

# Micafungin: Therapie und Prophylaxe von schweren *Candida*-Infektionen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten

M.Steinmaßl

Mit Kommentar von M.Weigand und D.Richter,  
Universitätsklinikum Heidelberg

## ZUSAMMENFASSUNG

Invasive Candidiasis ist bei immunsupprimierten, immunschwachen oder schwer kranken Patienten jeden Alters mit signifikanter Morbidität und Mortalität verbunden. Gefährdet sind insbesondere Menschen mit signifikanten Komorbiditäten, hämatologischen Tumorerkrankungen, Neutropenie, langen Krankenhausaufenthalten sowie in sehr jungem (< 1 Jahr) oder hohem Alter (> 70 Jahre).

Die Häufigkeit invasiver Candidiasis und damit verbundener Mortalität ist in den letzten Jahrzehnten relativ konstant geblieben. Durch die breite Anwendung von insbesondere Fluconazol kam es zu einer Verschiebung der Hauptpathogene von ursächlich primär *C. albicans* zu anderen Spezies wie v.a. *C. glabrata* und *C. parapsilosis*. Des Weiteren wurde eine Zunahme resistenter Pathogene wie v.a. Fluconazol-resistente *C. glabrata*-Isolate beobachtet. Vor diesem Hintergrund ist ein sorgfältiges antimykotisches Stewardship im Management dieser schweren, potenziell lebensbedrohlichen Infektionen von zentraler Bedeutung.

Echinocandine stellen mit ihrem einzigartigen Wirkmechanismus und dem relativ geringen Resistenzpotenzial eine wichtige Antimykotika-Klasse zur Behandlung von invasiven *Candida*-Infektionen dar. Das einmal täglich intravenös zu verabreichende Echinocandin Micafungin ist ein 1,3- $\beta$ -D-Glucan-Synthese-Hemmer und besitzt *in vitro* ein breites Aktivitätsspektrum gegen klinisch relevante *Candida*-Spezies (einschließlich Fluconazol-resistenter *C. glabrata*-Isolate) und ein geringes Potenzial für Resistenzbildung sowie Arzneimittelwechselwirkungen.

## ERGEBNISSE

In großen multinationalen Studien bei erwachsenen und/oder pädiatrischen Patienten mit invasiver Candidiasis erwies sich Micafungin als nichtunterlegen gegenüber intravenösem Caspofungin bzw. liposomalem Amphotericin B (L-AmB). Das Verträglichkeitsprofil war vergleichbar mit jenem von Caspofungin und günstiger als jenes von L-AmB.

In einer randomisierten Doppelblindstudie mit erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit durch hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) bedingte Neutropenie war Micafungin gegenüber Fluconazol in der Prophylaxe von *Candida*-Infektionen überlegen – bei vergleichbarer Verträglichkeit.

Intravenöses Micafungin (Mycamine®) ist in der EU zugelassen auch zur Behandlung von invasiver Candidiasis bei Kindern und Jugendlichen (< 16 Jahre) sowie – als einziges Echinocandin – zur Prophylaxe gegen *Candida*-Infektionen bei Patienten, welche sich einer allogenen HSZT unterziehen oder bei denen eine mindestens zehn Tage andauernde Neutropenie zu erwarten ist. Micafungin kann bereits bei Neugeborenen (einschließlich Frühgeborene) eingesetzt werden.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Aufgrund der guten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten positionieren Leitlinien internationaler Fachgesellschaften Micafungin als eine der Erstlinientherapien oder alternative Option gegenüber anderen antimykotischen Substanzen für das Management von Candidämie und invasiver Candidiasis bei Erwachsenen und Kindern (einschließlich Neugeborener) und als Infektionsprophylaxe bei Patienten, die sich einer HSZT unterziehen.

**Schlüsselwörter:** *Candida*-Infektionen, Candidiasis, Candidämie, Antimykotikum, Echinocandin.

## 1. EINLEITUNG

Invasive Candidiasis ist bei immunsupprimierten, immunschwachen oder schwer kranken Patienten jeden Alters mit signifikanter Morbidität und Mortalität verbunden.<sup>1</sup> Gefährdet sind insbesondere Patienten mit signifikanten Komorbiditäten, hämatologischen Tumorerkrankungen, Neutropenie, langen Krankenhausaufenthalten sowie Menschen in sehr jungem (< 1 Jahr) oder höherem Alter (> 70 Jahre).<sup>2</sup>

Die Häufigkeit invasiver Candidiasis und damit verbundener Mortalität ist in den letzten Jahrzehnten trotz Einführung neuer Breitband-Antimykotika (v.a. Azole und Echinocandine) relativ stabil geblieben. Durch die breite Anwendung von insbesondere Fluconazol kam es zu einer Verschiebung der Hauptpathogene von ursächlich primär *C. albicans* zu anderen Spezies wie v.a. *C. glabrata* und *C. parapsilosis*. Weiter wurde eine Zunahme resistenter Pathogene, v.a. Fluconazol-resistenter *C. glabrata*-Isolate, beobachtet. Vor diesem Hintergrund ist ein sorgfältiges antimykotisches Stewardship im Management dieser schweren, potenziell lebensbedrohlichen Infektionen von zentraler Bedeutung.<sup>2</sup> Die Echinocandine Micafungin, Caspofungin und Anidulafungin stellen mit ihrem einzigartigen Wirkmechanismus und dem relativ niedrigen Resistenzpotenzial eine wichtige Antimykotika-Klasse zur Behandlung von *Candida*-Infektionen dar.<sup>1</sup> Als einziges Echinocandin ist das wasserlösliche, semisynthetische Lipopeptid Micafungin in Europa nicht nur zur Therapie, sondern zusätzlich auch zur Infektionsprophylaxe zugelassen.<sup>3</sup> Darüber hinaus ist es für Kinder jeden Alters einschließlich Neugeborener (Ausnahme: ösophageale Candidiasis erst ab 16 Jahren) indiziert.

Diese Übersichtsarbeit fasst die pharmakologischen Eigenschaften von Micafungin zusammen und stellt seinen klinischen Nutzen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in der Prophylaxe und Therapie von *Candida*-Infektionen dar.

## 2. PHARMAKOKINETIK

Die Pharmakokinetik von Micafungin ist für Patienten aller Altersgruppen breit dokumentiert.

Untersuchungen zum Metabolismus von Micafungin haben gezeigt, dass die Substanz systemisch überwiegend als unverändertes Micafungin zirkuliert. Darüber hinaus wird es – hauptsächlich in der Leber – in elf Komponenten (M1–M11) metabolisiert. Im Plasma nachgewiesen wurden M-1 (Katecholform), M-2 (Methoxyform von M-1) und M-5 (Hydroxylierung an der Seitenkette). Diese Metaboliten sind aber in Bezug auf die Gesamtwirkung von Micafungin zu vernachlässigen.<sup>4</sup> *In vitro* dient Micafungin zwar auch als Substrat von CYP3A, *in vivo* jedoch spielt die Hydroxylierung durch CYP3A eine untergeordnete Rolle in der Verstoffwechslung von Micafungin.<sup>2,3</sup>

Micafungin zeigt eine lineare, Dosis-abhängige Pharmakokinetik bei intravenös verabreichten Einmalgaben von 12,5–200 mg und 3–8 mg/kg Körpergewicht bei Erwachsenen und 0,5–4 mg/kg bei Kindern.<sup>2</sup> Nach mehrfachen Gaben kommt es zu einer linearen Akkumulation mit einer Ratio von etwa 1,5.<sup>4</sup> Nach intravenöser Gabe kommt es rasch zur Vertei-

lung der Substanz im Gewebe und einem Equilibrium zwischen Plasma und Gewebe.<sup>4</sup> Ein Steady-State wird allgemein innerhalb von vier bis fünf Tagen erreicht.<sup>1,2,3</sup>

Micafungin wird im Blut an das Plasmaprotein gebunden (99,8 %), überwiegend an Albumin und alpha-1-Säure-Glykoprotein. Diese Bindung ist in einem Bereich von 10–100 mg/l konzentrationsunabhängig.<sup>4</sup> Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 18 bis 19 Liter nach Erreichen des Steady-State.<sup>2,3</sup>

Micafungin verteilt sich sehr gut im epithelialen Schleim der Lunge (Epithelial Lining Fluid), in Alveolar-Makrophagen, Glaskörper, Peritoneum und Peritonealflüssigkeit bei Aszites. Die Penetration in zerebrovaskuläre und pankreatische Flüssigkeit ist dagegen dosisabhängig gering.<sup>1,5,6</sup>

Bezüglich der Ausscheidungsgeschwindigkeit besitzt Micafungin eine mittlere terminale Halbwertszeit von zirka 10–17 Stunden; das gilt unverändert in einem Dosisbereich bis zu 8 mg/kg nach Einzelgabe und mehrmaliger Verabreichung. Die Gesamtclearance bei erwachsenen Patienten liegt bei 0,15–0,3 ml/min/kg, unabhängig von der Anzahl der Anwendungen.<sup>2,3</sup>

Bei Kindern wurde die mittlere Clearance durch das Körpergewicht beeinflusst. Bei Frühgeborenen mit einem Körpergewicht über 1.000 Gramm (Alter 3–8 Wochen, mittleres Gestationsalter 26,4 Wochen) lag die Eliminationshalbwertszeit bei median acht Stunden und die Clearance erfolgte rascher (ca. 39 ml/h/kg) als bei älteren Kindern und Erwachsenen. Die gewichtsangepassten Mittelwerte waren bei jüngeren Kindern (4 Monate–5 Jahre) um das 1,35-fache und bei Kindern im Alter von 6–11 Jahre um das 1,14-fache erhöht. Die bei älteren Kindern (12–16 Jahre) festgestellten mittleren Clearance-Werte sind mit den Werten bei Erwachsenen vergleichbar. Die mittlere gewichtsangepasste Clearance bei Kindern unter vier Monaten ist ungefähr um das 2,6-fache höher als bei älteren Kindern (12–16 Jahre) und um das 2,3-fache höher als bei Erwachsenen.<sup>2,3</sup>

Bei Prophylaxe und Therapie von invasiver Candidiasis bei Erwachsenen (≥ 16 Jahren) und Kindern zwischen vier Monaten und < 16 Jahren haben sich auf der Grundlage pharmakokinetischer Modelldaten Dosierungen von 1 und 2 mg/kg/Tag bewährt, mit einem Cutoff von 40 kg für gewichtsbasierte Dosierung. Für Kinder unter vier Monaten ist eine Dosierung von 4–10 mg/kg/Tag nötig. Bei vermuteter Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS) sollte aufgrund der dosisabhängigen Penetration von Micafungin in das ZNS eine höhere Dosierung (z.B. 10 mg/kg) verabreicht werden.<sup>3</sup>

Bezüglich der Ausscheidung von Micafungin wurden bei gesunden Probanden nach intravenöser Gabe von 25 mg <sup>14</sup>C-markiertem Micafungin innerhalb von 28 Tagen 11,6 % der Radioaktivität im Harn gemessen und 71,0 % im Stuhl. Das heißt, der Hauptausscheidungsweg läuft also nicht über die Nieren, sondern über den Darm.<sup>2,3,4</sup>

Bei der Anwendung von kontinuierlichen Nierenersatzverfahren wie CVVHD, CVVHF oder CVVHDF wird Micafungin nicht herausgefiltert, sodass auch bei dieser Patientengruppe keine Dosisanpassung erforderlich ist.<sup>41,42,43</sup>

### 3. PHARMAKODYNAMIK

Micafungin hemmt die Synthese von 1,3- $\beta$ -D-Glucan, einem Grundbaustein der Pilzzellwand.<sup>2,3,4</sup> Da dieses Glucan nicht in menschlichen Zellwänden enthalten ist, ist auch mit einer äußerst geringen Toxizität durch den Wirkmechanismus zu rechnen.<sup>4,7</sup> Micafungin wirkt fungizid gegen die meisten *Candida*-Spezies.

Die Empfindlichkeitsschwellen laut EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) gegen *C. albicans*, *C. glabrata* und *C. parapsilosis* sind  $\leq 0,016$ ,  $\leq 0,03$  bzw.  $\leq 0,002$   $\mu\text{g/ml}$ .<sup>3,8</sup> Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für *Candida tropicalis* sind ein bis zwei Zweifach-Dilutionsschritte höher als für *C. albicans* und *C. glabrata*. Jene für *C. krusei* und *C. guilliermondii* sind etwa drei bzw. acht Zweifachdilutionsschritte höher als für *C. glabrata*. Die spezifizierten EUCAST-Konzentrationen gegen *Candida*-Spezies wurden durch die Anwendung der empfohlenen Dosierungen von Micafungin überschritten (mittlere Maximalkonzentrationen im Steady-State).<sup>2</sup>

Micafungin zeigte eine sehr gute *in-vitro*-Aktivität gegen ein breites Spektrum klinischer Isolate von invasive Candidiasis verursachenden *Candida* spp.. MHK-Werte, bei denen 90 Prozent der Isolate gehemmt wurden (MHK90) zeigten minimale oder keine Veränderungen der *Candida* spp.-Isolate zwischen 2001–2006 und jenen von 2013. Letztere hatten zu 97 bis 100 Prozent eine MHK, die den epidemiologischen Cutoff für Micafungin nicht überschritt – das sind ähnliche Raten wie mit Anidulafungin und Caspofungin. Wie alle Echinocandine zeigt Micafungin eine geringere *in-vitro*-Aktivität gegen *C. parapsilosis*- und *C. guilliermondii*-Isolate im Vergleich zu anderen *Candida*-Spezies.<sup>2</sup>

In großen globalen Überwachungsstudien zeigte sich ein geringes Potenzial für das Auftreten von Resistenzen gegen Echinocandine – einschließlich Micafungin unter klinischen *Candida* spp.-Isolaten, die seit 2001 gesammelt wurden.<sup>2</sup>

### 4. WIRKSAMKEIT VON MICAFUNGIN IN KLINISCHEN STUDIEN

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Micafungin wurde in mehreren großen Phase-III-Studien nachgewiesen. Auch für den Einsatz in der Pädiatrie liegen gute, umfangreiche klinische Daten vor.<sup>2</sup>

#### 4.1 Erstlinienbehandlung von Candidämie und invasiver Candidose

##### Micafungin versus liposomales Amphotericin B (L-AmB)

In einer randomisierten, multinationalen, doppelblinden Nicht-unterlegenheitsstudie wurde Micafungin (Tagesdosis 100 mg oder 2 mg/kg) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (N = 531) mit liposomalem Amphotericin B (L-AmB; 3 mg/kg) als Erstlinientherapie von Candidämie und invasiver Candidose verglichen.<sup>7</sup> Die mediane Behandlungsdauer lag in beiden Studienarmen bei 15 Tagen. Der primäre Endpunkt Therapieerfolg – definiert als sowohl klinisches als auch mykologisches

Ansprechen – zu Behandlungsende wurde unter Micafungin bei 89,6 Prozent der per-protocol-Population erreicht (vs. 89,5 % unter L-AmB). Die Erfolgsraten lagen für Candidämie bei 90,6 Prozent (vs. 90,8 %) und für invasive Candidose bei 84,4 % (vs. 81,5 %). Die Ergebnisse waren konsistent, unabhängig von der *Candida*-Spezies, primärem Infektionsort und Prognosefaktoren (z.B. Neutropeniestatus, APACHE II Score oder Katheterstatus).

Das Sicherheitsprofil von Micafungin war günstiger als jenes von L-AmB, insbesondere bezüglich Einschränkungen der Nierenfunktion (**Abbildung 1**), infusionsbedingten Reaktionen ( $p=0,001$ ) sowie Beeinträchtigungen des Elektrolythaushaltes. Auch die Rate therapieassoziierter Nebenwirkungen (inklusive schweren Ereignissen und Therapieabbrüchen) war unter Micafungin geringer.

In einer Subgruppenanalyse von 106 pädiatrischen Patienten einschließlich Neu- und Frühgeborener mit invasiver Candidiasis lag der Therapieerfolg unter Micafungin bei 73 Prozent (vs. 76,0 % unter L-AmB), auch die Verträglichkeit war vergleichbar, allerdings mit weniger nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen in der Micafungin-Gruppe.<sup>9</sup>

##### Micafungin versus Caspofungin

In einer weiteren Nichtunterlegenheitsstudie wurde Micafungin mit Caspofungin verglichen.<sup>10</sup> Rund 85 Prozent der 578 erwachsenen Patienten litten an Candidämie, die übrigen Patienten an einer nicht-candidämischen invasiven Candidiasis.

Zum Ende der verblindeten, intravenösen Therapie wurde die Behandlung bei 76,4 Prozent der Patienten unter Micafungin 100 mg, bei 71,4 Prozent unter Micafungin 150 mg und bei 72,3 Prozent unter Caspofungin in Standarddosierung als erfolgreich beurteilt. Die mediane Zeit bis zur Kulturnegativität betrug unter Micafungin 100 mg und Caspofungin zwei Tage sowie unter Micafungin 150 mg drei Tage. Somit war Micafungin in beiden Prüfdosen Caspofungin in der Behandlung von Candidämie und anderen Formen invasiver Candidiasis nicht unterlegen (**Abbildung 2**).

In den Behandlungsgruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalität, wiederkehrenden und neu auftretenden Infektionen sowie Nebenwirkungen beobachtet.

#### 4.2 Prophylaxe von *Candida*-Infektionen

##### Micafungin versus Fluconazol

In einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Vergleichs-Phase-III-Studie mit 882 erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit durch hämatopetische Stammzelletransplantation (HSZT)-bedingter Neutropenie wurde Micafungin (Tagesdosis 50 mg bzw. 1 mg/kg bei Patienten < 50 kg Körpergewicht) mit Fluconazol (400 mg bzw. 8 mg/kg bei Patienten < 50 kg) in der Infektionsprophylaxe verglichen.<sup>11</sup> Der Therapieerfolg war definiert als Abwesenheit von vermuteten, bewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzinfektionen (IFI) bis zum Therapieende oder als Abwesenheit von bewiesenen oder wahrscheinlichen IFI während einer vierwöchigen Follow-up-Periode nach Therapieende.

Die Gesamtwirksamkeit von Micafungin als Infektionsprophylaxe war jener von Fluconazol während der neutropenischen Phase überlegen (80,0 % unter Micafungin vs. 73,5 % unter Fluconazol, 95 % CI, 0,9–12 %;  $p=0,03$ ) (Abbildung 3). Der Therapieerfolg lag bei pädiatrischen Patienten (< 16 Jahre,  $n = 84$ ) unter Micafungin bei 69,2 Prozent (vs. 53,3 % unter Fluconazol).

In den Behandlungsgruppen waren Art und Inzidenz unerwünschter Ereignisse vergleichbar – dies gilt auch für pädiatrische Patienten.

Auf Basis dieser Ergebnisse erhielt Micafungin, neben der Zulassung zur Therapie der invasiven Candidiasis sowie der

ösophagealen Candidose, auch eine Zulassung für die Prophylaxe von *Candida*-Infektionen bei Patienten, die sich einer allogenen HSZT unterziehen oder wenn eine Neutropenie von mindestens 10 Tagen zu erwarten ist.<sup>3</sup>

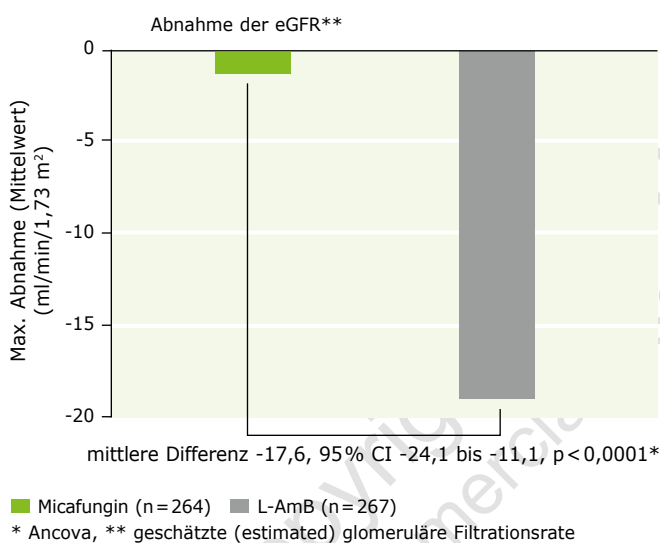
## 5. VERTRÄGLICHKEIT/SICHERHEIT VON MICAFUNGIN

Echinocandine zeichnen sich durch eine relativ hohe Verträglichkeit und Sicherheit aus. Micafungin und Anidulafungin verursachen jedoch generell niedrigere Nebenwirkungsraten als Caspofungin. Dies gilt insbesondere für erhöhte Leberenzymwerte und Phlebitis.<sup>12</sup>

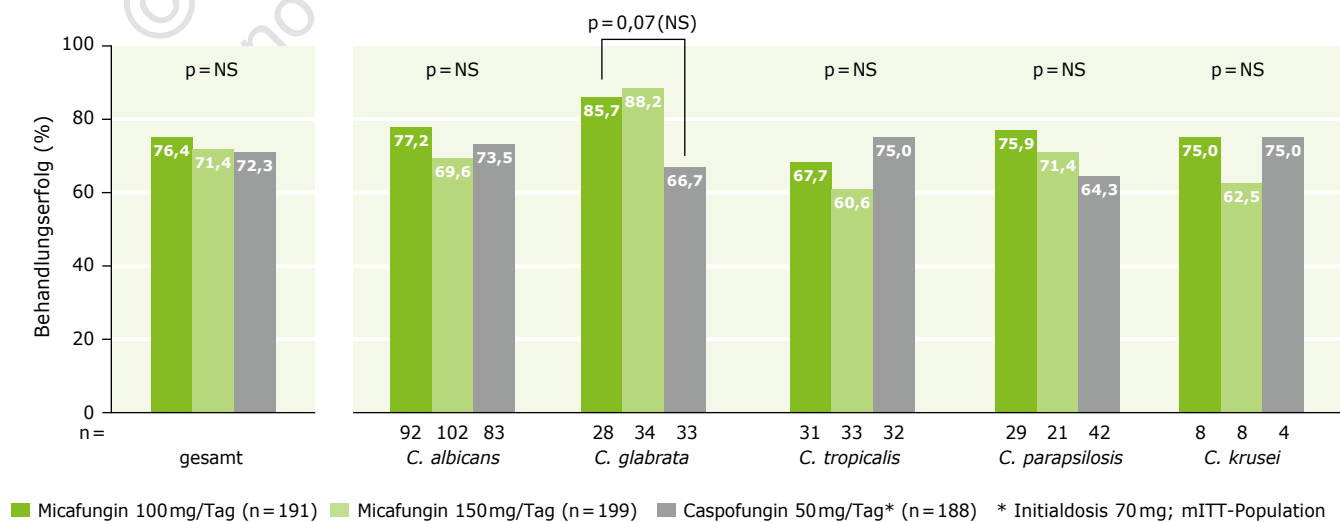
### 5.1 Gepoolte Daten von Patienten aller Altersgruppen

Das Sicherheitsprofil von Micafungin in Prophylaxe und Therapie von Pilzkrankungen wurde in einer großen Analyse gepoolter Daten aus 17 klinischen Studien mit 3.028 Patienten, die mindestens eine Dosis des Echinocandins erhielten, ausgewertet.<sup>13</sup> Das mittlere Alter der Patienten betrug 41,4 Jahre, wobei 296 Teilnehmer (9,8 %) Kinder waren (< 16 Jahre), 387 (12,8 %) waren ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre). Die häufigsten Gegebenheiten waren HSZT oder andere Transplantationen (26,1 %), Tumorerkrankungen (20,8 %) und HIV (32,9 %). Die mittlere Expositionsdauer lag bei 18 Tagen (Erwachsene) bzw. 29 Tage (Kinder). Bei 32,2 % der Patienten traten therapie-assoziierte Nebenwirkungen (TRAE) auf, die häufigsten waren:

- Übelkeit (2,8 %),
- Erbrechen (2,5 %),
- Phlebitis (2,5 %),
- Hypokaliämie (2,1 %),
- Fieber/Pyrexie (2,1 %),



**Abbildung 1.** Unerwünschte renale Ereignisse: Micafungin vs. L-AmB (Phase-III-Studie) (modifiziert nach <sup>7</sup>)



**Abbildung 2.** Phase-III-Vergleichsstudie Micafungin vs. Caspofungin: Behandlungserfolg (klinisch und mykologisch) nach *Candida*-Spezies (modifiziert nach <sup>10</sup>)

- Diarrhoe (2 %),
- Anstieg Alkalische Phosphatase (AP, 2,7 %),
- Anstieg Aspartataminotransferase (AST, 2,3 %),
- Anstieg Alaninaminotransferase (ALT, 2 %).

Zwischen den verschiedenen Altersstufen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Obwohl ältere Erwachsene eine höhere Inzidenz von Niereninsuffizienz (1 %) als nicht-ältere Erwachsene (0,1 %) und Kinder (0,3 %) aufwiesen, konnten keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen höheren Dosen oder längeren Behandlungszeiten mit Micafungin und erhöhten TRAE-Inzidenzraten beobachtet werden.

## 5.2 Gepoolte Analyse pädiatrischer Studien

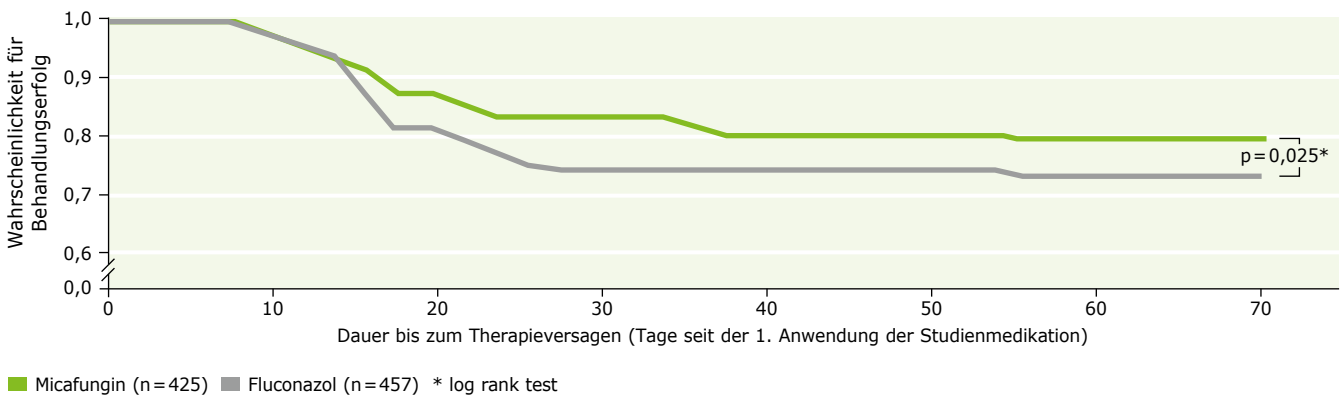
In einer gepoolten Analyse von pädiatrischen Studien wurde die Sicherheit von Micafungin bei insgesamt 296 Kindern (< 16 Jahre) evaluiert.<sup>14</sup> 66 Patienten waren unter ein Jahr alt, 38 Patienten waren Frühgeborene. Die mittlere Behandlungsdauer mit Micafungin lag bei 15 Tagen. Die häufigsten Gegebenheiten waren HSZT (33,8 %) und hämatologische Malignitäten (29,1 %). Etwa 40 Prozent der Patienten war zu Baseline neutropenisch (absolute Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup>). Die mittlere Tagesdosis des Gesamtkollektivs (einschließlich Frühgeborene < 4 Wochen) betrug 1,7 mg/kg, jene für Frühgeborene < vier Wochen lag bei 2 mg/kg. Nach Altersstratifizierung zeigten sich keine Unterschiede im Verträglichkeitsprofil. Die meisten Patienten (93,2 %) bekamen mindestens ein unerwünschtes Ereignis. 26,7 Prozent davon wurde zumindest möglicherweise mit Micafungin in Verbindung gesetzt. 34,1 Prozent der Patienten hatten als „schwer“ klassifizierte Nebenwirkungen, davon waren 4,7 Prozent zumindest möglicherweise mit der Studienmedikation in Verbindung zu bringen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypokaliämie, erhöhte Werte für AST, AP oder ALT, Hyperbilirubinämie und Bluthochdruck (Inzidenz jeweils 2–3 %). Bei 2,4 Prozent der pädiatrischen Gesamtpopulation wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

## 5.3 Auswirkungen auf die Leber

In der akkumulierten Sicherheitsanalyse von 3.028 Patienten (Kinder und Erwachsene) traten unter Micafungin bei 8,6 % der Patienten hepatische TRAEs auf, v.a. erhöhte Werte von AP (2,7 %), AST (2,3 %) und ALT (2 %), abnorme Leberfunktions-tests (1,5 %) und Hyperbilirubinämie (1 %). Schwerwiegende hepatische Nebenwirkungen traten bei 0,7 Prozent auf, daraus resultierende Therapieabbrüche bei 0,5 Prozent der Patienten.<sup>13</sup> Pädiatrische Patienten (speziell jene unter einem Jahr) scheinen mit höherer Wahrscheinlichkeit Micafungin-assoziierte Abweichungen der Leberfunktion zu bekommen als erwachsene Patienten. Das ist am wahrscheinlichsten auf den höheren Anteil schwerwiegender zugrunde liegender Krankheiten in dieser Population zurückzuführen.<sup>2</sup>

Präklinische Daten einer Hochdosis-Langzeitstudie an Ratten zeigten – abhängig von Anwendungsdauer und Micafungin-Dosis (bis zu 32 mg/kg) – Herde histologisch alterierter Hepatozyten und hepatozelluläre Tumoren.<sup>13</sup> Darauf wird in Form eines entsprechenden Warnhinweises in der Fachinformation von Micafungin hingewiesen.<sup>3</sup> Vergleichbare Langzeitstudien wurden mit Anidulafungin<sup>15</sup> und Caspofungin<sup>16</sup> nicht durchgeführt. Genau wie mit anderen tierexperimentellen Ergebnissen zugelassener Arzneimittel, ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen für den Patienten unklar.<sup>13</sup>

Eine multizentrische Kohortenstudie (MYCOS) bei hospitalisierten pädiatrischen und erwachsenen Patienten (Beobachtungszeitraum 2005 bis 2012) zeigte, dass während eines Kurzzeit-Follow-up (maximal 30 Tage) eine Therapie mit Micafungin (n=2.970) mit keinem erhöhten Risiko für Leberschädigung verbunden war, verglichen mit einer Kohorte, die mit anderen parenteralen Antimykotika (Caspofungin, Anidulafungin, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Amphotericin B-Desoxycholat oder Lipidformulierungen; n=6.726) behandelt wurden (13% vs. 12%; HR 0,99; 95% CI 0,86–1,14). Trendmäßig waren die Auswirkungen auf die Niere unter Micafungin etwas geringer (63 % vs. 65 %; HR 0,93; 95% CI 0,87–0,99).<sup>17</sup>



**Abbildung 3.** Phase-III-Vergleichsstudie Micafungin vs. Fluconazol: Behandlungserfolg (Kaplan-Meier) (modifiziert nach <sup>11</sup>)



## 5.4 Auswirkungen auf die Herzfunktion

*In-vitro*-Studien lieferten Hinweise auf eine mögliche Kardiotoxizität (veränderte Kontraktilität in isolierten Ratten-Herzzellen) mancher Echinocandine.<sup>18</sup> In *in-vivo*-Tierstudien traten unter Caspofungin oder Anidulafungin hämodynamische Effekte (v.a. Abfall der linksventrikulären Kontraktilität) auf.<sup>19-21</sup> Diese Beobachtung wird auch durch Fallberichte untermauert, die unter Caspofungin bzw. Anidulafungin kardiale Beeinträchtigungen zeigten.<sup>22,23</sup> Hingegen ist für Micafungin kein signifikanter Einfluss auf die Herzfunktion nachgewiesen.<sup>19-21</sup> Dieser Vorteil könnte damit begründet sein, dass das wasserlösliche Micafungin – im Gegensatz zu den beiden anderen lipophilen Substanzen – das Gewebe nicht penetrieren und daher keine schwerwiegenden Zellschäden verursachen kann.<sup>19</sup>

## 5.5 Fazit zur Verträglichkeit

Die vorliegenden Daten bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (einschließlich Frühgeborenen) deuten darauf hin, dass keine Korrelation zwischen höheren Dosen sowie Therapiedauer von Micafungin und der Inzidenz von therapieassoziierten Nebenwirkungen besteht. Micafungin wird von diesem generell schwer kranken Patientenkollektiv im Allgemeinen gut vertragen – sowohl in der Therapie als auch zur Prophylaxe von *Candida*-Infektionen.<sup>2</sup>

## 6. MEDIKAMENTEN-INTERAKTIONEN

Micafungin und Anidulafungin besitzen generell ein geringeres Potential für Arzneimittelwechselwirkungen als Caspofungin.<sup>24</sup> Aus pharmakokinetischen Daten ist abzuleiten, dass Micafungin ein niedriges Potenzial besitzt, Arzneimittelinteraktionen über CYP3A4-Hemmung und Multidrug Resistance Protein 1 (MDR 1) zu verursachen.<sup>1</sup> Studien an gesunden Probanden belegen, dass die Pharmakokinetik von Micafungin durch eine Komedikation mit Amphotericin B, Ciclosporin, Mycophenolat-Mofetil, Sirolimus, Tacrolimus, Prednisolon, Fluconazol,

Itraconazol, Nifedipin, Posaconazol, Rifampicin Ritonavir oder Voriconazol nicht signifikant beeinflusst wurde.<sup>1,3</sup>

Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel ist laut Fachinformation eine Dosisanpassung von Micafungin nicht erforderlich. Bei Anwesenheit von Micafungin waren die Plasmaspiegel (AUC) von Itraconazol, Sirolimus und Nifedipin leicht erhöht (um 22 %, 21 % bzw. 18 %). Daher sind Patienten, die Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol in Kombination mit Micafungin erhalten, auf eine toxische Wirkung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu überwachen. Bei Bedarf ist die Dosierung von Sirolimus, Nifedipin oder Itraconazol zu reduzieren.<sup>3</sup>

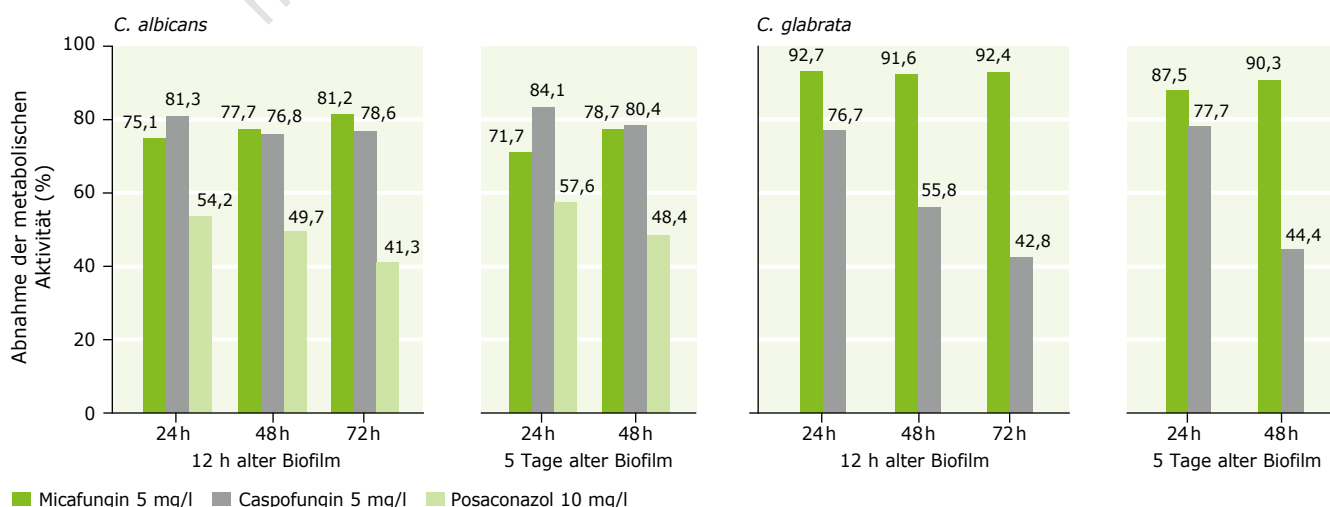
Koadministration von Micafungin und konventionellem Amphotericin B-Desoxycholat (CAB) war mit einer 30-prozentigen Zunahme der CAB-Spiegel verbunden. Daher sollten Micafungin und CAB nur dann gleichzeitig zum Einsatz kommen, wenn die Vorteile klar überwiegen und mit einem engmaschigen Monitoring CAB-assoziiierter Toxizitäten.<sup>2,3</sup>

## 7. MIKROBIOLOGISCHE WIRKSAMKEIT

Micafungin zeigt ein günstiges antimykotisches Wirksamkeitsprofil bei *Candida*-Blutstromisolaten inklusive *C. glabrata*.<sup>25</sup>

Wie alle Echinocandine weist Micafungin eine fungizide Wirkung gegen *Candida* auf (Azole wirken lediglich fungistatisch).<sup>26</sup> Dieser Effekt wurde auch im Biofilm nachgewiesen.<sup>27</sup>

Micafungin erzielt eine sehr gute *in-vitro*- und *in-vivo*-Aktivität gegen *Candida*-Biofilme, einschließlich jenen, welche gegen andere antimykotische Substanzen weniger empfindlich sind: Micafungin zeigte einen signifikanten Hemmeffekt gegen zwölf Stunden und fünf Tage alte Biofilme von *C. albicans* und *C. glabrata*, der bis zu drei Tage anhält. Caspofungin entwickelt eine vergleichbare Aktivität gegen *C. albicans*-Biofilme, jedoch eine geringere und kürzere Wirkung gegen *C. glabrata*-Biofilme (**Abbildung 4**).<sup>28</sup> Konventionelles Amphotericin B und Triazole (z.B. Voriconazol und Fluconazol) hatten



**Abbildung 4.** Micafungin – Aktivität gegen Biofilme (modifiziert nach <sup>28</sup>)

dagegen keine Wirkung bei *Candida*-Biofilm-Infektionen.<sup>2</sup> Für Micafungin konnte volle Aktivität über einen großen Konzentrationsbereich gezeigt werden.<sup>29</sup> Paradoxe Effekte wurden unter Micafungin und Anidulafungin seltener beobachtet als unter Caspofungin.<sup>30</sup>

Echinocandine sind hoch aktiv gegen *C. glabrata* (MHK  $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ ). Echte Resistenzbildungen (MHK  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ ) sind selten und eng verbunden mit Mutationen der  $\beta$ -1,3-D-Glucansynthase Gene FKS1 oder FKS2. Allerdings wurden *in-vitro* bereits Mutanten gefunden, die eine reduzierte Empfindlichkeit gegen Caspofungin (CRS; MHKs von 0,12–0,5  $\mu\text{g/ml}$ ) aufwiesen. Erstaunlicherweise zeigten diese Mutanten eine erhöhte Empfindlichkeit gegen Micafungin (MIS) (4- bis 32-fach).<sup>31</sup>

Diese Beobachtungen sind v.a. insofern klinisch relevant, da *Candida*-Biofilm-assoziierte vaskuläre Katheterinfektionen ein typisches Merkmal für antimykotische Resistenz sind und einen signifikanten Einfluss auf Patientenmanagement und Versorgung, die Krankenhausaufenthaltsdauer sowie die Behandlungskosten haben.<sup>2</sup>

## 8. MICAFUNGIN IN DEN LEITLINIEN

Hinsichtlich der Substanzwahl und Applikationsweise (intravenös vs. oral) sind bei systemischen *Candida*-Infektionen die Erkrankungslokalisation, der klinische Zustand des Patienten mit Schweregrad der Erkrankung, Arzneimittelverträglichkeit und -interaktionen, Organfunktionen (insbesondere Leber und Nieren) des Patienten, eine mögliche antimykotische Vorbehandlung sowie Erregeridentität und -resistenz, die lokale Erreger-Epidemiologie und auch das Alter von großer Bedeutung.<sup>32</sup>

In aktuellen Leitlinien internationaler und nationaler Fachgesellschaften wie ESCMID und DGHO wird Echinocandinen ein zentraler Stellenwert als Primärtherapie bei *Candida*-Infektionen bzw. deren Prophylaxe eingeräumt (Angaben in Tagesdosen):

### 8.1 Erwachsene Patienten

- **Gezielte Primärtherapie von Candidämie und invasiver Candidiasis bei nicht-neutropenischen Erwachsenen<sup>33</sup>:** Echinocandine (Micafungin 100 mg ohne Ladedosis; Caspofungin Ladedosis 70 mg, dann 50 mg; Anidulafungin Ladedosis 200 mg, dann 100 mg) (A-I).
- **Gezielte Therapie von invasiver Candidiasis/Candidämie bei Patienten mit Malignitäten, gewöhnlich mit Neutropenie<sup>34</sup>:** Micafungin und Caspofungin für Morbiditätsreduktion und Lebensverlängerung (je A-II).
- **Candidämie:**
  - Primärtherapie mit Echinocandinen: Micafungin 100 mg; Caspofungin 70/50 mg; Anidulafungin 200/100 mg (starke Empfehlung, hohe/mittlere Evidenz-Qualität bei nicht- neutropenischen bzw. neutropenischen Patienten<sup>32</sup> bzw. 1. Wahl zusammen mit Fluconazol 400–800 mg.<sup>35</sup>)
  - Echinocandine, L-AmB, Voriconazol, Fluconazol je A-I für nicht-neutropenische Patienten sowie Echinocandine, L-AmB je B-I für neutropenische Patienten<sup>36</sup>
- **Candidämie bei hämatologischen Patienten<sup>37</sup>:**
  - **vor Spezies-Identifizierung:** Micafungin, Caspofungin, Anidulafungin, L-AmB: Gesamtpopulation A-I, hämatologische Patienten A-II

- **nach Spezies-Identifizierung:** Micafungin, Caspofungin, Anidulafungin bei *C. albicans*: Gesamtpopulation (A-I), hämatologische Patienten (A-II)  
*C. glabrata*: Gesamtpopulation (A-I), hämatologische Patienten (A-II)  
*C. krusei*: Gesamtpopulation (A-II), hämatologische Patienten (A-III)  
Fluconazol bei *C. parapsilosis*: Gesamtpopulation (A-II), hämatologische Patienten (A-III)

### ■ **Anti-*Candida* Prophylaxe für allogene HSZT-Empfänger für die Phase der Neutropenie (Morbiditätsreduktion)<sup>34</sup>:** Micafungin 50 mg, Fluconazol 400 mg, Voriconazol 2x200 mg (je A-I)

### ■ **Antimykotische Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation:**

- Voriconazol 2x200 mg, Micafungin 50 mg: vor Engraftment (je B-I), nach Engraftment (C-I bzw. C-II)<sup>38,39</sup>
- Fluconazol 400 mg: vor Engraftment mit niedrigem Risiko für Schimmelpilzinfektionen (A-I)<sup>38</sup>

### 8.2 Pädiatrische Patienten<sup>40</sup>

- **Therapie bei invasiver Candidiasis:** Micafungin  $< 40 \text{ kg}$  2–4 mg/kg, L-AmB 3 mg/kg, Caspofungin 70/50 mg (je A-I).
- **Therapie bei invasiver Candidiasis und/oder hämatogener *Candida* Meningoenzephalitis (HCME) bei Neonaten:** Micafungin 4–10 mg/kg, Amphotericin B-Desoxycholat 1 mg/kg, L-AmB 2,5–7 mg/kg, Fluconazol 12 mg/kg (je B-II)
- **Primärprophylaxe gegen invasive Candidiasis:**
  - Allogene HSZT: Micafungin 1 mg/kg, Fluconazol 8–12 mg/kg, Voriconazol 2 x 8 mg (je A-I)
  - AML und wiederkehrende Leukämie: Fluconazol 8–12 mg/kg (A-I), Micafungin 1 mg/kg (A-II)

## 9. DISKUSSION

Invasive Candidiasis ist bei immunsupprimierten, immunschwachen oder schwer kranken Patienten jeden Alters mit signifikanter Morbidität und Mortalität verbunden. Gefährdet sind insbesondere Patienten mit signifikanten Komorbiditäten, hämatologischen Tumorerkrankungen, Neutropenie, langen Krankenhausaufenthalten sowie in sehr jungem ( $< 1$  Jahr) oder höherem Alter ( $> 70$  Jahre).

Die Häufigkeit invasiver Candidiasis und damit verbundener Mortalität ist in den letzten Jahrzehnten relativ stabil geblieben. Darüber hinaus wurde eine Verschiebung der Hauptpathogene auf *C. glabrata* und *C. parapsilosis* sowie eine Zunahme resistenter Pathogene, v.a. Fluconazol-resistenter *C. glabrata*-Isolate, beobachtet. Vor diesem Hintergrund ist ein sorgfältiges antimykotisches Stewardship im Management dieser schweren, potenziell lebensbedrohlichen Infektionen von zentraler Bedeutung.

Echinocandine stellen mit ihrem einzigartigen Wirkmechanismus und dem relativ geringen Resistenzpotenzial eine wichtige Antimykotika-Klasse zur Behandlung von *Candida* spp.-Infektionen dar. Das Echinocandin Micafungin, ein 1,3- $\beta$ -D-Glucan-Synthese-Hemmer, besitzt *in vitro* ein brei-

tes Aktivitätsspektrum gegen klinisch relevante *Candida* spp. (einschließlich Fluconazol-resistenter *C. glabrata*-Isolate) und ein geringes Potenzial für Resistenzbildung sowie Arzneimittelwechselwirkungen.

In großen multinationalen Studien bei erwachsenen und/oder pädiatrischen Patienten mit invasiver Candidiasis erwies sich Micafungin als nichtunterlegen gegenüber intravenösem Caspofungin bzw. liposomalem Amphotericin B (L-AmB). Das Verträglichkeitsprofil war vergleichbar mit jenem von Caspofungin und günstiger als jenes von L-AmB.

In einer randomisierten Doppelblindstudie mit erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit HSZT-bedingter Neutropenie war Micafungin gegenüber Fluconazol bei vergleichbarer Verträglichkeit in der Prophylaxe von *Candida*-Infektionen überlegen. Auf Basis dieser Ergebnisse erhielt Micafungin als einziges Echinocandin eine Prophylaxezulassung.

Intravenöses Micafungin ist in der EU zugelassen zur Behandlung von invasiver Candidiasis bei Kindern (einschließlich Frühgeborener), Jugendlichen (< 16 Jahre) und Erwachsenen sowie als Prophylaxe gegen *Candida*-Infektionen bei Patienten jeden Alters, welche sich einer hämatopoetischen

Stammzelltransplantation (HSZT) unterziehen oder bei denen eine mindestens zehn Tage andauernde Neutropenie zu erwarten ist. Desweiteren ist intravenöses Micafungin bei ösophagealer Candidose bei Erwachsenen, Jugendlichen  $\geq 16$  Jahre und älteren Patienten indiziert, für die eine intravenöse Behandlung angebracht ist.

Besondere Vorteile von Micafungin sind, dass eine einmal tägliche Applikation ausreicht und – anders als bei den anderen Echinocandinen – keine Ladedosis erforderlich ist. Darüber hinaus sind Dosisanpassungen weder bei älteren Patienten noch bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder milder bis moderater Leberinsuffizienz erforderlich.

Die gute Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten aller Altersgruppen (einschließlich Frühgeborener) spiegelt sich auch in den Leitlinien internationaler Fachgesellschaften wieder. Diese positionieren Micafungin als eine der Erstlinientherapien oder alternative Option zu anderen antimykotischen Substanzen für das Management von Candidämie und invasiver Candidiasis bei Erwachsenen und Kindern (einschließlich Frühgeborener) und als Prophylaxe gegen *Candida*-Infektionen bei Patienten, die sich einer HSZT unterziehen.

## Expertenkommentar

Daniel C. Richter und Markus A. Weigand, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Invasive Infektionen durch *Candida* spp. stellen in den letzten Jahren ein zunehmendes Problem in der Intensivmedizin dar und sind mit einer hohen Mortalität der Patienten assoziiert. Neben *C. albicans* sind in zunehmendem Maße *non-albicans*-Spezies (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) ursächliches Pathogen einer invasiven *Candida*-Infektion. Resistenzen gegenüber Standard-Antimykotika führen regelhaft zum Therapieversagen und sind mit einem schlechten Outcome assoziiert. Daher ist neben der Fokussanierung (z. B. Katheterwechsel bei Blutstrominfektion oder chirurgischer Intervention/Revision) die adäquate pharmakologische Therapie ein wichtiger Grundsatz.

Micafungin (Substanzgruppe der Echinocandine) hemmt nicht-kompetitiv die 1,3- $\beta$ -D-Glucan-Synthese der fungalen Zellwand und entfaltet auf diese Weise seine fungizide Wirkung gegenüber den meisten *Candida* spp.. Hierbei ist das Verhältnis AUC/MHK der maßgebliche PK/PD-Parameter. Mit niedrigen MHK breakpoints für relevante *Candida* spp. (gemäß EUCAST) stellt Micafungin ein potentes Antimykotikum zur Behandlung schwerer Infektion mit *Candida* spp. und zur Prophylaxe neutropener Patienten, auch in der Pädiatrie, dar. Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert und liegt bei einer invasiven Candidiasis des Erwachsenen (> 40kg) bei 100 mg täglich (<40kg 2 mg/kgKG). Die ösophageale Candidiasis wird mit höheren Dosen (150 mg, bzw. 3 mg/kgKG) therapiert. Die Dosierung bei Kindern liegt gewichtsadaptiert zwischen 4–10mg/kg/Tag. Zur antimykotischen Prophylaxe neutropener Patienten werden bei Erwachsenen 50mg täglich (1 mg/kgKG bei <40kg), bei Kindern nach Körpergewicht 2 mg/kg/Tag eingesetzt.

Aufgrund der günstigen Resistenzlage und den vergleichsweise geringen Nebenwirkungen setzen wir Micafungin bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock durch *Candida* spp. früh ein. Auch im septischen Schock nach Ösophagusruptur/Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion (*Candida*-Kolonisation) oder durch länger bestehende Duodenumperforation (*Candida*-Kolonisation) ist Micafungin an unserer Klinik das Antimykotikum der Wahl. In den genannten Situationen ist eine frühe und effektive antimykotische Therapie die Grundlage des Therapieerfolges und kann das Outcome des Patienten verbessern.

Bei insgesamt guter Verträglichkeit ist bei Micafungin v. a. ein engmaschiges Monitoring der Leberfunktion (AP, AST/ALT, Bilirubin) angeraten. Aufgrund einer geringen CYP3A-Interaktion sind relevante Wechselwirkungen unter Micafungin-Therapie selten zu beobachten.

Die Tagestherapiekosten liegen bei einem Erwachsenen für die Tagesdosis von 100 mg bei ungefähr 300 € (Zusatzentgelt durch Krankenkassen). Zum Vergleich schlägt Fluconazol mit 2,50 € Tagestherapiekosten zu Buche. Dennoch ist die Anwendung von Micafungin in den genannten Indikationen gerechtfertigt.



## 10. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Micafungin wurde in mehreren großen Phase-III-Studien nachgewiesen. Auch für den Einsatz in der Pädiatrie liegen gute, umfangreiche klinische Daten vor.

Leitlinien internationaler Fachgesellschaften positionieren Micafungin als eine der Erstlinientherapien oder alternative Option zu anderen antimykotischen Substanzen für das Management von Candidämie und invasiver Candidiasis bei Erwachsenen und Kindern (einschließlich Neugeborener) und als Prophylaxe gegen *Candida*-Infektionen bei Patienten, die sich

einer HSZT unterziehen.

Vorteile von Micafungin sind neben der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit, dass die 1x tägliche Applikation ausreicht und – anders als bei den anderen Echinocandinen – keine Ladedosis erforderlich ist. Darüber hinaus sind Dosisanpassungen weder bei älteren Patienten noch bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder milder bis moderater Leberinsuffizienz erforderlich. Als einziges Echinocandin ist Micafungin auch zur Prophylaxe von *Candida*-Infektionen zugelassen. Darüber hinaus ist es bereits bei Neugeborenen (einschließlich Frühgeborenen) einsetzbar.

## Fazit für die Praxis

- Micafungin intravenös ist in der Behandlung von Patienten mit invasiver Candidiasis nichtunterlegen gegenüber Caspofungin bzw. liposomalem Amphotericin B (L-AmB).
- Das Verträglichkeitsprofil von Micafungin ist mit jenem von Caspofungin vergleichbar und günstiger als jenes von L-AmB.
- Micafungin ist als einziges Echinocandin auch zur Prophylaxe von *Candida*-Infektionen zugelassen.
- Micafungin ist für Patienten aller Altersgruppen einschließlich Neu- und Frühgeborener einsetzbar.
- Nur 1x tägliche Anwendung. Keine Ladedosis erforderlich.
- Dosisanpassungen sind weder bei älteren Patienten noch bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder milder bis moderater Leberinsuffizienz erforderlich.
- Bei Anwendung von kontinuierlichen Nierenersatzverfahren wie CVVHD, CVVHF oder CVVHDF wird Micafungin nicht herausgefiltert, sodass auch bei dieser Patientengruppe keine Dosisanpassung vorgenommen werden muss.
- Micafungin entfaltet eine breite fungizide Wirkung gegen die meisten *Candida*-Spezies und ist auch bei Fluconazol-resistenten *C. glabrata* wirksam sowie bei besonderen *C. glabrata*-Mutanten, bei denen Caspofungin nur noch eingeschränkt wirkt.
- Micafungin besitzt nur ein geringes Potential zur Resistenzbildung.

## Literatur

- 1 Scott L., *Drugs* 2012; 72:2141-65.
- 2 Scott L., *Paediatr Drugs* 2017; 19:81-90.
- 3 Fachinformation Mycamine (Micafungin Natrium-Salz 50 und 100mg), Astellas Pharma, Stand Februar 2018.
- 4 Wasmann RE et al., *Clin Pharmacokinet* 2017. DOI 10.1007/s40262-017-0578-5.
- 5 Yamada N et al., *J Infect Chemother* 2011; 17 (5): 731-4.
- 6 Lat A et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (2): 943-4.
- 7 Kuse E et al., *Lancet* 2007; 369:1519-27.
- 8 EUCAST; August 2014. [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/AFST/Antifungal\\_breakpoints\\_v\\_7.0.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_7.0.pdf)
- 9 Queiroz-Telles F et al., *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(9):820-826.
- 10 Pappas P et al., *Clin Infect Dis* 2007; 45:883-93.
- 11 Van Burik J et al., *Clin Infect Dis* 2004; 39:1407-16.
- 12 Cappelletty D et al., *Pharmacotherapy* 2007; 27:369-88.
- 13 Cornely O et al., *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:171-83.
- 14 Arrieta AC et al., *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(6):e97-102.
- 15 Fachinformation Ecalta (Anidulafungin 100mg), Pfizer, Stand August 2017.
- 16 Fachinformation Cancidas (Caspofungin Acetat 50 und 70mg), MSD, Stand Juni 2016.
- 17 Schneeweiss S et al., *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2938-2944.
- 18 Arens C et al., *Anaesthesist* 2014; 63:129-34.
- 19 Koch C et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:1612-9.
- 20 Stover K et al., *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13:5-14.
- 21 Stover K et al., *J Pharm Pharmacol* 2015; 67:1279-1283.
- 22 Fink M et al., *Clin Pharm Ther* 2013; 38:241-242.
- 23 Lichtenstern C et al., *J Clin Pharm Ther* 2013; 38:429-431.
- 24 [www.drugs.com](http://www.drugs.com), Stand Dezember 2017.
- 25 Shields R et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4862-4869.
- 26 Pfaller MA et al., *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:268-280.
- 27 Kaneko Y et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2226-2230.
- 28 Cateau E et al., *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 380-384.
- 29 Simitopoulou M et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2562-2570.
- 30 Marcos-Zambrano L et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 61: e01584-16.
- 31 Healey K et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3947-3949.
- 32 Pappas P et al., *Clin Infect Dis* 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
- 33 Cornely O et al., *Clin Microbiol Infect* 2012; 18Suppl7:19-37.
- 34 Ullmann A et al., *Clin Microbiol Infect* 2012; 18Suppl7:53-67.
- 35 Groll A et al. AWMF online 2016.
- 36 Mousset S et al., DGHO Onkopedia 2014.
- 37 Tissot F et al. *Haematologica* 2017; 102:433-444.
- 38 Update: ECIL 5, 2013; <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2014%20ECIL5/ECIL5antifungalprophylaxis%20%2020062014%20Final.pdf>
- 39 Tacke D et al., DGHO Onkopedia 2015.
- 40 Hope W et al., *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 suppl 7:38-52.
- 41 Maseda E et al. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:1624-1632.
- 42 Kishino S et al. *Clin Transplant* 2004;18:676-680.
- 43 Hirata K et al. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127:897-801.
- 44 Carter NJ et al., *Paediatr Drugs* 2009;11(4):271-291.
- 45 Cross SA et al., *Drugs* 2008;68(15):2225-2255.