6 Klinische Wirksamkeit und Indikationen

Posaconazol wurde im Oktober 2005 in der Europäischen Union als neues Azol-Antimykotikum nach umfangreichen Studien für folgende Indikationen zugelassen:

- invasive Aspergillose bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Amphotericin B oder Itraconazol bzw. bei Unverträglichkeit dieser Arzneimittel;
- Fusariose bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Amphotericin B bzw. bei Unverträglichkeit von Amphotericin B;
- Chromoblastomykose und Myzetom bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Itraconazol bzw. bei Unverträglichkeit von Itraconazol;
- Kokzidioidomykose bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol bzw. bei Unverträglichkeit dieser Arzneimittel;
- oropharyngeale Candidose: als Therapie der ersten Wahl bei Patienten, die eine schwere Erkrankung haben oder immunsupprimiert sind und bei denen ein schwaches Ansprechen auf eine topische Therapie erwartet wird.

Therapieresistenz ist dabei definiert als Progression der Infektion oder Ausbleiben einer Besserung nach mindestens sieben Tagen unter einer wirksamen antimykotischen Therapie in adäquater Dosierung.

Darüber hinaus ist Posaconazol zur Prophylaxe invasiver Mykosen bei folgenden Patientengruppen angezeigt:

- Patienten, die eine Remissions-induzierende Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom (MDS) erhalten, die erwartungsgemäß zu einer längerfristigen Neutropenie führt, und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Mykosen besteht;

Aus: Posaconazol • Schäfer-Korting/Schaeffer-Kurepkat/Korting
Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Kurfürstendamm 57, 10707 Berlin
www.abw-verlag.de

- Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT), die eine Hochdosis-Immunsuppressions-Therapie bei einer Graft-versus-Host-Disease erhalten und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung invasiver Mykosen besteht.

6.1 Oropharyngeale Candidose

Oropharyngeale Candidosen treten insbesondere bei HIV-Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen im Blut auf. Sie gelten bei einer HIV-Infektion als die häufigste opportunistische Infektion. Auch hämatoonkologische Systemerkrankungen mit vorübergehender oder dauerhafter Neutropenie sind prädisponierende Faktoren für eine oropharyngeale Candidose.

Die initiale Behandlung, vor allem bei nur vorübergehender Schwächung des Immunsystems, erfolgt in der Regel topisch mit Polyenen (Nystatin, Amphotericin B) oder Azolen (u. a. Miconazol). Ist eine systemische Gabe notwendig, kommen Fluconazol und Itraconazol zur Anwendung. Refraktäre Infektionen kommen jedoch immer wieder vor. Mitunter sind langfristige Therapien notwendig.

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit von Posaconazol bei oropharyngealer Candidose überprüft.

In einer multizentrischen, randomisierten, gegenüber dem Auswerter verblindeten Studie wurden bei 329 HIV-infizierten Patienten mit gesicherter oropharyngealer Candidose die Wirksamkeit und Sicherheit von Posaconazol und Fluconazol verglichen (Vazquez et al. 2006). Die Patienten erhielten dabei an Tag 1 entweder 200 mg Posaconazol oder Fluconazol, gefolgt von 100 mg täglich einer der beiden Substanzen für 13 Tage.

Ein klinischer Erfolg am Ende der Behandlung konnte für Posaconazol in 91,7 % und für Fluconazol in 92,5 % der Fälle registriert werden, eine mykologische Eradikation zu Therapieende erfolgte bei beiden Substanzen in 68 % der Fälle. Damit konnte die Nicht-Unterlegenheit von Posaconazol gezeigt werden. Vier Wochen nach Therapieende

Aus: Posaconazol • Schäfer-Korting/Schaeffer-Kurepkat/Korting
Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Kurfürstendamm 57, 10707 Berlin
www.abw-verlag.de

lag die mykologische Eradikationsrate (≤ 20 CFU/ml) für Posaconazol mit 35,6 % signifikant höher als für Fluconazol (24,2 %). Beide Substanzen waren im Allgemeinen gut verträglich, unerwünschte Wirkungen traten in beiden Behandlungsgruppen mit etwa vergleichbarer Häufigkeit auf.

In einer nicht vergleichenden Studie wurde die Wirksamkeit von Posaconazol bei HIV-Patienten mit Azol-refraktärer oropharyngealer oder ösophagealer Candidose geprüft (Skiest et al. 2007). Eingeschlossen in die Studie waren 176 Patienten, die nach erfolgloser Therapie mit oralem Fluconazol oder Itraconazol nun Posaconazol in einer Dosierung von entweder 2 × 400 mg/d an Tag 1–3, gefolgt von 1 × 400 mg/d für 25 Tage (Regime A) oder 2 × 400 mg/d für 28 Tage (Regime B) erhielten. Bei 75 % der Patienten konnte am Ende der Behandlung ein klinisches Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden, wobei es zwischen den beiden Dosierungsregimes keine Unterschiede gab.

Bei einem Teil (n = 60) der erfolgreich behandelten Patienten, bei denen jedoch weiterhin eine Candida-Besiedlung nachgewiesen werden konnte, wurde – komplettiert um 40 Posaconazol-naive Patienten – eine dreimonatige Langzeittherapie mit 2 × täglich 400 mg Posaconazol angeschlossen und auf Wirksamkeit und Sicherheit überprüft. Nach drei Monaten konnte bei 85,6 % der Patienten eine klinische Heilung oder Besserung bei insgesamt guter Verträglichkeit festgestellt werden (Vazquez et al. 2007).

Posaconazol ist, auch in der Langzeitbehandlung, eine wirksame und allgemein gut verträgliche Option in der Therapie oropharyngealer Candidosen, insbesondere bei Azol-refraktären Infektionen.

6.2 Invasive Aspergillose

Die Inzidenz invasiver Aspergillosen nimmt weltweit drastisch zu (Clark und Hajjeh 2002; Baddley und Moser 2004). Gefährdet sind vor allem immunsupprimierte Patienten, d. h. Organtransplantatempfänger, Empfänger allogener

Aus: Posaconazol • Schäfer-Korting/Schaeffer-Kurepkat/Korting
Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Kurfürstendamm 57, 10707 Berlin
www.abw-verlag.de

Stammzelltransplantate, Patienten mit hochdosierter Chemotherapie sowie HIV-Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen. Die vorherrschende Spezies ist Aspergillus fumigatus. Darüber hinaus lassen sich A. flavus, A. niger und der häufig Amphotericin-B-resistente A. terreus isolieren.

Mit der Einführung von Voriconazol als Mittel der ersten Wahl sowie den Lipidformulierungen von Amphotericin und der Entwicklung von Caspofungin wurden in der Primär- und in der Salvage-Therapie invasiver Aspergillosen in den letzten Jahren gute Fortschritte gemacht (Walsh et al. 1998; Herbrecht et al. 2002; Maertens et al. 2004; Maschmeyer et al. 2007). Dennoch bleiben Morbidität und Letalität hoch und erfordern die weitere Entwicklung sicherer und wirksamer Antimykotika (Upton et al. 2007).

Die Zulassung von Posaconazol zur Salvage-Therapie invasiver Aspergillosen basiert in erster Linie auf den Daten einer offenen multizentrischen Studie, bei der die klinischen Ergebnisse mit denen einer externen Kontrollgruppe anhand retrospektiver Daten verglichen wurden (Walsh et al. 2007). Hiernach stellt Posaconazol eine wirksame Alternative in der Salvage-Therapie invasiver Aspergillosen dar.

Eingeschlossen in die von 1999–2001 international durchgeführte Studie waren Patienten mit nach Kriterien der European Organization for Research and Treatment of Cancer – Mycosis Study Group (EORTC-MSG) gesicherter Aspergillose, die auf eine vorangegangene siebentägige antimykotische Behandlung – vorrangig mit Amphotericin B – nicht angesprochen oder Unverträglichkeiten gezeigt hatten.

Die Studienpatienten erhielten 800 mg Posaconazol pro Tag auf mehrere Gaben verteilt. Die Behandlungsdauer betrug maximal 372 Tage.

Die Kontrollgruppe wurde nach gleichen Einschlusskriterien anhand von Krankenakten rekrutiert und in der Regel zeitgleich und am gleichen Studienzentrum mit anderen zur Verfügung stehenden Therapieregimen behandelt. Die Studienergebnisse wurden verblindet und von einem externen Komitee ausgewertet.

Aus: Posaconazol • Schäfer-Korting/Schaeffer-Kurepkat/Korting
Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Kurfürstendamm 57, 10707 Berlin
www.abw-verlag.de

193 Patienten wurden in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen (107 unter Posaconazol, 86 als Kontrollgruppe). Die Auswertung ergab, dass unter Posaconazol (42 %) eine komplette oder partielle Remission der invasiven Aspergillose signifikant häufiger erzielt wurde als in der externen Kontrollgruppe (26 %). Eine Subgruppenanalyse ergab, dass die Ansprechraten je nach Lokalisation unterschiedlich waren und bei pulmonaler Aspergillose 39 %, bei extrapulmonaler Aspergillose 53 %, bei disseminierter Aspergillose 44 % und bei zerebraler Aspergillose 50 % betrugen. Eine Betrachtung der Ansprechraten der einzelnen Aspergillus-Spezies ergab insbesondere für die Nicht-fumigatus-Stämme im Vergleich zur Kontrollgruppe bessere Ergebnisse (Tab. 4).

Auch die Raten für das Überleben nach 30 Tagen sowie nach Therapieende waren unter Posaconazol statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Posaconazol 74 % und 38 % vs. Kontrollgruppe 49 % und 22 %; Abb. 6).

Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde Posaconazol zur Salvage-Therapie invasiver Aspergillosen zugelassen.

Tabelle 4. Erfolgreiches Ansprechen nach Therapieende, aufgeschlüsselt nach Aspergillus-Spezies (aus: Walsh et al. 2007)

Aspergillus-Spezies	**Posaconazol-Gruppe (n = 107)**	**Kontrollgruppe (n = 86)**
A. fumigatus	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
A. flavus	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
A. terreus	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
A. niger	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)
A. ochraceus	1/2 (50 %)	0/0
A. ustus	1/1 (100 %)	0/0
A. nidulans	2/2 (100 %)	0/0
A. versicolor	0/1 (0)	0/0
A. glaucus	0/0	0/1 (0)
nicht identifizierte Aspergillus-Spezies	3/9 (33 %)	0/4 (0)

Aus: Posaconazol • Schäfer-Korting/Schaeffer-Kurepkat/Korting
Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Kurfürstendamm 57, 10707 Berlin
www.abw-verlag.de

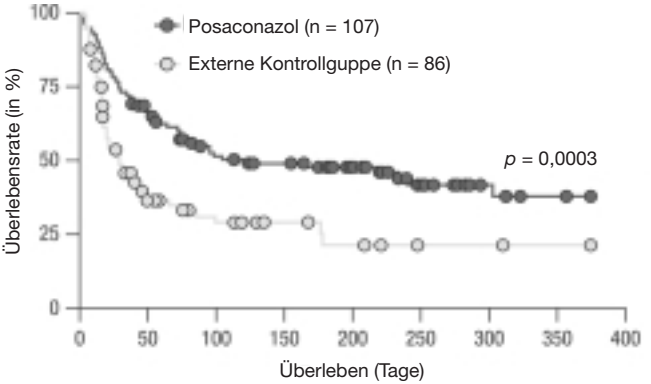

Abbildung 6. Überlebensraten der Posaconazol-Gruppe im Vergleich zur externen Kontrollgruppe bei invasiver Aspergillose (aus: Noxafil-Produktmonographie nach Walsh et al. 2007)

6.3 Invasive Fusariose

Nach Aspergillus spp. gehören Fusarien zu den häufigsten Erregern invasiver Schimmelpilzinfektionen mit hohen Letalitätsraten, insbesondere bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder Empfängern von Stammzelltransplantaten (Boutati und Anaissie 1997; Girmenia et al. 2000; Nucci et al. 2004). Die Therapie mit Amphotericin B selbst sowie seinen Lipidformulierungen ist nach wie vor unbefriedigend, Resistenz gegenüber Voriconazol stellt ein klinisch ebenfalls bedeutendes Problem dar.

In einer retrospektiven Analyse dreier offener klinischer Studien an insgesamt 21 Patienten mit refraktärer Fusariose konnte für Posaconazol eine gute Wirksamkeit nachgewiesen werden (Raad et al. 2006).

Eingeschlossen in die Analyse waren Patienten, die bei gesicherter oder wahrscheinlicher Fusariose auf die Standardtherapie nach siebentägiger Gabe nicht angesprochen oder diese nicht vertragen hatten. 76 % der Patienten hatten

Aus: Posaconazol • Schäfer-Korting/Schaeffer-Kurepkat/Korting
Copyright © ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Kurfürstendamm 57, 10707 Berlin
www.abw-verlag.de