



Invasive Mykosen in der Onkologie

Der geringste Verdacht erfordert eine effektive Therapie

ANGELIKA BÖHME

Für immunsupprimierte Patienten sind invasive Mykosen eine lebensbedrohliche Gefahr. Und ausgerechnet moderne Therapiemaßnahmen wie die Stammzelltransplantation, die Überlebenschancen verbessern sollen, erhöhen das Risiko für invasive Pilzinfektionen. Da eine schnelle und eindeutige Diagnose in vielen Fällen nicht möglich ist, gilt es, jede therapierefraktäre Neutropenie frühzeitig und konsequent zu behandeln. Entscheidend für die Auswahl des Antimykotikums ist dabei nicht nur der mögliche Erreger.

Invasive Pilzinfektionen sind eine bedeutende Ursache für Morbidität und Mortalität bei immunsupprimierten Patienten mit hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für invasive Mykosen gehören eine länger dauernde Neutropenie sowie die immunsuppressive Therapie nach allogener Stammzelltransplantation (Tabelle 1).

In den letzten zehn Jahren ist vor allem die Inzidenz invasiver Aspergillose angestiegen. Betroffen sind besonders Patienten nach allogener Knochenmark-/

Blutstammzelltransplantation (SCT) und mit akuter Leukämie. Patienten mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder nach autologer SCT haben hingegen ein nur geringes Risiko.

In der Gruppe der invasiven Candidosen ist ein Zuwachs an Non-albicans-Candida-Infektionen zu verzeichnen, die teilweise eine geringere Sensibilität bzw. Resistenz gegen Fluconazol aufweisen.

Auch bei den Zygomycosen ist eine Zunahme der Inzidenz festzustellen, die hauptsächlich durch den umfassenden Einsatz der nicht gegen Zygomyceten ef-



Abb. 1: Hochauflösende Computertomographie einer 23-jährigen Patientin mit ALL und Fieber: Im linken Oberlappen sind Rundherde mit Halo-Zeichen zu erkennen.

fektiven Azol-Antimykotika, vor allem Voriconazol, erklärt wird.

Meist bleibt es beim Verdacht

Eine schnelle und eindeutige Diagnostik invasiver Mykosen ist in vielen Fällen unmöglich. Insbesondere bei Aspergillose ist der Kliniker vorwiegend auf bildgebende Verfahren (siehe Abb. 1–3) und die mikrobiologische Untersuchung primär nicht-steriler Materialien, z.B. Mikroskopie oder Kultur von Sputum oder Lavage-Flüssigkeit, angewiesen. Auch der Nachweis von Aspergillus-Antigen oder -DNA in Blut, Bronchialsekret oder Pleuraerguss kann die therapeutische Entscheidung lediglich erleichtern, nicht aber bestimmen. Während Candidämien meistens frühzeitig erfassbar sind, ist die Erregersicherung bei Organcandidosen häufig schwierig.

Auch die EORTC-MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Mycoses Study Group)-Kriterien zur Definition nachgewiesener, wahrscheinlicher und möglicher invasiver Mykosen können die Therapieentscheidung ebenfalls nur wenig beeinflussen, da bei dem geringsten Verdacht auf eine

Faktoren, die das Risiko einer invasiven Pilzinfektion erhöhen

Tabelle 1

- ▶ Neutropenie < 500/μL länger als 10 Tage
- ▶ Therapie mit Glukortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva
- ▶ Gabe von Breitspektrumantibiotika
- ▶ Hämatologische Neoplasie als Grunderkrankung
- ▶ Nicht in Remission befindliche maligne Erkrankung
- ▶ Bereits früher durchgemachte invasive Mykose
- ▶ Zentralvenöser Katheter
- ▶ Ganzkörperbestrahlung
- ▶ Allogene Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation, insbesondere
 - mit T-Zell-Depletion
 - mit aktiver Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD)

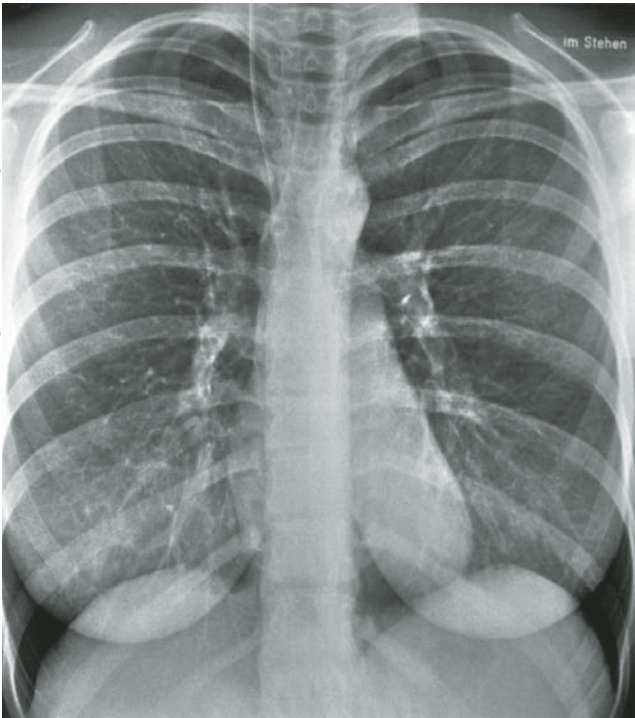


Abb. 2: Eine eindeutige Diagnose ist oft schwer: Die initiale Thoraxübersicht der selben Patientin (vgl. Abb. 1) war unauffällig.

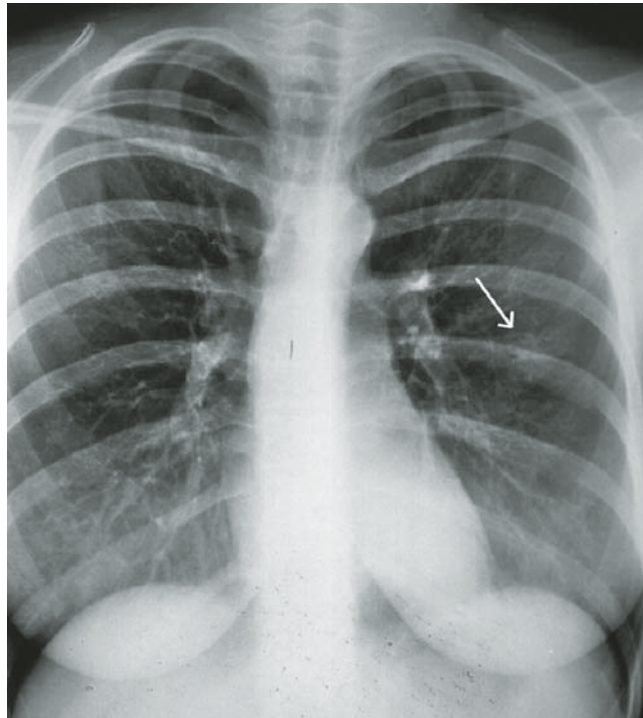


Abb. 3: Erst in einer späteren Aufnahme sind die zunächst nur in der CT sichtbaren Infiltrate auch in der Röntgen-Übersicht erkennbar.

Mykose mit einer effektiven Therapie begonnen werden muss.

Noch keine optimale Prophylaxe

Die Prophylaxe invasiver Mykosen ist Gegenstand umfangreicher Forschungsarbeiten. Fluconazol und Itraconazol haben in diversen Studien, vor allem bei stammzelltransplantierten Patienten, zu einer Reduktion invasiver Mykosen geführt. Fluconazol ist jedoch gegen Aspergillosen nicht effektiv.

Studien mit Voriconazol und Echinocandinen werden durchgeführt. Hier wird aber zunehmend von Durchbruchmykosen durch *Mucoraceae* berichtet.

Insgesamt ist die Effektivität der Prävention invasiver Mykosen noch nicht zufrieden stellend.

Immer frühzeitig behandeln

— Empirische antimykotische Therapie

Es ist allgemeiner Konsens, bei febriler Neutropenie, die nicht auf Breitspektrum-Antibiotika anspricht, eine empirische antimykotische Therapie einzuleiten. Welche Antimykotika hierfür eingesetzt werden, richtet sich nach dem jeweiligen

Spektrum der Klinik (Tabelle 2). Gemäß der Studiendatenlage sind hier Caspofungin oder liposomales Amphotericin B (L-AmB) zu bevorzugen.

— Aspergillosen

Entscheidend für den Therapieerfolg ist ein frühzeitiger Beginn der Behandlung. Neuer Standard in der First-line-Therapie invasiver Aspergillosen ist Voriconazol (Tabelle 3), das in nicht-vergleichenden Studien eine dem konventionellen Amphotericin B (c-AmB) äquivalente Effektivität gezeigt hat und das im randomisierten Vergleich signifikant effektiver war als c-AmB – bei besserer Tolerabilität. Die Behandlung mit Voriconazol ist auch bei zerebralen Aspergillosen erfolgreich – einer Manifestationsform, die bislang als absolut infaust galt. Ein weiterer Vorteil von Voriconazol gegenüber anderen, nur als i.v.-Formulierung verfügbaren Aspergillus-wirksamen Antimykotika, liegt in der Möglichkeit der oralen Gabe (Tabletten/Saft) mit einer Bioverfügbarkeit um 95%. Nebenwirkungen oder Interaktionen mit anderen Medikamenten sind bei korrekter Indikationsstellung und sorgfältiger Überwachung keine nennenswerten Probleme.

In der Second-line-Therapie von Aspergillosen hat sich Caspofungin als sehr potente Substanz erwiesen. Caspofungin ist exzellent verträglich, das Handling für den Therapeuten daher sehr einfach.

Vergleichende Studien mit L-AmB liegen speziell für Aspergillosen nicht vor, L-AmB ist signifikant stärker nephrotoxisch als Caspofungin oder Voriconazol und führt häufiger zu Infusionsreaktionen. Die erforderliche Tagesdosis von Voriconazol ist bis heute nicht präzise definiert (Zulassung 1–3 mg/kg/d, Empfehlung bis zu mind. 5 mg/kg/d), eindeutige Daten klinischer Studien liegen nicht vor. Eine mögliche Dosisreduktion von L-AmB ist im Einzelfall zu erwägen, aber generell mit großer Vorsicht zu handhaben, da in der einzigen größeren randomisierten Studie unter L-AmB 1 mg/kg/d ein geringeres Ansprechen in der Subgruppe der nachgewiesenen Aspergillosen und eine geringere Überlebensrate bei neutropenischen Patienten festzustellen war. Die Ergebnisse eines randomisierten Vergleichs von L-AmB 3 mg/kg/d vs. 10 mg/kg/d sind demnächst zu erwarten.

Kürzlich wurden in Deutschland Amphotericin B Lipid Complex (ABLCLC)

sowie das Triazol Posaconazol für die Second-line-Therapie u.a. der Aspergillose zugelassen. Erfahrungen mit ABLC liegen hauptsächlich bei Patienten mit refraktärer Aspergillose oder c-AmB-Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation für c-AmB vor. Bei insgesamt 398 Patienten, davon 101 mit hämatologischen malignen Erkrankungen, wurde ein Ansprechen in 44% gefunden. Der Vorteil von Posaconazol, dessen Datenlage noch limitiert ist, liegt in seiner Effektivität auch gegen Zygomyceten. Allerdings ist bisher lediglich eine orale Applikationsform verfügbar. Randomisierte Effektivitätsstudien für invasive Mykosen liegen nicht vor.

Das früher in der Second-line-Therapie häufig verwendete Itraconazol ist weniger empfehlenswert, da die Studiendatenlage sehr limitiert ist.

Bei therapierefraktären Aspergillosen können auch Kombinationen zwischen Echinocandinen, Voriconazol oder L-AmB zu Therapieerfolgen führen, derzeit liegen jedoch vorwiegend Einzelfallberichte und Sammelstatistiken vor.

Ein Benefit von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF, GM-CSF) konnte bisher nicht gezeigt werden. Mögliche Einflüsse CSF-mobilisierter Spendergranulozyten sind Gegenstand klinischer Studien.

— **Zygomycosen**

Bei Zygomycosen ist eine hochdosierte Therapie mit L-AmB (mindestens 5 mg/kg/d) erforderlich. Das gegen Zygomycosen sehr effektive Posaconazol ist noch nicht für diese Indikation zugelassen, wird in der Praxis aber bereits

in Kombination mit L-AmB oder als Erhaltungstherapie eingesetzt.

— **Candidainfektionen**

Durch möglichst frühzeitigen Therapiebeginn können bei invasiven Candidosen nicht nur die Letalität, sondern auch spätere Organmanifestationen reduziert werden. Ein zentraler Venenkatheter sollte, wenn möglich, entfernt werden. Müssen Katheter belassen werden, so ist zu berücksichtigen, dass Echinocandine oder L-AmB den von *Candida spp.* gebildeten Biofilm besser penetrieren können als andere Wirkstoffe.

Insgesamt liegen keine randomisierten Studien zu invasiven Candidosen bei ausschließlich oder vorwiegend neutropenischen Patienten vor. Als Therapie der Wahl ist Caspofungin anzusehen (Tabelle 4), das kürzlich auch für die Therapie neutropenischer Patienten zugelassen wurde. Caspofungin war in der zulationsrelevanten Studie ebenso effektiv wie c-AmB (auch in der Subgruppe hämatookologischer Patienten), jedoch signifikant besser verträglich und ist somit als dem c-AmB überlegen einzustufen.

Fluconazol ist vor allem bei nicht-neutropenischen Patienten mit *C. albicans*-Infektionen und festgestellter Sensibilität gegen Fluconazol ausreichend.

Voriconazol wurde kürzlich zur Fist-line-Therapie bei Candidosen, allerdings vorerst für nicht-neutropenische Patienten, zugelassen. In einer offenen, vergleichenden Studie bei Candidämien nicht-neutropenischer Patienten war Voriconazol ebenso effektiv wie c-AmB (gefolgt von Fluconazol), die Nebenwirkungen waren signifikant geringer. Zu L-AmB oder ABLC liegen keine randomisierten Studien vor, im Vergleich zu L-AmB scheinen Infusionsreaktionen jedoch unter ABLC häufiger aufzutreten.

Die antimykotische Therapie sollte 14 Tage ab der letzten positiven Blutkultur betragen, bei neutropenischen Patienten mindestens bis zu 14 Tage über die Regeneration der Neutrophilen >1000/µl hinaus.

Retrospektive Analysen lassen darauf schließen, dass Granulozytentransfusionen bei neutropenischen Patienten den Verlauf von Candidämien günstig beeinflussen können, die Ergebnisse randomisierter Studien liegen jedoch nicht vor.

Empfehlungen für die empirische antimykotische Therapie bei therapierefraktärer febriler Neutropenie		Tabelle 2
Aspergilloserisiko:	Liposomales Amphotericin B oder Caspofungin Itraconazol (nicht zugelassen)	
kein Aspergilloserisiko:	Fluconazol*	
* wird kontrovers beurteilt. Zu bedenken ist zusätzlich eine eventuelle non-albicans-Candida-Problematik und die eingeschränkte Empfehlung bei Candidämie neutropenischer Patienten		

Therapieempfehlung für Aspergillosen und Mucormycosen			Tabelle 3
	Aspergillosen	Mucormycosen	
First-line:	Voriconazol	hoch dosiertes Liposomales Amphotericin B	
Second-line:	Caspofungin Liposomales Amphotericin B Posaconazol Amphotericin B Lipid Complex	Posaconazol	

Therapieempfehlungen für Candidämien (gemäß Erreger- und Resistenzbefund)			Tabelle 4
First-line:	keine Neutropenie:	Fluconazol Voriconazol Caspofungin	
	Neutropenie:	Caspofungin	
Second-line:		Caspofungin Liposomales Amphotericin B Voriconazol Amphotericin B Lipid Complex	



Ähnliches gilt für den interventionellen Einsatz von Zytokinen wie G-CSF oder Gamma-Interferon.

Rolle des konventionellen AmB

Für die empirische Therapie bei Fieber unklarer Genese sowie für die gezielte Therapie dokumentierter invasiver Mykosen stehen heute hochpotente, sehr gut verträgliche Antimykotika zur Verfügung. Das bis zum Ende der 1990er Jahre als Goldstandard angesehene c-AmB ist aufgrund seiner Toxizität nicht mehr als Therapie der ersten Wahl akzeptabel.

Das Argument, eine möglicherweise überlegene Effektivität von c-AmB könne aufgrund der in den Studien verzeichneten hohen Abbruchraten (wegen Nebenwirkungen) nicht erfasst werden, ist für die klinische Praxis irrelevant. Insbesondere im Hinblick auf ggf. später notwendige allogene Stammzelltransplantationen sollte der Erhalt einer möglichst guten Organfunktion gewährleistet werden. Es wurde berichtet, dass bereits eine kurzfristige Behandlung mit c-AmB zu lang anhaltender Einschränkung der Nierenfunktion führen und die Überlebenschancen nach allo-SCT verschlechtern kann.

Die Möglichkeit, die Toxizität von AmB mittels einer 24-h-Infusion zu reduzieren, hat zwischenzeitlich unter zunehmendem Kostendruck der Kliniken zu einem Comeback des c-AmB geführt. Dabei ist aber zu beachten, dass die vorliegenden kleineren Studien ausschließlich auf Verträglichkeitsuntersuchungen ausgerichtet waren. Studien zur antimykotischen Effektivität bei Patienten mit dokumentierten invasiven Mykosen liegen nicht vor. Die Applikation von c-AmB in einer Lipidlösung ist aufgrund der berichteten Häufung pulmonaler Zwischenfälle abzulehnen.

Wenig eindeutige Empfehlungen

Derzeit liegen nur wenige eindeutige Empfehlungen für bestimmte Substanzen vor, wie z.B. für Voriconazol zur First-line-Therapie von Aspergillosen oder für hoch dosiertes L-AmB zur Behandlung von Zygomykosen. Insbesondere existiert in bisherigen Leitlinien und Empfehlungen kein „Ranking“ für die Second-line-Therapie. Bei der Auswahl des Antimykotikums müssen daher im-

mer das Risikoprofil des Präparats, sowie der klinische Zustand, die Komedikation und die Komorbidität des Patienten berücksichtigt werden. Entscheidend ist darüber hinaus, ob ein Risiko für oder gar ein radiologischer Verdacht auf eine Zygomykose besteht. Auch die weiterhin geplante Therapie der Grunderkrankung muss bei der Auswahl des Antimykotikums berücksichtigt werden. Soll z.B. später eine allogene Stammzelltransplantation erfolgen, gilt es, Nephrotoxizität soweit möglich zu vermeiden.

Fazit

Durch Ausweitung der Indikationen für intensive Chemotherapien und für die allogene Stammzelltransplantation ist mit einer steigenden Inzidenz invasiver Mykosen in der Hämatologie/Onkologie zu rechnen. Insbesondere wird der Anteil älterer Patienten zunehmen, bei denen durch höhere Ko-Morbidität und umfangreicherer Ko-Medikation mit höheren Komplikationsraten, auch unter antimykotischer Therapie, zu rechnen ist.

Die neuen Antimykotika sind kostenintensiv; dennoch dürfen ökonomische Zwänge nicht dazu führen, den ohnehin unter Diagnose, Prognose, Chemotherapie und deren Folgen leidenden Patienten die sehr effektiven und gleichzeitig gut tolerablen Antimykotika vorzuenthalten, die weitere Therapie der Grunderkrankung ggf. negativ zu beeinflussen oder mögliche Effektivitätseinbußen durch unausreichend untersuchte Dosis- oder Applikationsmodifikationen zu riskieren.

Literatur zum Thema

1. Ascioğlu S et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7–14.
2. Böhme A et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2003; 82 Suppl 2: S133–40.
3. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2005; 40(suppl 6): S392–400.
4. Herbrecht R et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–15.

5. Ito JI, Hooshmand-Rad R. Treatment of Candida infections with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis.* 2005;40 Suppl 6: S384–91.
6. Kullberg BJ et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2005; 366: 1435–42.
7. Maertens J et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1563–71.
8. Maschmeyer G, Haas A, Böhme A. Aktuelle Therapie invasiver Mykosen in der Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 1381–4.
9. Miller CB et al. Lipid formulations of amphotericin B preserve and stabilize renal function in HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 543–8.
10. Mora-Duarte J et al. Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020–9.
11. Pappas PG et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161–89.
12. Pappas PG et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634–43.
13. Slavin MA et al. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive candida and mould infections. *Int Med J* 2004; 34: 192–200.
14. Stevens DA et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696–709.
15. Walsh TJ et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764–71.
16. Walsh TJ et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351: 1391–402.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Angelika Böhme
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Med. Klinik II: Hämatologie/Onkologie, Rheumatologie, Infektiologie
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt/Main
E-Mail: A.Boehme@em.uni-frankfurt.de

Für den Arbeitskreis

Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) zum Behandlungsmanagement.
www.onkosupport.de