

CHEMOTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

Januar/Februar 2014 - 35. Jahrg.

Übersicht

Invasive Aspergillus-Infektionen

Invasive Aspergillus-Infektionen sind eine gefürchtete Komplikation, vor allem bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen. Da die Zahl der hämatologischen Stammzelltransplantationen seit einigen Jahren steigt und häufiger eine hochdosierte antineoplastische Chemotherapie durchgeführt wird, stellt sich im klinischen Alltag die Frage zur Notwendigkeit einer Prophylaxe oder Therapie von Aspergillus-Infektionen und anderen invasiven Mykosen immer dringlicher. Die Diagnose einer invasiven Aspergillose ist komplex und kann dazu führen, dass eine notwendige antimykotische Therapie verspätet begonnen wird. Ein verzögerter Therapiebeginn ist jedoch mit einer erhöhten Sterberate assoziiert.

Prophylaxe oder Therapie?

Es können drei unterschiedliche Ansätze im Umgang mit diesen lebensbedrohlichen Infektionen unterschieden werden:

1. eine Prophylaxe falls der Patient aufgrund einer Konditionierung bei einer Stammzelltransplantation unter einem hohen Risiko für eine invasive Pilzinfektion steht,
2. eine empirische Therapie, wenn Infektionssymptome bestehen und eine invasive Pilzinfektion vermutet wird oder nicht ausgeschlossen werden kann,
3. ein frühzeitiger Nachweis von Zeichen einer invasiven Pilzinfektion, um mit einer gezielten Behandlung zu beginnen.¹ (siehe Tabelle Seite 2)

Die Ansichten über den Wert einer generellen antimykotischen Prophylaxe oder einer empirischen Therapie von Hochrisiko-Patienten gehen auseinander. Kritisiert werden vor allem die dadurch verursachten hohen Kosten und die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Seit langem gilt Fieber bei Patienten mit anhaltender und ausgeprägter Neutropenie als hinreichendes Kriterium für eine empirische antimykotische Therapie. In Sevilla, Spanien, wurde der Wert einer genaueren klinischen Diagnostik im Vergleich zu dieser bisher häufig geübten Praxis prospektiv verglichen.² Bei allen Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen bestand seit fünf Tagen Fieber, das nicht auf eine empirische antibakterielle Therapie

angesprochen hatte. Erkrankte, die keine antimykotische Therapie benötigten, konnten zuverlässig identifiziert und somit der Einsatz von Antimykotika reduziert werden ohne ein erkennbar erhöhtes Risiko für einen tödlichen Ausgang. Trotzdem war die Spezifität der Strategie niedrig: bei 77% der Patienten, die eine antimykotische Therapie

Inhalt

1/2014

Übersicht

– Invasive Aspergillus-Infektionen Seite 1-4

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (61)

– Fusarium Spezies Seite 3

Antimykotika

- Voriconazol-Pharmakokinetik Seite 4-5
- Anidulafungin bei kritisch Kranken Seite 5
- Interaktion von Posaconazol und Fluticason Seite 5

Daptomycin

- Dosierung bei kritisch Kranken ausreichend? Seite 5-6
- Hochdosis bei bakterieller Linksherzendokarditis Seite 6

Endokarditis

– Enterokokken-Endokarditis: Optimale Therapie Seite 6-7

Ceftarolin

– Ambulant erworbene Pneumonie: Dosierung korrekt Seite 7

Epidemiologie

– Antibiotikaverbrauch in deutschen Kliniken Seite 7-8

Mittel der Wahl

– Probiotika bei Diarrhöen sinnvoll? Seite 8

Resistenz

– Resistenz bei Cholangitis-Erregern Seite 8-9

Unverträglichkeitsreaktionen

- Fluorchinolone: Dysglykämien bei Diabetikern Seite 9
- Linezolid: Thrombozytopenie häufiger bei Niereninsuffizienz Seite 9-10
- Interaktionen von Makroliden mit Statinen Seite 10

Tabelle: Einteilung invasiver Mykosen unter Berücksichtigung der EORTC-MSG*-Kriterien

*European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycosis Study Group

	A	B	C				D	E
			I	II	III	IV		
Radiologische Hinweise oder klinische Symptome	nein	Persistierendes Fieber bei Neutropenie	nein	Klinische Symptome (jedes neue Infiltrat, das nicht die nebenstehenden Kriterien erfüllt)		positive Befunde im CT (gut umschriebene Läsionen mit oder ohne Halozeichen, Luftsichel, Kavität)	nicht notwendig	
Ergebnisse der mykologischen Untersuchung	negativ	negativ	Biomarker positiv oder Mikroskopie oder Kultur	negativ	Biomarker positiv oder Mikroskopie oder Kultur	negativ	Biomarker positiv oder Mikroskopie oder Kultur	positive Histologie oder Nachweis an einem sterilen Ort
Klinische Evidenz einer invasiven Mykose	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja
Mykologische Evidenz einer invasiven Mykose	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	ja
Diagnose	unklar					mögliche invasive Mykose	wahrscheinliche invasive Mykose	nachgewiesene invasive Mykose
Management	Prophylaxe	Empirische Therapie	Diagnose-gesteuerte (präemptive) Therapie				Gezielte Therapie	Gezielte Therapie

mod. nach Maertens et al., 2012

erhielten, war eine invasive Mykose weder wahrscheinlich noch nachgewiesen. Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit denen aus einigen anderen Studien, trotzdem werden wegen der geringen Spezifität auch in naher Zukunft zahlreiche Patienten weiterhin ohne eindeutige Diagnose einer Infektion Antimykotika erhalten. Es besteht also Bedarf für bessere Strategien, um die Gabe solcher Arzneimittel auf eine rationale Basis zu stellen.³

Diagnose invasiver Mykosen

Auf der Grundlage klinischer Symptome und computertomographischer Befunde bei neutropenischen Patienten lassen sich mehrere Szenarien skizzieren, die in der Tabelle zusammenfassend dargestellt werden. Die Sicherheit der Diagnose einer invasiven Pilzinfektion nimmt von Kategorie A bis E zu. Bei Kategorie A gibt es praktisch keinen Hinweis auf eine invasive Infektion, diese Patienten könnten für eine Prophylaxe in Betracht gezogen werden. In der Kategorie E liegt schließlich ein eindeutiger Nachweis vor. Zur Kategorie B gehören auch jene Patienten, die eine empirische antimykotische Therapie erhalten, weil trotz Gabe eines Antibiotikums mit breitem antibakteriellem Spektrum das Fieber persistiert. Obwohl es in diesen Fällen weder klinische noch mikrobiologische Hinweise auf eine invasive

Mykose gibt, kann eine derartige Infektion nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten der Kategorie C sollten die diagnostischen Bemühungen intensiviert werden. Patienten der beiden letzten Kategorien D und E erhalten schließlich eine gezielte Therapie. In der klinischen Praxis schließen sich diese unterschiedlichen Kategorien nicht gegenseitig aus sondern überlappen und stellen eher einen kontinuierlichen Übergang dar.

Biomarker und zielgerichtete Therapie (directed therapy)

Unter dem Begriff „(ziel-)gerichtete Therapie“ (*directed therapy*) wird sowohl die präemptive Behandlung verstanden als auch die Therapie, die sich an den radiologischen Zeichen von frühen Phasen einer invasiven Mykose orientiert. Bei der präemptiven Therapie kommt dem Nachweis von Biomarkern eine große Bedeutung zu. Dabei sollten mehrere Biomarker zur Sicherung der Diagnose benutzt werden. Ein kommerzieller Test zum Nachweis von Galactomannan ist bereits seit mehr als 20 Jahren verfügbar. Es handelt sich um einen prinzipiell nützlichen Test, aber der Nachweis des klinischen Nutzens unter Berücksichtigung des Therapieerfolgs steht immer noch aus. Falsch positive Resultate können durch Kreuzreaktionen mit Nahrungsbestandteilen, Arzneimitteln oder anderen Pilzarten

verursacht werden. Der Test kann nicht nur mit Serum durchgeführt werden, sondern auch mit Liquor oder der Spülflüssigkeit nach einer bronchoalveolären Lavage. Bei einer Beurteilung der recht überzeugenden BAL-Daten muss bedacht werden, dass die Bronchoskopie nicht zum Screening sondern zur Diagnoseabsicherung durchgeführt wird, nachdem bereits radiologische Hinweise vorhanden sind.

Ein weiterer Biomarker ist das β -D-Glucan, ein Bestandteil der Zellwand von Pilzen. Der Test ist vor allem bei intensivmedizinisch Behandelten angewandt worden, bei denen ein hohes Risiko für eine Candidose besteht. Die Informationen über die Eignung des Tests zur Diagnose einer Aspergillose sind eher spärlich. Mit einem Immunoassay in Form eines *lateral flow device* lässt sich mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers ein Aspergillus-spezifisches Antigen rasch und mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen. Bisher liegen mit diesem Test jedoch nur begrenzte Erfahrungen aus tierexperimentellen Modellen vor. Schließlich kann auch die PCR zur Diagnostik benutzt werden. Die Ergebnisse sind mit den Resultaten beim Nachweis von Galactomannan und β -D-Glucan vergleichbar, es besteht aber nur ein begrenztes kommerzielles Interesse an der Methode und die Standardisierung ist nicht ausreichend.^{3,4}

Wichtige Erreger in Klinik und Praxis (61)

Fusarium Spezies

Taxonomie, Morphologie und Kultur

Fusarium spp. zählen zu den Schimmelpilzen, Phylum (Stamm) Ascomycota, Klasse Ascomycetes, Ordnung Hypocreales, Gattung *Fusarium* (Anamorph = asexuelle Vermehrung) bzw. *Gibberella*, *Hemanectria* und *Albonectria* (Teleomorph = sexuelle Vermehrung) mit insgesamt mehr als 200 Spezies, wobei sich künftig nomenklatorische Veränderungen ergeben, da die einzelne Spezies nach dem Holomorph (Teleomorph und Anamorph) benannt wird. Die für den Menschen wichtigsten Spezies bzw. Komplexe sind *F. incarnatum*-*F. equiseti*, *F. sambucinum*, *F. tricinctum*, *Gibberella fujikuroi*, *F. oxysporum*, *F. chlamydosporum*, *F. solani*, *F. dimerum*. Fusarien können auf den üblichen Pilzmedien angezüchtet werden, eine Identifikation kann anhand morphologischer Kriterien (makroskopisch, mikroskopisch) erfolgen, heute wird jedoch eine Identifikation auf molekularer Ebene empfohlen (DNA-Sequenzen unter <http://isolate.fusariumdb.org/guide.php> und <http://www.cbs.knaw.nl/fusarium>)

Epidemiologie

Schimmelpilze der Gattung *Fusarium* sind ubiquitär verbreitet und kommen z.B. auf Tomaten, Sojabohnen oder Getreide, im Erdboden, auch in Wassersystemen von Krankenhäusern vor (1). Inwieweit jedoch der Nachweis in Wassersystemen mit nosokomialen Infektionen zusammenhängt, ist gegenwärtig unklar (2). Ca. 60% der menschlichen Infektionen sollen durch Mitglieder des *F. solani*-Spezies-Komplexes und 20% durch Arten des *F. oxysporum*-Spezies-Komplexes verursacht werden (3). Invasive Infektionen treten häufig bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder allogenen hämatopoetischen Zelltransplantationen auf. Infektionen der Augen nach Vitrektomie durch eine kontaminierte Färbelösung sind beschrieben (4).

Pathogenese und Krankheitsbild

Aufnahme der Konidien über Inhalation in die Lungen oder bei Verletzungen der Haut (ca. 10%). Von Bedeutung ist auch die Produktion von Mykotoxinen beispielsweise bei Befall von Getreide. Diese Toxine sind sekundäre Metabolite des Stoffwechsels wie beispielsweise Deoxynivalenol (DON oder Vomitoxin), ein potenter Inhibitor der Proteinsynthese eukaryonter Zellen, der erst bei Temperaturen >150°C zerstört wird. DON führt im Experiment zur Apoptose menschlicher Zelllinien (5; 6). Intestinale Prozesse der Nahrungsaufnahme werden zumindest im Tierexperiment signifikant gestört (7). Klinische Symptome einer Intoxikation sind Durchfall, Erbrechen (Vomitoxin), Anorexie, fehlende Gewichtszunahme, neuroendokrine und immunologische Veränderungen, Leukozytose, Hämorrhagien sowie Kreislaufversagen (8). DON ist in der Lage, die Blut- Hirnschranke schnell zu passieren, was zu einer Aktivierung von Neuronen im Hypothalamus und Hirnstamm führt (9).

Lokale Infektionen manifestieren sich an Haut, Nägeln, Gelenken und Kornea (10; 11) sowie als Endophthalmitis (12), gelegentlich auch als Peritonitis bei Patienten mit Peritonealdialyse (13). Bei immunsupprimierten Patienten (besonders nach Knochenmarktransplantation oder bei Patienten mit GVHD) entstehen

sinupulmonale oder disseminierte Infektionen (14). In manchen Zentren ist *Fusarium* spp. der zweithäufigste Schimmelpilz nach *Aspergillus*, klinisch sind die Infektionen nicht zu unterscheiden! Eintrittspforten sind die Lungen, paranasale Sinus, Gefäßkatheter, Verletzungen der Haut einschließlich der periungualen Region der Zehen (15). Invasion der Gefäße mit hämorrhagischer Infarzierung bei panzytopenischen Patienten. Wichtige klinische Symptome sind: Fieber, Sinusitis, Infiltrate der Lungen, metastatische Absiedlungen in der Haut mit schwarzem nekrotischem Zentrum. Andere befallene Organe sind Leber, Milz, Nieren, selten das ZNS. Im Rahmen einer Dissemination Nachweis der Erreger im Blut, daher sind Blutkulturen häufiger als bei *Aspergillus*-Infektionen positiv. Letalität 50-70%, entscheidend ist der Granulozytenanstieg, evtl. Gabe von GM-CFS.

Diagnostik

Untersuchung von Material aus Hautläsionen (!), Sputum, Bronchiallavage, Gewebe (besonders Feinnadelbiopsie der Lunge), Abstriche (Nase, Nasennebenhöhlen); wesentlich ist die wiederholte Untersuchung. Im Gegensatz zu Infektionen durch *Aspergillen* sind bei einer Fusariose Blutkulturen in ca. 50-70% der Fälle positiv (16)! Weitere Möglichkeiten sind der Nachweis von Galactomanan im Serum (17) oder von (1→3)- β -D-Glucan (18; 19). Besonders in frühen Krankheitsstadien kann ein High-resolution CT unspezifische Hinweise auf eine Infektion geben, im negativen Fall ist eine Wiederholung notwendig!

Therapie

Empfehlungen basieren auf klinischen Fällen oder retrospektiven Analysen, bisher wurde keine klinische Studie publiziert. Insgesamt ist die klinische Wirksamkeit von antifungal wirksamen Substanzen schlecht, allerdings hat sich die Prognose mit dem Einsatz von Voriconazol in den vergangenen Jahren verbessert (19). Versuch mit liposomalem Amphotericin B (AMBISOME) plus Voriconazol (VFEND) (20) evtl. plus Posaconazol (NOXAFIL) p.o. (21). Eine weitere Kombinationsmöglichkeit besteht in der Gabe von Voriconazol plus Terbinafin (z.B. TERBINAFIN-RATIOPHARM) (22).

Risikofaktoren für einen Misserfolg der Therapie sind: Gabe von Kortikosteroiden (OR 2,11), Neutropenie am Therapieende (OR 2,7) und Therapie mit Amphotericin B Deoxycholat (OR 1,83 / (23).

Falls möglich, sollten ein chirurgisches Debridement befallener Gewebe und die Gabe von GM-CSF erfolgen.

Bei Keratitis oder Endophthalmitis lokale und/oder systemische Therapie, bevorzugt mit Voriconazol evtl. in Kombination mit Amphotericin B (12).

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

Therapie

Zur Behandlung der invasiven pulmonalen Aspergillose wird in den gängigen Leitli-

nien der IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) das Triazolantimykotikum Voriconazol (VFEND) empfohlen.⁵ Die übliche Dosierung liegt bei 6 mg/kg Körpergewicht

intravenös alle 12 Stunden am ersten Tag, Weiterbehandlung mit 4 mg/kg i.v. alle 12 Stunden. Wenn auf orale Therapie umgestellt wird, beträgt die Dosis zweimal täglich

200 mg. Alternativ kommen zum Beispiel liposomales Amphotericin B (AMBISOME) in Frage (3 bis 5 mg/kg pro Tag i.v.) oder Caspofungin (CANCIDAS) in einer Dosierung von 70 mg/kg i.v. am ersten Behandlungstag und einer Weiterbehandlung mit 50 mg/kg i.v. täglich. Weitere Alternativen sind Posaconazol (NOXAFIL) in eine initialen Dosierung von viermal täglich 200 mg oral. Nach einer Stabilisierung der Erkrankung können 400 mg der Substanz zweimal täglich gegeben werden. Die Erfahrungen mit anderen Azolen, wie Itraconazol (SEMPERA) oder anderen Echinocandinen, wie Micafungin (MYCAMINE) und Anidulafungin (ECALTA), sind begrenzt. Sie kommen unter Umständen bei Versagen der Primärtherapie in Frage.

ZUSAMMENFASSUNG: Invasive Aspergillus-Infektionen stellen ein erhebliches Risiko für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen dar. Die Diagnose stützt sich auf die klinische Symptomatik, den CT-Befund und einige Biomarkertests. Eine definitive, rechtzeitige Diagnose ist trotz aller diagnostischen Fortschritte in vielen Fällen nur schwer zu stellen. Daraus resultieren die therapeutischen Schwierigkeiten. Der Nutzen einer generellen antimykotischen Prophylaxe bei Risikopatienten wird heute zunehmend kritisch hinterfragt. Stattdessen wird versucht, durch Untersuchung mit hochauflösendem CT sowie durch Nachweis von Biomarkern zielgerichtet diagnosegesteuert zu behandeln. Nach wie vor werden jedoch Antimykotika vielfach auch prophylaktisch ohne spezifischen Nachweis einer invasiven Aspergillose angewandt. Mittel der primären Wahl ist Voriconazol (VFEND), alternativ kommen auch andere Antimykotika, wie zum Beispiel Posaconazol (NOXAFIL), Caspofungin (CANCIDAS) oder liposomales Amphotericin B (AMBISOME) in Frage. Die entscheidende Herausforderung im Management dieser lebensbedrohlichen Erkrankung besteht auch in naher Zukunft in der Optimierung der diagnostischen Strategien, die zu einer rechtzeitig gesicherten Diagnose und zu einem raschen Therapiebeginn führen müssen.

1. MAERTENS, J.A. et al.
Hematologica 2012; 97: 325-327
2. AGUILAR-GUISADO, M. et al.
Hematologica 2012; 97:464-471
3. BARNES, R.A. et al.
J Antimicrob Chemother 2013; 68:2431-2434
4. DRGONA, L. et al.
J Antimicrob Chemother 2013; 68 (Suppl 3): 17-24
5. WALSH, T.J. et al.
Clin Inf Dis 2008; 46:327-360

Chronische pulmonale Aspergillose

Die chronische Aspergillose der Lunge verläuft progressiv und führt bei mehr als der Hälfte der Patienten innerhalb von fünf Jahren zum Tode. Die Infektion durch *Aspergillus fumigatus* verursacht strukturelle Schädigungen des Lungengewebes. Es kommt zur Bildung von Kavitäten und Fibrosen, oftmals entstehen Aspergillome. Charakteristische Symptome umfassen zunehmende Atemnot, Gewichtsverlust, Müdigkeit, sowie andauernden Husten mit Hämoptysen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Langzeitbehandlung mit Azolantimykotika, wie Itraconazol (SEMPERA u.a.), Voriconazol (VFEND) oder Posaconazol (NOXAFIL), zu einer Reduktion der Symptomatik und zur Besserung der Lebensqualität führen kann. Allerdings sprechen die Patienten in der Regel erst nach einigen Monaten auf die Therapie an. Leider gibt es kaum Informationen über den Verlauf der Erkrankung unter der Behandlung mit den Antimykotika.

In der Universitätsklinik in Manchester, UK, wurde mit Hilfe eines bereits etablierten Fragebogens der Gesundheitszustand von insgesamt 122 Patienten mit chronischer Aspergillose über ein Jahr erfasst. Die Mehrheit der Patienten wurde mit Itraconazol behandelt (39%), 21,5% bekamen Voriconazol und 26% Posaconazol. Die Behandlung mit allen Azolen wurde durch ein drug monitoring begleitet, das zu einer individuellen Einstellung der Dosierung führte. Einer bzw. zwei Patienten wurden intravenös mit Amphotericin B (diverse Handelsnamen) oder Micafungin (MYCAMINE) behandelt, 13 Patienten (11%) erhielten keine spezifische antimykotische Therapie.

Zu Beginn der Studie lag das mittlere Lebensalter der Teilnehmer bei 59 Jahren. Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben neun der 122 Patienten, 15 Patienten konnten nicht über die gesamten 12 Monate beobachtet werden. Nur 44 Patienten erhielten kontinuierlich das gleiche Antimykotikum über die gesamte Studienzeit. Von diesen zeigten 23 (52%) eine Besserung, bei 9 (20%) war die Situation stabil und bei 12 (30%) trat eine Verschlechterung ein. Die meisten Patienten mit einer Verschlechterung waren mit Itraconazol behandelt worden. Fünf von sieben zeigten Symptome, die als mögliche unerwünschte Wirkung des Azols beurteilt wurden: Knöchelödem, Kopfschmerzen, Hautausschlag. Die Autoren beobachteten gewisse Unterschiede zwischen den drei Azolen hinsichtlich des Therapieerfolgs. Nach 12 Monaten war bei 62% (Posaconazol), 50% (Voriconazol) und 43% (Itraconazol) der Patienten eine Verbesserung zu verzeichnen. Da nur sehr wenige

Patienten pro Gruppe behandelt wurden, sind diese Zahlen allerdings nicht sehr aussagekräftig und müssen in weiteren Studien im direkten prospektiven Vergleich bestätigt werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Bei insgesamt 122 Patienten mit einer chronischen, pulmonalen Aspergillose wurde der Gesundheitszustand in einer Longitudinalstudie über 12 Monate erfasst. Neun Patienten verstarben in diesem Zeitraum. In einer Gruppe von 44 Patienten, die ein Jahr lang mit dem gleichen Azol-Antimykotikum behandelt worden waren, zeigte sich tendenziell ein schlechteres Ergebnis bei Behandlung mit Itraconazol (SEMPERA u.a.) als mit Voriconazol (VFEND) oder Posaconazol (NOXAFIL). Weil zu wenige Patienten teilnahmen, sind die Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig und müssen in weiteren Studien bestätigt werden.

AL-SHAIR, K. et al.
Clin Inf Dis 2013; 57:828-835

Antimykotika

Pharmakokinetik von Voriconazol bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Voriconazol (VFEND) sind bereits mehrfach untersucht und publiziert worden. Detaillierte Daten zum Plasmaspiegel und Metabolismus bei Patienten nach mehrfacher Einnahme liegen aber kaum vor. In Heidelberg wurden daher die pharmakokinetischen Profile des Arzneimittels und seiner Abbauprodukte bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen bestimmt. Dabei wurde der Plasmakonzentrationsverlauf 12 Stunden nach der ersten oralen Einnahme einer Dosis von 400 mg und nach Einnahme von zweimal täglich 200 mg als Erhaltungsdosis nach 14-tägiger Gabe gemessen. Die Untersuchung des CYP2C19-Genotyps der Patienten zeigte, dass keiner als ein „schwacher Metabolisierer“ einzustufen war. Die gleichzeitig gegebenen Arzneimittel waren zahlreich, einige Patienten nahmen mehr als 15 Substanzen täglich ein. Drastische Einflüsse von potenziellen CYP-Hemmstoffen konnten nicht festgestellt werden. Allerdings zeigte ein Patient, der trotz bestehender Kontraindikation versehentlich mit Rifampicin (EREMFAT u.a.) behandelt worden war, sehr niedrige Plasmakonzentrationen von Voriconazol. Insgesamt fiel eine hohe Variabilität der Konzentrationen von Voriconazol und seinen Metaboliten auf. Zu den

wichtigsten Befunden dieser Untersuchung gehörte die Beobachtung, dass bei 16 der 22 Patienten im *steady state* die Talspiegel des Antimykotikums unter 2 mg/l lagen. Dies hat sich bereits in anderen Untersuchungen als unzureichend erwiesen. Unter den drei gemessenen Metaboliten erreichte das Voriconazol-N-Oxid aufgrund seiner geringen Clearance die höchsten Plasmakonzentrationen. Im Urin wurden zwei Hydroxylmetabolite jedoch in deutlich höheren Mengen gemessen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Untersuchungen bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen zeigten eine hohe Variabilität der Plasmakonzentrationen von Voriconazol (VFEND) und seinen drei Metaboliten. Da bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten die Talkonzentrationen des Antimykotikums nach 14-tägiger Verabreichung zu niedrig waren, halten die Autoren höhere Dosierungen als die empfohlene zweimal tägliche Gabe von 200 mg für sinnvoll. Um für jeden Patienten eine optimale Dosierung zu gewährleisten, sollte eine Spiegelkontrolle erfolgen.

GEIST, M.J.P. et al.

J Antimicrob Chemother 2013; 68:2592-2599

Konzentrationen von Anidulafungin bei intensivmedizinisch behandelten Patienten

Anidulafungin (ECALTA) ist eines der drei verfügbaren Echinocandine, die sich in den vergangenen Jahren als wichtige Arzneimittel zur antimykotischen Therapie bewährt haben (vgl. ZCT 2007; 28(6):54-57 oder www.zct-berlin.de, Rubrik Neueinführungen). Die Standarddosierung beträgt initial 200 mg, anschließend werden täglich einmal 100 mg intravenös verabreicht. Die interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen ist relativ gering. Bereits am zweiten Behandlungstag wird ein *steady state* der Konzentrationen erreicht: die Spitzen- und Talkonzentrationen im Blut liegen dann bei 7 bzw. 3 mg/l, der AUC-Wert wurde mit 110 mg/l x h berechnet. Allerdings scheint es Unterschiede im pharmakokinetischen Verhalten des Arzneistoffes in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Erkrankung zu geben, wie ein Vergleich der Daten von Patienten mit invasiver Candidiasis und ösophagealer Candidiasis zeigt.

An der Universität in Groningen, Niederlande, wurde daher in einer aktuellen Studie bei 20 kritisch Kranken das pharmakokinetische Verhalten des Echinocandins untersucht. Die intensivmedizinisch behandelten

Patienten waren 60 bis 75 Jahre alt, bei den meisten war eine Candida-Peritonitis nach einem abdominal-chirurgischen Eingriff festgestellt worden. Das mittlere Körpergewicht lag bei 81 kg (Bereich: 72 bis 102 kg). Innerhalb von 16 Tagen starben fünf Patienten. Die Plasmakonzentrationen wurden am Tag 3 der Behandlung mehrfach gemessen. Als Spitzen- und Talkonzentrationen im Blut wurden $4,7 \pm 1,4$ mg/l bzw. $2,2 \pm 0,8$ mg/l ermittelt, der AUC-Wert wurde mit $69,8 \pm 24,1$ mg/l x h berechnet.

Es scheint mehrere Gründe dafür zu geben, dass die Konzentrationen bei diesen intensivmedizinisch behandelten Patienten relativ niedrig waren. Eine Regressionsanalyse zeigte, dass die Konzentrationen mit dem Gesamtkörperwasser und den Bilirubin-konzentrationen korrelierten. Dagegen fanden sich bei dieser recht homogenen Gruppe keine Hinweise auf einen Einfluss des Schweregrads der Erkrankung oder der Konzentrationen der Plasmaproteine.

Bei allen Patienten konnten entweder *C. albicans* oder *C. glabrata* isoliert werden. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der Erreger wurden mittels E-Test bestimmt, sie lagen unterhalb von 0,008 mg/l bzw. 0,012 mg/l. Der entscheidende Parameter für den Therapieerfolg mit Anidulafungin ist der Quotient aus AUC (Fläche unter der Konzentrationszeitkurve) und MHK. Unter Berücksichtigung der hohen Proteinbindung und bei Annahme eines freien Anteils des Arzneistoffes von 1% konnten auch anhand der EUCAST-Grenzwerte ausreichend hohe Quotienten von 229 (*C. albicans*) und 118 (*C. glabrata*) berechnet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Konzentrationen von Anidulafungin (ECALTA) waren bei kritisch Kranken zwar relativ niedrig, aber unter Berücksichtigung der relevanten mikrobiologisch-pharmakologischen Parameter als Voraussetzung für einen therapeutischen Erfolg ausreichend hoch. Bei weniger empfindlichen Candida-Stämmen ist die Verabreichung des Echinocandins in Standarddosierung allerdings problematisch. Eine Konzentrationsbestimmung könnte dann nützlich sein, um sicherzustellen, dass adäquate Spiegel vorliegen.

VAN WANROOY, M.J.P. et al.

Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:304-308

Kombination von Posaconazol und Fluticason verursacht Cushing Syndrom

Inhalativ anwendbare Glukokortikoide sind wegen ihrer guten Verträglichkeit weit

verbreitet. Da sie eine sehr geringe Bioverfügbarkeit besitzen, wird der unbeabsichtigt oral aufgenommene Anteil nach der Resorption aus dem Magendarmtrakt rasch abgebaut und systemische Nebenwirkungen treten nicht auf. Andere Arzneimittel, die diesen *first pass*-Metabolismus hemmen, können aber zu klinisch relevanten, systemischen Effekten der topisch applizierten Arzneimittel führen. Aus Paris berichten Ärzte über eine 51-jährige Patientin mit variablem Immundefektsyndrom (CVID), Bronchiektasen, Asthma und anderen Erkrankungen, die mit einer Vielzahl von Medikamenten behandelt wurde. Unter anderem hatte sie sieben Jahre lang Fluticason (FLUTIDE u.a.) zur Asthmatherapie und Itraconazol (SEMPERA u.a.) zur Prophylaxe einer Pilzinfektion erhalten, nachdem eine bronchiale Kolonisation mit *Aspergillus fumigatus* festgestellt worden war. Dann veranlasste der Nachweis von *A. nidulans* eine Änderung der antimykotischen Prophylaxe zu Posaconazol (NOXAFIL).

Unerwünschte Wirkungen traten ein Jahr lang nicht auf, dann zeigten sich Symptome eines Cushing Syndroms, wie es zum Beispiel nach oraler Behandlung mit Glukokortikoiden bekannt ist. Der Kortisolspiegel im Blut war mit 35,6 ng/ml im Vergleich zu den Normalwerten (>210 ng/ml) deutlich reduziert, was als eine Folge erhöhter Fluticason-Spiegel angesehen werden kann. Da alle Azol-Antimykotika eine ausgeprägte Inhibition der Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen verursachen, und entsprechende Interaktionen mit inhalativen Steroiden auch schon mit anderen Azolen beschrieben wurden, ist dieser Fallbericht zunächst nicht sehr überraschend. Bemerkenswert ist jedoch, dass unter der langfristigen Gabe von Itraconazol keine hormonellen Störungen beobachtet worden waren und die unerwünschte Glukokortikoid-Wirkung erst nach dem Wechsel der Azol-Medikation auftrat.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einem Fallbericht wird eine Patientin beschrieben, die unter anderem mit Posaconazol (NOXAFIL) und Fluticason (FLUTIDE u.a.) ein Jahr lang behandelt wurde und ein Cushing Syndrom entwickelte. Interessanterweise war eine entsprechende Interaktion während einer zuvor erfolgten langjährigen Einnahme von Itraconazol (SEMPERA u.a.) nicht beobachtet worden. Weitere Untersuchungen scheinen angebracht zu sein, um diese mögliche Wechselwirkung besser zu charakterisieren.

PILMIS, B. et al.

Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:5727-5728

Daptomycin

Daptomycin bei kritisch Kranken: Höhere Dosierung notwendig?

Die übliche Dosierung von Daptomycin (CUBICIN) wird mit 6 mg/kg Körpergewicht bei normaler Nierenfunktion angegeben. Allerdings wird in einigen Leitlinien durchaus eine hohe Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht bei Patienten mit persistierender MRSA-Bakteriämie und Misserfolg einer Vancomycin-Behandlung empfohlen. Therapeutische Misserfolge mit Daptomycin werden zumeist pharmakokinetisch auf suboptimale Flächen unter der Konzentrationszeitkurve (AUC) in Bezug auf die minimalen inhibitorischen Konzentrationen (MIC; AUC/MIC) zurück geführt; erhöhte Talkonzentrationen wiederum sind vermehrt korreliert zu toxischen, zumeist muskulären Unverträglichkeitsreaktionen. In einer prospektiven monozentrischen Studie aus einer Universitätsklinik in Rom wurde erneut mit einem aufwändigen Design analysiert, welche Daptomycin-Dosierung bei kritisch kranken Patienten mit primären Staphylokokken-Infektionen optimal ist. In einer offenen prospektiven Studie wurden zwischen November 2009 und November 2011 insgesamt 58 Patienten (mittleres Lebensalter 70 Jahre, mittleres Körpergewicht 74,5 kg, BMI 26,4 kg/m², 27 Männer) mit schweren Infektionen (42% septische Infektionen, 40% invasive Hautweichteilinfektionen) erfasst. Daptomycin wurde intravenös über 30 Minuten in einer Dosierung von 6 oder 8 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden infundiert. Bei jedem Patienten wurden über vier Tage insgesamt 14-mal die Serum-Konzentrationen gemessen, so dass eine umfassende pharmakokinetische Analyse möglich war. Letztlich standen für die abschließende Bewertung vollständige Daten von 50 Patienten zur Verfügung. Bei 88% der Patienten wurde ein Erreger isoliert, zwei Drittel der Isolate waren MRSA. 32 Patienten wurden mit 6 mg/kg Daptomycin behandelt und die restlichen 18 Patienten mit 8 mg/kg. Die mediane Dauer der Behandlung mit Daptomycin betrug 16 Tage. Bei den pharmakokinetischen Daten stellte sich heraus, dass 13 der 50 Patienten eine stark erhöhte Daptomycin-Clearance aufwiesen (im Median 0,98 l/h) im Vergleich zu den übrigen Patienten (0,769 l/h). Alle 13 Patienten mit erhöhter Clearance litten an einer Sepsis und/oder bakteriellen Endokarditis und die Letalität in dieser Patientengruppe lag mit 30,7% signifikant höher als die 10,8% bei den übrigen Patienten. Pharmakokinetisch unterschieden sich dementsprechend die AUC-Werte über 24 Stunden mit im

Mittel 273 mg x h/l zu im Mittel 564 mg x h/l deutlich. Auch bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der septischen Erkrankung (SOFA-Score) zur Daptomycin-Clearance.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser unkontrollierten, prospektiven, pharmakokinetisch sehr aufwändigen Studie aus Rom konnte gezeigt werden, dass bei kritisch kranken, septischen Patienten überwiegend eine sehr hohe Daptomycin (CUBICIN)-Clearance existiert. Hieraus resultieren zu niedrige Serum-Konzentrationen und damit ungünstige pharmakodynamische Parameter, was vermehrt zu therapeutischen Misserfolgen führt. Die Autoren schlagen vor, eine generell fixierte höhere Dosis von 750 mg Daptomycin täglich bei kritisch kranken, septischen Patienten anzuwenden.

FALCONE, M. et al.
Clin Infect Dis 2013; 57: 1568-1576

Daptomycin: Hochdosis-Therapie bei bakterieller Linksherzendokarditis

Die infektiöse bakterielle Endokarditis des linken Herzens ist charakterisiert durch eine ausgeprägte Morbidität und hohe Letalität. Die führenden Erreger bei dieser bakteriellen Infektion sind *S. aureus*, einschließlich MRSA, Streptokokken und Enterokokken. Die Resistenz einiger dieser Erreger, wie z. B. MRSA oder Enterokokken, stellen therapeutische Herausforderungen dar. Relativ neue Antibiotika, wie das 2006 zugelassene Daptomycin (CUBICIN), sind daher als Erweiterung des Therapie-Spektrums begrüßenswert. Daptomycin war zunächst nur zugelassen für die Behandlung der Bakteriämie und der Rechtsherzendokarditis, verursacht durch *S. aureus*.

In der vorliegenden Studie der International Collaboration Endokarditis (ICE) wurden seit 2008 bis zum Jahr 2010 insgesamt 1.112 gesicherte bakterielle Endokarditis-Fälle weltweit prospektiv gesammelt und hinsichtlich zahlreicher Parameter analysiert. In der gesamten Patientenkohorte wurden letztlich 29 Patienten mit gesicherter Linksherzendokarditis mit Daptomycin behandelt und 149 erhielten im Vergleich eine sogenannte Standardtherapie. Diese bestand bei Methicillin-sensiblen *S. aureus*-Stämmen in der Gabe eines Antistaphylokokken-Penicillins sowie Vancomycin (VANCOMYCIN u. a.) für MRSA-Infektionen, Ampicillin (diverse Präparate) plus einem Aminoglykosid-Antibiotikum für Ampicillin-sensible *E. faecalis*-Stämme und Van-

comycin plus einem Aminoglykosid gegen Ampicillin-resistente *E. faecalis*. 12 der 29 Patienten unter einer Daptomycin-Therapie hatten eine *S. aureus*-Infektion, von denen sieben MRSA-Stämme waren (58%). In der Vergleichsgruppe der 74 Patienten mit einer Staphylokokken-Infektion wurden bei 24% MRSA nachgewiesen. 40 Patienten der gesamten Patientengruppe hatten Endokarditiden durch koagulasenegative Staphylokokken, von denen acht (20%) mit Daptomycin behandelt wurden. Über die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen hatten eine Infektion an einer prothetischen Herzklappe. 52 Patienten insgesamt hatten eine *E. faecalis*-Endokarditis, davon erhielten neun Patienten Daptomycin. Die Daptomycin-Dosis lag im Median bei 9,2 mg/kg und wurde über eine mediane Dauer von 39 Tagen verabreicht. Die Substanz wurde als Zweitlinientherapie bei 19 der 29 Patienten (67,9%) eingesetzt, nachdem bei sechs Patienten die vorangegangene Therapie nicht erfolgreich war und bei vier Patienten mit der Anfangstherapie schwere Unverträglichkeitsreaktionen aufgetreten waren; in neun Fällen wurde kein spezifischer Grund angegeben.

Daptomycin-Unverträglichkeitsreaktionen traten nur bei drei Patienten auf, die alle eine Dosierung von 8 mg/kg täglich und höher erhalten hatten. 52 der 177 Patienten verstarben im Krankenhaus, wobei sich bei den Behandlungsgruppen kein Unterschied zeigte. In der Multivariananalyse wurden als Risikofaktoren für einen letalen Verlauf ein Alter über 60 Jahre, eine mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz und die Notwendigkeit für einen chirurgischen Klappenersatz herausgearbeitet. Von Bedeutung war, dass in der Daptomycin-Gruppe die mediane Zeit bis zum Verschwinden der Bakteriämie nur einen Tag betrug, während sie in der Kontrollgruppe mit der antibiotischen Standardbehandlung im Median bei fünf Tagen lag.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Dieses ist die erste vergleichende Studie mit größeren Patientenzahlen, die eine wirksame Behandlung mit Daptomycin (CUBICIN u. a.) in höherer Dosis von 9 mg/kg täglich bei der Linksherzendokarditis, verursacht durch *S. aureus*, koagulasenegative Staphylokokken und *E. faecalis*, belegt. Nur bei sehr wenigen Patienten mit hohen Dosierungen waren die typischen Unverträglichkeitsreaktionen (CPK-Erhöhungen, ZNS-Reaktionen) nachzuweisen. Vor einer allgemeinen Empfehlung zur Therapie der Linksherzendokarditis mit diesem Antibiotikum sollten weitere Studien vorgelegt werden.

CARUGATI, M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013;
57:6213-6222

Endokarditis

Enterokokken - Endokarditis

Unter den Erregern der bakteriellen Endokarditis stehen Enterokokken zumeist an dritter Stelle hinter Staphylokokken und Streptokokken. In einer internationalen Kohortenstudie zwischen Juni 2000 und September 2006 wurden insgesamt 4.794 Patienten mit einer gesicherten bakteriellen Endokarditis aus 64 Zentren in 28 Ländern weltweit eingeschlossen. Als diagnostische Kriterien dienten für diese Studie die sogenannten modifizierten Duke-Kriterien. Als Enterokokken wurden alle Erreger definiert, die als *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. avium*, *E. casseliflavus* oder *E. gallinarum* identifiziert wurden. Insgesamt konnten 500 Enterokokken, davon 453 *E. faecalis* und 19 *E. faecium* nachgewiesen werden. Im Vergleich hierzu fanden sich 823 orale Streptokokken und 293 sogenannte Gruppe B-Streptokokken. Das mittlere Patientenalter betrug 65 Jahre und 72,5% waren Männer. Bei knapp 37% der Patienten betrug die Dauer von den ersten Symptomen bis zur Krankenhausweisung mehr als einen Monat, 22,4% litten an einem Diabetes mellitus und in 70% der Fälle wurde die Infektion im ambulanten Bereich erworben. In 66,4% manifestierte sich die Endokarditis an einer normalen Klappe, in 29,1% an einer Klappenprothese. Mit 80,3% war vorwiegend die Mitralklappe befallen. Ein chirurgischer Eingriff innerhalb von 60 Tagen nach Diagnosestellung erfolgte bei 42% (Klappenersatz). Die Ein-Jahres-Letalität betrug 28,9%, wobei sich als signifikante Risikofaktoren eine Herzinsuffizienz, ein Schlaganfall und ein hohes Alter herausstellten.

Eine Resistenz gegenüber Ampicillin (diverse Generika) lag bei 18 Stämmen vor, gegenüber Vancomycin (diverse Generika) konnte eine Resistenz bei 12 Stämmen nachgewiesen werden. Sieben der Vancomycin-resistenten Stämme wurden bei nosokomial erworbener Endokarditis isoliert. Eine höhergradige Resistenz gegenüber Aminoglykosiden wurde bei 38% der untersuchten Stämme beobachtet. Die Ein-Jahres-Letalität war bei Infektionen mit Vancomycin-resistenten Stämmen signifikant höher im Vergleich zu den Vancomycin-sensiblen Infektionen; Patienten, die mit einer Aminoglykosid-enthaltenen Kombination behandelt worden waren, hatten eine signifikant niedrigere Ein-Jahres-Letalität im Vergleich zu den Patienten ohne eine Aminoglykosid-Behandlung. Ein chirurgischer Klappenersatz war nicht mit einer erniedrigten Letalität nach einem Jahr korreliert.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Enterokokken sind nach Staphylokokken und Streptokokken die dritthäufigsten Erreger der bakteriellen Endokarditis. Die Letalität der Enterokokken-Endokarditis ist mit knapp 29% hoch und liegt deutlich über den Letalitätsraten von Infektionen durch orale Streptokokken und Gruppe B-Streptokokken. Eine Kombinationstherapie mit Einschluss von Aminoglykosiden hatte einen günstigen Einfluss auf das Therapie-Ergebnis.

CHIROUZE, C. et al.
Clin Microbiol Infect 2013; 19:1140-1147

Ceftarolin

Ceftarolin: PK/PD-Analysen bei ambulant erworbenen Pneumonien

Frühzeitige Analysen der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik von neuen Antibiotika bei unterschiedlichen Indikationen unterstützen die Wahl einer optimalen Dosierung. Auch bei dem neueren Cephalosporin Ceftarolin (ZINFORO) wurden derartige pharmakokinetische Berechnungen vorgenommen, bevor die ersten klinischen Studien mit den Indikationen akute bakterielle Haut- und Hautweichteilinfektionen sowie ambulant erworbene Pneumonien durchgeführt wurden. Für Betalaktamantibiotika wird generell angestrebt, dass sich die proteinfreien Serumkonzentrationen für einen Zeitraum von 40–60% des täglichen Dosierungszeitraums oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der jeweiligen Erreger bewegen. In der Phase-III-Studie zur Ceftarolin-Therapie im Vergleich zu der Standardtherapie bei ambulant erworbener Pneumonie wurde die Substanz zweimal täglich zu jeweils 600 mg über eine Stunde infundiert. Eine Subgruppe dieser Patienten nahm an der Pharmakokinetik-Studie teil, bei der am Tag drei der Behandlung mehrere Blutentnahmen, beginnend 15 Minuten vor der nächsten Infusion, fünf Minuten nach Abschluss der Infusion und dann mehrfach zwischen ein und acht Stunden vorgenommen wurden. Bei 28 Patienten konnten die notwendigen Blutkonzentrationen für die pharmakokinetischen Berechnungen gemessen werden. In einem Populationsmodell wurden auch die weiteren mikrobiologisch erfassten Patienten (124) mit ihren Daten (Alter, Kreatinin-Clearance, Körpergewicht) in die Analysen eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 59 Jahre, die Kreatinin-Clearance im Median 69 ml/min pro 1,73 m² und das mediane Körpergewicht betrug 70 kg. 59,7% der

Patienten wiesen eine PORT-Risiko-Klasse von III und 40,3% von IV auf. 35 Patienten hatten eine Infektion durch *S. pneumoniae*. Ein klinischer Erfolg konnte bei 84,7% und ein mikrobiologisch gutes Resultat bei 86,3% der Patienten beobachtet werden. Die pharmakodynamischen Berechnungen zeigten, dass sich bei 98,4% der Patienten die Serumkonzentrationen länger als 63,3% des Dosierungsintervalls oberhalb der jeweiligen minimalen Hemmkonzentrationen der nachgewiesenen Erreger bewegten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie gemessenen Serumkonzentrationen der Phase-III-Studie zu Ceftarolin (ZINFORO) ergaben ein günstiges pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil der empfohlenen und zugelassenen Dosierung dieses neueren Cephalosporin-Derivates von zweimal 600 mg alle 12 Stunden in einer 60-minütigen Infusion. Über 98% der Patienten wiesen mit dieser Dosierung proteinfreie Serumkonzentrationen oberhalb der mittleren bakteriellen Hemmwerte auf, die mehr als 63% des täglichen Dosierungsintervalls umfassten.

BHAUNANI, S.M. et al.
Antimicrob Agents Chemother 2013;
57:6348-6350

Epidemiologie

Antibiotikaverbrauch in deutschen Krankenhäusern

Angesichts der zunehmenden bakteriellen Resistenzproblematik sind epidemiologische Daten zum Antibiotikaverbrauch von besonderer Bedeutung. Im Rahmen einer paneuropäischen Erfassungsstudie des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) wurden in Deutschland 132 Krankenhäuser zwischen September und Oktober 2011 zur Mitarbeit gewonnen, um den Antibiotikaverbrauch an einem Tag in der jeweiligen Klinik zu erfassen. Insgesamt 41.539 Patienten lagen zum Erfassungstag in diesen 132 Krankenhäusern und die Prävalenz einer Antibiotikabehandlung wurde mit 25,5% berechnet; dieses bedeutete, dass 25,5% der Patienten am Erfassungstag mindestens ein Antibiotikum erhalten hatten. In der Mehrzahl der Krankenhäuser bewegte sich diese Prävalenz zwischen 20 und 35%, wobei auf den Intensivstationen ein höherer Wert mit 50,5% erfasst wurde im Vergleich zu 25,2% auf allen Stationen außerhalb der Intensivmedizin. Chirurgische Abteilungen hatten den höchsten Antibiotikaverbrauch mit ei-

ner Antibiotikaprävalenz von 29,8%, gefolgt von der Inneren Medizin mit 28,1% und zwei pädiatrischen Abteilungen mit 3,9%. Bei 70% der Patienten wurden die Antibiotika zur Infektionsbehandlung eingesetzt, davon in 44,3% bei ambulant erworbenen Infektionen und in 18,3% gegen krankenhauserworbene Infektionen. 30% der Patienten wurden Antibiotika zur Prophylaxe verordnet, wobei 70% dieser Patientengruppe die Antibiotika für mehr als einen Tag erhielten. Eine Dokumentation über die Indikation der antibiotischen Therapie war in den Krankenunterlagen nur in 73% zu finden. Die häufigsten Antibiotika-Gruppen waren Zweit-Generations-Cephalosporine (14,6%), Fluorchinolone (14%), Penicilline mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (12,6%) und Dritt-Generations-Cephalosporine (10,6%). Unter den Einzelantibiotika waren die häufigsten Substanzen Cefuroxim (ELOBACT u. a.) in 14,3%, gefolgt von Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.) mit 9,8%, Ceftriaxon (ROCEPHIN u. a.) mit 7,5%, Metronidazol (CLONT u. a.) mit 5,3%, Ampicillin mit Beta-Laktamase-Inhibitoren (UNACID u. a.) mit 4,9% und Piperacillin mit einem Enzym-Inhibitor (TAZOBAC u. a.) mit 4,1%.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Studie haben mehrere Ansatzmöglichkeiten für Verbesserungen in der Antibiotika-Therapie identifiziert, z. B. eine Verkürzung der prophylaktischen Gabe von Antibiotika, die Minimierung des Gebrauchs von Breitspektrum-Antibiotika und eine strengere Dokumentation des Antibiotika-Einsatzes. Von besonderer Bedeutung ist auch der deutliche Anstieg der Antibiotika-Prävalenz auf 25,5% im Jahre 2011 im Vergleich zu einer ähnlichen Studie in Deutschland von 1994 mit einer damalen Prävalenz von 17,7%.

HANSEN, S. et al.
J Antimicrob Chemother 2013;
68:2934-2939

Mittel der Wahl

Antibiotika-induzierte Diarrhöen – Probiotika wirksam?

Antibiotika-assoziierte Diarrhöen treten vorwiegend bei älteren Patienten mit einem Lebensalter über 65 Jahre auf, insbesondere bei Exposition im Krankenhaus gegenüber Breitspektrumantibiotika. Das Risiko für derartige Durchfälle steigt mit der Dauer der antibiotischen Behandlung an und kann bis zu 12 Wochen nach Abschluss der Antibiotikagabe beobachtet werden. Die

Häufigkeit des Auftretens der Diarrhöen variiert bezüglich der Antibiotikaklassen, so werden diese in zwei bis zwanzig Prozent unter Cephalosporinen, Fluorchinolonen, Makroliden und Tetracyclinen beschrieben, in fünf bis zehn Prozent unter Ampicillin (diverse Generika) und am häufigsten mit 10 bis 25 Prozent während oder nach einer Behandlung mit Co-Amoxiclav (AUGMENTAN u. a.). Zusätzliche Risikofaktoren sind verlängerter Krankenhausaufenthalt, Einnahme von Protonenpumpenhemmern, Gebrauch einer Magensonde, vorangegangene Krankenhausaufenthalte sowie auch gastrointestinale chirurgische Eingriffe. Der vorwiegende Mechanismus, der für die Entwicklung von Antibiotika-assoziierten Diarrhöen verantwortlich gemacht wird, besteht in der Veränderung und Schädigung der normalen Darmflora mit nachfolgenden Störungen des Metabolismus von Kohlehydraten, Fettsäuren sowie Gallensäuren. In 15 bis 39% der Fälle von Antibiotika-assoziierten Diarrhöen wurden in den letzten Jahren Clostridium difficile-Infektionen mit pseudomembranöser Colitis, toxischem Megakolon und auch letalen Verläufen beobachtet.

In einer umfangreichen placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde erneut diesem Problem in Großbritannien nachgegangen. Von besonderem Interesse war die Fragestellung, inwieweit probiotische bakterielle Präparationen einen präventiven Effekt ausüben können. Im Zeitraum zwischen Dezember 2008 und Februar 2012 wurden in drei Krankenhäusern in Wales und zwei Hospitälern in Nordostengland insgesamt 17.420 Patienten untersucht, von denen letztlich 2.941 in die Studie aufgenommen wurden. Diese Patienten waren alle über 65 Jahre (mittleres Lebensalter 77 Jahre) und wurden innerhalb der ersten sieben Tage einer Antibiotika-Therapie parallel entweder mit einem Probiotikum, bestehend aus 6×10^{10} Bakterien aus zwei Spezies von Lactobacillus acidophilus und zwei Spezies von Bifidobacterium bifidum (1.470 Patienten), behandelt oder sie erhielten eine identische Placebokapsel (1.471 Patienten) über 21 Tage. Endpunkte der Studie waren die Entwicklung von Diarrhöen (definiert als drei oder mehr dünne Stühle pro Tag) und/oder einer mikrobiologisch gesicherten C. difficile-Infektion in einem Zeitraum von 12 Wochen nach Beginn der Antibiotikaeinnahme. Die Indikationen zur antibiotischen Behandlung waren vorwiegend respiratorische und mediastinale Infektionen. Am häufigsten wurden Penicillin-Derivate (71,6%), Cephalosporine (24,4%), Makrolidantibiotika (16,9%), Tetracycline (14,4%) sowie Cotrimoxazol (diverse Präparate) oder Trimethoprim (diverse Generika) (15,5%) verordnet. Über 50% der Patienten erhielten antibiotische Kombinationen; immerhin

34,3% der Patienten wurden über 14 Tage behandelt.

Die Resultate der Studie ergaben keine Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit Probiotika und der mit Placebo. Eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö trat in 10,8% in der Verum-Gruppe auf im Vergleich zu 10,4% in der Placebogruppe. Risikofaktoren in dieser Studie hinsichtlich der Entwicklung einer Antibiotika-induzierten Diarrhö waren die Dauer der antibiotischen Behandlung, eine gleichzeitige Antazida-Therapie und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Hinsichtlich dieser Parameter bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Eine Clostridium difficile-induzierte Diarrhö wurde in dieser Studie nur selten beobachtet, 0,8% unter Probiotika und 1,2% unter Placebo, was sich statistisch nicht signifikant unterschied. 19,7% der Studienteilnehmer wiesen ernsthafte Unverträglichkeiten auf, die sich jedoch in ihren Lokalisationen und Symptomen zwischen den beiden Gruppen nicht unterschieden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Gabe einer hochdosierten Präparation aus Laktobazillen und Bifidobakterien hatte keinen Effekt auf die Frequenz einer Antibiotika-induzierten Diarrhö bei hospitalisierten älteren Patienten. Diese Studie umfasste im Vergleich zu früheren Protokollen mit Abstand die größte Patientenzahl von fast 3.000 Patienten und bestätigte nicht die Wirksamkeit von Probiotika bei dieser Indikation, wie sie in früheren Studien beschrieben worden war.

ALLEN, S. J. et al.
Lancet 2013; 382:1249-1257

Resistenz

Resistenz bei Cholangitis-Erregern

Die Gallenwege sind physiologischer Weise nicht mikrobiell besiedelt. Zur Sterilität tragen der kontinuierliche Gallenfluss, die antibakterielle Aktivität der Gallensäuren und immunologische Abwehrmechanismen bei. Eine mikrobiologische Kolonisation der Gallenwege wird vor allem bei einer Obstruktion mit Reduktion des Gallenflusses beobachtet. Eine daraus resultierende akute Cholangitis kann klinisch relativ leicht mit Fieber, Bauchschmerzen und Ikterus verlaufen oder es kommt zu einem schweren Verlauf bis hin zu einem lebensbedrohlichen septischen Schock. Eine rechtzeitige Reduktion des Druckes in den Gallenwegen - entwe-

der endoskopisch oder perkutan-transhepatisch - zusammen mit einer kalkulierten antibiotischen Therapie sind die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung. Da es unter den häufigen Erregern einer Cholangitis, wie zum Beispiel *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., sowie *Proteus* spp. und *Enterobacter* spp. in den vergangenen Jahren einen deutlichen Anstieg der Resistenzhäufigkeit gegeben hat, wird die Auswahl der geeigneten Antibiotika immer schwieriger. Für den Beginn einer empirischen Therapie ist die Kenntnis der Risikofaktoren, die eine Resistenzentwicklung der Erreger fördern, daher von erheblicher Bedeutung.

In München wurden solche Faktoren bei einer Gruppe von insgesamt 276 überwiegend männlichen Patienten in einem Lebensalter zwischen 29 und 93 Jahren retrospektiv untersucht. Das Lebensalter, Geschlecht oder die Art der invasiven Maßnahme standen nicht signifikant in Beziehung zu der Resistenz der Erreger. Dagegen stellt offenbar die Einlage eines Stents einen wesentlichen Risikofaktor dar. Das Risiko für einen Erreger mit Resistenz gegen Ceftriaxon (ROCEPHIN u.a.) war zum Beispiel vierfach höher als bei Patienten, die keinen Stent erhalten hatten. Auch Chinolon-empfindliche Enterobacteriaceae wurden bei Stentpatienten deutlich seltener isoliert (77% vs. 93%, $p < 0,001$), als bei denen, die nicht entsprechend behandelt worden waren.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine vorausgegangene Stentbehandlung ist bei Patienten mit akuter Cholangitis ein wichtiger Hinweis für ein erhöhtes Risiko für Antibiotika-resistente Erreger.

SCHNEIDER, J. et al.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:519-525

Unverträglichkeitsreaktionen

Hypo- und Hyperglykämien bei Diabetikern unter Fluorchinolonen

Fluorchinolone werden weltweit vermehrt bei Infektionen der Atem- und Harnwege eingesetzt. Damit werden auch die möglichen Unverträglichkeitsreaktionen, wie Sehnenrupturen, QT-Intervallverlängerungen und dysglykämische Reaktionen häufiger beobachtet. In einer sehr umfangreichen Studie des nationalen Krankenversicherungssystems in Taiwan wurden insgesamt 1,175 Millionen Patienten identifiziert,

die zwischen Januar 2006 und November 2007 mit Antibiotika behandelt worden waren. Aus dieser umfangreichen Kohorte wurden 12.564 diabetische Patienten mit einer Ciprofloxacin (CIPROBAY u. a.)-Therapie, 4.221 mit einer Moxifloxacin (AVALOX)-, 11.766 Patienten mit einer Levofloxacin (TAVANIC u. a.)-, 20.317 Patienten mit einer Cephalosporin- sowie 29.565 Patienten mit einer Makrolid-Behandlung in die Endauswertung der Studie aufgenommen.

Der Vergleich der einzelnen Gruppen ergab, dass die Patienten mit einer Fluorchinolon-Behandlung mehr kardiovaskuläre Grunderkrankungen sowie auch mehr Retinopathien, Neuropathien, chronische Nierenerkrankungen und Tumoren aufwiesen. Gleichfalls hatten die Patienten unter Fluorchinolonen einen höheren Gebrauch von Insulin, Beta-Blockern und Glukokortikoiden. Die Behandlungsdauer mit den Antibiotika war am kürzesten in der Cephalosporin-Gruppe mit im Mittel 5,87 Tagen und am längsten in der Makrolid-Gruppe mit 10,6 Tagen. Insgesamt identifizierte die Studie 215 hyperglykämische Reaktionen und 425 Hypoglykämien. Das absolute Risiko einer Hyperglykämie pro 1000 Personen lag mit 1,6 für die Makrolide am niedrigsten, gefolgt mit 2,1 für die Cephalosporine, 6,9 für Moxifloxacin, 3,9 für Levofloxacin und 4,0 für Ciprofloxacin. Das absolute Risiko für Hypoglykämien bewegte sich pro 1000 Personen bei 3,7 für Makrolide, 3,2 für Cephalosporine, 10,0 für Moxifloxacin, 9,3 für Levofloxacin und 7,9 für Ciprofloxacin. Die mittlere Dauer von der ersten Einnahme der Antibiotika bis zu den ersten hyperglykämischen Reaktionen lag zwischen vier und acht Tagen und zwischen sechs und neun Tagen für Hypoglykämien. Die adjustierte Odds-Ratio (OR) im Vergleich zu Makrolid-Antibiotika wurde für Hyperglykämien mit 1,36 für die Cephalosporine, mit 2,48 für Moxifloxacin, mit 1,75 für Levofloxacin und mit 1,87 für Ciprofloxacin berechnet; für hypoglykämische Reaktionen lagen diese Werte bei 0,94 für Cephalosporine, 2,13 für Moxifloxacin, 1,79 für Levofloxacin und 1,46 für Ciprofloxacin.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In einer umfangreichen Kohortenstudie mit Einschluss von insgesamt 78.433 Diabetikern wurde in Taiwan für Fluorchinolone im Vergleich zu Makroliden und Cephalosporinen ein erhöhtes Risiko für sowohl hypo- als auch hyperglykämische Reaktionen ermittelt. Auf dieses erhöhte Risiko sollte bei der Behandlung von diabetischen Patienten mit Fluorchinolonen vermehrt geachtet werden.

CHOU, H.-W. et al
Clin Infect Dis 2013; 57:971-980

Linezolid-induzierte Thrombozytopenie häufiger bei niereninsuffizienten Patienten

Linezolid (ZYVOXID) hat sich seit seiner Einführung im Jahr 2001 (vgl. www.zct-berlin.de, Heft 6/2001) als ein wirksames und verträgliches Arzneimittel bei Infektionen durch grampositive Bakterien, einschließlich MRSA (Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*) bewährt. Da es Blutbildveränderungen verursachen kann, sind entsprechende Kontrollen notwendig. Laut Fachinfo ZYVOXID sollte ein großes Blutbild (einschließlich Bestimmung der Hämoglobinwerte, Thrombozyten, der Gesamt-Leukozytenzahl und des Leukozyten-Differenzialblutbilds) wöchentlich bei Patienten unter der Therapie mit Linezolid unabhängig von den Ausgangswerten des Blutbilds bestimmt werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann eine Thrombozytopenie häufiger auftreten. Zu dieser Problematik liegt eine aktuelle Publikation aus Tokio, Japan, vor. Bei 30 Patienten, davon 14 mit einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min, wurden Plasmakonzentrationen des Oxazolidinons bestimmt und mit hämatologischen Veränderungen in Beziehung gesetzt. Alle Patienten erhielten zweimal täglich 600 mg Linezolid, entweder oral oder intravenös. Bezogen auf das Körpergewicht lag die zweimal tägliche Dosierung zwischen 9,4 und 12,9 mg/kg (Median: 10,9 mg/kg). Die Therapie war bei jedem zweiten Patienten wegen einer septikämischen Komplikation im Zusammenhang mit intravaskulärem Fremdmaterial erforderlich, bei zehn Patienten lagen postoperative infektiöse Komplikationen vor. Das Arzneimittel wurde maximal 17 Tage lang gegeben (Median: 12 Tage). Eine Thrombozytopenie war definiert als ein Rückgang der Thrombozyten auf weniger als 75% des Ausgangswertes, als Anämie wurde eine Reduktion des Hämoglobins um mindestens 2 g/dl angesehen.

Obwohl Linezolid nur zu einem Anteil von ca. 30% unverändert renal eliminiert wird, lagen die Talkonzentrationen bei Patienten mit Niereninsuffizienz deutlich höher als bei Nierengesunden (14,7 mg/l vs. 4,8 mg/l). Thrombozytopenien wurden bei 17 der 30 Patienten und damit überraschend häufig festgestellt. Sie waren signifikant häufiger bei Patienten mit Talkonzentrationen von $> 7,5$ mg/l und bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Die Zeitdauer bis zur Entwicklung einer Thrombozytopenie betrug 11 Tage (Medianwert). Unklar ist bisher, ob die bei Niereninsuffizienz auftretende, deutliche Kumulation der beiden Hauptmetabolite von Linezolid ursächlich an den hämatologischen Veränderungen beteiligt ist.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Hohe Talspiegel von Linezolid (ZYVOXID) und renale Insuffizienz ($CL_{CR} < 60$ ml/min) erhöhen das Risiko für eine Thrombozytopenie bei der Behandlung mit diesem Oxazolidinon signifikant.

NUKUI, Y. et al.

J Antimicrob Chemother 2013; 68:2128-2133

Komedikation von Statinen und Makrolidantibiotika: Interaktionen beachten

Koenzym-A-Reduktase-Inhibitoren (Statine) sind heute weit verbreitete Therapeutika bei Hyperlipoproteinämien und in der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen. Drei der führenden Statine Atorvastatin (diverse Generika), Simvastatin (diverse Generika) und Lovastatin (diverse Generika) werden durch das Cytochrom P450-Isoenzym 3A4 metabolisiert. Die Makrolidantibiotika Clarithromycin (KLACID u. a.) sowie Erythromycin (diverse Generika) wirken als CYP3A4-Inhibitoren, so dass hieraus ein Anstieg der Statin-Blutkonzentrationen resultieren könnte. In einer großen umfangreichen kanadischen Studie in Ontario wurde im Zeitraum zwischen 2003 und 2010 bei insgesamt mehr als 720.000 Patienten mit kontinuierlichen Statin-Verschreibungen analysiert, inwieweit eine zusätzliche Makrolid-Therapie mit vermehrten Unverträglichkeitsreaktionen verbunden war. Als Kontroll-Makrolid diente das Azithromycin (ZITHROMAX u. a.), welches keine inhibitorische Wirkung auf CYP3A4 ausübt. Es wurden nur Patienten im Lebensalter über 65 Jahre in die Studie eingeschlossen, von denen 72.591 Clarithromycin zusammen mit dem Statin erhalten hatten oder 3.267 Patienten mit einer gleichzeitigen Erythromycin-Therapie im Vergleich zu 68.478 Patienten mit einer Azithromycin-Behandlung. Das mittlere Lebensalter in den beiden analysierten Gruppen betrug 74 Jahre und 53% waren in beiden Gruppen Frauen. Die mediane Dosierung für Clarithromycin und Erythromycin betrug 1.000 mg täglich und 300 mg für Azithromycin; die mediane Behandlungsdauer lag bei zehn Tagen für die Clarithromycin-Gruppe und bei fünf Tagen für Azithromycin. Das am häufigsten verschriebene Statin-Derivat war Atorvastatin mit 72,5% bzw. 73,2% gefolgt von Simvastatin mit 24,3% bzw. 23,9%. Bei den Resultaten zeigte sich, dass eine Komedikation von Clarithromycin oder Erythromycin mit einem der Statin-Derivate assoziiert war mit einem signifikant höheren Risiko hinsichtlich einer Hospitalisierung wegen einer Rhabdomyolyse (RR: 2,17 – 95% CI, 1,04 – 4,53) sowie auch hinsichtlich der

Entwicklung eines akuten Nierenversagens (RR: 1,78; CI, 1,49 – 2,14). Auch das Risiko für eine vermehrte 30-Tage-Letalität war unter einer Therapie mit Clarithromycin oder Erythromycin im Vergleich zu Azithromycin signifikant erhöht (RR: 1,56; CI, 1,36 – 1,80).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Komedikation von Clarithromycin (KLACID u. a.) oder Erythromycin (diverse Generika) mit CYP3A4 metabolisierten Statin-Derivaten, wie Atorvasta-

tin, Simvastatin oder Lovastatin, erhöhen das Risiko für schwere Unverträglichkeitsreaktionen wie Rhabdomyolyse und/oder akuter Niereninsuffizienz bei älteren Patienten. Dieses sollte bei der Verschreibung von Makrolidantibiotika unbedingt berücksichtigt werden.

PATEL, A. M. et al.

Ann Intern Med 2013; 158: 869-876

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, München, Prof. Dr. M. Kresken, Bonn, Frau Nadja Engelhardt (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.

Abonnement-Bestellschein

Als Abonnent erhalten Sie sechs ZCT-Ausgaben zum jährlichen Bezugspreis von

- 36,- Euro
- 66,- Euro für Mehrfachleser
- 33,- Euro für die PDF-Datei der Zeitschrift per E-Mail
- 27,- Euro ermäßigt für Studenten und Pensionäre
- 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 E-Mail an redaktion@zct-berlin.de oder per Fax an 030-312 47 42

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