

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“, $T > \text{MHK}$). 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-

TABELLE 1 Wirkungsspektren der Antimykotika (mod. nach Chandrasekar et al., 2011)⁴

	POLYENE	AZOLE					ECHINOCANDINE		
	Amphotericin B (AMPHOTERICIN, AMBISOME)	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
HEFEN	DIFLUCAN	SEMPERA	VFEND	NOXAFIL	CRESEMBA	CANCIDAS	MYCAMINE	ECALTA	
	5/1990*	4/1991*	5/2002*	1/2006*	2/2016*	1/2002*	2/2009*	6/2007*	
C. albicans	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität
C. tropicalis	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität
C. parapsilosis	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität
C. krusei	hohe Aktivität	schwache oder variable Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität
C. glabrata	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität
C. neoformans	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität
SCHIMMELPILZE									
A. fumigatus	hohe Aktivität	schwache oder variable Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität
Zygomyceten	hohe Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität
Fusarium spp.	hohe Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität
Scedosporium spp	hohe Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	schwache oder variable Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität	hohe Aktivität

hohe Aktivität schwache oder variable Aktivität

*Heftnummer und Jahrgang der Zeitschrift für Infektionstherapie, in der das Arzneimittel beschrieben wurde (www.infektio.de, Neueinführungen / Kurzbeschreibungen).

plex-Variante (ABELCET). Die Behandlung mit dem Antimykotikum sollte mit einer Dosierung von 0,5 bis 1,5 mg/kg begonnen werden, die früher häufig gegebene „Testdosis“ wird heute nicht mehr empfohlen. Die Lipid-Komplex-Zubereitung und das liposomale Amphotericin B können höher dosiert werden (5 mg/kg).²

Flucytosin – nur in Kombination mit anderen Antimykotika

Die Bedeutung von Flucytosin (ANCOTIL) hat in den vergangenen Jahren deutlich abgenommen. Es wird in der Pilzelle durch Desaminierung in Fluoruracil umgewandelt, welches in Form der entsprechenden Nukleotide die Nukleinsäurefunktion stört. Problematisch ist vor allem die weit verbreitete Resistenz. Bis zu 20% der *Candida albicans*-Stämme sind primär resistent. Blutbildungsstörungen gehören zu den wichtigsten Nebenwirkungen, hierzu trägt vor allem das Fluoruracil bei. Flucytosin wird zurzeit noch in Kombination mit Amphotericin B bei Kryptokokkenmeningoenzephalitis angewandt.²

Azole – die größte Gruppe der Antimykotika

Die älteren Azolantimykotika waren Imidazol-Derivate, die heute zur systemischen Therapie angewandten Substanzen sind alle Triazole. Sie wirken antimykotisch durch Hemmung der Synthese des für Pilze essentiellen

Ergosterols, die über das Cytochrom CYP51A1 (Lanosterol-Demethylase) erfolgt. Alle Azole können ebenfalls diverse Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen in den Zellen des menschlichen Körpers hemmen - eine Ursache für zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig gegebenen Arzneistoffen. Die Hemmung der Ergosterolsynthese verleiht den Azolantimykotika ein breites Wirkungsspektrum, die MHK-Werte liegen meist im Bereich von < 0,5 bis 5 mg/l. Unterschiede in der Aktivität der einzelnen Derivate ergeben sich aus den individuellen physikochemischen Eigenschaften der Stoffe (Tabelle 1).

Die pharmakokinetischen Daten der Azole wurden in der Tabelle 2 (S.14) zusammengefasst.

Fluconazol (DIFLUCAN u.a.) ist als einziges Azol gut wasserlöslich, es kann oral und parenteral verabreicht werden und wird nur zu ca. 10% verstoffwechselt. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden. Obwohl es nicht metabolisiert wird, hemmt es die Cytochrome und kann zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln verursachen. Fluconazol eignet sich zur Behandlung von oberflächlichen und systemischen Mykosen, die durch Hefepilze (*Candida* und Kryptokokken) hervorgerufen werden, insbesondere oberflächliche Mykosen (wenn eine äußerliche Behandlung nicht wirksam ist) und Systemcandidosen wie z.B. Infektionen des Peritoneums, der Lunge und des Harntrakts.

Die anderen heute verfügbaren Triazole können im Gegensatz zu Fluconazol auch bei Aspergillus-Infektionen angewandt werden. Aufgrund ihrer Lipophilie müssen Itraconazol (SEMPERA ua.), Voriconazol (VFEND) und Posaconazol (NOXAFIL) durch Zusatz eines Cyclodextrins in Lösung gebracht werden, damit sie intravenös verabreicht werden können. Da der Hilfsstoff bei Niereninsuffizienz verzögert ausgeschieden wird, darf die intravenöse Therapie bei niereninsuffizienten Patienten ($Cl_{CR} < 30$ ml/min) nicht erfolgen. Das neuere Isavuconazol (CRESEMBA) liegt als wasserlösliches Prodrug vor (Isavuconazonium-Sulfat) und kommt daher ohne Hilfsstoffe aus (S. 5.15).

Itraconazol und Voriconazol werden in der Leber durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen metabolisiert. Bei hepatischer Insuffizienz ist eine Dosisanpassung dieser Triazole notwendig, bei Niereninsuffizienz kann die Dosierung der Tabletten unverändert bleiben. Posaconazol steht in Form einer Suspension oder als Tablette zur oralen Gabe zur Verfügung, sowie als Lösung zur Infusion. Im Gegensatz zu anderen Azolen wird Posaconazol nicht durch Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP) metabolisiert sondern glukuronidiert. Es wirkt trotzdem als Inhibitor des CYP3A4.

Die Verträglichkeit der Azole ist im Allgemeinen gut, dies gilt vor allem im Vergleich zu Amphotericin B. Leber-

Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (7)

Adäquate Antibiotikatherapie – multiresistente Erreger

Das Akronym ESKAPE wurde geschaffen, um auf eine Reihe von Erregern hinzuweisen, die besonders bei hospitalisierten Patienten schwere Infektionen verursachen, bei denen aber eine Antibiotikatherapie unter Umständen wegen bestehender Resistenzen unwirksam sein kann („escape“).¹ Es handelt sich hierbei um Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, Erreger aus der *Acinetobacter baumannii*-Gruppe sowie *Enterobacteriaceae* mit Bildung von β -Laktamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL) oder Carbapenemasen. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens ist bei Infektionen durch diese Erreger hoch.² Entscheidender Faktor für einen Therapieerfolg scheint der frühzeitige Einsatz einer wirksamen antibiotischen Therapie zu sein.³⁻⁸ Um eine unnötige Gabe von sehr breit wirkenden Antibiotika zu vermeiden, die wiederum das Resistenzgeschehen negativ beeinflussen können, wäre es für Kliniker bedeutsam, das individuelle Risiko für eine Infektion durch Keime der ESKAPE-Gruppe schon zu Beginn der Erkrankung zu kennen. Über die Erfassung verschiedener patientenbezogener Faktoren wird versucht, ein Risikoprofil für die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens eines resistenten Erregers zu erstellen. Für einzelne Mitglieder der ESKAPE-Gruppe existiert eine Reihe von Risikoscores, nicht aber ein Score für die gesamte Gruppe. Sensitivität und Spezifität dieser Scores sind in Abhängigkeit vom Erreger sehr unterschiedlich und liegen zwischen 44% und 86% bzw. 41% und 91%.⁹⁻¹⁴ Damit wird deutlich, dass die Erfassung unterschiedlicher Scores bei einem Patienten zeitaufwendig und im Einzelfall nicht wirklich hilfreich für eine klinische Entscheidung ist. Als Entscheidungskriterium für die Auswahl der Substanzen für eine adäquate antimikrobielle Therapie könnte auch der Zeitpunkt des Beginns einer Infektion im Krankenhaus sein („early-onset“ vs. „late-onset“). Nach den Ergebnissen einer klinischen Studie lässt sich jedoch der Zeitpunkt für eine Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten nicht bestimmen, d.h. die Auswahl an Antibiotika kann nicht an den Tag des Infektionsbeginns geknüpft werden. Eine kalkulierte Therapie auf der Basis von Überwachungskulturen mit Nachweis von potentiell pathogenen Mikroorganismen ist effektiver als eine kalkulierte Therapie auf der

Basis „early onset/late onset“-Beginn bei Patienten mit Pneumonie auf Intensivstationen.¹⁵

Ein weiterer Weg, die Initialtherapie zu verbessern, wäre der Einsatz einer schnellen mikrobiologischen Diagnostik. Hier stehen molekularbiologische Methoden im Vordergrund, beispielsweise in der Blutkulturdiagnostik. Was auf den ersten Blick als attraktive Alternative erscheint, ist bei näherer Betrachtung zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur in wenigen Zentren realisierbar. Die hierfür kommerziell verfügbaren Testmethoden besitzen sehr unterschiedliche Sensitivitäten bei meist ausreichender Spezifität; einige Methoden weisen nur eine relativ kleine Anzahl von Erregerspezies nach, andere Methoden sind dafür an einen hohen apparativen Aufwand gebunden. Zudem ist die Anzahl des Nachweises unterschiedlicher Resistenzmechanismen beschränkt auf VRE (*vanA/B*), MRSA (*mecA*) sowie *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase (*bla_{KPC}*).¹⁶ Darüber hinaus dürften die Kosten für diese Analytik bei routinemäßigem Einsatz für viele Kliniken prohibitiv sein. Eine Alternative besteht in der Wiederaufnahme der alten Idee, Überwachungskulturen beispielsweise bei Patienten auf Intensivstationen durchzuführen. So ist es bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und regelmäßigen Überwachungskulturen möglich, den Verbrauch an Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum signifikant zu reduzieren.¹⁷ Eine weitere Studie bei Patienten auf Intensivstationen zeigte, dass bei einem wöchentlichen Screening auf Erreger mit ESBL-Bildung der negative Voraussagewert bei über 99% lag, d.h. bei diesen Patienten kann auf die primäre Verordnung von Antibiotika mit breitem Spektrum verzichtet werden.¹⁸ Der konsequente Einsatz kulturbasierter Methoden zum Nachweis von Erregern aus der ESKAPE-Gruppe ermöglicht eine adäquate Patientenversorgung auch ohne den unkontrollierten Einsatz von Breitspektrumantibiotika. Dies stellt einen wesentlichen Beitrag zum Antibiotic Stewardship Programm einer Klinik dar.

Hinweis: Die in diesem Artikel zitierte Literatur wird in der Internetversion aufgeführt (www.infektio.de; Rubrik: „Aktuelle Epidemiologie und Diagnostik in der Mikrobiologie (7)“).

reaktionen können vorkommen, auch Hautveränderungen sind möglich. Vorübergehende Sehstörungen treten bei der Behandlung mit Voriconazol häufig auf. Die meisten Azole verursachen eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG, nur Isavuconazol verkürzt das QT-Intervall. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln müssen bei allen Azolen beachtet werden.

Echinocandine

Die Echinocandine Caspofungin (CANCIDAS), Anidulafungin (ECALTA) und Micafungin (MYCAMINE) hemmen die β -(1,3)-D-Glucan-Synthase und damit die Bildung von β -(1,3)-D-Glucan, einem essentiellen Bestandteil der Zellwand von Pilzzellen. Somit unterscheiden sie sich in ihrem Angriffsort grundsätzlich von

dem der Polyene und Azole. Echinocandine weisen *in vitro* ein breites antimykotisches Spektrum auf. Sie wirken gegen verschiedene Aspergillus- und *Candida*-Spezies, wobei auch Azol-resistente und Amphotericin-resistente Aspergillus-Stämme erfasst werden. Die minimalen Hemmkonzentrationen für *Candida albicans* und einige andere *Candida* Spezies liegen im Bereich von 0,015 bis 0,5 mg/l, bei zwei- bis vierfach höheren Konzentrationen besteht ein fungizider Effekt. Bei Aspergillus-Arten lässt sich ein fungizider Effekt nicht nachweisen.²

Einen Überblick über die pharmakokinetischen Eigenschaften der Echinocandine gibt die Tabelle 3. Sie sind oral nicht bioverfügbar und müssen intravenös verabreicht werden, Unterschiede bestehen vor allem hinsichtlich der Proteinbindung

und der Elimination. Eine Dosisanpassung der Echinocandine bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich.⁵

Die Echinocandine sind zur Behandlung der invasiven Candidiasis zugelassen. Caspofungin ist auch indiziert bei Patienten mit Aspergillose, die auf Therapien mit Amphotericin B und/oder Itraconazol nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Darüber hinaus kann es angewandt werden zur empirischen Therapie bei Verdacht auf Infektionen durch Pilze (wie *Candida* oder *Aspergillus*) bei Patienten mit Fieber und Neutropenie.

Auch Echinocandine sind deutlich besser verträglich als Amphotericin B. Im Vergleich zu den Azolen verursachen sie deutlich seltener Wechselwirkungen mit

TABELLE 2 Pharmakokinetik der Azol-Antimykotika

	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol
Dosis (pro Tag)	6 - 12 mg/kg	2 x 200 mg	2 x 6 mg/kg initial, dann tgl. 2 x 4 mg/kg	2 x 300 mg (1. Tag), dann 1 x 300 mg (Tablette)	3 x 200 mg (2 Tage), dann 1 x 200 mg
Bioverfügbarkeit (%)	> 90	50	90	8 - 47	>95
Proteinbindung (%)	11 - 13	>99	58	98-99	>99
C _{max} (mg/l)	6 - 20	0,5 - 2,3	3,0 - 4,6	1,5 - 2,2	2,6
AUC (mg x h/l)	400 - 800	29	20	8,9	77
Halbwertszeit (h)	22 - 35	24-42	6-8	35	80-130
Urinausscheidung	ca. 80%	< 10%	< 2%	< 2%	< 1%
Metabolismus	ca. 10%	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	Glucuronidierung UGT1A4	CYP3A4, CYP3A5
Anmerkungen zur intravenösen Verabreichung	Fluconazol ist wasserlöslich	Zusatz von Cyclodextrin	Zusatz von Cyclodextrin	Zusatz von Cyclodextrin	Prodrug Isavuconazonium-Sulfat ist wasserlöslich

TABELLE 3 Pharmakokinetik der Echinocandine

Parameter	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
Dosis	70 mg (initial), dann 50 mg pro Tag	100 bis 150 mg pro Tag	200 mg (initial), dann 100 mg pro Tag
Plasmakonzentration C _{max} * (mg/l)	12	10,1	7,2
AUC _{0-24h} * (mg x h/l)	100	97	110
Eliminationshalbwertszeit t _{1/2} * (h)	10	13,4	26
Proteinbindung (%)	96,5	99,8	84
Metabolismus	Peptidhydrolyse und N-Acetylierung; spontane Degradation	Arylsulfatase und Catechol-O-methyltransferase	kein Metabolismus; spontane Degradation
Urinausscheidung unverändert (%)	ca. 1	< 1	< 1

*Plasmakonzentrationen (C_{max}, AUC) und Halbwertszeit nach Verabreichung folgender Dosen:
 50 mg Caspofungin (nach Initialdosis 70 mg), Probanden im *steady state* (C_{max} nach Einzeldosis 70 mg)
 100 mg Anidulafungin (nach Initialdosis 200 mg), Patienten mit Pilzinfektionen im *steady state*
 100 mg Micafungin, Patienten mit invasiven Candida-Infektionen im *steady state*
 mod. nach Eschenauer et al., Ther Clin Risk Manag 2007; 3: 71-97

anderen Arzneistoffen, da sie den oxidativen Fremdstoffmetabolismus nicht beeinflussen.

Wahl des Antimykotikums

Zentralvenöse Katheter, abdominal-chirurgische Eingriffe und die Gabe von Antibiotika mit breitem antibakteriellem Spektrum gehören zu den be-

kannten Risikofaktoren, die eine invasive Candida-Infektion begünstigen. Da in vergleichenden klinischen Studien gezeigt werden konnte, dass Azole oder Echinocandine bei Candidiasis nicht schlechter wirksam aber besser verträglich sind als Amphotericin B, sind diese Antimykotika in den vergangenen Jahren zunehmend angewandt worden.⁶ In einer maßgeblichen Studie wurden Flu-

conazol und Anidulafungin miteinander verglichen. Der therapeutische Erfolg war bei Behandlung mit dem Echinocandin signifikant besser als mit dem Azol.⁷ Es gibt durchaus kontroverse Meinungen, ob dies allgemein gültig ist; eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 unterstützt jedoch die Einstufung der Echinocandine als die primären Antimykotika bei den meisten invasiven Candida-Infektionen im Vergleich zu Azolen oder Amphotericin B. Bei bestimmten klinischen Manifestationen, wie Meningitis, Endophthalmitis oder Harnwegsinfektionen durch Candida, wird jedoch von einigen Experten die Behandlung mit einem Azol favorisiert. Dies gilt auch für die Therapie von Patienten, die bereits für längere Zeit mit einem Echinocandin behandelt wurden.

Eine Übersicht zur Behandlung von akuten, invasiven Infektionen mit *Aspergillus* wurde im Heft 1, 2014 dieser Zeitschrift veröffentlicht (www.infektio.de, Archiv). Detaillierte Leitlinien zur Behandlung verschiedener Manifestationen der chronischen *Aspergillus*-Infektion sind vor einigen Wochen erschienen. Dabei handelt es sich um eine seltene, aber schwer zu behandelnde Infektion. Als Dosierung für Itraconazol und Voriconazol werden zweimal täglich 200 mg empfohlen, die Dosis von Voriconazol sollte bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht oder höherem Lebensalter reduziert werden. Ein *drug monitoring* wird für beide Triazole empfohlen. Für Posaconazol liegt die Dosierung bei zweimal täglich 400 mg (Suspension)⁸ oder einmal täglich 300 mg (Tabletten).

ZUSAMMENFASSUNG: Die Sterblichkeit bei systemischen Pilzinfektionen ist nach wie vor hoch. Während jahrzehntelang nur das schlecht verträgliche Amphotericin B (AMPHOTERICIN B INFUSION u.a.) zur Verfügung stand, sind heute insgesamt fünf Azole und drei Echinocandine im Handel, die bei Candidiasis bzw. Aspergillusinfektionen als Alternativen in Frage kommen. Dabei müssen Unterschiede im Spektrum, bei den pharmakokinetischen Eigenschaften und hinsichtlich der Indikationen beachtet werden. Alle sind bei Candida-Infektionen anwendbar. Unter den Azolen sind Itraconazol (SEMPERA u.a.), Voriconazol (VFEND), Posaconazol (NOXAFIL) und Isavuconazol (CRESEMBA) auch bei Aspergillosen einsetzbar, bei den Echinocandinen ist nur Caspofungin (CANCIDAS) zur Therapie von *Aspergillus*-Infektionen zugelassen.

Die Bedeutung des Flucytosins (ANCO-TIL) ist gering, es ist nur in Kombination mit Amphotericin B bei Kryptokokken-Meningoenzephalitis indiziert.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite (www.infektio.de).

Neueinführung

Isavuconazol – ein Triazol zur Behandlung von Aspergillus- und Mukor-Infektionen

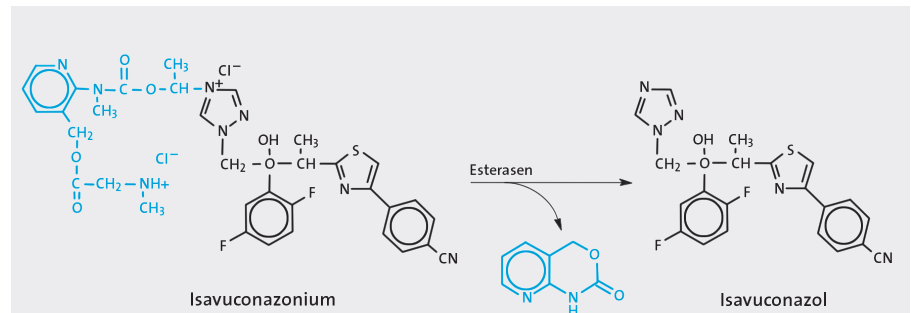
Vor etwa 15 Jahren wurde mit Voriconazol (VFEND) das erste Triazol mit einer überzeugenden therapeutischen Wirksamkeit bei invasiven Aspergillus-Infektionen zugelassen (vgl. www.infektio.de, Antiinfektiva / Neueinführungen). Später wurden die Möglichkeiten der Triazol-Therapie durch Posaconazol (NOXAFIL) erweitert. Seit einigen Monaten steht mit Isavuconazol (CRESEMBA) ein weiteres Derivat aus dieser Arzneimittelgruppe zur Verfügung, das derzeit zur Behandlung der invasiven Aspergillose und Mukormykose zugelassen ist.¹ Zulassungsstudien für die Indikationen Candidämie und invasive Candidiasis wurden durchgeführt.

Chemische Struktur

Isavuconazol liegt als wasserlösliches Prodrug vor und kann in dieser Form entweder oral oder intravenös verabreicht werden. Der Wirkstoff entsteht im Organismus nach Spaltung durch Esterasen aus der Vorstufe Isavuconazonium (s. Abbildung). Damit besteht ein wesentlicher pharmakologischer Unterschied zu Voriconazol und Posaconazol, die durch Zugabe eines Cyclodextrins wasserlöslich gemacht werden müssen, um sie intravenös verabreichen zu können.^{2,3}

Antimykotische Wirkung

Isavuconazol wirkt fungizid durch Hemmung des Cytochrom-P450-abhängigen Enzyms Lanosterol-14- α -Demethylase (CYP51A), welches für die Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol verantwortlich ist. Dadurch wird die Zellmembran der Pilze entscheidend geschädigt. Es wirkt gegen ein breites Spektrum humanpathogener Pilze, einschließlich Candida- und Aspergillus-Arten. Gegen Candida-Arten war es *in vitro* deutlich



Strukturformel Isavuconazonium und Isavuconazol

Durch Aktivität von Esterasen entsteht im Plasma des Patienten der eigentliche Wirkstoff aus dem wasserlöslichen Prodrug sowie ein Abspaltprodukt.

aktiver als Fluconazol (DIFLUCAN u.a.), wie die minimalen Hemmkonzentrationen zeigen (MHK₉₀-Werte: 0,016 und 1,0 mg/l). Im Vergleich zu Voriconazol ist die *in vitro*-Aktivität gegen *Aspergillus fumigatus* etwa gleich (MHK₉₀: 1 mg/l). Kreuzresistenz mit Voriconazol und anderen Triazol-Antimykotika ist beobachtet worden.^{3,4}

Pharmakokinetische Eigenschaften

Die übliche Dosierung von Isavuconazol beträgt einmal täglich 200 mg intravenös oder oral, nach einer Aufsättigungsdosis von insgesamt sechsmal 200 mg innerhalb von 48 Stunden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist ebenso wie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung - einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz - keine Dosisanpassung erforderlich. Die wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften wurden in der Tabelle zusammengestellt. Die Tabelle 2 auf Seite 14 dieser Ausgabe gestattet einen Vergleich mit anderen Azol-Antimykotika. Es ist zu beachten, dass die Angaben zur Pharmakokinetik der Substanzen je nach Quelle unterschiedlich sein können. Neben der individuellen Variabilität spielen dabei je nach Substanz auch die Zeitdauer der Anwendung und andere Faktoren eine Rolle.^{4,5}

Klinische Wirksamkeit

Bei Patienten mit Candida-Ösophagitis erwies sich Isavuconazol als etwa gleich wirksam und verträglich wie Fluconazol (DIFLUCAN u.a.). Für diese Indikation liegt derzeit jedoch noch keine Zulassung vor.⁶ Die klinischen Daten über die Anwendung von Isavuconazol zur Behandlung der Mukormykose sind beschränkt auf eine prospektive, nicht kontrollierte

TABELLE Pharmakokinetische Parameter von Isavuconazol

Dosierung	Initial: 3 x tgl. 200 mg (für 2 Tage), dann: 1 x tgl. 200 mg iv/po
Bioverfügbarkeit	> 95%
Verteilungsvolumen (V _D)	4,4 – 7,7 l/kg
C _{max} (mg/l)	2,6
AUC (mg x h /l)	77
Proteinbindung	>99%
t _{1/2} (h)	80 – 130
Elimination	renal (inaktive Metaboliten) und fäkal
Metabolismus	CYP3A4

klinische Studie mit 37 Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isavuconazol wurden in einer Doppelblindstudie an Patienten mit invasiver Pilzinfektion untersucht, die durch *Aspergillus*-Arten oder andere Fusarien verursacht wurde. In der *intent-to-treat* (ITT)-Population erhielten 258 Patienten Isavuconazol und 258 Patienten Voriconazol. Innerhalb von 42 Tagen nach Beginn der Therapie waren in beiden Gruppen etwa 20% der Patienten verstorben. Das allgemeine Ansprechen zum Behandlungsende (*end of treatment*, EOT) bei Patienten mit gesicherter bzw. vermuteter invasiver Aspergillose (basierend auf zytologischen, histologischen, Kultur- oder Galactomannan-Tests), der myITT-Population, war in beiden Gruppen sehr ähnlich. Ein Ansprechen der Behandlung wurde bei 35% der Patienten für Isavuconazol und 36% für Voriconazol festgestellt.^{7,8}

Verträglichkeit

Aus der Doppelblindstudie zur Wirksamkeit bei Aspergillus-Infektionen lassen sich wegen der recht hohen Zahl der Patienten auch relativ fundierte Daten zur Verträglichkeit ableiten. Isavuconazol war besser verträglich als Voriconazol. Unerwünschte Ereignisse, die als Arzneimittel- verursacht angesehen wurden, traten seltener auf (42% vs. 60%), und auch der Anteil von Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen war kleiner (8% vs. 14%).⁷ Während gastrointestinale Störungen in beiden Gruppen etwa gleich häufig waren, zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Isavuconazol hinsichtlich der Hautveränderungen, Sehstörungen und bei den hepatobiliären Symptomen. Bei höheren Dosierungen von Isavuconazol (600 mg) wurden einige unerwünschte Wirkungen, wie leichte ZNS-Effekte oder vegetative Symptome häufiger registriert als nach üblicher Dosierung von 200 mg.¹

Im Gegensatz zu anderen Triazolen verursacht Isavuconazol keine Verlängerung sondern eine Verkürzung des QTc-Intervalls. Die klinische Bedeutung dieses Effektes ist unklar; bei einem familiären Short-QT-Syndrom ist das Arzneimittel kontraindiziert.

Bei Verabreichung an trächtige Ratten und Kaninchen verursacht Isavuconazol Fehlbildungen am Skelett der Nachkommen. Es ist daher - wie auch andere Azole - bei Schwangeren kontraindiziert.

Interaktionen

Zu den typischen Problemen bei einer Therapie mit Azol-Antimykotika gehören die Arzneimittel-Interaktionen. Isavuconazol hemmt CYP3A4/5, daher kann die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die durch CYP3A metabolisiert werden, bei gleichzeitiger Anwendung mit Isavuconazol erhöht sein, obwohl der Effekt schwächer ausgeprägt ist als bei anderen Azolen. Das Cytochrom CYP2B6, welches zum Beispiel an der metabolischen Aktivierung von Cyclophosphamid beteiligt ist, wird induziert. Auch mit einer Beeinflussung von Arzneistoffen, die an Glucuronsäure gekoppelt oder über P-Glykoprotein transportiert werden, muss gerechnet werden. Umfangreiche Tabellen zu den möglichen Interaktionen finden sich in der Fachinfo bzw. *Summary of Products Characteristics* CRESEMBA.¹

ZUSAMMENFASSUNG: Isavuconazol (CRESEMBA) ist ein Triazol-Antimykotikum, das zur Behandlung von Aspergillus- und Mukor-Mykosen zugelassen ist. Der Wirkstoff entsteht im Plasma des Patienten nach oraler oder intravenöser Gabe des Prodrugs Isavuconazonium. Die Resorption nach oraler Gabe ist nahezu vollständig. Im direkten Vergleich erwies sich das neue Antimykotikum bei Patienten mit Aspergillus-Infektionen als ebenso wirksam wie Voriconazol (VFEND u.a.). Die Verträglichkeit war besser als die von Voriconazol. Mit Arzneimittel-Interaktionen muss bei einer Isavuconazol-Behandlung gerechnet werden, obwohl das Ausmaß der Wechselwirkung in der Regel geringer ist als bei einer Behandlung mit anderen Azolen.

Die in diesem Artikel zitierten Publikationen finden Sie auf unserer Internetseite (www.infektio.de).

Intensivmedizin

Sepsis durch Carbapenem-resistente Enterobakterien: Hochdosis von Colistin notwendig

Schwere nosokomiale Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobakterien nehmen weltweit zu. Dominierende Isolate sind dabei *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und *Klebsiella pneumoniae*, die zumeist nur noch gegenüber Colistin (COLISTIMETHAT) in vitro sensibel sind. Colistimethat wird als Prodrug verabreicht, welches danach zur aktiven Form (Colistin) in vivo hydrolysiert wird. Die optimale Dosierung von Colistin insbesondere bei kritisch kranken septischen Patienten ist umstritten. Pharmakodynamisch ist akzeptiert, dass der beste Parameter der Quotient AUC/MHK ist, wobei ein Wert zwischen 50 bis 65 angestrebt werden soll. In einer retrospektiven Analyse aus einer Klinik in Cleveland (USA) wurde geprüft, ob durch eine optimierte hohe Colistin-Dosis im Vergleich zu der üblichen Dosierung bessere klinische Ergebnisse bei Patienten mit gesicherter Sepsis durch Carbapenem-resistente Enterobakterien zu erreichen waren.

Insgesamt 212 Patienten wurden in dem Untersuchungszeitraum vom Januar

2007 bis zum April 2014 identifiziert, von denen 127 die Studienkriterien erfüllten; 85 Patienten wurden wegen zu kurzer Colistin-Behandlung (weniger als 72 Stunden) nicht in die Studie eingeschlossen. Basierend auf den häufigsten minimalen Hemmkonzentrationen von 2 mg/l der isolierten Erreger (vorwiegend *K. pneumoniae* gefolgt von *P. aeruginosa* und *A. baumannii*) und den pharmakokinetischen Daten wurde eine optimale Hochdosis von Colistin von mehr als 4,4 mg/kg täglich berechnet (bezogen auf das ideale Körpergewicht). Eine Gruppe von 45 Patienten (35%) erhielt demnach eine Hochdosis-Therapie im Vergleich zu 82 Patienten (65%), die mit einer niedrigeren Dosis behandelt wurden. Insgesamt waren beide Therapiegruppen nicht wesentlich unterschiedlich mit den Ausnahmen, dass in der Hochdosis-Gruppe ältere Patienten (medianes Alter 63 versus 58 Jahre) und häufiger Frauen (62% versus 44%) waren, die ein niedrigeres ideales Körpergewicht aufwiesen (im Median 59 kg versus 67 kg) und weniger häufig beatmet wurden (60% versus 78%). Bezüglich einer antibiotischen Kombinationstherapie [zumeist mit Tigecyclin (TYGACIL), Aminoglykosiden und Carbapenemen] bestanden keine Differenzen. Hinsichtlich der Therapieergebnisse zum Tag 7 ergaben sich signifikante Unterschiede zugunsten der Hochdosis-Therapie mit 18 (40%) erfolgreich behandelten Patienten im Vergleich zu 16 (19,5%) Patienten mit der niedrigen Dosierung. Diese Unterschiede wurden auch in der Multivarianz-Analyse bestätigt, in der nur die hochdosierte Colistin-Behandlung als signifikanter Faktor für das positive Therapieergebnis übrig blieb. Auch die Letalität zum Tag 7 war signifikant günstiger in der Hochdosis-Gruppe; sie unterschied sich allerdings zum Tag 30 nicht mehr mit 44% in der Niedrig-Dosis-Behandlung versus 40% in der Hochdosis-Gruppe. Hinsichtlich nephrotoxischer Unverträglichkeiten gab es keine signifikanten Unterschiede, jedoch waren diese mit 19,5% zum Tag 7 in der Niedrigdosierung deutlich seltener als in der Vergleichsgruppe (31%); zum Tag 30 waren nephrotoxische Reaktionen in beiden Gruppen etwa gleich häufig (7,3% vs. 8,9%).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Eine Sepsis durch multiresistente Enterobakterien mit Carbapenem-Resistenz erfordert eine hohe Dosierung von Colistin (COLISTIMETHAT). In dieser retrospektiven Analyse konnte ein signifikant überlegener klinischer Erfolg zum Tag 7 der

Behandlung mit einer Dosierung von täglich mehr als 4,4 mg/kg bezogen auf das ideale Körpergewicht erreicht werden. Insgesamt handelte es sich jedoch um prognostisch sehr ungünstige Infektionen mit Letalitätsraten zum Tag 30 von 44 bzw. 49%.

GIBSON GA et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:431-436

Globale Inzidenz von Metallo-Betalaktamasen bei gramnegativen Bakterien

Der weltweite Anstieg von Carba-penem-resistenten Erregern in den letzten Jahren ist ein beträchtliches therapeutisches Problem. Unter den von resistenten Erregern gebildeten Carbapenemasen stellen die Metallo-Betalaktamasen (MBLs) eine besonders zu beachtende Gruppe dar; viele dieser MBLs, die auf die NDM-, IMP- und VIM-Typen entfallen, sind plasmidgebunden und können innerhalb klinisch bedeutsamer Bakterienarten, wie *Klebsiella pneumoniae* und *E. coli*, leicht übertragen werden. MBLs hydrolysieren alle Betalaktamantibiotika mit Ausnahme der Monobaktame und werden nicht durch die verfügbaren Betalaktamase-Inhibitoren beeinflusst. In einer weltweiten epidemiologischen Studie wurden in 40 Ländern aus 202 medizinischen Zentren in den Jahren 2012 bis 2014 Bakterienisolate gesammelt und analysiert. Insgesamt wurden 471 MBL-positive Erreger gewonnen: *P. aeruginosa* (308), *Klebsiella* spp. (85), *Enterobacter* spp. (39), *Proteus* Spezies (16), *Citrobacter freundii* (12), *E. coli* (6) und *Serratia marcescens* (5). Diese Isolate wurden in mehr als 38.000 untersuchten Enterobacteriaceae und mehr als 8.000 *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten ermittelt. Etwa 70% der MBL-produzierenden Erreger wurden in neun Ländern gefunden, wobei Russland mit 72 Isolaten an der Spitze stand, gefolgt von Griechenland (61 Isolate), Philippinen (54), Venezuela (29) sowie Kuwait, Nigeria, Rumänien, Südafrika und Thailand mit jeweils 20 bis 25 Isolaten. Es wurden 32 unterschiedliche MBL-Varianten nachgewiesen, davon 14 VIM, 14 IMP und 4 NDM-Enzyme. Die in vitro-Aktivität verfügbarer Antibiotika war sehr ungünstig. Gegen MBL-positive Isolate waren Ceftazidim (FORTUM) und Cefepim (MAXIPIM) zu weniger als 8% wirksam, Meropenem (MERONEM u.a.) bei weniger als 19% und Piperacil-

lin-Tazobactam (TAZOBAC) bei weniger als 41%. Amikacin (BIKLIN) war zu 79,7% aktiv gegen VIM-positive Isolate, jedoch nur noch zu 41,7% gegenüber NDM-positiven Bakterien; die in vitro-Daten für Levofloxacin (TAVANIC u.a.) lagen in der gleichen Größenordnung. Tigecyclin (TYGACIL) wies eine Aktivität von 89% gegen alle MBL-positiven Isolate auf, für Colistin (COLISTIMETHAT) ergaben sich Aktivitäten zwischen 80 und 83% basierend auf den Empfehlungen von EUCAST. Die Kombination aus Aztreonam mit Avibactam (zurzeit in klinischer Prüfung) wies günstige MHK₉₀-Werte zwischen 0,5 bis 1 mg/l gegen MBL-positive Enterobakterien auf. Gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* waren nur noch Colistin und Amikacin bei MBL-produzierenden Erregern mit über 90% aktiv, während die Kombination von Aztreonam mit Avibactam bei diesen Erregern nur schwache Aktivität zeigte (MHK₉₀-Werte zwischen 32 und 64 mg/l).

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die weltweite Ausbreitung von Metallo-Betalaktamase-produzierenden Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa* ist ein beträchtliches therapeutisches Problem. Gegen Metallo-Betalaktamase-produzierende Enterobacteriaceae sind nur noch Tigecyclin (TYGACIL) und Colistin (COLISTIMETHAT) ausreichend in vitro aktiv. Die neue Kombination Aztreonam mit Avibactam (demnächst im Handel) zeigt hier recht günstige MHK₉₀-Werte. Gegenüber Metallo-Betalaktamase-bildenden *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen ist nur noch Colistin ausreichend wirksam, so dass hier dringender Bedarf an neuen Substanzen existiert.

KAZMIERCZAK KM et al.
Antimicrob Agents Chemother 2016;60:1067-1078

Optimierte Betalaktam-Dosierungen bei kritisch kranken Patienten

Betalaktam-Antibiotika, wie Piperacilin-Tazobactam (TAZOBAC) und Meropenem (MERONEM u.a.) werden umfangreich bei schweren Infektionen in der Intensivstation eingesetzt. Der wichtigste pharmakokinetisch/pharmakodynamische Parameter für diese Substanzen ist der Zeitraum, in der die freie Antibiotikakonzentration sich oberhalb

der minimalen Hemmkonzentrationen des jeweiligen Erregers bewegt. Aus in vitro-Studien und kleineren klinischen Studien ist bekannt, dass bei einer Dauer von mindestens 50% oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen günstigere klinische Ergebnisse zu erwarten sind als bei einer Unterschreitung dieses kritischen Zeitintervalls. In einer post hoc-Analyse einer umfangreichen multinationalen Studie wurde bei 211 Intensivpatienten mittels Serumkonzentrationsmessungen und exakten mikrobiologischen Bestimmungen versucht, die zuvor geschilderten Zusammenhänge zwischen optimaler Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit den klinischen Ergebnissen zu korrelieren. Insbesondere interessierten die Ergebnisse zwischen den beiden Dosierungsformen: verlängerte Infusionen über mindestens zwei bis vier Stunden bzw. kontinuierliche Infusionen gegenüber der üblichen intermittierenden Bolusgabe. Von den 182 auswertbaren Patienten erhielten 110 (60,4%) Piperacillin-Tazobactam; 63,2% (115 Patienten) wurden mit der üblichen Dosierung behandelt, 67 Patienten erhielten prolongierte Infusionen, davon 23 (34,3%) als kontinuierliche Infusion. Bei 114 Patienten konnte ein Erreger nachgewiesen werden, meist *Pseudomonas aeruginosa* und *S. aureus*. Eine statistische Überlegenheit bezüglich des klinischen Ergebnisses konnte bei prolongierter Infusion (klinischer Erfolg 73%) im Vergleich zur intermittierenden Bolusgabe mit 57,4% beobachtet werden, wenn also die Konzentrationen ununterbrochen oberhalb der MHK gehalten wurden. Bei der Subgruppe der Patienten mit respiratorischen Infektionen (n=59) ergab sich ebenfalls eine signifikant bessere Überlebensrate zum Tag 30 von 86,2% versus 56,7% zugunsten der prolongierten Infusion. Auch bei den schwerstkranken Patienten mit einem SOFA-Score von ≥ 9 erwies sich die prolongierte Infusion mit Betalaktam-Antibiotika hinsichtlich des klinischen Erfolges (73,3% versus 35%) als statistisch signifikant überlegen.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese post hoc-Analyse einer großen internationalen Studie bei kritisch kranken Patienten deutet darauf hin, dass die Optimierung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter einer Betalaktamtherapie mittels prolongierter oder kontinuierlicher Infusion bessere klinische Ergebnisse, besonders bei Patienten mit respiratorischen Infektionen und hohen Risiko-Scores, gewährleistet. Weitere prospektive Studien sind aller-

Dings zur Absicherung dieses Vorgehens notwendig.

ABDUL-AZIZ MH et al.
J Antimicrob Chemother 2016;71:196-207

Ampicillin plus Gentamicin bei Enterokokken-Bakteriämie in der Pädiatrie?

Ähnlich wie in der Erwachsenenmedizin wird auch in der Pädiatrie über Nutzen und Risiken einer Kombinationstherapie aus β -Laktamantibiotika und Aminoglykosiden diskutiert. Unklar ist zum Beispiel der Stellenwert von zusätzlich verabreichtem Gentamicin (REFOBACIN u.a.) in Kombination mit Ampicillin (AMPICILLIN Ratiopharm u.a.) bei einer Bakteriämie durch *Enterococcus faecalis*. Bei Verwendung von Zentralvenenkathetern kommt es zunehmend häufig zu dieser Komplikation. In einer retrospektiv angelegten Studie wurden Vor- und Nachteile der Monotherapie im Vergleich zu der Kombination bewertet.¹ Bei rund 150 Patienten pro Gruppe mit einem mittleren Lebensalter von fünf bis sechs Jahren wurde im Zeitraum von 2004 bis 2014 am Johns Hopkins Hospital in Baltimore, USA, *E. faecalis* in Blutkulturen nachgewiesen. Ampicillin wurde viermal täglich in einer Dosierung von 75 mg/kg verabreicht, Gentamicin wurde in niedriger Dosierung von 1 mg/kg dreimal täglich infundiert.

Eine Beseitigung der Bakteriämie gelang mit der Kombinationstherapie zehn Stunden rascher als mit dem Penicillin alleine (2,56 vs. 2,98 Tage). Ein Wiederauftreten der Erreger im Blut war in beiden Gruppen mit etwa 18% gleich häufig, in keinem Fall entwickelte sich eine Enterokokken-Endokarditis. Nephrotoxische Reaktionen waren in der Gruppe mit dem Aminoglykosid allerdings doppelt so häufig wie unter der Monotherapie. Angesichts des geringen Nutzens wird die zusätzliche Gabe von Gentamicin kritisch beurteilt.² Im Median lagen die Gentamicinspiegel im Plasma der Patienten zwischen 3,7 mg/l und 0,4 mg/l und die Dauer der Behandlung mit dem Aminoglykosid bei knapp zehn Tagen.

Der Schweregrad der Erkrankung war bei den Kindern der beiden Gruppen nicht gleich. Ein Viertel der Kinder, die nur Ampicillin erhielten, lagen zum Zeitpunkt des Erregernachweises auf der Intensivstation, in der Gruppe mit zusätzlicher Gentamicin-Behandlung waren es dop-

pelt so viele (26 vs. 54%). Dieser ungleichen Verteilung wurde durch spezielle statistische Auswertungsverfahren zwar Rechnung getragen, erschwert die Interpretation der Ergebnisse jedoch grundsätzlich.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In dieser retrospektiven Auswertung waren die Vorteile einer Behandlung mit Gentamicin (REFOBACIN u.a.) bei einer unkomplizierten *Enterococcus*-Bakteriämie gering und mit den deutlichen Nachteilen einer häufigeren Nephrotoxizität verbunden. Neben dem retrospektiven Design der Studie muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass bei diesen Kindern Gentamicin dreimal täglich und nicht in Form der Einmal-täglichen-Therapie verabreicht wurde und dass die Zeitdauer der Behandlung mit zehn Tagen recht lang ist. Prospektive, randomisierte Studien sollten durchgeführt werden, um die offenen Fragen zu beantworten.

1. IBRAHIM SL et al.
Clin Inf Dis 2015; 61:1119-1124

2. VAN DRIEST S und GOLDMAN JL
Clin Inf Dis 2015; 61:1125-1126

Impfungen

Neue amerikanische Impfempfehlungen für das Erwachsenenalter

Im Oktober 2015 hat die offizielle amerikanische Impfkommission ACIP die Empfehlungen für das Jahr 2016 beschlossen. Die Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung stehen im Gegensatz zu denen der Deutschen Impfkommission (Stiko) und sollen daher erwähnt werden. Die 13-valente konjugierte Pneumokokkenvakzine (PREVENAR13) wird in den USA bei allen Personen über 65 Jahre als Erstimpfung empfohlen, gefolgt von einer 23-valenten Pneumokokkenpolysaccharid-Vakzine (PNEUMOVAX) frühestens nach einem Jahr. Bei Erwachsenen im Lebensalter von 19 und mehr Jahren wird bei anatomischer oder funktioneller Asplenie, cervicospinaler Leckage, einem Zustand nach Cochlea-Implantation oder andersartigen Immunstörungen empfohlen, die 23-valente Vakzine schon acht Wochen nach der Erstimpfung mit dem Konjugat-Impfstoff zu verabreichen.

Die 9-valente Vakzine gegen das humane Papillomavirus (GARDASIL) wurde zu den bisher existierenden Impfstoffen

neu hinzugefügt und kann alternativ sowohl bei Mädchen als auch Jungen eingesetzt werden. Unverändert ist die seit 2008 existierende Empfehlung eines Impfstoffs gegen Herpes zoster bei allen Menschen im Lebensalter über 60 Jahren (ZOSTAVAX).

KOMMENTAR: Wie schon betont, stehen die amerikanischen Impfempfehlungen bezüglich der Pneumokokken-Vakzination im Gegensatz zu den Auffassungen der Deutschen Impfkommission; allerdings erscheinen die amerikanischen Empfehlungen wesentlich überzeugender. Die Impfung gegen Herpes zoster existiert in den USA seit über acht Jahren und wird leider von der Deutschen Impfkommission bisher überhaupt nicht diskutiert.

KIM DK et al.
Ann Intern Med 2016;164:184-194

Pneumokokken-Vakzine möglichst frühzeitig verabreichen

Die immunologische Reaktion im Hinblick auf die Bildung von Antikörpern vermindert sich mit dem Lebensalter. Dieses Phänomen wurde in mehreren Studien auch bei Probanden und Patienten nach Gabe von konjugierten Pneumokokken-Vakzinen festgestellt. In einer post hoc-Analyse der umfangreichen CAPITA-Studie in den Niederlanden wurde diese altersabhängige Reaktion auf die Pneumokokken-Vakzination erneut bestätigt. In dieser Studie wurden bekanntlich 84.496 immunkompetente Personen eingeschlossen mit einem medianen Lebensalter von 71,6 Jahren, von denen die Hälfte der Patienten den 13-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoff (PREVENAR13) erhalten hatten. 39% der Studienteilnehmer waren weniger als 70 Jahre alt, 29,8% waren 70 bis 74 Jahre, 18,7% 75 bis 79 Jahre, 9,1% 80 bis 84 Jahre und 3,5% älter als 85 Jahre. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 3,9 Jahre, in dieser Zeit verstarben 7,1% der Teilnehmer und 5,4% gingen der Studie verloren. In der Intention to treat-Analyse konnten 184 Episoden einer Pneumonie oder einer invasiven Pneumokokken-Infektion mit Serotypen des Impfstoffs registriert werden. Bei der statistischen Berechnung ergab sich ein signifikanter Zusammenhang bezüglich der protektiven klinischen Wirkung der Impfung mit einem Effekt von 65% bei den 50 Jahre alten Studienteilnehmern und

einem Abfall auf 40% bei den Patienten, die im Alter von 75 und mehr Jahren den Impfstoff erhalten hatten.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Die Ergebnisse dieser Subanalyse der umfangreichen CAPITA-Studie aus den Niederlanden zur Wirkung der konjugierten 13-valenten Pneumokokkenvakzine (PREVENAR13) deutet darauf hin, dass die klinische Schutzwirkung der Impfung bei Gabe im Alter unter 70 Jahren signifikant besser ist als in höherem Alter.

van WERKHOFEN CH et al.
Clin Infect Dis 2015;61:1835-1838

Herpes zoster-Impfstoff

Mit der Abnahme der zellvermittelten Immunität im Alter (Immunoseneszenz) kommt es zu einer vermehrten Manifestation der Herpes zoster-Infektion. Bis zum 80. Lebensjahr erleiden 25 bis 50% der Menschen eine Herpes zoster-Erkrankung, die bei der Hälfte der Patienten mit der sehr unangenehmen postherpetischen Neuralgie verbunden ist. In den USA wird mit 600.000 bis 1.000.000 Erkrankungen pro Jahr, in Deutschland mit 400.000 betroffenen Patienten gerechnet. Die Einführung einer Lebendvakzine im Jahr 2006 in den USA, bestehend aus einem attenuierten vOka-Varizellen-Stamm war daher ein wichtiger präventiver Schritt für diese häufige Infektion. Die Verträglichkeit dieser Vakzine war insgesamt gut; allerdings wurden Rötungen, Schwellungen, Schmerz und Hautspannungen an der Injektionsstelle von etwa 48% der Geimpften berichtet. Diese Unverträglichkeitsreaktionen traten häufiger bei Personen zwischen 60 und 69 Jahren im Vergleich zu älteren Patienten auf.

In zwei Phase III-Studien wurde gezeigt, dass das Risiko für eine Herpes zoster-Manifestation um mehr als 50% reduziert wurde. Die postherpetische Neuralgie wurde um etwa zwei Drittel vermindert im Vergleich zu Placebo. In der vorliegenden Analyse wurden sechs Studien bezüglich des Langzeiteffektes der Impfung ausgewertet. Insgesamt 6.867 geimpfte Patienten wurden in die Langzeitbeobachtungen fünf bis 11 Jahre nach der Erstimpfung eingeschlossen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es ab dem vierten Jahr nach der Impfung zu einer verminderten Schutzwirkung kommt. So fällt die protektive Wirkung

von primär über 60% in den ersten Jahren nach der Impfung auf 46% im Jahr sieben ab und nach 11 Jahren ist statistisch kein Schutz mehr erkennbar.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Diese Metaanalyse von fünf Studien zum Kurz- und Langzeiteffekt der Herpes zoster-Vakzine (ZOSTAVAX) deutet auf einen Abfall des Impfschutzes beginnend ab Jahr drei nach der Impfung bis zu nicht vorhandenem Effekt im Jahr 11. Es sollte daher diskutiert werden, ob die bisher empfohlene Einmalimpfung durch eine Wiederholungsimpfung ergänzt werden sollte.

COOK SJ et al.
Clin Therapeutics 2015;37:2388-2397

Verträglichkeit

Hepatotoxizität von Antibiotika und Antimykotika

Idiosynkratisch-hepatotoxische Arzneimittelwirkungen sind zwar selten, verlaufen aber oftmals schwer und stellen daher ein erhebliches Problem dar. Da sie durch randomisierte Vergleichsstudien während der Entwicklung neuer Arzneistoffe nicht erfasst werden können, besitzen Daten, die nach der Zulassung erstellt wurden, große Bedeutung. Seit 2004 existiert in den USA das Projekt DILIN (*Drug Induced Liver Injury Network*), in dem Fälle von schweren Leberreaktionen, die im Zusammenhang mit einer medikamentösen Therapie stehen, registriert werden. Inzwischen wurden die Daten von mehr als 1200 Patienten ausgewertet, bei 899 bestand ein wahrscheinlicher bis eindeutiger Zusammenhang mit dem Arzneimittel. Am häufigsten handelte es sich dabei um antimikrobiell wirksame Substanzen (45%). Betrachtet man einzelne Arzneistoffe, so wird die Häufigkeitsliste mit 91 Nennungen von Amoxicillin-Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) angeführt, auch auf den nächsten acht Plätzen stehen antibakteriell wirksame Stoffe, wie zum Beispiel Isoniazid (ISOZID), Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.), Cotrimoxazol (diverse Generika) und Minocyclin (diverse Generika). Erst an zehnter Stelle folgt in dieser Analyse das Antirheumatikum Diclofenac (diverse Generika) mit 12 Fällen.

In einer Auswertung der FDA Datenbank FAERS wurde gezielt nach idiosynkra-

tischen Leberschäden im Zusammenhang mit Antimykotika gesucht. Die Autoren fanden innerhalb von acht Jahren insgesamt etwa 68.000 Berichte über Arzneimittel-bedingte Leberschäden, in 2,9% bestand eine Assoziation mit einem Antimykotikum. Hier war Terbinafin (diverse Generika), ein Präparat zur Behandlung von Dermatomykosen, am häufigsten identifiziert worden. Auf den nächsten Plätzen folgten Fluconazol (DIFLUCAN) und Voriconazol (VFEND), aber auch Amphotericin B (AMPHOTERICIN u.a.) und Caspofungin (CANCIDAS). Seltene, schwerwiegende Leberschäden wurden nach Behandlung mit allen systemisch wirksamen Antimykotika gesehen. Über die genaue Höhe des Risikos lässt sich keine Aussage machen, da die Häufigkeit der Anwendung nicht bekannt ist. Zu den typischen Problemen solcher Daten aus Spontanmeldesystemen gehört ferner der nicht immer eindeutige Kausalzusammenhang zwischen dem Arzneistoff und der Wirkung. Verschiedene Einflüsse können außerdem dazu führen, dass zu viele oder zu wenige Fälle gemeldet werden.

FOLGERUNG DER AUTOREN: Viele antimikrobiell wirksame Arzneistoffe können in seltenen Fällen zu schweren idiosynkratischen Leberschäden führen. Die weit verbreitete Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure (AUGMENTAN u.a.) wird relativ häufig als Verursacher identifiziert.

1. CHALASANI N et al.
Gastroenterology 2015; 148:1340-1352

2. RASCHI E et al.
World J Hepatol 2014; 6:601-612

Kardiale Nebenwirkungen von Antibiotika überbewertet?

Auf Veranlassung der Zulassungsbehörden wurden in den vergangenen Jahren die Fach- und Gebrauchsinformationen für Makrolid-Antibiotika und Fluorchinolone mit Warnhinweisen hinsichtlich kardialer Unverträglichkeitsreaktionen versehen. Bei Makrolid-Antibiotika beruhten diese Warnhinweise auf einer Beobachtungsstudie, in der ein erhöhtes Risiko für einen kardiovaskulären Tod und eine Übersterblichkeit bei Patienten nach einer Therapie mit Azithromycin (ZITHROMAX u.a.) im Vergleich zu Amoxicillin beschrieben wurde.¹ Andere Studien, z.B. aus Europa fanden bei einem Vergleich zwischen Azithromycin

und Penicillin (diverse Generika) keine erhöhte Letalität auf Grund kardiovaskulärer Ereignisse zum Tag 5 der Therapie.²

In einer weiteren Analyse wurde wegen der kontroversen Befunde in Ontario erneut versucht, überzeugende Daten zu generieren. In einer retrospektiven Studie wurden 616.359 ältere Patienten mit einer Makrolidverschreibung identifiziert, davon etwa jeweils die Hälfte Azithromycin oder Clarithromycin. Mehr als 700.000 Patienten hatten andere Antibiotika erhalten, ganz überwiegend Amoxicillin. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug 74 Jahre und 57% waren Frauen. 73% der Verschreibungen erfolgten durch praktische Ärzte. Als Endpunkt wurde primär die Entstehung von ventrikulären Arrhythmien innerhalb von 30 Tagen nach der Antibiotikaverschreibung gewählt. Ein sekundärer Endpunkt war die Gesamtletalität zum Tag 30. Der Nachweis von ventrikulären Arrhythmien erfolgte auf der Basis von Krankenhausunterlagen (entweder Einweisung oder Versorgung in der Notaufnahme) und war mit 0,03% in beiden Antibiotika-Gruppen nicht unterschiedlich. Die Gesamtletalität zum Tag 30 war mit 0,62% in der Makrolid-Gruppe signifikant niedriger als mit 0,76% in der Nicht-Makrolid-Vergleichsgruppe. Eine vor dem Analysebeginn definierte Subgruppenanalyse (chronische Niereninsuffizienz, koronare Herzerkrankung, gleichzeitiger Gebrauch von Substanzen mit möglicher QT-Intervallverlängerung) erbrachte identische Ergebnisse.

Die Autoren folgerten, dass in dieser umfangreichen Analyse Makrolid-Antibiotika nicht mit einer höheren Rate an ventrikulären Arrhythmien zum Tag 30 nach Beginn der Behandlung im Vergleich zu Nicht-Makrolid-Antibiotika verbunden waren.

Auch für die Gruppe der Fluorchinolone gibt es vereinzelt Beobachtungsstudien, die eine Zunahme von schwerwiegenden kardialen Rhythmusstörungen beschreiben.⁴ Ursächlich hierfür könnte die blockierende Wirkung der Fluorchinolone auf einen Kaliumkanal sein, was zu einer Anreicherung von Kalium in den Myozyten beiträgt. In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie aus Dänemark und Schweden wurden Patienten mit einem Lebensalter zwischen 40 und 79 Jahren erfasst, die entweder eine Fluorchinolon-Therapie oder eine Penicillin V-Behandlung erhalten hatten.⁵ Mehr als 2 Millionen Patienten hatten

orale Fluorchinolone eingenommen und mehr als 11 Millionen Penicillin V. Für die Auswertung wurde ein 1:1 Matching vorgenommen mit 909.676 Behandlungen in beiden Vergleichsgruppen. Das mittlere Lebensalter betrug in beiden Gruppen 60,7 Jahre und knapp 54% der Patienten waren Männer. Die Mehrzahl der oralen Fluorchinolon-Therapie betraf Ciprofloxacin (CIPROBAY) mit 82,6% gefolgt von Norfloxacin (diverse Generika) mit 12,1%, Ofloxacin (TARIVID u.a.) mit 3,2%, Moxifloxacin (AVALOX) mit 1,2% u.a. Derivate mit 0,9%. Insgesamt 429 ernsthafte kardiale Arrhythmien wurden registriert, von denen 144 während der ersten sieben Tage der Verschreibung auftraten. Dieses entsprach Inzidenzraten von 3,4 per 1.000 Personenjahre für Fluorchinolone und 4,0 für Penicillin V. Auch in dem Zeitraum 8 bis 44 Tagen nach der Verschreibung der Arzneimittel wurden keine Unterschiede zwischen

den Fluorchinolonen und den Penicillinen beobachtet.

FOLGERUNG DER AUTOREN: In seltenen Situationen können Fluorchinolone Torsades de pointes auslösen. In dieser Analyse fanden sich für die Fluorchinolone im Vergleich zu einem nicht-proarrhythmisch wirkenden Penicillin jedoch keine Hinweise auf eine höhere Rate von schweren kardialen Arrhythmien.

1. RAY WA et al.
N Engl J Med 2012;366:1881-1890
2. SVANSTRÖM H et al.
N Engl J Med 2013;368:1704-1712
3. TRAC MH et al.
CMAJ 2016 (online)
4. LOPI F et al.
Clin Infect Dis 2012;55:1457-1465
5. INGHAMMER M et al.
BMJ 2016;352:i843

Impressum

**Zeitschrift für Infektionstherapie
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 Infektionstherapie erscheint zweimonatlich. Bezug nur im Abonnement. Jahresbezugspreise für Einzelpersonen 39,- Euro, für Studenten und Pensionäre 29,- Euro (Nachweis erforderlich), für Firmen, Behörden und andere Institutionen mit Mehrfachlesern 72,- Euro. Kündigung des Abonnements zum Jahresende mit einer Frist von drei Monaten.

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

© 1980 Zeitschrift für Infektionstherapie (H. Lode),

Berlin. Alle Rechte weltweit vorbehalten. Diese Publikation darf nicht, 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.



www.infektio.de