

Vfend® – ein Jahr im klinischen Einsatz

Überlegenheit in der Therapie invasiver Mykosen bestätigt

Die Deutsche Fachgesellschaft für Hämatologie und Onkologie hat Voriconazol als First-Line-Therapeutikum bei Aspergillose mit dem höchsten Empfehlungsgrad AI in ihre Leitlinien neu aufgenommen. In Frankreich wurde der Substanz im Mai der Claudius-Galenus-Preis (Prix-Galien 2003) verliehen als dem "Antimykotikum, das sich auf Grund seiner überzeugenden Wirksamkeit und guten Verträglichkeit zum Standard in der Therapie schwerer invasiver Aspergillose entwickeln konnte und damit bisherige Substanzen ablöst". Seit gut einem Jahr ist das neue Triazol-Antimykotikum mit dem breiten Wirkungsspektrum als Pulver zur Herstellung von Infusionslösungen und in Form von Filmtabletten zur oralen Anwendung im Arzneimittelmarkt international verfügbar. Die beiden Darreichungsformen erleichtern die oft erforderliche Langzeitbehandlung, die in der Klinik intravenös beginnt und nach Entlassung zuhause mit der Tabletteneinnahme falls erforderlich auch über mehrere Monate fortgesetzt werden kann. Voriconazol (Vfend®) ist indiziert bei lebensbedrohlichen Mykosen wie invasiven Aspergillose, Fluconazol-resistenten Candidosen – auch mit *Candida krusei* – sowie bei *Scedosporium*- und *Fusarium*-Infektionen.

Bei stark abwehrgeschwächten Patienten auf Intensivstationen, nach zytostatischer Chemotherapie, nach Organtransplantationen oder bei malignen Knochenmarkerkrankungen treten die problematischen Pilzinfektionen immer häufiger auf. Sie betragen derzeit 6 bis 10 % der Nosokomialinfektionen und spielen auch eine immer wichtigere Rolle in der Todesursachenstatistik. Die Letalitätsrate wird mit 40 bis 90% angegeben. Nach Knochenmarktransplantation liegt sie um 87% und bei zerebralem Befall um 100%.

Das vermehrte Auftreten von schweren Krankheitszuständen führt zu einer Zunahme der mikrobiologischen Diagnostik - in Leipzig beispielsweise zwischen 1998 und 2001 um 60%, wie Prof. Dr. med. Arne C. Rodloff vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie der Universität berichtete. In gleichem Ausmaß stiegen *Pseudomonas*-Infektionen an. Bei Pilzinfektionen dagegen waren die Steigerungsraten sehr viel höher. Sie betragen in absoluten Zahlen bei Infektionen mit Aspergillen 100%, mit *Candida glabrata* 200% und mit *Candida tropicalis* 300%. In dieser Entwicklung sind neue Wirkstoffe von großer Bedeutung, zumal ihre klinischen Möglichkeiten heute durch *in vitro*-Testungen vor der praktischen Anwendung ausgelotet werden können. Für Voriconazol hat sich dabei gezeigt, dass die Substanz gegenüber *Aspergillus fumigatus* wesentlich wirksamer ist als das bisherige Standardtherapeutikum Amphotericin B und auch sehr erfolgreich gegen *Candida non-albicans*-Arten eingesetzt werden kann. Die *in vitro*-Überlegenheit des neuen Triazol-Antimykotikums ließ sich mit klinischen Untersuchungen bestätigen, in denen überraschende Erfolge gegen Aspergillus- und *Candida*-Erreger sowie auch seltene Keime gefunden wurden. So lagen die Ansprechraten bei der Primärtherapie von invasiven Aspergillose nach 12-wöchiger Behandlung von 277 Patienten (Herbrecht et al. NEJM 2002) mit Voriconazol um gut

20% höher als mit Amphotericin B (52,8% vs. 31,6%). Auch die Überlebensraten waren mit 70,8% vs. 57,9% wesentlich besser. Hohe Ansprechraten wurden bei Patienten mit pulmonalen Pilzkrankungen gefunden. Therapieerfolge gab es sogar bei zerebraler Aspergillose.

Bei chirurgischen Intensivpatienten ist das Risiko für *Candida non-albicans*-Infektionen aus verschiedenen Gründen besonders erhöht, erläuterte Prof. Dr. med. Kuno Rommelsheim aus Bonn. Der schwere Krankheitszustand fördert eine *Candida*-Invasion und beides zusammen löst Vorgänge aus, die im Organismus die Immunschwäche überproportional verstärken und sogar eine Sepsis hervorrufen können. Bei ersten Anzeichen einer Infektion empfiehlt Rommelsheim daher abweichend von dem bisher Üblichen parallel zur Erregerbestimmung sofort eine kalkulierte Therapie mit einem Breitspektrum-Antimykotikum mit hoher Gewebegängigkeit zu beginnen, wobei aus seiner Sicht die beste Wirksamkeit von Voriconazol zu erwarten ist. Denn besonders bei Schwerstkranken werden zunehmend *Candida non-albicans*-Keime gefunden, die gegen konventionelle Antimykotika resistent sind. Wenn der Erreger erkannt worden ist, kann gegebenenfalls de-eskalierend kontrolliert und gezielt auf eine spezifisch wirksame Substanz mit einem schmaleren Wirkungsspektrum übergegangen werden.

Voriconazol kann auch eine Option zur empirischen Behandlung von Fieber unklarer Genese bei Neutropenien sein, erklärte Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer von der Medizinischen Klinik und Poliklinik 2 Charité Campus Mitte Berlin. Verschiedene Studien weisen nämlich darauf hin, dass bei Versagen der Antibiotikatherapie der zusätzliche Einsatz eines Antimykotikums für die Patienten Vorteile für Entfieberung und Überleben bringt. Zumindest bei einem Teil der Patienten scheint ein Zusammenhang zwischen dem Fieber und klinisch noch nicht erkennbaren Fadenpilzinfektionen zu bestehen. Abschluss über die Häufigkeit solcher Pilzinfektionen und ihre Beeinflussung mit Voriconazol soll eine doppelblinde randomisierte Studie zur antimykotischen Primärtherapie von neutropenischen Patienten bringen, die derzeit mit Unterstützung von Pfizer New York geplant wird.

Bereits vor der Zulassung sind 2.000 Patienten mit Voriconazol behandelt worden. Die Substanz hat sich dabei als gut verträglich und im Nebenwirkungspotenzial überschaubar erwiesen. Im ersten Jahr der praktischen Anwendung haben sich die hohe Sicherheit und Verträglichkeit bei überlegener Wirksamkeit des neuen Antimykotikums bestätigt.

Dr. Luise Mansel

Quelle: Pfizer-Presse-Veranstaltung "Stellt Vfend® einen therapeutischen Fortschritt bei lebensbedrohlichen Pilzinfektionen dar?", 14. Oktober 2003, Berlin