

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/21566>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

- <sup>24</sup> Verwey PE, Meis JFGM, Hurk P van der, et al. Polymerase chain reaction as a diagnostic tool for invasive aspergillosis: evaluation in bronchoalveolar lavage fluid from low risk patients. *Serodiagnosis Immunother (ter perse)*.
- <sup>25</sup> Binder RE, Faling JL, Pugatch RD, Mahasaen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity [review]. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:109-24.
- <sup>26</sup> Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:794-9.
- <sup>27</sup> Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986;104:234-40.
- <sup>28</sup> Denning DW. Evolving etiology of fungal infection in the 1990s. *Infect Dis Clin Pract* 1994;3 Suppl 2:S50-5.
- <sup>29</sup> Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis, and management [review]. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 2:S487-91.
- <sup>30</sup> Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. A clinicopathologic study of 33 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:113-23.
- <sup>31</sup> Barge RMY, Buiting AGM, Thompson J, Wout JW van 't. Een patiënt met chronische mucormycosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:2135-8.
- <sup>32</sup> Joore JCA, Marcelis JH, Sie-Go DMDS, Borleffs JCC, Hoepelman IM. *Histoplasma capsulatum*-infectie, een voor Nederland ongewone manifestatie van de ziekte AIDS. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1908-10.
- <sup>33</sup> Heyligenberg R, Kuijper EJ, Danner SA. Gegeneraliseerde histoplasmose bij 3 patiënten met een HIV-infectie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1793-6.
- <sup>34</sup> Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in southeast Asia. *Lancet* 1994;344:110-3.

Aanvaard op 2 januari 1995

## Behandeling en profylaxe van gegeneraliseerde mycosen

B.J.KULLBERG EN J.W.VAN 'T WOUT

Gegeneraliseerde mycosen zijn infecties door schimmels of gisten die gelokaliseerd zijn in een orgaan of zijn gedissemineerd door het lichaam. De minder ernstige oppervlakkige mycosen zijn gelokaliseerd op huid en slijmvliezen. De meest voorkomende mycosen bij patiënten met een gestoorde gastheerweerstand zijn orofaryngeale candidiasis, gedissemineerde candidiasis en invasieve aspergillose. Bij met HIV geïnfecteerde patiënten komt naast orofaryngeale candidiasis vooral ook cryptokokose voor. De specifieke problemen van mycosen bij patiënten met een gestoorde gastheerweerstand worden elders in dit tijdschrift beschreven.<sup>1</sup>

Gegeneraliseerde mycosen gaan gepaard met een zeer grote sterftekans. Therapie met amfotericine B, beschouwd als de 'gouden standaard' onder de antifungale middelen, heeft weinig kunnen bijdragen aan vermindering van deze sterfte. Bovendien wordt behandeling met amfotericine B in ernstige mate gecompliceerd door toxiciteit. Gelukkig is in het laatste decennium een aantal nieuwe fungostatica ontwikkeld, zoals de triazolen fluconazol en itraconazol en de liposomale vormen van amfotericine B.<sup>2,3</sup> De behandelingsmogelijkheden van ernstige schimmelinfecties zijn daardoor uitgebreid sinds het vorige overzicht over antifungale therapie in dit tijdschrift verscheen.<sup>4</sup>

De belangrijkste eigenschappen van de betreffende middelen, bijwerkingen, interacties en prijs zijn weergegeven in tabel 1 en 2. De voorkeursbehandeling alsmede

Zie ook de artikelen op bl. 1430 en 1454.

alternatieve behandelingsmogelijkheden van de meest voorkomende gegeneraliseerde mycosen zullen in dit artikel worden besproken (tabel 3). Tevens zal worden ingegaan op de mogelijkheden van antifungale profylaxe.

### THERAPIE VAN GEGENERALISEERDE CANDIDA-INFECTIES

De standaardbehandeling van gegeneraliseerde *Candida*-infecties heeft altijd bestaan uit intraveneuze toediening van amfotericine B. Wegens de ernstige bijwerkingen wordt de dosering van dit middel na een proefdosis geleidelijk verhoogd. Hiervoor zijn verschillende schema's in gebruik; een voorbeeld wordt gegeven in tabel 4. Hoewel retrospectieve onderzoeken en dierexperimenten een synergisme tussen amfotericine B en flucytosine suggereren, zijn er geen gecontroleerde onderzoeken die hiervoor een definitief bewijs leveren. De combinatie van amfotericine B en flucytosine is zeker geïndiceerd bij patiënten met *Candida*-meningitis en *Candida*-endofthalmitis, vanwege de zeer goede penetratie van flucytosine in de liquor cerebrospinalis en het oog. De nadelen van de combinatie zijn de beenmergtoxiciteit van flucytosine, die vooral kan ontstaan wanneer de nierfunctie verslechtert ten gevolge van de amfotericine B. Regelmatige concentratiebepaling van flucytosine is noodzakelijk, waarbij gestreefd wordt naar concentraties tussen de 25 en 50 mg/l. Bij het stellen van indicaties voor alternatieve therapieën is het belangrijk onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van *Candida*-infecties.

Academisch Ziekenhuis Nijmegen, afd. Algemeen Interne Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Dr.B.J.Kullberg, internist.

Academisch Ziekenhuis, afd. Infectieziekten, Leiden.

Dr.J.W.van 't Wout, internist.

Correspondentie-adres: dr.B.J.Kullberg.

TABEL 1. Eigenschappen van de belangrijkste systemische antifungale middelen

eigenschap	amfotericine B	flucytosine	ketoconazol	fluconazol	itraconazol
toedieningsweg	intraveneus	oraal of intraveneus	oraal	oraal of intraveneus	oraal
resorptie na orale toediening	geen	goed	wisselend pH maag	goed	wisselend pH maag
resorptie afhankelijk van klaring	nauwelijks	renaal	extrarenaal	renaal	extrarenaal
halfwaardetijd	> 14 dagen	3 h	2-8 h	30 h	17-42 h
penetratie in centrale zenuwstelsel	matig	goed	slecht	goed	slecht
activiteit tegen					
<i>Candida albicans</i>	ja	ja	ja	ja	ja
'non albicans'- <i>Candida</i>	ja	ja	ja	wisselend	wisselend
<i>Cryptococcus neoformans</i>	ja	ja	ja	ja	ja
<i>Aspergillus</i> -soorten	ja	neen	neen	neen	ja
belangrijkste bijwerkingen	nierinsufficiëntie koorts koude rillingen nausea hypokaliëmie flebitis	beenmergdepressie nausea diarree	nausea (soms fatale) leverfunctie- stoornissen bijnierremming	(zeldzaam) leverfunctie- stoornissen nausea	(zeldzaam) leverfunctie- stoornissen nausea
interacties					
versterkt activiteit van			ciclosporine cumarinen rifampicine fenytoïne carbamazepine maagzuurremmers	(ciclosporine) cumarinen	ciclosporine cumarinen rifampicine fenytoïne carbamazepine maagzuurremmers
wordt geantagoneerd door					

### Diepe, gelokaliseerde *Candida*-infecties

De effectiviteit van ketoconazol bij de behandeling van diepe *Candida*-infecties staat onvoldoende vast. Bovendien is aan de toepassing van ketoconazol een aantal nadelen verbonden, zoals variabele resorptie, endocriene stoornissen, interacties met andere geneesmiddelen en hepatotoxiciteit. In een aantal recente onderzoeken is aangetoond dat fluconazol voor deze infecties zeer effectief is;<sup>5-7</sup> in onze eigen ervaring was fluconazol in ongeveer 80% van de diepe *Candida*-infecties succesvol.<sup>5</sup> Falen van de therapie treedt vooral op wanneer de onderliggende ziekte progressief is, of wanneer er sprake is van infecties door 'non-albicans' *Candida*-soorten zoals *C. glabrata* of *C. krusei*. De dosering van fluconazol bedraagt 200-400 mg/dag. De behandelingsduur zal afhankelijk van het type infectie ten minste 6 weken bedragen; voor osteomyelitis en endoftalmitis zijn meestal veel langere behandelingen nodig. Helaas zijn er door de diversiteit van de infecties geen goede vergelijkende onderzoeken met amfotericine B. Niettemin lijkt het verantwoord uit toxiciteitsoverwegingen bij deze patiënten fluconazol als antimycoticum van eerste keuze boven amfotericine B te verkiezen.<sup>8</sup> Vooralsnog dient een uitzondering gemaakt te worden voor patiënten met granulocytopenie en patiënten met infecties door *C. glabrata* of *C. krusei*.

### Candidemie bij de patiënt zonder granulocytopenie

In het verleden is wel gesuggereerd dat een candidemie niet altijd behandeld hoeft te worden, en dat vaak volstaan kan worden met het verwijderen van intravasculaire catheters. Thans zijn de experts het er over eens dat antifungale therapie ingesteld moet worden, om het optreden van strooihaarden in de organen te voorkomen.<sup>8,9</sup>

Uit een recent onderzoek is gebleken dat intraveneus fluconazol (400 mg/dag) even effectief is als amfotericine B (0,5-0,6 mg/kg/dag), terwijl de toxiciteit van fluconazol beduidend minder was.<sup>10</sup> Alleen bij twijfel of de candidemie door een minder gevoelige 'non-albicans'-stam wordt veroorzaakt of bij zeer zieke patiënten zal in eerste instantie toch worden gekozen voor amfotericine B

TABEL 2. Dosering en kosten van antifungale middelen

middel	handelsnaam	dosering*	prijs per dag†
<i>oraal niet resorbeerbaar</i>			
nystatine	Nystatine	500.000 E 4 dd	f 9,40
amfotericine B	Fungizone	100 mg 4 dd	f 3,23
miconazol	Daktarin	5 ml 4 dd	f 2,97
<i>oraal resorbeerbaar</i>			
ketoconazol	Nizoral	200 mg 2 dd	f 5,48
fluconazol	Diflucan	200-400 mg 1 dd	f 37,30-74,60
itraconazol	Trisporal	200 mg 2 dd	f 28,-
<i>intraveneus</i>			
miconazol	Daktarin‡	600 mg 3 dd	f 82,17
flucytosine	Ancotil	25 mg/kg 4 dd	f 117,33
amfotericine B	Fungizone	0,6-1,0 mg/kg 1 dd	f 34,20-68,40
<i>liposomaal</i>			
amfotericine B	AmBisome	4 mg/kg 1 dd	f 2385,-§
fluconazol	Diflucan	200-400 mg 1 dd	f 102,-204,-

\* Gebruikelijke dosis voor de behandeling van respectievelijk orofaryngeale en generaliseerde mycosen.

† Bron: *Farmacotherapeutisch Kompas* 1994.

‡ Wegens zeer ernstige bijwerkingen wordt dit middel niet meer intraveneus toegepast.

§ Volgens opgave van de importeur; gebaseerd op een patiënt met een lichaamsgewicht van 60 kg.

TABEL 3. Voorkeurstherapie van ernstige mycosen

aandoening	therapie*
<i>candidiasis</i> orofaryngeale	miconazol 5 ml 4 dd of amfotericine B 100 mg 4 dd
oesofageale	fluconazol oplaaddosis 200 mg, dan 100 mg 1 dd
diepe, gelokaliseerde of candidemie zonder granulocytopenie bij <i>C. albicans</i>	fluconazol oplaaddosis 800 mg, dan 400 mg 1 dd
indien andere <i>Candida</i> of onbekend	amfotericine B 0,3-0,6 mg/kg 1 dd i.v.† plus flucytosine 25 mg/kg 4 dd
candidemie bij granulocytopenie	amfotericine B 0,5-1,0 mg/kg 1 dd i.v. plus flucytosine 25 mg/kg 4 dd
<i>aspergillose</i> chronische necrotiserende invasieve of gedissemineerde	itraconazol 200 mg 2 dd amfotericine B 0,6-1,5 mg/kg 1 dd eventueel voortzetten met itraconazol 200 mg 2 dd
<i>cryptokokkose</i> cryptokokkenmeningitis	amfotericine B 0,3 mg/kg 1 dd i.v. plus flucytosine 25 mg/kg 4 dd; na 2 weken voortzetten met fluconazol, oplaaddosis 800 mg, daarna 400 mg 1 dd onderhoudsbehandeling: fluconazol 200 mg 1 dd

\* Doseringen gelden voor volwassenen met normale nierfunctie. Dosisaanpassing voor kinderen: fluconazol oplaaddosis 10 mg/kg, daarna 6 mg/kg 1 dd; itraconazol 2,5 mg/kg 2 dd; de aangegeven dagdosis voor volwassenen niet overschrijden.

† Amfotericine B intraveneus toedienen volgens schema in tabel 4.

in combinatie met flucytosine, en kan de behandeling later worden voortgezet met fluconazol.

#### *Acute gedissemineerde candidiasis bij de patiënt met granulocytopenie*

Dit is een zeer ernstige aandoening met een hoge mortaliteit, die vooral wordt bepaald door het al dan niet herstellen van de granulocytopenie.<sup>1</sup> Amfotericine B blijft de standaardtherapie bij deze patiënten. De combinatie met flucytosine is niet aantrekkelijk vanwege het remmende effect van flucytosine op het beenmerg. De effectiviteit van hoge doses fluconazol en van liposomale

TABEL 4. Schema voor intraveneuze toediening van amfotericine B

standaardschema	
dag 1	proefdosis van 1 mg in 6 h na een interval van 6 h: 5 mg in 6 h
dag 2	10 mg in 6 h
dag 3 en verder	de dosis met 5 mg per dag verhogen tot streefdosis is bereikt
versneld schema	
dag 1	proefdosis van 1 mg in 6 h na een interval van 6 h: 0,25 mg/kg in 6 h
dag 2	streefdosis

vormen van amfotericine B worden op dit moment onderzocht. Eveneens wordt nagegaan of de gecombineerde behandeling van fungostatica en hematopoëtische groeifactoren (granulocyt- of macrofaag-kolonie-stimulerende factor; G-CSF of M-CSF) de granulocytopenie duurt bekort en de afweer van de patiënt verbetert.

#### *Chronische gedissemineerde candidiasis*

Dit relatief zeldzame ziektebeeld, vroeger wel 'hepatosplenale candidiasis' genoemd, werd onlangs nog in het Tijdschrift beschreven.<sup>11</sup> Het genezingsresultaat van conventionele therapie met amfotericine B is matig (55-65%).<sup>12</sup> Met fluconazol bereikten wij genezing bij 12 van de 14 patiënten (86%),<sup>13</sup> en vergelijkbare resultaten werden onlangs beschreven.<sup>14</sup> In een wat ouder onderzoek werd een gunstig effect beschreven van een liposomale vorm van amfotericine B,<sup>15</sup> maar resultaten met de thans commercieel beschikbare liposomale preparaten zijn niet bekend. De behandeling moet meestal zeer langdurig worden voortgezet.

#### THERAPIE VAN ASPERGILLUS-INFECTIES

In het geval van allergische bronchopulmonale aspergillose of van een aspergilloom van de long is er geen sprake van invasieve groei en de waarde van antifungale therapie bij deze aandoeningen staat niet vast.<sup>1</sup> De ernstigste vorm van aspergillose is de invasieve en gedissemineerde infectie bij de granulocytopenische patiënt.<sup>16</sup> Daarnaast wordt de zogenaamde chronisch necrotiserende *Aspergillus*-pneumonie beschreven, die meestal tot de long beperkt blijft en vooral optreedt bij patiënten met een chronische longziekte en gebruik van glucocorticosteroiden. De klassieke behandeling van *Aspergillus*-infecties is met intraveneus amfotericine B. Amfotericine B en flucytosine werken niet synergistisch bij *Aspergillus*-infecties.<sup>17</sup> Fluconazol is niet actief tegen *Aspergillus*-soorten.

#### *Chronisch necrotiserende Aspergillus-pneumonie*

Omdat dit een invasieve infectie is die niet direct levensbedreigend is, zijn alternatieve vormen van therapie mogelijk. Casuïstische publikaties beschrijven de effectiviteit van itraconazol. In een open onderzoek van 14 patiënten met een chronisch necrotiserende *Aspergillus*-pneumonie behandeld met itraconazol waren 7 patiënten genezen en toonden 6 patiënten aanzienlijke verbetering.<sup>18</sup> Vergelijkende onderzoeken ontbreken. Niettemin zijn wij van mening dat itraconazol als eerste keuze gebruikt kan worden bij de behandeling van deze infecties.

#### *Invasieve en gedissemineerde aspergillose bij de patiënt met granulocytopenie*

Deze infectie is gekenmerkt door een zeer slechte prognose indien geen herstel van de granulocytopenie optreedt. Behandeling met amfotericine B leidt ondanks hogere doseringen (tot 1,5 mg/kg/dag) vaak niet tot het gewenste resultaat. In een kleine vergelijkende Nederlandse trial leek itraconazol zeker niet slechter dan amfotericine B.<sup>19</sup> De resorptie van itraconazol is zeer varia-

bel en onder meer afhankelijk van maagzuur. Bij ernstig zieke patiënten of gelijktijdig gebruik van remmers van de maagzuursecretie moet daarom vaak van therapie met itraconazol worden afgezien.

In een open onderzoek lijkt de effectiviteit van liposomaal amfotericine B (AmBisome) groter dan van conventioneel amfotericine B:<sup>20</sup> bij 13 van de 21 (62%) patiënten trad sterke verbetering of genezing op, bij 8 patiënten ondanks het feit dat nog geen herstel van de granulocytopenie was opgetreden. Vergelijkende onderzoeken ontbreken vooralsnog, zodat amfotericine B de voorkeursbehandeling blijft voor ernstige *Aspergillus*-infecties bij de patiënt met granulocytopenie. Itraconazol kan toegepast worden bij minder acuut verloopende infecties indien geen problemen met resorptie of interactie zijn te verwachten. Het dure liposomale amfotericine B is een alternatief bij patiënten die ernstige nefrotoxiciteit ten gevolge van de behandeling met conventioneel amfotericine B ondervinden.

#### THERAPIE VAN CRYPTOKOKKENMENINGITIS

De klassieke behandeling bestaat uit de combinatie van amfotericine B met flucytosine, hetgeen in een vergelijkend onderzoek bij transplantatiepatiënten effectiever en minder toxisch was dan amfotericine B als monotherapie.<sup>21</sup> Volgens velen was de onderzochte dosis amfotericine B (0,4 mg/kg/dag) echter te laag.<sup>22</sup> Bovendien veroorzaakt flucytosine bij patiënten met AIDS vaak beenmergdepressie. Dit kan ten dele worden voorkomen door flucytosine lager te doseren (100 mg/kg/dag) en serumconcentraties te controleren.

In een vergelijkend onderzoek is gebleken dat fluconazol even effectief is als amfotericine B bij de behandeling van cryptokokkenmeningitis bij AIDS, ofschoon in de fluconazol-arm meer patiënten in een vroege fase van de behandeling overleden.<sup>23</sup> Daarom wordt aanbevolen altijd een inductiebehandeling met amfotericine B te geven en deze te laten volgen door een onderhoudsbehandeling met fluconazol.<sup>24</sup>

Ondanks de lage concentraties in de liquor cerebrospinalis is ook itraconazol effectief gebleken bij de behandeling van cryptokokkenmeningitis, ofschoon minder effectief dan amfotericine B met flucytosine.<sup>25</sup> Falen van de behandeling met itraconazol werd toegeschreven aan resorptieproblemen en interacties met andere geneesmiddelen. Op dit moment wordt de effectiviteit van liposomaal amfotericine B vergeleken met die van amfotericine B bij de behandeling van cryptokokkenmeningitis bij patiënten met AIDS.

#### ANTIFUNGALE PROFYLAXE

Patiënten met een hematologische maligniteit die met cytostatica worden behandeld en patiënten die een alloge beenmergtransplantatie ondergaan, lopen een groot risico een gegeneraliseerde mycose te krijgen. Gezien de beperkte mogelijkheden van antifungale therapie lijkt de toepassing van antifungale profylaxe aangewezen. Helaas is het nut van antifungale profylaxe ter voorkoming van gegeneraliseerde mycosen niet onomstotelijk bewezen. Onderscheid dient gemaakt te wor-

den tussen het voorkómen van *Candida*- en *Aspergillus*-infecties.

#### Profylaxe van *Candida*-infecties

Aangenomen wordt dat invasieve *Candida*-infecties ontstaan via kolonisatie van de tractus digestivus. Onderdrukking van kolonisatie van de darm door *Candida*-soorten zou dus kunnen leiden tot een vermindering van de incidentie van invasieve infecties. Voor ketoconazol en de in Nederland beschikbare orale niet-resorbeerbare antifungale middelen (miconazol, nystatine, amfotericine B) is dit echter niet duidelijk aangetoond.<sup>26</sup>

Fluconazol is in gerandomiseerde trials een zeer effectief profylacticum tegen mucosale candidiasis gebleken bij doseringen van 50-400 mg/dag.<sup>27 28</sup> De trials met fluconazol voor de profylaxe van gedissemineerde candidiasis bij granulocytopenische patiënten laten echter tegenstrijdige resultaten zien. In een placebo-gecontroleerd onderzoek bij beenmergtransplantatiepatiënten leidde profylaxe met 1 dd 400 mg fluconazol tot een indrukwekkende afname van het aantal schimmelinfecties.<sup>28</sup> Een andere placebo-gecontroleerde trial toonde echter geen vermindering van het aantal infecties.<sup>29</sup> In één niet-gerandomiseerd onderzoek werd het gunstige effect van fluconazol op gedissemineerde infecties met *C. albicans* en *C. tropicalis* teniet gedaan door een toename van infecties met voor fluconazol ongevoelige *Candida*-soorten.<sup>30</sup> In andere onderzoeken werd dit effect niet waargenomen.

#### Profylaxe van *Aspergillus*-infecties

De profylaxe van invasieve aspergillose dient zich primair te richten op het voorkómen van de besmetting met sporen van *Aspergillus*, die worden overgebracht door de lucht.<sup>16</sup> Verpleging van patiënten in speciale kamers met zogenaamde 'laminar airflow'-ventilatie kan besmetting met *Aspergillus fumigatus* voor een deel voorkomen.<sup>26</sup> Er zijn 3 profylactische mogelijkheden onderzocht voor deze indicatie: amfotericine B intraveneus of als aërosol of oraal itraconazol. In een placebo-gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek kon niet worden aangetoond dat het geven van lage doses amfotericine B (0,15-0,25 mg/kg intraveneus) bij beenmergtransplantatiepatiënten leidt tot een afname van het aantal diepe schimmelinfecties.<sup>31</sup> Ook van intranasale verneveling van amfotericine B-aërosol, gericht op voorkómen van kolonisatie van de neus en neusbijholten met *Aspergillus*, kon nog niet met zekerheid worden aangetoond dat hiermee infecties kunnen worden voorkomen.<sup>32 33</sup>

De derde mogelijkheid is systemische profylaxe tegen invasieve aspergillose met itraconazol. Een nadeel is dat itraconazol uitsluitend in orale vorm verkrijgbaar is, terwijl patiënten met ernstige slijmvliesbeschadiging door cytostatische therapie orale middelen vaak niet goed kunnen innemen of niet goed resorberen. Dit wordt geïllustreerd door een onderzoek waarbij patiënten met een acute leukemie profylaxe met oraal itraconazol ontvingen.<sup>34</sup> Het is moeilijk conclusies te trekken uit dit open, niet-gerandomiseerd onderzoek met een historische controlegroep, omdat aspergillosen vaak in clusters op-

treten.<sup>16</sup> Wel was opvallend dat vrijwel alle schimmelinfecties in de met itraconazol behandelde groep optraden bij patiënten bij wie het niet was gelukt een voldoende serumconcentratie te bereiken, hetgeen als indirect bewijs voor de werkzaamheid van itraconazol beschouwd kan worden. Zolang itraconazol niet beschikbaar is in een intraveneuze of oraal beter resorbeerbare vorm wordt de profylaxe met dit middel ernstig bemoeilijkt door de sterk wisselende resorptie.

Voor zowel candidiasis als aspergillosis geldt dat het risico voor deze infecties sterk toeneemt bij verstoring van de darmflora door langdurig gebruik van breed spectrum-antibiotica. Een weloverwogen en restrictief antibioticabeleid blijft het belangrijkste instrument in de profylaxe van gegeneraliseerde mycosen in het ziekenhuis.

#### ONTWIKKELING VAN RESISTENTIE

Het begrip resistentie tegen antifungale middelen is enigszins moeilijk te interpreteren omdat geen goede correlatie bestaat tussen de gangbare gevoeligheidsbepalingen en de werkzaamheid van deze middelen in vivo. In het algemeen wordt aangenomen dat klinische resistentie tegen amfotericine B niet voorkomt, behalve bij bepaalde schimmels zoals *Pseudallescheria boydii* en *Candida lusitanae*. Voor flucytosine bestaat wel een goede gevoeligheidsbepaling. Secundaire resistentie van *Candida* tegen flucytosine treedt tijdens therapie echter snel op. Om deze reden mag flucytosine nooit als monotherapie gegeven worden, behalve bij cystitis door *Candida*, omdat de concentraties van flucytosine in de urine zeer hoog zijn en de behandelingsduur meestal kort kan zijn.

Voor de azoolderivaten zijn slechts sinds kort in vitro gevoeligheidsbepalingen beschikbaar die goed lijken te correleren met de effectiviteit in vivo. Deze zijn echter in de meeste laboratoria nog niet ingevoerd. Wel zijn er vanuit de kliniek al 2 situaties bekend waarin resistentie tegen azoolderivaten een rol speelt. In de eerste plaats is er het reeds genoemde risico van verschuiving in de darmflora van *C. albicans* naar fluconazol-resistente stammen zoals *C. glabrata* en *C. krusei* wanneer fluconazol wordt gebruikt in de profylaxe bij hematologische patiënten.<sup>30</sup> In de tweede plaats is er het risico van de ontwikkeling of de selectie van fluconazol-resistente *C. albicans*-stammen wanneer langdurig fluconazol gebruikt wordt als onderhoudsbehandeling, bijvoorbeeld bij patiënten met AIDS en orofaryngeale en oesofageale candidiasis.<sup>35</sup> Of dit ook voor itraconazol zal gelden, is nog niet bekend, daar er met langdurige toediening van itraconazol onder deze omstandigheden minder ervaring is. Ten slotte dient vermeld te worden dat de azoolderivaten niet actief zijn tegen mucormycose.

#### CONCLUSIES

Met de komst van itraconazol, fluconazol en de liposomale vormen van amfotericine B zijn de therapeutische mogelijkheden bij gegeneraliseerde schimmelinfecties duidelijk uitgebreid. Itraconazol is een goed alternatief voor amfotericine B bij de meer chronische vormen van

invasieve *Aspergillus*-infecties, mits er geen resorptieproblemen zijn te verwachten. Fluconazol is het middel van keus bij candidemieën en diepe gelokaliseerde *C. albicans*-infecties bij patiënten zonder granulocytopenie. Fluconazol is ook effectief bij de behandeling en secundaire profylaxe van cryptokokkenmeningitis, al wordt bij de inductiebehandeling de voorkeur gegeven aan amfotericine B. Van liposomaal amfotericine B is aangetoond dat het minder toxisch is dan conventioneel amfotericine B, en vooral bij invasieve aspergillose kunnen de zeer hoge doses amfotericine B die met liposomale toedieningsvormen mogelijk zijn, een voordeel vormen. Goede onderzoeken die aantonen dat liposomaal amfotericine B ook effectiever is ontbreken echter. Onzes inziens dient de toepassing van liposomaal amfotericine B uit prijsoverwegingen thans dan ook beperkt te worden tot patiënten bij wie de toediening van amfotericine B tot onaanvaardbare toxiciteit heeft geleid. Tegen het toedienen van amfotericine B in een lipideninfus (Intralipid),<sup>36</sup> ter vermindering van bijwerkingen, moet ernstig gewaarschuwd worden, daar niet afdoende is onderzocht of amfotericine B in een dergelijke emulsie nog wel effectief is.

Voor de preventie van orofaryngeale candidiasis verdient onzes inziens oraal amfotericine B de voorkeur. Wegens het gevaar van resistentieontwikkeling dient fluconazol gereserveerd te worden voor gevallen waarin de profylaxe met niet-resorbeerbare middelen faalt, ofschoon de effectiviteit van fluconazol als profylacticum in onderzoeken superieur is gebleken. Voor de profylaxe van gedissemineerde candidiasis gelden dezelfde overwegingen, en wegens de potentiële resistentieproblemen kan profylaxe met fluconazol op grote schaal thans nog niet worden geadviseerd. Voor de profylaxe van invasieve aspergillose zijn tot op heden alleen organisatorische maatregelen zoals verpleging in een vertrek met laminar airflow-ventilatie effectief gebleken. Onderzoek naar de rol van intranasaal verneveld amfotericine B en oraal itraconazol is veelbelovend, maar nog niet overtuigend.

#### LITERATUUR

- 1 Wout JW van 't, Kullberg BJ, Meis JFGM, Reiss P. Schimmelinfecties bij patiënten met een gestoorde afweer. Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139:1430-6.
- 2 Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy [review]. N Engl J Med 1994;330:263-72.
- 3 Janknegt R, Marie S de, Bakker-Woudenberg IAJM, Crommelin DJA. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B [review]. Clin Pharmacokinet 1992;23:279-91.
- 4 Wout JW van 't, Furth R van. Antimycotica bij gegeneraliseerde schimmelinfecties. Ned Tijdschr Geneeskd 1988;132:900-4.
- 5 Wout JW van 't, Mattie H, Furth R van. A prospective study of the efficacy of fluconazole (UK-49,858) against deep-seated fungal infections. J Antimicrob Chemother 1988;21:665-72.
- 6 Kujath P, Lerch K. Secondary mycosis in surgery: treatment with fluconazole [review]. Infection 1989;17:111-7.
- 7 Tolkoff-Rubin NE, Conti DJ, Doran M, DelVecchio A, Rubin RH. Fluconazole in the treatment of invasive candidal and cryptococcal infections in organ transplant recipients. Pharmacotherapy 1990;10:159S-63S.
- 8 British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep Candida infection in surgical and intensive care patients. Intensive Care Med 1994;20:522-8.
- 9 Edwards JE jr. Should all patients with candidemia be treated with antifungal agents? Clin Infect Dis 1992;15:422-3.

- <sup>10</sup> Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Horst CH van der, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994;331:1325-30.
- <sup>11</sup> Zweegman S, Sibinga L, Huijgens PC. Hepatosplenale candidiasis bij patiënten behandeld wegens hemato-oncologische aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:35-8.
- <sup>12</sup> Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome [review]. *Ann Intern Med* 1988;108:88-100.
- <sup>13</sup> Pauw BE de, Raemaekers JMM, Donnelly JP, Kullberg BJ, Meis JFGM. An open study on the safety and efficacy of fluconazole in the treatment of disseminated *Candida* infections in patients treated for hematological malignancy. *Ann Hematol* 1995;70:83-7.
- <sup>14</sup> Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E, et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991;91:142-50.
- <sup>15</sup> Lopez-Berestein G, Bodey GP, Frankel LS, Mehta K. Treatment of hepatosplenic candidiasis with liposomal amphotericin B. *J Clin Oncol* 1987;5:310-7.
- <sup>16</sup> Verweij PE, Pauw BE de, Hoogkamp-Korstanje JAA, Kullberg BJ, Meis JFGM. Invasieve aspergillose: epidemiologie, diagnose en therapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:752-7.
- <sup>17</sup> Verweij PE, Donnelly JP, Kullberg BJ, Meis JFGM, Pauw BE de. Amphotericin B versus amphotericin B plus 5-flucytosine: poor results in the treatment of proven systemic mycoses in neutropenic patients. *Infection* 1994;22:81-5.
- <sup>18</sup> Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: study in 49 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(3 Pt 2):607-14.
- <sup>19</sup> Wout JW van 't, Novakova I, Verhagen CAH, Fibbe WE, Pauw BE de, Meer JWM van der. The efficacy of itraconazole against systemic fungal infections in neutropenic patients: a randomised comparative study with amphotericin B. *J Infect* 1991;22:45-52.
- <sup>20</sup> Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol* 1994;86:754-60.
- <sup>21</sup> Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979;301:126-31.
- <sup>22</sup> Armstrong D. Treatment of opportunistic fungal infections [review]. *Clin Infect Dis* 1993;16:1-7.
- <sup>23</sup> Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1992;326:83-9.
- <sup>24</sup> Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS [review]. *Clin Infect Dis* 1993;17:837-42.
- <sup>25</sup> Gans J de, Portegies P, Tiessens G, Eeftink Schattenkerk JK, Boxtel CJ van, Ketel RJ van, et al. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS* 1992;6:185-90.
- <sup>26</sup> Denning DW, Donnelly JP, Hellreigel KP, Ito J, Martino P, Wout JW van 't. Antifungal prophylaxis during neutropenia or allogeneic bone marrow transplantation: what is the state of the art? *Chemotherapy* 1992;38 Suppl 1:43-9.
- <sup>27</sup> Samonis G, Rolston K, Karl C, Miller P, Bodey GP. Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with fluconazole. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 3:S369-73.
- <sup>28</sup> Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaiser H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.
- <sup>29</sup> Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia - results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993;118:495-503.
- <sup>30</sup> Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325:1274-7.
- <sup>31</sup> Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, Crawford DD, Rosner GL, Wright KA, et al. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1992;165:891-7.
- <sup>32</sup> Cushing D, Bustamante C, Devlin A, Finley R, Wade J. Aspergillus infection prophylaxis: amphotericin B nose spray, a double-blind trial. Abstract 737. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 1991. Washington: American Society for Microbiology, 1991.
- <sup>33</sup> Meunier F. New methods for delivery of antifungal agents [review]. *Rev Infect Dis* 1989;11 Suppl 7:S1605-12.
- <sup>34</sup> Tricot G, Joosten E, Bogaerts MA, Pitte J Vande, Cauwenbergh G. Ketoconazole vs. itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with severe granulocytopenia: preliminary results of two nonrandomized studies. *Rev Infect Dis* 1987;9 Suppl 1:S94-9.
- <sup>35</sup> Troillet N, Durussel C, Bille J, Glauser MP, Chave JP. Correlation between in vitro susceptibility of *Candida albicans* and fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:911-5.
- <sup>36</sup> Caillot D, Casasnovas O, Solary E, Chavanet P, Bonnotte B, Reny G, et al. Efficacy and tolerance of an amphotericin B lipid (Intralipid) emulsion in the treatment of candidaemia in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:161-9.

Aanvaard op 5 december 1994

## Bladvulling

### *Popularisatie niet gewenst!*

Intusschen zal 'de zorg voor oor en neus' voor een zekere categorie van lezers een interessante lectuur zijn, die - met een enkel voorbehoud - geheel onschadelijk is. Met een enkel voorbehoud, want Schrijver heeft zich niet altijd bepaald tot de zorg voor het gezonde orgaan - diaethetiek en prophylaxis -, maar is hier en daar gaan wandelen op therapeutisch terrein. En dit acht ik een belangrijke fout. Na zijn beschrijving van POLITZER's experiment en de mededeeling, dat daarmede suizen en andere klachten kunnen worden genezen, mag collega MINK er zijn patiënten nooit meer een verwijt van maken, zoo zij, zonder te bedenken, dat de Schrijver eenige reserves had gemaakt, deze methode op eigen gezag zijn gaan toepassen!

In de paragraaf over 'progressieve hardhoorigheid (sclerose)' wordt aangeteekend, dat de resultaten der therapie recht pover zijn. Kan het nu verwondering baren, dat door zulk een uitspraak iemand, die bij zich of de zijnen een toenemende doofheid waarneemt, er van afziet geneeskundige hulp in te roepen, ook al was de doofheid in casu een gevolg van tubaircatarrh of van adenoïde vegetaties! Nog erger maakt de Schrijver het bij den lupus nasi, waar de wetenschap vrij wel machteloos tegenover zou staan, terwijl (N.B.!) de door KNEIPP met azijn en klei verkregen resultaten 'verrassend' worden genoemd!

Ik kan niet anders dan het betreuren, dat collega MINK, die op zoo aangename wijze de pen weet te voeren, zich met zijn Hygiëne voor oor en neus tot het leeken-publiek heeft gericht. COZZOLINO's werkje hinkt op twee gedachten: het wil voor huismoeders spreken, doch is bijna steeds veel interessanter voor artsen. MINK is in zijn bewerking consequenter geweest; jammer slechts, dat hij zich aan de zijde der huismoeders heeft geschaard, in stede van die der artsen te kiezen. Dat ware een nuttiger en dankbaarder taak geweest! Dan hadden de baker en KNEIPP plaats kunnen maken voor de groote mannen op neus- en oorheelkundig gebied!

(Boekaankondiging. *Ned Tijdschr Geneesk* 1895;39I:237.)