

Amphotericin B und Posaconazol in der Therapie von Pilzinfektionen

Zusammenfassung

Aufgrund eines hohen Verbrauchs von Antimykotika zur Behandlung der inzwischen epidemisch auftretenden Mucormykosen in Südostasien im Rahmen der COVID-19-Pandemie kann es auch in Deutschland zu einem Lieferengpass bei parenteralem Amphotericin B und parenteralem Posaconazol kommen. Die folgenden Empfehlungen zu Indikationen und ggf. Alternativen beziehen sich auf diese Präparationen. Bei immunsupprimierten Patient*innen stellen invasive Pilzkrankungen bzw. Mykosen („invasive fungal diseases“ = IFD) eine wichtige Komplikation dar, die mit hoher Morbidität und Letalität verbunden ist. Ursachen können sowohl die Grundkrankheit als auch immunsuppressive oder antineoplastische Therapien sein. Wenn immer möglich sollte die Therapie zielgerichtet nach entsprechender Diagnostik erfolgen. Die Evidenz für die im folgenden aufgeführten Indikationen und Alternativen wurde vor allem bei Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren generiert [1, 2, 3]. Die Empfehlungen sind auf andere Situationen übertragbar.

Amphotericin B

Amphotericin B steht auf der WHO Model List of Essential Medicines. Bei der parenteralen Gabe wird liposomales Amphotericin B (LAMB) aufgrund der besseren Verträglichkeit gegenüber anderen Präparationen eingesetzt, dies ist in Deutschland zugelassen. Amphotericin B in Kombination mit Flucytosin ist das Arzneimittel der ersten Wahl bei der Kryptokokken-Meningoenzephalitis, Alternativen sind weniger wirksam. Amphotericin B ist auch Arzneimittel der ersten Wahl bei der empirischen antimykotischen Therapie bei antibiotikarefraktärem Fieber in der Neutropenie (FUO) sowie bei invasiver Aspergillose, Candidose/Candidämie, Mucormykose oder anderen invasive Mykosen (Fusariose, Trichosporonose, Scedosporiose) - hier stehen gleich wirksame Alternativen zur Verfügung. Dies trifft auch für pädiatrische Patienten zu, da es für Kinder aller Altersstufen zugelassen ist [4].

Posaconazol

Eingesetzt wird in der Regel orales Posaconazol. Die parenterale Form wird nur bei Patient*innen eingesetzt, bei denen eine orale Applikation nicht möglich ist und bei denen keine alternativen Antimykotika zur Verfügung stehen. Für die intravenöse Therapie steht mit Isavuconazol eine Alternative zur Verfügung. Obwohl Posaconazol für Kinder und Jugendliche <18 Jahren bisher nicht zugelassen ist, liegen für Posaconazol im pädiatrischen Bereich gute Daten zur Dosierung, Effektivität und Sicherheit vor. Da dies für Isavuconazol nicht der Fall ist, stellt Posaconazol eine wichtige Substanz bei Kindern dar.

Fazit

Ein Lieferengpass von liposomalem Amphotericin B ist versorgungskritisch und kann nicht in allen Indikationen durch gleich wirksame und gleich gut verträgliche Antimykotika ersetzt werden. Posaconazol wird nur selten in der parenteralen Präparation eingesetzt. Hier stehen Alternativen zur Verfügung.

Hintergrund

Indien hat über das Frühwarn- und Informationssystem der EU (EWRS) eine Unterstützung in Form von Injektionen/Infusionen von Posaconazol sowie liposomalen und konventionellem Amphotericin B erbeten. Hintergrund ist ein erhöhter Bedarf an diesen Antimykotika zur Behandlung von sekundären Pilzinfektionen bei schweren Verläufen von COVID-19, insbesondere von Mucormykosen. Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat die Fachkreise am 10. Juni 2021 über einen daraus möglicherweise entstehenden Versorgungsengpass in Deutschland informiert. Das BfArM stuft einen Engpass bei Amphotericin B als versorgungskritisch ein.

Gleichzeitig wurden die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften über den Beirat Liefer- und Versorgungsengpässe gebeten, die aktuellen Indikationen von Amphotericin B und von parenteralem Posaconazol einschl. der therapeutischen Alternativen zu beschreiben.

Indikationen

Amphotericin B

Eingesetzt wird in der Regel liposomales Amphotericin B aufgrund der guten Verträglichkeit und der breiten Datenbasis. Es hat die anderen, mit hohen Nebenwirkungsraten belasteten Präparationen Amphotericin B Desoxycholat, Amphotericin B Colloidal Dispersion (ABCD) und Amphotericin B lipid complex (ABLC) weitestgehend ersetzt.

Amphotericin B ist das Arzneimittel der ersten Wahl in dieser Indikation:

- Kryptokokken-Meningoenzephalitis, in Kombination mit Flucytosin

Amphotericin B ist eines von mehreren Arzneimitteln der ersten Wahl in diesen Indikationen (zu den Alternativen siehe Tabelle 1):

- empirische antimykotische Therapie bei antibiotikarefraktärem Fieber in der Neutropenie (FUO)
- invasive Aspergillose
- invasive Candidose / Candidämie
- invasive Mucormykose
- andere invasive Mykosen (Fusariose, Trichosporonose, Scedosporiose)

Posaconazol

Eingesetzt wird in der Regel orales Posaconazol. Die parenterale Form wird nur bei Patient*innen eingesetzt, bei denen eine orale Applikation nicht möglich ist. Für die intravenöse Therapie steht mit Isavuconazol eine Alternative zur Verfügung.

Posaconazol ist das Arzneimittel der ersten Wahl in diesen Indikationen:

- Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Patient*innen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom (MDS) in der Induktionstherapie oder

- Prophylaxe bei Empfänger*innen einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, die eine Hochdosis-Immunsuppressionstherapie bei einer Graft-versus-Host-Disease erhalten.

Posaconazol ist eines von mehreren Arzneimitteln der ersten Wahl in diesen Indikationen (zu den Alternativen siehe Tabelle 1):

- invasive Mucormykose

Posaconazol ist eines von mehreren Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie invasiver Pilzinfektionen bei Nicht-Wirksamkeit oder Unverträglichkeit anderer Antimykotika.

Alternativen

Therapeutische Alternativen für Amphotericin B und Posaconazol in der Therapie invasiver Mykosen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Antimykotische Therapie, wenn Amphotericin B und parenterales Posaconazol nicht zur Verfügung stehen

Medikament	Dosis	Grad/Evidenz [*]	Indikation	Kommentar
Anidulafungin	Loading 200mg d1 i.v., ab Tag 2 100mg/d iv.	AI	Candidose / Candidämie	Erstlinientherapie Therapie bis 14 Tage ab Negativierung der Blutkulturen
		BI	Aspergillose	Nur in Kombination mit Voriconazol
Caspofungin	Loading 70mg/d d1 i.v., ab Tag 2 50mg/d iv.	AI	FUO	Dosis an Gewicht, Leberfunktion anpassen Therapie bei FUO sollte bis zu 72 Stunden nach Rückgang der Neutropenie (ANC ≥500) fortgesetzt werden
		AI	Candidose / Candidämie	Erstlinientherapie Therapie bis 14 Tage nach letzter neg. Blutkultur
		BII	Aspergillose	Zweitlinientherapie
Fluconazol	Loading 800mg/d d1 i.v., ab Tag 2 400mg/d iv.	CI	Candidose / Candidämie	Zweitlinientherapie (bei immunsupprimierten Patienten bei Nachweis eines Fluconazol-sensiblen Isolates)
Flucytosin (5-FC)	4x25mg/kg KG/d i.v.	CII	ZNS-Kryptokokkose	NIE Monotherapie!

				<p>Primärtherapie immer AmB/L-AmB + 5-FC</p> <p>Ev. 5-FC In Kombination mit Fluconazol</p> <p>Tal- und Spitzenspiegelmessungen zwingend</p> <p>Hämato-/Nephrotoxizität</p>
Itraconazol	Loading d1+2 2x200mg i.v., ab d3 1x200mg i.v.	CIII	Aspergillose	<p>Erst-/Zweitlinientherapie</p> <p>Primär Behandlung von chronischen bzw. endemischen Mykosen (u.a. chron. pulmonale Aspergillose)</p>
Micafungin	100mg/d i.v.	AI	Candidose / Candidämie	<p>Erstlinientherapie</p> <p>Therapie bis 14 Tage nach letzter neg. Blutkultur</p>
		CII	Aspergillose	Zweitlinientherapie
Voriconazol	Loading d1 2x6 mg/kg/d iv, ab d 2 2x4mg/kg/d iv. (ev. 2x300mg p.o.), Therapeutisches Drug-Monitoring empfohlen	AI	Aspergillose	<p>Erstlinientherapie</p> <p>Dosis an Gewicht anpassen (>/<40kg)</p> <p>Dosis bei Kindern beachten!</p> <p>Arzneimittelinteraktionen (CYP3A4)</p> <p>Bei Niereninsuffizienz nur oral</p>
		CI	Candidose / Candidämie	Zweitlinientherapie
		BII	ZNS-Kryptokokkose	Erstlinientherapie (s. 5-FC)
		BII	Fusariose	
		BIII	Trichosporonose	Therapie nach MHK-Wert
		CIII	Scedosporiose	Erstlinientherapie, Kombination mit Terbinafin (oral) möglich bei <i>L. prolificans</i>
Isavuconazol	Loading d1+2 3x200mg/d i.v., ab d3 1x200mg/d i.v. /p.o.	AI	Aspergillose	<p>Erstlinientherapie</p> <p>Arzneimittelinteraktionen (CYP3A4)</p>
		BII	Mucormykose	Erstlinientherapie
		AII	Mucormykose	Zweitlinientherapie

*Grad/Evidenz AI entspricht der Standarderstlinientherapie (Therapiestandard)

A – starke Empfehlung, B – moderate Empfehlung, C – schwache Empfehlung;

I - - Ergebnisse aus ≥ 1 gut geplanten, randomisierten klinischen Studie, II - Ergebnisse aus ≥ 1 gut geplanten klinischen Studie, ohne Randomisation; aus Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien (möglichst aus > 1 Zentrum); dramatische Ergebnisse aus nicht - kontrollierten Studien; III - basierend auf Meinungen angesehener Expert*innen, auf klinischer Erfahrung, auf deskriptiven Fallstudien oder auf Berichten von Gruppen von Expert*innen

Referenzen

1. Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M: Invasive Pilzinfektionen – Therapie, Oktober 2020; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/invasive-pilzinfektionen-therapie/@@guideline/html/index.html>
2. Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M et al.: Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients—Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Mycoses 63:653-682, 2020. DOI:10.1111/myc.13082
3. Ruhnke M, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, Hamprecht A, Heinz W, et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). Mycoses 61:796-813, 2018. DOI:10.1111/myc.12838
4. Groll AH, Pana D, Lanternier F et al. on behalf of the 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. Lancet Oncology March 31, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Markus Ruhnke (DGHO - AGIHO, Helios Klinikum Aue, Klinik für Hämatologie/Onkologie und Palliativmedizin) in Kooperation mit Prof. Dr. Oliver A. Cornely (DGHO – AGIHO, Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Lehrstuhl Translationale Forschung, Zentrum für Klinische Studien), Prof. Dr. Andreas Groll (GPOH, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie), Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher (GPOH, Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt), Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal (DGHO – AGIHO, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Intern. Onkologie), Prof. Dr. Bernd Salzberger (DGI, Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Infektologie), und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin) erarbeitet.