

INFEKTIONSTHERAPIE

Informationen für Ärzte und Apotheker zur rationalen Infektionstherapie

MÄRZ - APRIL 2016 - 37. JAHRGANG

Übersicht

Antimykotika zur systemischen Therapie

Die häufigsten Erreger systemischer Pilzkrankungen sind *Candida* spp. und *Aspergillus fumigatus*. Pilzinfektionen manifestieren sich überwiegend bei schwerkranken, oftmals immunsupprimierten Patienten und die Sterblichkeit ist nach wie vor hoch. Arzneimittel aus vier Klassen stehen heute zur Behandlung zur Verfügung. Die meisten Antimykotika gehören zu den Azolen oder Echinocandinen, daneben gibt es Amphotericin B (AMPHOTERICIN B INFUSION, AMBISOME u.a.) und Flucytosin (ANCOTIL), ein Pyrimidinanalog. Sie unterscheiden sich in ihrem Wirkungsmechanismus und in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Ähnlich wie bei den antibakteriell wirksamen Arzneimitteln, wurden auch für diese Wirkstoffe unterschiedliche pharmakologische Indices ermittelt, deren Kenntnis dazu beitragen kann, den therapeutischen Einsatz der Antimykotika zu optimieren.

Um zu ermitteln, welcher pharmakologische Index am ehesten für eine antimikrobiell wirksame Substanz zutrifft, werden primär Tierexperimente durchgeführt, wobei sowohl unterschiedliche Dosierungen als auch Zeitintervalle für die Verabreichung untersucht werden (*dose fractioning*). Die Wirkung der Polyene und Echinocandine korreliert in solchen Versuchen mit den Spitzenkonzentrationen („konzentrationsabhängig“, C_{max} / MHK), während die Zeitdauer der Exposition die typische Determinante für die Wirkung von Flucytosin ist („zeitabhängig“, $T > MHK$). Bei Untersuchung der Triazole konnte festgestellt werden, dass ihre Wirkung am ehesten durch den Index AUC / MHK bestimmt wird.^{1,2}

Einen Überblick über das Spektrum der wichtigsten Antimykotika gibt die Tabelle 1.

Inhalt

2-2016

Übersicht

- Antimykotika zur systemischen Therapie Seite 11-15

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (7)

- Multiresistente Erreger – adäquate Therapie Seite 13

Neueinführung

- Isavuconazol Seite 15-16

Intensivmedizin

- Hochdosis Colisit in bei Carbapenem-resistenten Erregern Seite 16-17
- Globale Inzidenz von Metallo-Betalaktamasen Seite 17
- Betalaktam-Dosierungen optimieren bei kritisch Kranken Seite 17-18
- Ampicillin plus Gentamicin sinnvoll bei Enterokokken-Sepsis? Seite 18

Impfungen

- Amerikanische Impfempfehlungen im Gegensatz zur Stiko Seite 18
- Pneumokokken-Vakzine frühzeitig verabreichen Seite 18-19
- Herpes zoster-Impfstoff – Wiederholungsimpfung sinnvoll? Seite 19

Verträglichkeit

- Hepatotoxizität von antimikrobiellen Substanzen Seite 19
- Kardiale Nebenwirkungen von Antibiotika überschätzt? Seite 19-20

Amphotericin B – seit 60 Jahren angewandt

Die am längsten bekannten Antimykotika sind die Polyene; bereits vor 60 Jahren wurde Amphotericin B als wichtiger Vertreter dieser Arzneimittelgruppe beschrieben.³ Über mehrere Jahrzehnte war es trotz der schlechten Verträglichkeit das vorherrschende Antimykotikum zur Behandlung systemischer, lebensbedrohlicher Infektionen durch *Candida*-Spezies, *Aspergillus fumigatus* oder anderer Pilzarten. Das Spektrum ist sehr breit und erstaunlicher Weise sind resistente Stämme auch heute noch selten. In der Tabelle 1 wird das Aktivitätsspektrum von Amphotericin B im Vergleich zu den anderen Antimykotika zusammengefasst.⁴

Eine Therapie mit Amphotericin B kann zu akutem Nierenversagen führen, vor allem bei renaler Vorschädigung oder gleichzeitiger Verabreichung anderer nephrotoxischer Arzneimittel. Verschiedene Maßnahmen sind versucht worden, um die Verträglichkeit zu verbessern. Durch eine ausreichende Hydrierung und die Infusion physiologischer Kochsalzlösungen wird zum Beispiel die Toxizität reduziert. Bei kontinuierlicher Infusion sind zwar toxische Reaktionen weniger ausgeprägt, aber unter pharmakodynamischen Aspekten ist eher die rasche Infusion sinnvoll. Drei Lipidformulierungen von Amphotericin B sind entwickelt worden, die weniger toxisch sind als die konventionelle Desoxycholat-Zubereitung, dazu gehören die liposomale Zubereitung (AMBISOME) und die Lipid-Kom-