

Therapie im Wandel

Prophylaxe und Therapie invasiver Mykosen bei Risiko-Patienten

SAN DIEGO – Dank erheblicher Therapiefortschritte geniessen zunehmend mehr Krebs-Patienten komplette Remissionen und ein längeres Überleben. Soweit die gute Nachricht. Weitaus weniger erfreulich ist hingegen die wachsende Gefahr opportunistischer Infektionen. Infolge der chemo- oder radiotherapiebedingten neutropenischen Blutbildveränderung respektive der massiven Beeinträchtigung des Immunsystems finden Pilze und andere unerwünschte „Gäste“ gute Eintrittspforten und haben im derart geschwächten Organismus leichtes Spiel. Invasive Mykosen bestimmen heutzutage massgeblich die Morbidität und Mortalität von Patienten mit malignen hämatologischen und soliden Tumoren¹ oder nach grossen chirurgischen Eingriffen. Eine verzwickte Situation, in der die neuen Triazol-Antimykotika, wie z.B. Voriconazol*, Hoffnung keimen lassen.

Hefen (Candida) und Schimmelpilze (Aspergillus) gehören heute zu den zehn am häufigsten isolierten Erregern, und etwa 10 % aller Fieber-episoden sind durch diese Mikroorganismen verursacht. Wie Professor Ben E. De Pauw, Nijmegen, an der *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)* in San Diego mitteilte, bestätigen Autopsiedaten histologisch invasive Pilzinfektionen bei 5% aller Patienten mit solidem Tumor, bei 10 bis 15 % aller Lymphom- und bis zu 20 % aller Leukämie-Patienten oder Knochenmark-Empfängern². Kranke, die vor 20 Jahren an bakterieller Sepsis verstorben wären, überleben heute den ersten mikrobiellen Ansturm, nur um später einer Pilzinfektion zu erliegen.

„Das Frustrierende“, betonte der Referent, ist die Tatsache, dass sich die meisten Faktoren, die eine invasive Pilzinfektion fördern, unmöglich vermeiden lassen“. Berücksichtigt man zudem die enorme Schwierigkeit der Diagnose invasiver Mykosen, dann bleibe dem Kliniker als zwingende Massnahme nur die Prophylaxe. Diesbezüglich

allerdings gehen die Meinungen der Spezialisten auseinander, obwohl klinische Studien den Erfolg der prophylaktischen Verabreichung von Triazol-Antimykotika, wie Fluconazol, besonders bei Hoch-Risiko-Patienten durchaus belegen^{3,4} (Abbildung).

Dabei ist die Prophylaxe nicht nur wichtig, um eine erstmalige Pilzinfektion zu vermeiden: Auch Patienten, die schon einmal eine invasive Mykose durchgemacht haben, zeigen ein hohes Rezidivrisiko, beispielsweise bei nachfolgenden Episoden von chemotherapie-induzierter Neutropenie⁵.

Am meisten gefürchtet: Candidiasis und Aspergillose

Disseminierte Candidiasis und invasive Aspergillose stellen mit einem Anteil von 90 % die häufigsten Infektionen dar¹. *Aspergillus fumigatus* findet sich als wichtigster Vertreter der Schimmelpilze bei neutropenischen Patienten. Bei Personen mit hämatologischen Tumoren wird ein höherer Anteil

an Nicht-Candida-albicans-Spezies dokumentiert. Allerdings zeigen sich auch seltenere Erreger, wie *Mucor* oder *Trichosporon*, sowie speziell bei granulozytopenischen Patienten „exotische“ Keime, die man lange für apathogen hielt, wie *Scedosporium* oder *Fusarium*.

Während eine Candidiasis vornehmlich Patienten auf Intensiv-Stationen gefährdet, sind Krebspatienten oder Patienten mit chronischer Granulomatose offenbar besonders von der Aspergillose betroffen⁶. Als Hauptrisikofaktoren für invasive Mykosen gelten protrahierte Neutropenie, Steroid- und Breitband-Antibiotika-Therapie und zentrale Venenkatheter. Hauptrisikogruppen sind Neutropenie- und Intensivpflege-Patienten, Transplantatempfänger, Personen mit Verbrennungen/offenen Traumata und Patienten mit AIDS.

Die schwersten und oft fatalen invasiven Pilzinfektionen im Bereich der Hämatologie treten bei Patienten mit akuter Leukämie und nach allogener hämatopoietischer Stammzell-Transplantation auf⁷. Hier sollte die Prophylaxe sowohl gegen Candida-

als auch gegen *Aspergillus*-Spezies gerichtet sein⁸.

Die Mehrzahl der invasiven Candida-Infektionen ist endogenen Ursprungs. Rund 50 % aller nicht-immunkompromittierten Patienten weisen einen Befall durch diese Hefepilze auf; nur bei einem kleinen Teil von ihnen kommt es zur Infektion, die dann jedoch mit 40 bis 60 % eine dem septischen Schock vergleichbare Mortalität hat⁹. Die klinische Diagnose ist äusserst schwierig. Ein unklares nicht auf Antibiotika ansprechendes Fieber (länger als fünf Tage) stellt folglich eine Indika-

Literatur

- Ruhnke, M.; Maschmeyer, G.: Management of mycoses in patients with hematologic disease and cancer – review of the literature. *Eur J Med Res* (2002); 7: 227–235.
- De Pauw, B.E.: Drugs to prevent fungal infections: a help or a hazard? Session 171(V), 42nd ICAAC, San Diego, 2002.
- Marr, K.A. et al.: Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* (2000); 96 (6): 2055–2061.
- Kern, W.V. et al.: Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten – Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Haematologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* (2000); 125: 1582–1586.

tion für die empirische Therapie dar. Besser ist es allerdings, es gar nicht soweit kommen zu lassen.

In einer in Lausanne und Zürich durchgeführten plazebokontrollierten Studie mit 49 Laparotomie-Patienten konnte durch Prophylaxe mit Fluconazol (400 mg täglich i.v.) die Infektionsrate durch *Candida* signifikant reduziert werden (15 % in der Fluconazol- gegenüber 62 % in der Plazebogruppe)⁹.

Neue Ära der Prophylaxe

Das Hauptziel der prophylaktischen Intervention ist es, den Grad der Kolonisation von Hefen zu verringern. In der Vergangenheit war man diesbezüglich mehr oder weniger hilflos. Erst die Einführung von Fluconazol eröffnete eine neue Ära der Prophylaxe von invasiven Mykosen¹⁰, wie es Professor De Pauw in San Diego ausdrückte.

- Flaherty, J.: Infectious complications of oncologic therapy. In: Vokes, E.E.; Golomb, H.M. (eds.): *Oncologic therapies*. Springer (1999): 238–239.
- Donnelly, J.P.: Symptoms and diagnosis of nosocomial fungal infections – state-of-the-art. *Eur J Med Res* (2002); 7: 192–199.
- Martino, R.; Subira, M.: Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol* (2002); 81 (5): 233–243.
- Marr, K.A.: Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* (2001); 14 (4): 423–426.
- Eggimann, P.; Garbino, J.; Pittet, D.: *Candida*: quand traher, comment et pourquoi? *Med Hyg* (2002); 60: 1660–1666.
- Ghannoum, M.A.; Kuhn, D.M.: Voriconazole – better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* (2002); 7: 242–256.
- Deray, G. et al.: Nephrotoxicity of amphotericin B. *Nephrologie* (2002); 23 (3): 119–122.

Meinungsstreit

Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen: ja oder nein?

San Diego – „Es ist besser eine tödliche Infektion zu verhüten als zu versuchen sie zu behandeln“, meinte Professor Kent A. Sepkowitz, New York, am ICAAC. Der Infektiologe sprach vornehmlich den Überlebensvorteil an, der sich in Prophylaxe-Studien mit Fluconazol gezeigt hat (Slavin, 1995; Marr, 2000).

Für Prof. Sepkowitz ist die Candida-Infektion eigentlich kein Thema mehr. Fluconazol leiste hier gute Arbeit. Sein Augenmerk richtet er gegenwärtig verstärkt auf *Aspergillus*-Infektionen. Und hier zeigen sich Hoffnungsschimmer am Horizont in Form von neuen Zweit-Generations-Triazolen, wie Voriconazol*. Ein wesentlicher

Vorteil dieses neuen Wirkstoffs: Er deckt (auch resistente) *Candida*- und *Aspergillus*-Spezies ab, sowie *Fusarium* und *Scedosporium*¹⁰.

Auch für die empirische Therapie erweisen sich neue Wirkstoffe, wie Voriconazol, als nützlich. Dies vor allem angesichts der starken Nephrotoxizität von konventionellem Amphotericin B – dem bisherigen Goldstandard¹¹. Professor Kieren A. Marr formulierte in San Diego folgende Empfehlungen für die empirische Therapie bei Hoch-Risiko-Patienten:

- Das hohe Infektionsrisiko macht bei Patienten mit hämatologischen Tumoren und Neutropenie-Gefahr eine antimykotische Prophylaxe zwingend (zum Beispiel mit Fluconazol).
- Bei hohem Risiko für renale Komplikationen sollten neuere Formu-

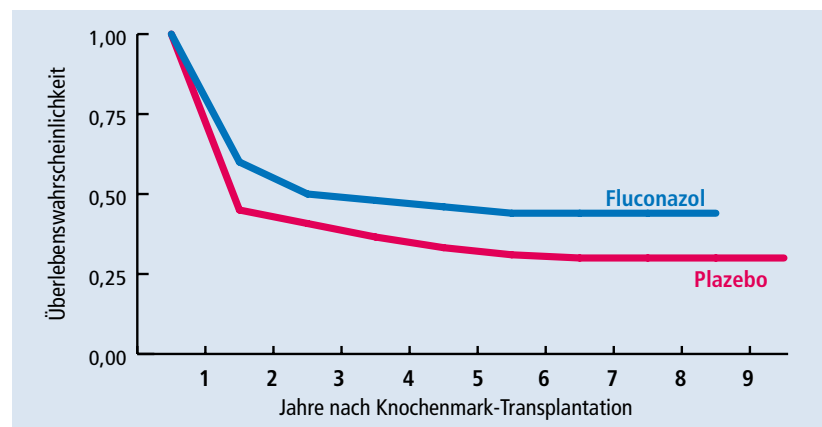
lierungen von Amphotericin B oder das sehr viel besser verträgliche Voriconazol gewählt werden.

Handelt es sich um einen Patienten mit niedrigerem Risiko, so dass eine Prophylaxe von Pilzinfektionen nicht unbedingt gerechtfertigt ist, dann sollte ungeklärtes Fieber empirisch behandelt werden – am besten mit Fluconazol oder einem anderen modernen Antimykotikum. Generell sollte das am wenigsten toxische Medikament eingesetzt werden“, empfiehlt die Referentin.

*Voriconazol erhielt kürzlich die Europa-Zulassung (Zulassung in der Schweiz beantragt).

Quellen: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Diego, 27. bis 30. September 2002.

Symposium: „Management of Fungal Infections in the High-Risk Patient“. 27. September 2002. Unterstützt von Pfizer.



Überleben nach allogener Knochenmarkstransplantation unter Mykose-Prophylaxe mit Fluconazol und Plazebo (p = 0,0018). Klinische Studie mit 265 Patienten, Langzeit-Follow-up (nach 3).

Kurzfassung Fachinformation Diflucan® (Fluconazol): Indikationen und Dosierung: Dermatomykosen: 1 x 150 mg/Woche oder 50 mg/Tag während 2–4 Wochen (Tinea pedis: 2–6 Wochen); Pityriasis versicolor: 1 x 300 mg/Woche während 2–3 Wochen oder 1 x 300–400 mg als Einmaldosis oder 50 mg/Tag während 2–4 Wochen. Oropharyngeale Candidose: 50–100 mg/Tag während 7–14 Tagen; Atrophische orale Candidose bei Gebissträgern: 50 mg/Tag während 14 Tagen mit gleichzeitigen Hygiene-Massnahmen für die Prothese; Oesophageale Candidose: 50 mg/Tag während 14–30 Tagen oder 1 x 400 mg als Einmaldosis. Akute oder rezidivierende Vaginalcandidose: 1 x 150 mg als Einmaldosis. Andere Candidainfektionen der Mukosa: 50 mg/Tag während 14–30 Tagen. Candidämie: 1. Tag 400 mg, ab 2. Tag 200–400 mg/Tag. Prophylaxe einer Candidainfektion bei neutropenischen Patienten nach zytotoxischer Chemo-/Radiotherapie: 50 mg/Tag während bestehendem Risiko oder bei nicht schwerer Neutropenie 400 mg/Tag. Kryptokokken einschliesslich Meningitis: 400 mg am 1. Tag und ab 2. Tag 200–400 mg/Tag während 6–8 Wochen; Rezidivprophylaxe der Kryptokokken-Meningitis bei AIDS-Patienten: 200 mg/Tag unbefristet. Kinder: Schleimhautcandidosen: 2–3 mg/kg/Tag (evtl. 1. Tag 4–6 mg/kg/Tag). Candidämie und systemische Kryptokokkeninfektionen: 6–12 mg/kg/Tag. Prophylaxe einer Candidainfektion bei neutropenischen Patienten nach zytotoxischer Chemo-/Radiotherapie: 3 mg/kg/Tag. Kinder unter 4 Wochen: Empfohlene Kinder-Dosierung (mg/kg) während 1. u. 2. Lebenswoche alle 72 h, während 3. u. 4. Lebenswoche alle 48 h. Kontraindikationen: Bekannte Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe von Diflucan oder verwandte Azol-Derivate. Cisaprid. Vorsichtsmassnahmen: Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz (evtl. Dosisanpassung), Hepatotoxizität, exfoliative Hautreaktionen. Häufigste unerwünschte Wirkungen: Gastrointestinale und allergische Nebenwirkungen. Interaktionen: Antikoagulantien, Ciclosporin, orale Sulfonylharnstoffe, Phenytoin, Theophyllin, Rifampicin, Rifabutin, Tacrolimus, Zidovudin (AZT). Handelsformen: Kapseln zu 50 mg: 7 und 28, 150 mg: 1 und 4, 200 mg: 2 und 7; Suspension/Suspension forte zu 35 ml (10 mg/mL und 40 mg/mL); Ampullenflaschen zu 100 ml und 200 ml (2 mg/ml). Verkaufskategorie B. Alle Formen kassenzulässig. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Literatur auf Anfrage. (LPD13JAN00)

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: Pfizer AG
Redaktion: Brigitte Richter, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.