



Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung

Nr. 2/Jänner 2013



Kasuistiken

Posaconazol in der Prophylaxe und Behandlung invasiver Aspergillosen

DR. MARTIN HÖNIGL, DR. WIEBKE DÜTTMANN, DR. GUDRUN RUSS

Prophylaxe mit Posaconazol im Rahmen einer akuten myeloischen Leukämie mit prolongierter Neutropenie nach Induktionschemotherapie

Dr. Wiebke Düttmann & Dr. Martin Hönigl

Sektion Infektiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin

Medizinische Universität Graz

ZUSAMMENFASSUNG

Eine 61-jährige Patientin mit kürzlich diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) wird zur Induktionschemotherapie stationär aufgenommen. Unter Therapie entwickelt sich eine prolongierte Neutropenie. Die neutropenische Phase bei AML-Patienten birgt ein erhöhtes Risiko für eine invasive Pilzinfektion und entsprechend den Leitlinien wird eine Prophylaxe mit Posaconazol (Noxafil) initiiert. Die anfänglich insuffizienten Plasmaspiegel können durch ein etwa zehnminütiges Gespräch über die Wichtigkeit der Posaconazol-Prophylaxe sowie die korrekte Einnahme (mit fettreichen/sauren Lebensmitteln) in einen suffizienten Bereich angehoben werden. Dieser positive Effekt auf die Medikamentenspiegel hielt auch während eines weiteren einmonatigen Aufenthaltes an.

tionspflicht. Die Patientin erhält bei ihrem ersten Krankenhausaufenthalt im August 2012 Posaconazol in der prophylaktischen Dosierung von 3 x 5ml für 29 Tage. Zweimal wöchentlich werden Talspiegel gemessen, der Zielbereich liegt bei $>0,50\text{mg/L}$. Die insuffizienten Spiegel zwischen $0,27\text{--}0,34\text{mg/L}$ in den ersten zwei Wochen sind Anlass für ein strukturiertes Arzt-Patientinnen-Gespräch. In diesem wird vor allem die Einnahme von Posaconazol besprochen und darauf detailliert hingewiesen, dass diese mit fettreicher Nahrung oder alternativ Coca Cola erfolgen sollte. Die Patientin könne daher mit der korrekten Einnahme mithilfe den Zielbereichs zu erreichen. Im Weiteren wird mit der Patientin ausführlich die Wichtigkeit von suffizienten Talspiegeln besprochen. Es wird zu Sprache gebracht, dass der Schutz vor Pilzinfektionen durch Posaconazol sehr wichtig wäre und den Verlauf der Chemotherapie mit beeinflussen kann. Dabei zeigt sich die Patientin sehr interessiert und lässt sich genauestens die Einnahme erklären. Sie gibt zudem an, stark unter Übelkeit und Appetitlosigkeit im Rahmen der Chemotherapie zu leiden. Dennoch wolle sie auf die richtige Einnahme des Medikaments achten. Erfreulicherweise steigt der Medikamentenspiegel in den darauffolgenden Wochen auf mindestens $>0,60\text{mg/L}$ an und verbleibt im therapeutischen Zielbereich während des gesamten stationären Aufenthaltes (siehe Abbildung). Die Patientin wird Mitte September nach Abschluss der Therapie mit normalisierten Blutwerten nach Hause entlassen.

DIE PATIENTIN

Die 61-jährige Patientin wird im August 2012 mit dringendem Verdacht auf AML von einem steirischen Landeskrankenhaus übernommen. Eine Knochenmarkspunktion des Beckenkamms wird bei uns im Universitätsklinikum durchgeführt und bestätigt die Verdachtsdiagnose. Die Patientin wird stationär aufgenommen und es wird eine Induktionschemotherapie mit dem Ziel der Remission eingeleitet.

ANAMNESE

Die Patientin berichtet über Abgeschlagenheit, Erschöpfung, und Neigung zu vermehrtem Schwitzen besonders in der Nacht. Die Patientin verneint Beschwerden im Sinne einer Sinusitis. Ebenso zeigt sich keine pulmonale Beschwerdesymptomatik. Das Thoraxröntgen, das routinemäßig durchgeführt wird, ist unauffällig.

THERAPIE

Unter der Induktionstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin entwickelte die Patientin eine 20-tägige neutropenische Phase mit absoluter Neutropenie und Isola-

PROGNOSE UND WEITERE THERAPIESTRATEGIE

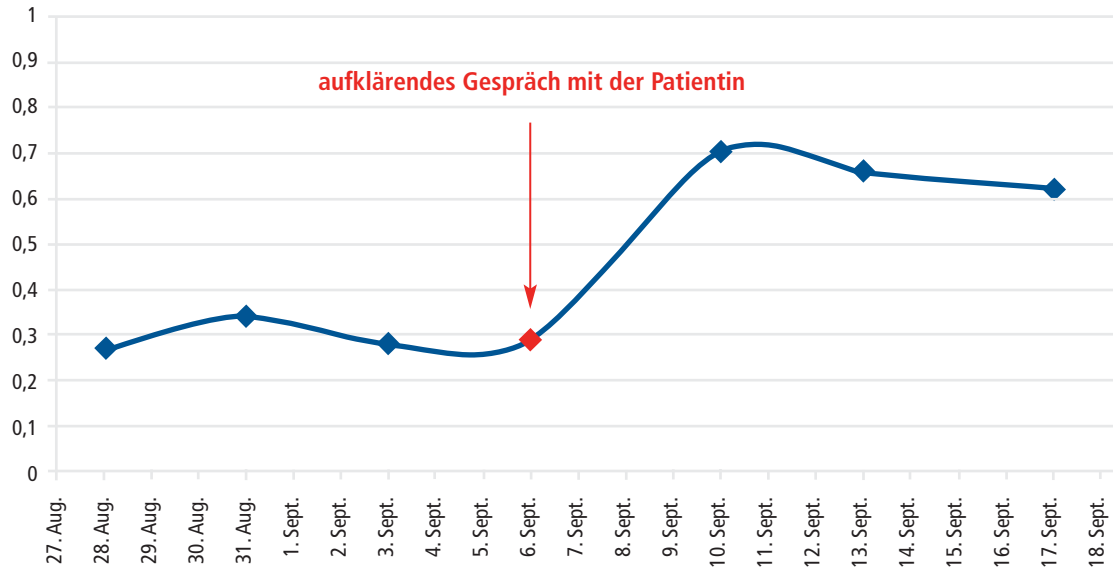
Elf Tage später wird die Patientin zu einem weiteren chemotherapeutischen Zyklus für einen weiteren Monat stationär aufgenommen. Als die neutrophilen Granulozyten den Nadir erreichen, bekommt sie wieder Posaconazol in prophylaktischer Dosis, das sie von Anfang an korrekt einnimmt. Die Talspiegel bleiben während des gesamten Aufenthaltes im Zielbereich. Die Patienten erreicht die komplette Remission und wird in gutem Gesundheitszustand nach Hause entlassen. Sie wird demnächst für die Konsolidierungstherapie einbestellt.

IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/4-5, 1080 Wien. Layout: MP/Update, A-1080 Wien. Titelbild: ©chaskordelakos - Fotolia.com. Auflage: 2.000 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Copyright 2012 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.



Abbildung

Posaconazol-Spiegel bei gleich bleibender Dosis im Zeitverlauf während des ersten Krankenhausaufenthaltes



CONCLUSIO

Eine Infektion unter Remissionsinduktionstherapie kann die Dauer des Krankenhausaufenthaltes deutlich verlängern. Posaconazol ist die Therapie der Wahl bei prolongierter Neutropenie nach Induktionstherapie. Wegen der richtigen Einnahme und somit suffizienten Posaconazolspiegel im Blut konnte eine Pilzinfektion der Lunge von Anfang an unterbunden werden.

Therapie einer invasiven pulmonalen Aspergillose mit Posaconazol nach Oberlappenektomie

Dr. Martin Hönigl

Sektion Infektiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz

ZUSAMMENFASSUNG

Ein 57-jähriger Patient wird nach Oberlappenektomie rechts bei prolongiertem Weaning auf die Respiratory Care Unit übernommen. Unter antibakterieller Therapie kommt es zu einem Anstieg der Entzündungsparameter und respiratorischer Verschlechterung. Mittels Galaktomannantest aus BAL und CT Thorax wird eine invasive Aspergillose diagnostiziert. Nachdem der Patient auf die initiale intravenöse Therapie mit Voriconazol gut anspricht und suffiziente Talspiegel zeigt, wird die Therapie auf per os umgestellt und der Patient entlassen. Trotz Erhöhung der oralen Voriconazol-Dosis bleiben die Spiegel jedoch unter der Nachweisgrenze. Zusätzlich entwickelt der Patient eine Transaminasenerhöhung. Die Therapie wird daraufhin auf Posaconazol umgestellt, welches vom Patienten gut vertragen wird und zu einer kompletten Rückbildung der intrapulmonalen Konsolidierungen führt.

Oberlappen bizarr konfiguriert und 3,4cm im Durchmesser haltend). Der Galactomannan-Test aus einer neuerlich durchgeführten bronchoalveolären Lavage ist mit 4,97 hochgradig positiv.

Aufgrund des dringenden Verdachts auf eine invasive pulmonale Aspergillose wird eine intravenöse Therapie mit Voriconazol begonnen. Die Entzündungsparameter sind daraufhin rückläufig, die respiratorische Situation des Patienten verbessert sich zunehmend und der Patient kann nach etwa einem Monat nach Hause entlassen werden.

Die Voriconazol Talspiegel sind initial unter intravenöser Therapie zufriedenstellend, jedoch nachdem die Voriconazol-Therapie auf 2 x 200mg per os umgestellt wird, bleiben die Spiegel unter der Nachweisgrenze. Die orale Voriconazol-Dosis wird im weiteren Verlauf ambulant auf 2x 250mg, dann auf 2 x 300mg erhöht, die Talspiegel blieben jedoch unter der Nachweisgrenze. Die Voriconazol-Dosierung wird daraufhin auf 3 x 200mg modifiziert, darunter kommt es zwar zu einem Anstieg des Talspiegels, dieser liegt jedoch noch immer unter dem Zielbereich. Zusätzlich kommt es unter dieser Dosierung zu einem deutlichen Anstieg der Leber-Transaminasen.

Daraufhin erfolgt die Umstellung auf Posaconazol 2 x 10ml per os (therapeutische Dosis). Darunter kommt es zu einer raschen Normalisierung der Transaminasen. Die Posaconazol-Talspiegel sind von Anfang an über den gesamten Verlauf im Normbereich. In den Bildgebungskontrollen kommt es zu einer langsamen aber kontinuierlichen Größenregredienz sowohl der Infiltrate als auch der Konsolidierung im linken Oberlappen. Die Therapie mit Posaconazol wird für insgesamt 8 Monate unter regelmäßigen Bildgebungs-, klinischen und Talspiegelkontrollen fortgeführt und gut vertragen. Anfang Oktober 2012 zeigt sich in der CT-Thorax-Kontrolle die bizarre Konsolidierung schließlich vollkommen regredient und Posaconazol kann abgesetzt werden.

PROGNOSE UND WEITERE THERAPIESTRATEGIE

Der Patient bleibt nach Absetzen von Posaconazol beschwerdefrei.

Bezüglich der Therapiedauer bei invasiver pulmonaler Aspergillose gibt es keine klaren Empfehlungen. Grundsätzlich wird empfohlen sich nach Bildgebung und Klinik zu richten, dadurch kann die notwendige Therapiedauer von Patient zu Patient stark variieren. Engmaschige ambulante Kontrollen und Talspiegelkontrollen insbesondere der oralen Triazole sind jedenfalls notwendig um Patienten mit dieser schweren Infektion leitliniengemäß zu managen und Rezidive zu verhindern.

DER PATIENT

Der 57-jährige Patient wird Ende November 2012 von der chirurgischen Intensivstation auf die Respiratory Care Unit (RCU) bei prolongiertem Weaning übernommen. Bei dem Patienten wurde Anfang November 2012 eine Lobektomie des rechten Lungenoberlappens wegen eines Abszesses durchgeführt. Bei der Übernahme zeigt sich der Patient ohne Katecholamine hämodynamisch stabil, wach und orientiert. Unter druckunterstützter Beatmung mit 2l O₂ über eine Trachealkanüle ist der Patient respiratorisch stabil.

ANAMNESE

Nach der Lobektomie erfolgte im Abszessmaterial der Nachweis von Staphylococcus aureus und Aspergillus fumigatus. Da der Galactomannantest aus der bronchoalveolären Lavage zu diesem Zeitpunkt jedoch negativ war, wurde der Patient nur mit hochdosierter antibakterieller, nicht jedoch antifungaler Therapie behandelt. An Vorerkrankungen sind bei dem Patienten chronischer OH-Abusus, eine chronische Pankreatitis sowie eine KHK bekannt. Er wiegt knapp 50kg.

DIAGNOSE & THERAPIE

Die eingeleitete antibakterielle Therapie wird auf der RCU fortgeführt. Darunter kommt es jedoch zu einem Anstieg der Entzündungswerte und respiratorischer Verschlechterung. In einem Thorax-CT Anfang Dezember zeigt sich eine Atelektase der rechten Lunge mit angeschoppeter Infiltratbildung, ebenso multiple Konsolidierungsareale in der linken Lunge (das größte im linken



Therapie mit Posaconazol nach Unverträglichkeit von Voriconazol und Amphotericin B in einem Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

OA Dr. Gudrun Russ

Universitätsklinik für Innere Medizin III
Salzburger Landeskliniken – Universitätsklinikum, Salzburg

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einem 59-jährigen Patienten wird im Rahmen der Abklärung der von ihm beklagten Leistungseinbußen eine akute myeloische Leukämie diagnostiziert. Die Untersuchung mittels Computertomographie legt eine invasive Aspergillose nahe. Der Patient erhält Caspofungin, auf das er überhaupt nicht anspricht. Da sich der Verdacht erhärtet und zudem eine Befundprogredienz zeigt, erhält der Patient Voriconazol, das ein massives Exanthem auslöst. Die Umstellung auf liposomales Amphotericin B ist jedoch mit Fieber, Schüttelfrost und Bronchospasmus verbunden. Erst die Therapie mit Posaconazol führt zum gewünschten Erfolg und wird sehr gut vertragen. Der Patient ist allogene transplantiert und erhält weiterhin prophylaktisch Posaconazol.

DER PATIENT

Im Oktober 2010 wurde bei dem damals 59-jährigen Herrn D. im Zusammenhang mit einem Leistungsknick die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie (FAB M1) gestellt. In Hinblick auf die Lungenfunktion war der Patient beschwerdefrei.

ANAMNESE

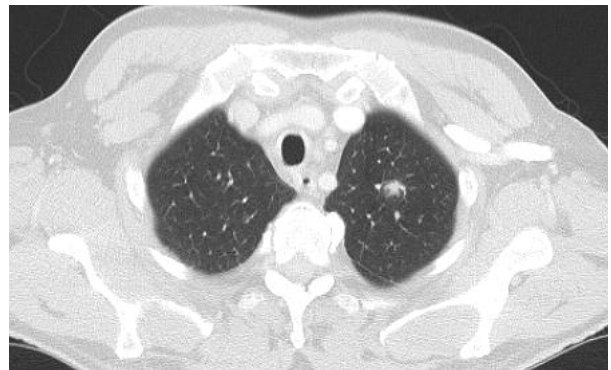
Die in unserem Hause vor einer aplasierenden Therapie üblicherweise durchgeführte Computertomographie der Nasennebenhöhlen und des Thorax ergab einen kleinen pilzsuspekten Rundherd im linken Oberfeld (Abbildung 1), der sich allerdings aufgrund der zentralen Lage einer Biopsie als schwer zugänglich erwies.

Aus diesem Grund wurde parallel zur Chemotherapie eine antimykotische Behandlung mit Caspofungin begonnen, da bei dieser Substanz geringere Interaktionen einerseits mit Anthracyclinen, andererseits mit einer Reihe von Antibiotika und anderen Medikamenten zu erwarten sind.

DIAGNOSE & THERAPIE

Im Zuge der ersten computertomographischen Verlaufskontrolle am 27. Oktober zeigte sich eine deutliche Befundprogredienz (Abbildung 2), woraufhin der Patient auf Voriconazol umgestellt wurde. Da sich bereits zwei Tage später ein zunächst diskretes, in der Folge jedoch massives Exanthem im Sinne eines Rash/einer Erythrodermie begleitet von brennenden und juckenden Schmerzen einstellte, wurde Voriconazol abgesetzt und eine Therapie mit liposomalem Amphotericin B mit entsprechender Begleitmedikation eingeleitet.

Abbildung 1



Umschriebene Paenchymverdickung mit kleinem pilzsuspektem Rundherd im linken Oberfeld

Abbildung 2

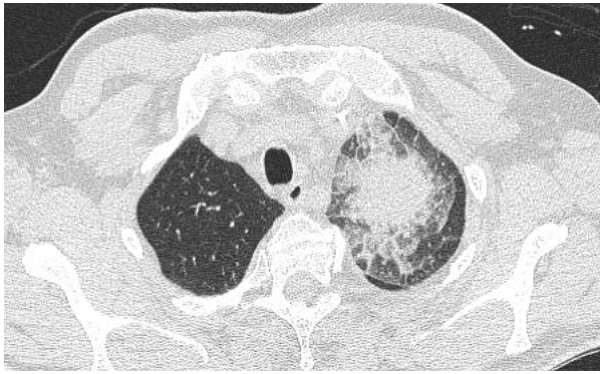


Zunahme der Verdichtung, Halozeichen

Nach anfänglich guter Verträglichkeit entwickelte der Patient unter liposomalem Amphotericin B am fünften Therapietag subfebrile Temperaturen, die sich in den folgenden Tagen zu febrilen Temperaturen erhöhten, wobei der Zusammenhang zwischen dieser Symptomatik und der Amphotericin-Gabe nicht sofort hergestellt wurde.

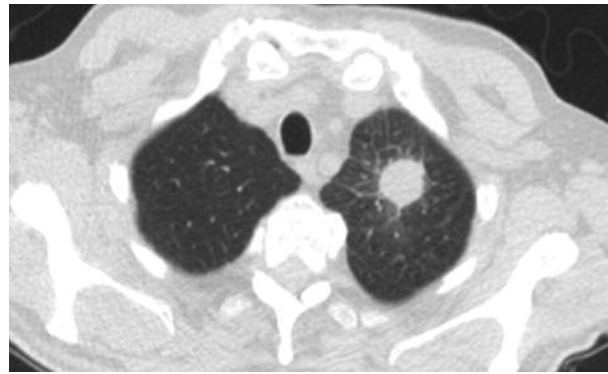
Am 7. November begann der Patient bereits während der Amphotericin B-Gabe hoch zu fiebern. Des Weiteren entwickelte er einen schweren Bronchospasmus sowie massiven Schüttelfrost. Die folgende infektiologische Abklärung und sämtliche Blutkulturen, Bild-

Abbildung 3



Signifikante Größenzunahme der vorbestehenden Konsolidierung mit Halozeichen

Abbildung 4



Kein Hinweis auf neu aufgetretene Areale

gebung, Harnkultur sowie Virusserologie blieben jedoch negativ. Daher wurde Amphotericin B nach weiterer symptomatischer Verschlechterung schließlich am 15. November ebenfalls abgesetzt.

Der Patient zeigte zwar im Anschluss daran weiterhin subfebrile/teils febrile Temperaturen, sein Allgemeinzustand hatte sich jedoch schlagartig verbessert: Er litt nicht mehr unter Schüttelfrost, wies keinen Bronchospasmus auf und war nicht mehr sauerstoffpflichtig. Die am 13. November durchgeführte Computertomographie zeigte darüber hinaus eine Befundprogredienz (Abbildung 3), sodass die Entscheidung zum Therapieabbruch zwei Tage später dadurch erleichtert wurde.

Am 16. November wurde der Patient auf 2 x 400 mg Posaconazol eingestellt, das er ausgezeichnet verträgt.

Die febrile Temperaturen persistierten bis 2. Dezember, danach war der Patient anhaltend fieberfrei. Die Computertomographie-Verlaufskontrolle am 26. November zeigt eine Stabilisierung der pulmonalen Erkrankungen (Abbildung 4) und am 16. Dezember erstmals eine Rückbildung der pulmonalen Herde (Abbildung 5). Diese

Rückbildung konnte sukzessive weiterverfolgt werden bis zur Resektion am 17. März 2011 (Abbildung 6).

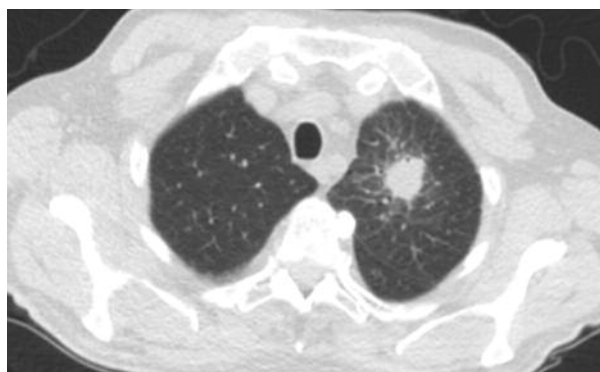
Ein Pilznachweis gelang leider weder histologisch noch mikrobiologisch – nachdem der Patient allerdings über mehrere Monate Posaconazol eingenommen hatte.

Parallel zur Pilzbehandlung erhielt der Patient insgesamt vier Chemotherapie-Zyklen: Cytarabin, Idarubicin entsprechend einer Induktionstherapie in der Zeit vom 15. bis 22. Oktober, allerdings ohne Ansprechen. Daraufhin FLAG in der Zeit vom 11. bis 15. Januar mit Erreichen einer kompletten Remission und anschließend zwei Konsolidierungszyklen in der Zeit vom 17. bis 21. Dezember und vom 02. bis 06. Februar jeweils mit kompletter Remission.

PROGNOSE UND WEITERE THERAPIESTRATEGIE

Mittlerweile ist Herr D. allogent transplantiert und befindet sich anhaltend in kompletter Remission ohne klinische Symptomatik. Er erhält weiterhin eine Pilzprophylaxe mit Posaconazol.

Abbildung 5



Rückbildung der Pilzinfiltrate

Abbildung 6



Größenreduktion, zentrale Einschmelzung