

Hohes Risiko

Systemmykosen bei hämatologischen Patienten

M. Ruhnke

Abteilung Onkologie / Hämatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik II,
Charité Campus Mitte, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. K. Possinger)

*Patienten mit Tumorerkrankungen oder Hämoblastosen sind die Patientengruppe, die am stärksten von invasiven Mykosen gefährdet ist. Ursächlich ist daran die therapie- oder erkrankungsbedingte Granulozytopenie beteiligt. Insbesondere wenn diese stark ausgeprägt ist – oder wenn noch andere patientenbezogene bzw. umweltbezogene Risikofaktoren hinzukommen – kann die Mortalität bei einer Pilzinfektion auf Werte bis zu 100% ansteigen. Die größte Bedeutung als Erreger invasiver Mykosen in der Klinik haben *Candida ssp.* und *Aspergillus ssp.* Neben den bereits altbekannten Antimykotika Amphotericin B, liposomales Amphotericin, Flucytosin, Fluconazol und Itraconazol sind in jüngster Zeit mit Voriconazol und Caspofungin zwei neue Substanzen zur Therapie invasiver Mykosen zugelassen worden. Voriconazol ist dem Amphotericin B in der Behandlung der invasiven Aspergillose überlegen und ist derzeit die Substanz der ersten Wahl für diese Indikation. Caspofungin hat eine gute Wirksamkeit in der Salvage-Therapie bei vorbehandelter refraktärer Aspergillose und ist in der Behandlung der Kandidämie wirksamer als Amphotericin B.*

Die derzeitigen Daten zur Epidemiologie von invasiven Pilzinfektionen (Mykosen) zeigen einen kontinuierlichen Anstieg dieser schweren, immer noch oft tödlich verlaufenden Erkrankungen über die letzten 20 Jahre in der Klinik. Insbesondere schwer immunsupprimierte Patienten wie Patienten in der Hämatologie bzw. Onkologie mit Erkrankungen wie akuten Leukämien oder malignen Lymphomen, die eine intensive Chemotherapie erhalten oder mit einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation behandelt werden und lange Phasen der Granulozyto-

penie durchmachen müssen, gelten als Hochrisikogruppe.

Zwar treten im Rahmen von nosokomialen Infektionen invasive Pilzinfektionen im Vergleich zu bakteriellen Infektionen seltener auf, die erregerassoziierte Mortalität ist jedoch insbesondere in der Phase der schweren Granulozytopenie deutlich höher und kann fast 100% betragen (z.B. disseminierte Aspergillose bei neutropenischen Patienten). Insgesamt zeigen die jüngsten Daten des amerikanischen „Center for Disease Control“ (CDC) nicht nur eine numerische Zunahme von Pilzinfektionen, sondern auch einen

Anstieg der erregerassoziierten Mortalität (22).

■ Risikofaktoren

Ein besonders hohes Risiko haben Patienten mit Tumorerkrankungen bzw. Hämoblastosen – sie sind vor allen anderen Risikogruppen die wichtigste und am stärksten gefährdete Patientengruppe. Vor allem liegt dies an dem Faktor Granulozytopenie – ob therapie- oder erkrankungsbedingt.

Seit den 60er Jahren gelten sowohl der Schweregrad als auch die Dauer der Granulozytopenie als wichtigste Risikofaktoren, an einer Infektion zu erkranken (6). Nach fünf Tagen einer Neutropenie (< 500 Neutrophile/ μ l) beträgt die erwartete Fieberinzidenz etwa 20%, nach drei Wochen dagegen steigt diese auf 80–100%. Milde Neutropenien (500–1000 Neutrophile/ μ l) sind mit einem geringeren Fieber- und Infektionsrisiko verbunden. Intensive Chemotherapien mit erheblicher Schleimhauttoxizität erhöhen wiederum das Infektionsrisiko. Als Hochrisikopatienten für invasive Pilzinfektionen gelten neben Patienten mit Tumorerkrankungen auch Personen

mit fortgeschrittener HIV-Infektion, Patienten nach komplizierten abdominalchirurgischen Operationen, Patienten mit schweren Verbrennungen, untergewichtige Frühgeborene oder Patienten mit intensivpflichtigen Erkrankungen, welche in diesem Rahmen unter anderem beatmet, dialysiert und/oder hochkalorisch parenteral ernährt werden.

In diversen Untersuchungen zur erregerassoziierten Mortalität haben sich bestimmte Risikofaktoren für alle Patientengruppen (patientenbezogene Risikofaktoren) herauskristallisiert, die mit der Erkrankung an einer invasiven Mykose assoziiert sind. Hierzu zählen:

- Neutropenie unter 500/ μ l nach Chemotherapie oder im Rahmen der Grunderkrankung
- Breitspektrum-Antibiotika über mehr als 14 Tage
- hochkalorische parenterale Ernährung
- längerfristige künstliche Beatmung
- vorangegangene invasive Pilzinfektion
- bakterielle Sepsis
- Kortikosteroid-Applikation
- Kolonisierung mit Candida-Spezies in mindestens zwei Körperregionen
- zellulärer und humoraler Immundefekt.

Bei den patientenbezogenen Faktoren handelt es sich häufig um ein multifaktorielles Problem. So existieren bei Patienten mit einer akuten Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation (allo-PB-SCT) neben der Dauer und Schwere einer Granulozytopenie nach Chemotherapie oder der Intensität einer immunsuppressiven Therapie weitere Aspekte, die hinsichtlich des individuellen Risikos, an einer invasiven Mykose zu erkranken, von großer Bedeutung sind:

- die Einschränkung der zellulären Immunantwort
- eine früher durchgemachte invasive (Aspergillus-)Pilzinfektion
- das Ausmaß einer „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD)
- das Ausmaß einer behandlungsbedürftigen Zytomegalie-Infektion (CMV).

Zusätzlich kann man umweltbezogene Risikofaktoren definieren. Zu diesen gehört beispielsweise die Exposition gegenüber Schimmelpilzsporen in der Luft (aerogener Übertragungsweg) bei Bautätigkeit oder durch Pflanzenerde, aber auch eine Exposition über Nahrungsmittel (z.B. abgepacktes Brot, Gewürze, Nüsse). Eine Exposition gegenüber Hefepilzen kommt ebenfalls über Nahrungsmittel zustande, allerdings ist auch die direkte nosokomiale Übertragung durch ärztliches und Pflege-Personal möglich (z.B. bei mangelnder Händedesinfektion).

Die Kolonisierung durch *Candida*-Spezies in mehr als zwei Körperregionen haben Guiot et al. als bedeutsam hervorgehoben (12). Im Rahmen einer „Graft-versus-Host-Erkrankung“ (GvHD) ist eine Kolonisierung nicht nur mit *Candida*-Spezies sondern auch mit *Aspergillus*-Spezies von Bedeutung. Denn eine invasive Aspergillose ist in diesem Fall mit einer hohen Mortalität assoziiert. Haben Patienten im Rahmen einer allogenen Knochenmarktransplantation eine invasive Aspergillose entwickelt, ist neben der GvHD auch die Kortison-Dosis in der Woche vor Erkrankungsbeginn ein wichtiger Risikofaktor, so die Ergebnisse einer Multivarianz-Analyse. Erhielten die Patienten Kortison in einer Dosierung von über 7 mg/kg/Tag und wiesen sie gleichzeitig eine GvHD Grad II oder höher auf, war die Mortalität 100% (26).

Dass eine Kolonisierung mit *Aspergillus*-Spezies bei verschiedenen Patientengruppen generell von Bedeutung ist, haben Perfect et al. dokumentiert (24). Das Erkrankungsrisiko bei mit *Aspergillus*-Spezies kolonisierten Patienten war in der Gruppe der Patienten mit Granulozytopenie (64%), allogener Knochenmarktransplantation (64%) sowie Hämoblastosen (50%) im Vergleich zu allen anderen Risikogruppen eindeutig am höchsten. Vor allem aber wiesen diese Patienten eine hohe Letalität von 40% auf. War weder eine Granulozytopenie noch eine Kortisontherapie oder eine maligne Erkrankung zu verzeichnen, lag die Letalitätsrate trotz Kolonisation mit *Aspergillus* bei unter 5%.

■ Internationaler Konsensus

Erfahrungen in der Therapie und Diagnostik bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen waren die Basis für eine internationale Konsensus-Empfehlung zur Definition von invasiven Mykosen bei immunsupprimierten Patienten (4). Diese Definition – gemeinsam entwickelt von der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) und der US-amerikanischen „Mycosis Study Group“ (MSG) – unterscheidet zwischen einer bewiesenen, wahrscheinlichen und möglichen invasiven Pilzinfektion. Gedacht ist diese Einteilung als Grundlage für die Durchführung von klinischen Studien und nicht unbedingt, wenn auch hilfreich, für die alltägliche klinische Praxis, da die Kriterien teilweise nicht die klinischen Einschätzungen am Krankenbett widerspiegeln. Die drei Kategorien unterscheiden sich vor allem in der Sicherheit der Diagnosesicherung (Tab. 1).

Die Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (AGIHO/DGHO) unterscheidet unter Berücksichtigung der Neutropeniedauer und der Spendersituation (autolog versus allogene) bei Stammzell- bzw. Knochenmarktransplantationen zwischen drei Risikograden innerhalb der Patientengruppe mit Tumorerkrankungen (15):

- Niedrigrisiko: Patienten mit kurz dauernden Neutropenien (Neutropeniedauer unter fünf Tage)
- Standardrisiko: Patienten mit einer erwarteten Neutropeniedauer von fünf bis zehn Tagen. Zu dieser Gruppe zählen auch Patienten nach einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- Hochrisiko: Patienten, die eine allogene Stammzell- oder Knochenmarktransplantation erhalten, sowie Patienten nach intensiver Chemotherapie, bei denen eine Neutropeniedauer von mehr als zehn Tagen erwartet werden kann (wie z.B. Patienten mit akuten myeloischen Leukämien).

Diese Einteilung wurde gewählt, um insbesondere Empfehlungen zur antimykotischen Prophylaxe geben zu können.

■ Erregerspektrum

Am häufigsten werden invasive Mykosen in der Klinik von Candida- und Aspergillus-Arten verursacht. Eine zentrale Rolle spielen vor allem Infektionen durch Hefepilze wie *Candida albicans* (> 80%) und so genannte Nicht-*Candida-albicans*-Hefen (z.B. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*) sowie durch Fadenpilze wie *Aspergillus fumigatus* (> 90%) und andere *Aspergillus*-Arten (z.B. *A. terreus*, *A. niger*, *A. flavus*). Andere invasive Pilzinfektionen durch Erreger wie *Fusarium* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Mucorales*-Arten, *Scedosporium* spp., *Trichosporon* spp. oder *Pneumocystis carinii* sind in Deutschland eher von untergeordneter Bedeutung, sie werden aber in großen Tumorzentren der USA häufiger beobachtet und daher auch verstärkt publiziert (2, 10, 21, 25).

Eine ausgeprägte Kolonisierung mit Hefepilzen (zumeist *Candida al-*

bicans) im Oropharynx und Gastrointestinaltrakt – begünstigt durch eine länger dauernde Behandlung mit Breitspektrumantibiotika – sowie der Grad der intestinalen Schleimhautschädigung durch Chemotherapie sind wichtige Risikofaktoren für eine Infektion. Hefen können nosokomial von Patient (oder Personal) zu Patient übertragen werden. Eintrittspforte sind auch intravasculäre Katheter (insbesondere *Candida parapsilosis*).

Für das Auftreten invasiver Aspergillosen hat die Exposition gegenüber *Aspergillus*-Sporen in der Umgebungsluft eine wichtige Bedeutung. Bei jeder Art von Bautätigkeit innerhalb und außerhalb des Krankenhauses werden große Mengen von Konidien in der Luft aufgewirbelt, was zu einem epidemieartigen Auftreten invasiver Aspergillosen führen kann. Neuerdings wird kontaminiertes Leitungswasser als epidemiologischer Faktor in Betracht gezogen, spielt aber bisher eine untergeordnete, vielleicht unterschätzte Rolle (3). Andere Schimmelpilzinfektionen entstehen auch durch die Inhalation von Sporen (z.B.

Mucor-Arten), sind aber auch manchmal katheterassoziiert.

■ Erkrankungen Kandidose

Das Spektrum der durch die verschiedenen *Candida*-Spezies verursachten Erkrankungen umfasst neben den muko-kutanen Kandidosen (wie orale oder vaginale Kandidose und Soorösophagitis) die akuten und chronisch disseminierten Kandidosen (vor allem die hepato lienale Kandidose) und Fungämien. In einer Autopsiestudie an Tumorpatienten lag der Anteil der Infektionen durch *Candida*-Spezies bei 58% (5). Zwar ist von allen *Candida*-Spezies *C. albicans* die am häufigsten nachgewiesene Art, doch die Virulenz der einzelnen Arten scheint unterschiedlich und auch therapierelevant zu sein. Eine intestinale Kolonisierung mit *Candida tropicalis* beispielsweise führt bei entsprechender Prädisposition sehr viel häufiger zur systemischen Infektion als dies bei *Candida albicans* oder etwa *Candida glabrata* zu beobachten ist.

Die Letalität durch eine Kandidämie bei Patienten nach einer Kno-

Tab. 1 Definition invasiver Mykosen bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien

bewiesene invasive Mykose

- gewebeinvasive Form
 - Schimmelpilze: histologischer oder zytopathologischer Nachweis von Pilzhyphen bei entsprechendem Befund der Gewebeanvasion oder eine positive Kultur von primär sterilem Material (z.B. Gewebebiopsie) mit entsprechenden klinischen oder radiologischen Befunden
 - Hefepilze: histologischer oder zytopathologischer Nachweis von Hefezellen (bei *Candida*-Spezies auch Pseudohyphen oder Hyphen) oder eine positive Kultur von primär sterilem Material (z.B. Gewebebiopsie) mit entsprechenden klinischen oder radiologischen Befunden wie einer Infektion – außer Material wie Urin, Schleimhaut- oder Nasenabstriche – oder mikroskopischer bzw. Antigen-Nachweis von *Cryptococcus neoformans* im Liquor
- Fungämie
 - Schimmelpilze: positiver Nachweis in der Blutkultur von Erregern außer *Aspergillus*- und *Penicillium*-Spezies (Ausnahme: nur *Penicillium marneffe* gilt als relevant) in Verbindung mit klinischen Zeichen für eine Infektion
 - Hefepilze: positiver Nachweis von *Candida*-Spezies in der Blutkultur in Verbindung mit klinischen Zeichen für eine Infektion

wahrscheinliche invasive Mykose

- Kombination aus mindestens einem patientenbezogenen Risikofaktor (z.B. Neutropenie, persistierendes Fieber, Kortisontherapie), einem mikrobiologischen Kriterium (z.B. positive Blutkultur) und einem klinischen Hauptkriterium bzw. zwei Nebenkriterien am Infektionsort (z.B. Pneumoniezeichen)

mögliche invasive Mykose

- Kombination aus mindestens einem patientenbezogenen Risikofaktor (z.B. Neutropenie, persistierendes Fieber, Kortisontherapie) und einem mikrobiologischen Kriterium (z.B. positive Blutkultur) oder einem klinischen Hauptkriterium bzw. zwei Nebenkriterien am Infektionsort (z.B. Pneumoniezeichen)

nach (4)

chenmarktransplantation liegt bei 40% und kann insbesondere bei disseminierter Infektion auf 90% ansteigen (11). Bemerkenswert ist, dass Fungämien durch *C. albicans* vor allem bei Patienten mit soliden Tumoren vorkommen, während die Nicht-*C. albicans*-Hefen wie *C. glabrata* oder *C. krusei* deutlich häufiger bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien zu beobachten sind (29). Insgesamt ist ein Erregerwechsel zu Nicht-*Candida albicans*-Spezies wie *C. glabrata* zu verzeichnen. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang mit der weit verbreiteten Praxis einer Azol-Prophylaxe (z.B. Fluconazol) während der Phase der Granulozytopenie.

Vor allem der Einsatz von Fluconazol scheint die Ursache für den Erregerwechsel hin zu azolresistenten *Candida*-Spezies zu sein – auch wenn die Datenlage kontrovers bleibt (1, 16). Zusätzlich ist eine Resistenzentwicklung von *C. albicans* gegen Fluconazol beschrieben worden, obwohl dies im Unterschied zu Patienten mit HIV-Infektion eher seltener vorkommt (20). Andererseits senkt der prophylaktische Einsatz von Fluconazol speziell in der Gruppe der Patienten mit allogener Knochenmarktransplantation die Rate an oberflächlichen und systemischen Pilzinfektionen und kann sogar zu einem längeren Überleben führen (19). Daher gilt die Prophylaxe mit Fluconazol während der ersten 100 Tage nach einer Knochenmarktransplantation als indiziert, wohingegen sie in anderen Indikationen wie beispielsweise bei „nur“ einer Neutropenie nicht gesichert erscheint.

Eine eigene Entität ist die hepato-lienale Kandidose. Ein Hinweis auf diese Erkrankung stellt typischerweise ein antibiotikarefraktäres Fieber dar – während der Phase der Regeneration aus der Granulozytopenie. Typischerweise ist diese bereits beendet, die Blutkulturen fallen negativ aus und neben Schmerzen im rechten Oberbauch sind vor allem die Aktivitäten der Cholestase-Parameter wie γ -GT und alkalische Phosphatase erhöht. Wegweisend sind in diesen Fällen die Abdomen-Sonographie und die Diagnostik von Leber und Milz mit Computer- oder Magnetresonanztomogramm (8, 14).

Aspergillose

Invasive Aspergillosen müssen derzeit als die bedrohlichsten Systemmykosen bei Patienten mit Tumorerkrankungen angesehen werden. 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 den Hochrisikopatienten mit Knochenmarktransplantation oder protrahierter Granulozytopenie im Rahmen der Behandlung einer akuten Leukämie liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei über 50% (5). Auch Patienten, die bereits eine invasive Aspergillose durchgemacht haben, haben mit bis zu 50% ein hohes Rezidivrisiko im Rahmen einer neuen Episode einer Granulozytopenie. Die erregerassoziierte Letalität ist mit 50% sehr hoch und kann bei disseminierten Erkrankungen mit Befall des zentralen Nervensystems bis zu 100% gehen (7, 18).

Typischerweise gelangen die Aspergillussporen bei der Atmung aus der Luft in den Respirationstrakt und führen hier zu einer invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA). Damit ist diese auch die häufigste Erkrankungsform (über 80%) einer invasiven Aspergillose, sodass sich das größte Augenmerk auf die Früherkennung und insbesondere die Prophylaxe der IPA richtet. Die Elimination von Aspergillus-Sporen aus der Atemluft durch spezielle Filter (HEPA-Filter, Laminar-Airflow-Systeme) und die Unterbringung von Hochrisikopatienten (Knochenmarktransplantation) in geschlossenen Räumen mit Hochleistungs-luftfiltration und Überdruckbelüftung kann die Inzidenz invasiver Aspergillosen reduzieren (30).

Zu einer Disseminierung der Infektion mit einer Beteiligung des zentralen Nervensystems und den inneren Organen kommt es in etwa 20% der Patienten. Eine intrazerebrale Raumforderung bzw. ein Abszess bei einem Patienten nach einer Knochenmarktransplantation ist zuallererst verdächtig auf eine ZNS-Aspergillose und sollte so behandelt werden. Die klinischen Symptome einer invasiven pulmonalen Aspergillose sind relativ unspezifisch (Husten, Luftnot, Pleuraschmerzen, Fieber, eventuell auch Hämoptysen), sodass die radiologische Untersuchung mittels Computertomographie (hochauflösendes CT oder Spiral-CT) inzwischen bei ersten Anzeichen als Diagnostik der Wahl angesehen wird. Hier gelten Befunde wie das „Halo“-Zeichen (frühe Neutropenie-Phase) oder „air-crescent“-Zeichen (Spätphase)

Tab. 2 Spektrum von Systemmykosen bei hämatologischen Patienten

Erreger	Krankheitsspektrum
Aspergillus spp.	Tracheobronchitis, invasive pulmonale Aspergillose (IPA), disseminierte Infektion mit ZNS und/oder Leber-/Milzbeteiligung, Hautläsionen, sino-nasale Infektion (selten)
Candida spp. , meist C. albicans	orale, ösophageale und/oder vaginale Kandidose, Fungämie mit Leber-/Milzbeteiligung, Sepsis, pulmonale Kandidose, Hautkandidose, Endophthalmitis
Fusarium spp.	Hautläsionen, Fungämie, Sinusitis, Pneumonie
Mucorales spp.	Sinusitis, Pneumonie, ZNS-Abszess, disseminierte Infektion, Hautläsionen (selten)
Scedosporium spp. (z.B. Pseudallescheria boydii)	ZNS-Abszess, Hautläsionen, Knochen- und/oder Weichteilinfektion (selten)
Trichosporon spp. (z.B. T. beigelii)	Fungämie, Pneumonie, Endokarditis, chronisch disseminierte Erkrankung (selten)

als sehr charakteristisch für eine Schimmelpilzinfektion (9). Eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Schimmelpilzinfektionen ist hierdurch allerdings nicht möglich.

Grundsätzlich ist das Erscheinungsbild im Computertomogramm bei einer Mucormykose und einer Aspergillose gleich, sodass eine erregerspezifische Diagnostik wie zum Beispiel die Kultur aus einer bronchoalveolären Lavage (BAL) oder besser zusätzlich die Gewebegewinnung mittels Punktion zur histopathologischen Untersuchung notwendig sind. Da der mykologische Erregernachweis aus der bronchoalveolären Lavage auch bei einer histologisch nachgewiesenen, invasiven pulmonalen Aspergillose nach wie vor unsicher ist, besteht hier derzeit noch kein allgemein anerkanntes Vorgehen (27). Der Stellenwert der BAL zur Diagnosesicherung wird derzeit in einer multizentrischen Studie in Deutschland (Studienleiter PD Dr. Maschmeyer, Berlin) geprüft.

Einen weiteren diagnostischen Fortschritt gab es in der serologischen Diagnostik mit der Einführung des Aspergillus-Platelia-Tests. Der bisher nur in Europa erhältliche Platelia® Aspergillus Elisa (Fa. Bio-Rad) zeigte in mehreren Studien eine Sensitivität von 80–100%

bei einer Spezifität von 80–90% und verbessert die Möglichkeiten der nichtkulturellen Diagnostik invasiver Aspergillosen deutlich (17, 28).

Das Krankheitspektrum zugeordnet zu den Erregern fasst die Tabelle 2 zusammen.

■ Therapie

Zur Therapie invasiver Kandidosen bzw. Fungämien und Aspergillosen in der Hämatologie und Onkologie sei auf die Leitlinien der AGIHO/DGHO verwiesen (Tab. 3 und 4). Vielfach leiten sich die Therapieempfehlungen ab von Studien bei gemischten Patientengruppen von nichtneutropenischen und neutropenischen Patienten, da Therapie-studienergebnissen ausschließlich von neutropenischen Patienten nicht vorliegen.

Generell sprechen neutropenische Patienten schlechter als nichtneutropenische Patienten auf die Therapie mit Antimykotika an. Dies weist darauf hin, wie wichtig die Regeneration der neutrophilen Granulozyten für die Überwindung der invasiven Mykose ist. Neben den bekannten Antimykotika Amphotericin B, liposomales Amphotericin, Flucytosin, Fluconazol und Itraconazol sind 2001/2002 mit Voriconazol und Caspofungin zwei neue Antimykotika zugelassen worden.

Voriconazol ist dem Amphotericin B in der Behandlung der invasiven Aspergillose überlegen und stellt die Substanz der ersten Wahl für diese Indikation derzeit dar. Caspofungin hat eine gute Wirksamkeit in der Salvage-Therapie bei vorbehandelter refraktärer Aspergillose und ist in der Behandlung der Candidämie wirksamer als Amphotericin B (13, 23).

High Risk – Systemic Mycoses in Haematological Patients

Patients with cancer or haemoblastoses represent the group at greatest danger from invasive mycoses. The underlying cause is treatment- or disease-related granulocytopenia. In particular when this latter is severe, or when other patient-related or environment-related risk factors are also present, the mortality rate associated with a fungal infection may reach 100%. Major antigens of invasive mycotic disease in the hospital setting are Candida ssp and Aspergillus ssp. In addition to the well-known antimycotics, amphotericin, liposomal amphotericin B, flucytosine, fluconazole and itraconazole, two new substances for the treatment of invasive mycoses have recently been introduced – voriconazole and caspofungin. Voriconazole is superior to

Tab. 3 Leitlinien der AGIHO zur Therapie invasiver Kandidosen

- Kandidämie außer *C. krusei* oder *C. glabrata* (klinisch stabiler Zustand plus fehlende Vortherapie mit Azolen)
 - Fluconazol 400–800 mg/Tag (Loading-Dose Tag 1: 800 mg), ansonsten Amphotericin B \geq 0,7 mg/kg/Tag
 - bei gutem Ansprechen/Regeneration der Neutrophilen: Wechsel auf 400 mg/Tag Fluconazol
 - bei Versagen/Intolerabilität von konventionellem Amphotericin B und Kontraindikation zu Fluconazol: Amphotericin-B-Lipidformulierungen
- hepato lienale Candidiasis (klinisch stabiler Zustand plus Neutrophilenregeneration)
 - Fluconazol 400–800 mg/Tag unter konsequenter Verlaufsbeobachtung
 - bei Ansprechen: Reduktion der Tagesdosis auf 400 mg
 - bei Versagen/instabilen Patienten: Amphotericin B 0,7–1 mg/kg/Tag
 - bei Versagen/Intolerabilität von konventionellem Amphotericin B: Amphotericin-B-Lipidformulierungen
- Candidameningitis bzw. -abszesse:
 - Amphotericin B 0,7–1 mg/kg/Tag \pm 5-Flucytosin viermal 37,5 mg/kg/Tag
 - bei Abszessen gegebenenfalls chirurgische Sanierung
- schwere fluconazolresistente Kandidosen
 - Voriconazol zweimal 4 mg/kg/Tag i.v. oder zweimal 200 mg p.o. (Loading-Dose Tag 1: zweimal 6 mg/kgKG i.v. oder zweimal 400 mg p.o.)
 - Alternative: Caspofungin 50 mg/Tag (Loading-Dose 70 mg Tag 1)

modifiziert nach (23)

Tab. 4 Leitlinien der AGIHO zur Therapie von Schimmelpilzinfektionen**invasive pulmonale Aspergillose**

- Voriconazol zweimal 4 mg i.v./kg/Tag (Loading-Dose: zweimal 6 mg/kgKG Tag 1)
- Umstellung auf orale Therapie mit zweimal 200 mg/Tag ab Tag 7 möglich, sofern klinisch indiziert
- alternativ konventionelles Amphotericin B 1–1,5 mg/kgKG pro Tag, bei gutem Teilansprechen unter Amphotericin und Neutrophilenregeneration: Wechsel auf orales Itraconazol
- bei Unverträglichkeit/Kontraindikation/Therapieversagen: Amphotericin-B-Lipidformulierungen (AmBisome 1–5 mg/kg/Tag); alternativ: Caspofungin 50 mg/Tag (Loading-Dose: 70 mg Tag 1); nach initialer Amphotericin-Therapie auch Itraconazol-Lösung (zweimal 200 mg/Tag, Loading-Dose drei- bis viermal 200 mg/Tag über drei bis fünf Tage) oder intravenös (einmal 200 mg/Tag mit einer Loading-Dose von zweimal 200 mg/Tag Tag 1–2, Wechsel auf Itraconazol-Lösung ab Tag 15)

HNO-Trakt

- Voriconazol (wie oben) alternativ konventionelles Amphotericin 1(–1,5) mg/kg/Tag + chirurgische Sanierung, sofern möglich, oder Amphotericin-B-Lipidformulierungen (s. oben)

ZNS

- Voriconazol, alternativ hoch dosiertes liposomales Amphotericin B (5 mg/kg/Tag und höher?) (eine ausreichende Effektivität der bisher als Standard geltenden Therapie mit konventionellem Amphotericin B 1–1,5 mg/kg/Tag ist nicht gegeben)
- bei Abszessen: chirurgische Sanierung, falls möglich

Haut/Weichteile

- Therapie entsprechend der invasiven pulmonalen Aspergillose
- alternativ: Amphotericin B 1(–1,5 mg/kg/Tag) plus Debridement oder Amphotericin-B-Lipidformulierungen

modifiziert nach (23)

amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis, and is currently the substance of first choice for this indication. Caspofungin has high efficacy for salvage treatment of previously treated refractory aspergillosis, and is more effective than amphotericin B in the treatment of candidaemia.

Key Words

systemic mycoses – haematological patients – granulocytopenia – risk factors – aspergillosis – candidaemia – therapy

Literatur

1. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O et al. Clin Infect Dis 1997; 24: 1122–1128
2. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H et al. Rev Infect Dis 1989; 11: 369–378
3. Anaissie EJ, Costa SF. Clin Infect Dis 2001; 33: 1546–1548
4. Ascioglu S, Rex JH, De-Pauw B et al. Clin Infect Dis 2002; 34 (1): 7–14
5. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 99–109
6. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Ann Intern Med 1966; 64: 328–340
7. Böhme A, Ruhnke M, Karthaus M et al.

Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 1440–1447

8. Buchheidt D, Böhme A, Cornely O et al. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 1085–1090

9. Caillot D, Cuoillier JF, Bernard A et al. J Clin Oncol 2001; 19 (1): 253–259

10. Girmenia C, Pagano L, Corvatta L et al. Gimema Infection Programme. Br J Haematol 2000; 111: 272–276

11. Goodrich JM, Reed EC, Mori M et al. J Infect Dis 1991; 164: 731–740

12. Guiot HF, Fibbe WE, van-'t-Wout JW. Clin Infect Dis 1994; 18: 525–532

13. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. N Engl J Med 2002; 347: 408–415

14. Karthaus M, Huebner G, Elser C et al. Ann Hematol 1998; 77 (1+2): 41–45

15. Kern WV, Beyer J, Böhme A et al. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125: 1582–1588

16. Kunova A, Trupl J, Demitrovicova A et al. Microb Drug Resist 1997; 3: 283–287

17. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K. Blood 2001; 97: 1604–1610

18. Manuel RJ, Kibbler CC. J Hosp Infect 1998; 39: 95–109

19. Marr KA, Seidel K, Slavin MA et al. Blood 2000; 96: 2055–2061

20. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. J Infect Dis 2000; 181 (1): 309–316

21. Martino P, Venditti M, Micozzi A et al. Rev Infect Dis 1990; 12: 570–582

22. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA et al. Clin Infect Dis 2001; 33: 641–647

23. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. N Engl J Med 2002; 347: 2020–2029

24. Perfect JR, Cox GM, Lee JY et al. Clin Infect Dis 2001; 33: 1824–1833

25. Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA et al. Clin Infect Dis 2002; 34 (4): 467–476

26. Ribaud P, Chastang C, Latge JP et al. Clin Infect Dis 1999; 28: 322–330

27. Saito H, Anaissie EJ, Morice RC et al. Chest 1988; 94: 745–749

28. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P. Cancer 2001; 91: 311–318

29. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A et al. Clin Infect Dis 1999; 28: 1071–1079

30. Wald A, Leisenring W, van-Burik JA, Bowden RA. J Infect Dis 1997; 175: 1459–1466

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. M. Ruhnke
Med. Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt
Onkologie / Hämatologie
Charité Campus Mitte der Humboldt-
Universität zu Berlin
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin