

Invasive Aspergillose unter adjuvanter Chemotherapie eines invasiv duktales Mammakarzinoms

Lernziele

1. Interaktionsproblematik zwischen der Arzneimitteltherapie einer rheumatoiden Arthritis und der adjuvanten Chemotherapie eines invasiv duktales Mammakarzinoms
2. Prophylaxe und Therapie der Mukositis
3. Optimale Therapie der febrilen Neutropenie und der invasiven Aspergillose basierend auf der aktuellen Datenlage und der Situation der Patientin

► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die Kantonsspitalapotheke Winterthur versorgt das Kantonsspital Winterthur mit rund 500 Betten und umliegende Psychiatrische Kliniken und Altersheime mit Arzneimitteln. Die Betreuung des Spitals in pharmakologischen und pharmazeutischen Fragen ist eine wichtige Aufgabe des Apothekenteams. Die zentrale Zytostatikaherstellung (ZZH) ist in den Räumlichkeiten der medizinischen Onkologie integriert. Täglich nimmt ein Apotheker am Ärztterapport der Abteilung teil und kann bei der Diskussion der Therapie zu Rate gezogen werden. Durch die räumlichen Voraussetzungen ist die Zusammenarbeit zwischen dem Pflegepersonal, den Ärzten und der Apotheke sehr eng. Die beratende Funktion des Apothekenpersonals rund ums Arzneimittel wird durch die Ärzte und das Pflegepersonal regelmässig genutzt. Eine persönliche pharmazeutische Betreuung der onkologischen Patienten durch das Apothekenpersonal ist bisher jedoch nicht erfolgt.

► Bewertung

Bei Frau B. war unter der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms nach Canadian CEF (Cyclophosphamid, Epirubicin, 5-Fluorouracil) eine Mukositis, eine febrile Neutropenie und eine invasive Aspergillose aufgetreten. Die Arzneimitteltherapie zur Behandlung der seit Jahren bestehenden rheumatoiden Arthritis und die Chemotherapie führten zu einer additiven Immunsuppression. Die verordneten Arzneimittel wurden detailliert auf Interaktionen geprüft, es wurden Dosisanpassungen vorgenommen oder Arzneimittel komplett abgesetzt. Durch gezielte Therapie der Mukositis, der febrilen Neutropenie und der Aspergillose verbesserte sich der Gesundheitszustand der Patientin. Frau B. verspürte Mitte April 2010 nur noch eine geringe Dyspnoe, sie hatte keinen Husten mehr. Die Patientin war jedoch immer noch sehr müde.

Am 21. April 2010 wurde die Chemotherapie nach folgendem weniger aggressiven Schema fortgesetzt: 4 Zy-

klen EC (Epirubicin, Cyclophosphamid) und anschliessend 3 Zyklen Paclitaxel wöchentlich. Die Dosis von EC wurde auf 80% reduziert.

► Literatur

- [1] Schmoll, Höffken, Possinger; *Kompendium der Internistischen Onkologie*; 4. Auflage 2006
- [2] *Arzneimittelkompendium der Schweiz*, 2010
- [3] Preiß, Dornoff, Hagmann, Schmieder; *Taschenbuch Onkologie – Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/11*
- [4] www.mediq.ch (Interaktionsdatenbank)
- [5] Cardoso et al.; *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v15-v19, 2010*
- [6] www.adjuvantonline.com
- [7] *MASCC Guidelines 2006 zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis bei Tumorpatienten*
- [8] Keiner Dirk; *Mukositis bei Tumorpatienten schonend behandeln; Deutsche Apothekerzeitung*, 4.3.2010 Nr. 9
- [9] Sonis Stephen T.; *Treatment of oral mucositis; Hospital Pharmacy Europe*, Number 46, Sept./Oct. 2009, 27-28
- [10] Peterson et al.; *Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Recommendations; Annals of Oncology 20 (Supplement 4), iv174-iv177, 2009*
- [11] *Erfassungsinstrument Mukositis: <http://www.onkologiepflege.ch/Downloads.21.0.html>*
- [12] Lipp Hans-Peter; *Therapie der oralen Candidose; Krankenhauspharmazie 30. Jahrgang Nr. 3, 2009*
- [13] Bucaneve G. et al.; *Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia; N Engl J Med 2005; 353:977-987*
- [14] Kuderer NM et al.; *Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients; Cancer 2006; 106: 258 – 266*

Invasive Aspergillose unter adjuvanter Chemotherapie eines invasiv duktalen Mammakarzinoms

[15] de Naurois J. et al.; Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines; Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v252-v256, 2010

[16] Ruhnke Markus; Invasive Mykosen in der Onkologie; Im Focus Onkologie 6/2008, 45 – 50

[17] Stock Ingo; Invasive Mykosen – Erreger, Epidemiologie und antimykotische Therapie; Krankenhauspharmazie 31. Jahrgang Nr. 3, 2010, 101- 117

[18] Eriksson U. et al.; Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial; BMJ 2001; 322: 579

[19] Kratzer C. et al.; Posaconazol – eine neues Breitband-Antimykotikum; Chemotherapie Journal 4/2007, 113 -122

[20] Stewart David J. et al.; Pilot study of multiple chemotherapy resistance modulators plus epirubicin in the treatment of resistant malignancies; Cancer Chemoth. Pharmacol. Vol 41, No.1; 1-8, 1997

[21] Eising Ernst G. et al.; Does the Multidrug-Resistance Modulator Ciclosporin A Increase the Cardiotoxicity of High-Dose Anthracycline Chemotherapy; Acta Oncologia Vol. 36, No. 7, 735-740, 1997

[22] Davidson A. et al.; EVE/cyclosporin (etoposide, vincristine, epirubicin with high-dose cyclosporin) – chemotherapy selected for multidrug resistance modulation; European Journal of Cancer 38, Issue 18, 2422-2427

► Autorin

Simone Hungerbühler
Kantonsspitalapotheke Winterthur
Brauerstrasse 17
8400 Winterthur
Schweiz

Patientin, 64 Jahre, Gewicht: 60 kg, Größe: 178 cm, KOF: 1,75 m²

<p>Subjektive Daten/Äußerungen</p>	<p>Frau B. bemerkte nach Weihnachten 2009 einen Knoten sowie eine Delle in der linken Brust. Daraufhin konsultierte sie ihre Gynäkologin. Die seit Jahren bestehende rheumatoide Arthritis war unter der aktuellen Medikation stabil.</p> <p>Die Patientin hatte sich von der Segmentresektion links gut erholt. Gut zwei Wochen nach Beginn der adjuvanten Chemotherapie meldete sich die Patientin am 18.03.2010 wegen enoraler Schmerzen, Dysphagie und Schwindelsymptomatik.</p>
<p>Objektive Daten (Anamnese)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1973: Erstdiagnose der nodulär seropositiven rheumatoiden Arthritis mit erosiv-destruktivem Verlauf bis 1994 • Ab 1994: stabiler Verlauf der rheumatoiden Arthritis unter Therapie mit Methotrexat, Ciclosporin und Prednison • Januar 2010: Diagnose eines triple negativen invasiv duktalen Mammakarzinoms links, pT1c, pN1b (2/20), M0, G3, R0; Hinweise für Fernmetastasen im PET • Februar 2010: Segmentresektion der Mamma links, Axillarevision links und Entscheidung für adjuvante Chemotherapie nach Canadian CEF und anschließende Radiotherapie • Februar 2010: Exzision Basaliom nasolabial rechts • 18.03.2010: Hospitalisation • Blutbild: Hämoglobin 9.0g/dl, Thrombozyten 41*10⁹/l, Leukozyten 0.14*10⁹/l, Neutrophile 0.06*10⁹/l • negative Blutkultur • afebril

<p>Objektive Daten (Anamnese)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Röntgenthorax: unauffälliger Befund • 18.03.2010: Fieberentwicklung  <ul style="list-style-type: none"> • 21.03.2010: Urinstatus und Urinkultur negativ • 23.03.2010: diskrete Veränderungen im CT Thorax erkennbar, mittels einer bronchoalveolären Lavage (BAL) konnte eine invasive Aspergillose diagnostiziert werden 	
<p>Ärztliche Verordnungen/ Therapieziele</p>	<p>Bestehende Therapie</p> <p>Lornoxicam 8mg Tab. 1 – 0 – 1</p> <p>Prednison 3mg Tab. 1 – 0 – 0</p> <p>Ciclosporin 100mg Kaps. 1 – 0 – 1</p> <p>Methotrexat s.c. 35mg 1x/Woche</p> <p>Magnesium aspartat 7.5mmol Sachtet 1 – 0 – 0</p> <p>Folsäure 5mg Tab. 1 – 0 – 0</p> <p>Vitamin B und E 1 – 0 – 0</p> <p>Cardui mariae extractum (70mg Sylimar-in) Kaps. 1 – 0 – 0</p> <p>Chinesische Kräuter (Aconiti lateralis preparata radix, Amomi fructus, Phellodendri chinensis cortex, Zingiberis rhizoma, Glycyrrhizae radix, Cinnamomi cortex) 35ggt – 35ggt – 35ggt</p> <p>5.3.2010</p> <p>Canadian CEF q4w 6 Zyklen:</p> <p>C Cyclophosphamid 75mg/m²/d p.o. d1-14</p> <p>E Epirubicin 60mg/m² i.v. d1, d8</p> <p>F 5-Fluorouracil 500mg/m² i.v. Bolus d1, d8</p>	<p>Therapie der rheumatoiden Arthritis</p> <p>Therapie der rheumatoiden Arthritis</p> <p>Therapie der rheumatoiden Arthritis</p> <p>Therapie der rheumatoiden Arthritis</p> <p>Nahrungsergänzung</p> <p>Nahrungsergänzung</p> <p>Nahrungsergänzung</p> <p>Unterstützung der Leberfunktion</p> <p>zur allgemeinen Stärkung</p> <p>adjuvante Chemotherapie</p>

Invasive Aspergillose unter adjuvanter Chemotherapie eines invasiv duktalen Mammakarzinoms

Ärztliche Verordnungen/ Therapieziele		
	Cotrimoxazol 960mg p.o. 1 – 0 – 1	antibiotische Prophylaxe während der Chemotherapie
	Ondansetron 8mg p.o. 1 – 0 – 1 d1 + d8, 1 – 0 – 0 d2 + d3 sowie d9 + d10 Reserve 8mg p.o. bis 2x/d d1-d3 sowie d8-d10	Antiemese
	Dexamethason 8mg p.o. d1 und d8	Antiemese
	Metoclopramid 10mg p.o. in Reserve bis 6x/d	Antiemetische Reservetherapie
	Lorazepam 1mg p.o. in Reserve	Antiemetische Reservetherapie
	Stopp Methotrexat	Verhinderung einer zusätzlichen Immunsuppression
	18.3.2010 Filgrastim s.c. 30 Mio I.E. 1x/d bis Neutrophile nach Nadir wieder $1,0 \times 10^9/l$ erreichen	Reduktion und Verkürzung der Neutropenie
	Stopp Cyclophosphamid	Verhinderung einer zusätzlichen Immunsuppression
	Fluconazol 400mg p.o. einmalig	Behandlung des Soors
	Stopp: Cotrimoxazol 960mg p.o. Neu: Levofloxacin 500mg i.v. alle 24h	Wechsel der antibiotischen Prophylaxe wegen der bestehenden Granulozytopenie und der Mukositis
	21.03.2010 Stopp Levofloxacin Neu: Cefepim 2g i.v. alle 8h Neu: Metronidazol 500mg i.v. alle 8h	Umstellung der Therapie auf hausinterne Standardtherapie bei neutropenischem Fieber (20-30% der neutropenischen Fieber haben polymikrobielle Ursachen)
	24.03.2010 Stopp: Cefepim Stopp: Metronidazol Neu: Piperacillin/Tazobactam 4.5g alle 6h Neu: Amphotericin B 50mg i.v. täglich über 24h	Umstellung der Therapie, da die invasive Aspergillose diagnostiziert wurde und das Fieber weiter bestand
	26.03.2010 Stopp Piperacillin/Tazobactam Stopp Amphotericin B	Umstellung auf eine p.o. Therapie

Ärztliche Verordnungen/ Therapieziele	Neu: Voriconazol 200mg p.o. alle 12h Mai 2010 Stopp: Voriconazol Neu: Posaconazol 400mg p.o. alle 12h	Therapieänderung wegen Sehstörungen unter Voriconazol
Analyse und Plan Wirksamkeit der Chemotherapie	Analyse Die Rezidivrate bei einem nodal-positiven Mammakarzinom liegt bei bis zu 70% [5]. Eine adjuvante Chemo- und/oder Radiotherapie kann die Rezi-div- und Mortalitätsrate verbessern. Die Datenbank www.adjuvantonline.com [6] (siehe Anhang 1) gibt in der Situation von Frau B. ein Rezidivrisiko ohne adjuvante Chemotherapie von ca. 40% an. Weil der Hormonstatus triple negative ist, kann durch eine Hormontherapie kein Benefit erzielt werden. Durch eine adjuvante Chemotherapie z.B. nach Canadian CEF kann das Rezidivrisiko um 13% reduziert werden. Ciclosporin + Epirubicin Ciclosporin hemmt die Glucuronidierung und das P-Glycoprotein (P-GP) mittelstark sowie das Cyp P450 3A4 schwach. Epirubicin wird glucuronidiert und zum Teil über das P-GP aus den Zellen ausgeschieden (Nebenweg). → Diese Interaktion könnte zu einer Erhöhung der Epirubicin Spiegel führen und dadurch evtl. zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen Myelosuppression, Mukositis oder Kardiotoxizität. Es ist nicht auszuschliessen, dass dies ein Mitauslöser für die am 16.03.2010 beginnenden Symptome einer Mukositis sein könnte. <i>Literaturstudie:</i> Ciclosporin ist ein Multidrug-Resistance (MDR) Modulator. Es stellt sich die Frage, ob bei gleichzeitiger	Plan/Beratung Die aktuelle Datenlage zeigt einen klaren Nutzen für die adjuvante Chemotherapie. Bei Frau B. ist es deshalb wichtig, dass die Therapie fortgesetzt werden kann. Das Rezidivrisiko kann dadurch deutlich reduziert werden.
Interaktionsproblematik der Arzneimitteltherapie [4]		Die ausgewerteten Literaturstellen sind nicht so aussagekräftig, dass aus ihnen eine klare Dosis

Invasive Aspergillose unter adjuvanter Chemotherapie eines invasiv duktalen Mammakarzinoms

Anwendung mit Epirubicin die Toxizität steigt. Anhand von den drei ausgewerteten Studien von Stewart D. et al. [20], Ernst G. Eising et al. [21] und Davidson A. et al. [22] können keine konkreten Empfehlungen bezüglich der Verträglichkeit von Epirubicin und Ciclosporin gemacht werden. Ausserdem konnten keine zuverlässigen Daten über einen direkten Vergleich zwischen Doxorubicin und Epirubicin gefunden werden. Daher können wir nicht belegen, ob bei der Kombination Epirubicin und Ciclosporin weniger starke Interaktionen und weniger Toxizität auftreten als bei der Kombination Doxorubicin und Ciclosporin. Die publizierten Daten geben aber einen Hinweis auf eine erhöhte Kardiotoxizität bei gemeinsamer Anwendung von Epirubicin und Ciclosporin. Es ist Vorsicht geboten, wenn Anthrazykline (als Klassenbegriff) mit einer Ciclosporintherapie angewendet werden.

Ciclosporin, Methotrexat, Prednison, Epirubicin, Cyclophosphamid, 5-FU

Durch die Kombination dieser sechs Arzneistoffe kommt es zu einer additiven Immunsuppression. Das kann u.a. die invasive Aspergillose begünstigen haben.

Ciclosporin + Voriconazol

Voriconazol ist ein mittelstarker Hemmer von Cyp P450 3A4, wodurch der Hauptmetabolisierungsweg von Ciclosporin (Cyp P450 3A4) gehemmt werden kann. Dadurch könnte es zu Spiegel erhöhungen von Ciclosporin kommen.

Empfehlung abgeleitet werden könnte. Nach intensiver Diskussion mit dem behandelnden Onkologen einigte man sich bei der nächsten Therapie mit Epirubicin auf eine Dosis von 80%. Die Patientin wird engmaschig kontrolliert, so dass bei gutem Vertragen die Dosis evtl. wieder erhöht werden kann.

Die additive Immunsuppression kann sich negativ auf den Gesundheitszustand der Patientin auswirken. Durch die Therapie mit Cyclophosphamid kann eine genügende Immunsuppression zur Unterdrückung der rheumatoiden Arthritis erreicht werden. Methotrexat sollte bis zum Ende der Chemotherapie weiter pausiert werden.

Bei der Kombination von Ciclosporin und Voriconazol wird geraten, die Ciclosporin Dosis auf 50% der Ursprungsdosis zu reduzieren [4]. Ciclosporin kann die Nierenfunktion beeinträchtigen. Deshalb sollte die Nierenfunktion gut überwacht werden und evtl. ein Ciclosporin-Spiegel bestimmt werden.

Prophylaxe und Therapie der Mukositis

Prednison, Ciclosporin, Cyclophosphamid + Voriconazol

Prednison und Cyclophosphamid sind mittelstarke Induktoren von Cyp P450 3A und Ciclosporin ist ein schwacher Hemmer von Cyp P450 3A4. Die Hauptmetabolisierung von Voriconazol läuft über Cyp P450 3A4. Diese Interaktion könnte möglicherweise die Plasmaspiegel von Voriconazol beeinflussen.

Chinesische Kräuter

Frau B. nimmt zur allgemeinen Stärkung eine chinesische Kräutermischung ein. Die Dosierung von 3x 35ggt am Tag ist nach Angaben des Herstellers sehr niedrig. Das genaue Interaktionsspektrum der chinesischen Kräuter mit den verordneten Arzneimitteln konnte nicht genau ermittelt werden.

Eine orale Mukositis Grad 3 und Grad 4 gefährdet neben dem Therapieziel durch mögliche Therapieverschiebungen oder -abbrüche auch die Lebensqualität der Patienten. Eine Chemotherapie-induzierte Mukositis begünstigt oft die Entstehung einer oralen Candidose. Der Ausprägungsgrad der Mukositis ist abhängig von therapiebedingten, tumorbedingten und patientenindividuellen Faktoren. Das therapiebedingte Risiko für eine Mukositis Grad 3-4 unter einer Chemotherapie bestehend aus einem Anthrazyklin + Cyclophosphamid + 5-FU liegt bei ca. 9% [7]. Des Weiteren kann die Prävalenz einer Mukositis bei einem Mammakarzinom auf ca. 8% eingestuft werden [7].

Bei Patienten, welche eine 5-FU Bolus Therapie bekommen, wird eine 30 minütige orale Kryotherapie (Beginn 5 Minuten vor der Bolus Verabreichung) empfohlen. Für diese Empfehlung liegt der Evidenzgrad II und Empfehlungsgrad A vor [7, 10].

Die klinische Relevanz dieser Interaktion über Cyp P450 3A4 ist schwierig einzuschätzen. Das Ansprechen auf Voriconazol muß im Auge behalten werden.

Das Interaktionspotential der chinesischen Kräuter mit den verordneten Arzneimitteln ist schwer abschätzbar. Da die Patientin sehr viele Arzneimittel einnimmt und Interaktionen beim aktuellen Gesundheitszustand der Patientin gravierende Folgen haben können, wird von der weiteren Einnahme der Kräutermischung abgeraten.

Die Basispflege und Prophylaxe einer Mukositis sind sehr wichtig. So kann in den nächsten Zyklen der Chemotherapie das Risiko reduziert werden. Zur Früherkennung einer Mukositis und des Therapieverlaufes wird das schriftliche „Erfassungsinstrument Mukositis“ [11] empfohlen.

Basispflege:

- 2-3x täglich Zähne mit einer weichen Zahnbürste und einer nicht reizenden Zahnpaste putzen
- Mehrmals täglich den Mund spülen, um Bakterien und Partikel zu entfernen, die Schleimhäute feucht zu halten und den pH-Wert zu neutralisieren
- Lippenpflege (Pomadenstift ohne Alkohol)

Prophylaxe durch Mundspülung

- 3-5x täglich mit 15ml Benzzydamin Mundspülgel mind. 30s den Mund spülen

Invasive Aspergillose unter adjuvanter Chemotherapie eines invasiv duktalen Mammakarzinoms

Therapie der febrilen Neutropenie und der invasiven Aspergillose

Die wichtigen Anforderung an eine Mundspüllösung zur Risikominimierung der Mukositis sind folgendermassen: alkoholfrei, einfache orale Anwendung und angenehmer nicht scharfer Geschmack. In der Literatur wurden mehr als 40 Substanzen zur Prävention oder Therapie beschrieben. Benzydamin stellt eine der wenigen evidenz-basierten Optionen dar. Diese Mundspüllösung kann zur Prävention und Therapie der oralen Mukositis angewendet werden [8].

Die Therapie einer oralen Candidose besteht entweder aus lokalen Anwendungen von gering resorbierbaren Antimykotika (z.B. Polyen-Antimykotika) als Lutschtablette, Suspension oder Mundgel oder systemisch verfügbaren Antimykotika, vorzugsweise Fluconazol. Vor einiger Zeit wurden die Therapiemöglichkeiten durch eine Miconazol freisetzende mucoadhäsive Buccaltablette erweitert. Dadurch können im Speichel kontinuierliche Spiegel erreicht werden, und es muss nur einmal täglich angewendet werden [12].

18.3.2010

Die antibiotische Prophylaxe mit Cotrimoxazol wird umgestellt auf Levofloxacin. Gemäss [13] ist Levofloxacin eine effektive und gut verträgliche Prophylaxe der febrilen Neutropenie bei Krebspatienten. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass Cotrimoxazol selten die Nebenwirkung Leukopenie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie haben kann.

In einer Studie von Kuderer et al. [14] mit Daten von 115 Centren in den USA 1995 – 2000 konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche Mortalität von hospitalisierten Patienten mit febriler Neutropenie bei 9.5% liegt. Unter den soliden Tumortypen haben Brustkrebspatienten die geringste Mortalitätsrate von 3.6%.

Therapie durch Mundspülung

- 3-5x täglich mit 15ml Benzydamin Mundspügel mind. 30s den Mund spülen
- Zur topischen Schmerzbehandlung kann auch Lidocain 2% Gel verwendet werden. Dies ist vor einer Mahlzeit besonders hilfreich.

Therapie der oralen Mykose:

- Die Gabe von einmalig 400mg Fluconazol am 18. März 2010, am Tag der Spitaleinweisung, ist für die Soortherapie geeignet.
- Beim Auftreten einer Mukositis mit Soor in einem nächsten Zyklus könnte Fluconazol wieder in dieser Dosierung eingesetzt werden.

Der Wechsel von Cotrimoxazol auf Levofloxacin scheint aufgrund der Granulozytopenie von $< 0.5 \times 10^9/l$ und der bestehenden Mukositis mit einem erhöhten Infektrisiko sinnvoll zu sein. In der Situation von Frau B. ist das Risiko für ein neutropenisches Fieber und eine bakterielle Infektion mit rascher Progression hoch. Deshalb ist die Prophylaxe sehr wichtig.

Wegen der bestehenden Mukositis wird das Risiko für eine Infektion mit gram-negativen Keimen durch die Ärztin als hoch eingestuft und sie möchte auf ein Antibiotikum mit einem grösseren Spektrum gegen gram-negative Keime wechseln.

21.03.2010

Aufgrund der bestehenden Neutropenie und der am 21. März 2010 gemessenen Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ wird bei Frau B. eine febrile Neutropenie diagnostiziert und entsprechend behandelt.

Jedoch konnte zum aktuellen Zeitpunkt noch kein Erreger identifiziert werden.

24.03.2010

Hospitalisierte Patienten mit einer febrilen Neutropenie und einer diagnostizierten invasiven Aspergillose haben eine Mortalitätsrate von 39.2% [14]. Invasive Aspergillosen sind die bedrohlichste Systemmykose für Tumorpatienten und eine adäquate und rasche Therapie ist für die Mortalitätsrate von grosser Bedeutung.

Das Mittel der Wahl für die Therapie einer invasiven Aspergillose ist Voriconazol [16,17]. Voriconazol hat Amphoterizin-B-Desoxycholat als Antimykotikum der Wahl abgelöst.

Amphotericin B macht infusionsbedingte Nebenwirkungen (z.B.

Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit) und ist nephrotoxisch. Eine Studie von Eriksson et al. [18] zeigte, dass eine kontinuierliche Infusion von Amphotericin B über 24 Stunden anstelle einer Infusion über 4 Stunden die Nephrotoxizität und infusionsbedingten Nebenwirkungen stark reduzieren konnte ohne die Mortalität zu erhöhen.

Generell sprechen granulozytopenische Patienten schlechter auf Antibiotika an (um ca. 20 – 25%) als nicht granulozytopenische Patien

Die antiinfektive Therapie wurde am 21. März 2010 von Levofloxacin i.v. 500mg einmal täglich auf Cefepim i.v. 2g dreimal täglich und Metronidazol 500mg viermal täglich umgestellt.

Aufgrund der am 24. März 2010 diagnostizierten invasiven Aspergillose wurde die Therapie geändert. Metronidazol und Cefepim wurden gestoppt und man begann mit Piperacillin / Tazobactam 4.5g viermal täglich und Amphotericin B 50mg täglich über jeweils 24 Stunden.

Da invasive Aspergillosen eine hohe Mortalitätsrate haben, ist ein sofortiger Therapiebeginn wichtig.

Voriconazol 6mg/kg alle 12 Stunden (Tag 1) danach 4mg/kg i.v. alle 12 Stunden (orale Dosis 200mg alle 12 Stunden) ist das Mittel der Wahl. Leider ist zum Zeitpunkt der Erkrankung von Frau B. Voriconazol i.v. nicht lieferbar und es muss eine Alternative gesucht werden. Voriconazol p.o. wäre verfügbar, aber die Infektiologen wollen mit einer i.v. Therapie beginnen. Als Alternative zur sofortigen Notfalltherapie schlagen wir Amphotericin B vor. Die Applikation von 50mg Amphotericin B soll entgegen der Fachinformation (Infusion über ca. 6 Stunden) über 24 Stunden infundiert werden. So können die infusionsbedingten Nebenwirkungen

Invasive Aspergillose unter adjuvanter Chemotherapie eines invasiv duktalen Mammakarzinoms

ten. Umso wichtiger ist die Regeneration der neutrophilen Granulozyten für die Überwindung der invasiven Mykose [16].

26.03.2010

Als minimale Therapiedauer einer invasiven Aspergillose werden mindestens 6 – 12 Wochen angegeben. Erfolgreich therapierte Patienten, bei denen aufgrund ihrer Grunderkrankung eine weitere Immunsuppression erforderlich ist, können durch antimykotische Behandlung vor einer wiederkehrenden Aspergillose geschützt werden [17].

Mai 2010

Aufgrund der unter Voriconazol aufgetretenen Visusstörungen wird nach Alternativen gesucht. Voriconazol verursacht gemäss Fachinformation sehr häufig Sehstörungen (einschliesslich veränderte/verstärkte visuelle Wahrnehmung, verschwommenes Sehen und Veränderung des Farbsehens) [2]. Das Azol-Antimykotikum Posaconazol verursacht nur gelegentlich verschwommenes Sehen [2]. Posaconazol zeigt eine ähnliche In-vitro- und In-vivo-Aktivität wie Voriconazol. Die Substanz wird bei Langzeitgabe von mehr als 6 Monaten gut vertragen. [19]. Die häufigsten Nebenwirkungen (< 10%) sind gastrointestinale Beschwerden, seltener sind Leberfunktionsstörungen und Kopfschmerzen. Zur Therapie invasiver Pilzkrankungen wird eine Dosierung von 400mg p.o. zweimal täglich vorgeschlagen [2, 19]. Um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, muss Posaconazol zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

und die Nephrotoxizität reduziert werden.

Aufgrund der schlechten Stabilität von Amphotericin B sollen keine anderen Arzneistoffe oder Infusionslösungen parallel zu Amphotericin über den gleichen venösen Zugang verabreicht werden.

Da Voriconazol Mittel der Wahl ist zur Therapie der invasiven Aspergillose, ist nach einer zwei tägigen i.v. Therapie die Umstellung auf p.o. Voriconazol für 6-12 Wochen sinnvoll. Bei einer Fortführung der Chemotherapie wird eine antimykotische Prophylaxe empfohlen.

Da unter der Voriconazol Therapie Sehstörungen auftreten und die Patientin stark darunter leidet, schlagen wir vor, die Therapie auf Posaconazol umzustellen.

Anhang 1:

Daten aus www.adjuvantonline.com

Shared Decision Making

Name: _____ (Breast Cancer)

Age: 64 General Health: Poor

Estrogen Receptor Status: Negative Histologic Grade: 3

Tumor Size: 1.1 - 2.0 cm Nodes Involved: 1 - 3

Chemotherapy Regimen: Third Generation Regimen

Decision: No Additional Therapy



35 out of 100 women are alive and without cancer in 10 years.

40 out of 100 women relapse.

25 out of 100 women die of other causes.

Decision: Hormonal Therapy



Less than 1 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.

Decision: Chemotherapy



13 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.

Decision: Combined Therapy



13 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.