Medikamente zur Therapie von invasiven Pilzinfektionen

Médicaments pour le traitement des infections à champignons invasives

Alexander Imhof[b], Markus Schneemann[a], Andreas Schaffner[a]

[a] Departement Innere Medizin, Medizinische Klinik B und Klinische Mykologie
[b] Abteilung für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich

Quintessenz

- Durch den Fortschritt der Medizin haben Pilzinfektionen in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Insbesondere invasive Schimmelpilzinfektionen sind schwierig zu behandeln und haben eine hohe Morbidität und Mortalität.
- In den letzten 10 Jahren wurden mehrere neue Medikamente zur Therapie von Pilzinfektionen eingeführt, insbesondere neue Azole mit breiterer antifungaler Wirksamkeit und Echinocandine, eine neue Medikamentenklasse.
- Amphotericin B ist im Moment immer noch der Goldstandard zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen. Die neueren Medikamente sind weniger toxisch und könnten das Amphotericin B in einigen Indikationen als Therapie der ersten Wahl verdrängen; dies allerdings zu einem erheblich höheren Preis.

Quintessence

- *Grâce aux progrès de la médecine, les infections fongiques ont très nettement diminué ces dernières années. Les infections invasives à moisissures surtout sont difficiles à traiter et grevées d'une morbidité et d'une mortalité élevées.*
- *Plusieurs médicaments destinés au traitement des infections à champignons ont été introduits ces 10 dernières années, dont surtout de nouveaux azolés à spectre d'efficacité antifongique plus large, et l'échinocandine, une nouvelle classe de médicaments.*
- *L'amphotéricine B est pour le moment encore le goldstandard du traitement des infections fongiques invasives. Les tout nouveaux médicaments sont moins toxiques et pourraient remplacer l'amphotéricine B comme traitement de première intention dans quelques indications; mais ceci à un prix très nettement supérieur.*

Traduction Dr G.-A. Berger

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 155 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 156 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Der Fortschritt in der Medizin und die Verlängerung der Lebenserwartung führen dazu, dass immer mehr Menschen an akuten oder chronischen Immunstörungen erkranken (Krebs und seine Therapien, Transplantationen) und intensiv behandelt werden müssen. Durch den Gebrauch von Breitspektrum-Antibiotika lassen sich heute schwere bakterielle Infekte gut behandeln. Es kommt dabei jedoch häufig zu einer Besiedelung der Körperoberflächen mit Pilzen, die ubiquitär vorhanden sind, und so den Patienten dem Risiko aussetzen, an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken [1]. Durch intensive medizinische Behandlungen und Eingriffe kommt es zur Zerstörung von anatomischen Schranken: Venenkatheter, Therapie-induzierte Mukositis, virale Infektionen, Graft-versus-Host-Erkrankung oder Operationen ermöglichen den Pilzen, einen normalerweise sterilen Ort zu erreichen und zu kolonisieren. Nach der Phase der Besiedlung benötigen die opportunistischen Pilze zur erfolgreichen Infektion eine Störung der Abwehrkräfte des Körpers. Diese Immunsuppression betrifft bei invasiven Candidosen insbesondere eine Schwächung der T-Lymphozyten. Zur Entwicklung invasiver Aspergillosen braucht es eine Deaktivierung der Makrophagen sowie eine Verminderung der Granulozytenzahl. Die Mechanismen der Immunsuppression wurden in der Maus zuerst von Schaffner und Braude aufgeklärt [2].

Eine zentrale Rolle spielen Infektionen durch Hefepilze, wie *Candida spp.* und Schimmelpilze wie *Aspergillus fumigatus*. Die Mortalität invasiver Pilzinfektionen ist hoch. Dies kann zum einen mit der zeitaufwendigen Diagnostik und somit spät einsetzenden Therapie zusammenhängen. Auf der anderen Seite waren sicherlich bis vor kurzer Zeit die Therapiemöglichkeiten auf nur wenige Medikamente mit zum Teil schweren Nebenwirkungen beschränkt. Die Entwicklung von neuen antifungalen Medikamenten wurde erst intensiviert, als mit Einsetzen der AIDS-Pandemie in den 80er Jahren schwere Pilzinfektionen, v.a. mit *Candida spp.*, häufiger wurden.

In der Schweiz sind aktuell 9 Medikamente zur Therapie von invasiven Pilzinfektionen zugelassen (Tab. 1). Sie gehören zu 4 Medikamentenklassen: Polyene, Pyrimidine, Azole und Echinocandine.

Medikamente

Polyene

Wirkungsmechanismus: Amphotericin B bindet an Sterole, vorzugsweise an das Sterol der Pilzzellwand, das Ergosterol. Die Bindung ans Ergosterol zerstört die zelluläre Integrität; es kommt zum Ausstrom von Kalium, Magnesium und intrazellulären Metaboliten, was schliesslich zum Zelltod führt.

Entwicklung der Polyene: Das erste Polyen, welches zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen entwickelt wurde, war Nystatin, das jedoch wegen der Toxizität lange Zeit nur topisch eingesetzt wurde. Kürzlich wurde eine liposomale Form entwickelt, die sich in Phase-III-Studien befindet. 1955 wurde das Amphotericin B erstmalig aus *Streptomyces nodosus* isoliert. Seit 1959 ist Amphotericin B, gebunden an Deoxycholat (Fungizone®) auf dem Markt. Seither ist Amphotericin B die Behandlung der ersten Wahl bei schweren invasiven Pilzinfektionen. Das Wirkungsspektrum umfasst alle klinisch relevanten Keime, mit Ausnahme von *Trichosporon beigelii, Aspergillus terreus, Pseudallescheria boydii, Malassezia furfur* und *Fusarium* spp. [1, 3].

Die Gabe von Amphotericin B kann schon während der Infusion zu Fieber, Schüttelfrost und Myalgien führen, welche häufig eine Behandlung mit Paracetamol oder Pethidin nötig macht. Amphotericin B führt dosisabhängig zu Nephrotoxizität im Sinne von Azotämie und veränderter Tubulusfunktion (distaler Tubulus) mit defekter Azidifikation und dem Verlust von Kalium und Magnesium. Tierstudien zeigten, dass Amphotericin B die glomeruläre Filtrationsrate durch

Tabelle 1. Zugelassene Medikamente zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen.

Klasse	Wirkstoff	Präparatname	Form	Tagespreis* i.v.	Tagespreis* p.o.
Polyene	Amphotericin-B-Deoxycholat	Fungizone (Bristol-Myers Sqibb)	i.v.	123.34	–
	Amphotericin-B-Lipid-Komplex	Abelcet (Elan Biopharmaceuticals)	i.v.	820.75	–
	Amphotericin B liposomal	AmBisome (Fresenius)	i.v.	1277.22	–
Pyrimidine	Flucytosine	Ancotil (ICN)	i.v.	398.41	**
Azole	Ketoconazol	Nizoral (Janssen Pharmaceutica)	p.o.	–	9.20
	Fluconazol	Diflucan (Pfizer)	i.v. p.o.	128.84	19.21–32.20
	Itraconazol	Sporanox (Janssen Pharmaceutica)	i.v. p.o.	Tag 1+2: 503.50 ab 3. Tag: 251.75	25.84
	Voriconazol	Vfend (Pfizer)	i.v. p.o.	626.97	1. Tag: 252.56 ab 2. Tag: 126.28
Echinocandin	Caspofungin	Cancidas (MSD)	i.v. p.o.	1. Tag: 1020.43 ab 2. Tag: 802.25	

* Tagespreis (inkl. MWSt.) in Schweizer Franken für einen Patienten mit 70 kg.
** In der Schweiz nicht erhältlich.

einen Anstieg der renalen vaskulären Resistenz beeinträchtigt. Die Nephrotoxizität kann durch gute Hydrierung stark vermindert werden. In der Praxis ist es wichtig, das Kalium, Natrium, Magnesium und eventuell Bicarbonat grosszügig zu ersetzen.

Zur Verringerung der Nebenwirkungen wurden lipidhaltige (Amphotec®, Abelcet®) und liposomale (Ambisome®) Amphotericin-B-Formen entwickelt. Amphotec ist in der Schweiz nicht zugelassen. Der grösste Nachteil dieses Medikamentes ist das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen, verglichen mit den anderen lipidhaltigen oder liposomalen Amphotericin-B-Formen [1]. Das Abelcet und insbesondere das Ambisome zeigen deutlich weniger Nebenwirkungen als das konventionelle Amphotericin-B-Deoxycholat. Aufgrund der raschen Speicherung von Abelcet und Ambisome in Leber und Milz sind aber deutlich höhere Dosierungen nötig. Bei Ambisome muss die Dosis im Minimum um den Faktor 4 erhöht werden. Da Liposomen nicht direkt an der antifungalen Wirkung von Amphotericin B beteiligt ist, kann die geringere Nephrotoxizität am ehesten rein pharmakokinetisch durch langsames Freisetzen des Wirkstoffes aus den Liposomen erklärt werden. Deshalb haben wir das gleiche pharmakokinetische Prinzip mit dem konventionellen Amphotericin-B-Deoxycholat als 24-Stunden-Dauer-Infusion studiert und seit 2001 an unserer Klinik als Standardtherapie bei Verdacht auf invasive Aspergillose eingeführt (Tab. 2) [4]. Das Auftreten der infusionsbedingten und der nephrotoxischen Nebenwirkungen ist dadurch gleich tief wie bei den um einiges teureren lipidhaltigen und liposomalen Amphotericin-B-Formen [5–7]. Durch den rigorosen Verzicht auf liposomale Amphotericin-B-Präparate und den Einsatz des konventionellen Amphotericin-B-Deoxycholates als 24-Stunden-Infusion konnten wir jedes Jahr mehrere Fr. 100 000 an Medikamentenkosten für das Universitätsspital Zürich einsparen.

Tabelle 2. Durchführung der kontinuierlichen Gabe von Amphotericin-B-Deoxycholat über 24 h zur Therapie von invasiven Pilzinfektionen [7].

a) *Kontinuierliche Amphotericin-B-Deoxycholat-Therapie mit einer Dosierung von 0,7–1,0 mg/kg/24 h*
- 0,7–1,0 mg/kg Amphotericin-B-Deoxycholat (Fungizone®) in 500 mL Glucose 5%.
- Infusion muss über einen separaten peripher-venösen Zugang oder ein separates Lumen eines mehrlumigen zentral-venösen Katheters verabreicht werden.
- Zum Zwecke einer guten Hydrierung wird zusätzlich 1000 mL NaCl 0,9%/24 h verabreicht.
- Eine spezielle Prämedikation (Opiate, Steroide, Paracetamol) erfolgt nicht.
- Kontrolle der Elektrolyte und Kreatinin täglich.
- Der Serum-Kaliumwert wird durch parenterale Substitution >3,5 mmol/L gehalten (Zielwert: 4,0 mmol/L).
- Eine metabolische Azidose wird durch Na-Bicarbonat-Substitution korrigiert, falls Serum-Bicarbonat <18,0 mmol/L beträgt (Zielwert: 20,0 mmol/L).

b) *Kontinuierliche Amphotericin-B-Deoxycholat-Therapie mit einer Dosierung von 1,5–1,75 mg/kg/24 h*
- Start mit 1,0 mg/kg von Amphotericin-B-Deoxycholat (Fungizone®) in 500 mL Glucose 5%.
- Infusion muss über einen separaten peripher-venösen Zugang oder ein *separates Lumen eines mehrlumigen zentral-venösen Katheters* verabreicht werden.
- Zum Zwecke einer guten Hydrierung wird zusätzlich 1000 mL NaCl 0,9%/24 h verabreicht.
- Eine spezielle Prämedikation (Opiate, Steroide, Paracetamol) erfolgt *nicht.*
- Kontrolle der Elektrolyte und Kreatinin täglich.
- Der Serum-Kaliumwert wird durch entsprechende Substitution >3,5 mmol/L gehalten (Zielwert: 4,0 mmol/L).
- Eine metabolische Azidose wird durch Na-Bicarbonat-Substitution korrigiert, falls Serum-Bicarbonat <18,0 mmol/L beträgt (Zielwert: 20,0 mmol/L).
- Bei stabiler Nierenfunktion (definiert als Serum-Kreatininanstieg <10 mmol/L bzw. Serum-Kreatininabfall) wird *am 3. Therapietag* die bestehende Fungizone®-Dosis um 10 mg/24 h gesteigert. Bei weiterhin stabiler Nierenfunktion werden Dosissteigerungen um jeweils 10 mg alle 24 h vorgenommen, bis die Zieldosierung erreicht ist.
- Bei sich verschlechternder Nierenfunktion (definiert als Serum-Kreatininanstieg >10 mmol/L) wird eine zusätzliche Hydrierung mit 500 mL (Misch 2:1) Infusion durchgeführt. Eine Steigerung der Fungizone-Dosis erfolgt erst bei während 48 h stabiler Nierenfunktion. Eine Reduktion der Fungizone-Dosis um 10 mg/24 h ist bei Serum-Kreatininanstieg von >50 mmol/L über den Ausgangswert vorgesehen.

Azole

Wirkungsmechanismus: Die Azole werden unterteilt in Imidazole (z.B. Ketoconazol) und Triazole (z.B. Voriconazol). Alle Azole blockieren die Ergosterolsynthese durch Inhibition des Cytochrom-P450-Enzyms Lanosterol 14-a-demethylase. Das Fehlen von Ergosterol in der Zellmembran und die Akkumulation von 14-a-methylitierten Ergosterol Vorläufer führen zur Hemmung des Zellwachstums und Replikation.

Unglücklicherweise sind die Azole zu wenig selektiv und inhibieren ebenfalls Cytochrom-P450-Enzyme beim Menschen. Die Triazole (Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol) haben aber eine deutlich höhere Affinität zu den Pilz-Cytochrom-P450-Enzymen. So werden die menschlichen Enzyme weniger stark inhibiert als bei den älteren Azolderivaten [8].

Entwicklung der Azole: Das erste Azol-Medikament (Benzimidazol) mit antifungaler Wirkung wurde bereits 1944 von Woolley beschrieben. Aber erst 1958 mit der Einführung der topischen Anwendung von Chlormidazol wurde die Entwicklung von weiteren Medikamenten dieser Klasse interessant. In den 60er Jahren wurden 3 weitere topische Azole auf den Markt gebracht, nämlich Clotrimazol (Canesten®), Miconazol (Daktarin®) und Econazol (Pevaryl®).

Clotrimazol zeigte eine gute In-vitro-Aktivität gegen Dermatophyten, Hefepilze und Schimmelpilze. Wegen schwerer Nebenwirkungen und nicht voraussagbarer Pharmakokinetik nach oraler Einnahme wird Clotrimazol nur zur topischen Therapie von Dermatophyten und nichtinvasiven Candida-Infektionen verwendet.

Miconazol ist ein Phenethyl-Imidazol, welches in den 70er Jahren als erstes Azol auch intravenös gegeben werden konnte. Es hemmt wie alle Azole die Ergosterolsynthese, aber in hohen Dosen wirkt Miconazol auch direkt toxisch auf die Pilz-Zellmembran. Systemische Candida-Infektionen, *Pseudallescheria-boydii*-Infektionen

und einige Fälle von Kryptokokkenmeningitis wurden erfolgreich mit intravenösem Miconazol behandelt. Wegen der Toxizität des gebrauchten Trägers für die intravenöse Gabe wird aber auch dieses Imidazol-Derivat heute ausschliesslich topisch angewendet.

In den frühen 80er Jahren wurde Ketoconazol (Nizoral®) für den systemischen Gebrauch entwickelt. Für nahezu 10 Jahre war es das einzige Medikament, welches als orale Form zur Pilztherapie erhältlich war. Bis zur Einführung der Triazole war Ketoconazol das Mittel der Wahl zur Therapie von chronischer mukokutaner Candidiasis und eine effektive Alternative zu Amphotericin B zur Therapie von dimorphen Pilzen. Nach Absetzen der Therapie kam es jedoch häufig zu Rezidiven.

Die Einnahme von Ketoconazol ist mit dosisabhängigen (vor allem gastrointestinalen) Nebenwirkungen vergesellschaftet. Es sind auch tödliche durch Ketoconazol induzierte Leberschäden beschrieben worden. Wenn Ketoconazol in einer Dosierung von mehr als 400 mg pro Tag gegeben wird, kann die Synthese von Testosteron und Kortisol gehemmt werden. Wegen schlechter Wirksamkeit gegen Schimmelpilze und dem Nebenwirkungsprofil von Ketoconazol kam es zur Weiterentwicklung der Azole. Die Triazole zeigen ein breiteres Wirkungsspektrum und niedrigere Toxizität im Vergleich zu den Imidazolen [3, 8].

Fluconazol (Diflucan®) ist in den frühen 90er Jahren in der Schweiz auf den Markt gekommen. Im Vergleich zu Ketoconazol ist Fluconazol gut wasserlöslich und kann gut intravenös verabreicht werden. Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 90% ausgezeichnet und ist nicht abhängig vom pH im Magen. Fluconazol dringt auch sehr gut in den Liquorraum ein, mit Konzentrationen von nahezu 80% der Serumkonzentration. Die Halbwertzeit erlaubt eine täglich einmalige Gabe von Fluconazol. Im Gegensatz zu Ketoconazol wird Fluconazol mehrheitlich über die Niere ausgeschieden. Die Therapie mit Fluconazol ist nebenwirkungsarm. Trotz Gaben bis 1600 mg pro Tag interferiert Fluconazol nicht mit der Synthese von Testosteron oder Kortisol.

Fluconazol ist zugelassen und immer noch das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von mukokutaner und systemischer Candidiasis. Fluconazol hat eine gute Aktivität gegen Kryptokokken und *Coccidiodes sp.*, zeigt aber keine signifikante Wirksamkeit gegen Schimmelpilze.

Itraconazol (Sporanox®) ist lipophiler als Fluconazol. Verglichen mit Ketoconazol ist Itraconazol weniger toxisch und hat ein breites Wirkspektrum gegen *Candida spp., Aspergillus spp., Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Sporothrix schenckii* und einige Phaeohyphomyzeten. Wegen der unberechenbaren Absorption des Itraconazols in Kapseln und der daraus resultierenden tiefen Serumkonzentration (<500 ng/mL) kam es häufig zu Therapieversagen. So wird eine Therapie mit Itraconazol-Kapseln nicht empfohlen bei Mucositis oder gleichzeitiger Einnahme von Antazida. Die Bioverfügbarkeit verbesserte sich, als Itraconazol in flüssiger Form angeboten werden konnte. Itraconazol wird dabei durch Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in Lösung gehalten. Durch die Formulierung als Sirup steigert sich die orale Bioverfügbarkeit von Itraconazol auf 60%. Seit kurzem ist auch eine intravenöse Form erhältlich, mit welcher die «steady-state»-Plasmakonzentration innerhalb von 2–3 Tagen erreicht wird; bei der oralen Form benötigt man dafür 1–2 Wochen.

Voriconazol (Vfend®) ist strukturell sehr nahe mit Fluconazol verwandt. Es besitzt ein breiteres antifungales Wirkspektrum. Voriconazol hat eine gute Aktivität gegen *Aspergillus spp., Candida spp., C. neoformans*, dimorphe Pilze, *Fusarium spp., Penicillium spp., Scedosporium spp., Acremonium spp. und Trichosporon spp.* Es fehlt jedoch weiterhin eine Aktivität gegen Zygomyceten. Voriconazol ist in vitro um ein vielfaches potenter gegen *Candida spp.* als Fluconazol oder Itraconazol. Wenn aber die In-vitro-Resistenzprüfung für *Aspergillus spp.* und *Candida spp.* eine sehr hohe minimale Hemmkonzentration (MHK) für Itraconazol oder Fluconazol ergab, war sie ebenfalls für Voriconazol erhöht.

Voriconazol ist als intravenöse und orale Form erhältlich. Die Pharmakokinetik ist sehr komplex. Tierversuche ergaben eine gute Penetration in den Liquor cerebrospinalis und ins ZNS (Tab. 3).

Klinische Studien konnten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Voriconazol bestätigen. Es darf heute als echte Alternative zu Amphotericin B bei invasiven Aspergillosen betrachtet werden. Nebenwirkungen betreffen Störungen des Visus, die zum Abbruch der Therapie führen können. Auch sind schwere Leberschäden, mit zum Teil tödlichem Ausgang, beschrieben. Ein wichtiger Nachteil gegenüber dem Amphotericin B ist die Unwirksamkeit von Voriconazol gegen Zygomyceten.

Posaconazol, ein hydroxyliertes Itraconazol-Analog, besitzt ein sehr breites Wirkungsspektrum gegen opportunistische Pilzinfektionen, Dermatophyten und auch Zygomyzeten. In vitro hat Posaconazol eine tiefe MHK gegen *Aspergillus spp.* und *Candida spp.* Wie Voriconazol hat Posaconazol in Tierversuchen eine vergleichbare Wirksamkeit wie Amphotericin B.

Ravuconazol ist das dritte Triazol der zweiten Generation. Es hat eine breitere antifungale Wirkung als Fluconazol oder Itraconazol gegen *Candida krusei* und *Cryptococcus neoformans*. In vitro hat Ravuconazol keine Wirkung gegen *Fusarium spp.* und *Pseudallerischia boydii*.

Posaconazol und Ravuconazol befinden sich im Moment in Phase-II- und Phase-III-Studien und

Tabelle 3. Die wichtigsten Charakteristika der antifungalen Medikamente [1, 3, 8, 9, 22].

	Amphotericin-B-Deoxycholat	Amphotericin-B-Deoxycholat (24 h)	Amphotericin-B-Lipid-Komplex	Liposomales Amphotericin B	Flucytosin	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Caspofungin
Erreger										
C. albicans	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
C. krusei	++	++	++	++	++	–	–	+	+	++
C. glabrata	+	+	+	+	++	+/–	+	+	+	++
C. lusitaniae	+/–	+/–	+/–	+/–	++	++	++	++	++	++
Aspergillus fumigatus	++	++	++	++	+	–	++	++	++	++
Aspergillus terreus	–	–	–	–	+	–	++	++	++	++
Cryptococcus neoformans	++	++	++	++	++	++	++	++	++	–
Fusarium sp.	+	+	+	+		–	++	++	+	–
Scedosporum apiospermum / P. boydii	–	–	–	–	–	–	+	+	+	–
Zygomyceten	+	+	+	+	–	–	–	–	++	–
Nebenwirkungen										
Frequenz	70–90%	15–30%	20–40%	15–30%	30–50%	10–15%	10–15%	10-20%	10–20%	10–15%
Schüttelfrost	+++	+	+	+	–	–	–	Fieber	–	–
Gastrointestinal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–
Hepatisch	+	+	++	++	++	–	–	+	–	–
Renal	+++	++	++	++	+	–	–	–	–	–
Andere					myelotoxisch		kardial	visuell		
Pharmakokinetik										
Loading Dose	nein	nein	nein	nein	nein	nein	200 mg alle 12 h (4×)	6 mg/kg alle 12 h (1×)	nein	70 mg
Dosierung i.v. (mg/kg)	0,5–1,5 mg/kg in 1–6 h	0,5–1,75 mg/kg in 24 h	5 mg/kg in 1–2 h	3–6 mg/kg in 0,5–1 h	100 mg/kg alle 6 h	6–10 mg/kg	200 mg alle 24 h	4 mg/kg 12 h	–	50 mg
Dosierung p.o.	–	–	–	–	–	100–400 mg	200 mg	200–800 mg	400 mg	–
Halbwertszeit (Stunden)	15–24	?	24	174	3–6	24–30	19–22	6–9	25–31	9–11
Elimination	renal (langsam)	renal (langsam)	?	?	renal	hepatisch	hepatisch	hepatisch	hepatisch	hepatisch
Proteinbindung	95%	95%	90%	90%	niedrig	10%	99%	60%	90%	97%
ZNS Penetration	<10%	<10%	<10%	<10%	>75%	80%	<10%	90%	<10%	10%
Dosisanpassung										
Kreatinin-Clearance 50–90 mL/min	0,5–1,5 mg/kg in 1–6 h	0.5–1,75 mg/kg in 24 h	5 mg/kg in 1–2 h	3–6 mg/kg in 0,5–1 h	100 mg/kg alle 12 h	200–400 mg	200 mg	200–800 mg	N/A	50 mg
Kreatinin-Clearance 10–49 mL/min	0,5–1,5 mg/kg in 1–6 h	0,5–1,75 mg/kg in 24 h	5 mg/kg in 1–2 h	3–6 mg/kg in 0,5–1 h	100 mg/kg alle 12–24 h	100–200 mg	200 mg (nicht i.v.)	nicht i.v.	N/A	50 mg
Kreatinin-Clearance <10 mL/min)	–	–	5 mg/kg alle 48 h	3–6 mg/kg alle 48h	100 mg/kg alle 24 h	100–200 mg	200 mg (nicht i.v.)	nicht i.v.	N/A	50 mg
Hämodialyse	–	–	–	–	100 mg/kg	100–200 mg	200 mg (nicht i.v.)	–	N/A	50 mg
Hämofiltration	0,5–1,5 mg/kg in 1–6 h	0,5–1,75 mg/kg in 24 h	5 mg/kg in 1–2 h	3–6 mg/kg in 0,5–1 h	100 mg/kg alle 12–24 h	200–400 mg	200 mg (nicht i.v.)	200–800 mg	N/A	50 mg
Leichte Leberinsuffizienz	0,5–1,5 mg/kg in 1–6 h	0,5–1,75 mg/kg in 24 h	?	?	100 mg/kg alle 12 h	200–400 mg	200 mg	100–400 mg	N/A	35 mg/24 h
Schwere Leberinsuffizienz	–	–	–	–	100 mg/kg alle 12 h	200–400 mg	N/A	N/A	N/A	N/A

sollen spätestens in fünf Jahren auf dem Schweizer Markt erhältlich sein.

Allylamine

Der einzige Vertreter dieser Gruppe auf dem Markt ist das Terbinafin (Lamisil®). Es hemmt ebenfalls die Ergosterolsynthese, und zwar über die Inhibition der Squalen Epoxidase.
Terbinafin ist als orale oder topische Form erhältlich und zeigt ein ausgesprochen gutes Wirkungsspektrum gegen Dermatophyten. In vitro hat das Terbinafin auch eine signifikante gute Wirkung gegen *Candida spp., Aspergillus spp., Sporothrix schenckii, Penicillium marneffei, Malassezia furfur* und *Cryptococcus neoformans*.
Die Therapie mit Terbinafin ist generell nebenwirkungsarm, es können jedoch schwere Leberfunktionsstörungen und Agranulozytosen auftreten.

Antimetabolite

Flucytosin (5-FC, Ancotil®) wird von der Zelle durch die Zytosin-Permease in die Zelle transportiert und durch die Zytosin-Deaminase zu 5-Fluorouracil (FU) umgewandelt. 5-FC ist pilzspezifisch. DNA- und Proteinsynthese des Pilzes werden durch Metaboliten des 5-FC gehemmt.
5-FC ist aktiv gegen Candida *spp., Cryptococcus neoformans* und *Aspergillus spp*. Unter der Therapie mit 5-FC kann es zur Knochenmarkdepression kommen. Da die Ausscheidung vor allem renal geschieht, kann es unter der Kombinationstherapie Amphotericin B/5-FC bei Amphotericin B induzierter Niereninsuffizienz zur Akkumulation von 5-FC kommen, was erhöhte Toxizität bewirken kann.

Echinocandine

Echinocandine sind semisynthetische Lipopeptide, welche die Glucansynthase hemmen. Dieses Enzym ist verantwortlich für die Bildung von Beta-1-3-Glucan, einem Hauptbestandteil der meisten pathogenen Pilze. Der Verlust von Beta-1-3-Glucan führt zu einer Instabilität der Zellwand des Pilzes, was zum Verlust der Zellintegrität führen kann.
Cilofungin war das erste Echinocandin, welches Phase-II-Studien erreichte. Die Entwicklung musste aber wegen Toxizität der Trägersubstanz eingestellt werden. Caspofungin (Cancidas®) ist das erste Medikament dieser neuen Klasse, welches auf den Markt kam. Es ist wasserlöslich und hat eine niedrige orale Bioverfügbarkeit. Micafungin und Anidulafungin sind zwei weitere Echinocandine, die sich noch in Phase-II- und Phase-III-Studien befinden und in zwei bis fünf Jahren auf den Markt kommen sollten. Die Pharmakokinetik für alle 3 Echinocandine ist in Tabelle 3 zusammengefasst.
Alle Echinocandine sind fungizid gegenüber *Candida spp*. Ferner können auch invasive Infektionen mit *Aspergillus spp.* behandelt werden. Echinocandine haben keine Wirkung gegen *Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Fusarium spp., Sporothrix schenckii*, und Zygomyzeten.

Resistenzentwicklung

Die klinische Resistenz einer Infektion ist definiert als Persistenz oder Fortschreiten einer Infektion unter der Therapie. Eine klinische erfolgreiche Therapie ist nicht unbedingt nur auf die In-vitro-Empfindlichkeit des Keimes zurückzuführen. Insbesondere bei Pilzinfektionen spielen Wirtsfaktoren eine entscheidende Rolle [9, 10].
Amphotericin B: In den letzten Jahren haben weltweit die invasiven Infekte durch Amphotericin-B-resistente Keime zugenommen. Als Ursache für eine Resistenz auf Amphotericin B wird eine Veränderung oder Verminderung von Ergosterol angenommen. So lässt sich auch der in vitro und in vivo beschriebene Antagonismus von Azolen und Amphotericin B erklären. Beide Medikamente wirken über die Ergosterolsynthese und berauben sich sozusagen gegenseitig ihres Angriffspunktes in der Pilzzelle.
Azole: Bis Anfang der 90er Jahren war eine Azolresistenz nicht bekannt. Aber mit der Zunahme der Fluconazol-Verschreibungen kam es vor allem bei Patienten mit einer HIV-Infektion in bis zu 20% der Fälle zur Entwicklung einer Fluconazolresistenz, abhängig von der Therapiedauer, Dosis, der Therapiefrequenz und der CD4-Zellzahl. Glücklicherweise kam es mit der Einführung einer wirksamen antiretroviralen Therapie zu einem Rückgang der Candida-Infektionen und deren Therapie mit Fluconazol, was zu einer Abnahme der Resistenzentwicklung führte. Eine kürzlich publizierte Studie über Candidämien in der Schweiz ergab, dass 98% der isolierten *C. albicans* und 80% der Non-albicans-Candida-Stämme empfindlich auf Fluconazol waren [11].
Molekulare Resistenz gegenüber Azolen: Resistenz kann durch die Veränderung des Zielenzyms, der Lanosterol-14-a-Demethylase, entweder durch Überexpression oder Punktmutation des kodierenden Gens *(ERG11)* entstehen. Ein weiterer wichtiger Grund für eine Resistenz ist der erhöhte Transport des Azoles aus der Zelle. Der Mechanismus wird vermittelt durch 2 Typen von «multidrug efflux»-Transporter, den «major facilitators» (kodiert durch die MDR-Gene) und der ATP-bindenden Kassette-Familie (ABC-Transporter, codiert durch CDR-Gene). Wird das CDR-Gen upreguliert, wird die Pilzzelle gegen alle Azole resistent, wobei es bei einer Upregulierung von MDR nur zu einer Resistenz gegenüber Fluconazol kommt. Die aus HIV-Patienten isolierten Fluconazol-resistenten *C. glabrata* und *C. dubliensis* zeigten diese Upregulation von «multidrug efflux»-Transporter-Genen (CgCDR1, CdCDR1, und CdMDR1). Die primäre Fluconazol-Resistenz von *C. krusei* ist auf eine verminderte

Hemmung der Aktivität der Lanosterol-14-a-Demethylase durch Fluconazol zurückzuführen. Die neueren Triazole wie Voriconazol und Posaconazol haben eine bessere Wirkung gegen *C. krusei* [12].

5-Flucytosin: Wenn 5-FC als alleinige Therapie gegeben wird, kommt es häufig und schnell zur Resistenzentwicklung durch Mutationen der Zytosin-Permease oder der Zytosin-Deaminase. Deshalb ist 5-FC nur in Kombination mit Amphotericin B zugelassen, zum Bespiel bei zerebraler Kryptokokkose [1].

Echinocandine: Eine Resistenzentwicklung gegen Caspofungin ist bis jetzt nicht beschrieben worden. In vitro konnte allerdings gezeigt werden, dass Mutationen des Zielenzyms zu einer über 10fachen Erhöhung der MHK führen kann [9].

Therapie der Pilzinfektionen

Infektionen durch Aspergillus Spezies:

Aspergillus ist ein saprophytischer Schimmelpilz, der auf der ganzen Welt vorkommt. Krankheiten durch Aspergillus werden am häufigsten durch *Aspergillus fumigatus* verursacht, gefolgt von *Aspergillus flavus*. Andere pathogene Aspergillen, die gelegentlich eine invasive Infektion bewirken, sind *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. versicolor*, *A. ustus*. Alle anderen Spezies verursachen nur sehr selten eine Infektion beim Menschen.

Die Häufigkeit und Wichtigkeit der Infektion durch Aspergillen nehmen in industrialisierten Ländern zu, wahrscheinlich als Folge der Zunahme chemotherapierter, immunsupprimierter und transplantierter Patienten [13, 14].

Invasive Aspergillose, pulmonal: An einer invasiven Aspergillose erkranken Patienten mit schwerer Neutropenie (<500/uL), Neutrophilen- oder Makrophagendysfunktion, nach zytotoxischer Behandlung oder Steroidtherapie (länger als zwei bis drei Wochen, Minimum: Prednison 20 mg/Tag), Knochenmark- oder Organtransplantationen und mit kongenitaler oder erworbener Immunschwäche. Die Lungen werden am häufigsten befallen, aber auch Sinusitiden werden gelegentlich beschrieben. Die ZNS-Infektion ist der häufigste Ort einer Sekundärinfektion.

Diagnose: Falldefinitionen für klinische Studien wurden in einem Konsensus der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) und dem US-amerikanischen National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycosis study group zusammengestellt. Eine definitive Diagnose braucht einen histopathologischen, mit Aspergillen zu vereinbarenden Befund und eine Kultur mit Aspergillus spp. Blut, Liquor cerebrospinalis und Knochenmark enthalten sehr selten Aspergillen.

Eine positive Kultur von *Aspergillus spp.* aus dem Respirationstrakt ist häufig eine Besiedelung in immunokompetenten Patienten (Kolonisation) und noch kein Beweis für eine Infektion. Hingegen ist der «positive predictive value» der Kultur für eine invasive Aspergillusinfektion kann bei Patienten mit Leukämien oder nach Knochenmarktransplantation bis zu 80 bis 90% betragen. Radiologisch sind keilförmige Verschattungen oder Kavernen typisch. Im CT findet sich ein «halo sign» und später das «crescent sign». Obwohl diese Zeichen im CT nicht pathognomonisch für einen invasiven pulmonalen Pilzinfekt sind, führen sie mit der Klinik des Patienten (hauptsächlich Fieber, seltener Husten) zur Diagnose. Kultur oder Aspergillus-Antigen-Bestimmung aus der broncheoalveolären Lavage hat eine gute Spezifität und einen genügenden «positive predictive value» bei immunkompromittierten Patienten [13, 14].

Weil Aspergillen ubiquitär vorkommen, ist eine definitive Diagnose nicht einfach. Der Nachweis des Aspergillus-Antigens Galactomannan kann ein gutes Hilfsmittel zur Diagnosestellung sein. Für Patienten nach Knochenmarktransplantation zeigt der kommerziell erhältliche Galactomannan-Test (Platelia, Biorad, Redmont, WA, USA) ermutigende Resultate, wenn er als regelmässiges Screening aus dem Serum angewendet wird, so dass eine präemptive Therapie eingeleitet werden kann. Jedoch versagt der Test häufiger bei Patienten nach Organtransplantation eine invasive Aspergillose zu erkennen. Es sind aktuell Studien im Gange, welche die Wertigkeit des Platelia-Tests aus anderen Körperflüssigkeiten, wie z.B. Urin, untersuchen.

Zusätzlich wurden an verschiedenen Zentren PCR-Assays zum Nachweis von Aspergillen oder anderen Pilzen entwickelt. Der Vorteil ist, dass, je nach Assay, nahezu alle Pilze nachgewiesen werden können.

Therapie: Der Kliniker ist häufig mit einem symptomatischen Patienten konfrontiert, bei dem keine sichere Diagnose einer invasiven Aspergillose gestellt werden kann, so dass er gezwungen ist, eine möglichst breite empirische Therapie zu beginnen.

Wegen seines breiten Wirkungsspektrums ist Amphotericin B immer noch das Mittel der Wahl bei Patienten mit Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion. Wegen der hohen Toxizität des Amphotericin-B-Deoxycholats (Fungizone®) wurde die Infusion auf 24 Stunden ausgedehnt (Tab. 2). So konnte die Toxizität auf das Niveau der wesentlich teueren lipidhaltigen oder liposomalen Formen des Amphotericin B gesenkt werden. Die empfohlene Dosis von Amphotericin-B-Deoxycholat (Fungizone®) zur Therapie von invasiven Aspergillosen ist 1–1,5 mg Fungizone/kg Körpergewicht bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Amphotericin-B-Unverträglichkeit oder gesicherter Diagnose einer invasiven Aspergillose ist eine Therapie mit Voriconazol indiziert [15] (mit einer Dosis von 6 mg/kg i.v. als «loading

dose» 2mal im Abstand von 12 Stunden; anschliessend kann die Dosis auf 1 mg/kg 12 stündlich i.v. reduziert werden). Das perorale Regime umfasst 2 Dosen 400 mg 12stündlich, gefolgt von 200 mg 12stündlich (Tab. 3) [14].
Als Alternative haben wir mit Itraconazol in einer Dosierung von 200 mg 12stündlich i.v. 4mal als «loading dose», gefolgt von 200 mg 1 3/24 Stunden gute Erfahrungen gemacht [16].

Mucormykosen und Entomophthoramykosen
Die Klasse der Zygomyzeten ist in 2 Ordnungen unterteilt, Mucorales und Entomophtorales. Diese 2 Ordnungen verursachen ganz verschiedene Krankheitsbilder. Die Genera der Mucorales (Rhizopus, Mucor, Rhizomucor, Absidia, Cunninghamella, Apophysomyces und Saksenaea) verursachen angioinvasive Infektionen. Diese sog. Mucormykosen präsentieren sich klinisch als rhino-orbito-zerebrale, pulmonale, disseminierte, kutane oder gastrointestinale Infektionen. Die Mortalität kann abhängig von der Grundkrankheit des Patienten nahezu 100% betragen. Gefährdet für Mucormykosen sind Patienten, die immunsupprimiert sind, an einem Diabetes mellitus leiden, Steroide einnehmen oder wegen Eisenüberladung mit Deferroxamin behandelt werden. Bei Immunkompetenten ist eine Mucormykose sehr selten und tritt dann meistens nach Trauma auf. Genera der Entomophthorales verursachen chronische subkutane Infektionen. Diese Infektionen treten vor allem in tropischen und subtropischen Ländern auf und werden durch Basidiobolus spp. und Conidiobolus spp. verursacht [17].
Die Behandlung der Grundkrankheit ist essentiell für die erfolgreiche Behandlung einer Infektion mit Zygomyceten. Diabetiker (77%) scheinen ein besseres Outcome zu haben als Nicht-Diabetiker (34%) bei rhinozerebraler Mucormykose. Aktuell ist hoch dosiertes Amphotericin B das Mittel der Wahl zur Behandlung von Mucormykosen, in Kombination mit chirurgischem Débridement. Neue In-vitro-Studien und Fallbeschreibungen ergaben, dass Posaconazol ebenfalls eine gute Wirkung haben kann.
Miconazol, Cotrimazol, Ketoconazol, Itraconazol, Amphotericin B und chirurgisches Débridement wurden zur Behandlung von Conidiobolus spp. und Basidiobolus spp. mit wechselndem Erfolg eingesetzt. Beim Auftreten einer Infektion mit Entomophthoramykosen kann eine Resistenzprüfung der Pilze hilfreich sein.

Infektionen durch Candida spp.
Candida spp. ist der häufigste Erreger von Pilzinfektionen. Das Spektrum reicht von oberflächlicher mukokutaner (Soor) bis zu invasiver lebensbedrohender Infektion [18].
Die Therapie der mukosalen Candidiasis besteht vor allem aus oralen Azolderivaten (Fluconazol, Voriconazol oder Itraconazol) oder oralen Polyenen (Nystatin oder Amphotericin B). Eine erstmalige oberflächliche Candidiasis ist mit einer Einmaldosis Fluconazol (150 mg) per os gut und meist erfolgreich zu behandeln. Bei persistierender Symptomatik nach 3 Tagen ist eine Gabe von 400 mg Fluconazol als Einmaldosis zu empfehlen. Als Alternative kann ein Mundsoor mit Nystatin (Mycostatin®) in einer Dosierung von 1–5 ml (100 000 IU/ml) 4 3/Tag für 7–14 Tage behandelt werden.
Bei Fluconazol-refraktärer oraler Candidiasis, speziell bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion, kann eine Therapie mit Itraconazol-Sirup in einer hohen Dosis von mehr als 200 mg/Tag eine Besserung in 2/3 der Fälle herbeiführen. Intravenöse Therapien mit Caspofungin und Amphotericin B sind auch wirksam und sind bei Patienten mit therapierefraktärer Candidiasis indiziert.
Nichthämatogene primäre Hautinfektionen entstehen meistens im Zusammenhang mit Intertrigo bei adipösen Patienten und Diabetikern. Topische Azole wie Clotrimazol oder Miconazol sind hier gut wirksam. Gleichwichtig sind pflegerische Massnahmen.
Vaginale Candidiasis kann in eine komplizierte und unkomplizierte Form klassifiziert werden. Von einer komplizierten Form spricht man bei einer schweren Infektion und/oder rezidivierenden Infekten, bei einer Infektion mit Non-albicans-Candida, und wenn es sich um eine immunkompromitierte Patientin handelt.
Bei einer unkomplizierten Form ist eine Therapie mit einer Einmaldosis von 150 mg Fluconazol ausreichend. Als Alternative können auch topische Azole, wie Clotrimazol, Miconazol, Toconazol oder Terconazol, für 3–7 Tage eingesetzt werden.
Bei einer komplizierten Form ist die Therapiedauer mindestens 7 Tage und richtet sich nach der Klinik der Patientin. Eine rezidivierende vaginale Candidiasis ist meistens durch Azol-sensible Stämme verursacht. Wenn die Grundkrankheit der Patientin (z.B. unkontrollierter Diabetes mellitus) behandelt ist, kann nach einer antifungalen Therapie von 14 Tagen, eine 6monatige Erhaltungstherapie mit Fluconazol (150 mg/Woche) angeschlossen werden.
Die Anzahl der Candidämien hat in den letzten Jahren in den USA zugenommen, ist aber in der Schweiz nahezu konstant geblieben. Bei Candidämien und hämatogen disseminierter Candida-Infektion, sind, wenn immer möglich, alle zentralvenös gelegten Katheter zu entfernen, da als Infektionsquelle am ehesten der Katheter in Frage kommt. Eine Evidenz für dieses Vorgehen ist am besten für nicht neutropene Patienten dokumentiert. Bei neutropenen Patienten spielt der Darm als mögliche Quelle einer disseminierten Candida-Infektion eine grössere Rolle als Infektionsquelle wie der zentralvenöse Katheter. Als medikamentöse Therapie wird eine Behandlung

mit Fluconazol in einer Dosierung von ≥6 mg/kg, Amphotericin B Deoxycholat 0,7–1,0 mg/kg oder Caspofungin 50 mg (nach einer Ladedosis von 70 mg) empfohlen. Die Therapie sollte bis 14 Tage nach erfolgter letzter Blutkultur weitergeführt werden. Das Amphotericin-B-Deoxycholat und Caspofungin können im Verlauf zur Vervollständigung der Therapie problemlos durch Fluconazol ersetzt werden. Breakthrough Candidämien sind Anzeichen einer intravaskulären oder Fremdkörperinfektion. Ferner ist auch mit einer Resistenz gegenüber des antifungalen Medikamentes zu rechnen. Die Therapie sollte dann auf eine andere Medikamentenklasse gewechselt und eine Resistenzprüfung durchgeführt werden.

Endokarditis mit Candida benötigt einen chirurgischen Ersatz der Klappe und eine anschliessende Therapie mit Amphotericin-B-Deoxycholat in einer möglichst hohen Dosierung für mindestens 6 Wochen nach dem Klappenersatz. Erfolgreiche Therapien sind auch mit Fluconazol beschrieben worden, jedoch sind die Erfahrungen nicht so gross wie mit Amphotericin B.

Jeder Patient mit einer Candidämie sollte einem Ophthalmologen zum Ausschluss oder Nachweis einer Endophthalmitis vorgestellt werden.

Die klinische Signifikanz einer Candidurie ist schwierig einzuschätzen. Eine asymptomatische Candidurie wird selten therapiert. Sie kann aber der einzige Hinweis auf eine invasive Candida-Infektion sein. Eine Candidurie sollte bei symptomatischen Patienten, bei Neutropenikern, bei Patienten nach Nierentransplantation und Patienten, welche vor einer urologischen Operation stehen, behandelt werden. Candidurien sind mit Fluconazol (200 mg/d über 7–14 Tage) oder Amphotericin-B-Deoxycholat (0,3–1,0 mg/Tag für 7 Tage) erfolgreich behandelt worden.

Kombinationstherapie

Mit der Einführung der neuen antifungalen Medikamente mit verschiedenen Wirkungsmechanismen wird eine Kombinationstherapie immer interessanter. In-vitro-Daten zeigen synergistische Wirkungen von Polyenen/Echinocandine, Azole/Echinocandine und Polyene/5-FC. In vitro und im Tiermodel zeigt eine gleichzeitige Gabe von Polyenen und Azolen häufig einen Antagonismus [19].

Die Gabe eines Azoles nach der Therapie mit Amphotericin B (sequentiell) zur Weiterführung der antifungalen Therapie scheint jedoch sicher zu sein. Hingegen kann es bei einer Therapie mit Amphotericin B im Anschluss an eine Therapie mit Azolen theoretisch infolge des Antagonismus dieser beiden Medikamentengruppen zu einem erhöhten Risiko eines Therapieversagens kommen.

Die Kombinationsbehandlung der Meningitis mit C. neoformans mit Amphotericin B und 5-FC ist am besten etabliert [20]. Die Kombinationstherapie einer invasiven Aspergillose mit Amphotericin B mit Caspofungin oder Micafungin zeigte im Tierversuch und in ersten klinischen Studien gute Resultate.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Kombinationstherapien noch wenig dokumentiert sind. Sie sind ausserdem noch sehr teuer und sollten im Moment nur im Rahmen von Studien oder als «Salvage»-Therapie angewendet werden [21].

Korrespondenz:
Dr. med. Alexander Imhof
UniversitätsSpital Zürich
Departement Innere Medizin
Abteilung für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Referenzen

1 Groll AH, Walsh TJ. Antifungal chemotherapy: advances and perspectives. Swiss Med Wkly 2002;132:303–11.
2 Schaffner A, Douglas H, Braude A. Selective protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes in resistance to Aspergillus. J Clin Invest 1982;69:617–31.
3 Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of Candida species infections in critically ill patients. Lancet Infect Dis 2003;3:772–85.
4 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.
5 Speich R, Dutly A, Naef R, Russi EW, Weder W, et al. Tolerability, safety and efficacy of conventional amphotericin B administered by 24-hour infusion to lung transplant recipients. Swiss Med Wkly 2002;132:455–8.
6 Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR, Halter J, Imhof A, et al. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B-deoxycholate as continuous infusion in allogenic stem cell transplantation. Swiss Med Wkly 2002;132:316–20.
7 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.
8 Maertens JA. History of the development of azole derivatives. Clin Microbiol Infect 2004;10(Suppl 1):1–10.
9 Imhof A, Marr KA. Echinocandins. In: Yu VL, ed. Antimicrobial Therapy and Vaccines (Volume II), 2004.
10 Jarvis B, Figgitt DP, Scott LJ. Micafungin. Drugs 2004;64: 969–82; discussion 983–4.
11 Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. Clin Infect Dis 2004;38: 311–20.
12 White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. Clin Microbiol Rev 1998;11:382–402.
13 Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. Infect Dis Clin North Am 2002;16:875–94, vi.
14 Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000;30:696–709.
15 Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347: 408–15.
16 Caillot D. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis. Acta Haematol 2003;109: 111–8.
17 Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoramycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. Clin Microbiol Infect 2004;10(Suppl 1):31–47.
18 Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004;38:161–89.
19 Schaffner A, Bohler A. Amphotericin B refractory aspergillosis after itraconazole: evidence for significant antagonism. Mycoses 1993;36:421–4.
20 Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptoccal meningitis. N Engl J Med 1979;301:126–31.
21 Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:693–715.
22 Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford: Guide to antimicrobial Therapy 2004.