DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 41, S. 33; Ausgabe 05 / 2007

Antimykotische Chemoprophylaxe bei hämatologischen Neoplasien: Posaconazol, ein bahnbrechender Fortschritt, neuer Standard oder nur teurer Ersatz für intensive klinische Betreuung?

Zusammenfassung: Invasive Pilzinfektionen sind eine häufige Komplikation bei Patienten mit Tumorerkrankungen, insbesondere mit hämatologischen Neoplasien und nach allogener Stammzell-Transplantation und wesentlich verantwortlich für die Morbidität und Letalität unter lang anhaltender, schwerer Neutropenie (1-4). Bei den Patienten, die nach allogener Stammzell-Transplantation eine „Graft-versus-Host Disease" (GVHD) entwickeln, kann das Risiko einer invasiven Pilzinfektion noch für längere Zeit erhöht bleiben (3). Es wurden deshalb in den letzten 25 Jahren zahlreiche klinische Studien durchgeführt mit dem Ziel, invasive Pilzinfektionen durch eine medikamentöse antimykotische Prophylaxe zu reduzieren. Da invasive Pilzinfektionen nicht leicht zu diagnostizieren sind, waren auch die klinisch relevanten Endpunkte für die Beurteilung der Wirksamkeit dieser Therapiestrategie nicht einfach zu definieren. Bisher gibt es nur sehr wenige Indikationen, bei denen nach intensiver Chemotherapie bzw. allogener Stammzell-Transplantation die Wirksamkeit einer antimykotischen Chemoprophylaxe erwiesen ist. Hierzu zählt die Gabe von Fluconazol nach allogener Stammzell-Transplantation (5-7). Inzwischen stehen neuere Azol-Antimykotika zur Verfügung, die ein breiteres antimykotisches Spektrum haben (z.B. Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), und deren Nutzen als antimykotische Chemoprophylaxe bzw. bei der Behandlung invasiver Pilzinfektionen in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) untersucht wurde. Anfang des Jahres sind zwei RCT im N. Engl. J. Med. erschienen, in denen die Wirksamkeit von Posaconazol (Noxafil®) als antimykotische Prophylaxe mit Fluconazol oder Itraconazol bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), myelodysplastischem Syndrom (MDS) oder schwerer GVHD nach allogener Stammzell-Transplantation verglichen wurde (8, 9). Beide Studien wurden von Schering-Plough finanziell unterstützt. Für Design und Auswertung dieser Studien waren auch Mitarbeiter des pharmazeutischen Herstellers verantwortlich. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien hinsichtlich des primären Endpunkts (Überlegenheit in der Verhinderung bewiesener/wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen) wird Posaconazol bereits als Meilenstein in der Prophylaxe invasiver Mykosen und vom Hersteller, aber auch von beteiligten deutschen Autoren als bahnbrechender Fortschritt bezeichnet. Deshalb werden die wesentlichen Ergebnisse beider Studien und offene Fragen zur Prophylaxe invasiver Mykosen im Folgenden kritisch diskutiert.

Einleitung: Die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen ist in den letzten 20 Jahren stark gestiegen, weil insbesondere immunsupprimierte Patienten infolge intensiver Chemotherapie oder myeloablativer allogener Stammzell-Transplantation zugenommen haben. Im Unterschied zu den häufigen invasiven

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Pilzinfektionen nach intensiver Chemotherapie bei akuten Leukämien oder malignen Lymphomen, sind diese bei Patienten mit soliden Tumoren selten. Die Chemotherapie bei diesen Erkrankungen ist nämlich weniger myelosuppressiv und führt in der Regel nicht zu lang anhaltenden Neutropenien (> 10 Tage), einem entscheidenden Risikofaktor für invasive Pilzinfektionen (10-12). Weitere wichtige Risikofaktoren für invasive, häufig lebensbedrohlich verlaufende Pilzinfektionen sind heute: die allogene oder autologe Stammzell-Transplantation, eine längere Therapie mit Glukokortikosteroiden, anhaltende Immunsuppression, GVHD und begleitende Virusinfektionen (13).

Trotz Auswertung zahlreicher Studien mit etwa 10.000 Patienten wurde in den Empfehlungen und Übersichtsarbeiten zur primären antimykotischen Prophylaxe bei neutropenischen Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren bis vor kurzem nur Fluconazol als wirksame medikamentöse Prophylaxe mit hohem Evidenzgrad identifiziert (10-12). Fluconazol reduzierte bei Hochrisikopatienten nach allogener Stammzell-Transplantation die Inzidenz systemischer Candida-Infektionen und verlängerte das Gesamtüberleben bis Tag 110 nach Transplantation. Es wurde deshalb als Standardtherapie für diese Patientengruppe empfohlen. Demgegenüber ergaben die klinischen Studien zu anderen antimykotischen Prophylaxen (z.B. inhalative oder intravenöse Prophylaxe mit Amphotericin B, Prophylaxe mit anderen Azol-Derivaten, z.B. Itraconazol) widersprüchliche oder häufig negative Ergebnisse, so dass für diese Wirkstoffe keine generelle Empfehlung im Rahmen der primären antimykotischen Prophylaxe ausgesprochen werden kann.

Inzwischen ist die Zahl antimykotisch wirksamer Arzneimittel deutlich gestiegen. Es gibt jetzt mehrere Wirkstoffe mit guter Wirksamkeit gegen unterschiedliche Pilzarten und mit deutlich verbessertem Profil hinsichtlich der UAW (s. Tab. 1). Manche dieser Wirkstoffe, wie z.B. Voriconazol (VFEND®), Posaconazol (Noxafil®) und Itraconazol (z.B. Sempera®), sind auch oral als Kapseln, Tabletten oder Lösung verfügbar. Im Unterschied zu Fluconazol sind die neueren Azol-Derivate gegen Aspergillus-Spezies gut wirksam. Die Rate der Aspergillus-Infektionen liegt bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und bei den oben genannten Risikofaktoren bei 2-14% (3, 14, 15). Am häufigsten waren diese über die Lunge erworbenen Pilzinfektionen bei Patienten, die wegen einer GVHD zusätzlich immunosuppressiv behandelt werden mussten (8, 9). Auch andere, mit Fluconazol nicht ausreichend behandelbare Schimmelpilzarten, wie z.B. Zygomyceten oder Fusarium-Spezies, können bei diesen Patienten zu lebensbedrohlichen invasiven Infektionen führen (16, 17). Insofern ist die Verfügbarkeit des neuen oralen Azol-Derivats Posaconazol zu begrüßen, denn es wirkt sowohl gegen kritische Candida-Spezies (z.B. *C. glabrata*, *C. tropica*) als auch gegen Aspergillus-Spezies und gegen seltenere, aber gefährliche Pilze, wie Zygomyceten oder Fusarium-Spezies. Wegen der breiteren antimykotischen Aktivität war es nahe liegend, Posaconazol in der primären Prophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder nach allogener Stammzell-Transplantation zu untersuchen. Die Ergebnisse zweier RCT, die in der Januar-Ausgabe des N. Engl. J. Med. publiziert wurden, sind auf große Aufmerksamkeit gestoßen, auch da sie vom pharmazeutischen Hersteller (in Deutschland Essex Pharma) und von Onkologen bereits als bahnbrechender Fortschritt sowie künftiger Standard in der antimykotischen Chemoprophylaxe bezeichnet wurden. Wir bewerten im Folgenden die Ergebnisse dieser RCT und den Stellenwert von Posaconazol im Rahmen der primären antimykotischen Prophylaxe.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Patienten mit schwerer GVHD nach allogener hämatopoetischer Stammzell-Transplantation (8): In dieser randomisierten, multizentrischen, doppeltblinden Studie wurde orales Posaconazol mit Fluconazol als primäre Prophylaxe gegen invasive Pilzinfektionen bei Patienten verglichen, die wegen einer schweren GVHD zusätzlich immunsuppressiv behandelt werden mussten. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren älter als 13 Jahre und wogen mehr als 34 kg. Bei allen Patienten war eine allogene hämatopoetische Stammzell-Transplantation durchgeführt worden und eine akute GVHD im Stadium II bis IV oder eine schwere chronische GVHD aufgetreten. Die Patienten wurden entweder mit Glukokortikosteroiden (mindestens 1 mg/kg Körpergewicht in den akuten GVHD-Stadien oder mindestens 0,8 mg/kg Körpergewicht bei chronischer GVHD) oder mit Antithymozytenglobulin oder mit einer Kombination aus mindestens zwei anderen Immunsuppressiva behandelt. Es wurden insgesamt 600 Patienten rekrutiert, von denen 301 Posaconazol und 299 Fluconazol erhielten. Posaconazol wurde als Suspension oral in einer Dosierung von dreimal 200 mg täglich verabreicht, Fluconazol als Kapsel in einer Dosis von 400 mg einmal täglich. 112 Behandlungstage nach Randomisierung wurden als primärer Endpunkt die Inzidenz von bewiesenen/wahrscheinlichen invasiven Pilzinfektionen und als sekundäre Endpunkte unter anderem folgende Ereignisse ausgewertet: die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher Aspergillosen, die Zeit bis zum Auftreten invasiver Pilzinfektionen, die Gesamtletalität und die durch Pilzinfektionen bedingte Letalität, die durch die Studienmedikamente ausgelösten unerwünschten Ereignisse und die Progression der GVHD. Hinsichtlich des primären Endpunkts zeigte sich kein Unterschied zwischen Posaconazol und Fluconazol (Inzidenz invasiver Pilzinfektionen 5,3% vs. 9,0%; p = 0,07). Auch die Gesamtletalität war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich, wobei die durch Pilzinfektionen bedingte Letalität in der Posaconazol-Gruppe statistisch knapp signifikant (p = 0,046) geringer war (1,0% vs. 4%). Die unter den Studienmedikamenten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unterschieden sich nicht wesentlich. Mehr als ein Drittel der Patienten unterbrachen in beiden Gruppen die antimykotische Chemoprophylaxe infolge unerwünschter Ereignisse (häufig gastrointestinale Unverträglichkeit bei GVHD). Nur 46% der Patienten in der Posaconazol- und 41% in der Fluconazol-Gruppe beendeten die geplanten 16 Wochen der Prophylaxe.

Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom (MDS) unter Chemotherapie (9): In dieser randomisierten, multizentrischen, offenen Studie erhielten Patienten mit AML oder MDS mit jeder zytostatischen Induktionstherapie eine primäre antimykotische Prophylaxe entweder mit Posaconazol oder Fluconazol oder Itraconazol. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 (Posaconazol versus Fluconazol oder Itraconazol), wobei sich die beteiligten Kliniken aufgrund lokaler Gepflogenheiten für Fluconazol oder Itraconazol entscheiden konnten. Die antimykotische Chemoprophylaxe wurde verabreicht bis die Neutropenie überwunden und eine komplette Remission erreicht war, bis zum Auftreten einer invasiven Pilzinfektion oder bis 12 Wochen nach Randomisierung. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren älter als 13 Jahre und hatten eine tatsächliche oder erwartete Neutropenie (≤ 500/µl) mindestens sieben Tage lang. Die Patienten mussten in der Lage sein, eine orale Therapie zu sich zu nehmen, wobei aber initial eine kurze intravenöse antimykotische Therapie erlaubt war (4 Tage). Es wurden 304 Patienten mit Posaconazol, 240 mit Fluconazol und 58 mit Itraconazol behandelt. Posaconazol wurde als Suspension oral in einer Dosierung von dreimal 200 mg täglich verabreicht. Fluconazol wurde als

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Suspension in einer Dosis von 400 mg einmal täglich gegeben und Itraconazol als Suspension in einer Dosierung von dreimal 200 mg täglich. Patienten, die nicht schlucken konnten, erhielten bis zu 3 Tage lang pro Zyklus das jeweilige Azol-Derivat intravenös bzw. in der Posaconazol-Gruppe (nur als orale Suspension verfügbar) Amphotericin B 0,3-0,5 mg/kg Körpergewicht. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Inzidenz bewiesener/wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen während der antimykotischen Prophylaxe. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem folgende Ereignisse ausgewertet: das Auftreten einer invasiven Aspergillose und das Versagen der Prophylaxe, definiert z.B. als Notwendigkeit einer intravenösen antimykotischen Therapie, Auftreten unerwünschter Ereignisse und deshalb Absetzen der antimykotischen Prophylaxe. Das Überleben der Patienten wurde 100 Tage nach Randomisierung ausgewertet. Analysiert wurden auch das Gesamtüberleben, die Letalität unabhängig von der Ursache sowie die Pilz-bedingte Letalität. Bewiesene oder wahrscheinliche invasive Pilzinfektionen, vorwiegend invasive Aspergillosen, traten in der Posaconazol-Gruppe (sieben Patienten = 2%) signifikant seltener (p 0,001) auf als in den anderen beiden Gruppen (25 Patienten = 8%). Nach Berechnungen der Autoren müssten 16 Patienten mit Posaconazol im Vergleich zu Fluconazol bzw. Itraconazol behandelt werden, um eine invasive Pilzinfektion zu verhindern. Eine empirische intravenöse antimykotische Therapie benötigten 81 Patienten in der Posaconazol- (27%) und 112 Patienten (38%) in der Fluconazol-/Itraconazol-Gruppe (38%; p = 0,004). Während der Beobachtungsdauer der Studie starben 49 Patienten in der Posaconazol- (16%) und 67 Patienten (22%) in der Kontroll-Gruppe (p = 0,048). Von den insgesamt 116 Todesfällen wurden 21 als ausgelöst durch eine Pilzinfektion, 2% in der Posaconazol- versus 5% in der Kontroll-Gruppe, interpretiert. Die weiteren Todesfälle resultierten aus anderen Komorbiditäten bzw. Leukämie-assoziierten Komplikationen. Die Inzidenz der Behandlungs-assoziierten unerwünschten Ereignisse war in beiden Gruppen gleich. Eine Verlängerung der QT-Dauer trat bei 4% der mit Posaconazol behandelten Patienten auf. Andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 6% der mit Posaconazol und bei 2% der mit Fluconazol oder Itraconazol behandelten Patienten beobachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Patienten, die Arzneimittel mit möglichen Wechselwirkungen auf Azol-Derivate benötigten, in dieser Studie ausgeschlossen wurden.

Interpretation der Studien: Zu diesen beiden RCT (6, 7) ist im N. Engl. J. Med. ein sehr ausgewogenes und auch kritisches Editorial von holländischen Hämatologen erschienen (14). Den meisten Aussagen dieses Editorials können wir uns anschließen. Wir fassen deshalb die wesentlichen Punkte im Folgenden kurz zusammen.

Primäres Ziel beider Studien war die Beantwortung der Frage, ob Posaconazol wirksamer als andere Azol-Derivate (Fluconazol, Itraconazol) das Auftreten bewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten mit hämatologischen Neoplasien während zytostatischer Induktionstherapie oder nach allogener Stammzelltransplantation verhindert. Diese Frage kann, unabhängig davon, ob diese primäre Prophylaxe tatsächlich benötigt wird, mit ja beantwortet werden. Bei detaillierter Betrachtung beider Studien fallen jedoch verschiedene Punkte auf, die deren Aussagekraft wesentlich einschränken. Sie betreffen das Design beider Studien, die Sicherung der Diagnose invasiver Aspergillosen, die Verabreichung der Studienmedikamente und die pharmakokinetischen Analysen. Unklar bleibt z.B., warum die Studie bei Patienten mit schwerer

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

GVHD nach allogener Stammzell-Transplantation (8) doppeltblind und plazebokontrolliert durchgeführt wurde und die Studie bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien nicht (9). In der Studie zur antimykotischen Chemoprophylaxe bei neutropenischen Patienten mit AML oder MDS basierte der Verdacht auf eine invasive Aspergillose im wesentlichen auf dem Nachweis des Galactomannan-Antigens (Zellwandbestandteil von Aspergillus) und wurde nicht durch eine Anzucht von Aspergillen oder entsprechende histologische Befunde bestätigt (9). Berücksichtigt man diese nicht bewiesenen Aspergillus-Fälle bei der Auswertung des primären Endpunktes nicht, verschwindet der statistisch signifikante Vorteil von Posaconazol hinsichtlich der Verhinderung invasiver Pilzinfektionen gegenüber Fluconazol bzw. Itraconazol. In die Studie bei Patienten mit schwerer GVHD nach allogener Stammzell-Transplantation wurden, obwohl unter den Ein- und Ausschlusskriterien nicht explizit erwähnt, vermutlich Patienten, die nicht in der Lage waren, eine orale Medikation wie Posaconazol einzunehmen, ausgeschlossen (8). Daraus resultierte eine Selektion von weniger kranken Patienten und dies erklärt auch die eher niedrige Inzidenz invasiver Aspergillosen in der Fluconazol-Gruppe. Leider berichten auch beide Studien nicht, ob so wichtige Faktoren, wie eine fettreiche Diät oder die Compliance bei der antimykotischen Prophylaxe, welche die Resorption und andere pharmakokinetische Eigenschaften der Azol-Derivate ganz wesentlich beeinflussen, adäquat berücksichtigt bzw. kontrolliert wurden. Patienten, die mit Posaconazol behandelt wurden, bekamen den Wirkstoff in drei über den Tag verteilten Dosen, die Patienten, die Fluconazol erhielten, bekamen die Dosis einmal täglich. Allein hierdurch könnten im Tagesverlauf unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen erzielt werden. Obwohl in der Studie bei AML oder MDS pharmakokinetische Analysen bei etwa zwei Dritteln der Patienten und auch bei einigen Patienten in der Studie nach allogener Stammzell-Transplantation durchgeführt wurden, finden sich in beiden Publikationen keine Angaben zur Korrelation zwischen Plasmakonzentrationen der Azol-Derivate und Wirksamkeit der Antimykotika. Es ist nicht auszuschließen, dass die beobachteten Unterschiede in der antimykotischen Wirksamkeit ganz wesentlich auf unterschiedliche Plasmakonzentrationen der verabreichten Wirkstoffe zurückzuführen sind.

Stellenwert der antimykotischen Chemoprophylaxe: Sollte in Zukunft allen Patienten mit AML oder MDS, die eine zytostatische Induktionstherapie erhalten, eine antimykotische Chemoprophylaxe mit Posaconazol verabreicht werden? Zur Beantwortung dieser Frage ist es wichtig, zunächst die Inzidenz invasiver Aspergillosen in hämatologischen bzw. onkologischen Zentren zu betrachten. Sie liegt in Nijmegen, dem hämatologischen Zentrum der Autoren des Editorials (14), bei nur 4,5%. Dies bedeutet, dass – anders als in der Studie von O.A. Cornely et al. (9) – mindestens 22 Patienten mit Posaconazol behandelt werden müssten, um eine Pilzinfektion zu vermeiden. Neben der Prophylaxe mit Azol-Derivaten existieren heute aber auch wirksame allgemeine Prophylaxemaßnahmen (z.B. Beseitigung von Pflanzen aus der Umgebung immunsupprimierter Patienten, keimarme Nahrung, Unterbringung in Ein- oder Zweibettzimmern mit eigenem Bad, Schutzvorkehrungen bei Baumaßnahmen im Krankenhaus), die zur Reduktion invasiver Pilzinfektionen beitragen. Darüber hinaus gibt es auch wirksame medizinische Strategien für Hochrisikopatienten während zytostatischer Induktionstherapie oder nach allogener Stammzell-Transplantation, die jedoch umfangreiche Erfahrungen in der Behandlung immunsupprimierter Patienten und eine besondere klinische Aufmerksamkeit erfordern. So wurde kürzlich empfohlen, bei Patienten mit hohem Risiko für

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

invasive Pilzinfektionen im Rahmen eines engmaschigen Nachsorgeplans während der Neutropenie zweimal wöchentlich Aspergillus Galactomannan im Serum zu bestimmen und bei klinischem oder laborchemischem (z.B. Anstieg des CRP ohne Hinweis für bakteriellen oder viralen Infekt) Verdacht sofort eine Computertomographie der Lunge zu veranlassen, um frühzeitig typische pilzverdächtige Läsionen zu erkennen und eine empirische antimykotische Therapie zu beginnen (15). Wir empfehlen dieses Vorgehen ergänzend zu den allgemeinen Prophylaxemaßnahmen weiterhin als Standard, von dem nur in gut begründeten Situationen bzw. besonderen Risikokonstellationen abgewichen werden sollte. Auch angesichts der jetzt schon stark zunehmenden Resistenzen gegenüber Azol-Derivaten (16, 17), des bisher nicht eindeutig bewiesenen Nutzens der antimykotischen Chemoprophylaxe und der hohen Tagestherapiekosten (s. Tab. 1) halten wir derzeit eine generelle Prophylaxe mit Posaconazol oder anderen Azol-Derivaten für nicht gerechtfertigt.

Bei der Verordnung von Posaconazol muss wie bei allen Azol-Derivaten unbedingt auf die zahlreichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und entsprechende Dosisanpassungen geachtet werden. Aufgrund der erwünschten Hemmung von Zytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen (CYP450) der Pilze besteht auch ein Potenzial für die Hemmung der menschlichen Zytochrom-Isoenzyme mit Beeinflussung der Biotransformation von Arzneimitteln in der Leber. Darüber hinaus kann Posaconazol wie andere Azo-Derivate als Substrat für Transporter wie P-Glykoprotein fungieren und dadurch zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln beitragen.

Bemerkenswerterweise wurden die Studien zur antimykotischen Prophylaxe mit Posaconazol zu einem Zeitpunkt geplant, als die Wirksamkeit dieses Azol-Derivats bei invasiven Aspergillosen noch nicht untersucht war. Auch heute ist der Stellenwert von Posaconazol zur Behandlung invasiver Aspergillosen noch unklar, da vergleichende Studien mit den etablierten Antimykotika (z.B. Amphotericin B, Caspofungin) nicht vorliegen. Diese Tatsache und die offensichtlichen Mängel der beiden im N. Engl. J. Med. veröffentlichten Studien (8, 9) verdeutlichen wieder einmal die Probleme, die bei Hersteller-finanzierten klinischen Studien auftreten, da sie sich mehr an Marketingstrategien als an versorgungsrelevanten Fragen orientieren.

Literatur

1. Viscoli, C., et al. (IFIG = Invasive Fungal Infection Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer = EORTC): Clin. Infect. Dis. 1999, 28, 1071. Link zur Quelle
2. Lin, S.J., et al.: Clin. Infect. Dis. 2001, 32, 358. Link zur Quelle
3. Wald, A., et al.: J. Infect. Dis. 1997, 175, 1459. Link zur Quelle
4. Ribaud, P., et al.: Clin. Infect. Dis. 1999, 28, 322. Link zur Quelle
5. Goodman, J.L., et al.: N. Engl. J. Med. 1992, 326, 845. Link zur Quelle
6. Slavin, M.A., et al.: J. Infect. Dis. 1995, 171, 1545. Link zur Quelle
7. Marr, K.A., et al.: Blood 2000, 96, 2055. Link zur Quelle
8. Ullmann, A.J., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, 356, 335. Link zur Quelle
9. Cornely, O.A., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, 356, 348. Link zur Quelle
10. Kern, W.V., et al.: Dtsch. Med. Wochenschr. 2000, 125, 1582. Link zur Quelle
11. Cornely, O.A., et al.: Ann. Hematol. 2003, 82 Suppl. 2, S186. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

12. Cornely, O.A., et al.: Blood 2003, 101, 3365. Link zur Quelle
13. Ascioglu, S., et al.: Clin. Infect. Dis. 2002, 34, 7. Link zur Quelle
14. De Pauw, B.E., und Donnelly, J.P.: N. Engl. J. Med. 2007, 356, 409. Link zur Quelle
15. Maertens, J., et al.: Clin. Infect. Dis. 2005, 41, 1242. Link zur Quelle
16. Mellado, E., et al.: Med. Mycol. 2006, 44 Suppl., 367. Link zur Quelle
17. Verweij, P.E., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, 356, 1481. Link zur Quelle

Tabelle 1
Häufig verwendete Medikamente gegen systemische Mykosen. Einige ihrer Eigenschaften und Preise

Anti-mykotikum	Spektrum	Applikationsart, Dosierung	Haupt-Vorteile	Haupt-Nachteile	Preis niederg. Apotheke	Preis KH-Apotheke*
Amphotericin B	breit	i.v., einmal 1 mg/kg KG (80 kg)	Sehr gute Wirksamkeit	Schlechte Verträglichkeit	ca. 145 EUR/d	ca. 120 EUR/d
Liposomales Amphotericin B (AmBisome®)	breit, wird auch bei viszeraler Leishmaniose eingesetzt	i.v., einmal 3 mg/kg KG (60 kg)	Sehr gute Wirksamkeit	Besser verträglich als Amphotericin B, aber schlechter als die neueren Azol-Derivate und Caspofungin	ca. 1005 EUR/d	ca 500 EUR/d
Fluconazol	Candida (besonders C. albicans)	i.v. + oral, zweimal 200 mg/d	Verträglichkeit	Eingeschränktes Wirkspektrum; Interaktionen mit anderen Medikamenten	i.v. ca. 82 EUR/d; oral ca. 23 EUR/d	i.v. ca. 14 EUR/d; oral ca. 5,50 EUR/d
Itraconazol	breit	i.v. + oral, einmal 200 mg/d	Gute Wirksamkeit bei schweren Dermatophytosen und mukokutanen Candida-Infektionen	Resorptionsprobleme bei oraler Gabe; Interaktionen mit anderen Medikamenten	i.v. ca. 157 EUR/d; oral ca. 8 EUR/d	i.v. ca. 77 EUR/d; oral ca. 5,50 EUR/d
Posaconazol (Noxafil®)	breit	oral, einmal 600 mg/d	Wirksam als Prophylaxe; Wirksamkeit gegen Zygomyzeten und Fusarium-Spezies	Unklare Wirksamkeit bei Aspergillus; wahrscheinlich Resistenzentwicklung; Interaktionen mit anderen Medikamenten	i.v. nicht verfügbar; oral ca. 122 EUR/d	i.v. nicht verfügbar; oral ca. 122 EUR/d
Voriconazol (VFEND®)	breit	i.v. + oral, zweimal 4 mg/kg KG (80 kg)	Sehr gute Wirksamkeit bei pulmonalen Aspergillus-Infektionen; gute Verträglichkeit	Resistenzentwicklung; Interaktionen mit anderen Medikamenten	i.v. ca. 640 EUR/d; oral ca. 218 EUR/d	i.v. ca. 410 EUR/d; oral ca. 140 EUR/d
Caspofungin (CANCIDAS®)	breit	i.v., einmal 50 mg/d	Sehr gute Wirksamkeit; neues Wirkprinzip; gute Verträglichkeit	Eingeschränkte Passage der Blut-Hirn-Schranke	ca. 531 EUR/d	ca. 450 EUR/d

* = Preise variieren je nach Größe und Spezialisierung des Krankenhauses

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.