

# Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie

8. bis 9. Mai 2009, Arbeitnehmer-Zentrum Königswinter

Abstracts – Reihenfolge nach Programm

## Tagungsprogramm:

siehe *Chemother J* 2009;18(2):74.

## Freitag, 8. Mai

### ECMM-ISHAM Working Group on *Pseudallescheria*/ *Scedosporium* Infections

Michaela Lackner and Regine Horré, Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, E-Mail: lackner@bfarm.de, (<http://www.scedosporium-ecmm.com>)

The first case of *Pseudallescheria* infection was published in 1889. Since 1970, case reports of *Pseudallescheria*/*Scedosporium* infections have been increasing. One peculiarity of these fungi is that they may cause a near-drowning syndrome; weeks to months after near-drowning events, fungal late-onset brain lesions are diagnosed by CT scan or MRT. Furthermore, these fungi were reported to be the second most filamentous fungi colonising the respiratory tract of cystic fibrosis patients in different European regions. Recently, the taxonomy of *Pseudallescheria*/*Scedosporium* complex has been modified due to results of new molecular analyses: *P. boydii* and *S. apiospermum* were identified as distinct species; *P. minutispora*, *S. aurantiacum*, and *S. dehoogii* were proposed as new species. Little is known about the frequency of infections and the clinical importance of the newly described fungi. First re-identifications of clinical strains suggest that *P. boydii*, *S. apiospermum*, and *S. aurantiacum* are of a greater clinical relevance within this group. Between January 2008 and February 2009, about 60 publications dealing with *Scedosporium* and *Pseudallescheria* are listed in Medline (22 case reports, 6 physiological examinations, 9 epidemiological researches, 10 antifungal treatment recommendations, and

11 taxonomic/identification studies). In spring 2009, a special issue of the "Journal of Medical Mycology" will be published, pooling 11 articles reporting new data about these emerging pathogenic fungi. Even though many scientists have been studying these organisms during the last years, there remain a lot of open questions, especially under the aspect of the new taxonomy of the *P. boydii* complex.

For diagnostic and treatment options, guidelines are urgently needed. This will be the main topic of the 3rd meeting of this working group, which is planned to be held in spring 2010, in Germany.

### Zygomycoses in Germany: An interim report from the international ECMM Survey

Andreas H. Groll, Volker Rickerts, Katrin Tintelnot, Oliver Cornely, Nina Jendreyko, Oliver Kurzai, Thomas Lehrnbecher, Friedhelm Schuster, Rainer Schwerdtfeger, Rudolf Trenschele, Uwe Wintergerst, Friederike v. Loewenich, Wolfgang Fegeler, and Gerda Silling, ECMM Zygomycoses German Study Group, University Hospital Muenster, Albert-Schweitzer-Straße 33, 48149 Münster, Germany, E-Mail: [grollan@ukmuenster.de](mailto:grollan@ukmuenster.de)

**Background:** Zygomycosis is associated with high morbidity and mortality and is perceived as emerging fungal infection. However, contemporary epidemiological data are limited. In 2004, the European Confederation for Medical Mycology (ECMM) has initiated a prospective survey to collect data on the occurrence of zygomycosis in Europe. Here, we present an interim analysis of cases reported to the registry from Germany until April, 2009.

**Methods:** The survey is based on the voluntary reporting of cases by clinicians and laboratories via national coordinators to the study center using a standardized, anonymized case report form. Submission of isolates or paraffinized tissue specimen for further laboratory investigations is encouraged. Proven

zygomycosis is defined by compatible clinical and/or radiographic findings and microbiological identification of the organism, and probable zygomycosis by compatible clinical and/or radiographic findings plus microscopic detection in diagnostic specimens. All cases are reviewed and adjudicated as necessary by the national coordinator (AHG). Prior to its start, the survey was approved by the Ethics Committee of the University Hospital Muenster.

**Results:** 35 cases from 14 centers were reported between January 2004 and April 2009 (2004: 9; 2005: 12; 2006: 5; 2007: 7; 2008: 2). Twenty-three pts were male, and the mean age was 45 (r, 0.2 to 87) yrs; 8 pts were < 18 years. The majority of pts (66%) was either treated for acute leukemia (11), chronic myeloblastic leukemia (1) or lymphoma (1), or had received an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (10; 7 with acute/chronic GVHD). Other conditions included insulin-dependent diabetes mellitus (3), trauma (3), severe aplastic anemia, AIDS, Ewing sarcoma, Goodpasture syndrome, Osteogenesis imperfecta, and COPD (1 patient each). Zygomycosis was proven in 29 (culture, 26; PCR, 5), and probable in 6 cases. Isolates included *Absidia* (7), *Rhizopus* (7), *Mucor* (9), *Rhizomucor* (4), *Cunninghamella* (1) and zygomycetes that were not further specified (1). Infection was limited to the lung in 11 cases; the skin, soft tissues and bone in 10; the paranasal sinuses in 2; and the brain in 1 pt. Pulmonary-cerebral disease was found in 4, sinoorbital-cerebral and pulmonary-visceral disease in 3 cases each, and cutaneous – cerebral involvement in 1 case. Four pts were cured, 16 died, and 15 had at least a temporary response but no definitive follow up available.

**Conclusion:** While these data do not provide the full extent of disease burden of zygomycoses in Germany, they

reflect the continuing threat of these infections to immunocompromised patients and the need for improved diagnosis and management.

## ReSyMe - Register systemischer Mykosen

Markus Ruhnke, Med. Klinik und Poliklinik II mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité Campus Mitte der Humboldt-Universität zu Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, E-Mail: markus.ruhnke@charite.de

**Einleitung:** Das Armentarium an Antimykotika hat sich in den vergangenen Jahren zunehmend erweitert und es stehen jetzt mehrere medikamentöse Alternativen zur Verfügung. Aufgrund der relativ hohen Tagestherapiekosten mit den neueren Antimykotika werden die Entscheidungen zur Durchführung einer Therapie mit Antimykotika zunehmend nicht nur aufgrund der Medikamenteneigenschaften getroffen, sondern insbesondere werden auch ökonomische Aspekte immer bedeutsamer. Es stellt sich daher die Frage, wie die aktuellen Therapiegewohnheiten in der Behandlung invasiver Mykosen in deutschen Kliniken aussehen. Hierzu ist ein Kooperationsprojekt zwischen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. (vertreten durch M. Ruhnke/O.A. Cornely) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie Sektion Antimykotische Therapie (vertreten durch A. Groll/C. Lass-Flörl) initiiert worden.

**Material und Methode:** In dieser Studie soll untersucht werden, wie die Diagnose einer invasiven Mykose im klinischen Alltag in unterschiedlichen Fachdisziplinen gesichert wird, bzw. auf welcher Therapiegrundlage eine antimykotische Therapie eingeleitet und durchgeführt wird und welches Antimykotikum schließlich verwendet wird.

Primäre Ziele des Registers:

1. Erfassung der Kriterien, auf deren Boden eine systemische antimykotische Therapie durchgeführt wird.
2. Welche Bedeutung haben Definitionen wie „possible“, „probable“ und „proven infection“ in der klinischen Therapieentscheidung sowohl auf der Intensivstation als auch auf der hämatologisch/onkologischen Station?
3. Erfassung und Dokumentation einer antimykotischen Therapie bei

Patienten auf der Intensivstation (Universitätskliniken vs. kommunale Krankenhäuser)

4. Erfassung und Dokumentation einer antimykotischen Therapie bei Patienten mit hämatologisch/onkologischen Erkrankungen (Universitätskliniken vs. kommunale Krankenhäuser)

Es erfolgt prospektiv eine Datenerhebung mittels eines (elektronischen) Fragebogens. Dieser Fragenbogen ist vom KKS der Charité Berlin für die „Online“-Eingabe erstellt worden. Der Fragenbogen erfragt neben anonymisierten klinischen patientenbezogenen Daten insbesondere Angaben zur antimykotischen Therapie.

**Ergebnisse:** Das Register wurde im Mai 2008 initiiert und inzwischen wurden 260 Therapiezyklen in zehn Zentren dokumentiert. Es ist zu erwarten, dass bis Ende 2009 die angestrebte Zahl von 500 Therapiezyklen erreicht wird. Anfang 2010 ist eine erste Auswertung zu erwarten.

## Management von Durchbruchinfektionen

Helmut Ostermann, Christina Rieger, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München, Großhadern, Marchioninstraße 15, 81377 München, E-Mail: helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de

Eine Durchbruchinfektion ist eine systemische oder lokale Pilzinfektion unter einer laufenden antimykotischen Therapie. Sie tritt typischerweise unter entweder einer prophylaktischen oder einer empirischen Behandlung auf. In Prophylaxestudien werden Durchbruchinfektionsraten von zwischen ca. 2 und 8% berichtet. Bei der empirischen Therapie hingegen sind es Durchbruchraten zwischen 5% und 8%. Die Unterschiede deuten auf die Schwierigkeiten der Definition der Durchbruchinfektion hin, die wiederum mit der Gesamtproblematik der Sicherheit der Diagnostik einer Pilzinfektion zusammenhängt. Daher ist die Vergleichbarkeit der Durchbruchinfektionsraten nur eingeschränkt zwischen verschiedenen Studien gegeben. Ursachen für eine Durchbruchinfektion können grundsätzlich sein:

- Wirkspektrum des eingesetzten Antimykotikums erfasst den Erreger nicht
- Nicht ausreichende Dosierung

- Mangelnde Resorption bei oraler Gabe

- Wirkspiegelverlust durch Medikamenteninteraktion

Die Therapie einer Durchbruchinfektion hängt in erster Linie von der Sicherheit der Diagnose und vom eingesetzten Antimykotikum ab. Bei einer mit hoher Unsicherheit belasteten Diagnose (z. B. unspezifische Infiltrate im Thorax CT) kann es durchaus gerechtfertigt sein mit der Prophylaxe bzw. empirischen Therapie fortzufahren. Ist die Pilzinfektion allerdings gesichert, sollte die Medikamentenklasse geändert werden. Dies sollte in Abhängigkeit des nachgewiesenen Erregers, seines Resistenzprofils, sowie möglicherweise beim Patienten vorliegender Organfunktionseinschränkungen vorgenommen werden.

## Neues von der EUCAST - aus mykologischer Sicht

Wolfgang Fegeler, Institut für Med. Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster, Domagkstr. 10, 48149 Münster, E-Mail: fegelerw@uni-muenster.de

Gemäß einer der Zielsetzungen der EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), einem ständigen Komitee der ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), eine Harmonisierung der Breakpoints für antimikrobielle Substanzen in Europa durchzuführen, befasst sich das Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) der EUCAST mit der Umsetzung des Ziels bei den Antimykotika.

Für die medizinische Mykologie veröffentlichte in 2008 das Subcommittee on AFST zwei Mikrodilutionsmethoden für die MHK-Bestimmung: eine für fermentierende Hefen [1] und die zweite für Konidien-bildende Schimmelpilze [2]. Der Beitrag zur Harmonisierung der Breakpoints für Antimykotika wurde mit den Azol-Antimykotika begonnen, und zwar in Form von Technical Notes für Fluconazol [3] und Voriconazol [4]. Posaconazol ist als weiteres Azolantimykotikum zur Zeit im wissenschaftlichen Diskussions- und Bearbeitungsprozess.

Die klare Definition von Begriffen und Vereinheitlichung von Vorgehensweisen schufen nicht nur die Grundlage für methodologische und rationale

Dokumente sowie für Technical Notes als Publikationsformen [5], sondern gleichzeitig auch eine solide Basis für notwendige konstruktive wissenschaftliche Diskussionen.

Zu diesen Diskussionspunkten wird unter anderem gehören: die alleinige photometrische Ableseung der MHK bei den Hefen, die Bedeutung der minimalen effektiven Konzentration (MEC) bei den Schimmelpilzen, die Bedeutung und der Stellenwert des epidemiologischen Cut-off (ECOFF) bei den deskriptiven Werten einer antimikrobiellen Substanz. Aus klinisch-therapeutischer Sicht geben die neuen Spezies-spezifischen Breakpoints für *C. albicans*, *C. tropicalis* und *C. parapsilosis* gegenüber Fluconazol ( $S \leq 2$  mg/L;  $R > 4$  mg/L) sowie gegenüber Voriconazol ( $S \leq 0,125$  mg/L;  $R > 0,125$  mg/L) Grund zur Diskussion gegenüber den nicht Spezies-gebundenen CLSI-Breakpoints für Fluconazol ( $S \leq 8$  mg/L;  $R \geq 64$  mg/L) und Voriconazol ( $S \leq 1$  mg/L;  $R \geq 4$  mg/L). Ein Blick in die wissenschaftliche Literatur zeigt die anregende Wirkung der geleisteten Arbeit.

**Literatur**

1. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:398-405. Epub 2008 Jan 11. Erratum in: *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:103.
2. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Technical Note on the method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia-forming moulds. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:982-4. Erratum in: *Clin Microbiol Infect* 2009;15:103.
3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST-AFST). EUCAST technical note on fluconazole. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:193-5. Epub 2007 Dec 5. Erratum in: *Clin Microbiol Infect* 2009;15:103.
4. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Technical Note on voriconazole. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:985-7. Erratum in: *Clin Microbiol Infect* 2009;15:103.
5. Kahlmeter G, Brown DF, Goldstein FW, MacGowan AP, Mouton JW, Odenholt I, Rodloff A, Soussy CJ, Steinbakk M, Soriano F, Stetsiouk O. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Technical Notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:501-3.

**ECIL-2 Guidelines**

Werner J. Heinz, Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Abteilung für Infektiologie, C6, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen konnten in den letzten Jahren deutlich erweitert werden. Neben der Differenzierung nach Erreger, insbesondere unter Berücksichtigung von Candida- und Aspergillus-Infektionen, ist hier die Unterscheidung nach prophylaktischer Indikation, empirischer Therapie und gezielter Therapie bei nachgewiesener oder wahrscheinlicher Infektion relevant. In einer Reihe großer, prospektiver und randomisierter Studien konnte die Grundlage für evidenzbasierte Leitlinien erstellt werden. Kleinere Untersuchungen ergänzen hier insbesondere die Datenlage für Therapiealternativen bei Versagen oder Unverträglichkeit der primären Optionen. Auf Basis der neuesten Daten hat das European Council for Infections in Leucemia (ECIL) nun die Leitlinien zur antimykotischen Prophylaxe und Therapie bei Patienten mit akuter Leukämie oder nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation aktualisiert.

Die meisten Untersuchungen konnten beim prophylaktischen Einsatz neu berücksichtigt werden (vgl. Tab.). In der empirischen Therapie bei persistierendem Fieber wurde nun auch Amphotericin B Lipidkomplex (BI) berücksichtigt und Itraconazol unter Berücksichtigung einer neuen Metaanalyse hochgestuft (BI). In der Behandlung der invasiven Candidiasis wurden die Echinocandine Micafungin und Anidulafungin Caspofungin gleichgestellt. Für die pulmonale Aspergillose konnte sich liposomales Amphotericin B durch die Ergebnisse der Ambload-Studie als erste Alternative zu Voriconazol etablieren (BI).

Antimykotische Prophylaxe (Evidenzgrad)		
	Akute Leukämie	Allogene HSZT
Fluconazol	CI	AI
Itraconazol	CI	BI
Posaconazol	AI	AI
Micafungin	-	CI
Polyene i.v.	CI	CI

Diese Empfehlungen sollen detailliert vorgestellt und mit den Empfehlungen der AGIHO und von IDSA verglichen werden.

**Literatur**

[http://www.leukemia-net.org/content/home/search\\_eng.html?searchform=0&raw=ECIL2](http://www.leukemia-net.org/content/home/search_eng.html?searchform=0&raw=ECIL2)

**Candidämie und invasive Candidose**

Markus Ruhnke, Med. Klinik und Poliklinik II mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité Campus Mitte der Humboldt-Universität zu Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, E-Mail: markus.ruhnke@charite.de

**Einleitung:** Die Therapie der Candidämie und invasiven Candidose wird zunehmend komplexer, zumal mit die Therapiewahl mit der Zunahme von Antimykotika schwieriger geworden ist. Mit Anidulafungin wurde kürzlich ein neues Echinocandin zur Behandlung invasiver Candida-Infektionen zugelassen und Micafungin hat bereits ein positives Votum von der EMEA erhalten, so dass die Zulassung bald zu erwarten ist (Anm.: Stand zum Zeitpunkt der Abstracteinreichung; inzwischen ist die Zulassung erfolgt. Red.). Die Sektion Antimykotische Therapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie hat in Zusammenarbeit mit der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft jetzt Leitlinien zur Behandlung der Candidämie und invasiven Candidose für den deutschsprachigen Raum erarbeitet. Leitlinien zu diesem Thema wurden bereits von der IDSA bzw. für einzelne Patientengruppen (Hämatologie/Onkologie) erarbeitet [1-3]. Die neue Leitlinie soll dem deutschen S1-Standard entsprechen.

**Material und Methode:** Eine gemeinsame Arbeitsgruppe der PEG-SAT und der DMykG erarbeitet in Arbeitstreffen im Rahmen einer intensiven Literatursuche mit anschließender Literaturbewertung nach Evidenzkriterien Empfehlungen für die antimykotische Therapie der Candidämie und invasiven Candidosen.

**Ergebnisse:** Bei invasiven Candida-Infektionen (zumeist Candidämie) sind entweder Fluconazol (400-800 mg/Tag i.v.), Caspofungin (70 mg „loading dose“, dann weiter mit 50 mg/Tag i.v.) oder Anidulafungin (200 mg „loading dose“, dann weiter mit 100 mg/Tag i.v.) die Antimykotika der 1. Wahl.

Fluconazol sollte bei Infektionen mit Nicht-Candida-albicans-Erregern wie Candida glabrata oder Candida krusei nicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit septischem Syndrom, aber auch bei erhöhter Inzidenz an Nicht-Candida-albicans-Erreger, wird empfohlen, die Behandlung mit einem Echinocandin wie Caspofungin oder Anidulafungin zu beginnen und dann gegebenenfalls mit Fluconazol fortzusetzen. AmBisome und Micafungin können prinzipiell als gleich wirksam angesehen werden. Eine Therapie mit konventionellem Amphotericin B Desoxycholat (AmB-D) ist deutlich nebenwirkungsreicher, insbesondere die Nephrotoxizität ist ein wichtiges Problem, weshalb Amphotericin B nicht mehr als das Standardantimykotikum der 1. Wahl angesehen werden kann.

**Literatur**

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503-35.
2. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients – recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2009;88:97-110.
3. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, et al. Treatment of invasive Candida and invasive Aspergillus infections in adult haematological patients. EJC Supplements 2007;5:49-59.

**„Micafungin – ein neues Echinocandin“ – In-vitro-Daten**

Herbert Hof, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Mannheim, Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer, 68167 Mannheim, E-Mail: herbert.hof@imh.ma.uni-heidelberg.de

Die Zahl der Antimykotika, die klinisch zur Therapie von systemischen Mykosen eingesetzt werden, ist klein. Neben den Polyenen und den Azolen sind die Echinocandine, natürliche Metabolite von diversen Schimmelpilzen, eine neue, klinisch wertvolle Ergänzung der Therapiemöglichkeiten. Sie hemmen selektiv die Funktion der Glucansynthese in der Zellwand von Pilzen, so dass ein wichtiger Baustein der Zellwand, das 1,3-β-D-Glucan, nicht mehr ausreichend gebildet werden kann. In erster Linie werden dadurch solche Pilze gehemmt, welche viel 1,3-β-D-Glucan synthetisieren, nämlich die große Gruppe der Ascomyzeten, wäh-

rend die Basidiomyzeten, darunter beispielsweise Cryptococcus neoformans und Trichosporon asahii, wenig empfindlich sind. Echinocandine wirken besonders stark gegen Candida-Arten, wobei nicht nur fast alle Stämme von C. albicans hoch empfindlich sind, sondern auch viele andere Non-albicans-Arten, wie etwa Candida glabrata. Speziell Micafungin hat niedrige MHK-Werte auch gegen Fluconazol-resistente Candida-Arten [1], wobei wegen einem Trailing-Effekt die Ableitung von Bouillon-Dilutionstesten erschwert ist. (Ein Vorschlag zur Diskussion ist deswegen die Bestimmung der MEK = minimalen effektiven Konzentration.) Kommerzielle Testverfahren sind anwendbar [2]. Weiterhin gibt es noch keine verbindlichen Breakpoints. Stämme von Candida parapsilosis haben etwas höhere MHK-Werte, weil im Gen für die Glucansynthese eine Punktmutation zu einer verminderten Affinität des Enzyms führt [3]. Die Wirkung von Micafungin auf die klinisch relevanten Candida-Spezies ist fungizid! Neuere Untersuchungen zufolge wirkt es auch auf Pilze im Biofilm. Die Wirkung auf Schimmelpilze, darunter auch die meisten Aspergillus spp., ist durch die chemische Modifikation des Naturproduktes ebenfalls erheblich gesteigert, aber nur fungistatisch. Gegenüber Dematiaceen, Fusarien und Zygomyceten ist die Wirkung nur schwach (Tab. 1). Resistenzen durch Mutation im Genom im Gen FKS1, einem der beiden Proteine der Glucansynthese, kommen rela-

tiv selten vor, werden dann mit einem Therapieversagen assoziiert. Mutationen in FKS2 und in anderen Genen haben nur einen geringen, graduellen Effekt auf die Empfindlichkeit der Pilze [4]. Die Kombination mit anderen Substanzgruppen bei Problemkeimen wirkt meistens synergistisch [5].

**Literatur**

1. Messer SA, et al. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole-resistant Candida spp. JCM 2006;44:324-6.
2. Pfaller MA, et al. Clinical evaluation of the sensitive yeast one colorimetric antifungal panel for antifungal susceptibility testing of the echinocandins anidulafungin, caspofungin and micafungin. J Clin Microbiol 2008;46:2155-9.
3. Garcia-Effron G, et al. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1 in Candida parapsilosis, Candida orthopsilosis, and Candida metapsilosis accounts for reduced echinocandin susceptibility. AAC 2008;52:2305-12.
4. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. Drug Resist Updat 2007;10:121-30.
5. Chaturvedi V, et al. Multilaboratory testing of antifungal combinations against a quality control isolate of Candida krusei. AAC 2008;52:1500-2.

**Micafungin – Klinische Studien bei Erwachsenen**

Oliver A. Cornely, Klinik I für Innere Medizin und Zentrum für Klinische Studien (BMBF 01KN0706), Uniklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50924 Köln, E-Mail: oliver.cornely@uk-koeln.de

Bei Erwachsenen wurde Micafungin in verschiedenen Indikationen evaluiert. In den folgenden Skizzen sind alle Dosierungen Tagesdosen.

**Candidämie und invasive Candidose: Erstlinientherapie.** Eine dreiarmlige Doppelblindstudie an 595 Erwachsenen verglich MICA 100 mg vs. MICA 150 mg vs. CAS 70/50 mg, Ergebnisse: nichtunterlegene Wirksamkeit, gleiche Verträglichkeit [1]. Ein zweiarmige Doppelblindstudie an 531 Erwachsenen und Kindern verglich MICA 100 mg vs. L-AmB 3 mg/kg, Ergebnisse: nichtunterlegene Wirksamkeit, geringere Toxizität für MICA bezüglich Niere und infusionsabhängiger Ereignisse [2].

**Candidämie Erstlinientherapie oder Salvagetherapie.** Offene, nichtvergleichende Studie zur MICA Mono- oder Kombinationstherapie an 126 auswertbaren Erwachsenen, Kindern und

Tab. 1. Wirkspektrum der Echinocandine

Pilz	Wirksamkeit	
Candida albicans	++++	Fungizid
Candida glabrata	++++	Fungizid
Candida tropicalis	++++	Fungizid
Candida krusei	++++	Fungizid
Candida parapsilosis	+++	Fungizid
Cryptococcus neoformans	+	
Trichosporon asahii	+	
Pneumocystis jiroveci	++	Nur auf Zyste
Aspergillus fumigatus	+++	Fungistatisch
Aspergillus niger	+++	Fungistatisch
Dematiaceen	+	
Fusarium spp.	+	
Zygomyceten	+	

Säuglingen, diverse Dosierungen, Gesamterfolgsrate 83% bzw. *C. albicans* 85%, *C. glabrata* 94%, *C. parapsilosis* 86%, and *C. tropicalis* 83% [3].

**Candida-Ösophagitis.** Eine zweiar-mige Doppelblindstudie an 245 HIV-positiven Erwachsenen verglich MICA 50 mg vs. MICA 100 mg vs. MICA 150 mg vs. FLUC 200 mg i. v., Ergebnisse: Dosis-abhängiger Effekt, Erfolgsraten 69%, 77%, 90%, 87% [4].

**Prophylaxe in der Neutropenie nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation.** Eine zweiar-mige Doppelblindstudie an 882 Erwachsenen und Kindern verglich MICA 50 mg vs. FLUC 400 mg, primärer Endpunkt = Summe der Patienten ohne gesicherte/wahrscheinliche/mögliche invasive Mykose, Ergebnisse: Erfolgsraten 80% und 74%, damit MICA in der Prophylaxe überlegen [5].

**Maximal tolerable Dosis in der Stammzelltransplantation.** Eine offene Dosiseskalationsstudie an 36 Erwachsenen verglich MICA 3 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg oder 8 mg/kg für 7 bis 28 Tage, Ergebnisse: gleichartige unerwünschte Wirkungen der Grade 3-4 in 3 oder mehr Patienten wurden nicht beobachtet, die MTD liegt oberhalb von 8 mg/kg [6].

**Invasive Aspergillose: Erstlinientherapie oder Salvagetherapie.** Offene, nichtvergleichende Studie zur MICA Mono- oder Kombinationstherapie an 225 Patienten, Ansprechraten: Gesamt: 36%; Monotherapie: Erstlinie 50%, Salvage 41%, Kombinationstherapie 29% und 35% [7, 8]. Die Datenlage aus mehreren großen Micafungin-Studien unterstützt die Therapie von Candida-Infektionen.

**Literatur**

1. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45:883-93.
2. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519-27.
3. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, et al. International, open-label, non-comparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly dia-

- gnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:69.
4. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004;39:842-9.
5. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407-16.
6. Sirohi B, Powles RL, Chopra R, et al. A study to determine the safety profile and maximum tolerated dose of micafungin (FK463) in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:47-51.
7. Denning DW, Marr KA, Lau WM, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect* 2006;53:337-49.
8. Kontoyiannis DP, Ratanatharathorn V, Young JA, et al. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Transpl Infect Dis* 2009;11:89-93.

**Pediatric Development of Micafungin**

Andreas H. Groll, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital, Albert-Schweitzer-Strasse 33, 48149 Münster, Germany, E-Mail: grollan@ukmuenster.de

**Background:** Micafungin (MICA) is a novel echinocandin agent that has recently been approved in pediatric

patients of all age groups for treatment of invasive *Candida* infections (2 mg/kg/day; ≥ 40 kg: 100 mg/day) and as prophylaxis of invasive *Candida* infections during profound and prolonged granulocytopenia or following allogeneic HSCT (1 mg/kg/day; ≥ 40 kg: 50 mg/kg/day).

**Methods:** A review of the pharmacokinetics, safety and efficacy of MICA in children who received the compound in clinical trials initiated by the pharmaceutical manufacturer in Europe, America and Japan.

**Results:** A total 296 children received MICA for invasive candidiasis (IC), refractory IC, refractory invasive aspergillosis (IA), prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients, or to assess PK. The mean ±SD age was 6.5 ±5.1 years; 66 patients were <1 year. Common underlying conditions were malignancies (37.5%) and hematopoietic stem cell transplantation (33.8%). Neutropenia (ANC <500 cells/μL) at baseline was present in 40% of patients. MICA showed linear PK, with a higher clearance in neonates than in older children and adults. Common adverse events (AEs; incidence of ≥ 2%) considered by the investigator to be treatment related included hypokalemia (3%), transient increases in transaminases (2%), hyperbilirubinemia (2%) and increased

Therapeutic Category	Treatment	N	Treatment Response, n/N (%) by Age Group [years]				
			0 to 2	3 to 7	8 to 12	13 to <16	Overall
<b>Phase III</b>							
Invasive candidiasis or candidemia	Micafungin	52	24/30 (80.0)	5/7 (71.4)	3/8 (37.5)	4/7 (57.1)	36/52 (69.2)
	Liposomal Amphotericin B	54	31/40 (77.5)	6/9 (66.7)	1/3 (33.3)	2/2 (100)	40/54 (74.1)
Prophylaxis of fungal infections	Micafungin	39	6/7 (85.7)	10/14 (71.4)	7/12 (58.3)	4/6 (66.7)	27/39 (69.2)
	Fluconazole	45	6/13 (46.2)	4/7 (57.1)	10/19 (52.6)	4/6 (66.7)	24/45 (53.3)
<b>Phase II</b>							
Invasive aspergillosis	Micafungin*	58	2/5 (40.0)	7/16 (43.8)	5/18 (27.8)	12/19 (63.2)	26/58 (44.8)
Invasive candidiasis or candidemia	Micafungin	53	19/28 (67.9)	7/11 (63.6)	8/9 (88.9)	4/5 (80.0)	38/53 (71.7)
<b>Phase I</b>							
PK, safety, and tolerability	Micafungin	69	4/5 (80.0)	23/30 (76.7)	13/22 (59.1)	9/12 (75.0)	49/69 (71.0)

\*Either alone or in combination

alkaline phosphatase (2%). AEs that led to treatment discontinuation were infrequent and observed in <3% of the 296 patients. No trends were seen with analysis of AEs by dose or duration of treatment. In the explorative pediatric sub-studies of two large, randomized double-blind phase III clinical trials, MICA was as effective as liposomal amphotericin B in both neutropenic and non-neutropenic patients with invasive candidiasis, and at least as effective as fluconazole as prophylaxis against invasive fungal infections in children undergoing HSCT, respectively. These efficacy data are complemented by results of two phase II pediatric clinical trials in patients with invasive candidiasis and aspergillosis that received MICA alone or in combination with other antifungal agents (Table).

**Conclusions:** MICA has demonstrated efficacy in treatment and prophylaxis of invasive *Candida* infections and displayed a favorable safety profile in pediatric patients of all age groups with complex and life-threatening underlying conditions.

## Samstag, 9. Mai

### Antimycotic Prophylaxis with Liposomal Amphotericin B twice weekly in Pediatric Cancer Patients

Konrad Bochennek, Lars Tramsen, Martina Becker, and Thomas Lehrnbecher, Pediatric Hematology and Oncology, Klinikum der J. W. Goethe-Universität, Theodor Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

Invasive fungal infections (IFI) still represent a major cause of morbidity and mortality in pediatric cancer patients. Whereas various antifungal compounds are well established as antimycotic prophylaxis in adults undergoing therapy for malignancy, the best prophylactic strategy remains to be determined in the pediatric population.

We have analyzed 95 neutropenic episodes of 27 patients at high risk for IFI receiving prophylactic liposomal amphotericin B (L-AmB, AmBisome®) at a dosage of 2.5 mg/kg/day twice weekly. Analyzed endpoints were safety and efficacy. One episode of prophylaxis was defined from start of chemotherapy-induced neutropenia (ANC <1000/μl) until hematopoietic recovery or the

start of the next chemotherapy cycle. The study population consisted of 6 patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia, 8 patients with acute myeloid leukemia, 12 patients with relapse of acute leukemia and 1 patient with severe aplastic anemia, who are known to be at high risk for IFI due to prolonged neutropenia (>10 days). Overall, adverse events (AE) occurred in 15 prophylaxis episodes, 4 of them were grade III/IV [hypokalemia <2.5 mmol/l (n=2) and allergic reactions grade III (n=2)]. In 3 patients, prophylaxis with L-AmB was prematurely discontinued due to allergic reactions grade III (n=2) and a rash grade I (n=1). There was no hospitalization due to AEs.

Out of the 27 patients, one proven and one possible breakthrough fungal infections were observed. In one septic patient suffering from AML, *C. albicans* was isolated from the blood stream. In another patient with AML, computerized tomography revealed pulmonary infiltrates suggesting invasive mold infection.

In conclusion, antifungal prophylaxis in high-risk pediatric patients with liposomal amphotericin B twice weekly seems to be safe and was associated in our study population with a low number of breakthrough infections. However, efficacy can only be assessed by a large prospective randomized study.

### *Candida albicans* Invasionsmechanismen

Betty Wächter, Frederic Dalle und Bernhard Hube, Abteilung Mikrobielle Pathogenitätsmechanismen, Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut Jena (HKI); Friedrich Schiller Universität Jena; Microbiologie Médicale et Moléculaire (EA562), Faculté de Médecine, Dijon, France; E-Mail: bernhard.hube@hki-jena.de

*Candida albicans* ist der häufigste opportunistische humanpathogene Pilz, der sowohl oberflächliche als auch systemische Mykosen bei immunsupprimierten Patienten auslösen kann. Die Mechanismen, mit denen *C. albicans* Epithelschichten überwindet, in tiefere Gewebe eindringt und innerhalb des Wirtes disseminiert, sind nur teilweise verstanden.

Es konnte bisher gezeigt werden, dass *C. albicans*-Zellen während oraler Infektionen an Epithelzellen adhären und sie penetrieren und schädigen können. Zwei verschiedene Invasions-

mechanismen wurden vorgeschlagen: induzierte Endozytose und aktive Penetration. Durch die Bindung an bestimmte Komponenten der Zelloberfläche wird das Aktinzytoskelett der Epithelzelle aktiviert und umgestaltet, was zur Aufnahme des Pilzes führt. An der aktiven Penetration sind vermutlich physikalische Kräfte der Pilzhyphe und die Produktion von sekretorischen Aspartatproteasen (Saps) beteiligt. Obwohl die Bildung von Filamenten offensichtlich essenziell für die Invasion in orale Epithelzellen ist, scheint die Aktivität des Pilzes für induzierte Endozytose keine entscheidende Rolle zu spielen, da auch abgetötete Hyphe endozytiert werden. Dagegen werden Schädigungen der Epithelzellen dramatisch reduziert, wenn die Hyphe zuvor abgetötet wurden.

Um herauszufinden, welche Pilzfaktoren an der Adhäsion, der Invasion und den Zellschädigungen beteiligt sind, haben wir die zelluläre Invasion von genetisch definierten Mutanten quantifiziert, die einen Defekt in der Morphologie, bei Signaltransduktionen, an Oberflächenproteinen von Hyphe oder bei sekretorischen Proteasen aufwiesen. Um den jeweiligen relativen Anteil von aktiver Penetration oder induzierter Endozytose quantifizieren zu können, haben wir entweder die induzierte Endozytose blockiert, oder Hyphe abgetötet um das verbleibende Invasionspotenzial messen zu können. Unsere Daten zeigen, dass der Invasionsprozess in die Stadien Adhäsion, Invasion und Dissemination unterteilt werden kann, und dass bestimmte Pilzfaktoren für diese einzelnen Schritte spezifisch benötigt werden. Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass der Anteil an induzierter Endozytose über die Zeit abnahm, während die aktive Penetration an Bedeutung gewinnt.

### Literatur

- Zakikhany K, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, Holland G, et al. In vivo transcript profiling of *Candida albicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination. *Cellular Microbiology* 2007;9:2938–54.
- Thewes S, Hube B. Untersuchungen zur Invasivität von *Candida albicans*. Robert Koch-Institut Berlin. *Epidemiol Bull* 2008;29:230–1.
- Phan QT, Myers CL, Fu Y, Sheppard DC, et al. Als3 is a *Candida albicans* invasin that binds to cadherins and induces endocytosis by host cells. *PLoS Biol* 2007;5:e64.

Filler SG, Sheppard DC. Fungal invasion of normally non-phagocytic host cells. *PLoS Pathog* 2006;2:e129.

## Klinische Bedeutung des Biofilms bei Candida

Selma Tobudic, Medizinische Universität Wien, Innere Medizin I, Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Währinger-Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich, E-Mail: selma.tobudic@meduniwien.ac.at

Invasive Candida-Infektionen sind mit einer Zunahme von Morbidität und Mortalität bei immunsupprimierten und schwerkranken Patienten assoziiert [6]. Der Einsatz von Fremdmaterial nimmt in der klinischen Praxis ebenfalls zu. Dazu zählen vor allem vaskuläre Katheter, Prothesen, Klappen, aber auch in der heutigen High-Tech-Medizin Kunstherzen und große Tumorprothesen. Es kann zu einer Kolonisation und Biofilmbildung mit pathogenen Erregern, vorwiegend durch Staphylokokken, aber auch durch Candida spp. kommen. Biofilme sind organisierte mikrobische Gemeinschaften von Zellen, die in einer Matrix von exopolymerischen Materialien auf die Oberfläche eingekapselt sind [4]. Zu den häufigsten Candida-Biofilm-assoziierten Infektionen gehören die Infektionen von zentralen Venenkathetern [5]. Allerdings können auch die anderen Fremdkörpern, wie Hämodialysekatheter, Peritonealkatheter, Harnwegkatheter, Endotrachealtubus, intrakardiale Implantate, Brustimplantate, Hüft- und Knieprothesen, Stimmprothese oder Zahnimplantate, mit Candida-Biofilm bewachsen werden [8]. Von der Oberfläche des mit Biofilm bewachsenen Fremdkörpers können sich Candida-Zellen ablösen, weiter hämatogen verbreiten und ein Reservoir von schwerwiegenden Infektionen bilden. Candida-Biofilme haben vor allem durch erhöhte Resistenz gegenüber antimykotischer Therapie bedeutende klinische Auswirkungen, aber auch durch die Fähigkeit, die im Biofilm eingekapselten Candida-Zellen vor Immunitäts-Mechanismen zu schützen. Mehrere Forschungsgruppen haben gezeigt, dass Candida-Biofilm mittels verschiedener Mechanismen gegenüber alten, aber auch neuen Antimykotika resistent ist [1-3, 7]. Die Fähigkeit Biofilm-Formation zu produzieren besitzen aber nicht alle Candida-Isolate. Allerdings in einer großen Studie bei

294 Patienten mit Candidämie wurde Biofilm-Produktion bei Candida-Blutisolaten zusammen mit inadäquater antimykotischer Therapie als ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität festgestellt [9]. Die Prävention und Therapie von Candida-Biofilm-assoziierten Infektionen stellt deswegen eine große Herausforderung der modernen Medizin dar.

### Literatur

1. Baillie GS, Douglas LJ. Effect of growth rate on resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1900-5.
2. Baillie GS, Douglas LJ. Matrix polymers of *Candida* biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:397-403.
3. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, et al. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol* 2001;183:5385-94.
4. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, et al. 1995. Microbial biofilms. *Annu.Rev.Microbiol.* 49:711-745.
5. Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:1-8.
6. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:685-702.
7. Katragkou A, Simitopoulou M, Diza-Mataftsi E, Tsantali C, et al. In vitro activity of newer antifungal agents against *Candida albicans* biofilms. *Int J Antimicrobial Agents* 2007;29: S350.
8. Ramage G, Martinez JP, Lopez-Ribot JL. *Candida* biofilms on implanted biomaterials: a clinically significant problem. *FEMS Yeast Res* 2006;6:979-86.
9. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, Fiori B, et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol* 2007;45:1843-50.

## Aspergillus fumigatus biofilm formation and antifungal drug resistance

Frank-Michael Müller, Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, E-Mail: frank-michael\_mueller@med.uni-heidelberg.de

**Background:** *A. fumigatus* is able to develop biofilm-like structures in a stage-specific manner: early phase (24 h) with beginning tube germination, intermediate phase (48 h) with extracellular matrix (ECM) production, and a fully mature biofilm (72 h) with crossing hypha further stabilizing the biofilm. *A. fumigatus* biofilm was analyzed by 2D-gel electrophoresis and

cDNA microarray analysis, to elucidate regulation mechanisms and relevant protein regulations.

**Material:** *A. fumigatus* strain ATCC #46645 was adjusted to  $10^6$  Conidia/ml MEM media + 5% FCS for biofilm formation. MICs were determined after 48 h non-biofilm and biofilm production, and after 48 h exposure to Amphotericin B, Itraconazole, Voriconazole and Micafungin visually and using XTT. *Aspergillus* biofilm was grown in coated flasks for 24 h/48 h and broken by grinding in a precooled mortar. Proteins were isolated using phenol extraction. For 2D-gel electrophoresis, proteins were labeled using DIGE. Isoelectric focusing was carried out with IPG-strips followed by using gradient gels. Differentially regulated proteins were analyzed by MALDI-TOF/TOF.

**Results:** A trend to higher MICs for 24 h biofilm in comparison to the non-biofilm was observed. Proteins of the glycolysis (GpdA), pyruvate metabolism (PdcA), the TCA-cycle (Cit1) and oxidative phosphorylation (FI ATPase subunit) showed a higher abundance in the 24 h-old biofilm, indicating a higher respiratory metabolism during early biofilm formation. At 48 h biofilm, *A. fumigatus* developed resistance against all tested antifungals. At this stage the NAD-dependent formate dehydrogenase was significantly up-regulated that is involved in many stress conditions and the regulation of the NAD<sup>+</sup>/NADH equilibrium. Furthermore, some proteins involved in the biosynthesis of secondary metabolites were also differentially during biofilm formation.

RNA of 24 h and 48 h planktonic and biofilm condition was extracted and hybridized with an *A. fumigatus* microarray. In 24 h biofilms genes were up-regulated that are mainly present in the glycolysis of proteins, the oxidative phosphorylation and the citrate cycle. At 48 h biofilms genes were up-regulated that are mainly involved in antifungal drug resistance, stress response and secondary metabolites production indicating stage-specific gene regulation during *A. fumigatus* biofilm formation.

**Conclusion:** During *A. fumigatus* biofilm formation antifungal drug resistance develops and the metabolic status changes significantly. At

later stages the respiratory activity decreases, whereas pathways involved in the consumption of reduction equivalent were induced.

## Amphotericin B - Update klinische Studien

Meinolf Karthaus, Tumorzentrum München-Süd, Hämatologie/Onkologie und Palliativmedizin, 81737 München, E-Mail: meinolf.karthaus@klinikum-muenchen.de

Amphotericin B steht in verschiedenen Formulierungen zur Verfügung. Das klassische Amphotericin B ist seit 1960 erhältlich und besteht aus einer kolloidalen Lösung von Amphotericin B; ein Gallensalz, Desoxycholat, wird zur Lösung genutzt. Amphotericin-B-Desoxycholat weist eine Reihe von Toxizitäten auf, die zum Teil durch eine lipidbasierte Formulierung vermindert werden können. Amphotericin-B-Desoxycholat (AmB) hat 40 Jahre nach seiner Einführung seine große Bedeutung wegen seiner ausgeprägten Toxizität trotz des breiten Wirkspektrums verloren. Dadurch wurde der Einsatz von AmB aufgrund der hohen Rate an Nebenwirkungen und damit schlechteren Sicherheit deutlich eingeschränkt. Die lipidbasierten Formulierungen weisen im Vergleich zum konventionellen Amphotericin B zum Teil weniger Nebenwirkungen auf. Insbesondere die Nephrotoxizität tritt in deutlich geringerem Ausmaß auf. Zurzeit gibt es drei unterschiedliche Lipidformulierungen von Amphotericin B. In Deutschland zugelassen sind das liposomale Amphotericin B (AmBisome®) und Amphotericin B Lipidkomplex (Abelcet®), Amphotericin B kolloidale Dispersion (ABCD; Amphocil®) ist allerdings in Deutschland nicht zugelassen. Kontrollierte Studien mit lipidbasierten Amphotericin-B-Formulierungen wurden überwiegend bei antibiotikarefraktärem Fieber in der Neutropenie durchgeführt. In diesen Studien wurden lipidbasierte Formulierungen von Amphotericin B besser als konventionelles Amphotericin B vertragen. Eine Verdoppelung des Serumcreatinins wird häufiger unter konventionellem Amphotericin B (1 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Lipidformulierungen von Amphotericin B beschrieben. Hinsichtlich der Dosierung und der Applikationsdauer von

lipidbasierten Amphotericin B konnten in den letzten Jahren einige offene Fragen bei der Behandlung der invasiven Aspergillose mit liposomalem Amphotericin B beantwortet werden. Liposomales Amphotericin B ist mit der initialen Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht ebenso effektiv wie eine höhere Dosis bei Therapiebeginn (10 mg/kg) aber weniger toxisch. Welche Dosis von liposomalem Amphotericin B (1 vs. 3 mg/kg) bei febriler Neutropenie ausreichend effektiv ist, bleibt allerdings weiter offen.

### Literatur

- Anaissie EJ, White M, Uzun O, et al. Amphotericin B lipid complex (ABLC) versus amphotericin B (AMB) for treatment of hematogenous and invasive candidiasis. A prospective randomized, multicenter trial. 35th ICAAC San Francisco 1995; Proceedings:abstr LM 21(Abstrakt).
- Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Kline S, et al. Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of 14C after administration of 14C-cholesterol-labeled AmBisome to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001;41:963-71.
- Clark AD, McKendrick S, Tansey PJ, Franklin IM, et al. A comparative analysis of lipid-complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology [published erratum appears in *Br J Haematol* 1998;103:1215]. *Br J Haematol* 1998;103:198-204.
- Cornely OA, Maertens J, Bressan M, et al. Liposomal Amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-dose loading regimen with standard dosing (AMBILoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-97.
- Ellis M, Spence D, de Pauw B, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1406-12.
- Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:579-82.
- Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study. *Clin Infect Dis* 2003;36:943-51.
- Kruger WH, Kroger N, Russmann B, Renges H, et al. Treatment of mycotic infections after haemopoietic progenitor cell transplantation with liposomal amphotericin-B. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(Suppl 4):S10-3.
- Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematology* 1998;103:205-12.
- Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol* 1994;86:754-60.
- Ng TTC, Denning DW. Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections. Evaluation of United Kingdom

compassionate use data. *Arch Intern Med* 1995;155:1093-8.

- Oppenheim BA, Herbrecht R, Kusne S. The safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 1995;21:1145-53.
- Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;98:711-8.
- Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, et al. Use of amphotericin b colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000 May-Jun 2001;22:242-6.

## Update Klinische Studien: Voriconazol und Posaconazol

Sabine Mousset, Medizinische Klinik II, Abteilung für Hämatologie, Klinikum der J. W. Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, E-Mail: sabine.mousset@kgu.de

Mit den beiden Triazolen Voriconazol und Posaconazol liegt mittlerweile einige klinische Erfahrung vor. Nachdem die großen Zulassungsstudien abgeschlossen sind, wurden in den letzten zwei Jahren insbesondere Daten zur Primär-Prophylaxe mit Voriconazol, zur Salvage-Therapie der invasiven Aspergillose mit Posaconazol und zur Pharmakokinetik der beiden Azole veröffentlicht. Die Bedeutung der Serumspiegel, welche bei beiden Substanzen inter- und intraindividuell erheblichen Schwankungen unterliegen, für das Therapie-Ansprechen wird immer besser belegt. Somit erscheint ein Drug-Monitoring bei bestimmten Patientengruppen (Diarrhöen, GvHD, schlechtes Ansprechen) auch in der klinischen Routine gerechtfertigt. Ein weiteres Gebiet auf dem neue Daten publiziert wurden stellen die endemischen Mykosen dar. Dort zeigen die neueren Triazole gute Erfolgsraten und finden ihren Platz in den Therapie-Schemata.

## Stand der klinischen Entwicklung von Isavuconazol

Oliver A. Cornely, Klinik I für Innere Medizin und Zentrum für Klinische Studien (BMBF 01KN0706), Uniklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50924 Köln, E-Mail: oliver.cornely@uk-koeln.de

Isavuconazol wurde in einer „Proof-of-Concept“-Studie bei Patienten mit Candida-Ösophagitis eingesetzt. Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie zur

Per-Protocol Population	BAL8557 50 mg/ Tag	BAL8557 400 mg/ Woche	BAL8557 100 mg/ Tag	Fluconazol 100 mg/ Tag
N	38	40	38	37
CR bei EOT, [%]	95	98	95	95
14-Tage-Follow-up	90	95	92	95
28-Tage-Follow-up	90	90	90	84

Soor-Ösophagitis mit vier Therapie-Armen (p. o.): Isa 50 mg/Tag, Isa 400 mg 1-mal/Woche, Isa 100 mg/Tag, Fluconazol 100 mg/Tag. Erfolg wurde definiert als endoskopisch bestätigte komplette klinische Remission. Es wurden überwiegend mittlere Beschwerdestadien behandelt.

Als Schlussfolgerung ergab sich: Auf BAL8557 spricht die unkomplizierte Candida-Ösophagitis an; eine Phase-III-Studie müsste diese Ergebnisse bestä-

tigen. Ergebnisse einer Phase-II/III-Studie an neutropenischen AML-Patienten wurden 2007 vorgestellt. Es trat während der Prophylaxe mit Isavuconazol keine relevante Toxizität auf. Mehrere Phase-III-Studien sind derzeit aktiviert. Die Indikationen sind Candidämie/invasive Candidiasis, invasive Aspergillose und seltene invasive Mykosen. Rekrutierungsstand und bisherige Ergebnisse dieser Studien sind nicht bekannt.

© WVG