

## Invasive Aspergillose – Voriconazol erhöht die Überlebensrate

Innerhalb der letzten zehn Jahre ist eine steigende Inzidenz systemischer Pilzinfektionen mit hoher vitaler Gefährdung der schwerkranken Patienten zu verzeichnen. Mit einem Letalitätsrisiko behaftete invasive Mykosen müssen als Tribut der modernen invasiven Intensivmedizin betrachtet werden. Der kulturelle Erregernachweis zeigt derzeit durchschnittlich einen 50%igen Zuwachs an Mykosen, aber bei Aspergillosen annähernd 100% und bei *Candida albicans* sogar über 100%.

Eine *Candida*- bzw. Aspergillen-Besiedlung tritt bevorzugt auf bei immunsupprimierten Patienten mit hämatologischen/onkologischen Erkrankungen, Aids, Verbrennungen, nach großen Operationen und nach Transplantationen, ebenso nach Langzeit-Antibiose, Langzeit-Beatmung, parenteraler Ernährung und Einsatz von zentralen bzw. Blasen-Kathetern. Besorgniserregend ist die extrem hohe Letalitätsrate der invasiven Mykosen, die bei *Candida* spezie bei ca. 40 bis 60% und bei Aspergillen über 90% beträgt. Trotz einer Vielzahl sehr effektiver Antimykotika stehen Intensivmediziner, Anaesthesisten und Chirurgen bei systemischen Mykosen vor erheblichen therapeutischen Problemen. Dies erklärte Prof. Dr. *Arne Rudloff* (Leipzig) auf einer Fachpressekonferenz in Berlin zur Einführung von Voriconazol i.v./oral (Handelsname: VFEND/Pfizer).

Mit dem Breitspektrum-Triazol-Antimykotikum Voriconazol steht seit kurzem nunmehr speziell gegen *Candida* spezie, Aspergillen (auch bei Amphotericin-B und Itraconazol-Resistenz) und seltene Mykosen wie *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., *Cryptococcus neoformans* eine Substanz für die i.v. oder orale Applikation zur Verfügung.

Voriconazol wirkt fungizid auf Schimmelpilz-Spezies, besonders auf Aspergillen, und fungistatisch auf Hefepilze einschließlich *Candida krusei*. Die Substanz hemmt die Synthese von Ergosterol, einem cholesterinähnlichen Stoff, der zur Stabilisierung in die Zellwände und Membranen eingelagert ist und dann zerstört wird, ohne die gesunde Zelle zu schädigen, berichtete Prof. Dr. *Ralf Stahlmann* (Berlin).

In einer kürzlich veröffentlichten, randomisierten Studie wurde das bisher als Goldstandard angewandte Amphotericin B mit Voriconazol in der Primärtherapie der invasiven Aspergillose verglichen. In die Voriconazol-Gruppe schloß man 144 und in die Amphotericin B-Gruppe 133 Patienten ein. Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wurden nach 12 Wochen abgeschätzt. Die Patienten erhielten minde-

stens eine Dosis der Studienmedikation, das heißt zwei Dosen von 6 mg/kg KG i.v. als Initialdosis am ersten Tag und danach über sieben Tage 4 mg/kg KG i.v. zweimal täglich, anschließend zweimal täglich 200 mg oral. Die Amphotericin B-Gruppe erhielt i.v. 1 bis 1,5 mg/kg. Die internationale Vergleichsstudie zeigte einen signifikanten Erfolg zugunsten von Voriconazol (Response 52,8%, dabei 20,8% vollständige Heilung) gegenüber Amphotericin B (Response 31,6%, Heilung 16,5%). Die Überlebensrate nach 12 Wochen betrug 70,8% (Voriconazol) vs. 57,9 (Amphotericin B).

Schwere Nebenwirkungen waren bei Voriconazol in 13,4% der Fälle, bei Amphotericin B in 24,3% zu verzeichnen. Auch andere Vergleichsstudien zeigten ähnlich gute Ergebnisse für Voriconazol, wobei die gute Liquorgängigkeit erstmals auch eine erfolgreiche Therapie bei ZNS-Aspergillosen ermöglicht. Über den Fall einer schweren, bislang therapierefraktären disseminierten Aspergillose (ZNS, Auge, Lunge) bei einem 12-jährigen, extrem schwer erkrankten Kind berichtete PD Dr. *Markus Ruhnke* (Berlin). Hier wurde durch Voriconazol doch noch eine Heilung erzielt.

Voriconazol hat eine nicht-lineare Pharmakokinetik, d. h. bei einer höheren Dosierung ist mit einem überproportionalen Plasmaspiegel zu rechnen. Gibt man anstelle von 2 x 200 mg/d nun 2 x 300 mg/d oral, so steigt der Wert auf das 2,5fache. Um nicht die hohe Bioverfügbarkeit von 96% zu beeinträchtigen, muß die Einnahme eine Stunde nach einer Mahlzeit erfolgen. Die Initialdosis sollte am ersten Tag 2 x 400 mg/d, die Erhaltungsdosis bei 2 x 200 mg/d betragen. Im Falle einer schweren Nieren- oder Lebererkrankung ist die Dosierung sehr individuell anzupassen und z.B. um die Hälfte zu verringern. Die Resorption erfolgt schnell und fast vollständig innerhalb von rund zwei Stunden. Die Elimination von Voriconazol verläuft annähernd vollständig über die Leber. Die terminale Halbwertszeit liegt bei rund sechs Stunden (bezogen auf 200 mg oral).

Das Nebenwirkungsprofil von Voriconazol entspricht überwiegend dem von Fluconazol. In höherem Maße (30%) kam es bei Voriconazol zu transienten Sehstörungen mit Farbsehveränderungen, Photophobie und Verschwommenheit des Sehens, ferner traten in 10% Hautreaktionen auf. Interaktionen mit verschiedenen Medikamenten unterschiedlicher Gruppen (Azole, Barbiturate, Antihistaminika etc.) gilt es zu beachten.

Dr. *Barbara Nickolaus*