



## Sinnvoll vorbeugen, gezielt behandeln

# Invasive Mykosen in der Onkologie

MARKUS RUHNKE

Für immunsupprimierte Tumorpatienten sind invasive Mykosen nicht selten lebensbedrohlich. An einer sinnvollen Prophylaxe und gezielter Behandlung von Pilzinfektionen führt deshalb kein Weg vorbei. Neue Antimykotika haben die Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren deutlich verbessert.

Invasive Pilzinfektionen sind häufige Komplikationen bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. Als Hochrisikogruppe gelten schwer immunsupprimierte Personen, wie Leukämiekranken oder Patienten mit malignen Lymphomen, die eine intensive Chemotherapie oder eine ausgedehnte Strahlentherapie erhalten oder mit einer Knochenmark- (KMT) bzw. Stammzelltransplantation (SZT) behandelt werden und lange Phasen der Granulozytopenie durchmachen müssen.

## Erregerspektrum und Risikofaktoren

Candida- und Aspergillus-Arten haben die größte Bedeutung als Erreger von invasiven Mykosen. Am häufigsten sind Infektionen durch Hefepilze wie *Candida albicans* (> 50% der Candida-Infektionen) und so genannte Nicht-*Candida albicans*-Hefen (z. B. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*) sowie durch Fadenpilze wie *Aspergillus fumigatus* (> 80% der Aspergillose) und andere *Aspergillus*-Arten (z. B. *A. terreus*, *A. niger*, *A. flavus*). Andere Pilz-Spezies (z. B. *Fusarium* Sp., *Cryptococcus neoformans*, *Mucorales*-Arten [= *Zygomyceten*], *Scedosporium* Sp., *Trichosporon* Sp. oder *Pneumocystis [carinii] jirovecii*) spielen in Deutschland als Erreger invasiver Pilzinfektionen eine untergeordnete Rolle; in großen Tumor-Zentren der USA werden allerdings zunehmend Infektionen mit diesen Erregern beobachtet.

Die Symptome einer systemischen Mykose sind, abhängig vom Erreger, vielfältig (Tab. 1). Nicht alle Patienten

mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen haben das gleiche Risiko an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken. Das Risiko korreliert eng mit der Schwere und Dauer der Granulozytopenie. Eine schwere Granulozytopenie mit Werten von < 100 neutrophilen Granulozyten/ $\mu$ l

wird von einer mittleren (100–500 neutrophile Granulozyten/ $\mu$ l) und einer leichten Granulozytopenie (500–1.000 neutrophile Granulozyten/ $\mu$ l) unterschieden.

Bei mittlerer Granulozytopenie beträgt die erwartete Fieberinzidenz nach fünf Tagen ca. 20%, nach drei Wochen sogar 80–100%. Bei leichter Granulozytopenie ist das Risiko zwar geringer, aber intensive Therapien können die Entstehung einer Mykose begünstigen.

Invasive Pilzinfektionen sind nur selten eindeutig zu diagnostizieren. Nach den Kriterien der Mycosis Study Group

## Spektrum von Systemmykosen bei Patienten in der Hämatologie/Onkologie

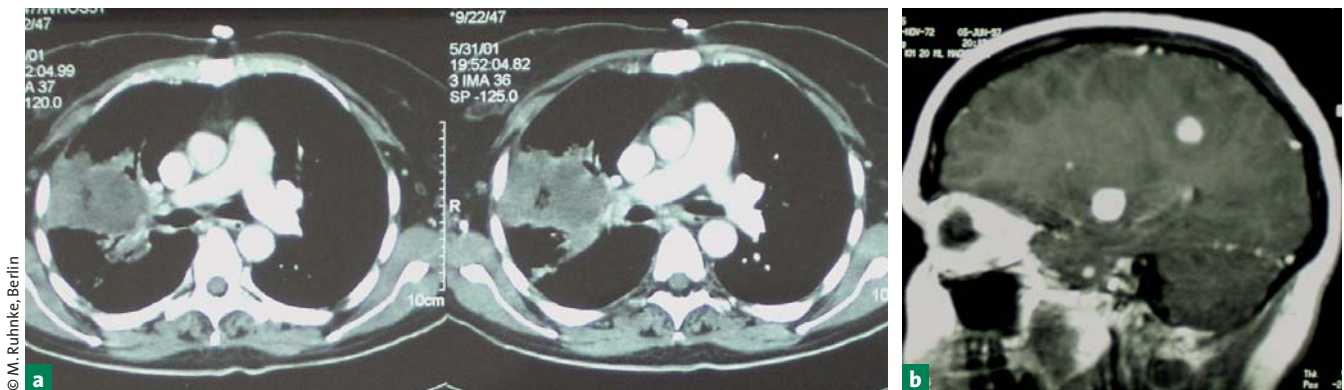
Tabelle 1

<b>Aspergillus Sp.</b> ( <i>A. fumigatus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. terreus</i> u. a.)	Tracheobronchitis, invasive pulmonale Aspergillose (IPA), disseminierte Infektion mit ZNS- und/oder Leber/Milz-beteiligung, Hautläsionen, sino-nasale Infektion (selten)
<b>Candida Sp.</b> ( <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> u. a.)	Orale, ösophageale und/oder vaginale Candidose, Fungämie mit Leber/Milzbeteiligung, Sepsis, pulmonale Candidose, Hautcandidose, Endophthalmitis
<b>Fusarium Sp. (F. solani u. a.)</b>	Hautläsionen, Fungämie, Sinusitis, Pneumonie
<b>Mucorales Sp.</b> ( <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Rhizomucor</i> u. a.)	Sinusitis, Pneumonie, ZNS-Abszess, disseminierte Infektion, Hautläsionen (selten)
<b>Scedosporium Sp.</b> ( <i>Pseudallescheria boydii</i> )	ZNS-Abszess, Hautläsionen, Knochen und/oder Weichteilinfektion (selten)
<b>Trichosporon Sp.</b> ( <i>T. beigelii</i> u. a.)	Fungämie, Pneumonie, Endocarditis, chronisch disseminierte Erkrankung (selten)



Abb. 1a + b: *Aspergillus fumigatus* (a) und *Candida albicans* (b).

© M. Ruhnke, Berlin



**Abb. 2 a + b:** (a) Pulmonale Aspergillose bei einer Patientin mit akuter Leukämie: In der hoch auflösende Computertomografie (HR-CT) sind Zeichen der Einschmelzung (Konsolidierung) sichtbar. (b) Nachweis von Granulomen (zwei weiße runde Herde) einer ZNS-Kryptokokkose in der Magnetresonanztomografie des ZNS.

der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) kann die Diagnose als „gesichert“, „wahrscheinlich“ oder „möglich“ eingestuft werden. Die Kriterien wurden kürzlich überarbeitet. Sie sind vor allem für die Anwendung in Studiensituationen entwickelt worden, finden aber auch zunehmend im klinischen Alltag Anwendung. Erste Publikationen weisen allerdings darauf hin, dass die EORTC/MSG-Kriterien für eine Therapieentscheidung am Krankenbett nicht immer hilfreich sind. Von einer gesicherten invasiven Mykose spricht man, wenn in einer steril entnommenen Gewebeprobe bzw. Blutkultur Pilze zytologisch und/oder histologisch

nachgewiesen wurden (Grafik 1) [Ascioglu et al. 2002].

**Invasive Aspergillosen**

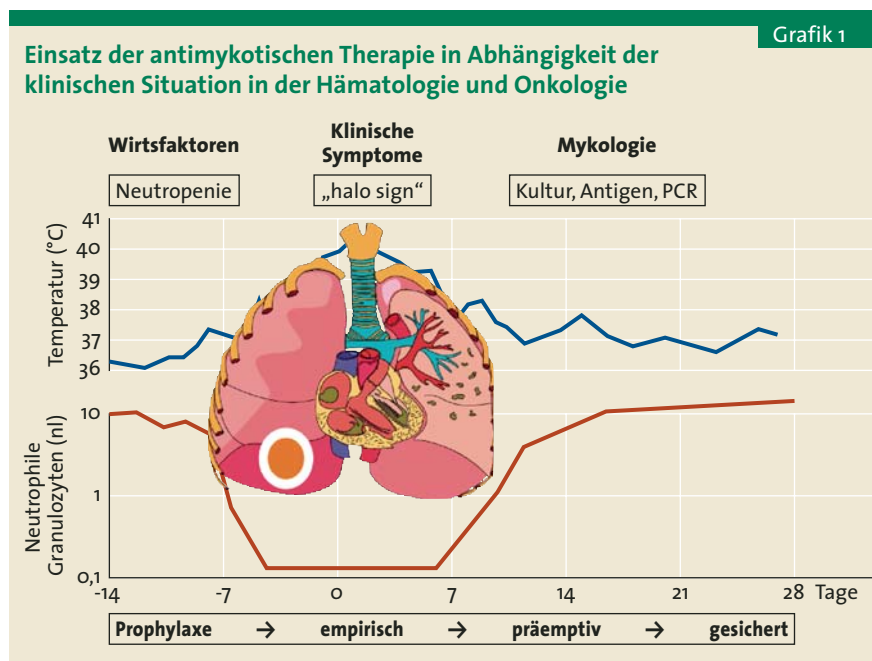
Invasive Aspergillosen sind die bedrohlichsten Systemmykosen für Patienten mit Tumorerkrankungen. Sie manifestieren sich in über 80% der Fälle als invasive pulmonale Aspergillose (IPA) [Patterson et al. 2000].

Die Inzidenz schwankt je nach lokaler epidemiologischer Situation von Klinik zu Klinik und kann bei bis zu 25% liegen. Eine Kolonisation macht zwar noch keine Infektion, aber bei Hochrisikopatienten liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei bis zu 40% mit einer

Letalität von bis zu 100% – besonders bei ZNS-Beteiligung. Neuere Untersuchungen zeichnen ein günstigeres Bild: Im Transplantationszentrum in Seattle (USA) stieg die Überlebenschance, kalkuliert am Tag 90 nach Diagnosestellung, bei einer invasiven Aspergillose von 22% (vor 2000) auf 45% im Zeitraum 2002 bis 2004 [Upton et al. 2007]. Die Angaben zwischen den Zentren schwanken allerdings sehr.

Bei unauffälligem radiologischen Befund (im Röntgen-Thorax) ist es schwer, zwischen einer Kolonisation und einer beginnenden Infektion zu unterscheiden, allerdings haben Patienten, die vor Einleitung einer Chemotherapie mit Aspergillus Sp. besiedelt sind und eine lange Granulozytopenie-Phase erwarten (z. B. wegen einer allogenen SZT oder bei akuter Leukämie), ein Risiko von >90%, eine IPA zu entwickeln. Für Patienten mit soliden Tumoren, aber auch für Personen, die eine autologe SZT erhalten, ist das Risiko deutlich geringer.

Die klinischen Symptome einer IPA sind relativ unspezifisch (Husten, Luftnot, Pleuraschmerzen, Fieber, eventuell Hämoptysen), so dass inzwischen bei ersten Anzeichen auf eine pulmonale Infektion die radiologische Untersuchung mittels Computertomografie (CT, hochauflösende CT oder Spiral-CT) als Diagnostik der Wahl angesehen wird. Sehr charakteristisch für eine Schimmelpilzinfektion sind das „Halo“-Zeichen (frühe Phase) oder „air crescent“-Zeichen (Spätphase). Eine Zygomycose und eine Aspergillose sehen in der CT gleich aus, deshalb ist eine erregerspezifische Dia-





agnostik anzustreben, z. B. die Kultur aus einer bronchoalveolären Lavage (BAL) oder besser eine Punktion zur histopathologischen Untersuchung. Neuere Untersuchungen zeigen, dass eine CT-gestützte Punktion eines pulmonalen Infiltrates bei entsprechender Aufarbeitung des Biopsiematerials eine hohe Aussagekraft haben kann und vor allem den molekularen Nachweis von Nicht-Aspergillus-Arten ermöglicht [Lass-Florl et al. 2007; Rickerts et al. 2007].

In ca. 20% der Fälle breitet sich die Infektion ins zentrale Nervensystem und/oder innere Organe aus. Eine intrazerebrale Raumforderung bzw. Abszeß bei einem Patienten nach SZT/KMT ist zu allererst verdächtig auf eine ZNS-Aspergillose und sollte so behandelt werden.

### Invasive Candidosen

Das Spektrum der durch Candida Spezies verursachten Erkrankungen umfaßt neben den mukokutanen Candidosen (wie orale oder vaginale Candidose und Soorösophagitis) die akuten und chronisch disseminierten Candidosen (vor allem die hepato-lienale Candidose) und Fungämien. Im Unterschied zu Aspergillosen treten Candidosen, vor allem die Candidämie, häufiger bei Patienten mit soliden Tumoren auf.

Die umfassendsten Daten zur Epidemiologie der Candidämie wurden durch die EORTC für (einige) europäische Tumorzentren publiziert [Viscoli et al. 1999]. In der multizentrischen Erhebung wurden 249 Candidämien bei Krebspatienten im Zeitraum von 1992 bis 1994 ausgewertet. Es gab eindeutige Unterschiede zwischen Patienten mit soliden Tumoren und Patienten mit hämatologischen Neoplasien hinsichtlich der Erregerverteilung. Global war Candida albicans der am häufigsten nachgewiesene Erreger (ca. 50%), wobei der Anteil dieses Erregers bei Patienten mit soliden Tumoren 70% betrug und bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien „nur“ 36%. Auffällig war, dass bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien im Unterschied zu Patienten mit soliden Tumoren deutlich mehr nicht-Candida-albicans-Stämme nachgewiesen wurde. Hier kommt Problemkeimen wie C. glabrata, C. tropicalis oder C. krusei eine besondere Bedeutung zu.



© M. Ruhnke, Berlin

**Abb. 3:** Patientin mit akuter Leukämie und akuter disseminierter Candida-Infektion (Candida tropicalis) mit multiplen Hautinfiltraten.

Von erheblicher prognostischer Bedeutung ist die Disseminierung der Infektion mit Erregerstreuung in innere Organe. Die Letalität durch eine Candidämie bei Patienten nach SZT/KMT liegt bei 40% und kann insbesondere bei disseminierter Infektion auf 90% ansteigen. Interessanterweise hatten 40% dieser Patienten vorher keine nachweisbare Candidämie.

Candida-Hautinfiltrate (Abb. 3) kann man bei granulozytopenischen Patienten beobachten. Sie sind ein Spätzeichen der fortgeschrittenen disseminierten Infektion.

Neben dem Ausmaß einer Kolonisierung mit Candida spp. ist auch die Art der Chemotherapie von Bedeutung. Hochdosis-Cytosinarabinosid in der Therapie der akuten Leukämie ist mit einer erhöhten Inzidenz von invasiven Mykosen assoziiert, vermutlich gefördert durch die verstärkte Kolonisierung bei schwerer therapiessoziiert Mukositis.

Selten, aber wichtig ist die hepato-lienale Candidose, die bisher nur als Spätform einer so genannten chronisch-disseminierten Infektion nach Fungämie bei granulozytopenischen Patienten (fast ausschließlich akute Leukämien) beschrieben wurde. Angaben zur Inzidenz dieser Erkrankung liegen nicht vor.

### Therapie invasiver Pilzinfektionen

Die Therapieempfehlungen sind aus Studien mit gemischten Gruppen (nicht-granulozytopenische und granulozytopenische Patienten) abgeleitet, da keine Therapiestudienergebnisse ausschließlich von granulozytopenischen Patienten vorliegen.

Generell sprechen granulozytopenische Patienten schlechter auf Antibiotika an (um ca. 20–25%) als nicht-granulozytopenische Patienten. Umso wichtiger ist die Regeneration der neutrophilen Granulozyten für die Überwin-

### Antimykotika zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen

Tabelle 2

Amphotericin B-Desoxycholat (Amphotericin B = AmB-D)
Lipidformulierungen von Amphotericin B (= AmB)
▶ liposomales Amphotericin B (AmBisome® = L-AmB),
▶ in einen Lipidkomplex verkapseltes AmB (Abelcet® = ABLC)
Anidulafungin (Ecalta®)
Caspofungin (Cancidas®)
Fluconazol (z.B. Diflucan®)
Flucytosin (Ancotil®)
Itraconazol (z.B. Sempera®)
Posaconazol (Noxafil®)
Voriconazol (Vfend®)

derung der invasiven Mykose. 2003 hat die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie/Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (AGIHO/DGHO) Leitlinien zur antimykotischen Therapie publiziert [Böhme et al. 2003]. Die in Deutschland verfügbaren Antimykotika sowie aktuelle

Therapieoptionen sind in Tabelle 2 und 3 zusammengestellt.

— Invasive Aspergillose

In der Behandlung der akut invasiven Aspergillose ist Voriconazol dem konventionellen Amphotericin B-Desoxycholat (AmB-D) signifikant überlegen

(53% Ansprechen unter Voriconazol gegenüber 32% unter AmB-D) [Herbrecht et al. 2002]. Voriconazol ist deshalb bei invasiven Aspergillosen als Therapie der ersten Wahl anzusehen und hat inzwischen AmB-D als Standardtherapeutikum ersetzt [Bohme et al. 2003; Herbrecht et al. 2007; Walsh et al. 2008].

Bei akuter invasiver Aspergillose sollte das Antimykotikum zunächst intravenös gegeben werden (2 x 6 mg/kg als „loading dose“ an Tag 1 gefolgt von 2 x 4 mg/kg/Tag ab Tag 2). Nach 4–7 Tagen kann eventuell auf eine orale Applikation umgestellt werden (Voriconazol 2 x 200 mg/Tag), so dass später – bei klinischem Ansprechen – eine ambulante Behandlung möglich ist.

Zu beachten ist, dass Voriconazol bei bis zu 30% der Patienten vorübergehend zu (reversiblen) Sehstörungen führt. Ferner weist Voriconazol – wie alle Azol-Derivate – ein Potenzial für pharmakologische Interaktionen über das Cytochrom-p450-Isoenzymssystem auf (u. a. mit Carbamazepin, Rifampicin, Sirolimus, Cyclosporin A).

Alternativ kann liposomales Amphotericin B (L-AmB) (3 mg/kg/Tag i. v.) oder in einen Lipidkomplex verkapseltes AmB (ABLC) (5 mg/kg/Tag i. v.) eingesetzt werden, bzw. bei leichten Erkrankungen Itraconazol (Dosis 400–800 mg/Tag). Eine höhere Dosierung von L-AmB (10 mg/kg/Tag als „loading“-Therapie für 14 Tage statt 3 mg/kg/Tag) ist bei der Mehrzahl der Aspergillose-Erkrankungen nicht besser wirksam und im Regelfall nicht erforderlich [Cornely et al. (b) 2007].

Aufgrund der unterschiedlichen gastrointestinalen Resorption und der entsprechend unsicheren Bioverfügbarkeit sollte die adäquate Dosierung von Itraconazol (und bei unzureichendem Ansprechen gegebenenfalls auch bei Voriconazol und Posaconazol) durch Serumkonzentrationsmessungen überprüft werden.

Für die Salvagetherapie sind Caspofungin und Posaconazol zugelassen. Der Stellenwert einer Kombinationstherapie bei invasiven Aspergillosen wird kontrovers beurteilt. In der Salvagetherapie bei Patienten nach SZT/KMT zeigte die Kombination aus Voriconazol und Caspofungin einen Vorteil gegenüber einer

Möglichkeiten der antimykotischen Therapie bei häufigen Mykosen sowie bei antibiotikarefraktärem Fieber unklarer Genese		
Erkrankung	Therapieoptionen	Dosierung
<b>Candidose</b>		
▶ oropharyngeal	Amphotericin B-Lsg. Nystatin-Lsg. Fluconazol Itraconazol Liquid Posaconazol	0,5 (-2,4) g/d oral 6 x 100.000 I.E./d oral 50–200 mg/d oral/i. v. 100–200 mg/d oral 100–200 mg/d oral
▶ Soorösophagitis	Fluconazol Itraconazol Liquid Amphotericin B Liposomales AmB Caspofungin Voriconazol Posaconazol	200–400 mg/d oral/i. v. 2 x 200 mg/d oral 0,5–0,7 mg/kg/d i. v. 3 mg/kg/d i. v. 50 mg/d i. v. 400 mg/d oral/i. v. 2 x 400 mg/d oral
▶ Fungämie	<i>keine Sepsis, kein Schock:</i> Fluconazol <i>Sepsis, Schock oder nicht-C.-albicans:</i> Caspofungin Anidulafungin Voriconazol Liposomales AmB	400–(800) mg/d oral bzw. 6–12 mg/kg/d i. v.  50 mg/d i. v. 100 mg/d i. v. 4 mg/kg/2 x tgl. i. v. 3 mg/kg/d i. v.
▶ hepatolienale Infektion	Fluconazol (wenn Erreger sensibel) Voriconazol Caspofungin Anidulafungin Liposomales AmB	400 mg/d oral bzw. 6–12 mg/kg/d i. v. 4 mg/kg/2 x tgl. 50 mg/d i. v. 100 mg/d i. v. 3 (-5) mg/kg/d i. v.
<b>Aspergillose</b>		
▶ invasive Infektion (z.B. Lunge, ZNS)	Voriconazol liposomales AmB Caspofungin Posaconazol Itraconazol	4 mg/kg/2 x tgl. i. v. 3 (-10) mg/kg/d i. v. 50 mg/d i. v. 2 x 400 mg/d oral 2 x 200–400 mg/d oral/i. v.
<b>Zygomycosen (Mucor u. a.)</b>		
▶ Sinusitis, Hirnabszess	liposomales AmB	3–10 mg/kg/d i. v.
▶ Pneumonie, diss. Infektion	Posaconazol Amphotericin B	2 x 400 mg/d oral 1–(1,5) mg/kg i. v.
FUO = Antibiotikarefraktäres Fieber unklarer Genese in der Neutropenie	Caspofungin liposomales Amphotericin B Amphotericin B i. v. (Fluconazol) (Itraconazol) (Voriconazol)	50 mg/d i. v. 3 mg/kg/d i. v. 0,5–1 mg/kg/d i. v. (400 mg/d i. v./oral) (2 x 200 mg/d i. v./oral) (2 x 4 mg/kg/d i. v./oral)

Bei Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Caspofungin und Anidulafungin ist am Tag 1 der Therapie eine höhere „loading dose“ erforderlich.

historischen Kontrolle, die mit Voriconazol allein behandelt wurde. Aufgrund der unverändert schlechten Therapieerfolge bei Patienten in der Granulozytopenie bei allogener SZT/KMT wird diese Kombinationstherapie in vielen Transplantationszentren inzwischen eingesetzt, auch wenn keine prospektiven Studiendaten vorliegen.

### — Candida-Infektionen

Der alleinige Nachweis von Sproßpilzen in Schleimhautabstrichen bedeutet noch keine orale Candidose. Eine Kolonisation mit Candida-Species ist bei bis zu 50% der gesunden Individuen nachweisbar. Erst die (zusätzlichen) klinischen Zeichen einer oralen Candidose (pseudomembranöse oder erythematöse Form) führen zur Diagnose.

Im Regelfall ist bei oraler Candidose die topische Therapie mit Antimykotika vom Polyen-Typ (Nystatin, Amphotericin-B oder Natamycin) oder Azol-Typ (speziell Miconazol) angezeigt. Die Therapiedauer beträgt 7 bis 14 Tage. Alternativ kann mit Fluconazol (oral) in einer Dosis von 50–200 mg/Tag behandelt werden und bei mangelndem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 400–800 mg/Tag gesteigert werden. Bei Versagen von Fluconazol sollten zunächst Itraconazol (Suspension) mit 400 mg/Tag, Voriconazol (400 mg/Tag oral) oder Posaconazol (200 mg/Tag) oral zum Einsatz kommen, bevor eine parenterale Therapie gegeben wird.

Bei invasiven Candida-Infektionen (zumeist Candidämie) sind entweder Fluconazol (400–800 mg/Tag i. v.), Caspofungin (70 mg „loading dose“, dann weiter mit 50 mg/Tag i. v.) oder Anidulafungin (200 mg „loading dose“, dann weiter mit 100 mg/Tag i. v.) die Antimykotika der ersten Wahl. Fluconazol sollte nicht bei Infektionen mit Nicht-Candida-albicans-Erregern wie Candida glabrata oder Candida krusei eingesetzt werden, da hier die Wirksamkeit schlecht ist. Weil bei hämatologischen Patienten vor allem Nicht-Candida-albicans-Erreger in Blutkulturen nachgewiesen werden – anders als bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen oder auf der Intensivstation – ist es am sinnvollsten, die Behandlung mit einem Echinocandin wie Caspofungin oder Anidulafungin zu beginnen und

gegebenenfalls mit Fluconazol fortzusetzen. Eine Therapie mit konventionellem Amphotericin B Desoxycholat (AmB-D) ist deutlich nebenwirkungsreicher, vor allem nephrotoxisch, was die neuen Antimykotika bei gleicher bzw. besserer Wirksamkeit nicht sind.

Eine Kombinationstherapie aus AmB-D (0,7–1,0 mg/kg KG/Tag) plus Flucytosin (100 mg/kg KG/Tag in 4 Einzeldosen) wird nur noch für einzelne seltene Formen der invasiven Candidose (z. B. Endokarditis, Meningitis) empfohlen. Alternativ wurde die Kombination aus AmB-D (0,7 mg/kg/Tag) und Fluconazol (800 mg/Tag i. v.) im Vergleich zu einer Monotherapie mit Fluconazol (800 mg/Tag i. v.) untersucht. Die Kombinationstherapie hat sich zwar als überlegener herausgestellt, jedoch auf Kosten einer erhöhten Nephrotoxizität (durch AmB-D). Eine weitere Alternative stellt Voriconazol (2 x 6 mg/kg/Tag „loading dose“ gefolgt von 2 x 4 mg/Tag) dar, das im Unterschied zu Fluconazol gegen alle Candida-Spezies gut wirksam ist. Die Behandlungsdauer ist im Regelfall mindestens 14 Tage ab der ersten negativen Blutkultur bzw. bis zum Abklingen der klinischen Symptome.

### Prophylaktische Behandlung

Bei hämatologischen und onkologischen Patienten sind in 95% der Fälle Sproß- und Schimmelpilze für invasive Pilzinfektionen verantwortlich.

Eine Prophylaxe mit Antimykotika kann entweder oral, inhalativ oder systemisch durchgeführt werden. Für den deutschsprachigen Raum hat die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie/Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (AGIHO/DGHO) Leitlinien publiziert [Cornely et al. 2003 (a)].

Oral zugeführte Polyene wie Amphotericin B oder Nystatin können zwar die Häufigkeit von Schleimhautmykosen reduzieren, sie senken bei Hochrisikopatienten aber nicht die Inzidenz invasiver Mykosen. Eine orale Polyen-Prophylaxe wird in den derzeitigen Leitlinien AGIHO/DGHO nicht empfohlen [Cornely et al. 2003 (a)].

Sinnvoller erscheint eine Behandlung mit systemisch wirksamen Antimykotika, wobei in der Prophylaxe jeweils immer



© Stephan Große/Risikamp

## Bedingungslos menschlich.

Mit **ÄRZTE OHNE GRENZEN** helfen Sie Menschen in Not.



Bitte schicken Sie mir unverbindlich

- allgemeine Informationen über **ÄRZTE OHNE GRENZEN**
- Informationen für einen Projekteinsatz
- Informationen zur Fördermitgliedschaft
- die Broschüre „Ein Vermächtnis für das Leben“

Name

Anschrift

E-Mail

**ÄRZTE OHNE GRENZEN e.V.**  
Am Köllnischen Park 1 • 10179 Berlin  
www.aerzte-ohne-grenzen.de

Spendenkonto 97 0 97  
Sparkasse KölnBonn • BLZ 380 500 00

111048 Z1

zwischen dem zu erwartenden Nutzen und den potentiellen Nebenwirkungen und auch Therapiekosten abzuwägen ist.

Mittels prophylaktischer Gabe von Fluconazol (50–400 mg/d) kann die Kolonisierung sowie Schleimhautinfektionen durch *C. albicans* reduziert werden. In zwei großen randomisierten Untersuchungen bei Patienten nach SZT/KMT konnte durch Fluconazol (400 mg/d oral/i. v.) eine signifikante Verminderung der invasiven Candida-Infektionen sowie der mykoseassoziierten Todesfälle erreicht werden, weshalb Fluconazol regelmäßig in der Stammzelltransplantation eingesetzt wird. Fluconazol hat jedoch keine Wirkung gegen Aspergillusinfektionen. Itraconazol (200–400 mg/d) weist im Unterschied zu Fluconazol in-vitro eine Wirkung gegen Candida- und Aspergillus-Infektionen auf. Itraconazol kann in Kapselform, als Suspension oder intravenös appliziert werden. In einer randomisierten Studie ist Itraconazol (Suspension) dem Fluconazol (Suspension/Kapseln) hinsichtlich der Wirksamkeit in der Prophylaxe bei hämatologischen Patienten vergleichbar, führte jedoch zu mehr, vor allem gastrointestinalen Nebenwirkungen. Interessanterweise verhindert eine Prophylaxe mit Itraconazol-Suspension bei Leukämie-Patienten, entsprechend den Angaben einer Meta-Analyse, signifikant das Auftreten von invasiven Pilzinfektionen und reduziert die erregerassoziierte Mortalität. Grundsätzlich sollte die orale Suspension den Kapseln vorgezogen werden, da insbesondere die Resorption der Kapsel-Formulierung als individuell sehr variabel beschrieben wurde. Wichtig ist bei Itraconazol, Plasmaspiegelbestimmungen durchzuführen, um sicher zu stellen, dass die Spiegel im therapeutischen Bereich liegen (> 1000 µg/ml) [Glasmacher et al. 2003].

Als weiteres Triazol-Antimykotikum steht Posaconazol zur Verfügung. In zwei großen randomisierten Studien (Patienten mit „Graft-versus-Host-Disease“ nach allogener Stammzelltransplantation und Patienten mit akuten Leukämien) konnte die prophylaktische Wirksamkeit der Posaconazol-Suspension (3 x 200 mg/d) belegt werden [Cornely et al. (c) 2007; Ullmann et al. 2007]. Posaconazol kann derzeit nur oral als Suspension verabrei-

cht werden und die Pharmakokinetik ist noch unklar. Die Verhinderung invasiver Mykosen war insbesondere in der Studie bei Patienten mit akuter Leukämie im Vergleich zum Kontrollarm (Fluconazol bzw. Itraconazol) signifikant besser. Hinzu kommt eine Reduktion der erregerassoziierten Sterblichkeit und der Gesamtsterblichkeit, so dass Posaconazol sich zunehmend als neuer Standard in der Prophylaxe bei Hochrisikopatienten etablieren wird [Cornely et al. (c) 2007]. Von Bedeutung ist sicher auch, dass die in-vitro-Wirksamkeit sehr breit ist und Candida- und Aspergillus-Arten sowie die Zygomyceten einschließt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die neuen Antimykotika die Antimykotikatherapie deutlich verändert haben. In der Prophylaxe zeichnet sich mit der Einführung von Posaconazol eine wirksame Option für Hochrisikopatienten in der Hämatologie/Onkologie ab, die breiter wirksam ist als das etablierte Fluconazol. Amphotericin B-Desoxycholat (AmB-D) kann nicht mehr als das Medikament der ersten Wahl angesehen werden, sondern nur noch als Alternativtherapie. Dies liegt vor allem an den z. T. deutlichen geringeren Nebenwirkungen (insbesondere weniger Nephrotoxizität) und mindestens gleichwertiger bis überlegender Wirksamkeit der neuen Substanzen. In der Therapie der Aspergillose ist AmB-D Voriconazol unterlegen und in der Therapie invasiver Candidosen sollte AmB-D durch Echinocandine ersetzt werden.

#### Literatur

1. Ascioglu 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. Bodey GP. Fungal infections complicating acute leukemia. *J Chronic Dis* 1966; 19: 667–87.
3. 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–S140.
4. Cornely OA et al. (a) Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2: S186–S200.

5. Cornely OA et al. (b) Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBILoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289–97.
6. Cornely OA et al. (c) Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348–59.
7. Glasmacher A et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4615–26.
8. Herbrecht R et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–15.
9. Herbrecht R et al. Treatment of invasive Candida and invasive Aspergillus infections in adult haematological patients. *Ejc Supplements* 2007; 5: 49–59.
10. Lass-Flörl C et al. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e101–e104.
11. Patterson TF et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *13 Aspergillus Study Group. Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 250–60.
12. Rickerts VS et al. Comparison of histopathological analysis, culture, and polymerase chain reaction assays to detect invasive mold infections from biopsy specimens. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1078–83.
13. Ullmann AJ et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335–47.
14. Upton A et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531–40.
15. Viscoli C et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1071–9.
16. Walsh TJ et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327–60.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Markus Ruhnke  
Med. Klinik und Poliklinik II mit  
Schwerpunkt Onkologie & Hämatologie  
Charité Campus Mitte  
der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
E-Mail: markus.ruhnke@charite.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der deutschen Krebsgesellschaft (ASORS).