

Jahrgang 1
November 2007

JATROS

P.b.b. Verlagspostamt 1072 Wien
GZ 07Z037557M

EUR 4,70

1 | 2007

Fachzeitschrift für Infektiologie

Infektiologie



INFEKTIONSNETZ
ÖSTERREICH
www.infektionsnetz.at

Schwerpunkt Mykologie

Invasive Pilzinfektionen im Visier

Seite 20–30



© istockphoto.com

Starke Hilfe für Ihre Patienten

- **flexibles Dosierungsregime**
 - angepasst an das individuelle Patientenrisiko ^{1,2,3}
- **breites Wirkungsspektrum mit fungizider Wirkweise** ^{4,5}
 - belegte Effektivität auch bei Aspergillosen und Candidosen ^{6,7,1,8}
- **geringes Resistenzpotential**
 - ungeachtet der klinischen Anwendung seit über 10 Jahren ⁵
- **Überlegenheit gegenüber konventionellem Amphotericin B**
 - in Bezug auf Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie ^{6,7,1}

Kein zusätzliches Risiko eingehen ...

AmBisome[®]
liposomal amphotericin B

Referenzen

1. A. Leenders, S. Daenen, R.L.H.Jansen et al; Br. J. Haematol. 1998; 103: 205-212, 2. H.G. Prentice, I.M. Hann, R. Herbrecht et al; Br. J. Haematol. 1997; 98:711-718, 3. T.C.Walsh, R.W. Finberg, C. Arndt et al; N. Engl. J. Med. 1999; 340: 764-771, 4.E. Anaissie, V.Paetznick, R. Proffitt, J. Adler-Moore, G.P.Bodey; J. Antimicrob. Chemother. 2002; 49(suppl S1): 7-10, 5. D.Ellis; J.Antimicrob. Chemother. 2002; 49(supplS1): 7-10, 6. W. Mills, R. Chopra, D.C.Linch, A.H.Goldstone; Br. J. Haematol. 1994; 86: 754-760, 7. M. Ellis, D. Spence, B. de Pauw et al; Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 1406-1412, 8. A. Juster-Reicher et al.; Infection 28 2000; 4: 223-226

AmBisome[®]-Trockensubstanz zur Infusionsbereitung

Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil: Amphotericin B. Jede Durchstechflasche enthält als aktiven Wirkstoff 50 mg Amphotericin B eingebettet in Liposomen. **Sonstige Bestandteile:** Hydrogeniertes Soyaphosphatidylcholin, Cholesterin, Distearoylphosphatidylglycerol, α -Tocopherol, 900mg Saccharose, Dinatriumsuccinatexahydrat. **Anwendungsgebiete:** AmBisome[®] ist

indiziert zur: -Behandlung schwerer systemischer und/oder tiefer Mykosen bei Patienten, bei denen konventionelles Amphotericin B auf Grund eines Nierenschadens oder anderer Unverträglichkeiten kontraindiziert ist. Zu den erfolgreich mit AmBisome[®] behandelten Mykosen gehören disseminierte Candidose, Aspergillose, Kryptokokkenmeningitis, Mucormykose und chronisches Myzetom. -Empirische Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei febrilen neutropenischen Patienten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile, außer der behandelnde Arzt schätzt den Zustand des Patienten als lebensbedrohlich und nur mit AmBisome[®] behandelbar ein. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Über anaphylaktische Reaktionen wurde im Zusammenhang mit einer AmBisome Infusion selten berichtet.

Pharmakotherapeutische Gruppe: (ATC Code): J02A **Stand der Information:** September 2006 **Verschreibungspflichtig/ Apothekenpflichtig:** NR, apothekenpflichtig. Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sind der Austria-Codex-Fachinformation zu entnehmen. **Zulassungsinhaber:** GILEAD Sciences International Limited • Granta Park • Abington • Cambridge CB1 6GT • UK

 **GILEAD**
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

www.gilead.com

IMPRESSUM

Herausgeber: Mag. Wolfgang Chlud. **Verlag:** Universimed Verlags- und Service GmbH, Markgraf-Rüdiger-Str. 8, 1150 Wien; **Geschäftsführer:** Mag. Wolfgang Chlud; **E-Mail:** wolfgang.chlud@universimed.com; **Tel.:** 01/876 79 56; **Fax:** DW 20; **Chefredaktion:** Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann; **E-Mail:** heinz.burgmann@meduniwien.ac.at; **Redaktion:** Christian Fexa; **Projektleitung/Anzeigen:** Mag. Birgit Schmidle-Loss; **E-Mail:** birgit.schmidle-loss@universimed.com; **Graphik & Layout:** Edith Zöhrer; **Produktion:** Renée Boyer; **Korrektorat:** Daphne Mark; **Gerichtsstand:** Wien; **Bankverbindung:** Volksbank Wien AG, BLZ: 43.000; Konto-Nr. 40 177 339 005. **Druck:** Schmidbauer Druck, 8280 Fürstenfeld. **Fotografische Nachweise:** Archiv, Photo Disk; **Bezugsbedingungen:** Einzelpreis: EUR 4,70, Jahresabo: EUR 19,- (inkl. 10% USt. und Porto); **Erscheinungsweise:** 4 x pro Jahr.

Das Medium „*Jatros Infektiologie*“ ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse. Die mit einem Kreis versehenen Artikel stellen Beiträge nach § 26 Mediengesetz dar. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit der Einsendung eines Manuskriptes erklärt sich der Urheber/Einsender damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag ganz oder teilweise in allen Publikationsorganen der Verlagsgruppe publiziert werden kann. Für unverlangt eingereichte Manuskripte und Bilder übernimmt der Verlag keine Haftung.

Copyright: Alle Rechte liegen beim Verlag. Nachdruck oder Vervielfältigung – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers.

Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: inf070101) stellt eine interne Codierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils männliche und weibliche Personen gemeint.

Liebe Kolleginnen und Kollegen!



Mit dieser ersten Ausgabe wollen wir Ihnen die ab 2008 viermal jährlich erscheinende Zeitschrift *Jatros Infektiologie* vorstellen. Aufgrund der hohen Akzeptanz der Internetplattform www.infektionsnetz.at und der Bücher zum Thema Infektiologie wurde die Idee des Journals *Jatros Infektiologie* geboren. Unser vorrangiges Ziel ist es, Sie über Aktuelles in der Infektiologie zu informieren – und die Vorteile jedes dieser Medien zu nützen.

Rund 50.000 Europäer sterben jedes Jahr an den Folgen nosokomialer Infektionen – Tendenz steigend. Für Österreich schätzen Experten, dass bis zu zehn Prozent der Patienten im Spital eine Infektion akquirieren – etwa 2.600 sterben daran. HIV ist nach wie vor ein globales Problem – ebenso Hepatitis. Auch im niedergelassenen Bereich spielen Infektionen immer noch eine wesentliche Rolle. So sterben in Österreich deutlich mehr Menschen an einer Influenza als im Straßenverkehr. Und dies ist nur eine der Infektionskrankheiten, mit denen wir als Ärzte täglich konfrontiert werden. Der behandelnde Arzt ist mit einer steigenden Anzahl von resistenten Mikroorganismen konfrontiert. Grund dafür ist unter anderem ein teilweise unkritischer Einsatz von Antiinfektiva. Gerade deshalb ist es uns ein Anliegen, mit dieser neuen Zeitschrift noch mehr Bewusstsein zu schaffen, neueste Daten, Therapieempfehlungen usw. weiterzugeben und zu informieren.

Schwerpunkt dieser Ausgabe ist das Thema „Mykologie“, denn es zeigte sich, dass in den letzten Jahren die Anzahl invasiver Mykosen dramatisch zugenommen hat. Lesen Sie auf den Seiten 20–30 über Epidemiologie, Diagnostik, Resistenztestung, Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen.

Im Interview mit Prof. W. Graninger auf den Seiten 6–7 können Sie Wissenswertes über Malaria – das tödliche „Mitbringsel“ aus dem Urlaub – lesen.

Und auf den Seiten 32–33 informiert die Sepsis-Gesellschaft über Neues aus der Sepsis vom Kongress der Deutschen Sepsis-Gesellschaft.

Weiters möchte ich mich recht herzlich bei jenen bedanken, die bereits jetzt dem wissenschaftlichen Beirat angehören. Durch die Mitarbeit des Beirates, der sich aus führenden österreichischen Experten (aller Klinikbereiche) zusammensetzt, ist es mir und meinem Team möglich, Ihnen fachlich hoch qualifizierte Beiträge aus unterschiedlichen Fachbereichen zu garantieren. Ebenso möchte ich mich bei den Autoren der Beiträge und bei den Interviewpartnern bedanken – durch sie wird eine Diskussion aktueller Themen erst möglich und unser Fachgebiet lebendig.

Deshalb möchte ich auch alle Kolleginnen und Kollegen dazu aufrufen, Beiträge zu verfassen, Studienreferate zu schreiben und uns von Kongressen das Neueste zu berichten. Außerdem bitte ich alle, uns Termine und Ankündigungen von geplanten Veranstaltungen zu senden, damit daran interessierte Kolleginnen und Kollegen Bescheid wissen und diese Veranstaltungen auch besuchen können.

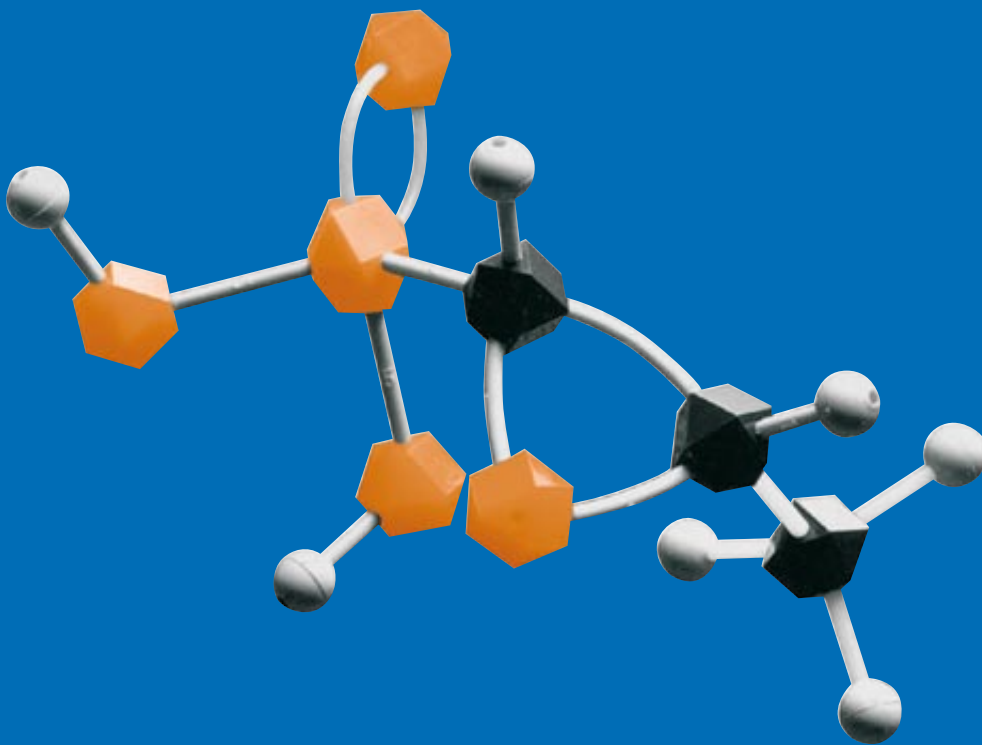
Ich wünsche Ihnen ein informatives Lesevergnügen und freue mich schon auf ein Jahr 2008 mit *Jatros Infektiologie*.

Ihr

Heinz Burgmann, Chefredakteur

Fosfomycin[®]

... Gewebepenetration



Fosfomycin Sandoz[®] HANDELSFORMEN: 8 g i. v. Infusionsflaschen, 10 Stk./4 g i. v. Infusionsflaschen, 10 Stk./1 g i. v. Infusionsflaschen, 25 Stk. ZUSAMMENSETZUNG: 1 Infusionsflasche, 8 g i. v. enthält: 10,56 g Fosfomycin Dinatrium (entsprechend 8 g Fosfomycin und 116 mmol Natrium) / 1 Infusionsflasche, 4 g i. v. enthält: 5,28 g Fosfomycin Dinatrium (entsprechend 4 g Fosfomycin und 58 mmol Natrium) / 1 Infusionsflasche, 1 g i. v. enthält: 1,32 g Fosfomycin Dinatrium (entsprechend 1 g Fosfomycin und 14,5 mmol Natrium). ANWENDUNGSGEBIETE: Fosfomycin Sandoz[®] ist bei nachgewiesener Fosfomycin-Empfindlichkeit der Erreger, insbesondere bei Staphylokokken und multiresistenten Keimen, zur gezielten Therapie von ZNS-, Knochen- und Weichteilinfektionen angezeigt. Banale Infektionen sind keine Indikation für eine Therapie mit Fosfomycin. Fosfomycin soll in Kombination mit anderen Antibiotika (z. B. β -Laktam-Antibiotika) eingesetzt werden. GEGENANZEIGEN: Unverträglichkeit gegenüber Fosfomycin. Bei Herzinsuffizienz, Hypertonie und Lungenödem ist Vorsicht geboten. SCHWANGERSCHAFT UND STILLPERIODE: Da eine teratogene Wirkung einer Substanz nie auszuschließen ist, soll Fosfomycin in der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation verabreicht werden. Nach Verabreichung von Fosfomycin wurden geringe Mengen in der Muttermilch gefunden. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sind der „publizierten Fachinformation“ zu entnehmen.



Hepatitis B

Chronische Hepatitis B
„Hit hard and early“

Seite 08

Mykologie

Diagnostik invasiver Pilzinfektionen

Seite 22



Sepsis

Österreichische Sepsis-Gesellschaft
Internationaler Sepsiskongress
Weimar

Seite 32

WISSENSCHAFTLICHE BEIRÄTE

Univ.-Doz. Dr. **P. Apfalter**, Wien; Prim. Dr. **C. Aspöck**, St. Pölten; **A. Georgopoulos**, Wien; Univ.-Prof. DDr. **W. Graninger**, OA Dr. **O. Janata**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **C. Lass-Flörl**, Innsbruck; OA Dr. **A. Lechner**, Salzburg; Univ.-Prof. Dr. **A. Lischka**, Wien; o. Univ.-Prof. DDr. **E. Marth**, Graz; Prim. Univ.-Prof. Dr. **H. Mittermayer**, Linz; Univ.-Prof. Dr. **I. Mutz**, St. Marein i. M.; Univ.-Prof. Dr. **E. Presterl**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **A. Rieger**, Wien; a.o. Univ.-Prof. Dr. **F. Thalhammer**, Wien; Prim. Dr. **N. Vetter**, Wien; a.o. Univ.-Prof. Dr. **G. Weiss**, Innsbruck; Prim. Univ.-Doz. Dr. **C. Wenisch**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **W. H. Wernsdorfer**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **B. Willinger**, Wien

SCHWERPUNKT

- 20 Epidemiologie der Pilzinfektionen
- 22 Diagnostik invasiver Pilzinfektionen
- 24 Resistenztestung von Pilzen
- 26 Highlights vom ICAAC 2007
Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen
- 28 Anidulafungin
Pilzinfektionen erfolgreich bekämpfen

TROPENMEDIZIN

- 06 Plasmodien – tödliche „Mitbringsel“ aus dem Urlaub

VIRUSINFEKTIONEN

- 08 Chronische Hepatitis B
„Hit hard and early“
- 10 EUROGIN 2007
HPV-Vierfachimpfstoff:
Indikationserweiterung beantragt
- 12 CCR5-Blockade mit Maraviroc
Dem HI-Virus den Zugang zur Wirtszelle verwehren

BAKTERIELLE INFEKTIONEN

- 16 Infektionen durch ESBL-Bakterien
ESBL – ein spezielles Problem im klinischen Alltag
- 18 Darmsanierung durch lokal begrenzte Antibiose
- 31 Lyme-Borreliose
Der Stellenwert der Antikörper

ÖSTERR. SEPSIS-GESELLSCHAFT

- 32 Internationaler Sepsiskongress Weimar

NEWS

- 34 ABS – Antibiotika Stewardship in Österreich



W. Graninger, Wien

Plasmodien – tödliche „Mitbringsel“ aus dem Urlaub

Im tropischen Afrika, in Indien, Sri Lanka und vielen Teilen des Fernen Ostens sowie im Amazonasgebiet findet die Malariaübertragung ganzjährig statt – sowohl am Land als auch in den Städten. Geschützt in diesen Hochrisikogebieten ist nur, wer sich richtig verhält und konsequente Chemoprophylaxe betreibt, betont Tropenexperte und Infektiologe Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger im Gespräch mit *Jatros Infektiologie*.

Herr Professor Graninger, wie häufig ist die Malaria?

W. Graninger: Weltweit treten jährlich rund 300 bis 500 Millionen klinische Malariafälle auf, mehr als 90 Prozent davon im tropischen Afrika. Die Zahl der Malariatodesfälle liegt bei bis zu drei Millionen jährlich. In Österreich sind jährlich zirka 100 gemeldete Fälle zu verzeichnen, einige wenige davon mit Todesfolge, weil die Gefährlichkeit der Erkrankung noch immer verkannt wird. Praktisch alle importierten Malariafälle beruhen auf einer fehlenden oder schlampig eingenommenen Prophylaxe. Paradebeispiel ist ein Afrika-Urlauber, der sagt: „Ich war schon 15-mal in Kenia, es ist nie was passiert.“ Der 16. Aufenthalt war dann sein letzter. Wenige Tage nach der Rückkehr verstirbt er genau an jener Erkrankung, gegen die er glaubte immun zu sein.

Was ist das Tückische an Malaria?

W. Graninger: Malaria ist noch immer die gefährlichste parasitäre Erkrankung beim Menschen. Die Erreger werden über die weibliche Anopheles-Mücke, die vor allem in der Dämmerung sticht, übertragen. Die Plasmodien gelangen nach dem Stich in die Leber, wo sie sich zwar vermehren, sich aber klinisch stumm verhalten. Erst wenn die Erythrozyten befallen und zerstört werden,

tritt die Erkrankung in Erscheinung. Das gemeinsame Symptom aller Malariaerkrankungen ist Fieber über 38 Grad. Klinischer Verlauf und Prognose sind abhängig von der Art des Erregers. Die Malaria tropica, ausgelöst durch Plasmodium falciparum, ist lebensbedrohlich, weil innerhalb kürzester Zeit eine so hohe Parasitendichte erreicht werden kann, dass nach Ausbruch der Erkrankung bei einem gerade noch gesunden Patienten schon im nächsten Moment lebenswichtige Organe versagen. Das ist das Tückische an der Malaria.

Wie sind die Überlebenschancen des Patienten bei rechtzeitiger Diagnose?

W. Graninger: Wird der Patient innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn richtig behandelt, besteht eine hundertprozentige Überlebenschance. Mit jedem Tag, den man zuwartet, sinkt die Überlebenschance. Unbehandelt endet die Malaria tropica bei Mitteleuropäern in einem hohen Prozentsatz tödlich. Anders ist die Situation bei Bewohnern von Malariagebieten. Dort ist die Malaria eine Kinderkrankheit mit tödlichem Ausgang in vielen Fällen. Die überlebenden Kinder sind als Erwachsene semiimmun. Ohne potenziell tödliche Komplikationen verlaufen die Malaria tertiana und quartana, ausgelöst durch Plasmodium vivax und orale bzw. Plasmodium malariae.

Wie wird die Malaria diagnostiziert?

W. Graninger: Mit der nötigen Erfahrung und unter Verfügbarkeit eines Mikroskops kann die Diagnose einer Malaria einfach, sicher und rasch gestellt werden. Die Erreger können direkt im Blut nachgewiesen werden. Hierzu bedient man sich entweder der Methode des „dicken Tropfens“ oder eines Blutausstrichs, beides mit Giemsa-Färbung. Der dicke Tropfen hat eine deutlich höhere Sensitivität als der Ausstrich. Der Ausstrich hingegen lässt eine sichere Speziesdifferenzierung zu, da die Zellmorphologie damit erhalten bleibt. Wichtig zu wissen ist, dass bei aktueller Erkrankung Plasmodien im Blut nicht nur im Fieberanstieg nachzuweisen sind. Der Nachweis im fieberfreien Intervall ist nur schwieriger, weil die Parasitendichte geringer ist.

Welchen Stellenwert haben Ihrer Meinung nach Schnelltests?

W. Graninger: Malariaschnelltests sind geeignet für eine orientierende Erstdiagnose bei Verdacht auf Malaria tropica, wenn kein Mikroskop verfügbar ist. Ein Ersatz für das Mikroskop sind Schnelltests aber keinesfalls. Sie gehören in die ärztliche Hand und sind zur Selbstdiagnose nur eingeschränkt geeignet. Außerdem sind Schnelltests teuer und anfällig gegenüber Außeneinflüssen. Der Test-

streifen kann beispielsweise feucht werden und liefert dann falsche Ergebnisse. Mit dem Test nachgewiesen werden Antikörper gegen ein Protein aus *Plasmodium falciparum*. Neuerdings gibt es auch einen Test, der eine Unterscheidung zwischen *Plasmodium vivax* und *falciparum* ermöglicht.

Welche Vorbeugemaßnahmen kommen in Betracht?

W. Graninger: Generell stützt sich die Prävention auf zwei Maßnahmen: die Expositionsprophylaxe und die Chemoprophylaxe. Die Expositionsprophylaxe umfasst alle Maßnahmen, die den Stich der Anopheles-Mücke verhindern. Empfohlen werden das Tragen heller und hautbedeckender Kleidung sowie das Einreiben unbedeckter Hautstellen mit Repellentien. Man soll sich abends in klimatisierten Räumen aufhalten sowie in Zimmern mit Drahtgittern vor Tür- und Fensteröffnungen und unter imprägnierten Moskitonetzen schlafen. Die Effektivität solcher Maßnahmen ist, wie in Studien dokumentiert werden konnte, erstaunlich hoch, erfordert aber freilich Disziplin. Bei kurzen Aufenthalten in Regionen mit niedrigem Risiko können Tropenkundige mit der Expositionsprophylaxe auskommen. Wer jedoch in ärmellosen T-Shirts und kurzen Hosen abends im Freien Bier trinken möchte, sollte keinesfalls auf eine medikamentöse Prophylaxe verzichten.

Wie ist der aktuelle Stand der Chemoprophylaxe?

W. Graninger: Es stehen heute unterschiedliche Mittel zur Verfügung, die wirksam und gut verträglich sind. Mit Chloroquin* kommt man im Wesentlichen nur mehr in Mittelamerika aus. Für alle anderen Reiseziele wird heute die Kombination Atovaquon/Proguanil** propagiert. Doch auch ältere Medikamente wie Mefloquin# oder Doxycyclin## sind immer noch einsetzbar. Da die Malariaphylaxe insgesamt kompliziert ist, sollte vor Antritt einer Reise in ein gefährdetes Gebiet immer ein Reisemediziner kontaktiert werden. Wichtiger Punkt in der ärztlichen Entscheidung ist neben dem Reiseziel auch die reisende Person selbst. Die Frage ist,

handelt es sich um einen erfahrenen Tropenbesucher oder um einen Touristen, der uneingeschränkt seinen Urlaub genießen will.

schränkung der Brutgebiete. Sinnvoll erschiene mir auch eine verstärkte Information und Aufklärung. Man könnte beispielsweise allen Menschen, die in ein

Chemoprophylaxe bei Erwachsenen		
Substanz	Dosis	Einnahmedauer
Chloroquin (Resochin®)	300mg Chloroquin-Base (=2 Tabl.)/Woche 75 kg 450mg/Woche	1 Woche vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet
Proguanil (Palaudrine®)	200mg/d (2x1Tabl./Tag)	Nur in Kombination mit anderen Malariamitteln
Atovaquon/Proguanil (Malarone®)	250mg (=1Tabl.)/Woche	1-2 Tage vor bis 7 Tage nach Aufenthalt im Malariagebiet
Mefloquin (Lariam®)	250mg (=1 Tabl.)/Woche	1-2 Tage vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet
Doxycyclin (Vibramycin®)	100mg (=1 Tabl.)/Tag (nicht für Kinder unter 8 Jahren)	1-2 Tage vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt im Malariagebiet
Primaquin	30mg (=2 Tabl.)/Tag (0,5mg/kg/Tag)	1-2 Tage vor bis 7 Tage nach Aufenthalt im Malariagebiet
Schema nicht gültig für schwangere Frauen.		

Tab.

Wie stehen Sie zur Stand-by-Therapie?

W. Graninger: Von Stand-by-Therapie spricht man bei Einnahme einer therapeutischen Dosis eines Malariamittels, die bei malariaverdächtigen Symptomen und nicht erreichbarer ärztlicher Hilfe eingenommen wird. Sie kommt in Betracht bei kurzfristiger Exposition, bei Reisen in Regionen mit niedriger Malariainzidenz und Unverträglichkeit einer Chemoprophylaxe. Sie sollte, wenn überhaupt, nur eine Notfallmaßnahme bis zum Erreichen ärztlicher Hilfe darstellen. Generell ist sie kein Ersatz für eine ordentliche Prophylaxe.

Malariagebiet reisen, am Flughafen oder in den Flugzeugen ein Informationsblatt in die Hand drücken, um all jenen, die kein Malariamittel im Gepäck haben, noch eine letzte Chance zum Umdenken zu geben. Schließlich stehen in allen Zielländern zumindest die älteren, aber durchaus wirksamen Präparate günstig zur Verfügung. Außerdem würde eine solche Maßnahme auf längere Sicht sicher dazu beitragen, dass die Malaria von der Bevölkerung endlich als potenziell tödliche Erkrankung wahrgenommen wird.

*Resochin®, **Malarone®, #Lariam®, ##Vibramycin®

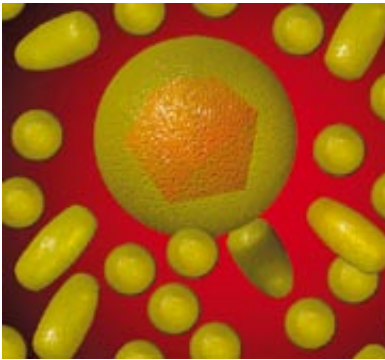
Stichwort Impfung – ist eine solche in Sicht oder gibt es auch andere Ansätze, um die Malaria besser in den Griff zu bekommen?

W. Graninger: Impfung ist keine in Sicht und wird es nach meiner persönlichen Einschätzung auch in fernerer Zukunft keine geben. Ein mir sinnvoll erscheinender Ansatz wäre die Eindämmung der Mückenplage durch Ein-

Wir danken für das Gespräch!

Das Interview führte Dr. Anita Kreilhuber

Unser Interviewpartner:
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Graninger,
Leiter der Abteilung für
Infektionen und Tropenmedizin,
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, AKH Wien
inf070106



Chronische Hepatitis B

„Hit hard and early“

Weltweit sind rund 350 Millionen Menschen mit HBV chronisch infiziert. Primäres Ziel der Therapie der chronischen HBV sind die dauerhafte Virussuppression mit möglichst niedrigem HBV-DNA-Spiegel, normale Transaminasen und, bei HBeAg-positiven Patienten, das Erreichen einer Serokonversion (Tab. 1). Bis zum Auftreten einer partiellen Serokonversion ist eine antivirale Therapie allerdings dauerhaft durchzuführen, was wiederum die Bildung von Resistenzen fördert.

Standard Add-on-Therapie

Die Triebfeder für die Resistenzentwicklung beim Hepatitis-B-Virus sind u.a. die fehleranfällige viruseigene Polymerase, die große Zahl täglich gebildeter Virus-kopien und die Existenz zahlreicher singulärer präexistierender Genommutati-

onen. Die Resistenzen während einer Therapie der chronischen HBV lassen sich durch das Maximieren der antiviralen Aktivität, durch eine erhöhte genetische Barriere und durch eine erhöhte pharmakologische Barriere vermeiden. „Bei Hepatitis B werden auftretende Mutationen in die virale Matrize, die sogenannte cccDNA, im Zellkern umgeschrieben und archiviert, sodass eine erneute Therapie mit dem gleichen Medikament oder einem anderen Nukleos(t)idanalogen, das ein ähnliches Resistenzmuster besitzt,

zu einer raschen erneuten Selektion von Virusvarianten führt und künftige Therapieoptionen durch Kreuzresistenzen limitiert“, betont Dr. Pietro Lampertico, Universität Mailand. Heute ist daher folgerichtig statt der früher sequenziellen Monotherapie, bei der nach Entwicklung der Resistenz gegen eine antivirale Substanz auf eine andere umgestellt wurde, die Add-on-Therapie Standard geworden. 2005 zeigten Lampertico et al in einer Multicenterstudie (Lampertico P et al, Hepatology 2005; 42 [Suppl 1, 528A]: 983), dass die Add-on-Gabe von Adefovirdipivoxil bei Lamivudin-resistenten Patienten erfolgreich ist. Dabei wurde den Patienten

ALT-Werte bei allen Patienten mit virologischem Versagen im Normbereich. Bei 93% jener Patienten, die zum Zeitpunkt der Add-on-Gabe bereits erhöhte GPT-Werte aufwiesen, normalisierten sich diese innerhalb von 24 Monaten wieder. Mit der Add-on-Therapie behandelte Patienten entwickelten darüber hinaus zu 0% im Beobachtungszeitraum von drei Jahren eine Resistenz. „Auch alle anderen Daten und Studien weisen darauf hin, dass die einzige Strategie bei Lamivudin-Resistenz die Add-on-Gabe von Adefovir zu Lamivudin ist“, so Lampertico mit dem Verweis, dass Patienten mit einer Lamivudin-Resistenz möglichst frühzeitig mit Adefovir behandelt werden sollten. Was aber bei einer Adefovir-Resistenz? Hier gilt dieselbe Rescue-Strategie, Adefovir als Nukleotidanalogen wird mit einem Nukleosidanalogen wie Lamivudin oder Entecavir kombiniert. Die diesbezügliche Datenlage ist laut Lampertico allerdings sehr spärlich. Hinzugefügt sei, dass die Evaluation von Kombinationstherapien erst am Anfang steht und weitere Daten benötigt werden, die den klaren Vorteil für Kombinationstherapien belegen.

Therapieziele	
Biochemische Response	Normalisierung der ALT
Virologische Response	HBV-DNA <104 Kopien/ml
HBe-Serokonversion	Negativierung des HBeAg
(bei HBe-pos. CHB)	Auftreten von HBeAk
HBe-Serokonversion	Negativierung des HBeAg Auftreten von HBeAk

Tab. 1: Therapieziele bei chronischer Hepatitis B

zum Zeitpunkt des virologischen (HBV-DNA <106 Kopien/ml und GPT normal) oder klinischen (HBV-DANN >106 Kopien/ml und GPT > oberer Normalwert) Versagens zu einer bestehenden Lamivudin-Therapie zusätzlich Adefovirdipivoxil verabreicht. 24 Monate danach war bei allen Patienten mit virologischem Versagen die Viruslast unter der Nachweisgrenze (unter 2.000 Kopien/ml), bei Patienten mit klinischem Versagen bei 78%. Unter der zusätzlichen Gabe von Adefovirdipivoxil blieben die

Stellenwert der optimalen viralen Suppression

Priv.-Doz. Dr. Jörg Petersen, I. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum

Hamburg-Eppendorf, präsentiert in der Folge neue Daten zu Telbivudin. Telbivudin stellt ein neues Nukleosidanalogon für die Therapie von chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektionen dar. Das Nukleosidanalogon wird als Dauertherapie oral einmal täglich als 600mg-Tablette verabreicht und wurde am 24. April 2007 für die Europäische Union zugelassen. Die Zulassungsstudie Globe ist eine weltweit durchgeführte klinische Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Telbivudin mit der von Lamivudin bei Patienten mit kompensierter chronischer Hepatitis B verglichen wurden. „Sie ist die bislang größte globale Zulassungsstudie bei Hepatitis B, an der 1.367 Patienten aus 20 Ländern teilnahmen“, ergänzt Petersen. Gut zwei Drittel dieser Patienten (n=921) waren HBeAg-positiv und ein Drittel (n=446) HBeAg-negativ. Zu den Einschlusskriterien zählten eine Viruslast von >6 log₁₀ Kopien/ml und erhöhte Leberenzymwerte (Alaninaminotransferase ALT) zwischen dem 1,3- und 10-fachen des oberen Normwertes. Für einen Zeitraum von zwei Jahren erhielten die Patienten täglich 600mg Telbivudin oder 100mg Lamivudin. Primärer Studienendpunkt war das therapeutische Ansprechen nach zweijähriger Therapie; d.h., von einem Behandlungserfolg ging man definitionsgemäß dann aus, wenn die Hepatitis-B-Viruslast unter einen Maximalwert von 105 Kopien/ml gesunken war und es gleichzeitig zu einer Normalisierung der ALT-Werte oder zu einem Verlust des HBe-Antigens gekommen war. In der Studie wurde ein deutlicher Vorteil für Telbivudin belegt. „So lag nach zwei Jahren Therapie bei 56% der HBeAg-positiven Patienten mit Telbivudin die HBV-DNA unter der Nachweisgrenze im Vergleich zu 39% der Patienten mit Lamivudin“, so Petersen. Daten im De-

HBeAg-positive Patienten			
	Telbivudin	Lamivudin	p-Wert
n	458	463	
Therapeut. Ansprechen (%)	63	48	<0,001
Reduktion der HBV-DNA (log ₁₀)	-5,7	-4,4	<0,001
Anteil der Patienten mit PCR-Negativität * (%)	56	39	<0,001
ALT-Normalisierung (%)	70	62	<0,05
HBeAg-Serokonversion (%)	30	25	n.s.
* <300 Kopien/ml (COBAS® AmpliCor™)			

Tab. 2: Globe-2-Jahres-Daten – HBeAg-positive Patienten (Lai CL et al, AASLD 2006, Lai CL et al, APASL 2007)

HBeAg-negative Patienten			
	Telbivudin	Lamivudin	p-Wert
n	222	224	
Therapeut. Ansprechen (%)	78	66	<0,01
Reduktion der HBV-DNA (log ₁₀)	-5,0	-4,2	<0,001
Anteil der Patienten mit PCR-Negativität * (%)	82	57	<0,001
ALT-Normalisierung (%)	78	70	n.s.
* <300 Kopien/ml (COBAS® AmpliCor™)			

Tab. 3: Globe-2-Jahres-Daten – HBeAg-negative Patienten (Lai CL et al, AASLD 2006)

tail siehe Tab. 2 (HBeAg-positive Patienten) und 3 (HBeAg-negative Patienten). Gegen Telbivudin hätten sich zudem weniger Resistenzen entwickelt als gegen Lamivudin, ergänzt Petersen. Demnach habe es nach zwei Jahren Therapie bei HBeAg-positiven Patienten bei 18% mit Telbivudin und bei 30% mit Lamivudin Resistenzen gegeben. Bei den HBeAg-negativen Patienten lagen die Resistenzraten naturgemäß niedriger: Telbivudin 7% vs. Lamivudin 17%. Petersen: „Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Telbivudin in einer direkten Head-to-Head-Studie eine hohe antivirale Wirksamkeit und ein günstigeres Resistenzprofil als Lamivudin gezeigt hat. Telbivudin wird die Möglichkeiten der antiviralen Therapie bei Hepatitis B somit weiter verbessern.“ Auch Petersen verweist auf den hohen Stellenwert einer raschen und deutlichen viralen Suppression. Eine suboptimale vi-

rale Suppression bedeutet eine geringere Ansprechrate, da es zu Resistenzen kommt, so Petersen.

Im Anschluss präsentiert Dr. med. Beat Müllhaupt, Gastroenterologe und Leitender Arzt am Departement Innere Medizin am Universitätsspital Zürich, Fallbeispiele nach rund einem Jahr Erfahrung mit Telbivudin in der Schweiz. Beim Patienten (nicht gegen Hepatitis B geimpft, Erkrankung vermutlich sexuell erworben) handelt es sich um einen Mann aus dem Mittelmeerraum mit bekannter Depression. Der Patient trinkt seit der Diagnose Hepatitis B keinen Alkohol mehr und kommt zur weiteren Abklärung im Januar 2005 an die Klinik. Subjektiv ist er bis auf eine geringe Müdigkeit beschwerdefrei. Die Laborwerte: diskrete Erhöhung der Transaminasen, HBsAg-positiv, HBeAg-negativ, mäßige Virämie von 23.000IE. BMI 29. „Diagnostiziert

wurde eine HBeAg-negative chronische Hepatitis B. Therapeutisch konnte pegyliertes Interferon wegen der Depression nicht zum Einsatz kommen. Erstmals kam in diesem Fall Telbivudin zum Einsatz. Bereits nach vier Monaten war der Patient virusfrei. Seither ist er auch kontinuierlich virusfrei geblieben“, betont Müllhaupt. Entscheidend sei die Compliance des Patienten. Bei bleibender Compliance stünden die Chancen gut, dass der Patient auch nach zwei Jahren noch virusfrei ist.

Bericht: Mag. Sandra Standhartinger

Quelle: 40. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, 14.–16. Juni 2007, Innsbruck inf070108

EUROGIN 2007

HPV-Vierfachimpfstoff: Indikationserweiterung beantragt

Immer mehr kristallisiert sich der kurzfristige Nutzen des 2006 zugelassenen HPV-Vierfachimpfstoffs heraus. Verglichen mit dem neuen bivalenten Impfstoff wird die Bedeutung früher zervikaler Läsionen, die durch die HPV-Stämme 6 und 11 verursacht werden, immer klarer. Die Indikationserweiterung um die Prävention von Vulva- und Vaginalkarzinomen wurde mittlerweile aufgrund beeindruckender Studienergebnisse beantragt.

Eine Impfung gegen humane Papillomviren (HPV), die sich nicht nur auf die Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 beschränkt, sondern auch die Typen 6 und 11 umfasst, würde den Nutzen einer HPV-Impfung deutlich erhöhen und schneller erkennbar machen – zu diesem Ergebnis kommt eine neue Modellstudie, die soeben auf der EUROGIN-Konferenz in Monaco präsentiert wurde. Der Studie zufolge basiert die früh ersichtliche Verringerung der Erkrankungshäufigkeit durch den Vierfachimpfstoff Gardasil®, der sich gegen die HPV-Subtypen 6, 11, 16 und 18 richtet, hauptsächlich auf der Verhinderung von frühen zervikalen Läsionen und Genitalwarzen (Kondylomen). Bis zu 99% der Erkrankungsfälle und bis zu 98% der krankheitsbedingten Kosten, die in den ersten fünf Jahren nach der Impfung vermieden werden können, würden durch HPV 6 und 11 verursacht. Der Hintergrund: Frühe zervikale Läsionen (CIN 1) und Kondylome können bereits innerhalb weniger Monate nach Viruskontakt auftreten. Im Vergleich dazu entstehen präkanzeröse Läsionen der Zervix (CIN 2–3) über mehrere Jahre, die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs kann sogar Jahrzehnte dauern.

Phase-III-Daten zum HPV-Vierfachimpfstoff und zum bald erhältlichen bivalenten HPV-Impfstoff gegen HPV 16 und 18 können zwar aufgrund von Unterschieden in der Methodik und der Studienpopulation nicht direkt verglichen

werden, „deutliche Unterschiede zeigen sich dennoch in der Wirksamkeit bei HPV-16/18-assoziierten CIN 2“, strich Dr. Luisa Villa vom Ludwig Institute for Cancer Research in São Paulo heraus. „Während der Vierfachimpfstoff eine 98-prozentige Wirksamkeit hatte, konnte der bivalente Impfstoff nur zu 90% vor CIN 2 schützen, die durch HPV 16 oder 18 verursacht werden. Betrachtet man die beiden Virusstämme einzeln, zeigt der bivalente Impfstoff bei HPV 18 überhaupt keine signifikante Wirkung.“ Neues wurde am EUROGIN auch zur Wirksamkeit der „virus-like particles“ (VLPs) vorgestellt, aus denen Gardasil® besteht. Auch ohne Adjuvans führen die VLPs zu einer deutlichen Immunantwort, wenn sie subkutan geimpft werden: „Sie stimulieren TLR 4 und wahrscheinlich auch andere „toll-like“ Rezeptoren“, so Prof. Dr. Margaret Stanley von der Abteilung für Pathologie der Universität Cambridge. „Dies führt zu der so wichtigen B-Zell-Aktivierung und -Differenzierung.“

Indikationserweiterung beantragt

Dass HPV nicht nur Gebärmutterhalskrebs und seine Vorstufen, sondern auch die schwer therapierbaren Vulva- und Vaginalkarzinome verursacht, war ein wichtiges Thema in Monaco. Die Vorstufen von Vulva- und Vaginalkarzinomen – vulväre bzw. vaginale intraepitheliale Neoplasien – werden in letzter Zeit immer

häufiger beobachtet. In den letzten beiden Jahrzehnten fand man in Österreich eine Versiebenfachung der Inzidenz von hochgradigen vulvären Neoplasien (VIN 3) bei Frauen unter 50. „Über 60% der vulvären Neoplasien werden bei Frauen unter 50 diagnostiziert. 85% dieser Fälle werden von HPV verursacht, wobei HPV 16 der häufigste Subtyp ist“, berichtete Dr. Monika Hampl vom Universitätsklinikum Düsseldorf.

„Die Vorstufen des Vulva- und Vaginalkarzinoms werden oft nicht erkannt“, betont auch Univ.-Prof. Dr. Elmar Joura von der Universitätsfrauenklinik Wien. „Zudem ist die Therapie schwierig. Sie kann zu entstellenden Ergebnissen führen und erfordert aufgrund der häufigen Rezidivbildung eine lange Nachbeobachtung.“

Da der HPV-Vierfachimpfstoff Gardasil® in großen klinischen Studien mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von drei Jahren fast 100% der Vorstufen von Vulva- und Vaginalkarzinomen verhindern konnte, die in Zusammenhang mit HPV 16 und 18 stehen, hat Sanofi Pasteur MSD nun eine diesbezügliche Indikationserweiterung bei der Europäischen Arzneimittelagentur beantragt.

Bericht: Franziska Schuster

Quelle: EUROGIN – Konferenz der European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia. 4. bis 6. Oktober 2007, Monaco

inf070710



NUN GIBT'S GARDASIL® - EINEN IMPFSTOFF, DER GEBÄRMUTTERHALSKREBS VERHINDERN KANN*

Der erste Impfstoff, der Gebärmutterhalskrebs verhindern kann**

- Bevor Gebärmutterhalskrebs auftritt, schützt Gardasil® vor CIN 2/3 und hat Wirksamkeit gegen CIN 1 bewiesen
- Darüber hinaus** verhindert Gardasil® auch VIN 2/3 und Genitalwarzen

Ursächlich bezogen auf die Humanen Papillomviren der Typen 6, 11, 16 & 18

Um Kinder, Jugendliche und junge Frauen zu schützen***

**NUTZEN DURCH 4 HUMANE PAPILLOMVIRUS TYPEN -
PRÄVENTION VON VORSTUFEN BIS ZUM ZERVIXKARZINOM
UND DARÜBER HINAUS**


sanofi pasteur MSD
impfstoffe fürs leben

Fachkurzinformation:

Gardasil, Injektionssuspension in einer Fertigspritze, Humaner Papillomvirus-Impfstoff [Typen 6, 11, 16, 18] (rekombinant, adsorbiert) Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Dosis (0,5 ml) enthält ca.: Humanes Papillomvirus¹-Typ 6 L1-Protein² 20 Mikrogramm, Humanes Papillomvirus¹-Typ 11 L1-Protein² 40 Mikrogramm, Humanes Papillomvirus¹-Typ 16 L1-Protein² 40 Mikrogramm, Humanes Papillomvirus¹-Typ 18 L1-Protein² 20 Mikrogramm. **Anwendungsgebiete:** Gardasil ist ein Impfstoff zur Prävention von hochgradigen Dysplasien der Zervix (CIN³ 2/3), Zervixkarzinomen, hochgradigen dysplastischen Läsionen der Vulva (VIN³ 2/3) sowie von äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch die Typen 6, 11, 16 und 18 des humanen Papillomvirus (HPV) verursacht werden. Die Indikation beruht auf dem Nachweis der Wirksamkeit von Gardasil bei erwachsenen Frauen von 16 bis 26 Jahren und dem Nachweis der Immunogenität von Gardasil bei Kindern und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren. Die protektive Wirksamkeit bei Männern wurde nicht untersucht. Gardasil sollte ggf. entsprechend offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden. **Geganzanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen einen der sonstigen Bestandteile. Personen, die nach der Gabe einer Dosis Gardasil Symptome entwickeln, die auf eine Überempfindlichkeit hinweisen, sollten keine weitere Dosis Gardasil erhalten. Die Verabreichung von Gardasil sollte verschoben werden, wenn die zu impfende Person an einer akuten, schweren, fieberhaften Erkrankung leidet. Eine leichte Infektion, zum Beispiel der oberen Atemwege, oder eine leichte Temperaturerhöhung ist jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, L-Histidin, Polysorbat 80, Natriumborot, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Frankreich. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

1) Humanes Papillomvirus = HPV, 2) L1-Protein in Form von virusähnlichen Partikeln, hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Stamm 1895)) mittels rekombinanter DNA-Technologie, 3) adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (225 Mikrogramm Al). 4) CIN: cervical intraepithelial neoplasia, 5) VIN: vulvar intraepithelial neoplasia.

Sanofi Pasteur MSD GmbH, 2345 Brunn am Gebirge, Campus 21, Europaring F11/402. Stand: 09/2006.


GARDASIL®
Humaner Papillomvirus-Impfstoff
Typen 6, 11, 16, 18
rekombinant, adsorbiert

CVC 3160 02/2007

CCR5-Blockade mit Maraviroc

Dem HI-Virus den Zugang zur Wirtszelle verwehren

Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) brachte einen Durchbruch in der Behandlung HIV-infizierter Menschen. Plötzlich hatten sich Prognose und Langzeitüberleben dramatisch verbessert. Dennoch waren sich die Experten auf einem Symposium anlässlich des diesjährigen DÖAK¹ einig, dass weiterer Bedarf an neuen Substanzen besteht. Mit Maraviroc befindet sich der erste sogenannte Entry-Inhibitor bereits im Zulassungsprozess.

Die Einführung der Proteasehemmer im Jahr 1996 war der Ausgangspunkt für eine recht euphorische Grundstimmung. Aber kann man euphorisch sein, wenn man dreimal täglich nüchtern Medikamente einnehmen muss, fragte sich Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Universitätsklinikum Bonn. Trotz der Erfolge der HAART sind die Herausforderungen, die eine lebenslange Therapie in Bezug auf Compliance, Überkommen der Müdigkeit, Zahl der täglichen Tabletten bedeutet, nicht vergessen. Ungenügende virale Suppression und Unterbrechungen der Medikation verursachen Resistenzen, möglicherweise bei ganzen Substanzklassen.

Mit den neueren Medikamenten entstanden auch neue Nebenwirkungen wie Dyslipidämie und Lipodystrophie und vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse, erläuterte Rockstroh. All dies macht die Notwendigkeit weiterer antiretroviraler Substanzen im Arsenal der HIV-Therapie deutlich.

Extrazelluläre Virusabwehr im Fokus

Absolut neu ist die Gruppe der Entry-Inhibitoren, von denen bislang drei, nämlich Aplaviroc, Vicriviroc und Maraviroc, in klinischen Studien getestet

wurden. In Kurzzeitstudien haben alle dosisabhängig einen sehr deutlichen Abfall der Viruslast bewirkt. Aplaviroc wird aber aufgrund einer Hepatotoxizität, die nicht klassenspezifisch zu sein scheint, nicht weiterentwickelt. Maraviroc hat auf dem Weg zur Zulassung aus heutiger Sicht die weiteste Strecke zurückgelegt.

memo

Mit neuen antiretroviralen Substanzen wie den Entry-Inhibitoren ergeben sich selbst für HIV-infizierte Patienten mit langjähriger Vortherapie und einem multiresistenten Virus neue Chancen in der Behandlung. Maraviroc, das wahrscheinlich als erster Vertreter der neuen Substanzklasse die Zulassung bekommen wird, hat sich in bisherigen klinischen Studien als sehr wirksam und gut verträglich erwiesen.

Die Zulassung in Deutschland wird für Ende dieses Jahres erwartet.

Das Prinzip dieser Entry-Inhibitoren oder Rezeptorenblocker beschrieb Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink, Hamburg. Demnach dringt das HI-Virus ein in Zellen, die CD-4 und darüber hinaus einen von zwei sekundären Korezeptoren

exprimieren. Dabei handelt es sich zum einen um den C-C-Chemokinrezeptor 5 (CCR5), der vor allem auf Monozyten und T-Zellen auf der Oberfläche exprimiert wird. Ein weiterer Korezeptor nennt sich C-X-C-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4, X4-Rezeptor) und wird auf T-Zellen, B-Zellen, Monozyten und Neutrophilen exprimiert. In beiden Fällen handelt es sich um Transmembranrezeptoren. In der Frühphase der HIV-Infektion dominieren die Viren, die den CCR5-Korezeptor nutzen. Mit fortschreitender Erkrankung verschiebt sich dies bei vielen Patienten hin zum X4-Rezeptor oder zu beiden Korezeptoren.

Blockade des CCR5-Rezeptors als Therapieziel

Die HIV-Infektion verläuft sehr unterschiedlich. Manche Patienten erkranken nach drei Jahren an AIDS, andere leben nach 10 bis 15 Jahren noch klinisch gesund. Es stellt sich die Frage, ob die unterschiedlichen Verläufe einen genetischen Hintergrund haben? Wie Stellbrink ausführte, hat sich gezeigt, dass eine genetische Variante, eine 32-Basenpaar-Deletion eines Anteils des Korezeptors CCR5, als genetische Basis dient und extrazellulär für die komplexen Vorgänge beim Eintritt des Virus in die Zielzelle erforderlich ist. Tritt diese Deletionsva-

riante homozygot auf, resultiert offenbar eine weitgehende Resistenz gegenüber der HIV-Infektion. Tritt sie nur heterozygot auf, hat dies eine deutlich verlangsamte Krankheitsprogression und eine verbesserte Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit dem Wildtyp-Gen zur Folge. Ansonsten weisen diese Patienten keine immunologischen Störungen oder sonstigen Gesundheitsprobleme auf. Dies weist darauf hin, dass der CCR5-Rezeptor keine wichtigen physiologischen Funktionen hat. Diese Beobachtungen machen ihn zu einem attraktiven Ziel für die Blockade R5-troper, also CCR5-gebrauchender Viren.

Zumindest theoretisch spricht eine Reihe von Vorteilen für eine CCR5-Blockade. Es handelt sich um ein extrazelluläres Target auf der Wirtszelle. Eine Aktivierung in der Zelle wie bei den Nukleosidanaloga ist ebenso wenig erforderlich wie zelluläre Pumpmechanismen, auf die zum Beispiel der Effekt von Proteaseinhibitoren angewiesen ist. Hinzu kommt, dass es aufgrund der Analogie aus der Biologie prinzipiell vertretbar erscheint, ohne den CCR5-Rezeptor zu leben oder ihn zu blockieren. Zu den Nachteilen zählt, dass es abhängig vom Stadium der Infektion unterschiedlich viele Patienten gibt, bei denen die Viren den X4-Rezeptor nutzen und bei denen der Einsatz dieser Substanzen deshalb keinen Sinn hat. Zudem ist bis heute relativ wenig über die langfristige Sicherheit, insbesondere aus immunologischer Sicht, bekannt. Hinzu kommt die Frage, inwieweit Patienten mit dual tropischem/gemischtem Virus profitieren. Nicht zuletzt müssen wir, um überhaupt klären zu können, welcher Tropismus vorliegt, eine Labor-diagnostik durchführen, die sich deutlich von der bisherigen Resistenztestung unterscheidet, erläuterte Stellbrink.

Da das HI-Virus im Verlauf der Erkrankung immer stärker den Zugang zur Zielzelle über den CXCR4-Rezeptor wählt und CCR5 an Bedeutung verliert, ergab sich die Überlegung, auch diesen zu blockieren. Damit würde man ein Virus hemmen, das bei Patienten mit fortgeschrittener Infektion gehäuft vorkommt und potenziell virulenter ist. Außerdem könnte man eine potenzielle Synergie mit CCR5-Inhibitoren errei-

chen. Dagegen gibt es jedoch gravierende Einwände. Vor allem fehlt hier die biologische Analogie, die vermuten lässt, dass dieses Vorgehen für den Patienten keine Gefahren birgt. Darüber hinaus ist die Anzahl der Patienten mit alleiniger CXCR4-Nutzung gering. Die meisten bisherigen Versuche mit derartigen Substanzen mussten wegen unerwarteter Toxizitäten wieder gestoppt werden.

Das klinische Entwicklungsprogramm des oralen CCR5-Antagonisten Maraviroc in den Phasen IIb und III umfasst vier Studien. Zwei große parallele Untersuchungen mit insgesamt über 1.000 Patienten wurden unter dem Akronym MOTIVATE (Maraviroc plus Optimized Therapy in Viremic Antiretroviral Treatment-Experienced Patients) 1² und 2³ durchgeführt. Zwei weitere Studien befassen sich mit therapie-naiven Patienten und mit solchen, die neben dem CCR5-Virus auch das X4-Virus aufweisen.

MOTIVATE 1 wurde ausschließlich in den USA und Kanada durchgeführt, MOTIVATE 2 hingegen in Europa, Australien und den USA. Aufgrund des gleichen Studiendesigns und der vergleichbaren Ergebnisse konzentrierte sich Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer, Köln, in seinem Vortrag auf die Daten der MOTIVATE-2-Studie. Bei den 475 Teilnehmern dieser Studie handelte es sich um stark vorbehandelte Patienten. Diese mussten vor Aufnahme in die Studie sehr aufwendige Voruntersuchungen über sich ergehen lassen. So durften sie ausschließlich das R5-

MOTIVATE 2: Viruslast in Woche 24

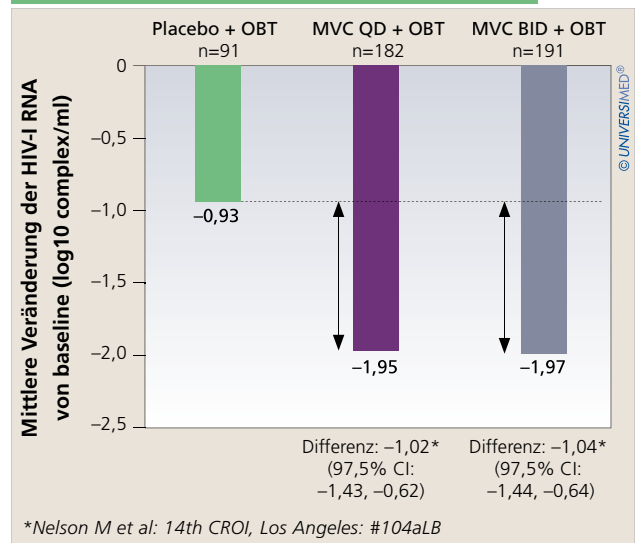


Abb. 1: Die Viruslast unter Maraviroc fiel bis Woche 24 gegenüber Placebo um eine Log-Stufe signifikant stärker, wobei zwischen einmal täglich oder zweimal täglich kein wesentlicher Unterschied bestand

MOTIVATE 2: CD4-Zellen in Woche 24

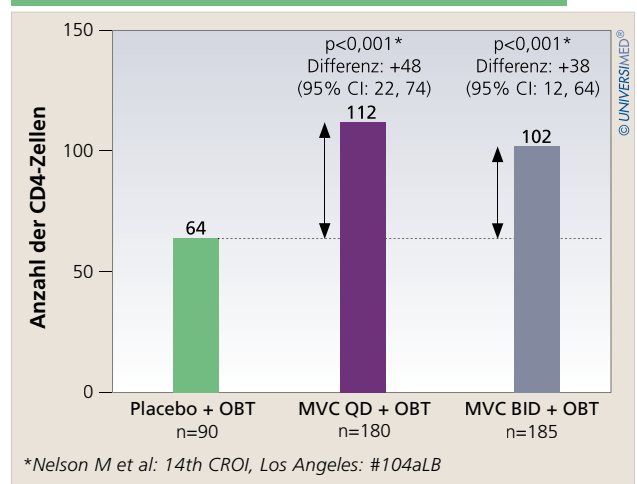


Abb. 2: Die CD4-Zellzahl in Woche 24 war in allen drei Gruppen angestiegen, aber unter Maraviroc war der Effekt signifikant höher

trophe Virus aufweisen. Wurden zusätzlich X4-Viren gefunden, wurde der Patient ausgeschlossen, da der CCR5-Blocker wahrscheinlich nur beim CCR5-Virus wirksam ist, so Fätkenheuer. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war zusätzlich ein virologisches Therapieversagen im Sinne einer messbaren HIV-1-RNA >5.000 Kopien/ml unter einem seit wenigstens vier Wochen unveränderten Therapieregime. Zusätzlich sollte eine Resistenz oder aber eine mindestens sechsmonatige Vorbehandlung mit mehr als einer Substanz aus drei Medikamentenklassen (NRTI, NNRTI und PI) gegeben sein. Bei den Proteaseinhibitoren sollte

die Vorbehandlung schon mit mehr als zwei Substanzen erfolgt sein.

Viruslast unter Maraviroc um eine Log-Stufe mehr reduziert

Waren alle Vorbedingungen erfüllt, dann wurden die Patienten im Verhältnis 1:2:2 auf eine Placebo- und zwei Maraviroc-Gruppen (150mg einmal oder zweimal täglich) randomisiert. Alle drei Gruppen erhielten zusätzlich eine optimale Hintergrundtherapie mit drei bis sechs anderen antiretroviralen Medikamenten. Bisher liegen 24-Wochen-Daten vor: Die Viruslast in der Placebogruppe war um etwa eine Log-Stufe abgefallen (Abb. 1). In den Maraviroc-Gruppen war die Reduktion der Viruslast um eine Log-Stufe signifikant ausgeprägter, wobei zwischen einmal täglich oder zweimal täglich kein wesentlicher Unterschied bestand. Nach 24 Wochen war die Viruslast unter Maraviroc bei etwa 60% der Patienten unter die Nachweisgrenze von 400 Kopien/ml abgefallen, unter Placebo bei 23%. Die strengere Grenze von unter 50 Kopien/ml schafften grob 40% beziehungsweise 20% der Patienten. Auch die CD4-Zellzahl war in allen drei Gruppen angestiegen, aber wiederum

signifikant unter Maraviroc (Abb. 2). Die Verträglichkeit erwies sich als sehr gut. Zwischen Verum und Placebo bestanden praktisch keine Unterschiede. Die Zahl der Therapieversager lag in der Maraviroc-Gruppe niedriger als in der Placebogruppe. Interessanterweise zeigte sich bei der großen Mehrheit der Versager in der Placebogruppe kein Tropismusschift, sie wiesen auch am Ende noch R5-Viren auf. In den Maraviroc-Gruppen war dies deutlich anders. Hier hatte ein verhältnismäßig höherer Anteil an Patienten mit Therapieversagen einen Tropismusschift vollzogen. „Das bedeutet, dass der Versagensmechanismus der Substanzgruppe durch den Tropismuswechsel hervorgerufen wird“, sagte Fätkenheuer. Bemerkenswert ist auch, dass es nach dem Abbruch der Therapie mit Maraviroc bei den meisten Patienten wieder zu einer Tropismusumkehr in Richtung R5-troper Viren kam. Es scheint bis heute nicht eindeutig geklärt zu sein, ob unter der Behandlung mit Maraviroc tatsächlich ein „Tropismusschift“ stattfindet oder ob die X4-Viren lediglich einem zuvor nicht erkannten Virenreservoir entstammen. In den Maraviroc-Gruppen kam es auch bei den Therapieversagern zu einem Anstieg der CD4-Zellzahl.

Fazit

Der CCR5-Antagonist Maraviroc zeigte eine gute virologische Wirksamkeit bei intensiv vorbehandelten Patienten mit virologischem Therapieversagen und R5-HIV. Vor Beginn der Behandlung muss der virale Tropismus bestimmt werden. Ein Einsatz in der Initialtherapie der HIV-Infektion wird derzeit geprüft.

Referenzen:

- ¹ Symposium „Extrazelluläre Virusabwehr – Paradigmenwechsel in der ART?“, Fa. Pfizer, DÖAK 2007
- ² Nelson M et al: 14th CROI, Los Angeles 2007: #104aLB
- ³ Lalezari J et al: 14th CROI, Los Angeles 2007: #104bLB

Celsentri® (Maraviroc) wurde im September 2007 von der Europäischen Kommission zur Behandlung von HIV-Patienten zugelassen. Der Ko-Rezeptorblocker verhindert, dass das Virus in die CD4-Zelle eindringen kann. Maraviroc gehört zur neuen Gruppe von Medikamenten, die ein Verschmelzen der Viren mit der Zelle behindern. Das Mittel hat sich in Tests auch als wirksam gegen Aidsviren gezeigt, die gegen andere Medikamente bereits resistent geworden sind. Der neue Wirkstoff ist ein CCR5-Antagonist.

Bericht: Martin Bischoff

Quelle: Deutsch-Österr. AIDS-Kongress, 27.–30. Juni 2007, Frankfurt/Main
inf070112

termin




EINLADUNG

Celsentri®

Launch Meeting

Sonntag, den 28. Oktober 2007



CELSENTRI® LAUNCH MEETING

am: Sonntag, den 28. Oktober 2007

Uhrzeit: 09.00 - 14.30 Uhr

Ort: Circulo de Bellas Artes
Sala Columnas
Calle de Alcalá 42
c/v Calle del Marqués de Casa Riera, 2
Madrid

REFERENTEN

K. Arasthé, Berlin
J. Bogner, München
P. Braun, Aachen
C. Hoffmann, Hamburg
H. Jäger, München
R. Kaiser, Köln
M. Lewis, Sandwich
M. Obermeier, Berlin
M. Oette, Düsseldorf
J. Rockstroh, Bonn
H.-J. Stellbrink, Hamburg
M. Stürmer, Frankfurt
H. Walter, Erlangen
R. Zangerle, Innsbruck

PROGRAMM

Moderation: G. Fätkenheuer (Köln), H. Knechten (Aachen), N. Vetter (Wien)

09.00 Begrüßung

09.15 **Wissenschaftliches Programm Teil 1**
Update on Viral tropism and Mode of Action of CCR5-Inhibitors (M.Lewis)

09.30 Methoden der Tropismusbestimmung (R. Kaiser)

09.45 Maraviroc: Pharmakologische Eigenschaften, Dosierung, Interaktionen, Kombinationspartner (H.-J. Stellbrink)

10.15 Klinische Studien zu Maraviroc bei:
- Therapieerfahrenen Patienten (J. Rockstroh)
- Therapieneuen Patienten (K. Arasthé)

11.00 Wissenschaftliche Studien versus Kohortenbeobachtungen am Bsp. der österreichischen Kohorte (R. Zangerle)

11.10 Pause

11.30 **Wissenschaftliches Programm Teil 2 (je 45 Min.)**
Falldiskussionen (1 – max. 2 Fälle) in vier Arbeitsgruppen
Einsatzmöglichkeiten und Bedeutung von Maraviroc bei:

- 1) Patienten mit multiresistentem Virus (J. Bogner – P. Braun)
- 2) Patienten mit Unverträglichkeiten (M. Oette – M. Stürmer)
- 3) Initialtherapie der HIV-Infektion (H. Jäger – H. Walter)
- 4) Vorliegen von Begleiterkrankungen (C. Hoffmann – M. Obermeier)

13.00 **Wissenschaftliches Programm Teil 3**
Zusammenfassung und Diskussion der Arbeitsgruppen


13.30 Mittagessen

Das **ausschließlich** im Magen-Darm-Trakt wirksame
B re i t b a n d a n t i b i o t i k u m

**Coli
di
min**[®]
Rifaximin

Colidimin[®] 200 mg-Filmtabletten

green box
kassen frei

 Gebro Pharma



Ch. Aspöck, St. Pölten

Infektionen durch ESBL-Bakterien

ESBL – ein spezielles Problem im klinischen Alltag

Ende April trafen sich im Rahmen eines „Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Symposiums“ in Dürnstein, Niederösterreich, Vertreter des Faches Hygiene und Mikrobiologie, um die ESBL-Thematik zu diskutieren. Unter der Schirmherrschaft der Österreichischen Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin und mit Unterstützung der Firma Sandoz™ wurden mögliche Maßnahmen im klinischen Alltag aufgezeigt. Dazu Vorsitzender des Symposiums Prim. Dr. Christoph Aspöck, Landesklinikum St. Pölten, im Gespräch.

Herr Primarius Aspöck, was genau ist bitte ESBL?

Ch. Aspöck: ESBL steht für Extended-Spectrum Beta-Lactamase und ist ein Resistenzphänomen bei gramnegativen Bakterien. Neben den bekanntesten resistenten grampositiven Bakterien, den MRSA, gewinnen resistente gramnegative Bakterien in Diagnostik und Therapie zunehmend an Bedeutung. Die Resistenz wird dabei durch verschiedene Mechanismen verursacht und betrifft vor allem Enterobakterien und Pseudomonaden. ESBL betrifft die größte Antibiotikagruppe, nämlich die Betalaktam-Antibiotika, und tritt vor allem bei *Escherichia coli* und *Klebsiella spp.* auf. ESBL-Stämme bilden Enzyme, welche Penizilline, Cephalosporine und Monobaktame, also fast alle Betalaktam-Antibiotika, zerstören können. Carbapeneme sind die einzige Gruppe, die normalerweise stabil bleibt. Der Resistenzmechanismus wird über Plasmide kodiert und ist daher leicht übertragbar. Die erste derart kodierte Resis-

tenz wurde bereits 1965 beschrieben und hat damals eine Ampicillinresistenz bewirkt. Im Laufe der Zeit sind durch Mutation viele neue Plasmide entstanden – man kennt heute bereits über 200 – und es ist zu einer entsprechenden Ausbreitung gekommen. Später führte die fort-

weiterung der Resistenz gegen die meisten Betalaktame hat zur Bezeichnung ESBL geführt.

Seit Ende der neunziger Jahre werden ESBL-Stämme sowohl innerhalb als auch außerhalb von Krankenhäusern zunehmend auch in Europa beobachtet und erfasst, die Verbreitung ist jedoch international sehr unterschiedlich. Laut den Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) beträgt beispielsweise die Resistenz gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (was als Marker für ESBL herangezogen wird) bei invasiven Isolaten von *Klebsiella pneumoniae* in Italien und Großbritannien 10–25%, in Tschechien und Ungarn 25–50%, in Polen und Griechenland sogar über 50%, in Spanien, Deutschland und auch in Österreich 5–10%.



schreitende Entwicklung von solcherart „kleinen Mutationen“ mehr und mehr zum Auftreten von neuen Resistenzprofilen. Daher gibt es heute viele verschiedene Resistenzkonstellationen, die Er-

Warum ein ganzes Symposium dazu?

Ch. Aspöck: Seit vielen Jahren hat die MRSA-Problematik großen Stellenwert und ist deshalb sehr bekannt. Daher wur-

de den hochresistenten grampositiven Bakterien vollste Aufmerksamkeit geschenkt, ESBL hingegen wurde bis vor wenigen Jahren vergleichsweise wenig beachtet und wohl auch unterschätzt. Mittlerweile wird in vielen Spitälern in Österreich seit einigen Jahren ein Rückgang der MRSA verzeichnet, während es zu einer starken Zunahme von ESBL kommt. In diesem Jahr haben sich in mehreren Krankenhäusern die Kurven geschnitten, das heißt, wir haben erstmals mehr ESBL als MRSA aus klinischem Material nachgewiesen. Um hier den aktuellen Stand in Diagnostik, Therapie und Prävention zu diskutieren, wurde ein eigenes Symposium ausgerichtet.

Wie erfolgt eine optimale Diagnostik?

Ch. Aspöck: Das Prinzip der ESBL-Diagnostik ist ein zweistufiges. Zum Screening werden definierte, im Routine-Antibiogramm enthaltene Betalaktam-Antibiotika herangezogen. Werden bei diesen Substanzen in der Empfindlichkeitstestung bestimmte Grenzwerte überschritten, so ist dies ein Hinweis auf das mögliche Vorliegen von ESBL. Dabei liegen diese Grenzwerte so, dass auch Isolate betroffen sein können, die gegenüber den getesteten Substanzen als sensibel erkannt wurden. Für den Bestätigungstest wird die Tatsache genutzt, dass ESBL-Betalaktamasen durch Clavulansäure gehemmt werden. Es werden daher die im Screening bewerteten Substanzen jeweils mit und ohne Clavulansäure überprüft. Bei ESBL „entlastet“ die Zugabe von Clavulansäure die Hauptsubstanz: Wenn der verdächtige Keim gegenüber der Kombination des Betalaktam-Antibiotikums mit Clavulansäure signifikant empfindlicher ist als gegenüber der Substanz alleine, gilt dies als ESBL-Bestätigung.

Es geht also bei der Diagnostik vorerst darum, dass man aus den in der Routine erstellten Antibiogrammen den Verdacht ESBL erkennt, den man dann mit oben beschriebenen Untersuchungsschritten bestätigen muss. Dies benötigt einen vermehrten Aufwand an Arbeit und Material und bedingt mitunter eine Verzögerung in der Erstellung des Befundes. Gerade in der Diagnostik sind Erfahrung,

geschicktes Ausloten, unterschiedliche Tests und die Einberechnung des Zeitfaktors ein Muss.

In diesem Zusammenhang muss noch erwähnt werden, dass bei typischen ESBL-Keimen auch andere Resistenzmechanismen auftreten können. Einerseits schließt also eine In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber den relevanten Betalaktam-Antibiotika ESBL noch nicht aus, andererseits bedeutet Multi-resistenz bei Enterobakterien nicht automatisch ESBL!

Welche Hygienemaßnahmen sollten bei ESBL beachtet werden?

Ch. Aspöck: Beim Auftreten von ESBL-Keimen ist – wie bei MRSA auch – das oberste Ziel, die Übertragung von einem Patienten auf einen anderen zu verhindern. Wesentlich ist daher die strikte Einhaltung von Standardhygienemaßnahmen, vor allem korrekte Händehygiene (Händedesinfektion bzw. Handschuhe). Eine Isolierung des Patienten im Einzelzimmer ist in der Regel nicht notwendig, nur wenn Patienten Streuquellen darstellen, wird sie gefordert (z.B. bei Nachweis vom Tracheostoma). Es ist auch wichtig, zu betonen, dass ESBL-Keime für gesunde Menschen keine Gefahr darstellen und die üblichen gelisteten Desinfektionsmittel gegen sie wirksam sind. Im Unterschied zu MRSA, die als Staphylokokken auf der Haut vorkommen und vergleichsweise umweltresistent sind, haben ESBL-Bildner ihr natürliches Vorkommen in der Darmflora und benötigen ein feuchtes Milieu, um länger zu überleben.

Wie schaut die therapeutische Situation aus?

Ch. Aspöck: Da ESBL-Bildner die Fähigkeit haben, die meisten Betalaktam-Antibiotika zu inaktivieren, bleiben von den Betalaktamen nur die Carbapeneme, also Imipenem, Meropenem und Ertapenem, sowie meist auch Mecillinam übrig. Zusätzlich gibt es das Phänomen, dass andere Antibiotikagruppen, die nicht zu den Betalaktamen gehören, bei ESBL trotzdem auffällig oft auch resistent geworden sind. Wir sprechen von einer sogenannten Parallelresistenz, dies betrifft besonders die Chinolone und Trimethoprim. ESBL-Keime sind also lei-

der auch sehr oft chinolonresistent, womit das Spektrum der therapeutischen Optionen noch weiter eingeschränkt ist. Bei der Austestung relativ häufig empfindlich sind Aminoglykoside, Tigecyclin, Mecillinam sowie Fosfomycin. Erschwerend ist auch noch die Tatsache, dass es unter den zur Verfügung stehenden Substanzen nur wenige gibt, die oral verfügbar sind. Solange der Patient im Krankenhaus ist, kann intravenös therapiert werden. Jedoch zu Hause oder im Pflegeheim, wo immer öfter vor allem Harnwegsinfekte durch ESBL-Bildner beobachtet werden, ist eine i.v.-Therapie meist nicht möglich oder kompliziert. Somit sind unter den ohnehin wenig verfügbaren Substanzen die oral applizierbaren von großer Bedeutung, um die Therapie auch außerhalb des Krankenhauses fortführen zu können.

Sie haben ja in einer Studie Fosfomycin getestet. Zu welchem Schluss sind Sie gekommen?

Ch. Aspöck: Die Überlegung in unserer Studie war, inwiefern Fosfomycin bei der ESBL-Problematik mehr Beachtung bekommen sollte, als es bisher der Fall war. Wir haben daher eine Studie gemacht, in der wir ca. 250 ESBL-Isolate aus der Routinediagnostik von Spitälern in Wien, Linz und St. Pölten noch einmal genau untersucht haben. Dabei wurde die Empfindlichkeit von 15 Antibiotika durch Feststellung der MHK (minimale Hemmkonzentration) ausgetestet. In unserer Untersuchung haben wir bei Fosfomycin mit weit über 90% eine erstaunlich hohe Empfindlichkeit festgestellt. Ein Succus des Symposiums war daher, dass ESBL-Bildner jedenfalls auch hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber Fosfomycin getestet werden sollten, um dem Kliniker eine Entscheidungsgrundlage für diese Substanz zu geben.

Wir danken für das Gespräch!

Das Interview führte Mag. Birgit Schmidle-Loss

Unser Interviewpartner:

Prim. Dr. Christoph Aspöck, Vorstand des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie am Landeskrankenhaus St. Pölten
inf070116

Darmsanierung durch lokal begrenzte Antibiose

Das nicht resorbierbare Rifamycinderivat Rifaximin zeichnet sich in der Behandlung verschiedener Darmerkrankungen durch Nebenwirkungsarmut und gute Effektivität aus. Studien belegen unter anderem eine rasche und nachhaltige Besserung bei Reisediarrhö und bakterieller Überwucherung des Dünndarms.

Wirkung ohne systemische Effekte

Rifaximin (Colidimin®) ist ein semisynthetisches Rifamycinderivat, das im Darm praktisch nicht resorbiert wird und in der Folge sehr hohe Konzentrationen im Stuhl erreicht (bis zu 8.000 µg/g). „Bei 18 gesunden Testpersonen waren die Rifaximin-Plasmakonzentrationen im Rahmen der meisten Testungen negativ“, berichtete Univ.-Prof. Dr. Giuseppe D’Ambrosio, Universitätsklinik Mailand.

Auch die Integrität der Darmwand schädigende Erkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Shigellose haben keinen Einfluss auf diesen Umstand. „Rifaximin beeinträchtigt weiters die Pharmakokinetik anderer Medikamente nicht“, bezog sich D’Ambrosio auf Studien mit oralen Kontrazeptiva und intravenös sowie oral verabreichtem Midazolam. „Überdies wird durch die Therapie keine klinisch relevante bakterielle Resistenz induziert.“ Als Folge der fehlenden Absorption kommt es nicht zu systemischen Toxizitäten; pharmakotoxikologische Tests mit verschiedenen Tieren (Ratten, Kaninchen, Hunde) ergaben keine klinischen Vergiftungssymptome. Bei Ratten erwiesen sich oral verabreichte Dosen in der Höhe von bis zu 2.000mg/kg als nicht letal. D’Ambrosio: „Die Versuchstiere zeigten keine

Veränderungen der wichtigsten funktionellen Parameter und eine exzellente Langzeitverträglichkeit auch bei einer sehr hohen Dosierung von bis zu 1.000mg/kg über neun Monate.“ Als häufigste Nebenwirkung wurde unter Rifaximin 600mg/d in zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien Flatulenz angegeben, wobei die Inzidenz von 11% deutlich unterhalb der Placeborate lag (20%; p<0,0071). Auch alle anderen Beschwerden wie Kopf- und Bauchschmerzen traten unter Placebo mindestens so häufig auf wie unter dem Verum. Postmarketing-Beobachtungen an über fünf Millionen Patienten identifizierten Nebenwirkungen ebenfalls nur zu einem sehr geringen Prozentsatz.

Breites Keim- und Indikationsspektrum

Die antibakterielle Wirkung von Rifaximin ist breit und erstreckt sich auf grampositive und -negative Anaerobier sowie Aerobier. Sein besonderer Wirkungsme-

chanismus prädisponiert die Substanz zum Einsatz bei einem breiten Spektrum an Erkrankungen (Tab.). „Die meisten Studien mit Rifaximin wurden bei antibiotikaassoziierter Diarrhö, Reisediarrhö, Divertikulose/Divertikulitis, bakterieller Fehlbesiedelung des Dünndarms (SIBO), Reizdarm und hepatischer Enzephalopathie durchgeführt“, erklärte Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, 4. Medizinische Abteilung, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien. Indikationen für eine antibiotische Therapie einer akuten infektiösen Enterokolitis bestehen bei schwerer Erkrankung, speziellem Risiko (sehr alte Patienten, Patienten unter Immunsuppression oder mit Malignomen), Nichtansprechen auf symptomatische Maßnahmen sowie bei pseudomembranöser Kolitis und anderen Formen antibiotikaassoziierter Kolitiden, die durch Clostridium difficile hervorgerufen werden.

Prävention der Reisediarrhö

An einer Reisediarrhö erkranken 20% bis 50% der internationalen Reisenden. „Obwohl die Krankheit meist mild verläuft und selbstlimitierend ist, beeinträchtigt sie einen Großteil der Betroffenen maßgeblich“, unterstrich Wenisch. In mindestens 80% der Fälle liegt eine Infektion mit bakteriellen Enteropathogenen (Enterotoxinproduzierende E.-coli-Stämme, C. jejunii, Salmonellen,

Zugelassene Indikationen für Rifaximin

+ gastrointestinale Infektionen
+ pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile
+ hepatische Enzephalopathie
+ bakterielles Überwucherungssyndrom (small intestine bacterial overgrowth – SIBO)
+ Divertikelerkrankungen
+ präoperative Darmdekontamination
<i>Rifaximin ist auch für Kinder ab 2 Jahren zugelassen</i>

Tab.

Shigellen) vor. Rifaximin wurde in dieser Indikation in vier multizentrischen, randomisiert-placebokontrollierten Phase-II- bzw. Phase-III-Studien geprüft. Die Patienten erhielten bis zu 600mg Rifaximin dreimal täglich. Es wurde die Zeit gemessen, die bis zum letzten ungeformten Stuhl verstrich (time to last unformed stools – TLUS). In allen Studien lag die mittlere TLUS in den Versuchsgruppen deutlich unter jener in den Placebokollektiven (Abb.) und war vergleichbar mit den Resultaten, die durch andere Regimes wie Cotrimoxazol und Ciprofloxacin erzielt wurden. Unter Rifaximin kam es seltener zum Therapieversagen als unter Cotrimoxazol (11% vs. 28%).

Wenisch stellte eine Subanalyse zweier Studien vor, in denen an Reisediarrhö erkrankte Patienten mit negativem Stuhlbefund Rifaximin 200mg 3x/d erhielten. „Auch in dieser Gruppe war die TLUS signifikant geringer als unter Placebo“, berichtete der Experte (p=0,0015). Die Wirksamkeit von Rifaximin 200mg 3x/d über drei Tage im zeitlichen Kontext mit einer experimentellen Shigellen-Inokulation untersuchte die Studie von Taylor et al. Von 25 gesunden Probanden, die entweder Rifaximin oder Placebo erhielten, entwickelten 60% in der Placebogruppe eine Diarrhö im Anschluss an die Inokulation, in der Rifaximin-Gruppe dagegen niemand (p=0,001). Dysenterien wurden im Verhältnis von 10% zu 0% beobachtet (p=0,4). Unter dem Verum kam es weder zu einer Darmbesiedlung mit Shigellen (Placebo: 50%) noch zu einer Immunreaktion (Placebo: 80%). Eine andere Studie verglich Rifaximin mit Loperamid bzw. mit einer Kombination aus beiden Agenzien. Wie die Auswertung ergab, dauerte die Reisediarrhö unter Loperamid allein deutlich länger an als unter den Rifaximin-hältigen Regimes (mediane TLUS: p=0,0008). Das subjektive Wohlbefinden der Patienten war in den Rifaximin-Gruppen bereits ab dem zwei-

Behandlung der Reisediarrhö

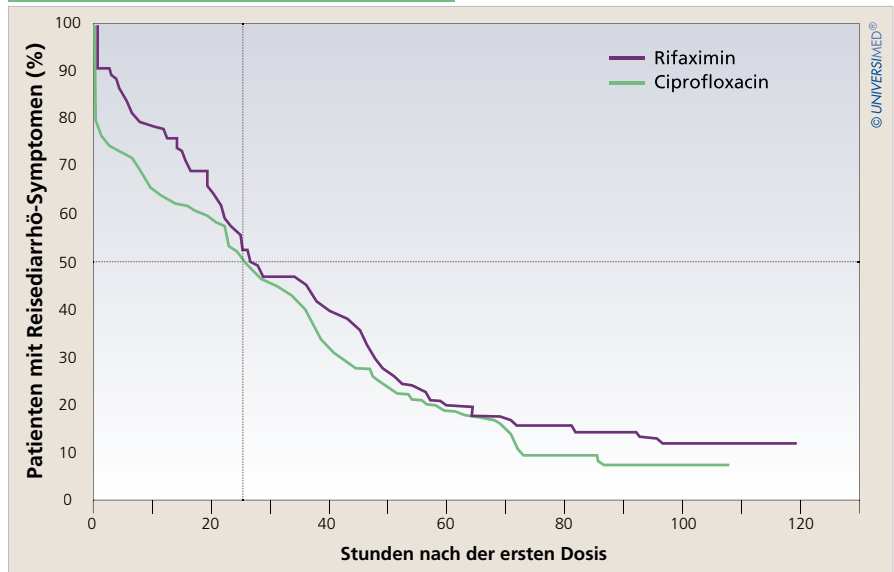


Abb.: Bei einer Vergleichsstudie mit Ciprofloxacin (3 Tage je 2x500mg) ist Colidimin (3 Tage je 2x 400mg) gleich wirksam in der Behandlung der Reisediarrhö. Die Hälfte der Patienten ist unter Rifaximin-Behandlung nach 1 Tag symptomfrei

ten Tag höher als im Loperamid-Monotherapiekollektiv.

Option bei small intestine bacterial overgrowth – SIBO

Anatomische Defekte wie blinde Schlingen – etwa nach einer Billroth-II-Operation –, Strikturen, Divertikel und Fisteln können eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms (small intestine bacterial overgrowth – SIBO) hervorrufen. Ebenso sind funktionelle Defekte mögliche Ursachen, etwa Motilitätsstörungen bei Sklerodermie oder verminderte Magensäureproduktion. „Klinisch kommt es zu Meteorismus, Diarrhö und Steatorrhö mit Malabsorption von Fett, fettlöslichen Vitaminen, Vitamin B12 und Eisen“, erklärte Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Grazer Univ.-Klinik für Innere Medizin. Kulturen aus Dünndarmaspirat sowie H2-Atemtests führen zur Diagnose.

Therapeutisch ist gegebenenfalls eine kausale operative Sanierung indiziert; Octreotid wirkt motilitätssteigernd, für eine antibiotische Therapie steht eine Reihe von Substanzen zur Auswahl, zu denen auch Rifaximin zählt. „In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde Rifaximin 1.200mg/d gegen Chlortetracyclin 1.000mg/d getestet“, berichtete Högenauer. Die Rifaximin-Gruppe zeigte einen signifikanten Abfall der H2-Spitzen- bzw. Gesamtkonzentration (p<0,01 bzw. p<0,05); im Chlortetracyclin-Kollektiv war dies nicht der Fall. „Unter Rifaximin trat gleichzeitig eine signifikante Symptombesserung ein“, resümierte Högenauer abschließend.

Bericht: Dr. Judith Moser
 Quelle: 38. Jahrestagung der ÖGIM, Symposium „Neue Therapieoptionen bei infektiösen Darmerkrankungen“, Fa. Gebro, 28. September 2007, Innsbruck inf070118

Fachinformation zu Inserat auf Seite 15

Colidimin 200 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält: Rifaximin 200 mg, Hilfsstoffe: Carboxymethylstärke-Natrium, Glycerol(mono/di/tri)(palmitat/stearat), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Titandioxid (E171), Natriumedetat, Propylenglycol, Eisenoxid (E 172). Anwendungsgebiete: Kausale Behandlung von Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die durch Rifaximin-sensitive Bakterien im Gastrointestinaltrakt verursacht, bzw. mitverursacht werden, wie z. B. gastrointestinale Infektionen, pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile, hepatische Enzephalopathie, bakterielles Überwucherungs-Syndrom, Divertikelerkrankungen. Präoperative Darmdekontamination. Kausale Behandlung von Erkrankungen bei Kindern ab 2 Jahren, die durch Rifaximin-sensitive pathogene Bakterien im Gastrointestinaltrakt verursacht, bzw. mitverursacht werden, wie z. B. gastrointestinale Infektionen. Gegenanzeigen: Colidimin 200 mg - Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden: bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Rifaximin und andere Rifamycin-Derivate sowie einen der sonstigen Bestandteile des Präparates. Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antibiotika, Antibiotika (Rifaximin). ATC-Code: A07AA11. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Packungsgrößen: 12 Stück. Kassenstatus: Green Box. Zulassungsinhaber: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. Stand: 14.05.2007. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillperiode sowie Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung siehe Austria-Codex-Fachinformation.



C. Lass-Flörl, Innsbruck

Epidemiologie der Pilzinfektionen

Invasive Mykosen nehmen stetig zu, Candida- und Aspergillus-Spezies sind die wichtigsten Vertreter. Die Letalität ist hoch: Etwa 30–50% der Hochrisikopatienten versterben bei Auftreten einer Candidämie, bei Aspergillose beträgt die Sterblichkeit durchschnittlich fast 60%. Atypische Pilzinfektionen, etwa durch Fusarien oder Zygomyceten, treten häufiger auf und sind bei immunsupprimierten Patienten mit einer Letalität von bis zu 100% verbunden.

Candida

Candida-Spezies repräsentieren 80% aller schweren Pilzinfektionen (Tab. 1). Ihre Prävalenz beträgt 2–20 pro 1.000 Aufnahmen auf Intensivstationen in Europa und den USA. Infektionen werden vorwiegend durch *C. albicans* verursacht. Derzeit ist eine starke Zunahme von *C. glabrata*, *C. parapsilosis* und *C. krusei* zu verzeichnen. In manchen Zentren machen die Non-*albicans*-Stämme bereits

bis zu 44% aller Candidosen aus; eine „shifting epidemiology“ ist somit zu dokumentieren. Dies ist von therapeutischer Bedeutung, da *C. krusei* gegen Fluconazol primär resistent ist und *C. glabrata* häufig eine Resistenz gegen Azole entwickelt. Als Ursache für den Wechsel im Erregerspektrum wird unter anderem der verstärkte Einsatz von Fluconazol betrachtet. In den aktuell veröffentlichten Daten der europäischen SOAP-Studie liegt Candida gemeinsam mit *E. coli* auf Rang 5 (13%) aller Sepsisfälle. Candida spp. gehören zur normalen Darmflora beim Menschen, erst bei eingeschränkter Immunkompetenz wird eine invasive Infektion möglich (Tab. 2). Die Letalität systemischer Candidosen liegt bei 20–50%. Für die Sterblichkeit ist der Beginn der antimykotischen Therapie relevant. Wird innerhalb von 12 Stunden nach der ersten positiven Blutkultur antimykotisch behandelt, liegt die Letalität bei 11%, nach über 48 Stunden bei 33%.

Aspergillus und seltene Schimmelpilzinfektionen

Die Inzidenz der Aspergillose bei der allogenen Stammzelltransplantation be-

Häufigkeitsverteilung

Candida-Spezies	
<i>C. albicans</i>	55%
<i>C. glabrata</i>	16%
<i>C. parapsilosis</i>	15%
<i>C. tropicalis</i>	10%
<i>C. krusei</i>	2%
Aspergillus-Spezies	
<i>A. fumigatus</i>	80%
<i>A. flavus</i>	15%
<i>A. terreus</i>	4%
<i>A. niger</i>	1%

Tab. 1: Die wichtigsten Vertreter von Candida- und Aspergillus-Spezies sowie deren Häufigkeitsverteilung im klinischen Material

Risikofaktoren

Candida
Kolonisation an mindestens zwei Stellen
Vorangegangene Therapie mit Breitspektrumantibiotika
Operationen oder Perforationen des Magen-Darm-Traktes
Akutes Leber-Nieren-Versagen
Invasive Katheter
Immunsuppression
Parenterale Ernährung
Hoher APACHE-II-Score
Dauer des Aufenthaltes auf einer Intensivstation
Aspergillus
Leukämie: AML, ALL
Neutropenie
Immunsuppression
Lokale Epidemiologie
Kolonisation

Tab. 2: Risikofaktoren für Candida- und Aspergillus-Infektionen

Einflussfaktoren

- Extreme Zunahme von immunsupprimierten Patienten
- Patientenselektion: bislang „unbekannte“ zentrumsabhängige Einflussgrößen
- Verbesserte diagnostische Verfahren
- Neue therapeutische Verfahren in der Stammzelltransplantation
- Neue therapeutische und chirurgische Verfahren in der Organtransplantation
- Neue Immunsuppressiva
- Intensive Prophylaxe (Antimykotika und Chemotherapeutika)
- Intensiver Azoleinsatz
- Erhöhung der Lebenserwartung: verbesserte Therapieansätze in der Behandlung von malignen Krankheiten, chronischentzündlichen bzw. Autoimmunerkrankungen sowie in der Transplantationsmedizin

Tab. 3: Der Wechsel im Erregerspektrum: die wichtigsten Einflussfaktoren

trägt zwischen 8 und 25%. Die wichtigsten Risikofaktoren sind in Tabelle 2 angeführt. Aspergillus-Sporen kommen ubiquitär in der Umwelt vor; ungefilterte Luft aus Belüftungssystemen und Staub bilden die Hauptinfektionsquellen. As-

pergillus-Sporen werden exogen durch Inhalation erworben. Die Reduktion der Sporenlast in der Umgebung von Patienten „at risk“ ist die wichtigste prophylaktische Maßnahme. Der klinisch wichtigste Vertreter ist *Aspergillus fumigatus*

(Tab. 1). Die Letalität invasiver Aspergilloser liegt bei 70–90%. Zu den anderen Schimmelpilzinfektionen zählen die Zygomykosen (*Absidia*-, *Mucor*- und *Rhizopus*-Spezies), die insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus oder zunehmend bei immunsupprimierten Patienten unter Voriconazol-Therapie auftreten. Die Letalität beim Immungeschwächten ist annähernd 100%. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die wichtigsten Faktoren, welche den derzeitigen Wechsel der epidemiologischen Situation beeinflussen.

Literatur:

Pfaller M A et al, Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1032–1037
Lass-Flörl et al, Brit J Haematol 2005; 131: 781–805
Vincent et al, Crit Car Med 2006; 34: 344–353
Marr et al, Clin Infect Dis 2002; 34: 909–917
Singh et al, Clin Microbiol Rev 2005; 18: 44–69

Autorin: ao. Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl,
 Medizinische Universität Innsbruck,
 Krankenhaushygiene
 E-Mail: cornelia.lass-floerl@i-med.ac.at
 inf070120

INFEKTIONSNETZ ÖSTERREICH

www.infektionsnetz.at

Infektionen, Erreger und Therapeutika

- Das Infektionsnetz verbindet die hochqualitative, zentrale medizinische Information mit aktuellen Internet- und Kommunikationstechnologien
- Die Bewerbung erfolgt über die fachspezifischen Universimed Print- und Online-Medien
- Unterstützt von der Österreichischen Gesellschaft für Sepsis und der Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie
- Mit unserem Kongresskalender verpassen Sie keine wichtigen Themen
- Redaktionelle Betreuung durch fachlich kompetente Mediziner
- Interaktives Lernen durch Fallbeispiele
- Registrieren und immer up to date sein mit dem Newsletter und den Fachinformationen



UNIVERSIMED®
 New Media GmbH

Universimed New Media GmbH
 Markgraf-Rüdiger-Straße 8, 1150 Wien
 Tel.: +43/1/876 79 56-0
 E-Mail: office@universimed.com



B. Willinger, Wien

Diagnostik invasiver Pilzinfektionen

Die Diagnose von invasiven Pilzinfektionen ist besonders beim immungeschwächten Patienten nach wie vor schwierig. Da die meisten konventionellen Methoden zu wenig sensitiv sind, ist eine Kombination mehrerer Testverfahren nötig, um zu einer Diagnose zu kommen, die mit der gemeinsamen Beurteilung klinischer Parameter und bildgebender Verfahren den Nachweis von invasiven Pilzinfektionen ermöglicht.

Da invasive Pilzinfektionen meist sehr schwer verlaufen und eine relativ hohe Letalität aufweisen können, besteht die berechnete Forderung nach einer raschen, einfachen und möglichst frühzeitigen Diagnose. Je früher die Diagnose gestellt werden kann, desto besser ist die Prognose für den Patienten. Da kein einziger Test aussagekräftig genug ist, um eine verlässliche Diagnose zu stellen, ist es notwendig eine Kombination von mehreren Parametern zur Diagnosefindung heranzuziehen. Dabei sollen klinische Symptome, bildgebende Verfahren und Ergebnisse der mykologischen Untersuchung gemeinsam beurteilt werden.

Auch im mykologischen Laboratorium sollte eine Kombination mehrerer Untersuchungsmethoden eingesetzt werden, um die Aussagekraft der einzelnen Untersuchungen zu erhöhen.^{1, 2}

Diagnostische Techniken zum Nachweis von Mykosen

Histologie

Nach wie vor ist der wichtigste Beweis für die Invasivität des Erregers der histologische Nachweis, eine genaue Erregerbestimmung ist damit jedoch nicht möglich. Da die Beurteilung der sonst üblichen Färbungen bezüglich Pilzinfektionen oft schwierig ist, sollte bei allen Risikopatienten (alle Immunsupprimierte inklusive Patienten unter systemischer Kortikosteroidtherapie) im Rah-

men einer histologischen Untersuchung unbedingt eine spezielle Pilzfärbung (z.B. PAS-Färbung oder Färbung mit Methenamin-Silbernitrat) angefordert werden.²

Mikroskopie

Mikroskopische Untersuchungsverfahren sind rascher und vielfach sensitiver als die Kultur, sodass bei jeder mykologischen Untersuchung unbedingt auch



eine mikroskopische Beurteilung des Untersuchungsmaterials durchzuführen ist. Eine besonders sensitive Methode ist die Färbung mit Fluorochromen. Innerhalb von einigen Minuten liegt das Ergebnis vor, wobei bereits eine erste grobe Zuordnung in Hefen oder Fadenpilze erfolgen kann.² Auch bei Fadenpilzen kann

man bereits orientierende Aussagen treffen. Zygomyceten wie *Rhizopus*, *Mucor* oder *Absidia* können anhand ihrer Morphologie von anderen Fadenpilzen unterschieden werden. Da Zygomyceten besonders schnell ins Gewebe vordringen und innerhalb weniger Tage zum Tod führen können, ist ein rascher Nachweis besonders wichtig. Die frühe Kenntnis der Erregergruppe ermöglicht die richtige Therapiewahl und steigert damit die Heilungschance des Patienten.

Kultur

Die Kultur nimmt nach wie vor einen wichtigen Stellenwert ein, obwohl sie vielfach erst nach einigen Tagen positiv wird, die Sensitivität teilweise unbefriedigend ist und es nicht immer möglich ist, zwischen Kontamination, Besiedelung und Infektion zu unterscheiden. Allerdings ermöglicht die Kultur,

den Erreger bis auf Speziesebene zu identifizieren und eine Resistenzprüfung durchzuführen.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich bei Nachweis von Hefen auf oberflächlichen Regionen wie Haut oder Schleimhaut sowohl um eine Besiedelung als auch um eine Infektion handeln kann.

Bei kulturellem Nachweis von Schimmelpilzen kann auch eine Kontamination aus der Luft vorliegen. Nur in Zusammenschau mit der Klinik und bei Kombination mehrerer diagnostischer Methoden ist es möglich, zwischen Infektion und Nachweis ohne Bedeutung zu unterscheiden.

Steriles Material ist besonders gut geeignet, um anhand des Kulturergebnisses eine Diagnose zu stellen und die richtige Therapieentscheidung zu treffen. Blutkulturen, die bei der Diagnose bakterieller Infektionen eine sehr wichtige Rolle spielen, sind zum Nachweis systemischer Infektionen durch Hefen wie z.B. *Candida* spp. prinzipiell geeignet.

Infektionen durch Fadenpilze sind mittels Blutkultur schwieriger nachzuweisen. So bleibt die Blutkultur bei invasiven Aspergillosten stets negativ. Jedoch ist selbst bei ausgeprägten Candidosen die Sensitivität der Blutkultur nicht immer zufriedenstellend. Hier kann die Harnkultur eine wichtige Zusatzinformation liefern. Diese ist häufig noch vor der Blutkultur positiv, manchmal ist sie sogar der einzige Hinweis auf eine invasive Candidose. Es ist jedoch zu beachten, dass der Nachweis von *Candida* im Harn auch nur Ausdruck einer Kolonisation sein kann.³

Alle Pilze, die aus sterilen Materialien angezchtet werden (inklusive Blut, Dialysate, intravenöse Katheterspitzen und bronchoskopisch gewonnene Materialien), müssen unbedingt bis auf Speziesebene identifiziert werden.² Einerseits gibt die Spezies Auskunft darüber, ob eher eine Kontamination, Besiedelung oder Infektion vorliegt. Auf der anderen Seite kann damit das Resistenzverhalten besser beurteilt und die richtige Therapieentscheidung gefunden werden. So ist *C. krusei* intrinsisch resistent gegen Fluconazol und in geringerem Ausmaß gegenüber Amphotericin B. *C. glabrata* ist meist weniger empfindlich gegenüber Fluconazol als andere *Candida* spp. Zygomyceten hingegen sprechen auf Azole mit Ausnahme von Posaconazol nicht an. Bei den Aspergillen ist *A. terreus* als besonders resistenter Vertreter bekannt, sodass hier nur die neueren Antimykotika wie Echinocandine oder die neuen Vertreter der Azole wie z.B. Voriconazol eingesetzt werden sollten.

Antigennachweis

Besonders der Nachweis von Galactomannan (*Platelia Aspergillus*, Bio-Rad, USA) ist mittlerweile ein gut etablierter Test zum Nachweis von invasiven Aspergillosten in Serum und anderen Körperflüssigkeiten.¹ Bei Nachweis von Galactomannan im Blut müssen mindestens zwei konsekutive Serumproben untersucht werden, um eine fundierte Aussage treffen zu können. Dieser Test kann nicht nur zur frühzeitigen Diagnosestellung einer invasiven Aspergillose beitragen, sondern eignet sich auch zum Monitoring des Therapieerfolgs.

sitiv sind und dass sie in Kombination eine höhere Spezifität erreichen. PCR und Galactomannan-Nachweis zur Diagnose von invasiven Aspergillosten sind also nicht austauschbar, sondern ergänzen einander.^{5, 6}

Da neben Aspergillen auch andere Pilzarten immer häufiger als Erreger von invasiven Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten beobachtet werden, gibt es einige wenige Entwicklungen zum Nachweis und zur Differenzierung anderer Pilzarten wie z.B. Zygomyceten, die derzeit an Häufigkeit zunehmen. Eine breite klinische Evaluierung und Standardisierung

der verschiedenen PCR-Protokolle ist jedoch notwendig, bevor der Einsatz dieser neuen Methoden endgültig beurteilt werden kann.

Generell gilt, dass die Interpretation der Ergebnisse zurzeit noch problematisch ist. Vielfach wird eine hohe Sensitivität mit hoher negativer Aussagekraft beschrieben. Das bedeutet, dass

negative Ergebnisse in hohem Maße verlässlich sind. Positive Ergebnisse sind hingegen wesentlich schwieriger zu beurteilen. Daher ist es besonders wichtig, alle verfügbaren klinischen Informationen für die endgültige Interpretation des Testergebnisses heranzuziehen.

Dabei ist zu beachten, dass die Wahl des Untersuchungsmaterials bereits gravierende Auswirkungen haben kann. Wird das Material vom Infektionsort direkt entnommen, ist mit einer höheren Pilzlast als im Blut zu rechnen, weswegen der Nachweis im Blut wahrscheinlich seltener als im Gewebe gelingt. Eine bereits laufende antimykotische Therapie kann ebenfalls die Pilzlast reduzieren, wodurch bei manchen Assays der DNA-Nachweis erschwert werden kann.

Vollkommen unklar ist die Interpretation von singulären und intermittierend positiven PCR-Ergebnissen bei konsekutiv abgenommenen Proben. Niemand weiß, was es bedeutet, wenn von mehreren Proben einige positive Ergebnisse liefern, die anderen jedoch negativ ausfallen. Möglicherweise sind diese positiven Ergebnisse durch eine Kontamination

Mykosen

Untersuchungstechnik	Grad der Erregeridentifikation
Histologie	Zuordnung in Gruppen
Mikroskopie	Zuordnung in Gruppen
Kultur	Identifikation bis Speziesebene
Antigennachweis	Aspergillus
PCR	Genus- oder speziesspezifisch (abhängig vom Protokoll)

Tab. 1: Diagnostische Techniken zum Nachweis von Mykosen

Molekularbiologische Techniken

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von PCR-Assays (Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Kettenreaktion) zum Nachweis von Pilzen entwickelt, die in der Erprobung bereits weit fortgeschritten, allerdings noch nicht standardisiert sind. Dabei steht neben der konventionellen PCR mittlerweile auch die Real-Time-PCR zur Verfügung. Die Real-Time-PCR ist eine Weiterentwicklung aus der konventionellen PCR, die den Analysengang verkürzt und eine sehr rasche, nur wenige Stunden dauernde Detektion und Quantifizierung der in der Probe vorhandenen DNA ermöglicht. Da die Kontaminationsgefahr wesentlich geringer als bei der konventionellen PCR ist, sind die mittels Real-Time-PCR erzielten Ergebnisse wesentlich verlässlicher.⁴ Bei beiden Formen der PCR werden entweder speziesspezifische Primer verwendet, mit denen der Nachweis nur eines bestimmten Pilzes möglich ist, oder sogenannte panfungale Primer, die eine größere Breite von Pilzen nachweisen. Vergleiche mit dem Galactomannan-Test zeigen, dass beide Techniken ähnlich sen-

oder durch eine transiente Besiedelung des Patienten verursacht und klinisch nicht relevant. Es wäre jedoch auch möglich, dass bereits frühe Krankheitsstadien mit unterschiedlich hoher Pilzlast unterschiedlich gut erfasst werden. Auch eine antimykotische Therapie könnte zu intermittierend positiven Ergebnissen führen. Erst nach einer gründlichen Evaluierung wird es möglich sein, diese Assays routinemäßig in jedem diagnostischen Laboratorium einzusetzen.^{7, 8}

Da derzeit kein einziges Testverfahren alleine in der Lage ist, eine invasive Pilzinfektion sicher festzustellen, muss die Diagnose weiterhin durch die gemeinsame Beurteilung von klinischem Bild und den Ergebnissen verschiedener Untersuchungsmethoden im Sinne einer Puzzlediagnostik gestellt werden.

Literatur:

¹ Willinger B: Laboratory diagnosis and therapy of invasive infections. *Current Drug Targets* 2006; 7: 513-522

² Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA: British society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *The Lancet Infectious Diseases* 2003; 3: 230-240

³ Hennequin C, Ranaivoarimalala C, Chouaki T, Tazerout M, Ancelle T, Cabbaud JJ, Raccourt CP: Comparison of aerobic standard medium with specific fungal medium for detecting *Fusarium* spp. in blood cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 748-750

⁴ Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, Buckwalter SP, Jones MF, Vetter EA, Yao JDC, Wengenack NL, Rosenblatt JE, Cockerill III FR, Smith TF: Real-Time PCR in *Clinical Microbiology: applications for routine laboratory testing*. *Clin Microbiol Reviews* 2006; 19: 165-256

⁵ Costa C, Costa JM, Desterke C, Botterel F, Cordonnier C, Bretagne S: Real-time PCR coupled with automated DNA extraction and detection of galactomannan antigen in serum by enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2224-2227

⁶ Sanguinetti M, Posteraro B, Pagano L, Pagliari G, Fianchi L, Mele L, La Sorda M, Franco A, Fadda G: Comparison of real-time PCR, conventional PCR, and galactomannan antigen detection by enzyme-linked immunosorbent assay using bronchoalveolar lavage fluid samples from hematology patients for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3922-3925

⁷ White RL, Barnes RA: *Aspergillus* PCR – platforms,

strengths and weaknesses. *Med Mycol* 2006; 44: S191-S198

⁸ El-Mahallawy HA, Shaker HH, Ali Helmy H, Mostafa T: Evaluation of pan-fungal PCR assay and *Aspergillus* antigen detection in the diagnosis of invasive fungal infections in high risk paediatric cancer patients. *Med Mycol* 2006; 44: 733-739

Autorin: a.o. Univ.-Prof. Dr. Birgit Willinger
 Derzeitige Adresse:
 Institut für Hygiene und Mikrobiologie
 Landeskrankenhaus St. Pölten-Lilienfeld
 Propst-Führer-Straße 4, 3100 St. Pölten
 E-Mail: birgit.willinger@stpoelten.lknoe.at

Korrespondenzadresse:
 a.o. Univ.-Prof. Dr. Birgit Willinger
 Abteilung für Klinische Mikrobiologie
 Klinisches Institut für Hygiene und
 Medizinische Mikrobiologie
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18–20/5P, 1090 Wien
 E-Mail: birgit.willinger@meduniwien.ac.at
 inf070122



H. Mittermayer, Linz

Resistenztestung von Pilzen

Die Resistenztestung von Pilzen war über lange Zeit ein Stiefkind der medizinischen Mikrobiologie, einerseits weil die Zahl der verfügbaren Substanzen begrenzt war, andererseits weil die Testung aufwendig ist, Standards oft nicht zur Verfügung standen und die klinische Korrelation der Ergebnisse unsicher war. Die zunehmende Vielfalt der Antimykotika, das Ansteigen invasiver Infektionen bei immunkompromittierten Patienten und die Etablierung zuverlässiger Standards haben zu einer Neubewertung der Resistenztestung geführt.

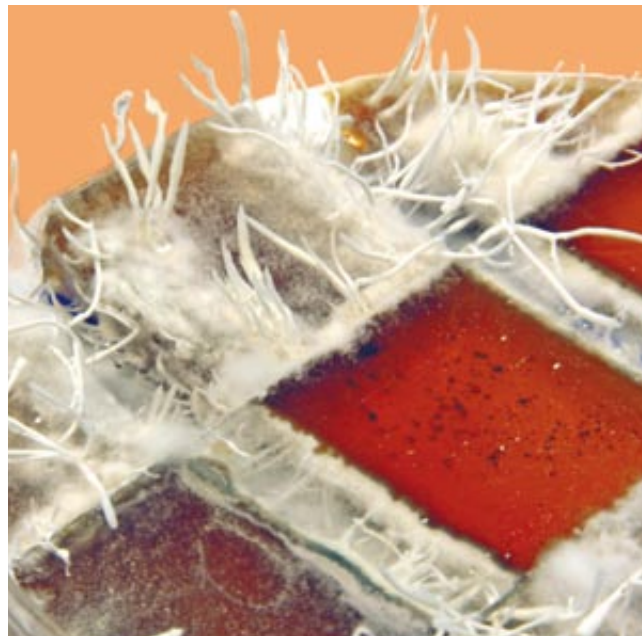
Die Diagnostik von Pilzinfektionen bedeutet für das mikrobiologische Laboratorium eine große Herausforderung. Nicht immer gelingt es, bei einer klinisch vermuteten Mykose die Diagnose auch im Labor zu sichern und einen Erreger anzuzüchten. Ist ein Pilz einmal als prä-

sumtiver Infektionserreger isoliert, so stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit und auch nach der Wertigkeit der Resistenztestung. Wir stehen bei den Antimykotika jetzt vor einer Entwicklung, die uns bei Antibiotika schon lange begleitet. Immer

neue Antimykotika mit zum Teil neuartigen Wirkmechanismen werden in die klinische Praxis eingeführt. Ein differenzierter Einsatz dieser Substanzen, die trotz eindeutigen therapeutischen Nutzens auch Lücken im antimykotischen Spektrum aufweisen, ist tägliches Erfor-

dernis. Die modernen hämatookologischen Therapien und die Immunsuppression bei Transplantationen greifen immer intensiver in die Abwehr ein, die Zahl der extrem infektionsanfälligen Patienten steigt und damit verändert sich auch das Artenspektrum der invasiven Pilzinfektionen. Die Resistenztestung dieser oft exotisch anmutenden Pilze wird zur Notwendigkeit.

Im Vordergrund der mykologischen Diagnostik steht eine möglichst genaue Identifizierung des Pilzes, was im Routinelabor zugegebenermaßen nicht immer einfach ist. Bereits aus der Zuordnung des Pilzes zu einer Art oder einer Gruppe lassen sich wesentliche Voraussagen auf die Empfindlichkeit oder Resistenz gegen Antimykotika treffen. Üblicherweise resistent gegen Fluconazol sind *Candida*-Arten wie *Candida krusei* oder *C. glabrata* (bei letzterer besteht oft eine dosisabhängige Empfindlichkeit). Eine sekundäre Resistenz kann bei *C. albicans* oder bei *C. dubliniensis* auftreten. Fluconazol ist unwirksam gegen *Aspergillus*-Arten. Amphotericin B wirkt nicht gegen *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* und *S. prolificans*. Echinocandine haben Wirkungslücken bei *Scedosporium*, *Fusarium* und *Zygomyceten*. In Fällen klarer Voraussagemöglichkeiten erübrigt sich die Resistenztestung.



© iStockphoto.com

mente, die sowohl für Hefepilze als auch für Fadenpilze verlässliche und vergleichbare Methoden empfehlen. In Europa hat die European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) mit der Etablierung des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) eine wichtige Initiative gesetzt. EUCAST entwickelt europäische Standards, die sich immer mehr durchsetzen. Mit der Empfindlichkeitstestung gegen Antimykotika befasst sich ein Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST-AFST), in dem Österreich durch Prof. Cornelia Lass-Flörl von der Medizinischen Universität Innsbruck vertreten ist.

90/60-Regel, Infektionen mit empfindlichen Isolaten werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% auf die Behandlung ansprechen, während bei resistenten Pilzen dieser Wert bei 60% liegt. Für andere Antimykotika- und Pilzkombinationen sind solche klinischen Korrelationen noch nicht so gut abgesichert, doch sind hier in Zukunft wesentliche Erkenntnisse zu erwarten.

Wann ist die Resistenztestung indiziert?

Bedenkt man die Schwierigkeiten, die trotz Standardisierung und verbesserter Methoden bestehen bleiben, wird die Resistenztestung bei Pilzen nur in bestimmten klinischen Situationen sinnvoll und indiziert sein.

Grundsätzlich sollte eine Resistenztestung bei allen invasiven Infektionen durch Sprosspilze (*Candida* spp. u.a.) durchgeführt werden, also immer dann, wenn der Pilz aus der Blutkultur nachgewiesen wurde, weiters dann, wenn aufgrund multipler Kolonisation ein hohes Risiko einer systemischen Infektion besteht. Bei Schimmelpilzen und anderen Fadenpilzen ist die Methodik der Resistenztestung noch nicht so gut ausgereift. Daher sollte, wie bereits erwähnt, der Identifizierung des Pilzes besonderer Stellenwert eingeräumt werden.

Dennoch ist bei allen schweren Infektionen und vor allem bei Immunkompromittierten, wenn Azol-Antimykotika eingesetzt werden sollen, eine Resistenzbestimmung indiziert.

Neue Standards für die Resistenztestung

Die Resistenztestung gegen Antimykotika beruhte lange Zeit auf einer individuellen Methodenentscheidung. Ein bereits legendär gewordener Rundversuch aus den USA hat gezeigt, dass die Ergebnisse der Resistenztestung zwischen den teilnehmenden, meist sehr renommierten Laboratorien so sehr unterschiedlich waren, dass man fast von willkürlichen Werten sprechen konnte. Mit der Standardisierung durch das NCCLS (National Committee on Clinical Laboratory Standards), jetzt CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute), wurde ein bedeutender Fortschritt erzielt. Heute existieren Doku-

Klinische Korrelation – welche Aussagen lassen sich treffen?

Trotz großer Fortschritte ist und bleibt die Aussage, die sich aus der einfachen Einstufung als sensibel, intermediär und resistent oder aus einer quantitativen Resistenzbestimmung (Angabe der minimalen Hemmkonzentration) ergibt, mit vielen Unsicherheiten behaftet. Nicht nur das Ergebnis der Resistenztestung, sondern vor allem der Immunstatus des Patienten, die Infektionslokalisation und das Vorhandensein von Fremdkörpern sind für eine klinische Voraussage maßgeblich. Gut etablierte Grenzwerte und Interpretationskriterien bestehen für Fluconazol und *Candida*-Arten. Hier gilt die

Autor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Helmut Mittermayer
 Krankenhaus der Elisabethinen Linz
 Akademisches Lehrkrankenhaus der Med.
 Universitäten Wien und Innsbruck
 Institut für Hygiene,
 Mikrobiologie und Tropenmedizin
 Nationale Referenzzentrale für nosokomiale
 Infektionen und Antibiotikaresistenz
 Nationale Referenzzentrale für Hepatitis
 inf070124



Highlights vom ICAAC 2007

Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen

Invasive Pilzinfektionen sind seit Beginn der 80er Jahre weltweit im Zunehmen. Aus diesem Grund wurden auch heuer auf dem Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)-Kongress, Chicago, neueste Daten zu dieser Thematik präsentiert.

Candida-Arten, vor allem *Candida albicans*, sind die häufigsten Erreger dieser opportunistischen Infektionen. Aber auch andere Candida-Arten, z.B. *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* oder *C. krusei*, kommen in unterschiedlicher Häufigkeit an verschiedenen Abteilungen abhängig vom Patientengut und Antimykotika-Gebrauch vor. *Candida albicans* ist nach wie vor der häufigste Erreger invasiver Mykosen. *C. glabrata* und *C. parapsilosis* weisen eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol bzw. gegenüber Caspofungin auf. *C. krusei* ist Fluconazol-resistent.

Immer häufiger zeigt sich, dass *Aspergillus* als Erreger invasiver Mykosen eine Rolle spielt. Primär sind Patienten mit Leukämie oder nach Knochenmarkstransplantation mit lang dauernder Neutropenie gefährdet, aber auch Patienten mit längerer Kortikosteroidtherapie, Nierenversagen und Dialyse, Leberzirrhose oder COPD sind gefährdet.^{1,2} Ein Hauptproblem bei invasiven Pilzinfektionen ist nach wie vor die Diagnostik, sodass man bei vital gefährdeten Patienten auf eine empirische respektive präemptive Therapie angewiesen ist. Dennoch sind die Abnahme von Blutkulturen und Serum für serologische Marker (z.B. Galactomannan-Test bei Verdacht auf invasive Aspergillose) sowie die eventuelle Punktion suspekter Abzesse und Durchführung von Computertomographien vor Beginn einer antimykotischen Therapie wichtig.

Mycoses Study Group: geplante Guidelines 2008

Die Mycoses Study Group der Infectious Diseases Society of America Guidelines 2008 (Pappas, Patterson ICAAC 2007, Symposium 159, Sept. 19, 2007, noch nicht publiziert) führt unter den Therapieoptionen Fluconazol als Mittel erster Wahl bei invasiver Candida-Infektion beim stabilen Patienten bzw. beim Nachweis von *C. albicans* an. Aufgrund seiner guten Verträglichkeit ist die Dosis in den USA auf 800mg (400mg an den Folgetagen) erhöht worden, in Österreich und Europa sind 10–20mg/kg bei normaler Nierenfunktion üblich.^{3,4}

Aufgrund des schmalen Spektrums wird beim klinisch instabilen Patienten, beim Patienten mit Fluconazol-Vorbehandlung oder -Prophylaxe und beim neutropenischen Patienten eine Initialtherapie mit Echinocandinen oder – bei Echinocandin-Unverträglichkeit – lipidassoziiertes Amphotericin B empfohlen. Bei Nachweis einer Fluconazol-empfindlichen Candida-Spezies, insbesondere bei *C. albicans* und *C. parapsilosis*, kann und soll Fluconazol verwendet werden.

Das Echinocandin Caspofungin wird seit 2002 erfolgreich zur Therapie von invasiven Candida-Infektionen, als Rescue-Therapie von invasiven Aspergillus-Infektionen und bei Patienten mit neutropenischem Fieber eingesetzt.⁵⁻⁷

Nun werden mit Micafungin und Anidulafungin zwei neue Echinocandine als Therapie invasiver Candida-Infektionen

zugelassen. Micafungin zeigte sich in randomisierten Studien liposomalem Amphotericin B in der Wirksamkeit äquivalent und konnte erfolgreich als Prophylaxe in der Neutropenie eingesetzt werden.^{8,9} Die Dosis beträgt 100mg/Tag. Anidulafungin wurde ebenfalls als Therapie bei Patienten mit Candidämie und invasiver Candidiasis in einer randomisierten Studie erfolgreich eingesetzt,¹⁰ die Dosis beträgt 200mg am Tag 1 und 100mg an den Folgetagen. Echinocandine sind generell gut verträglich, unerwünschte Wirkungen können Blutdruckabfall und Hitzegefühl infolge von Histaminausschüttung bei zu schneller Infusion sein. Bei symptomatischer Candidurie beim immunsupprimierten Patienten wird in erster Linie Fluconazol eingesetzt, weil es über die Niere ausgeschieden wird. Bei Nachweis von *C. krusei* oder *C. glabrata* kann Amphotericin B eingesetzt werden. Echinocandine werden metabolisiert und nicht über die Niere ausgeschieden; daher sind sie keine Option bei Candidurie.

Invasive Aspergillose

Voriconazol (Vfend) mit der Dosierung 6mg/kg x 2 am Tag 1, gefolgt von 4mg/kg x 2 an den Folgetagen, ist das Mittel der Wahl bei invasiver Aspergillose.¹¹ Amphotericin B und die lipidassoziierten Darreichungsformen werden nicht nur aufgrund der weniger guten Verträglichkeit weniger häufig eingesetzt. Amphotericin B-Deoxycholat kann aber

bei Ressourcenknappheit anstelle der teureren neuen Azole und Echinocandine eingesetzt werden. Die Nebenwirkungen von Amphotericin B-Deoxycholat sind in erster Linie Nephrotoxizität und Unverträglichkeit während der Infusion, Übelkeit und Hypokaliämie. Die Nephrotoxizität ist bei den lipidassoziierten Darreichungsformen deutlich vermindert. Das Wirkungsspektrum von Amphotericin B umfasst auch seltene Pilze wie Zygomyceten, die aber inzwischen häufiger nachgewiesen werden.^{12,13}

Prophylaxe bei Patienten mit länger dauernder Neutropenie

Als Prophylaxe bei Patienten mit länger dauernder Neutropenie, d.h. Patienten mit AML oder MDS und Induktionstherapie, und bei KMT-Patienten mit Graft-versus-Host-Erkrankung war Posaconazol besser hinsichtlich Durchbruchinfektionen mit Aspergillus oder anderen Schimmelpilzen oder auch hinsichtlich Mortalität als die Vergleichssubstanz Fluconazol.^{14,15} Posaconazol ist ein neues, derzeit nur oral erhältliches Azol-Antimykotikum, dessen Wirkungsspektrum Candida, Aspergillus und Zygomyceten umfasst. Die Dosis beträgt maximal 400mg x 2/Tag.¹⁶ Posaconazol wurde als Rescue-Therapie bei invasiven Schimmelpilzinfektionen, d.h. durch Aspergillus, aber auch durch Zygomyceten, erfolgreich eingesetzt.¹⁷

Prophylaxe von Candida-Infektionen?

Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht (<1.500g) haben ein hohes Risiko an invasiven Candida-Infektionen zu erkranken. Sie sollten eine Prophylaxe mit Fluconazol erhalten.¹⁸ Studien mit Echinocandinen liegen noch nicht vor. Bezüglich prophylaktischer Therapie bei nichtneutropenischen chirurgischen Patienten oder Intensivpatienten ist die Datenlage nicht klar. Eine Cochrane-Metaanalyse, die allerdings durch das Vorliegen von nur wenigen Studien limitiert ist, zeigt einen Überlebensbenefit bei Intensivpatienten, die eine antimykotische Prophylaxe durch ein Azol-Antimykotikum erhalten haben.¹⁹ Dennoch sollte der Einsatz individuell bzw. bei Vorliegen epidemiologischer Hinweise

(hohe Inzidenz von Candida-Infektionen) erfolgen.

Nach wie vor umstritten ist die Anwendung einer antimykotischen Kombinationstherapie, wobei kleine nicht randomisierte Studien Hinweise auf eine verbesserte Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Voriconazol und Caspofungin ergeben.²⁰ Eine Kombinationstherapie wird derzeit nicht empfohlen.

Erwähnt wurden auch die Diagnostik (Serologie: Galactomannan, PCR – derzeit noch nicht kommerziell erhältlich), Resistenztestung bei Candida und Aspergillus (Zunahme von Resistenz bei Aspergillus-Isolaten)²¹ und die Durchführung von Fundoskopie bei Intensivpatienten zum Nachweis einer Candida-Endophthalmitis alle 14 Tage. Die Therapiedauer einer antimykotischen Therapie ist unklar, sollte aber mindestens 14 Tage nach Vorliegen der letzten positiven Blutkultur bzw. nach Abklingen aller klinischen Symptome und deutliche Abheilung von Herden in der Bildgebung bei invasiven Candida-Infektionen betragen, d.h. im Durchschnitt 3–6 Wochen. Bei Patienten mit lang dauernder Immunsuppression, z.B. nach Transplantation, kann die Therapiedauer aber Monate oder eben länger betragen.

Zusammenfassung

Fluconazol ist nach wie vor das Standard-Antimykotikum bei invasiven Candida-Infektionen. Caspofungin soll zur Therapie von invasiven Candida-Infektionen bei neutropenischen, klinisch instabilen Patienten und Patienten mit vorhergehender Azol-Therapie verwendet werden. Anidulafungin ist ein neues Echinocandin und in ersten klinischen Studien erfolgreich bei Candida-Infektionen eingesetzt worden. Voriconazol ist das Mittel der Wahl bei invasiver Aspergillose. Posaconazol wird als Prophylaxe bei neutropenischen Patienten mit Leukämie oder Graft-versus-Host-Erkrankung bei hoher Inzidenz von invasiven Aspergillosen eingesetzt. Amphotericin B wird nur noch bei Unverträglichkeit von Azolen oder Echinocandinen oder bei resistenten Pilzen eingesetzt.

Referenzen:

¹Clark TA et al: Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15(6): 569–74

²Meersseman W et al: Invasive Aspergillosis in Critically Ill Patients without Malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 30(170): 621–5

³Granger W et al: Treatment of *Candida albicans* fungaemia with fluconazole. *J Infect* 1993 Mar; 26(2): 133–46

⁴Voss A et al: High-dose fluconazole therapy in patients with severe fungal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18(3):165–74

⁵Mora-Duarte J et al: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347(25): 2020–9

⁶Walsh TJ et al: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1391–402

⁷Maertens J et al: Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39(11): 1563–71

⁸Kuse ER et al: Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: A phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369(9572): 1519–27

⁹van Burik JA et al: Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39(10): 1407–16

¹⁰Reboli AC et al: Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2472–82

¹¹Herbrecht R et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 408–15

¹²Imhof A et al: Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; 39(5): 743–6

¹³Pagano L et al: The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91(8): 1068–75

¹⁴Ullmann AJ et al: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356(4): 335–47

¹⁵Cornely OA et al: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356(4): 348–59

¹⁶Kratzer C et al: Posaconazol – ein neues Breitband-Antimykotikum. *Chemotherapie Journal* 4, 1–27. 2007. Ref Type: Generic

¹⁷Walsh TJ et al: Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44(1): 2–12

¹⁸Manzoni P et al: A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2483–95

¹⁹Playford EG et al: Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(4): 628–38

²⁰Marr KA et al: Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(6): 797–802

²¹Verweij et al: Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med* 2007; 356(14): 1481–3

Autorin: Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
E-Mail: elisabeth.presterl@meduniwien.ac.at
inf070126



H. Burgmann, Wien

Anidulafungin Pilzinfektionen erfolgreich bekämpfen

Über drei Jahrzehnte lang war Amphotericin-B-Deoxycholat die Standardtherapie für invasive Pilzinfektionen. Schlechte Verträglichkeit, infusionsassoziierte Akutreaktionen (Schüttelfrost, Fieber etc.) und Nephrotoxizität führten oft zu einem frühen Therapieabbruch. In den 70er und 80er Jahren erschien mit den ebenfalls die Zellmembransynthese von Pilzen hemmenden Azolen wie Ketokonazol, Fluconazol und Itraconazol eine neue Klasse antifungaler Medikamente, die deutlich besser verträglich war.

Neuere Therapieoptionen bei Pilzinfektionen

Seit einigen Jahren gibt es für Pilzinfektionen weitere therapeutische Optionen: Lipidformulierungen von Ampho B, (Kolloiddispersion, Lipidkomplex und liposomal), neue Azole (Voriconazol und Posaconazol) und die Echinocandine (Caspofungin, Micafungin und Anidulafungin).

Die Geburtsstunde der Echinocandine war das Jahr 1974, als sie unter dem Namen Pneumocandine – wegen der Wirkung gegen Pneumocystis – erstmals in Erscheinung traten. Echinocandine sind semisynthetische fungale Fermentationsprodukte. Chemisch gesehen sind es zyklische Lipopeptide, bestehend aus 6 Aminosäuren. Die erste entdeckte Substanz war das Anidulafungin, gefolgt von Caspofungin und Micafungin. Anidulafungin wurde aus einer der ersten Ursubstanzen der Echinocandine – genannt Echinocandin B0 – entwickelt, die von *Aspergillus nidulans* produziert wird.

Wirkweise von Echinocandinen

Anidulafungin wirkt über eine Hemmung der Glucansynthetase (Enzym für die Synthese des beta-(1,3)-D-Glucans der Pilzzellwand) in vitro bakterizid. Durch die Hemmung der Glucansyn-

tase kommt es zur Schädigung der Zellwand und zum Zelltod. Echinocandine wirken daher im Gegensatz zu vielen anderen gängigen Pilzmitteln nicht auf die fungale Zellmembran, sondern auf die Zellwand und verfügen daher über einen neuen Wirkmechanismus. Echinocandine sind sehr effektiv sowohl gegen *Candida* spp. wie *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* und *C. tropicalis*, (Tab. 1) als auch *Aspergillus* spp. sowie *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus* und *A. niger*. Weniger effektiv ist Anidulafungin gegen *Blastomyces dermatidis* und *Histoplasma capsulatum*. Inaktiv ist die Substanz gegen *Fusarium* spp. und *Cryptococcus neoformans*.

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften sind in Tabelle 2 angeführt. Aufgrund der sehr geringen oralen Bioverfügbarkeit wird Anidulafungin wie alle anderen bisher verfügbaren Echinocandine nur in parenteraler Form verabreicht. Die Eiweißbindung liegt etwa um die 99%. Die Serumkonzentrationen nach Verabreichung folgen einer Kinetik 0. Ordnung. Das Verteilungsvolumen liegt bei etwa 35–50l. Die Halbwertszeit beträgt etwa 25,6h und ist somit die längste der derzeit verfügbaren Echinocandine (Micafungin: 14–17h, Caspofungin: 9–11h). Spitzenserumkonzentrationen

MIC von Antimykotika

Substanz, MIC90 (µg/ml)				
Spezies	Anidulafungin	Fluconazole	Voriconazole	Ampho B
<i>C. albicans</i>	0,03	2	0,06	0,25
<i>C. glabrata</i>	0,13	32	1	0,5
<i>C. parapsilosis</i>	2	2	0,06	0,5
<i>C. tropicalis</i>	0,13	16	2	0,5
<i>C. lusitaniae</i>	0,25	2	0,06	0,5
<i>C. dubliniensis</i>	0,06	0,5	0,03	0,13
<i>C. krusei</i>	0,13	>64	1	0,5

Tab.1: Vergleich von MIC (minimal inhibitory concentration) unterschiedlicher Pilzmittel

Pharmakokinetik

Pharmakokinetik	linear
Cmax, ss (mg/l)	7,2
Cmin, ss (mg/l)	3,3
Vd	30–50
AUCss (mgxh/l)	110,3
Proteinbindung	99%
Renale Ausscheidung	<1%
Elimination	>90% chemische Degradation im Blut
Halbwertszeit (h)	25,6
Arzneimittelinteraktionen	Keine

Tab. 2: Pharmakokinetische Eigenschaften von Anidulafungin

Metabolismus und Interaktionsprofil

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
Hepatischer Metabolismus	Ja (N-acetylation)	Ja (Arylsulfatase und Catechol-O-methyltransferase; einige CYP3A Hydroxylation)	Nein
CYP3A4 Inhibitor?	Nein	Schwach	Nein
Arzneimittelinteraktion	Cyclosporin; Tacrolimus Rifampin; Efavirenz; Nevirapine; Phenytoin; Dexamethason; Carbamazepin	Sirolimus Nifedipine	Keine bekannten Interaktionen
Dosisanpassung	Ja. Moderate Leberdysfunktion mit CYP Inducers	Nein	Nein

Tab. 3: Metabolismus und Interaktionsprofil der erhältlichen Echinocandine

von 7µg/ml mit einer AUC von 106µg.h/ml werden bei einer Erhaltungsdosis von 100mg erreicht. Die Elimination von Anidulafungin erfolgt über eine langsame nicht enzymatische Degradation zu inaktiven Metaboliten. Weniger als 10% werden unverändert über Stuhl und Urin ausgeschieden. Die Echinocandine können unabhängig von der Nierenfunktion dosiert werden und sind mit den derzeit verwendeten Membranen nicht dialysabel.

Gewebskonzentration und Dosierungen

Im Gegensatz zu Caspofungin kann Anidulafungin unabhängig von der Leberfunktion dosiert werden – die Gewebespiegel sind 9–12-mal höher als der Plasmaspiegel: Leber 12,4-fach; Niere 10,7-fach; Milz 9,26-fach und Lunge 10,4-fach (Tierversuchsdaten).

Multiple Applikationen von 0,1–10mg/kg/Tag führten zu potenziell therapeutischen Konzentrationen von Anidulafungin in Lunge, Leber, Milz und Nieren. Bei Dosierungen >0,5mg/kg/d kam es auch zur Akkumulation im Gehirn. Klinische Studien zu Anidulafungin wurden bisher für die Indikation mukosale Candidiasis bzw. invasive Candidiasis durchgeführt. (Abb. 1)

Bei invasiver Candidiasis wird eine Dosierung von 200mg Loading-Dose gefolgt von 100mg Erhaltungsdosis empfohlen. Es gibt derzeit keine Daten über die maximale kumulative Dosis. Tägliche Dosen von 100mg über 90 Tage wurden ohne zusätzliche Nebenwirkungen verabreicht. Auch eine einmalige Dosis von 260mg wurde gut toleriert.

liche Nebenwirkungen verabreicht. Auch eine einmalige Dosis von 260mg wurde gut toleriert.

Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungsprofil

Da Anidulafungin nur durch eine non-enzymatische Degradation abgebaut wird, werden – im Unterschied zu Caspofungin – keine Interaktionen beispielsweise mit dem CYP-450-Abbaupfad erwartet. (Tab. 3) Wenn 100mg Anidulafungin gemeinsam mit Cyclosporin verabreicht werden, wird eine Steigerung der AUC von Anidulafungin von etwa 22% bei konstantem Cmax beobachtet. Diese Interaktion wird als klinisch nicht signifikant gewertet. Gleichzeitige Verabreichung von Anidulafungin und Voriconazol bzw. liposomalem Ampho B hat keinen Effekt auf die Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen. Weiters konnten keine Interaktionen mit beispielsweise Tacrolimus, Rifampicin oder Efavirenz beobachtet werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Anidulafungin betreffen den Gastrointestinaltrakt und die blutbildenden Organe. (Tab. 4) Durch Histaminfreisetzung hervorgerufene Reaktionen wurden beobachtet, allerdings nur bei Infusionsraten über 1,1mg/min.

Fazit

Anidulafungin stellt eine wichtige Bereicherung im Kampf gegen invasive My-

Nebenwirkungen

	Anidulafungin n=131	Fluconazole n=125
Hypokaliämie	25,2	19,2
Nausea*	24,4	12,0
Diarrhö	18,3	18,4
Bakteriämie	17,6	18,4
Fieber	17,6	18,4
Erbrechen*	17,6	9,6
Schlaflosigkeit*	15,3	9,6
UTI	14,5	17,6
Hypotension	14,5	14,4
Alk Phos erhöht	11,5	11,2
Hypo Mg	11,5	11,2
Hypertension*	11,5	4,0
Dyspnea*	11,5	3,2
Ödeme	10,7	12,8

Tab. 4: Nebenwirkungsrate >10%, * signifikante Unterschiede

Effektivität und Überleben

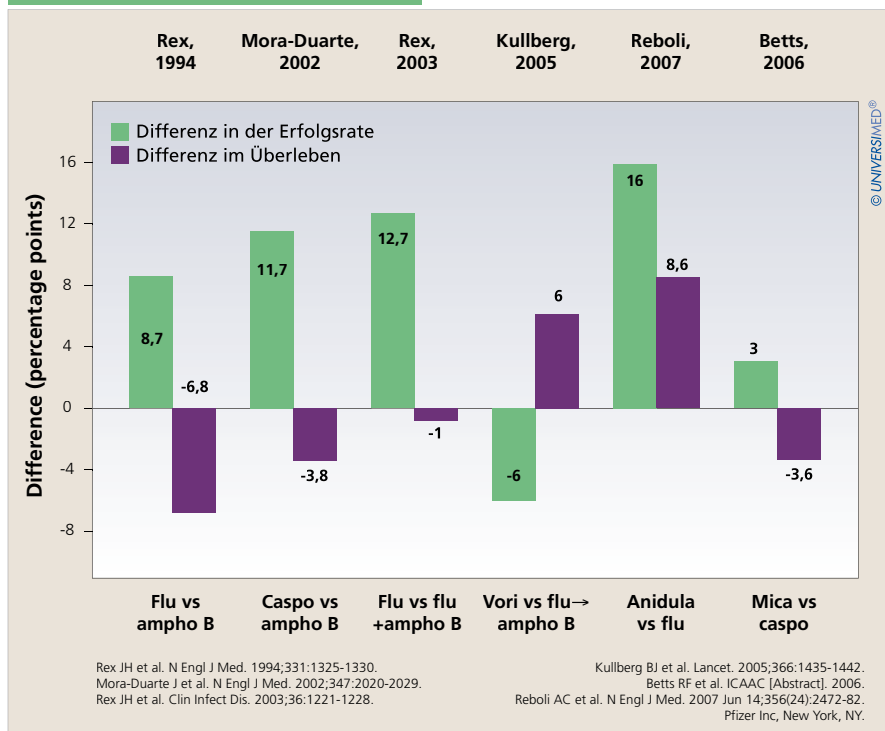


Abb. 1: Anidulafungin: einziges Antimykotikum mit Benefit betreffend Effektivität und Überleben

kosen dar. Das Medikament ist effektiv, wird gut toleriert und hat eine ausgezeichnete Pharmakokinetik, wodurch Anidulafungin sich auch bei Intensivpatienten mit renaler oder hepataler Insuffizienz anbietet. Wie die anderen Echinocandine wäre Anidulafungin auch ein guter Kombinationspartner bzw. auch eine wirksame Substanz für die präemptive Therapie. Der Stellenwert in der Therapie von Aspergillus muss sich noch in klinischen Studien zeigen. Im Vergleich zu den anderen Echinocandinen ist es die Substanz mit der längsten Halbwertszeit und mit den geringsten derzeit bekannten Arzneimittelinteraktionen.

Autor:

Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Wien

E-Mail: heinz.burgmann@meduniwien.ac.at
inf070128

termin

3rd Advances Against Aspergillosis

16.–19. Jänner 2008
Miami Beach, Florida, USA

Information/Registrierung unter
www.AAA2008.org



3rd ADVANCES AGAINST ASPERGILLOSIS

January 16-19, 2008

Miami Beach Resort & Spa
Miami Beach, Florida, USA

www.AAA2008.org

University of California, San Diego School of Medicine

9. Kongress für Infektiologie und Tropenmedizin KIT2008

27. Februar – 1. März 2008
Kongresszentrum Innsbruck

Sekretariat/Anmeldung: KIT 2008, Administratives Sekretariat, c/o AKM Congress Service, Clarastr. 57, Postfach 4005, Basel, Schweiz, Tel: +41/61/686 77-11, Fax: 88
E-Mail: info@akm.ch, www.akm.ch/kit2008

ÖGACH-Fortbildungsveranstaltung
Update Virus-Infektionen

24. November 2007
AKH Wien, Hörsaalzentrum Ebene
7, Hörsaal 3

Sekretariat/Anmeldung:
Wiener Medizinische Akademie,
Christian Linzbaue
Tel.: +43/1/405 13 83-17
Fax: +43/1/405 13 83-23
E-Mail: cl@medacad.org
www.oegach.at

2. Österreichischer Infektionskongress
Pneumonie

2.–5. April 2008
Hotel Krallerhof, Leogang

Kongresssekretär: Dr. Rainer Gattringer
Klin. Abt. f. Inf. und Tropenmedizin,
Univ.-Klinik für Innere Med. I, MU Wien
rainer.gattringer@meduniwien.ac.at
Sekretariat/Anmeldung:
Alexandra Lenhard, 8774 Mautern,
kongressmanagement@techsolutions.at
www.oeginfekt.at

Lyme-Borreliose

Der Stellenwert der Antikörper

Serologische Tests sind bei Lyme-Borreliose eine wichtige diagnostische Ergänzung, bringen allerdings nicht in jeder Situation sinnvolle und zuverlässige Informationen. Dr. Martin Glatz, Graz, sprach beim EADV-Kongress über Indikationsbereiche und Limitationen der Serologie.

ELISA und Immunoblot

Die Diagnose der Lyme-Borreliose ist immer eine Synopsis aus klinischer Erfahrung und Labortestung, wobei zwischen direkter (Serologie) und indirekter Messung (Kultivierung von *B. burgdorferi* bzw. quantitative PCR) sowie Histopathologie unterschieden wird.

Der grundlegende serologische Test (ELISA IgG + IgM) zeichnet sich durch hohe Sensitivität aus, die Spezifität ist jedoch niedrig. „Heute sollen nur Tests der dritten Generation verwendet werden“, betonte Dr. Martin Glatz, Grazer Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie. Ein positives oder unsicheres Ergebnis sollte zur Bestätigung mittels Immunoblot IgG + IgM veranlassen. „Hier beträgt die Spezifität fast 100%.“

Der ELISA ist mit zahlreichen Limitationen behaftet. Glatz: „Falsch-negative Ergebnisse können entstehen, wenn der Test noch vor der Serokonversion erfolgt, außerdem kann die Serokonversion durch eine antibiotische Therapie abgewendet werden.“ Veraltete oder nicht genug evaluierte Testsysteme bringen eine zu niedrige Sensitivität mit sich. Seroprävalenz nach klinisch inapparenter Infektion (bis zu 20% in Europa) bzw. persistierende Antikörper können falsch-positive Ergebnisse bedingen. Diese sind auch als Folge von Kreuzreaktionen mit anderen Spirochäten, polyklonaler Antikörperstimulation (EBV, CMV, Influenza etc.) und Autoimmunerkrankungen (Lupus) möglich. „Negative ELISA-Ergebnisse schließen

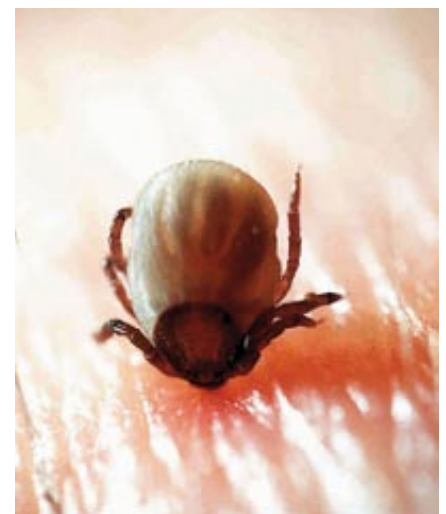
eine Lyme-Borreliose aus, während positive eine Erkrankung nicht unbedingt beweisen“, fasste Glatz zusammen. Die Latenzperiode bis zur Serokonversion beträgt für IgM 2–5 Wochen, für IgG 3–8 Wochen.

Der Immunoblot erlaubt eine Unterscheidung einer frühen von einer späten Infektion. „Das positive Ergebnis bestätigt nur die Infektion oder eine immunologische Antwort auf *B. burgdorferi*, beweist aber nicht unbedingt, dass die Symptome auf eine Infektion zurückgehen“, erläuterte Glatz. „Ein negativer Test setzt die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion substanziell herab.“

Keine Testung zum Ausschluss der Infektion

Das klinische Erscheinungsbild (Erythema migrans) reicht per se oft für die Diagnosestellung aus; wenn der Patient in einem Endemiegebiet wohnt und ein Zeckenbiss wahrscheinlich ist, erübrigt sich in Synopsis mit einer typischen Klinik die Serologie. Insgesamt soll eine Serologie nur bei klinischem Verdacht, aber atypischem Erythema migrans sowie bei Verdacht auf Lymphozytom (positiv in >90%) oder Acrodermatitis atrophicans erfolgen. „Als Ausschlusstest bei asymptomatischen Personen oder unspezifischen Symptomen ist sie aufgrund der hohen Gefahr falsch-positiver Ergebnisse nicht geeignet“, so Glatz. Mit der Serologie kann weder die Therapie überprüft noch ein klinisch definitives Erythema

migrans bewiesen werden. „Sie sollte nicht als primäre Basis für Therapieentscheidungen dienen.“



Differenzialdiagnostisch können Histopathologie, Kultur und PCR aus Läsionen hilfreich sein. „Die Diagnose einer Acrodermatitis atrophicans basiert auf dem klinischen Bild, der Histopathologie und der Serologie“, erklärte Glatz. „Positive IgG-Antikörper sind eine *Conditio sine qua non*.“

Bericht: Dr. Judith Moser

Quelle: 16th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Symposium „Lyme Borreliosis“, Wien 2007
inf070131

Bericht der Österreichischen Sepsis-Gesellschaft Internationaler Sepsiskongress Weimar

Vom 5. bis 8. September 2007 fand in Weimar der dritte internationale Kongress für Sepsis und Multiorgan dysfunktion der Deutschen Sepsis-Gesellschaft statt. Neben vielen interessanten Vorträgen wurden unter anderem folgende Themen diskutiert:

Prävalenz der Sepsis in Deutschland

Das Kompetenznetz Sepsis hat im Jahr 2003 bundesweit eine repräsentative Querschnittstudie durchgeführt, um erstmals verlässliche Daten zur Häufigkeit und Mortalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks in Deutschland zu generieren. Die Erhebung erfolgte in 454 Intensivstationen und 310 bundesweit zufällig ausgewählten Krankenhäusern. Im Gegensatz zu vielen anderen im Ausland durchgeführten Studien wurden in dieser Studie Krankenhäuser jeder Größe und verschiedenen Versorgungstyps berücksichtigt.

Während der Beobachtungsperiode wurden bei insgesamt 3.877 Patienten die Kriterien der Sepsis erfasst. Bei 35% aller Patienten lag eine Infektion vor, wobei 47% der Infektionen nosokomialen Ursprungs waren. Zeichen einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (2 oder mehr Kriterien) wurden bei 41% der untersuchten Patienten, infektiionsbezogene Organ dysfunktion wurde bei 34% der Patienten mit Infektionen festgestellt. Die aus den vorliegenden Daten geschätzte Prävalenz der Sepsis auf allen deutschen Intensivstationen beträgt 11–14%. Die Prävalenz der schweren Sepsis (inkl. des septischen Schocks mit einem Anteil von 47%) beträgt 10–12%. Die Prävalenz der schweren Sepsis war in universitären Einrichtungen und Krankenhäusern mit sehr großer Bettenanzahl signifikant größer als in kleineren Ein-

richtungen (16 vs. 8%). Die Gesamtmortalität unter den Patienten mit schwerer Sepsis lag bei 55% (47% ohne und 62% mit Vorliegen eines septischen Schocks). Zwar waren 68% der Patienten mit schwerer Sepsis älter als 60 Jahre, jedoch verstarb in der Gruppe der 18–39-jährigen und unter 40–59-jährigen Patienten immerhin je 46% gegenüber 60% in der Gruppe der über 60-Jährigen. Obwohl die Studie nicht die primäre Erfassung von Neuerkrankungsraten zum Ziel hatte, lassen sich aus den Daten entsprechende Abschätzungen ableiten. Demnach ist in Deutschland von etwa 72–75.000 Fällen mit schwerer Sepsis pro Jahr auszugehen (76–110 Fälle pro Jahr, pro 100.000 Einwohner). Die entsprechende absolute Mortalitätsrate beträgt etwa 29–41.000 pro Jahr. Berücksichtigt man zusätzlich auch Fälle mit einfacher Sepsis ohne Organ dysfunktion, welche eine Mortalität von etwa 20% aufweisen, so liegt die absolute Neuerkrankungsrate bei 110–154.000 Fällen pro Jahr. Damit stellen die septischen Erkrankungen die siebenthäufigste Krankenhauseinlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen dar. Sie ist die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt, aber noch vor der Herzinsuffizienz.

Kosten der Intensivmedizin

Im Rahmen der oben genannten Prävalenzstudie wurden auch die Kosten der Intensivbehandlung evaluiert. Insgesamt

wurden in dieser Studie 453 Patienten erfasst. Die durchschnittlichen Behandlungskosten eines Intensivpatienten lagen bei 791±305 Euro pro Behandlungstag. Dabei beanspruchen die Personalkosten mit 56% den höchsten Anteil, gefolgt von Medikamentenkosten (19%). Patienten mit akuter Sepsis hingegen verursachen signifikant höhere Tageskosten: 1.090±422 Euro.

Antimikrobielle Therapie der Sepsis: die „Golden Hour“

Der wesentliche Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit an Sepsis stellt die initiale adäquate Antibiotikatherapie dar. Eine kürzlich publizierte retrospektive Observationsstudie von Kumar und Mitarbeitern hat den Einfluss einer verspäteten Initiierung einer antimikrobiellen Therapie bei 2.154 Patienten mit septischem Schock untersucht (Kumar A, Critical Care Medicine 2006; 34: 1589). Die Sterblichkeit nahm mit jeder Stunde einer verspäteten Antibiotikagabe um ca. 7% zu. Auch innerhalb der ersten „Golden Hour“ war ein Unterschied nachweisbar: Patienten, die innerhalb der ersten 30 Minuten behandelt wurden, überlebten zu 82,7%, von solchen, die in den zweiten 30 Minuten der „Golden Hour“ behandelt wurden, dagegen nur 77,2%. Diagnostische Maßnahmen dürfen daher bei Patienten mit schweren Infektionen nicht zu einer Verzögerung der Therapieanleitung führen. Diese frühzeitige antimikrobielle The-

rapie wird sicherlich zu einem Overuse von Antibiotika führen. Daher wird immer mehr gefordert, am Tag 4 bzw. am Tag 7 ein Audit durchzuführen und zu evaluieren, ob überhaupt eine Infektion vorliegt.

Weiters wurde das Procalcitonin als Marker zur Therapiebeendigung der Antibiotika diskutiert. Es wurde auf eine Studie hingewiesen, die zeigen konnte, dass bei der Community Acquired Pneumonia das Procalcitonin ein hilfreicher Parameter in der Therapieentscheidung sein kann.

Neue Antibiotika kontroversiell diskutiert

Ob die neuen Antibiotika einen Durchbruch in der Sepsistherapie bringen werden, wurde vorsichtig kontroversiell diskutiert. Da in unseren Breiten die Prävalenz von MRSA bei etwa 15–16% liegt, ist eine Initialtherapie mit einem MRSA-wirksamen Antibiotikum sicherlich nicht indiziert. Wichtig bei der Therapieentscheidung scheint allerdings die Risikostratifizierung des Patienten zu sein. Einer der wesentlichen Punkte ist die Vortherapie des Patienten. Wenn der Patient in den Wochen vor der Entwicklung der Sepsis antimikrobiell behandelt wurde, ist die Wahrscheinlichkeit der Resistenzentstehung signifikant erhöht und daher die Therapie mit beispielsweise MRSA-wirksamen Antibiotika auch empirisch indiziert.

Das Daptomycin, ein Lipopeptid mit Wirksamkeit auf alle grampositiven Problemkeime wie MRSA, VRE usw., wurde kürzlich für die Behandlung der Bakte-

riämie bzw. der Rechtssherzendo-karditis zugelassen. Vorteil der Substanz sind auch die bakterizide Wirkung und die Einmalgabe. Die Stärke des Tigezyklins, eine Weiterentwicklung der Tetrazykline mit Wirksamkeit gegen alle grampositiven Problemkeime, aber auch gramnegative wie ESBL, scheint vor allem in der Behandlung von Infektionen im abdominalen Bereich zu liegen. Die Studie für den Einsatz von Tigezyklin bei der Pneumonie liegt noch nicht vor. Pharmakokinetische Daten zeigen allerdings, dass Tigezyklin sich beträchtlich in der Lunge anreichert, allerdings die Serumkonzentrationen liegen mit der derzeit verwendeten Dosierung oftmals nicht im Bereich der MICs der relevanten Keime. Höhere Dosierungen werden daher angedacht.

Therapiedauer bei Sepsis

Zur optimalen Therapiedauer bei Sepsis gibt es keine gesicherten Erkenntnisse. Bisher wurden mindestens 10-, meist aber eher 14-tägige Therapieintervalle bevorzugt, um eine sichere Elimination der Erreger zu gewährleisten. Eine Studie bei beatmungsassoziiierter Pneumonie, in die auch Patienten mit septischen Krankheitsverläufen einbezogen



Nationaltheater in der Goethe-Stadt Weimar

© weimar GmbH/Walk Schuck

waren, zeigt zwischen einer 8- und einer 15-tägigen Therapie keinen Unterschied. Lediglich bei *Pseudomonas aeruginosa* war die Rückfallrate in der Kurzzeittherapie kaum höher. Weiters konnte gezeigt werden, dass sich die Hospitalisierungsrate für schwere Sepsis in der Zeit von 1993 bis 2003 in den Vereinigten Staaten fast verdoppelt hat – bei einem gleichzeitigen Anstieg der Mortalität um zwei Drittel. Interessanterweise ist allerdings die Case Fatality Rate deutlich zurückgegangen, was bedeutet, dass die neuen Therapiekonzepte anscheinend Wirkung zeigen.

Autor: Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Wien

Quelle: 3. Internationaler Kongress für Sepsis
und Multiorgandysfunktion,
5.–8. September 2007, Weimar
inf070132

FACHINFORMATION zu Inset auf Seite 35

Vfend 50 mg/200 mg Filmtabletten – 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung – 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Zusammensetzung: Filmtabletten: 1 Tablette enthält 50 mg bzw. 200 mg Voriconazol und unter anderem 63,42 mg bzw. 253,675 mg Lactose-Monohydrat. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: 1 ml enthält nach Rekonstitution 10 mg Voriconazol. Nach der Rekonstitution ist, bevor appliziert werden kann, eine weitere Verdünnung nötig. Eine Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol. Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Nach Rekonstitution mit Wasser enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 40 mg Voriconazol. Jede Flasche enthält 3 g Voriconazol. Liste der sonstigen Bestandteile: Filmtabletten: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Croscarmellose-Natrium, Povidon, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBECD). Eine Durchstechflasche enthält 217,6 mg Natrium. Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Sucrose (0,54 g pro ml Suspension), hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171), Xanthan-Gummi, Natriumcitrat, Natriumbenzoat (E 211), Citronensäure, natürlicher Orangengeschmack (enthält Orangenöl, Maltodextrin und Tocopherol). Anwendungsgebiete: Voriconazol ist ein Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum für folgende Anwendungsgebiete: Behandlung der invasiven Aspergillose. Behandlung der Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten. Behandlung von Fluconazol-resistenten, schweren invasiven Candida-Infektionen (einschließlich durch *C. krusei*). Behandlung schwerer Pilzinfektionen, hervorgerufen durch *Scedosporium* spp. und *Fusarium* spp. VFEND sollte in erster Linie bei Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung der CYP3A4-Substrate Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Chinidin mit VFEND ist kontraindiziert, da erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu QTc-Verlängerung und selten zu Torsade de pointes führen können. Die gleichzeitige Anwendung von VFEND mit Rifampicin, Carbamazepin und Phenobarbital ist kontraindiziert, da diese Arzneimittel die Plasmakonzentration von Voriconazol wahrscheinlich signifikant verringern können. Die gleichzeitige Anwendung von VFEND mit Rifampicin, Carbamazepin und Phenobarbital ist kontraindiziert, da diese Arzneimittel die Plasmakonzentration von Voriconazol wahrscheinlich signifikant verringern, während VFEND die Plasmakonzentration von Efavirenz signifikant erhöht (zur Anwendung von Voriconazol in angepasster Dosierung zusammen mit Efavirenz in angepasster Dosis siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von VFEND mit hoch dosiertem Ritonavir (zweimal täglich 400 mg oder mehr) ist kontraindiziert, da Ritonavir in dieser Dosierung bei gesunden Menschen die Plasmakonzentration von Voriconazol signifikant verringert (zu niedrigeren Dosen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Ergot-Alkaloiden (Ergotamin, Dihydroergotamin), die CYP3A4-Substrate sind, ist kontraindiziert, da es durch erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel zu Ergotismus kommen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Sirolimus ist kontraindiziert, da Voriconazol wahrscheinlich die Plasmakonzentration von Sirolimus signifikant erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: J02A C03. Inhaber der Zulassung: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. Stand der Information: Juli 2007. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der Austria-Codex-Fachinformation zu entnehmen.

news

ABS – Antibiotika Stewardship in Österreich



Das zunehmende Vorkommen von Antibiotika-Resistenzen stellt ein ernstes, weltweites Problem dar. Die Weltgesundheitsorganisation empfahl bereits 1998 „mit Nachdruck“ allen Ländern, für die Entwicklung nationaler Antibiotika-Leitlinien Sorge zu tragen. Die Wichtigkeit solcher Bemühungen wurde zudem von der Europäischen Union in Kopenhagen 1998 und in Visby, Schweden, 2001 unterstrichen. Es bedarf der kollektiven Bemühungen aller Beteiligten, um durch die Umsetzung nationaler Antibiotika-Strategien auch in Zukunft die Verfügbarkeit wirksamer Antibiotika sicherzustellen.

Das Netzwerk „ABS Plattform“

Nach den erfolgreichen Projekten „ABS“ (1998–2000) und „ABS Optimierung“ (2002–2004) wurde im Jänner 2005 - mit Unterstützung vom Bundesministerium für Gesundheit und Frauen – das Netzwerk „ABS Plattform“ formal etabliert. Das Netzwerk „ABS Plattform“ ist eine Kooperation selbstständiger Partner, die das gemeinsame Interesse haben ABS – Antibiotika Stewardship in Österreich und international weiterzuentwickeln.

Ziele der „ABS Plattform“ sind die

- Qualifikation von ÄrztInnen und ApothekerInnen in Krankenhäusern zum adäquaten Antibiotika-Einsatz,
- Weiterentwicklung der organisatorischen Kompetenzen von Krankenhäusern zum adäquaten Antibiotika-Einsatz,
- Sicherung der Qualität der Patientenbehandlung durch adäquaten Antibiotika-Einsatz in Therapie und Prophylaxe,
- Reduktion von antibiotikabezogenen Resistenzen.

Netzwerkpartner der „ABS Plattform“ sind das Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend, österreichische Fachgesellschaften (z.B. ÖGACH, ÖGI, ÖGHMP), die Pharmig, die ABS Group (10 österreichische ABS Experten) sowie österreichische Krankenhausträger. Facilitator der „ABS Plattform“ ist die Roland Gareis Consulting.

„ABS Plattform“ – Dienstleistungen und Aktivitäten

Das *ABS Ausbildungsprogramm* ist eine praxisorientierte 5-tägige Ausbildung für FachärztInnen bzw. ÄrztInnen in Facharzt Ausbildung, MitarbeiterInnen der Mikrobiologie, MitarbeiterInnen der Krankenhaushygiene sowie für MitarbeiterInnen aus KH-Apotheken. Ziele sind eine grundlegende Ausbildung von potenziellen AB-Beauftragten und -Ansprechpartnern, Behandlung von Methoden der AB-Therapie und -Prophylaxe, Überblick über Antibiotika, Grundlagen der Mikrobiologie, Grundlagen der AB-Verbrauchserfassung und vieles mehr.

Das *ABS Weiterbildungsseminar* richtet sich an Antibiotika-Beauftragte und Antibiotika-Ansprechpartner, die bereits über ABS Vorkenntnisse verfügen. Inhalte dieses 1-tägigen Seminars sind neue Entwicklungen in der AB-Therapie und -Prophylaxe. Das Seminar findet 1x jährlich in Wien und in Linz statt.

Das *Seminar „ABS for ICUs“* ist ein neues Produkt der „ABS Plattform“ und richtet sich an MitarbeiterInnen der Intensivmedizin. Das erste Seminar fand im Juni 2007 statt und war ein voller Erfolg – vor allem das interaktive bed-side teaching fand großen Anklang bei den Teilnehmern!

Der 9-tägige *Lehrgang „Advanced ABS Kompetenzen“* umfasst eine vertiefende Weiterbildung in Praktiken zur AB-Therapie, -Prophylaxe und Mikrobiologie, eine grundlegende Ausbildung im Prozess- und Projektmanagement sowie eine Ausbildung zum Erwerb von sozialen Kompetenzen, insbesondere zum Präsentieren, Moderieren, Management von Konflikten und Verhandeln. Interaktive Arbeitsformen wie Journal Clubs, Gruppenarbeiten, Fallstudienpräsentationen, mikrobiologische Praxis, Videoanalysen etc. erwarten die TeilnehmerInnen dieses Lehrgangs.

Das *Symposium „Antibiotika Strategien ‘08“* wird am 25. Jänner 2008 im Festsaal des Bundesministeriums für Gesundheit, Familie und Jugend stattfinden. Das Schwerpunkt-Thema des Tages wird „Fieber“ sein – Themen wie Fieber (nicht) infektiöser Genese, Fieber und Arzneimittel, Fieber und AB-Therapie, Fiebersenkung: Pro&Contra etc. stehen am Programm. Den Abschluss des Symposiums wird eine Panel Diskussion zum Thema „EU Fieber?“ mit unseren Partnern des EU-Projekts ABS International bilden.

Alle aktuellen Termine zu den Produkten der „ABS Plattform“ sowie weitere, ausführlichere Informationen finden Sie unter www.antibiotika-strategien.at!

EU-Projekt ABS International

Das EU-Projekt ABS International wurde im September 2006 zusammen mit Vertretern aus 9 EU-Mitgliedsstaaten (Österreich, Deutschland, Belgien, Italien, Polen, Ungarn, Tschechische Republik, Slowenien und Slowakei) gestartet und wir freuen uns gemeinsam mit unseren Projektpartnern über die ersten Zwischenergebnisse:

- Standards für ABS Tools (AB-Listen, -Therapierichtlinien, -Verbrauchcontrolling, AB-bezogene Organisation ...) wurden erarbeitet.
- Die Maturity Modelle: ABS hospital mature, ABS department mature und dazugehörige Fragebögen wurden entwickelt und im Rahmen einer Fragebogenaktion in jedem Partnerland ausgesandt. In Österreich wurde der Fragebogen an 160 österreichische Krankenhäuser geschickt, die Rücklaufquote betrug ca. 55%. Berichte mit ersten Analyseergebnissen befinden sich gerade in Erstellung.
- Qualitätsindikatoren für den AB-Einsatz wurden definiert und werden ab 2008 in ausgewählten Krankenhäusern in Österreich, Belgien und Deutschland getestet.
- Ende Juni fand der 3-tägige Workshop „Train the ABS Trainer/ABS Consultant“ mit etwa 35 internationalen Teilnehmern statt. Der Workshop galt als Vorbereitung für die ABS Implementierung in jedem Partnerland und war ein großer Erfolg!

Weitere Informationen unter www.abs-international.eu.

Wenn es auf die Wirksamkeit ankommt.

**Vfend® first-line bei
invasiver Aspergillose**

Bessere Wirksamkeit

Vfend® zeigt besseres Ansprechen und höhere Überlebensraten als Amphotericin B bei invasiver Aspergillose¹

Breites Wirkungsspektrum

Vfend® ist indiziert als **first-line** Behandlung bei:

- Invasiver Aspergillose
- Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten
- seltenen Pilzinfektionen (*Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*)²

Gutes Verträglichkeitsprofil¹

Ausgezeichnete Gewebspenetration

Referenzen: 1. Herbrecht R et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347:408-415. 2. VFEND® Fachinformation

VFE-009-07/1/3.9.07



VFEND®
(Voriconazol)



**MRSA KANN
DAS LEBEN KOSTEN!**



**MIT ZYVOXID® KÖNNEN
SIE LEBEN RETTEN.**

IV/Oral
ZYVOXID®
(linezolid)
Überlegen bei MRSA²

¹ Nosokomiale und beatmungs-assoziierte Pneumonien ² Im Vergleich zu Vancomycin bezüglich Wirksamkeit: Kollef MH, Rello J et al. Intensive Care Med 2004; 30: 388-394; Wunderink RG, Rello J et al. Chest. 2003;214:1789-1797

Fachkurzinformation ZYVOXID® 600 mg – Filmtabletten, ZYVOXID® 2 mg/ml – Infusionslösung, ZYVOXID® 100 mg/5 ml – Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Zusammensetzung: Filmtabletten: 1 Tablette enthält 600 mg Linezolid. Infusionslösung: 1 ml enthält 2 mg Linezolid. Die Beutel mit 300 ml Infusionslösung enthalten 600 mg Linezolid. Granulat: Nach Zubereitung mit 123 ml Wasser enthält 5 ml Suspension 100 mg Linezolid.
Liste der sonstigen Bestandteile: Filmtabletten: Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose (E460), Maisstärke, Na-Stärkeglykolat Typ A, Hydroxypropylcellulose (E463), Magnesiumstearat (E572). Filmüberzug: Hypromellose (E484), Titandioxid (E171), Macrogol 400, Carnauba-Wachs (E903), rote Drucktinte: rotes Eisenoxid (E172). Infusionslösung: Glukosemonohydrat, Natriumcitrat (E331), Zitronensäure, wasserfrei (E330), Salzsäure (E507), Natriumhydroxid (E524), Wasser für Injektionszwecke. Granulat: Saccharose, Mannit (E421), mikrokristalline Cellulose (E460), Carboxymethylcellulose Natrium (E466), Aspartam (E951), wasserfreies kolloidales Siliciumdioxid (E551), Natriumcitrat (E331), Xanthangummi (E415), Natriumbenzoat (E211), wasserfreie Zitronensäure (E330), Natriumchlorid, Süßungsmittel (Fruktose, Maltodextrin, Ammonium glycyrrhizinat, Sorbit).
Aromastoffe: Orange-, Orangencreme-, Pfefferminz und Vanille-Aromen (Acetoin, β -Tocopherole, Acetaldehyd, Anisaldehyd, Anisaldehyd, α -Caryophyllen, n-Buttersäure, Butylbuttersäurelaktat, Decalacton Delta, Dimethylbenzylcarbacetat, Ethylalkohol, Ethylbutyrat, Ethylmaltol, Ethylvanillin, Furaneol, Grapefruit-Terpene, Heliotropin, Maltodextrin, modifizierte Nahrungsmittelstärke, Methylsuccinat, Orangealdehyd, Orangenöl FLA CP, Orangenöl Valencia 2X, Orangenöl 5X Valencia, Orangenessenzöl, Orangensaft-Karbyole, Orangen-Terpene, ätherisches Pfefferminzöl, Propylenglycol, Tangerinöl, Vanille-Extrakt, Vanillin, Wasser).
Anwendungsgebiete: Nosokomiale Pneumonie; Ambulant erworbene Pneumonie. Zyvoxid ist zur Behandlung der nosokomialen und ambulant erworbenen Pneumonie angezeigt, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass diese durch empfindliche grampositive Bakterien verursacht werden. Um zu entscheiden, ob Zyvoxid eine geeignete Behandlung darstellt, sollten die Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen oder Informationen zur Prävalenz von Resistenzen bei grampositiven Bakterien berücksichtigt werden (entsprechende Organismen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Linezolid ist nicht wirksam gegen Infektionen durch gramnegative Erreger. Wenn ein gramnegativer Erreger nachgewiesen oder vermutet wird, muss gleichzeitig eine spezifische Therapie gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden. Komplizierte Infektionen der Haut- und Weichteile (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Zur Behandlung von komplizierten Infektionen der Haut- und Weichteile ist Zyvoxid nur angezeigt, wenn eine mikrobiologische Untersuchung zeigt, dass die Infektion durch empfindliche grampositive Bakterien verursacht wird. Linezolid ist nicht wirksam gegen Infektionen durch gramnegative Erreger. Bei Patienten mit komplizierten Infektionen der Haut und Weichteile, bei denen eine Co-Infektion mit gramnegativen Erregern bekannt ist oder vermutet wird, sollte Linezolid nur angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). In diesen Fällen muss gleichzeitig eine Behandlung gegen gramnegative Erreger eingeleitet werden. Eine Linezolid-Therapie sollte nur im stationären Bereich und nach Beratung durch einen einschlägigen Spezialisten, wie z.B. einen Mikrobiologen oder einen Spezialisten für Infektionskrankheiten, begonnen werden. Die offiziellen Richtlinien zum geeigneten Einsatz von Antibiotika sollten beachtet werden.
Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Linezolid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation). Linezolid darf nicht eingesetzt werden bei Patienten, die ein Arzneimittel, das die Monoaminoxidasen A oder B hemmt (z.B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid) einnehmen oder innerhalb der letzten zwei Wochen eingenommen haben. Wenn keine Einrichtungen zur engmaschigen Beobachtung und zur Blutdrucküberwachung verfügbar sind, sollte Linezolid nicht an Patienten mit folgender zugrunde liegender klinischer Symptomatik oder folgender Begleitmedikation verabreicht werden: Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolärer Depression, schizoaffektiver Störung, akuten Verwirrheitszuständen. Patienten, die eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5 HT₁-Rezeptoragonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende sympathomimetische Wirkstoffe (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin und Phenylpropanolamin), blutdrucksteigernde Wirkstoffe (z.B. Epinephrin, Norepinephrin), dopaminerge Wirkstoffe (z.B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron. Tierversuche weisen darauf hin, dass Linezolid und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen können, dementsprechend sollte das Stillen vor und während einer Verabreichung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).
Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antibiotika; ATC-Code: J01XX08. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** Juli 2007. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen** sind der Austria-Codex-Fachinformation zu entnehmen.

