine Behandlung mit Telaprevir erfolgt stets zusammen mit Ribavirin und Peginterferon. Die Dosierung beträgt 3 x tgl. 750 mg Telaprevir oral. Im Gegensatz zu Boceprevir wird für Telaprevir keine „lead in“ Phase von vier Wochen empfohlen. In drei Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Telaprevir bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten untersucht. Eine Dreierkombination mit Telaprevir war jeweils signifikant besser wirksam als die Standardbehandlung mit Ribavirin und Interferon alleine. Eine Heilung bzw. eine persistierende Beseitigung des Erregers (svr = sustained virologic response) lag in diesen Studien bei



Telaprevir-behandelten Patienten um 20 bis 45 Prozent höher als in den Vergleichsgruppen. Durch die zusätzliche Gabe von Telaprevir kann die Behandlungsdauer bei den meisten Patienten von 48 Wochen auf 24 Wochen verkürzt werden. Bei 58% der nicht vorbehandelten Patienten konnte ein frühes Ansprechen erzielt werden, die Heilungsrate lag bei diesen Patienten bei etwa 90%.^{3,4,5}

Verträglichkeit, Interaktionen

Während einer Dreifachtherapie der chronischen Hepatitis C unter Einschluss von Telaprevir wurden unerwünschte Wirkungen beobachtet, die im Vergleich zur Standardtherapie häufiger auftraten. Dabei handelte es sich um diverse gastrointestinale Störungen, Hautexantheme (56% vs. 34%), Juckreiz (47% vs. 28%) und anorektale Symptome (29% vs. 7%). Bei 1% der Patienten, die mit Telaprevir behandelt wurden, führte das Auftreten eines Exanthems zum Absetzen der Therapie. Im Durchschnitt verursacht die Zugabe von Telaprevir zu der bisher üblichen Zweierkombination einen Hämoglobin-Abfall von zusätzlich etwa 1,0 g zu den 3,0 g /dl, die unter einer Behandlung mit Ribavirin und Interferon auftreten können. In den klinischen Studien war eine Anämie bei zusätzlicher Gabe von Telaprevir etwa doppelt so häufig wie unter der Standardtherapie (36% vs. 17%). Der Anteil von Patienten mit einer schweren Anämie (Hämoglobin < 8,5 g/dl) erhöhte sich von 5% auf 14% der Patienten, die zusätzlich Telaprevir erhielten. Ein Anstieg der Harnsäure und des Bilirubins im Serum war sehr häufig.^{2,3}

Da das Cytochrom-Enzym CYP3A4 und das Effluxprotein p-GP durch Telaprevir gehemmt werden, sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten. Die AUC-Werte nach einer Einzeldosis von 2 mg Midazolam (DORMICUM u.a.) oral steigen zum Beispiel bei gleichzeitiger Gabe von Telaprevir um etwa das 9-fache an. Eine entsprechende Studie mit Cyclosporin (SANDIMMUN u.a.) und Tacrolimus (PROGRAF u.a.) zeigte ebenfalls einen so deutlichen Anstieg der Exposition, dass mit schwerwiegenden Nebenwirkungen durch das Immunsuppressivum bei üblicher Dosierung zu rechnen ist. Da ausreichende Erfahrungen nicht vorliegen, und die Interaktionsrisiken als sehr gravierend eingeschätzt werden, ist die Gabe der Protease-Inhibitoren bei Transplantationspatienten kontraindiziert.^{2,6,7}

ZUSAMMENFASSUNG: Telaprevir (INCIVO) hemmt die Protease des Hepatitis C-Virus. Placebo-kontrollierte klinische Studien zeigen, dass die Erreger signifikant häufiger beseitigt werden

und die Therapiedauer reduziert werden kann, wenn Telaprevir zusammen mit der bisher üblichen Standardtherapie aus Ribavirin (REBETOL, COPEGUS) und pegyliertem Interferon- α 2a (PEGASYS) oder Interferon- α 2b (PEGINTRON) verabreicht wird. Telaprevir wird dreimal täglich in einer Dosierung von 750 mg zusammen mit den beiden Arzneistoffen der Standardtherapie gegeben. Es wird ausreichend resorbiert, die Halbwertszeit liegt bei ca. 4 Stunden, die Ausscheidung erfolgt in Form von Metaboliten überwiegend mit den Fäces. Telaprevir ist ein Hemmstoff von CYP3A4 und p-Glycoprotein (p-GP). Entsprechende Interaktionen – zum Beispiel mit Tacrolimus (PROGRAF u.a.) – sind sehr ausgeprägt und toxikologisch relevant. Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen zählen Hautausschlag, Juckreiz und Anämie. Telaprevir stellt ähnlich wie Boceprevir (VICTRELIS) einen therapeutischen Fortschritt dar. Allerdings sind eine höhere Heilungsrate und kürzere Therapiedauer mit einer schlechteren Verträglichkeit und Interaktionsrisiken verbunden. Etwa 30 weitere Virustatika, die spezifisch gegen das Hepatitis C-Virus wirken, sind derzeit in der Entwicklung.⁸ Eine wirksame und verträgliche Monotherapie bei Hepatitis C ist ein erstrebenswertes aber wohl nicht zu realisierendes Ziel.

- ROSEN, H.R.
N Engl J Med. 2011; 364: 2429-2438
- NN Full Prescribing Information INCIVO,
www.incivo.com
- LEISE, M.D. et al.
Hepatology 2011; 54: 1463-1469
- ZEUZEM, S. et al.
N Engl J Med 2011; 364: 2417-2428
- JACOBSON, I.M. et al.
N Engl J Med 2011; 364: 2405-2416
- GARG, V. et al.
Hepatology 2011; 54: 20-27
- CHARLTON, M. et al.
Hepatology 2011; 54: 3-5
- LANGE, C.M. et al.
Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 14-28

Intensivmedizin

Unterschiedliche Antibiotika-Strategien bei der Beatmungspneumonie

Resistente bakterielle Erreger erhöhen die Letalität, Morbidität und die Krankheitskosten. Sechs Keimarten wurden kürzlich als besonders problematisch beschrieben (Enterococcus faecium, Staphylococcus

aureus, Klebsiella Spezies, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa und Enterobacter Spezies), welche im nordamerikanischen Raum unter der Abkürzung ESKAPE-Erreger bekannt sind. Wieweit unterschiedliche antibiotische Therapiestrategien, insbesondere auf der Intensivstation, Infektionen mit diesen ESKAPE-Erregern beeinflussen können, wird kontrovers diskutiert. Eine sehr erfahrene spanische Gruppe von Intensivmedizinern untersuchte in einer prospektiven Studie drei unterschiedliche Strategien über 44 Monate. Die erste Periode wurde als „Patienten-spezifisch“ bezeichnet, in der Antibiotika verschrieben wurden auf der Basis der jeweiligen individuellen Grunderkrankungen und vorangegangenen Antibiotikabehandlungen; diese Phase lief über zehn Monate. Die zweite Strategie erstreckte sich über 24 Monate und bestand in einem jeweils viermonatigen Wechsel von unterschiedlichen Pseudomonas-wirksamen Betalaktamantibiotika gefolgt in den zweiten 12 Monaten dieser Periode von einer ebenfalls viermonatigen Restriktion von Piperacillin/Tazobactam (TAZOBAC) oder Ceftazidim (FORTUM u.a.) oder einem Pseudomonas-wirksamen Carbapenem. In der dritten Periode wurde eine Mischstrategie durchgeführt mit jeweils Wechsel von drei Pseudomonas-wirksamen Betalaktamantibiotika und Fluorchinolonen bei jedem Patienten in konsekutiver Reihenfolge. Die Ergebnisse dieser drei Strategien wurden an 127 Beatmungspneumonie-Patienten mit mikrobiologisch gesicherter Infektion dokumentiert, wobei allerdings wesentlich mehr in den einzelnen Gruppen eingeschlossen werden konnten (Patienten-spezifische Strategie: 777 Patienten, Antibiotika-Wechsel-Strategie: 1170 Patienten, Mischstrategie: 674 Patienten). Die Adhärenz zu den unterschiedlichen antimikrobiellen Strategien betrug insgesamt 81,3%. 45,7% aller Beatmungspneumonie-Episoden wurden mit einer antibiotischen Kombination in den unterschiedlichen Strategieperioden behandelt. Cephalosporin-Antibiotika waren mit 36,4% die am häufigsten eingesetzten Antibiotika gefolgt von Carbapenemen (29,7%), Piperacillin/Tazobactam (18,9%) und Fluorchinolonen (11,1%). Diese vier Arzneimittelgruppen repräsentierten 77,9% des gesamten Antibiotika-Verbrauches für die Patienten mit Beatmungspneumonien. Bei den 127 Patienten mit einer Beatmungspneumonie wurden 157 Erreger isoliert. Gramnegative Erreger waren mit 61,1% vorherrschend. Zwei Drittel der isolierten Bakterien waren ESKAPE-Erreger. Die Verteilung der ESKAPE-Erreger auf die drei Strategieperioden war gleichmäßig; während der zweiten Strategie-Periode (regelmäßiger Antibiotika-Wechsel) kam es zu einem signifikanten Anstieg von resistenten ESKAPE-Erregern. Insbesondere wurde eine beträchtliche Vermehrung von Carba-

penem-resistenten *A. baumannii*-Stämmen beobachtet. Die beiden anderen Antibiotika-Strategien (Patienten-spezifisch und Mischstrategie) unterschieden sich nicht und waren eindeutig günstiger zu beurteilen als die strikte antibiotische Wechselstrategie. Die Letalität auf der Intensivstation war bei Patienten mit Infektionen durch resistente ESKAPE-Erreger doppelt so hoch wie bei Patienten mit einer Beatmungspneumonie ohne Beteiligung von ESKAPE-Bakterien. Auch die Dauer der Beatmung war signifikant länger bei den Patienten mit einer Infektion durch resistente ESKAPE-Erreger.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Unter drei unterschiedlichen Antibiotika-Strategien bei Patienten mit einer Beatmungspneumonie und resistenten Erregern erwiesen sich die beiden Strategien mit einer individuellen Patienten-orientierten Wahl des Antibiotikums oder einem schnellen Rotieren der verfügbaren Antibiotika (mixing) einem starren mehrmonatigen Wechsel der Antibiotika als überlegen.

SANDIUMENGE, A. et al.
Chest 2011; 140: 643-651

Intravenöse Immunglobuline in der Behandlung der neonatalen Sepsis sinnvoll?

Infektionen verlaufen bei Früh- und Neugeborenen häufig tödlich. Insbesondere bei Frühgeborenen sind neonatale Infektionen mit ernsthaften Komplikationen wie Hirnschädigungen und ausgeprägten Behinderungen assoziiert. Der Stellenwert von polyvalenten IgG-Immunglobulinen wird bei derartigen Infektionen kontrovers diskutiert. Mögliche immunmodulatorische Effekte dieser Präparate umfassen die erhöhte opsonogene Aktivität, die Komplement-Aktivierung, die Antikörper-abhängige Zytotoxizität, die Vermehrung der neutrophilen Chemilumineszenz und die verringerte Synthese von proinflammatorischen Zytokinen. Zwischen Oktober 2001 und September 2007 wurden insgesamt 3.493 Neugeborene in 113 Krankenhäusern in neun unterschiedlichen Ländern in eine Studie aufgenommen, in der erneut der Stellenwert der Immunglobuline geprüft werden sollte. Das mediane Geburtsgewicht der Neugeborenen und Frühgeborenen in den beiden Untersuchungsgruppen betrug 1.009 bzw. 1.000 Gramm, das mediane Alter lag bei 204 Stunden und alle Kinder erhielten Antibiotika zur Behandlung einer gesicherten oder sehr wahrscheinlichen bakteriellen schweren Infektion. Ein Infektionsnachweis vorwiegend auf der Basis von positiven Blutkulturen lag bei 42% der Kinder vor. Die führenden Erreger waren

koagulase-negative Staphylokokken, andere grampositive Erreger, gramnegative Erreger sowie unterschiedliche Pilz-Spezies.

In der Verum-Gruppe erhielten die Neugeborenen 500 mg Immunglobulin per Kilogramm Körpergewicht in der ersten Infusion mit einer Wiederholung der gleichen Dosis nach 48 Stunden. In der Placebogruppe wurden ebenfalls zwei Infusionen vorgenommen. Als primärer Studienendpunkt waren Tod oder schwerwiegende Behinderung am Ende des zweiten Lebensjahres definiert. Die Ergebnisse zeigten, dass sich diese primären Endpunkte mit exakt 39% in beiden Gruppen nicht unterschieden. 18,3% der Kinder in der Gruppe mit intravenösem Immunglobulin waren bis zum zweiten Lebensjahr verstorben versus 17,6% in der Placebogruppe. Auch in anderen zusätzlichen Subgruppen-Analysen (gesicherte Sepsis, unterschiedliche Erreger, stärkere Hirnschädigungen usw.) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer betrug in beiden Gruppen 64 Tage und 16,6% der Kinder in beiden Gruppen verstarben während des Krankenhausaufenthaltes.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser umfangreichen Doppelblindstudie bei 3.493 früh- und neugeborenen Kindern konnte kein Effekt von polyvalenten IgG Immunglobulinen in der Behandlung einer gesicherten oder sehr wahrscheinlichen schweren Infektion nachgewiesen werden.

INIS COLLABORATIVE GROUP
N Engl J Med 2011; 365: 1201-1211

Staphylokokken-Infektionen

Welches Beta-Laktamantibiotikum bei *S. aureus*-Bakteriämie?

Betalaktamase produzierende Stämme von Methicillin-sensitiven *S. aureus* (MSSA) werden üblicherweise mit einem semi-synthetischen Penicillin [Oxacillin (INFECTOSTAPH u.a.) oder Flucloxacillin (STAPHYLEX u.a.)] behandelt. Ein Erstgenerations-Cephalosporin stellt eine Alternative dar. Im klinischen Alltag erhalten Patienten mit einer schweren Sepsis bei der stationären Aufnahme eine antibiotische Behandlung, die Staphylokokken mit erfasst. In Regionen mit noch geringer MRSA-Inzidenz wird der behandelnde Arzt ein Betalaktamantibiotikum mit Wirkung gegen

MSSA oder ein Breitspektrumbetalaktam, z.B. Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) einsetzen. Nach der Identifizierung von MSSA in Blutkulturen kann entweder mit einem Oxacillinderivat oder Cefazolin (BASOCEF u.a.) weiterbehandelt werden. Prospektive Studien zu der unterschiedlichen Wirksamkeit von Staphylokokken-wirksamen Penicillinen oder Cephalosporinen liegen zu dieser Fragestellung nicht vor. In einer retrospektiven Studie wurde in Israel dieser klinisch wichtigen Frage bei insgesamt 771 Patienten mit einer gesicherten MSSA-Bakteriämie nachgegangen. 541 Episoden konnten als empirische Anfangstherapie analysiert werden und bei 498 Patienten wurde eine MSSA-gezielte Therapie nach Erhalt der Blutkulturen vorgenommen. Das mittlere Lebensalter der 541 Patienten betrug 69 Jahre, 44,9% der Patienten waren Frauen und 72,5% waren aus der häuslichen Umgebung ins Krankenhaus eingewiesen worden. 77,8% der Patienten lagen auf internistischen Stationen und 5,2% auf einer Intensivstation. Führende Grunderkrankungen waren in 31,1% Diabetes mellitus und in 28,1% Tumorerkrankungen. Mehr als 50% der Patienten verstarben innerhalb von einem Jahr nach abgelaufener Bakteriämie. Als Endpunkte der Studie galt bei empirisch behandelten Patienten die Gesamtleletalität zum Tag 30, bei den Patienten mit einer definitiven gezielten Behandlung wurde wegen der häufig längeren Behandlungsdauer die Letalität zum Tag 90 beurteilt. Die Ergebnisse zeigten bei den empirisch behandelten Patienten eine Letalität zum Tag 30 von 22,1% unter einer Behandlung mit Cloxacillin oder Cefazolin im Vergleich zu 34,7% mit Cefuroxim (CEFUROXIM u.a.), 50,5% mit Ceftriaxon bzw. Cefotaxim (CLAFORAN u.a.), 41% mit Kombinationen aus Betalaktamantibiotikum/Betalaktamase-Inhibitor und 28,1% mit anderen Betalaktamantibiotika wie Carbapenemen, Cefazidim (FORTUM u.a.) sowie Cefepim (MAXIPIME). Hinsichtlich der 90-Tage-Letalität bei den 498 Patienten mit einer gezielten Therapie ergaben sich keine statistischen Unterschiede mit 32,4% Letalität für Cloxacillin, 40,3% für Cefazolin und 42,1% für andere Betalaktamantibiotika.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Unter Berücksichtigung der erheblichen Einschränkungen einer retrospektiven Kohortenstudie konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass bei nachgewiesener *S. aureus*-Bakteriämie mit Methicillin-Empfindlichkeit mittels Standard-Penicillinen wie Cloxacillin (in Deutschland nicht im Handel) oder Oxacillin (INFECTOSTAPH) bzw. Flucloxacillin (STAPHYLEX u.a.) die günstigsten Ergebnisse erreicht werden können. Cefazolin (BASOCEF u.a.) ist von der Effektivität als gleichwertig zu beurteilen,

andere Betalaktamantibiotika hingegen erwiesen sich als weniger wirksam.

PAUL, M. et al.
Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1581-1586

Vermehrt MRSA-Therapie ohne Anstieg der MRSA-Inzidenz

Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) sind bedeutsame bakterielle Erreger von schweren Infektionen bei Intensivpatienten. Allerdings ist durch erhebliche Anstrengungen im Bereich der Infektionskontrolle seit 2005 in Europa auf den Intensivstationen insbesondere in England, Italien, Frankreich und Spanien ein Rückgang der Inzidenz von MRSA-Infektionen zu verzeichnen. In einer deutschen Studie (SARI) wurde auf freiwilliger Basis von 55 Intensivstationen die Häufigkeit von MRSA erfasst und auch die Veränderung der MRSA-typischen Therapie. Eine besondere Fragestellung in dieser Studie war, wieweit die herkömmliche antibiotische Therapie mit Vancomycin (VANCOMYCIN u.a.), Teicoplanin (TARGOCID) und Fosfomycin (INFECTOFOFOS) durch neuere MRSA-Substanzen wie Quinupristin/Dalfopristin (in Deutschland nicht im Handel), Linezolid (ZYVOXID) und Daptomycin (CUBICIN) ersetzt worden ist. Von 2001 bis 2009 wurden insgesamt 1.584.995 Patiententage erfasst und 32.450 *S. aureus*-Isolate konnten hinsichtlich ihrer Resistenz bestimmt werden. Die gepoolte mittlere MRSA-Resistenzrate betrug über diesen Zeitraum von neun Jahren 21,8%, wobei sich diese Werte zwischen 19,5% im Jahr 2004 und 26,0% im Jahr 2001 als Minimal- bzw. Maximalwerte bewegten, im Jahr 2009 betrug die Rate 21,2%. Gleichfalls war auch die gepoolte mittlere Inzidenz von MRSA mit 4,4 pro 1000 Patiententage über den Zeitraum von neun Jahren weitgehend konstant. Im Gegensatz zu dieser mikrobiologisch konstanten Situation stieg der Verbrauch an MRSA-aktiven Antibiotika ständig an von 43,7 definierten täglichen Dosierungen (DDD) pro 1000 Patiententagen pro Monat im Jahr 2001 auf 92,2 im Jahr 2009. Interessanterweise blieb der Gebrauch der alten MRSA-Antibiotika weitgehend stabil (von 42,6 in 2001 auf 52,4 in 2009), während sich der Einsatz der neuen MRSA-aktiven Antibiotika deutlich und signifikant erhöhte (von 1,1 auf 39,8). Der Anteil von MRSA-aktiven Antibiotika am Gesamtantibiotikaverbrauch verdoppelte sich innerhalb von neun Jahren von nur 3,7% im Jahre 2001 auf 7,4% im Jahre 2009.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Obwohl es in den Jahren 2001 bis 2009 zu keinem Anstieg der MRSA-Inzidenz in den 55 teilnehmenden deutschen Intensivstationen gekommen war, war ein

deutlicher Anstieg des Einsatzes von MRSA-wirksamen Antibiotika zu verzeichnen. Interessanterweise war dabei der Verbrauch der älteren herkömmlichen MRSA-Antibiotika weitgehend konstant, hingegen wurden die neueren MRSA-aktiven Antibiotika zusätzlich verabreicht. Die dargestellten Daten sollten einen kritischeren und zurückhaltenderen Einsatz von MRSA-aktiven Substanzen stimulieren.

MEYER, E. et al.
Intensive Care Med 2011; 37: 1628-1632

Antimykotika

Fluconazol-Prophylaxe bei komplizierten abdominalen chirurgischen Eingriffen

Die Gabe von Antimykotika als prophylaktische Maßnahme bei abdominalen chirurgischen Eingriffen ist umstritten und wird kontrovers diskutiert. Gesichert ist allerdings, dass der Nachweis von *Candida*-Spezies in intraabdominell gewonnenen Untersuchungsmaterialien mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist, was insbesondere bei bestimmten Risikopatienten nachgewiesen wurde. Der Stellenwert einer Prophylaxe mit Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) bei komplizierten intraabdominellen chirurgischen Eingriffen wurde in einer Interventionsstudie in zwei Universitätskrankenhäusern in Kopenhagen erneut überprüft. Ab Juli 2007 wurde in beiden chirurgischen Abteilungen Fluconazol in einer Dosierung von 400 mg intravenös täglich über drei Tage bei Patienten mit einer Perforation des Gastrointestinaltraktes (Patienten mit perforierter Appendizitis wurden ausgenommen) oder mit einer Reoperation nach kolorektalen Eingriffen verabreicht. Die Autoren erfassten die Anzahl von Candidämien vom 1. Januar 2006 bis zum 30. Juni 2009 und verglichen jeweils 18 Monate vor und nach Einführung dieser antimykotischen Prophylaxe.

Insgesamt 40 Candidämien wurden nachgewiesen. Hiervon entfielen 27 Candidämien auf die Präinterventionsperiode (1,5/1000 Krankenhauseinweisungen bzw. 42,7/100.000 Bettentage) im Vergleich zu sieben Patienten (0,3/1000 Einweisungen, 10,3/100.000 Bettentage) in der Post-Interventionsperiode ($p=0,002$). Sechs Candidämien wurden in der Einführungsphase der Prophylaxe vom 1. Juli bis zum 31. Dezember 2007 diagnostiziert. Die Anzahl der abdominal operierten Patienten mit einer positiven Blutkultur veränderte sich über den gesamten Untersuchungszeitraum vom Januar 2006 bis zum Juli 2009 nicht. Der Fluconazol-Verbrauch stieg beträchtlich an von

4,6 auf 12,2 definierte tägliche Dosierungen (DDD) per 100 Bettentage. Ein Anstieg der Fluconazol-Resistenz konnte jedoch in den beiden Untersuchungsperioden nicht beobachtet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Auch unter der Einschränkung, dass es sich nur um eine Beobachtungsstudie handelte, konnte gezeigt werden, dass die Einführung einer Fluconazol- (DIFLUCAN u.a.) Prophylaxe bei komplizierteren intraabdominellen chirurgischen Eingriffen zu einer signifikanten Senkung der Candidämien bei diesen Patienten beigetragen hat.

HOLZKNECHT, B.J. et al.
Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1372-1380

Periphere Neuropathie bei langdauernder antimykotischer Triazol-Therapie

Die chronische pulmonale Aspergillose (CPA) wird vermehrt diagnostiziert und benötigt häufig eine lang-dauernde, gelegentlich lebenslange antimykotische Therapie. Auch die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) mit Sensibilisierung gegenüber *Aspergillus* und einer asthmatischen Symptomatik bedarf einer zumeist länger dauernden gezielten Therapie gegen Aspergillen. Als Mittel der Wahl gelten Triazole wie Itraconazol (SEMPERA), Voriconazol (VFEND) und Posaconazol (NOXAFIL). Itraconazol ist das führende Therapeutikum bei pulmonaler Aspergillose. Es wird auch eingesetzt zur Verminderung einer Steroidtherapie bei der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose. Voriconazol und Posaconazol sind primär für die Behandlung und Prävention der invasiven Aspergillose zugelassen worden, werden jedoch zunehmend auch bei den zuvor genannten Indikationen CPA und ABPA verordnet. Eine ernsthafte und häufig irreversible Unverträglichkeitsreaktion der Triazolderivate stellt die periphere Neuropathie dar. In den Gebrauchsinformationen der Hersteller werden allerdings diese Reaktionen als sehr selten angegeben mit einer Häufigkeit von $<1/10.000$.

In dem britischen „National Aspergillus Center“ in Manchester wurden in einer retrospektiven Kohorten-Analyse zwischen den Jahren 2007 und 2010 222 Patienten mit einer chronischen Aspergillose hinsichtlich der Inzidenz einer peripheren Neuropathie analysiert. 107 Patienten erhielten Itraconazol, 75 Voriconazol und 40 Posaconazol. 24 Patienten entwickelten und beschrieben klinische Symptome, die auf eine periphere Neuropathie hindeuteten. Ein Patient wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da er

eine Mononeuropathie des N. medianus aufwies. Bei den restlichen 23 Patienten wurden insgesamt 26 klinische Neuropathie-Episoden beobachtet. 22 Manifestationen der Neuropathie präsentierten sich als Sensibilitätsstörungen im Bereich der Hände und/oder der Füße, wobei vorwiegend Taubheit oder Brennen angegeben wurde. Bei vier Manifestationen standen Schwäche der Beine mit Gangschwierigkeiten im Vordergrund. Die Symptome bestanden üblicherweise bilateral, symmetrisch und entwickelten sich innerhalb von ein bis vier Wochen. 12 Patienten waren Männer und das mittlere Lebensalter lag bei 50 Jahren. Von den 26 Episoden traten 18 bei Patienten mit einer Itraconazol-Therapie auf (17%), sieben unter Voriconazol (9%) und eine Reaktion wurde unter Posaconazol (3%) registriert. Die mediane Zeit bis zur Erstmanifestation der Symptome betrug drei Monate (Bereich 1 bis 18 Monate). Unter den gesicherten Neuropathien wiesen sechs Patienten eine sensorische, überwiegend axonale Neuropathie auf, zwei hatten eine Klein-Fiber-sensorische-Neuropathie, drei eine vorwiegend motorische axonale Neuropathie und ein Patient wies eine gemischte axonale/demyelinisierende Neuropathie auf. Bis auf zwei Patienten sistierten die neuropathischen Symptome nach Absetzen der Therapie.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Kohortenstudie des „National Aspergillus Center“ in Großbritannien konnte bei einer länger dauernden Triazol-Therapie eine 10%ige Inzidenz einer peripheren Neuropathie registriert werden. Die Autoren empfehlen bei allen Patienten mit einer länger andauernden Triazol-Behandlung neurologische Symptome zu kontrollieren und mittels Nervenleitungsanalysen eine periphere Neuropathie zu sichern. Nach Ausschluss anderer Ursachen sollte eine Dosis-Reduktion des jeweiligen Antimykotikums oder auch eine Beendigung der Therapie erwogen werden.

BAXTER, C.G. et al.
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2136-2139

Pharmakokinetik

Pharmakokinetik von Fluorchinolonen bei stark übergewichtigen Patienten

In den westlichen Industrieländern nimmt das Gewicht der Patienten kontinuierlich zu. Üblicherweise sind die pharmakokinetischen Daten von neuen Antibiotika bei normal gewichtigen Probanden ermittelt

worden, so dass Unklarheit über das pharmakokinetische Verhalten besonders bei stark übergewichtigen Patienten existiert. In einer offenen Studie bei 12 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 41 Jahren, einem medianen Körpergewicht von 143 kg, einer medianen Körpergröße von 167 cm und einem medianen BMI von 48,4 kg/m² wurde die Pharmakokinetik von Moxifloxacin (AVALOX u.a.) untersucht. Jeder Patient erhielt 400 mg Moxifloxacin täglich über vier Tage bevor eine gastrale Bypasschirurgie durchgeführt wurde. Am vierten Tag wurde die Moxifloxacin-Dosis intravenös verabreicht. Pharmakokinetische Analysen erfolgten am Tag 1 und am Tag 4. Die Moxifloxacin-Konzentrationen wurden mit einer validierten HPLC-Methode bestimmt. Die mittlere Spitzenkonzentration von Moxifloxacin am Tag 1 betrug 2,36 ± 0,39 mg/l und die Halbwertszeit wurde mit 9,9 ± 2,8 Stunden berechnet. Nach der einstündigen Infusion des Moxifloxacin am Tag 4 betrug die mittlere Konzentration 4,18 ± 1,77 mg/l und die Halbwertszeit wurde bei länger andauernden Messperioden mit 12,2 ± 2,2 Stunden kalkuliert. Dementsprechend ergab sich eine orale Bioverfügbarkeit von 79,6% ± 11,5% und die Plasmaclearance nach der intravenösen Gabe lag bei 9,6 ± 2,0 l/h, das Verteilungsvolumen wurde mit 165 ± 301 berechnet und die Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) betrug 43,7 ± 11,8 mg x h/l. Eine Regressionsanalyse zeigte, dass das Verteilungsvolumen besser zum idealen Körpergewicht, zur fettfreien Körpermasse oder zur Körpergröße korrelierte als zum Gesamtkörpergewicht. Insgesamt bewegten sich die gemessenen und berechneten pharmakokinetischen Parameter im gleichen Bereich, wie sie bei Studien mit Probanden und normalgewichtigen Patienten bekannt waren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer Studie bei 12 Patienten (zwei Männer, zehn Frauen) mit einem medianen BMI von 48,4 kg/m² ergaben sich hinsichtlich der Pharmakokinetik von Moxifloxacin (AVALOX) keine Unterschiede bezüglich der Daten bei normalgewichtigen Probanden oder Patienten. Eine Veränderung der Moxifloxacin-Dosierung bei übergewichtigen Patienten ist daher nicht erforderlich.

KEES, M.G. et. al.
J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2330-2335

Pharmakokinetik von Ethionamid bei Kindern

Kenntnisse über die pharmakologischen Eigenschaften neuer Arzneimittel liegen heute zum Zeitpunkt der Zulassung um-

fassend vor. Entsprechende Daten sind für ältere Substanzen dagegen kaum verfügbar – dies gilt insbesondere, wenn es sich um Präparate handelt, die nur selten angewandt werden. Ethionamid (in Deutschland nicht im Handel) ist ein Antituberkulotikum, das zur Therapie von Infektionen mit multiresistenten Stämmen oder bei tuberkulöser Meningitis unverzichtbar ist. Während einige pharmakokinetische Daten aus Studien mit erwachsenen Patienten publiziert wurden, sind entsprechende Informationen für Kinder nicht verfügbar. Auch über die optimale Dosierung im Kindesalter gibt es keine eindeutigen Angaben, 10 bis 20 mg/kg oral werden von der WHO als Tagesdosis empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob damit die als wirksam angesehenen Serumspiegel von 1 bis 5 mg/l bei Kindern erreicht werden.

Ärzte aus Südafrika untersuchten in einer aktuellen Studie in Kooperation mit Kollegen aus Deutschland die Kinetik der Substanz bei insgesamt 31 Kindern im Alter von 0 bis 12 Jahren. Die Hälfte der Studienteilnehmer wurde gleichzeitig mit Rifampicin (EREMFAT u.a.) behandelt, dieses Antibiotikum beeinflusste den Ethionamid-Metabolismus jedoch nicht. Einen deutlichen Einfluss auf die Kinetik der Substanz hatte allerdings das Lebensalter der Kinder. Nach einer Therapiedauer von vier Monaten wurden die AUC-Werte mit 6,38 mg/l x h (< 2 Jahre), 12,84 mg/l x h (2 bis 6 Jahre) und 15,25 mg/l x h (6 bis 12 Jahre) berechnet. Die mittleren Spitzenkonzentrationen des Arzneimittels lagen zwischen 2,78 mg/l, 4,67 mg/l und 5,06 mg/l in den drei Altersgruppen. Die Variabilität der Konzentrationen war in allen Gruppen hoch. Die pharmakokinetischen Werte waren nach einem Monat und nach vier Monaten Therapiedauer etwa gleich. Zwölf der 31 Kinder waren HIV-infiziert. Die Spiegel des Antituberkulotikums waren bei diesen Kindern niedriger als bei den anderen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Mit der empfohlenen Dosierung von 15 bis 20 mg/kg KG wurden mit Ethionamid (in Deutschland nicht im Handel) bei Kindern ausreichend hohe Serumspiegel erzielt. Innerhalb der ersten beiden Lebensjahre waren die Spiegel relativ niedrig, auch eine gleichzeitig bestehende HIV-Infektion war mit niedrigeren Spiegeln assoziiert. Eine höhere Dosierung könnte bei sehr jungen Kindern notwendig sein. Rifampicin (EREMFAT u.a.) hatte keinen Einfluss auf die Kinetik von Ethionamid.

THEE, S. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 4594-4600

Prävention

Azithromycin effektiv in der Prävention von häufigen COPD-Exazerbationen

Akute Exazerbationen der chronischen obstruktiven Bronchitis (COPD) sind vermehrt assoziiert mit einem letalen Verlauf, einer schnelleren Verschlechterung der Lungenfunktion und mit einer reduzierten Lebensqualität. In den letzten Jahren wurde in prospektiven Studien gezeigt, dass trotz des Einsatzes von inhalativen Glukokortikoiden, lang-wirkenden Betasympathomimetika und lang-wirkenden Parasympatholytika in allen drei fortgeschrittenen Schweregraden der COPD sich eine Gruppe von Patienten mit häufigen Exazerbationen (zwei und mehr jährlich) befindet. Makrolidantibiotika verfügen neben der antibakteriellen Wirkung über immunmodulatorische und antiinflammatorische Effekte, welche schon seit mehreren Jahren in der Prävention von Exazerbationen bei Patienten mit zystischer Fibrose erfolgreich genutzt werden. In der vorliegenden nordamerikanischen Studie, die vom NIH unterstützt wurde, wurde die Hypothese geprüft, ob eine kontinuierliche Azithromycin-Gabe auch die Anzahl der Exazerbationen bei COPD-Patienten reduzieren kann. Insgesamt 1.142 COPD-Patienten mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen wurden in die Studie eingeschlossen, von denen in randomisierter doppelblinder Zuordnung 570 eine tägliche Dosis von 250 mg Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) erhielten, 572 Patienten wurden Placebozubereitungen über insgesamt ein Jahr verabreicht. Eine akute Exazerbation der COPD war definiert als ein Komplex aus respiratorischen Symptomen (verstärkt oder neu aufgetreten) von mehr als einem der folgenden Befunde: Husten, Sputumproduktion, Giemen, Luftnot sowie thorakales Engegefühl mit einer Dauer von mindestens drei Tagen. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 65 Jahre, 41% waren Frauen und der postbronchodilatatorische FEV₁ betrug 1,11 Liter (39% des Normalwertes); die Mehrzahl der Patienten wurde den GOLD-Schweregraden III und IV zugeordnet.

Der mediane Zeitraum bis zur ersten Exazerbation lag bei 266 Tagen im Azithromycin-Arm und bei 174 Tagen in der Placebo-Gruppe ($p < 0.001$). Auch die Häufigkeit der Exazerbation wies eine klare signifikante Tendenz auf mit 1,48 Exazerbationen pro Patientenjahr in der Azithromycin-Gruppe im Vergleich zu 1,83 Exazerbationen pro Patientenjahr in der Placebogruppe. Insgesamt 1.641 akute COPD-Exazerbationen wurden während der Studie erfasst, davon 741 bei

558 Patienten in der Azithromycin-Gruppe und 900 bei den 559 Placebo-Patienten. Die Gesamtletalitätsrate betrug 3% in der Azithromycin-Gruppe versus 4% bei den Placebo-Patienten. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen bezüglich schwerer Reaktionen. Allerdings wiesen 142 Patienten in der Azithromycin-Gruppe (25%) einen Hörverlust auf im Vergleich zu 110 Placebo-Patienten (20%). Bei 80 Patienten in der Azithromycin-Gruppe und bei 45 unter Placebo wurde die Therapie vor Ende der Einjahresperiode wegen der Hörprobleme beendet. Hinsichtlich einer möglichen Resistenzentwicklung wurden in beiden Gruppen nasopharyngeale Abstriche vorgenommen. 14% der Patienten in der Azithromycin-Gruppe und 15% in der Placebo-Gruppe wiesen einen positiven mikrobiologischen Kolonisationsbefund auf, die Resistenzrate bezüglich der führenden respiratorischen Erreger lag zu Beginn der Therapie bei 52 bzw. 57% in beiden Gruppen. Unter der Therapie mit Azithromycin entwickelten 12% eine Kolonisation mit respiratorischen Erregern und 31% in der Placebogruppe. Die Resistenzbestimmungen in diesen beiden Gruppen zeigten eine Resistenz gegenüber Makroliden von 81% bei den Azithromycin-behandelten Patienten im Vergleich zu 41% in der Placebo-Gruppe.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine tägliche Gabe von 250 mg Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) über ein Jahr bei COPD-Patienten mit erhöhtem Exazerbationsrisiko senkte signifikant die Anzahl der Exazerbationen im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe. An Unverträglichkeitsreaktionen traten etwas häufiger Hörprobleme auf und auch eine vermehrte Kolonisation mit Makrolid-resistenten respiratorischen Erregern in einer kleinen Anzahl von Patienten. Die Anzahl der zu behandelnden Patienten, um eine akute Exazerbation der COPD zu verhindern (NNTT), betrug 2,86. Diese präventive Gabe von Azithromycin sollte nur COPD-Patienten mit häufigen Exazerbationen (zwei und mehr pro Jahr) vorbehalten werden und die wöchentliche Dosierung könnte wegen der langen Halbwertszeit des Azithromycins auf drei Gaben reduziert werden.

ALBERT, R. et al.
N Engl J Med 2011; 365: 689-698

Rotavirus-Vakzination reduziert Gesundheitskosten für Durchfallserkrankungen

Vor der Einführung einer Routinevakzination von Kleinkindern in den USA

gegen Rotavirusinfektionen verursachten diese jährlich etwa 400.000 Arztbesuche, 200.000 Vorstellungen in Notfallambulanzen, 55.000 Krankenhauseinweisungen und zwischen 20 und 60 Todesfälle jährlich bei Kindern unter fünf Jahren. Die jährlichen Kosten für das Gesundheitswesen wurden mit ca. 300 Mio. Dollar veranschlagt. Die pentavalente Rotavirusvakzine wird oral an Kinder in drei Dosierungen verabreicht, jeweils im zweiten, vierten und sechsten Lebensmonat. In Studien wurde nachgewiesen, dass sich mit dieser Vakzine Krankenhauseinweisungen und Konsultationen in Notfallstationen um 90% reduzierten und auch die ambulanten Arztbesuche um 84% vermindert wurden. In der vorliegenden Studie wurde mittels einer umfangreichen Datenbasis, die fast 30 Mio. amerikanische Krankenversicherte aus 50 US-Staaten umfasste, analysiert, wie weit die Einführung der Rotavirusvakzine auch einen Einfluss auf die Anzahl und die Kosten für sämtliche Durchfallserkrankungen hatte. Die Autoren untersuchten den Zeitraum vom Juli 2001 bis zum Juni 2006 vor Einführung der Rotavirusvakzine im Vergleich zu einem Zeitraum vom Juli 2007 bis zum Juni 2009. Bis Dezember 2008 waren 73% aller Kinder unter einem Jahr zumindest einmal geimpft worden und 64% der Kinder im Alter zwischen ein und zwei Jahren. Die Häufigkeit der Krankenhauseinweisungen wegen Durchfallserkrankungen verminderte sich von 52 pro 10.000 Personenjahre im Jahre 2001 bis 2006 auf 39 Fälle pro 10.000 Personenjahre in den Jahren 2008 bis 2009, was eine signifikante Reduktion um 25% bedeutete. Die Anzahl der Krankenhauseinweisungen mit gesicherter Rotavirusinfektion reduzierte sich von 14 per 10.000 Personenjahre auf sechs in den beiden untersuchten Zeiträumen. Dieses entsprach einer relativen Verminderung um 60%. Auch bei einem Vergleich zwischen vakzinierten und nicht-vakzinierten Kindern konnten eindrucksvolle Unterschiede festgestellt werden: Von den geimpften Kindern wurden 58% weniger stationär wegen Durchfallserkrankungen behandelt, die Verminderung von Krankenhausbehandlungen wegen einer Rotavirusinfektion fiel mit 89% noch deutlicher aus. Insgesamt wurde in einer Hochrechnung für die USA im Zeitraum 2007 bis 2009 von einer Reduktion von 64.855 Krankenhausaufenthalten ausgegangen, was einer Kostenreduktion von 278 Mio. US-Dollar entsprach.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Seit der Einführung der pentavalenten Rotavirusvakzine in den USA ist es zu einer eindrucksvollen Verminderung nicht nur von Rotavirusinfektionen sondern insbesondere auch von Durchfallserkrankungen generell gekommen mit

deutlicher Reduktion der Kosten für das Gesundheitssystem.

CORTES, J.E. et al.
N Engl J Med 2011; 365: 1108-1117

Pharmapolitik

XIGRIS (aktiviertes Protein C) vom Markt genommen.

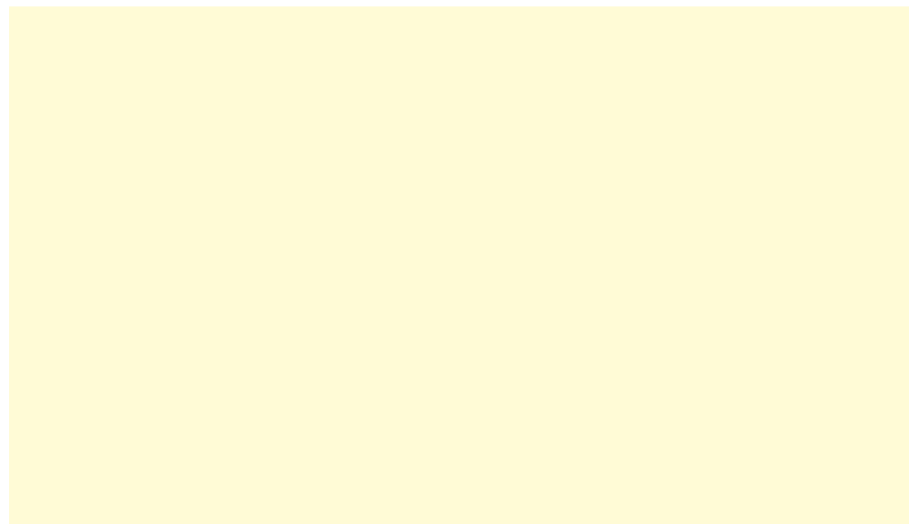
Am 25.10.2011 informierte die Nordamerikanische Food and Drug-Administration (FDA), dass die Fa. Eli Lilly auf der Basis einer kürzlich beendeten klinischen prospektiven randomisierten Studie ihr Präparat Drotrecogin alfa (XIGRIS, aktiviertes Protein C) ab sofort vom Markt nimmt. In der Studie (PROWESS-SHOCK Trial) konnte mit der XIGRIS-Behandlung kein Überlebensvorteil demonstriert werden. In dieser Studie wurden insgesamt 1.696 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock eingeschlossen, von denen 851 Patienten XIGRIS erhielten und 845 Patienten dem Placebo-Arm zugeordnet waren. Die vorläufige Analyse, die von der Firma Eli Lilly der FDA eingereicht wurde, zeigte eine 28-Tage Gesamtleblichkeit von 26,4% im XIGRIS-Arm im Vergleich zu 24,2% in der Placebo-Gruppe. Auch die Analyse einer Subgruppe von Patienten mit einem ausgeprägten Protein C-Defizit ergab keine Verminderung der Letalität unter einer XIGRIS-Therapie.

FDA Drug Safety Communication: 25.10.2011

Zum Schluß

Tetrazyklin-Nachweis in historischen Knochenfunden

Tetrazykline bilden Chelatkomplexe mit mehrwertigen Kationen. Schon bald nach ihrer Entdeckung und therapeutischen Verwendung in den 1950er Jahren wurde bemerkt, dass diese Antibiotika Knochen anfärben können und in kalzifizierenden Geweben eine Fluoreszenz verursachen. Die Fluoreszenz erweist sich als sehr beständig und kann noch nach längerer Zeit nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist der Nachweis einer solchen Fluoreszenz in menschlichen Knochenresten vom westlichen Nilufer im Norden des heutigen Sudans, die etwa 1600 Jahre alt sind. Wahrscheinlich ist die antibiotisch wirksame Substanz in Getreidevorräten entstanden, die mit Streptomyceten kontaminiert waren. Die Nubier ernährten sich von fermentierter Hirse und brauten auch eine Art Bier daraus. So könnte es zur Vermehrung der Tetrazyklin-produzierenden Bakterien gekommen



sein. Die Entdeckung der Fluoreszenz in den Knochenresten ist bereits 30 Jahre her und die Interpretation der Befunde, dass es sich um eine Tetrazyklinfärbung handelt, ist von vielen Seiten kritisch und skeptisch kommentiert worden.¹ Nun konnte jedoch mit modernen analytischen Verfahren das Tetrazyklin in diesen Knochen nachgewiesen werden. In einer Knochenprobe von einem vierjährigen Kind wurde per HPLC

und Massenspektrometrie eindeutig das Antibiotikum identifiziert, dessen „Entdeckung“ im Jahr 1948 gelang und das heute noch therapeutisch verwendet wird.

1. BASSETT, E. J. et al. Science 1980; 209: 1532-1534
2. NELSON, M.L. et al. Am J Phys Anthropol 2010; 143: 151-154

Die Redaktion der Zeitschrift für Chemotherapie wünscht allen Lesern ein Frohes Weihnachtsfest und ein Gesundes Neues Jahr!

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. Jahresbezugspreise 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.

Abonnement-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!