

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

www.der-arzneimittelbrief.de

Unabhängiges  
Informationsblatt



Gegründet von  
H. Herzheimer, M. Schwab,  
H.-W. Spier  
Herausgeber  
Dietrich von Herrath,  
Wolf-Dieter Ludwig,  
Walter Thimme

Schriftleitung  
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,  
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,  
Jochen Schuler, Walter Thimme  
Mitarbeiter  
Matthias Döring, Andreas Michalsen

Jahrgang 41  
Nr. 5  
Berlin  
Mai 2007

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

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

## Inhalt

- Antimykotische Chemoprophylaxe bei hämatologischen Neoplasien: Posaconazol, ein bahnbrechender Fortschritt, neuer Standard oder nur teurer Ersatz für intensive klinische Betreuung? . . . . . 33
- Medikamentöse Raucherentwöhnung: Vareniclin . . . . . 36
- Warnhinweise der FDA zur Verordnung Erythropoese-stimulierender Wirkstoffe bei Tumor- und renaler Anämie . . . . . 38
- Stabile Angina pectoris: Die zusätzliche perkutane koronare Intervention bessert bei Männern nicht die Prognose . . . . . 39
- Neue Studien zur Wirksamkeit von hochdosiertem Dexamethason in der initialen Behandlung der immunthrombozytopenischen Purpura . . . . . 40

Dosisangaben ohne Gewähr!

**Einleitung:** Die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen ist in den letzten 20 Jahren stark gestiegen, weil insbesondere immunsupprimierte Patienten infolge intensiver Chemotherapie oder myeloablativer allogener Stammzell-Transplantation zugenommen haben. Im Unterschied zu den häufigen invasiven Pilzinfektionen nach intensiver Chemotherapie bei akuten Leukämien oder malignen Lymphomen, sind diese bei Patienten mit soliden Tumoren selten. Die Chemotherapie bei diesen Erkrankungen ist nämlich weniger myelosuppressiv und führt in der Regel nicht zu lang anhaltenden Neutropenien (> 10 Tage), einem entscheidenden Risikofaktor für invasive Pilzinfektionen (10-12). Weitere wichtige Risikofaktoren für invasive, häufig lebensbedrohlich verlaufende Pilzinfektionen sind heute: die allogene oder autologe Stammzell-Transplantation, eine längere Therapie mit Glukokortikosteroiden, anhaltende Immunsuppression, GVHD und begleitende Virusinfektionen (13).

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