

11 Zusammenfassung

Voriconazol, ein neuartiges Triazol-Antimykotikum, zeigt in vitro und in vivo ein breites antimyzetisches Wirkspektrum, das Schimmelpilze und Hefen umfasst, u. a. *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Scedosporium* spp. und *Fusarium* spp. Seine Wirkung beruht auf der Hemmung der Lanosterol-14 α -Demethylase, einem in der Ergosterol-Biosynthese der Pilze essenziellen Enzym. Voriconazol ist in intravenösen und oralen Darreichungsformen (Tabletten und Saft) erhältlich. Seine orale Bioverfügbarkeit liegt bei 96 %.

Aufgrund der hohen Wirksamkeit gegen *Aspergillus* spp. hat Voriconazol in der Therapie der invasiven Aspergillosen einen entscheidenden Fortschritt gebracht. Die Ergebnisse der weltweit größten prospektiven Studie zur Therapie invasiver Aspergillosen zeigten, dass Voriconazol deutlich (und statistisch signifikant) besser wirksam ist als der bisherige Standard Amphotericin B. Daher ist Voriconazol heute das Mittel der Wahl bei dieser Indikation. Da Voriconazol im Gegensatz zu anderen *Aspergillus*-wirksamen Antimykotika gut wirksame Konzentrationen auch in Liquor und Hirngewebe erreicht, werden erheblich höhere Ansprech- und Überlebensraten erzielt als bisher. Damit eröffnet Voriconazol erstmals eine Erfolg versprechende Therapieoption bei zerebralen *Aspergillus*-Infektionen.

Die gute Wirksamkeit gegen *Scedosporium* und *Fusarium* spp. ermöglicht eine effektive Behandlung dieser in den letzten Jahren zunehmend häufigeren Mykosen. Voriconazol wird auch bei selteneren Pilzinfektionen wie Phaeohyphomykosen oder *Penicillium*-Mykosen mit Erfolg angewendet.

Voriconazol zeigt hervorragende Wirksamkeit gegen *Candida* spp. einschließlich Fluconazol-resistenter Isolate und *C. non-albicans*-Spezies wie *Candida krusei*. Eine kürzlich vorgestellte große randomisierte Studie zur Thera-

pie von Candidämien mit Voriconazol vs. Amphotericin B gefolgt von Fluconazol ergab, dass Voriconazol mindestens gleich wirksam ist wie die heute vielfach übliche Standardtherapie. Auch das Intervall bis zur ersten negativen Blutkultur (Median: 2 Tage) lässt auf eine dem Amphotericin B mindestens ebenbürtige antimyketische Wirksamkeit schließen.

Voriconazol wurde in einer großen randomisierten Studie zur empirischen Therapie bei neutropenischem Fieber mit Amphotericin B verglichen. Die Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des summarischen Endpunktes, der aus verschiedenen Wirksamkeits- und Verträglichkeitskriterien zusammengesetzt ist. Das Nichtunterlegenheitskriterium wurde zwar knapp verfehlt, dies ist jedoch vor dem Hintergrund der fehlenden Verblindung und einem inhärenten Bias gegen die neue Substanz zu sehen. Hinsichtlich der antimykotischen Wirksamkeit ist außerdem zu bemerken, dass die Häufigkeit klinisch bedeutsamer Durchbruchmykosen in der Voriconazol-Gruppe merklich geringer war als unter Amphotericin B. Voriconazol war zudem besser verträglich als die Vergleichssubstanz. Diese Ergebnisse veranlassten die „Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie/Onkologie“ (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Voriconazol als antimykotische Therapie der ersten Wahl bei neutropenischem Fieber unklarer Genese zu empfehlen (Link et al. 2003).

Voriconazol wird überwiegend hepatisch metabolisiert. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz wird die Halbierung der Erhaltungsdosis empfohlen. Bei Niereninsuffizienz sollte Voriconazol vorzugsweise oral verabreicht werden. Nur wenige der insgesamt gut untersuchten Interaktionen sind für die klinische Anwendung relevant.

Voriconazol zeigt ein günstiges Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil, das insgesamt dem von Fluconazol vergleichbar ist. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören azoltypische, meist geringfügige, reversible Transaminasenanstiege sowie transiente und uneingeschränkt reversible Sehstörungen und Hautausschläge.

In Deutschland ist Voriconazol derzeit zur Behandlung der folgenden Mykosen zugelassen:

- invasive Aspergillosen
- Candidämien bei nichtneutropenischen Patienten
- schwere invasive, Fluconazol-resistente Candida-Infektionen
- schwere Infektionen mit *Fusarium* spp. und *Scedosporium* spp.

Damit ist Voriconazol das systemische Antimykotikum mit dem breitesten Spektrum explizit zugelassener Indikationen in der Primärtherapie.