DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 47, S. 46b; Ausgabe 06 / 2013

Kryptokokkenmeningitis: Bestätigung einer langen Behandlungstradition

Weltweit erkranken etwa 1 Million Menschen jährlich an Kryptokokkenmeningitis. Die Letalität drei Monate nach der Infektion ist mit > 60% sehr hoch (1). Hauptverbreitungsgebiete sind Afrika südlich der Sahara, Lateinamerika und Ostasien. In Europa und Nordamerika trat diese Pilzinfektion (*Cryptococcus neoformans*) häufiger bei AIDS-Patienten als bei immunkompetenten Personen auf. Der Erreger wird u.a. durch Taubenkot verbreitet.

Die Infektion wird seit langem mit Amphotericin B (0,7-1 mg/kg KG/d) in Kombination mit Flucytosin (100 mg/kg KG/d; Ancotil®) behandelt. Hierzu gab es bisher aber keine Studie mit harten Endpunkten, und kleinere Vergleichsstudien mit Amphotericin B als Monotherapie ergaben hinsichtlich der Letalität keine Unterschiede (2, 3). Flucytosin ist im tropischen Afrika und in Asien, wo die Infektion häufiger ist, nicht leicht zu beschaffen. Aus diesen Gründen ergab sich häufig die Frage, ob diese Kombinationstherapie überhaupt erforderlich ist oder durch die Kombination mit Fluconazol (Diflucan®) ersetzt werden kann. In Asien und Afrika werden diese Patienten daher häufig initial nur mit Amphotericin B als Monotherapie 2-4 Wochen lang behandelt, gefolgt von Fluconazol (400 mg/d) zehn Wochen lang. Wegen der hohen Letalität in diesen Ländern (55% in Asien und 70% in Afrika; 1) schien es sinnvoll, die Wirksamkeit dieser Therapie in einer Studie zu überprüfen (4). Die Studie aus Vietnam war randomisiert, dreiarmig und offen und betraf Patienten mit Kryptokokkenmeningitis und HIV-Infektion. Insgesamt wurden 299 Patienten in drei Behandlungsarme randomisiert. Im ersten Arm (n = 100) erhielten die Patienten Amphotericin B Deoxycholat (1 mg/kg KG/d) vier Wochen lang als Monotherapie, im zweiten Arm (n = 100) eine Kombination von Amphotericin B (1 mg/kg KG/d) plus Flucytosin (100 mg/kg KG/d oral) zwei Wochen lang und im drittem Arm (n = 99) die Kombination Amphotericin B (1 mg/kg KG/d) plus Fluconazol (400 mg/d oral) zwei Wochen lang. Primärer Endpunkt war die Letalität nach 14 bzw. 70 Tagen, sekundärer Endpunkt das Überleben nach sechs Monaten. Zusätzlich wurde untersucht, wann durch die Therapie *Cryptococcus neoformans* nicht mehr im Liquor nachzuweisen war.

In der Gruppe mit der Kombination Amphotericin B plus Flucytosin gab es weniger Todesfälle als in den anderen Gruppen. Nach 14 Tagen waren 15 Patienten in dieser Gruppe gestorben, dagegen 25 unter der Monotherapie (Hazard-Ratio: 0,57; 95%-Konfidenzintervall: 0,30-1,08; p = 0,008). Nach 70 Tagen waren es 30 Patienten unter der Kombination und 44 unter der Monotherapie (ebenfalls statistisch signifikant). Noch deutlicher wurde der Unterschied nach sechs Monaten. Die Letalität war unter Amphotericin B plus Fluconazol nicht geringer als unter der Monotherapie mit Amphotericin B. Auch neurologische Residuen, z.B. bleibende Sehstörungen, waren nach der Kombinationstherapie mit Flucytosin seltener. Es gab keine Hinweise darauf, dass das Ergebnis durch Heterogenität in den

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Gruppen beeinflusst worden ist. Die Zeit bis zur Beseitigung der Kryptokokken aus dem Liquor war signifikant kürzer unter Amphotericin B plus Flucytosin als in der Monotherapiegruppe oder unter der Kombination Amphotericin B plus Fluconazol.

Die bekannten unerwünschten Wirkungen von Amphotericin B (Anämie, Hypokaliämie, Anstieg der Leberwerte und des Kreatinins) fanden sich in allen Gruppen. Neutropenie trat allerdings häufiger in den beiden Gruppen mit Kombinationstherapie auf als in der Monotherapie (34% bzw. 32% vs. 19%). Änderungen oder Unterbrechungen der Therapie wurden in jeder Gruppe bei acht Patienten notwendig.

Fazit: Bei Kryptokokkenmeningitis ist die Kombination Amphotericin B plus Flucytosin weiterhin als Standardtherapie anzusehen.

Literatur

1. Park, B.J.,et al.: AIDS 2009, **23**, 525. Link zur Quelle
2. Perfect,J.R., et al.: Clin. Infect. Dis. 2010, **50**, 291. Link zur Quelle
3. van derHorst, C.M., et al.: N. Engl. J. Med. 1997, **337**, 15. Link zur Quelle
4. Day, J.N.,et al.: N. Engl. J. Med. 2013, **368**, 1291. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.