



MYKOLOGIE FORUM

Extra

MYKOLOGIE IM WANDEL

— ENTWICKLUNGEN
— ERKENNTNISSE
— HOFFNUNGEN
— ZUKUNFT

Inhalt:

- Seite 3: Die Geschichte der antimykotischen Therapie tieflokalisierter Mykosen im Lichte der DMyKG-Tagungen 1961-2007
Johannes Müller
- Seite 6-16: Die Ausstellung
- Seite 17: Symposium:
„Erfolgreiche Therapie invasiver Mykosen – Herausforderungen und Lösungen“
Vorsitz: Markus Ruhnke
- Seite 18: Therapieoptionen bei invasiven Candidosen
Die Sicht des klinischen Mikrobiologen
Arne C. Rodloff
- Seite 19: Vergleichende Candidämie-Studien – was lernen wir daraus?
Hans-Peter Lipp
- Seite 20-21: 5 Jahre Voriconazol – gesicherte Evidenzen in der Therapie von invasiven Mykosen
Meinolf Karthaus
- Seite 22: Neu zugelassen – ECALTA® (Anidulafungin) – zur Therapie von Pilzinfektionen bei Patienten ohne Neutropenie

Die Geschichte der antimykotischen Therapie tieflokalisierter Mykosen im Lichte der DMykG-Tagungen 1961 bis 2007

Johannes Müller

Die Programme unserer bisher 40 Tagungen in den 46 Jahren des Bestehens der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft spiegeln eindrucksvoll die Entwicklungsgeschichte jener Antimykotika wieder, die zum Einsatz gegen tieflokalisierte, lebensbedrohliche Mykosen geeignet sind. An dieser Entwicklungsgeschichte hat unsere Gesellschaft mit ihren Tagungen als Forum des wissenschaftlichen, kritischen Erfahrungsaustausches einen gewichtigen Anteil. Ein solcher geschichtlicher Rückblick macht zugleich deutlich, dass es auf diesem Feld Perioden höchst fruchtbarer Kooperation zwischen DMykG-Wissenschaftlern und der pharmazeutischen Industrie gab und immer noch gibt, die für den Therapiefortschritt unabdingbar sind. Diese Kooperation gehört redlich gewürdigt, zumal sich manche Zeitströmungen der Vergangenheit hier in unangebrachten Diffamierungen gefallen haben.

Antimykotika der ersten Stunde

Das erstverfügbare, gegen tiefe Mykosen wirksame Medikament war Amphotericin B. Es ist älter als unsere Gesellschaft. Es wurde 1955 erstmals beschrieben und seit 1957 in der Therapie eingesetzt. Der erste Produzent war Squibb-von Heyden. In der Breitspektrumwirksamkeit gegen Pilze ist Ampho B bis heute unerreicht. Von vornherein aber waren seine schweren Nebenwirkungen ein bedeutendes Handicap im therapeutischen Einsatz, so dass das Wort des Basler Mykologen Hans Scholer gilt: „Es sind in den 1960er Jahren mehr Menschen dadurch verstorben, dass Ihnen Ampho B aus Nebenwirkungsangst verweigert wurde, als an den gefürchteten Nebenwirkungen selbst!“

Die antimykotische Wirkung des 5-Fluorocytosins wurde 1963 erstmals beschrieben. Die Substanz wurde von der Arbeitsgruppe Hans Scholer durch die Firma Hoffmann-La Roche in Basel zur klinischen

Anwendungsreife entwickelt und 1969 erstmals auf der DMykG-Tagung in Krefeld vorgestellt. Wegen seiner Neigung, in der bekämpften Pilzpopulation 5-FC-Resistenzen zu induzieren, wurde es nur in Kombination mit Ampho B eingesetzt. Das hatte den Vorteil, dass Ampho B in der Kombination in nur halber Dosierung der Monotherapie gegeben werden musste, was dessen Nebenwirkungen deutlich minimierte. Die Kombination 5-FC + Ampho B war über zwei Jahrzehnte hinweg der Goldstandard in der Bekämpfung der Candidose, der Cryptococcosis, der Chromomykose und partiell auch der Aspergillose.

Ebnet den Weg: Weiterbildung

Mit Hans Scholer und der Firma Hoffmann-La Roche untrennbar verbunden sind die ersten umfangreichen Industrie-gestützten Veranstaltungen zur Weiterbildung in der medizinischen Mykologie. Es erwies sich, dass die Therapiefortschritte der 1960er Jahre deswegen klinisch nicht ausgeschöpft wurden, weil es den Klinikern, die Mykoserisikopatienten betreuten, weithin an mykologischen Kenntnissen und am „mykologischen Bewusstsein“ mangelte. Scholer wirkte damals mit seiner Basler Mitarbeiterinnen Frau Polak, Frau Hannelene Müller, dem St. Galler Internisten T. Wegmann und J. Müller aus Freiburg in zahlreichen Weiterbildungsveranstaltungen dieser Unkenntnis entgegen.

Diese erfolgreiche Kombinationstherapie hatte noch eine unerwartete weitere Folge: Das in der parenteralen 5-FC-Zubereitung enthaltene Kochsalz verminderte die gravierenden Nebenwirkungen des Amphotericin B. Dieses Phänomen wurde im deutschsprachigen Raum auch theoretisch untermauert, wofür T. Heidemann 1993 mit dem Forschungsförderpreis der DMykG ausgezeichnet wurde. (In den USA wurde dieses Phänomen nicht wahrgenommen, weil die parenterale 5-FC-Zubereitung im Gegensatz zur oralen dort nicht zugelassen war.)

Ein weiterer Fortschritt des Amphotericin B-Einsatzes war die Einführung der liposomalen Zubereitungen, die vorteilhafte, differente pharmakokinetische Eigenschaften erbrachten und über die auf der MYK-Tagung 1990 in Göttingen erstmals umfassend berichtet wurde.

Mit Clotrimazol präsentierte die Firma Bayer ebenfalls 1969 in Krefeld erstmals ein Azol-Antimykotikum,

eine neue Wirkungsklasse, welche die Chemotherapie der Mykosen revolutionieren sollte. An das Clotrimazol hatte man die große Hoffnung geknüpft, auch tiefe Mykosen therapieren zu können. Diese Hoffnung hat sich nicht erfüllt, da dieses Azol beim Patienten wirkstoffabbauende Leberenzyme induziert, welche die Serumspiegel unter die Wirksamkeitsgrenze drücken. Dafür aber beherrschte Clotrimazol jahrelang unangefochten die Therapie der Dermatomykosen und stellte dieses Feld auf eine ganz neue Grundlage. Auch die Firma Bayer hatte unter der Federführung von Manfred Plempel einen bemerkenswerten Anteil an der Förderung der medizinischen Mykologie.

Erfolgreiche Wirkstoffklasse: Azole

Fast zeitgleich mit Clotrimazol bereicherte Miconazol der Firma Janssen 1969 das Spektrum der Therapeutika gegen tiefe Mykosen. Miconazol konnte sich mit seinen pharmakologischen Eigenschaften als systemisch wirksames Antimykotikum besser behaupten als das Clotrimazol. In der Geschichte der Antimykotika hat es seinen Platz als erstes gegen tiefe Mykosen wirksames Azol-Präparat.

Zehn Jahre später präsentierte die Firma Janssen Ketoconazol der wissenschaftlichen Öffentlichkeit auf der MYK '80 in Aachen. Janssen hatte mit dem Einsatz von Azol-Präparaten bei Parasitosen mit dieser Wirkstoffklasse bereits erhebliche Erfahrung gesammelt, was offensichtlich der Antimykotika-Entwicklung zugute kam. Ketoconazol konnte sich ein gutes Jahrfünft lang als systemisches Antimykotikum behaupten, erwies sich auch als gut wirksam gegen Mykosen bei AIDS und spielt heute noch eine wichtige Rolle als preiswertes Präparat in der Behandlung tropischer Mykosen.

Auf der Mykologentagung 1986 in Freiburg i.Br. wurde erstmals über Itraconazol berichtet, ebenfalls ein Janssen-Präparat. Dies war das erste Azol-Therapeutikum, das auch gegen Schimmelpilzmykosen wirksam war, so dass sich hiermit eine Alternative zum Amphotericin B auftrat.

Mit der Bewertung der drei Antimykotika Miconazol, Ketoconazol und Itraconazol hat sich auch die Firma Janssen als Sponsor der medizinisch-mykologischen Weiterbildung einen Namen im deutschsprachigen Raum gemacht.

Auf der Mykologentagung 1988 in Baden bei Wien stellte die Freiburger Mykologengruppe mit dem Cilofungin der Firma Eli-Lilly erstmals ein Echinocandin vor. Mit dieser Substanzklasse wurde ein neuer Wirkungsmechanismus therapeutisch nutzbar gemacht – die Candine greifen nicht wie Ampho-B und die Azole an der zytoplasmatischen Membran an, sondern schaden der Pilzelle über die Störung der Glucansynthese in der basalen Zellwandschicht, was eindrucksvoll im elektronenmikroskopischen Bild gezeigt werden konnte. Eli-Lilly gab allerdings bald die Echinocandine ab, und erst 14 Jahre später wurde mit dem Caspofungin der Firma MSD Sharp & Dohme das erste Echinocandin in der klinischen Praxis verfügbar.

Meilenstein: Fluconazol

Ebenfalls auf der Badener MYK Tagung 1988 präsentierte die Firma Pfizer erstmals Fluconazol – man kann sagen: Ein Donnerschlag in der Geschichte der Antimykotika-Entwicklung! Das Novum bestand zunächst in den pharmakokinetischen Eigenschaften des Fluconazols, das mit der hervorragenden Wasserlöslichkeit und dem exzellenten Verteilungsmuster von den Eigenschaften aller anderer Azol-Antimykotika abwich. Für Pfizer war es das erste Antimykotikum in seiner Produktpalette. Das erklärt wohl die außerordentliche Behutsamkeit, mit der neben den üblichen prospektiven Studien klinische Erfahrungen im Rahmen eines „Compassionate Usage“-Programms gesammelt wurden, bevor 1990 endgültige Zulassungsanträge gestellt wurden. In diesem Programm wurden Patienten mit tieflokalisierten Candidosen und Cryptococcosen unentgeltlich behandelt und der Krankheitsverlauf umfassend dokumentiert. Dies lief über fast zwei Jahre, an der Aktion waren 180 Kliniker und 50 niedergelassene Ärzte beteiligt. Die bis 1990 verfügbaren Erfahrungen wurden in einem Workshop in Bad Neuenahr wie auch auf den folgenden DMykG-Tagungen vorgestellt.

Der Wirkungsschwerpunkt des Fluconazols lag bei den Candidosen, der Cryptococcose, den amerikanischen Mykosen durch dimorphe Pilze und bei Dermatomykosen. Wir sehen heute im Rückblick, dass sich durch den Einfluss des Fluconazols die Epidemiologie der Candidose drastisch geändert hat. Das

nebenwirkungsarme Fluconazol hat auch die jahrzehntelang sehr kontrovers geführte Debatte über die Indikation einer Prophylaxe bei Mykoserisikopatienten auf eine solide Basis gestellt.

Durchgesetzt: Pilz-Awareness und neue Substanzen

Mit dem Fluconazol begann eine Ära großzügiger Förderung der medizinischen Mykologie durch die Firma Pfizer in der Erkenntnis, dass das beste Therapeutikum nichts nützt, wenn die die Risikopatienten betreuenden Ärzte kein „Mykosebewusstsein“ haben, wenn die Labormykologen nicht leistungsfähige diagnostische Verfahren entwickeln und für den diagnostischen Alltag zur Verfügung stellen und wenn das unübersehbar bunte Bild der Mykosen auf dem Hintergrund unterschiedlichster Grunderkrankungen nicht kasuistisch und epidemiologisch ausgewertet wird. Es ehrt daher die Firma Pfizer sehr, dass ihre Wissenschaftsförderung über das unmittelbare therapeutische Anliegen und über das ökonomische Interesse hinausgeht und sie alle Bereiche der medizinischen Mykologie in ihre Förderung einschließt.

Diese weitsichtige Förderungsstrategie hat sich für beide Partner ausgezahlt. Pfizer hat sich mit der Entwicklung des Voriconazols auch in der Behandlung der Aspergillosen einen historischen Meilenstein gesetzt. Voriconazol wurde auf der DMykG-ECMM-Tagung 1999 in Dresden erstmals vorgestellt und 2002 eingeführt. Inzwischen ist es zum therapeutischen Goldstandard geworden.

Mit dem Posaconazol der Firma Schering-Plough-Essex, auf der MYK-Tagung 2005 in Leipzig präsentiert, geht die Entwicklung bei den Azol-Antimykotika weiter.

Derzeit werden die Erfahrungen mit den inzwischen zur klinischen Anwendungsreife gelangten Echinocandin-Antimykotika gesammelt und ausgewertet – dem Caspofungin (MSD-Sharp & Dohme), dem Micafungin (Astellas) und dem Anidulafungin (Pfizer).

Unermüdllich in die Zukunft

So sehen wir in den letzten beiden Jahrzehnten einen geradezu exponentiellen Zuwachs an Möglichkeiten zur Therapie tieflokalisierter Mykosen. Das ist freilich kein Grund, im weiteren Entwicklungsbemühen nachzulassen. Die noch nicht abgearbeiteten Problemfelder sind:

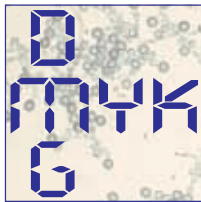
- Verbesserte Therapiemöglichkeiten bei den Zygomykosen;
- Verbesserte Therapiemöglichkeiten bei den Amphotericin B-resistenten Mykosen;
- Verbesserte Therapiemöglichkeiten bei multiresistenten Mykosen;
- Verbesserte Therapiemöglichkeiten bei pharmakokinetisch und pharmakodynamisch schwierigen Mykosesituationen – hier sind intelligente Antimykotika-Kombinationen gefragt.

Es gibt also noch viel zu tun! Packen Sie´s an!



PROFESSOR DR.
JOHANNES MÜLLER
BRANDELWEG 24
79312 EMMENDINGEN-MALECK
TEL./FAX: 0 76 41/ 4 2172

DIE VORSITZENDEN



1961-1963	H. Götz
1963-1966	H. Götz
1966-1969	H. Götz
1969-1972	H. Grimmer
1972-1975	G. Polemann
1975-1978	O. Male
1978-1981	W. Meinhof
1981-1984	W. Adam
1984-1987	W. Loeffler
1987-1990	W. Meinhof
1990-1993	J. Müller
1993-1996	S. Nolting
1996-1999	H. Bernhardt
1999-2002	H.C. Korting
2002-2005	H. Hof
2005-2008	M. Ruhnke



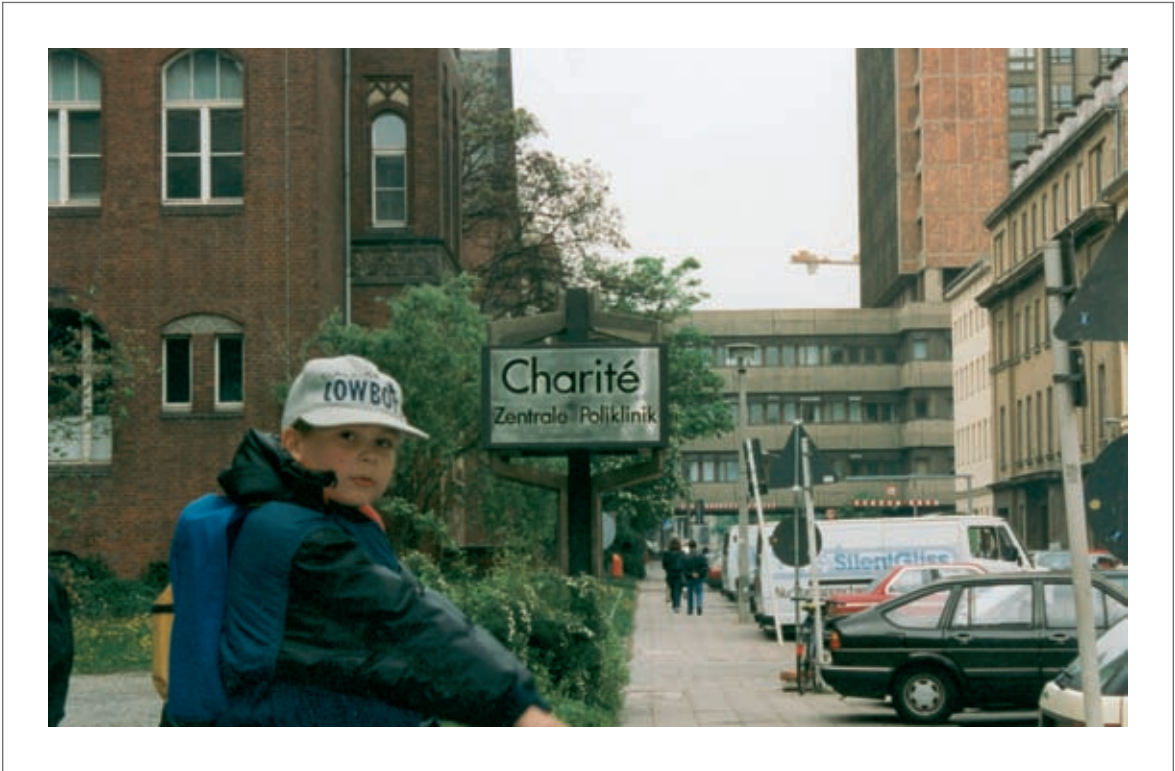
FRAU PROFESSOR HANNELORE BERNHARDT –
BISHER DIE EINZIGE DAME UNTER DEN VORSITZENDEN DER DMYKG E.V. 1996–1999



1989



2007



LUISENSTRASSE 1996



EINE TAGUNG 1997

Medizinreport **Mykologie**

Der Schimmelpilz – ein unliebsamer Mitbewohner

Um Energiekosten zu sparen, werden heute Wärmedämmungsmaßnahmen vorgenommen, die dem Pilzbefall in Innenräumen Vorschub leisten.

Von zunehmender medizinischer Bedeutung im Hinblick auf allergische Erkrankungen ist die Prävalenz thermophiler Schimmelpilzspezies im Innenraumbereich, die signifikant höher ist als in Außenbereichen. Derartige Aeroplanktonbelastungen werden insbesondere durch *Aspergillus fumigatus* verursacht. Wie Dr. Dr. Axel Schmidt (Wuppertal) auf der 34. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft in Berlin berichtete, ist in der Öffentlichkeit eine intensive Aufklärungsarbeit in Bezug auf Wärmedämmungsmaßnahmen dringend erforderlich.

Viele Hausbesitzer und Mieter haben wegen der rapide gestiegenen Heizkosten mit übertriebenen Maßnahmen zur Wärmedämmung bis hin zur hermetischen Abriegelung von Wohnungen einem Innenraumpilzbefall Vorschub geleistet. Es sollte deshalb bezüglich der baulichen Gegebenheiten auf vertretbare Dämmungsstrategien, Isolierungen, Raumluftzirkulationen und Verglasungen wegen der möglichen Auswirkungen auf das Schimmelpilzwachstum hingewiesen werden. Die Bewohner müssen über ein richtiges Lüftungsverhalten (kontinuierliches und keinsfalls intermittierendes Lüften) und über die Auswirkungen von Wasseranfall und Luftfeuchtigkeit, von Mobiliaraufstellung, Bodenbelägen und Hausstaubmilbenbelastung informiert werden.

Prof. Jochen Brasch (Kiel) ging davon aus, dass optische Aufheller, die in der Textilbehandlung genutzt werden, weil sie an Gewebefasern binden, UV-Licht absorbieren und durch ihre Fluoreszenz die Stoffe heller und strahlender erscheinen lassen, auch in der Mykologie eingesetzt werden. Sie binden an Chitin und

werden deshalb zur Fluoreszenzfärbung von Pilzen eingesetzt. Aus der funktionellen Bedeutung des Chitins für die Zellwände der Pilze könnten sie deshalb durch ihre Interaktion mit Chitin auch das Wachstum der Pilze beeinflussen.

Zur Prüfung wurde je ein Stamm *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* und *Epidermophyton floccosum* auf Sabouraud-Glucose-Agarplatten unter Zusatz von zwei optischen Aufhellern (Blanko-



Wie ein Kunstwerk: die Schimmelpilzkultur auf Nähragar

Foto: Dermatologische Klinik der Universität Bochum

phor REU 133 Prozent und Blankophor BA 267 Prozent) kultiviert. Die Aufheller wurden in Konzentrationen von 10^{-2} mol/L bis 10^{-5} mol/L dem Nährboden zugesetzt, und nach Inkubation im Dunkeln bei 260 °C wurden im zeitlichen Verlauf die Thallusdurchmesser im Vergleich zu Leerkontrollen gemessen.

Die Blankophore zeigten bei allen Stämmen eine konzentrationsabhängige Wachstumshemmung, die bei 10^{-2} vollständig oder nahezu vollständig war. Da die optischen Aufheller nicht toxisch sind, werden sie seit vielen Jahren in Waschmitteln und Appreturen in großen Mengen eingesetzt; Haut-

unverträglichkeiten wurden nicht beobachtet. Aus diesem Grund ist bei der Behandlung von Mykosen ein therapeutischer Einsatz denkbar.

Die Problematik der Therapie von Mykosen der Zehennägel sprach Volker Kunzelmann (Arzt aus Dessau) an. Drei bis zwölf Prozent der Bevölkerung leiden unter dieser Onychomykose, und trotz stetig verbesserter Therapiemöglichkeiten steigt die Zahl weltweit an. Hauptprobleme der Erkrankung sind Chronizität und Rezidivhäufigkeit. Auch durch mehrmalige systemische Behandlungen und durch kombinierten Einsatz von Lokalanthymykotika ist bei 20 bis 40 Prozent der Patienten eine vollständige und dauerhafte Heilung nicht zu erzielen. Die Senkung der Erregerlast vor Therapiebeginn ist durch Entfernung der erkrankten Nagelsubstanz zu erreichen.

Dazu wurde in den vergangenen 25 Jahren der CO₂-Laser eingesetzt unter Hinnahme von erheblichen postoperativen Beschwerden und einer langen Wundheilungsphase von durchschnittlich drei Wochen. Häufig kommt es zu Narbenbildung im Nagelbett und zu Nageldeformitäten. Mit deutlich besserer Wirkung setzte Kunzelmann die Erbium-YAG-Laserablation ein, die es ermöglichte, erkranktes Nagelmaterial und infizierte Nagelbettschichten minimal invasiv vollständig zu entfernen. Diese Methode erlaubt es, in kompliziertesten Arealen (zum Beispiel in Nähe der Nagelmatrix, Yellow strikes, lateraler Nagelwall) in einer mit keinem bekannten Verfahren erreichten Weise, infiziertes Gewebe zu entfernen.

Gleichzeitig werden alle darin enthaltenen Pilzelemente (Hyphen, Sporen) zerstört. Die thermische Gewebsschädigung ist minimal, sodass postoperativ nur eine äußerst geringe Krustenbildung erfolgt und die Wundheilung bereits nach zwei Tagen abgeschlossen ist. Die Patienten haben nur geringe Schmerzen und bedürfen keiner Krankschreibung. Die ersten postoperativen Tage wurden für die Aufsättigung der neu gebildeten Nagelsubstanz mit Terbinafin oder Itriconazol genutzt. Diese Erbium-YAG-Lasermethode ist hervorragend für den Praxisalltag des Dermatologen geeignet.

Dr. rer. nat. Ferdinand Klinkhammer



WEGWEISER



RICHTUNG



MYK' 2000 IN BERLIN



SEIT 2002

SEIT MEHR ALS ZEHN JAHREN WÄCHST DER ANTEIL LETAL VERLAUFENDER NOSOKOMIALER INFEKTIONEN AUF INTENSIVSTATIONEN, DIE DURCH FAKULTATIV PATHOGENE PILZE HERVORGERUFEN WERDEN. NOCH LÄNGER DAUERT DAS RINGEN UM EINE WIRKSAME ANTIMYKOTISCHE THERAPIE. WÄHRENDDESSEN IST DAS PATIENTENGUT EINEM STÄNDIGEN WANDEL UNTERWORFEN. NEBEN DEN INTERNISTISCH-ONKOLOGISCHEN PATIENTEN WERDEN IN STEIGENDEM MASSE SCHWERKRANKE AUF DEN OPERATIVEN BEREICHEN BZW. INTENSIVPATIENTEN INGESAMT BETROFFEN. ALS SO GENANNTEN RISIKOPATIENTEN ZEIGEN SIE EINE IHREM SCHWEREGRAD PROPORTIONALE SUSZEPTIBILITÄT FÜR SPROSS- UND SCHIMMELPILZEARTEN. ANDERERSEITS ENTWICKELN VIELE ERREGER GEGENÜBER DIESEN INTENSIVPATIENTEN EINE ZUNEHMENDE INVASIVITÄT. CANDIDA- SOWIE ASPERGILLUS-ARTEN UND „NEUERE“ HUMANPATHOGENE PILZE NUTZEN EINE GESCHWÄCHTE IMMUNABWEHR, UM TIEFE ORGANMYKOSEN UND DISSEMINIERTE INFEKTIONEN AUSZULÖSEN

KUNO ROMMELSHEIM / RAINER HÖHL



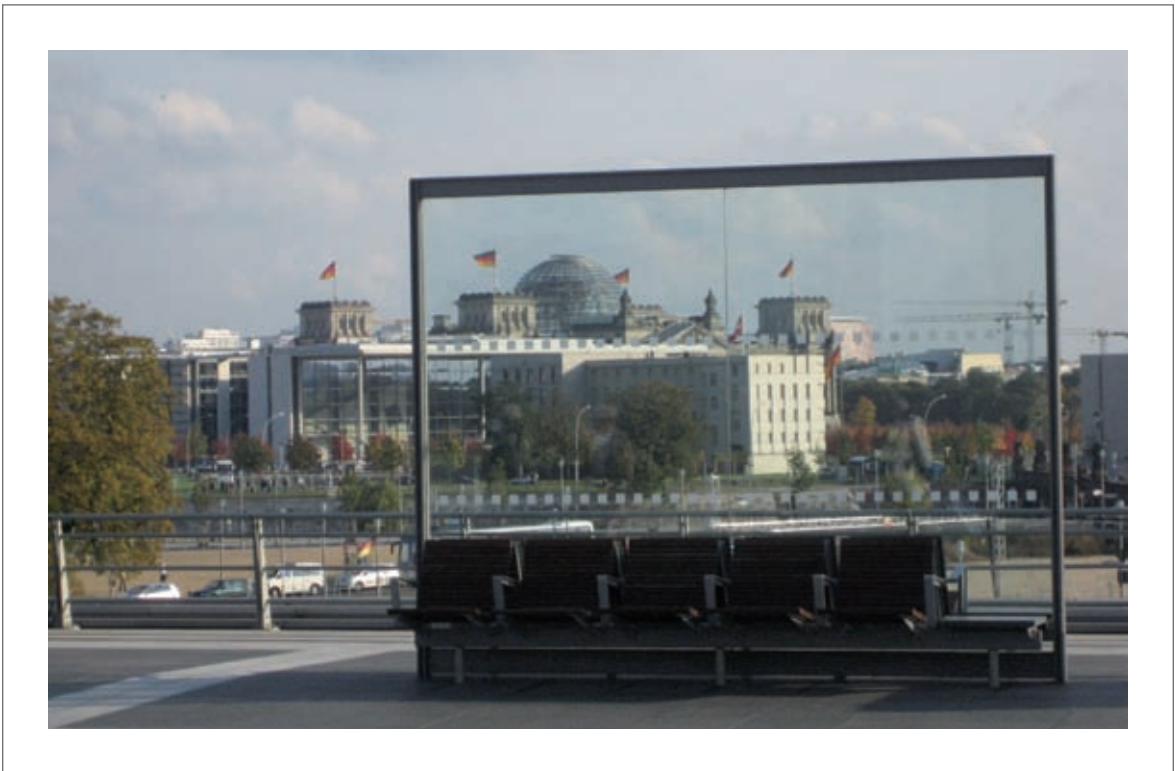
DISKUSSION 2003 IN BERLIN



BERLIN 2005



AUF DEM HAUPTBAHNHOF KARLSRUHE 2006



AUF DEM HAUPTBAHNHOF BERLIN 2007

MYK' 2007 in Berlin

Symposium

„Erfolgreiche Therapie invasiver Mykosen –
Herausforderungen und Lösungen“



Vorsitz: Professor Dr. Markus Ruhnke, Berlin

Therapieoptionen bei invasiven Candidosen:

Die Sicht des klinischen Mikrobiologen

Arne C. Rodloff

Die Epidemiologie der invasiven Sproßpilzinfektionen hat in den letzten 20 Jahren erhebliche Veränderungen erfahren. Einerseits hat die Anzahl solcher Infektionen erheblich zugenommen und es sind nicht mehr nur schwerst immunsupprimierte Patienten betroffen. Andererseits tritt nicht mehr nur *Candida albicans* als Erreger in Erscheinung, sondern eine ganze Reihe von anderen Spezies wird vermehrt nachgewiesen. Es wurde vermutet, dass der intensive Einsatz von Fluconazol sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie durch den ausgeübten Selektionsdruck zu dieser Entwicklung beigetragen hat. Allerdings muss festgehalten werden, dass viele der nunmehr prävalenten non-*albicans* Spezies weiterhin als Fluconazol sensibel beurteilt werden.

Mittlerweile stehen auch weitere Azole sowie die Echinocandine zur Therapie von invasiven Pilzinfektionen zur Verfügung. Keine der Substanzen scheint alle Sproßpilzspezies gleichermaßen gut zu erfassen. Daher kommt der in-vitro Testung vermehrte Bedeutung zu, um die jeweils geeignete Substanz zur Therapie auszuwählen. Bedauerlicherweise gibt es bisher kein weltweit einheitliches Testverfahren. Dies wird sich jedoch in absehbarer Zeit ändern, da ein Auftrag zur Erarbeitung einer ISO-Norm erteilt wurde. Es steht jedoch zu vermuten, dass die Beurteilung der Ergebnisse weiterhin divergent bleiben wird, da

schon jetzt extrem unterschiedliche Grenzwerte zur Beurteilung von Fluconazol durch das CLSI (USA) und die EUCAST (Europa) vorgelegt wurden.

Die klinische Relevanz von in-vitro Testergebnissen ist insbesondere bei Pilzinfektionen immer wieder in Frage gestellt worden. Eine kürzlich veröffentlichte

Studie belegt allerdings sehr nachdrücklich den Zusammenhang zwischen pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Gegebenheiten und der Letalität der Patienten zumindest für die Substanz Fluconazol. Die Auffassung, dass bei Pilzinfektionen der Zeitraum bis zum Therapiebeginn von weniger großer Bedeutung ist als bei bakteriellen Infektionen, bedarf ebenfalls der Revision. Verzögerungen bei der initialen Therapie sind mit erhöhter Letalität belastet.

Aus diesen Gegebenheiten ergibt sich, dass die initiale kalkulierte Therapie – ähnlich wie bei schweren bakteriellen Infektionen- das Erregerspektrum möglichst vollständig und mit hoher Wirkintensität erfassen sollte. In-vitro-Resistentdaten und klinische Studien weisen darauf hin, dass dazu neuere Azole und die Echinocandine geeignet sind. Ein Rückgriff auf Amphotericin B sollte aufgrund der Toxizität der Substanz vermieden werden. ■



PROFESSOR DR. ARNE C. RODLOFF,
LEIPZIG

Vergleichende Candidämie-Studien – was lernen wir daraus?

Hans-Peter Lipp

Die multizentrischen Candidämie-Studien von Mora-Duarte et al. (N. Engl. J. Med. 2002), Kuse et al. (Lancet 2007) und Reboli et al. (N. Engl. J. Med. 2007) gingen der Frage nach, inwieweit sich durch den Einsatz von Echinocandinen gegenüber den bisher standardmäßig eingesetzten systemisch wirksamen Antimykotika Amphotericin B (konventionell [AmBd]), liposomalem Amphotericin B (L-AmB) und Fluconazol Unterschiede hinsichtlich klinischer Effektivität und Verträglichkeit ergeben.

Während in den Studien von Mora-Duarte et al. (Caspofungin versus AmBd) und Kuse et al. (Micafungin versus L-AmB) ausschließlich Verträglichkeitsvorteile für das gewählte Echinocandin herausgearbeitet werden konnten, gelang es in der Studie von Reboli et al. (Anidulafungin versus Fluconazol) erstmals, auch Effektivitätsvorteile gegenüber Fluconazol, dem bisherigen Standard der Candidämie-Behandlung, zeigen zu können. Das erzielte Gesamtergebnis beruhte ganz wesentlich auf signifikant höheren Ansprechraten bei *Candida albicans*-Infektionen. Darüber hinaus war der Einsatz von Anidulafungin ebenfalls mit Verträglichkeitsvorteilen verbunden, da es signifikant seltener zu Transaminase-Anstiegen kam.

Klinisch beachtlich ist die Tatsache, dass in der von Reboli et al. vorgestellten Studie etwa ein Fünftel der ausgewerteten Patienten eine Dialysepflicht aufwies, was in der täglichen Praxis immer wieder zu Unsicherheiten in der Fluconazol-Dosierung führt. In

diesem Zusammenhang ist beim Anidulafungin zweifelsohne von Vorteil, dass es unter diesen Bedingungen zu keinen Veränderungen der Plasmakonzentration kommt, so dass die Vorgaben des Tarragona-Modells („Hit Hard“) leichter in der Praxis umzusetzen sind. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass Echinocandine auf *Candida* spp. konzentrationsabhängig fungizid wirken, während von Fluconazol nur fungistatische Wirkungen ausgehen. In der Arbeit von Reboli et al. unter Anidulafungin ein Trend zu einer verringerten Mortalität zu beobachten (23% Todesfälle unter Anidulafungin vs. 31% unter Fluconazol).

Bei der Überlegung, ob dem Anidulafungin bei der Behandlung einer Candidämie bzw. invasiven Candidiasis aufgrund der bestehenden Datenlage eine Sonderstellung unter den Echinocandinen zukommt, muss berücksichtigt werden, dass die gewählten Studienbedingungen in den drei genannten Arbeiten nicht identisch waren. So zeigen sich Unterschiede in den Einschluss- und Ausschlusskriterien, in der prozentualen Verteilung der *Candida*- und Non-*Candida*-Arten in den jeweiligen Patientenkollektiven, dem Auftreten verschiedener Morbiditätsfaktoren (Neutropenie, Dialysepflicht, APACHE-II-Score >20) und den Referenzsubstanzen. Fragen zur Überlegenheit können letztendlich nur durch direkte Echinocandin-Vergleichsstudien geklärt werden. ■



DR. RER. NAT. HANS-PETER LIPP,
TÜBINGEN

5 Jahre Voriconazol – gesicherte Evidenzen in der Therapie von invasiven Mykosen

Meinolf Karthaus

Zusammenfassung

Voriconazol (Vfend®) ist ein Triazol der 2. Generation mit breitem Wirkspektrum. Zugelassen ist es für die Primärtherapie invasiver Aspergillosen, Candidämien (bei nichtneutropenischen Patienten) und schweren Mykosen mit Fluconazol-resistenten *Candida*-Spezies (incl. *C. krusei*) sowie schweren Infektionen mit *Fusarium* spp. und *Scedosporium* spp.

Seit 5 Jahren ist Voriconazol für die Therapie von schweren Infektionen im Rahmen invasiver Mykosen zugelassen. Voriconazol ist ein wichtiger Eckstein in der Behandlung von Pilzinfektionen mit gesicherten Evidenzen aus kontrollierten randomisierten Studien.

Behandlung gesicherter invasiver Mykosen durch *Candida* spp.

Zwar werden *Candida*-Infektionen bei hämatologischen Patienten überwiegend durch *C. albicans* (50%) verursacht, es sind aber weitere humanpathogene Spezies von Bedeutung. In den letzten 10 Jahren wird über einen zunehmenden Anteil an Infektionen durch *Candida non-albicans* berichtet, wobei die Häufigkeit von *C. tropicalis* bis 23% beschrieben wurde, *C. glabrata* (8%) und *C. krusei* (4%) werden dagegen seltener beobachtet. Neuere Daten weisen auf einen höheren Anteil von *C. glabrata* besonders bei älteren Patienten (bis 23%) bzw. *C. parapsilosis* bei Neugeborenen. *C. non-albicans* sind gegen Fluconazol teils gering empfindlich (*C. glabrata*) bzw. resistent (*C. krusei*).

Bei nicht-neutropenischen Patienten gelten zentralvenöse Katheter als die Haupteintrittspforte für *Candida* spp. Demgegenüber ist bei immunsupprimierten Patienten in der Neutropenie der Gastrointestinaltrakt, vor allem bei gestörter Schleimhautbarriere, die entscheidende Eintrittspforte. Die Behandlung der Candidämie fußt auf zwei Säulen, der Beseitigung der Ursache und einer antimykotischen Therapie.

Während bei stabilen nicht neutropenischen Patienten eine Therapie mit 400 mg Fluconazol/d ausreichend erscheint, wird diskutiert, ob bei instabilen neutropenischen Patienten eine initiale Dosiserhöhung (800 mg/d) oder aber eine initiale Therapie (bis Tag 3–6) mit Amphotericin B (0,7–1 mg/kg KG i.v.) in Kombination mit Fluconazol effektiver ist oder gleich ein breit gegen *Candida non albicans* wirksames Antimykotikum eingesetzt werden sollte. Alternativ zu Amphotericin B Formulierungen ist die Behandlung mit Voriconazol möglich.



PROF. DR. MEINOLF KARTHAUS,
MÜNCHEN

Die Primärtherapie der Candidämie mit Voriconazol wurde in einer randomisierten Multizenterstudie mit insgesamt 427 Patienten geprüft (Kullberg et al 2005). Die Patienten erhielten entweder Voriconazol (initial i.v. 6 mg/kg 2x/d an Tag 1, dann 3 mg/kg; nach ≥ 3 Tagen optionale Umstellung auf orale Gabe von 200 mg 2x/d) oder ein Regime aus Amphotericin B (0,7–1,0 mg/kg 1x/d) optional gefolgt von Fluconazol (400 mg 1x/d i.v. oder oral; bei Nachweis von *Candida* spp. mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Fluconazol wurde Amphotericin B beibehalten, in den anderen Fällen nach 3–7 Tagen auf Fluconazol umgestellt). Voriconazol erwies sich als mindestens gleich wirksam wie das auf breit wirksame Initialtherapie und gut verträgliche Erhaltungstherapie optimierte Vergleichsregime. Das mediane Intervall bis zur ersten negativen Blutkultur nach Therapiebeginn lag in beiden Gruppen bei 2 Tagen. Voriconazol eradizierte demnach *Candida* spp. ebenso schnell wie Amphotericin B. Trotz vergleichsweise kurzer Amphotericin B-Exposition in der Vergleichsgruppe war Voriconazol bezüglich Nephrotoxizität und infusionsassoziierten Nebenwirkungen signifikant besser verträglich als das Vergleichsregime. Mit Voriconazol ist eine intravenös/orale Sequenztherapie möglich.

Bei *C. glabrata* besteht primär eine dosisabhängige Empfindlichkeit in vitro gegenüber Fluconazol (Dosis-

erhöhung auf 800 mg/d). Falls eine primäre Therapie mit Fluconazol begonnen wurde, kann bei einem mangelnden Ansprechen unverzüglich auf Voriconazol umgestellt werden.

Invasive Aspergillose

Generalisierte Infektionen durch *Aspergillus* spp. bei gestörter Immunabwehr weisen auch heute noch eine hohe infektionsassoziierte Sterblichkeit von bis zu weit über 50% auf. Die frühe und wirksame Therapie ist wichtig. Erkrankungen beim Menschen werden hauptsächlich durch *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* und *A. niger* verursacht. Andere Spezies, z. B. *A. terreus* oder *A. nidulans*, spielen derzeit eine untergeordnete Rolle.

In einer internationalen offenen randomisierten Studie in 92 Zentren wurden Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Voriconazol und Amphotericin B in der Primärtherapie der gesicherten oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose bei immunsupprimierten Patienten (Alter >12 Jahre) geprüft (Herbrecht et al 2002). In beiden Behandlungsarmen konnte die Therapie auf ein anderes Antimykotikum umgestellt werden, wenn sich die Primärbehandlung als unverträglich oder unwirksam erwies. Voriconazol in einer intravenösen/oralen Sequenz war dem Amphotericin B-Desoxycholat (1,0 mg/kg) hinsichtlich der Ansprechrate (52,8% vs. 31,6%) und Gesamtüberlebensrate nach 12 Wochen (70,8% vs. 57,9%) signifikant überlegen. Die verbesserte Wirksamkeit war sowohl bei pulmonalen Befall als auch bei extrapulmonalen Infektionen nachweisbar und konnte bei Patienten mit und ohne Neutropenie wie auch bei Empfängern allogener Blutstammzelltransplantate gezeigt werden. Während eine Umstellung auf andere Antimykotika (ein Amphotericin-B-Präparat oder Itraconazol) im Voriconazol-Arm in 52 Fällen erfolgte, war dies mit 107 Fällen unter Amphotericin B mehr als doppelt so häufig erforderlich. Bei Patienten, die nach Voriconazol ein Amphotericin-B-Präparat erhielten, war die Erfolgsrate zwar geringer als bei durchgehender Voriconazol-Therapie (41% vs. 52,8%). Sie lag jedoch deutlich höher als bei Patienten der Vergleichsgruppe, die entweder durchgehend Amphotericin-B-Desoxycholat erhielten oder auf ein liposomales Amphotericin-B-Präparat umgestellt wurden. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung einer wirksamen Initialtherapie.

Voriconazol weist eine gute Penetration in Liquor und Hirngewebe auf. In einer retrospektiven Auswertung von insgesamt 81 Fällen wurde eine Gesamtansprechrate von 35% ermittelt. Dieses Ergebnis ist vor dem Hintergrund einer bisher publizierten Letalität zerebraler Aspergillosen von annähernd 100% als besonderer Wirkungserfolg zu sehen.

Nachdem sich Voriconazol in einer großen randomisierten Vergleichsstudie hinsichtlich klinischem Ansprechen und Mortalität als überlegen erwiesen hat, ist es als Mittel der ersten Wahl bei invasiven Aspergillosen etabliert.

Infektionen durch *Scedosporium* spp. (*Pseudallescheria boydii*)

Infektionen durch *Scedosporien* sind weitaus seltener als Infektionen mit *Aspergillus*. *Scedosporium* spp. können den Bronchialbaum kolonisieren, die Lunge oder auch Nasennebenhöhlen befallen und bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen eine invasive Mykose hervorrufen. Voriconazol ist für die Erstlinientherapie von Infektionen mit *Scedosporium* spp. zugelassen. In einer Behandlungsserie von 36 refraktären Fällen durch *Scedosporien* wurde bei 63% der Patienten mit Infektionen durch *S. apiospermum* und 29% mit Infektionen durch *S. proliferans* ein komplettes oder partielles Ansprechen beobachtet.

Infektionen durch Fusarien

Es sind über 20 pathogene Spezies bekannt und die häufigsten klinischen Isolate sind *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum* und *Fusarium chlamydosporum*.

Fusarien können systemische Infektionen hervorrufen, häufig durch Inokulation erregerehaltigen Materials bei Verletzungen. Eine Hautbeteiligung wird in bis zu 80% der Fälle dokumentiert. Bei immunsupprimierten Patienten, vor allem Leukämie- und Transplantationspatienten können *Fusarium* spp. schwere Infektionen hervorrufen. Die Behandlung einer invasiven Mykose durch Fusarien stellt auch heute ein therapeutisches Problem dar. Voriconazol ist nach vorliegenden Daten gegen *Fusarium* spp. wirksam. Die zur Zulassung von Voriconazol bei der FDA vorgelegten Daten zeigten eine komplette oder partielle Remission bei 9 von 21 Patienten (43%), die bei einer Fusariose mit Voriconazol behandelt worden waren. ■

Neu zugelassen – ECALTA® (Anidulafungin) – zur Therapie von Pilzinfektionen bei Patienten ohne Neutropenie

Systemische Candidosen sind in Europa eine der führenden Todesursachen bei Patienten mit nosokomialen Infektionen. Die Letalität liegt bei ca. 40%.

Infektionen des Blutkreislaufs, wie etwa die Candidämie, sind äußerst gefährlich und können sich rasch im Organismus ausbreiten – insbesondere bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem. Das Antimykotikum Anidulafungin ist ein neues Echinocandin, dessen Wirksamkeit in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie bei der Therapie der invasiven Candidiasis mit dem Azol Fluconazol verglichen wurde¹. Primärer Endpunkt der im New England Journal of Medicine veröffentlichten Studie war die Gesamtansprechrate – definiert als klinisches und mikrobiologisches Ansprechen am Ende der intravenösen Therapie. Wie die Ergebnisse der Studie zeigen, war die Behandlung mit Anidulafungin bei signifikant mehr Patienten erfolgreich als die Therapie mit Fluconazol.

In der Studie erhielten 256 Erwachsene mit invasiver Candidiasis randomisiert und doppelblind mindestens zehn Tage lang entweder i.v. Anidulafungin (200 mg Tag 1, gefolgt von 100 mg/Tag) oder i.v. Fluconazol (800 mg Tag 1, gefolgt von 400 mg/Tag). Danach konnte die intravenöse Therapie auf Fluconazol oral umgestellt werden. Insgesamt 89% der Patienten hatten eine Candidämie, 7% hatten eine invasive Candidiasis der inneren Organe und bei 3% wurde beides diagnostiziert. Gesamtansprechen (primärer Endpunkt) wurde festgestellt, wenn die intravenöse Therapie sowohl klinisch – keine weiteren Anzeichen und Symptome einer invasiven Candidia-

sis und kein Bedarf für eine zusätzliche antimykotische Therapie – als auch mikrobiologisch – Eradikation der zur Baseline nachgewiesenen Candida-Spezies – erfolgreich war. Dies erreichten in der Modified-Intent-To-Treat-Analyse (n=245) unter Anidulafungin 75,6% und unter Fluconazol 60,2% der Patienten. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,02$).

Auch beim sekundären Endpunkt „klinisches und mikrobiologisches Ansprechen am Ende der gesamten Therapie (intravenös und oral)“ war Anidulafungin signifikant besser als Fluconazol. Während die Behandlung mit Anidulafungin bei 74% der Patienten erfolgreich war, traf dies lediglich bei 56,8% der mit Fluconazol behandelten Patienten zu ($p < 0,02$).

Patienten, die mit *Candida albicans* infiziert waren, profitierten besonders von der Therapie mit Anidulafungin. Mit 81% erfolgreich behandelter Patienten war das Echinocandin signifikant besser als Fluconazol (62%) ($p = 0,02$), obwohl bei der ganz überwiegenden Mehrzahl der Erreger auch in der Fluconazol-Gruppe in vitro eine Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol ermittelt wurde.

Verträglichkeit vergleichbar

Die Rate der Therapie-assoziierten Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar (24,4% unter Anidulafungin vs. 26,4% unter Fluconazol). In der Fluconazol-Gruppe traten jedoch häufiger erhöhte Leberwerte auf (7,2% vs. 1,5%; $p = 0,03$), und die Patienten brachen die Therapie häufiger aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (27 vs. 15 Patienten; $p = 0,02$).

Quellen:

1 Reboli A et al. Anidulafungin versus Fluconazol for invasive candidiasis. *New Engl J Med* 2007; 356: 2472-2482

Vorsitz / Referenten:

Professor Dr. med. Markus Ruhnke
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Charité Campus Mitte
Humboldt-Universität Berlin
Charitéplatz 1

Professor Dr. med. Arne C. Rodloff
Universitätsklinikum Leipzig
Institut für Medizinische Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie
Liebigstr. 24
04103 Leipzig

Dr. Hans-Peter Lipp
Universitätsapotheke
Röntgenweg 9
72076 Tübingen

Professor Dr. med. Meinolf Karthaus
Krankenhaus Neuperlach
Hämatologie und Onkologie
Oskar-Maria-Graf-Ring 51
81737 München

Impressum:

Redaktion: Mykologie Forum
G. Henning-Wrobel
Layout: U. Rosendahl, Ratingen
Druck: Druckerei Preuß GmbH, Ratingen



CHARITE-
KRANKENHAUS