

# Surveillance invasiver Fadenpilzmykosen in lungentransplantierten Patienten: Effekt antimykotischer Prophylaxe mit Itraconazol und Voriconazol

## Surveillance of invasive mold infections in lung transplant recipients: effect of antimycotic prophylaxis with itraconazole and voriconazole

Frauke Mattner,<sup>1</sup> Iris F. Chaberny,<sup>1</sup> H. Weißbrodt,<sup>1</sup> S. Fischer,<sup>2</sup> P. Gastmeier,<sup>1</sup> B. Haubitz,<sup>3</sup> J. Gottlieb,<sup>4</sup> L. Mattner<sup>5</sup> und Martin Strueber<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, <sup>2</sup>Klinik für Herz-/Thorax- und Gefäßchirurgie, <sup>3</sup>Institut für Neuroradiologie, <sup>4</sup>Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover und <sup>5</sup>Institut für Mathematik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Germany

### Zusammenfassung

Von Jan 2002 bis Dez 2003 wurden alle Lungentransplantierten der Medizinischen Hochschule Hannover prospektiv während des postoperativen Krankenhausaufenthalts hinsichtlich der Entwicklung von invasiven Fadenpilzmykosen beobachtet. Patienten wurden als positiv eingestuft, wenn die EORTC-Kriterien 'probable or proven' erfüllt waren. Retrospektiv wurde ermittelt, welche antimykotische Prophylaxe die Patienten erhielten. Von 157 lungentransplantierten Patienten entwickelten 8 eine invasive Mykose (Inzidenz 5.1% nach  $17 \pm 10$  Tagen postoperativ). Sie führten zu einer 14-fach erhöhten Mortalität (OR 13.8, CI<sub>95%</sub> 2.5–82,  $P = 0.001$ ). Präoperative Kolonisierung der Atemwege mit *Aspergillus* stellte einen signifikanten Risikofaktor dar ( $P < 0.001$ , OR 21.9, CI<sub>95%</sub> 4.9–97). 101 Patienten erhielten vom ersten postoperativen Tag an Itraconazol als antimykotische Prophylaxe. 6 von ihnen entwickelten eine invasive Aspergillose (4.7%). 38 Patienten erhielten eine erst nach >14 Tagen einsetzende antimykotische Prophylaxe mit Itraconazol. Von diesen entwickelten 2 Patienten (3%) eine invasive Aspergillose. Bei 18 Patienten, von denen 10 präoperativ mit *Aspergillus* besiedelt waren, wurde seit Ende 2002 eine Prophylaxe mit Voriconazol in den ersten 30 postoperativen Tagen durchgeführt. Darunter kam es zu einer Zygomycose. Invasive Fadenpilzmykosen treten bei Lungentransplantierten trotz einer antimykotischen Prophylaxe mit einer hohen Inzidenz von 5% in der frühen postoperativen Phase auf und führen zu einer hohen Mortalität. Ein Management, bei definierten Hochrisikopatienten eine Voriconazol-Prophylaxe durchzuführen, scheint einer Itraconazolprophylaxe überlegen zu sein. Zur definitiven Klärung sind jedoch noch kontrollierte Studien an größeren Patientenkollektiven erforderlich.

### Summary

Between January 2002 and December 2003 all 157 patients (pts) that underwent lung transplantation (LTx) at our institution were prospectively screened for invasive aspergillosis (IA) during their perioperative hospital stay. Patients were regarded as IA positive, if they met the EORTC criteria for 'probable' or 'proven' IA.

Korrespondenz: Dr. Frauke Mattner, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Strasse 1, D-30625 Hannover, Germany.  
Tel.: +49-511-532-8675. Fax: +49-511-532-8174.  
E-mail: mattner.frauke@mh-hannover.de

Angenommen zur Publikation 11 September 2004

Records of pts were screened retrospectively for antimycotic prophylaxis. Eight of the 157 pts developed 'probable' or 'proven' IA (5.1%) within  $17 \pm 10$  days after LTx. This was associated with a 14-fold increased mortality compared with all pts without aspergillosis ( $P < 0.01$ , OR 13.8, CI<sub>95%</sub> 2.5–82). Preoperative colonization with *Aspergillus* was a significant risk factor for IA ( $P < 0.001$ , OR 21.9, CI<sub>95%</sub> 4.9–97). We switched our prophylactic strategies to the primary administration of voriconazole in high risk pts (pre-LTx colonization) starting in December 2002. Six pts (6%) of 101 pts receiving itraconazole for antimycotic prophylaxis beginning at postoperative day (POD) one developed IA, of which three pts showed cerebral aspergillosis. One pt (5%) of 18 pts receiving voriconazole prophylaxis developed IA, while 10 pts showed pretransplant colonization with *Aspergillus* species. Thirty-eight pts received itraconazole prophylaxis at a later time point ( $>POD$  14). By switching our prophylactic strategy to the use of voriconazole in high risk pts, we have decreased the incidence of IA from 8% (six of 75) in 2002 to 2% (two of 82) in 2003. This study shows a high incidence of IA during the very early postoperative course after LTx of 5%. This is associated with a significantly increased risk for mortality. Voriconazole prophylaxis appears to be superior to itraconazole, especially in high risk pts with pretransplant *Aspergillus* colonization.

---

**Schlüsselwörter:** Aspergillose, Zygomycose, Lungentransplantation, Prophylaxe, Voriconazol, Itraconazol.

**Key words:** Aspergillosis, zygomycosis, lung transplantation, prophylaxis, voriconazole, itraconazole.

---

## Einleitung

Invasive Fadenpilzmykosen stellen bei organtransplantierten und im Besonderen bei lungentransplantierten Patienten lebensbedrohliche Komplikationen dar.<sup>1–3</sup> Seit der Zeit der ersten erfolgreichen Lungen- und Lebertransplantationen in den 80er Jahren, ist bekannt, dass die Morbidität in diesen Patientengruppen sehr hoch ist und mit bis zu 100% Mortalität assoziiert waren.<sup>1</sup> In der Zwischenzeit haben sich jedoch entscheidende Fortschritte in der Verfeinerung der Operationstechniken sowie der immunsuppressiven Therapie und der antimykotischen Therapie<sup>4, 5</sup> ergeben. Der im Allgemeinen fulminante Krankheitsverlauf lässt trotz der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten noch immer wenig Handlungsspielraum, so dass der Durchführung einer spezifischen antimykotischen Prophylaxe eine besondere Bedeutung zukommt. Daher erhalten lungentransplantierte Patienten an unserem Zentrum eine Langzeit-Itraconazolprophylaxe. Trotzdem treten immer wieder Aspergillosen auf, so dass es nahe liegend bei dieser besonderen Patientengruppe mit einer *Aspergillus*-assoziierten Letalität von ca. 80% ist,<sup>6, 7</sup> das therapeutisch als potenter bekannte Voriconazol zur Prophylaxe einzusetzen.<sup>5</sup> Ziel dieser Arbeit ist es, die Inzidenzen der invasiven Fadenmykosen bei Lungentransplantierten unter Berücksichtigung der jeweils durchgeführten antimykotischen Prophylaxe zu ermitteln.

## Methoden

Von Januar 2002 bis Dezember 2003 wurden alle lungentransplantierten Patienten prospektiv hinsichtlich des Auftretens invasiver Fadenpilzmykosen nach EORTC-Kriterien erfasst und in 'possible, probable und proven' Mykosen klassifiziert.<sup>8</sup> Als ergänzendes Kriterium zur Diagnostik zerebraler Aspergillosen wurden typische vasculitisch medierte septische infarzierende Veränderungen im CCT und NMR hinzugezogen.<sup>9</sup> Nur 'probable and proven Cases' wurden als Fadenpilzmykose betrachtet.

Retrospektiv wurde ermittelt, welche Patienten Itraconazol oder Voriconazol als Pilzprophylaxe erhielten. Da eine präoperative *Aspergillus*-Besiedlung der Atemwege einen signifikanten Risikofaktor darstellte, wurde im Dezember 2002 das Prophylaxemanagement wie folgt modifiziert: Patienten, die präoperativ oder perioperativ mit *Aspergillus* besiedelt waren, bzw. früh-postoperativ unklares Fieber entwickelten, wurden als Hochrisikopatienten definiert und erhielten eine Voriconazol-Prophylaxe ( $2 \times 200$  mg Tag<sup>-1</sup>). Die anderen Patienten erhielten weiterhin Itraconazol. Somit erschien der orientierende Vergleich der Morbidität von 2002 bzw. 2003 sinnvoll.

## Ergebnisse

Von Jan 2002 bis Dez 2003 wurden insgesamt 157 Patienten lungentransplantiert, deren demographische

**Tabelle 1** Patienten-Charakteristiken ( $n = 157$ ): Grunderkrankungen und Art der Lungentransplantation.

	$n$ (%)
Weiblich	78 (49.6)
Alter (median)	43 Jahre
Grunderkrankungen	
Emphysem	40 (25.5)
Idiopathische Lungenfibrose	32 (20.4)
Cystische Fibrose	39 (24.8)
Eisenmangelreaktion	9 (5.7)
Alpha-1 antitrypsin Mangel	14 (8.9)
Herzfehler	5 (3.1)
andere	18 (11.5)
Art des transplantierten Organs	
LTx	137 (65.9)
DLTx	121 (58.2)
KLTx	20 (9.6)

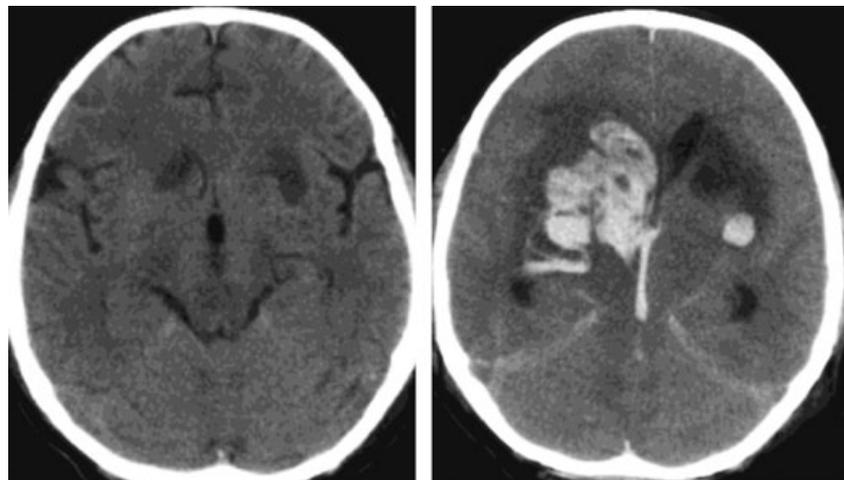
LTx, Lungentransplantation; DLTx, Doppellungentransplantation; KLTx, kombinierte Doppellungentransplantation mit Herz; Leber oder Niere.

Daten, zur Transplantation führende Erkrankungen und Art der Lungentransplantation in Tabelle 1 dargestellt sind. Von 157 lungentransplantierten Patienten entwickelten 8 Patienten eine invasive Fadenpilzmykose (5 mal *Aspergillus fumigatus*, 1 mal *Absidia corymbifera*, 2 mal ohne kulturellen Nachweis). Somit ergab sich eine Inzidenz von 5.1%. Die Fadenpilzmykosen traten als Frühmykosen nach  $17 \pm 10$  Tagen postoperativ auf. Es wurden 3 pulmonale Infektionen, 3 cerebrale Infektionen (Abbildung 1), eine tiefe Wundinfektion (Pleuritis) und eine Infektion der Bronchusanastomose beobachtet. Sechs der 8 Patienten verstarben. Invasive Fadenpilzmykosen führten so zu einer Gesamtmortalität von 3.8% und zu einer 14-fach erhöhten Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne invasive Mykose (OR 13.8,

CI<sub>95%</sub> 2.5–82,  $P = 0.001$ ). 101 Patienten erhielten postoperativ Itraconazol als antimykotische Prophylaxe. 6 (5%) Patienten entwickelten in dieser Gruppe eine invasive Aspergillose (Tabelle 2). 38 Patienten erhielten eine erst nach Verlassen der Intensivstation einsetzende antimykotische Prophylaxe mit Itraconazol. Von diesen entwickelte 1 Patient (3%) eine invasive Aspergillose. Bei 18 'Hochrisikopatienten' (10 Patienten waren präoperativ mit *Aspergillus* besiedelt, die anderen entwickelten früh-postoperativ unklares Fieber) wurde seit Ende 2002 eine Prophylaxe mit Voriconazol (6 Wochen) durchgeführt. In dieser Gruppe kam es zu einer pulmonalen Zygomycose (*Absidia corymbifera*).<sup>10</sup> Ein weiterer Patient entwickelte 10 Wochen nach Ersetzen der initialen Voriconazolprophylaxe durch Itraconazol eine cerebrale Aspergillose, die unter einer Kombinationstherapie mit Voriconazol und Caspofungin ausheilte. Das Risiko, an einer Fadenpilzmykose zu erkranken, war in beiden Gruppen (Itraconazol und Voriconazol) fast identisch (OR 0.9,  $P = 1$ ). Dagegen zeigte sich ein allerdings noch nicht signifikanter Trend beim Vergleich der Patienten, die 2002 transplantiert wurden mit denen von 2003 zugunsten der 2003er Gruppe (OR 3.5, CI<sub>95%</sub> 0.6–26;  $P = 0.15$ ). Signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer invasiven Fadenpilzmykose war eine präoperative Besiedlung mit *Aspergillus spec.* (OR 21.9, CI<sub>95%</sub> 4.9–97,  $P < 0.001$ ).

## Diskussion

Lungentransplantierte (zusammen mit knochenmarkstransplantierten) Patienten bilden die Patientengruppe mit dem höchsten Erkrankungsrisiko für invasive Fadenpilzmykosen.<sup>7</sup> Nach Verfeinerung der operativen Techniken, der immunsuppressiven Therapie und der



**Abbildung 1** Patient A Tag 10 und 15 nach Doppellungentransplantation: Infarkte des Nucleus caudatus und N. lentiformis als vasculitisch-medierte septische Infarzierung mit nachfolgender Einblutung.

**Tabelle 2** Invasive Fadenpilzmykosen: durchgeführte antimykotische Prophylaxe.

	2002 (%)	2003 (%)	Inzidenz gesamt (%)
Gesamt	6/75 (8.0)	2/82 (2.4)	8/157 (5.1)
Prophylaxe			
Voriconazol <i>n</i> = 18	0/1 (0.0)	1/17 (5.8)	1/18 (5.6)
Itraconazol <i>n</i> = 101	5/53 (9.4)	1/48 (2.1)	6/101 (5.9)

Verbesserung der präventiven und therapeutischen Möglichkeiten in den letzten 10 Jahren, sollte eine prospektiv durchgeführte Surveillance der invasiven Mykosen in diesem besonderen Patientenkollektiv den heutigen Stand der Morbidität und Mortalität erheben. Es ist sinnvoll, besonders in diesem für Fadenpilzmykosen Hochrisikokollektiv, die Effektivität einer durchgeführten antimykotischen Prophylaxe (Itraconazol und Voriconazol) zu überprüfen.

Die in dieser Studie gefundene Inzidenz von 5% ist zu den in der Literatur dokumentierten Inzidenzen vergleichbar oder etwas günstiger<sup>1, 7</sup>, was sicherlich darauf zurückgeführt werden kann, dass die in der Literatur angegebenen Daten aus Zeiten stammen, als noch keine prophylaktische Medikation durchgeführt wurde. Auch die Gesamtmortalität war im hier untersuchten Kollektiv niedriger, demonstriert jedoch immer noch mit einer *Aspergillus*-assoziierten Mortalität von 75% (6 von 8 Patienten) ein hohes Versagen der spezifischen Therapie.

Es war daher naheliegend, eine Prophylaxe durchzuführen: So wurde bei Lebertransplantierten lipidformuliertes Amphopterin B zur Prophylaxe eingesetzt und führte zu einer signifikanten Inzidenzreduktion von 17% auf 6%<sup>11</sup>. Bei KMT-Patienten wurde die Überlegenheit einer Itraconazol-Prophylaxe (5% Inzidenz) gegenüber einer Fluconazol-Prophylaxe (12% Inzidenz) hinsichtlich invasiver Mykosen gezeigt.<sup>12</sup> In unserem Patientenkollektiv beobachteten wir unter einer Itraconazolprophylaxe jedoch 'breakthrough'-Mykosen mit einer Inzidenz von 9.4%, so dass wir aufgrund der vielversprechenden Daten hinsichtlich des Therapieerfolges von Voriconazol<sup>5</sup> seit Dezember 2003 Voriconazol in Hochrisikopatienten als Prophylaxe einsetzten.

Statistisch signifikant lässt sich bei den noch geringen Zahlen keine Überlegenheit einer Voriconazolprophylaxe gegenüber einer Itraconazolprophylaxe zeigen. Allerdings bedeutet der Nachweis gleicher Inzidenz in beiden Patientengruppen wegen des hier durchgeführten Studiendesigns bereits einen Wirkungsvorteil für die Voriconazolgruppe, da diese Gruppe von vornherein ein höheres Erkrankungsrisiko aufwies als die Itraconazolgruppe. Des Weiteren zeigte sich ein positiver

Trend für die Wirksamkeit des geänderten Managements in Bezug auf die Durchführung einer Voriconazolprophylaxe, vergleicht man die invasiven Aspergillosen von 2002 und 2003: LungenTx-Patienten, die 2003 transplantiert wurden, wiesen ein auf ein Drittel reduziertes Erkrankungsrisiko auf.

Durch den Nachweis einer Zygomycose bei bekannter In-vitro-Unwirksamkeit von Voriconazol gegen Zygomyceten, zeigte sich dagegen durch diese 'breakthrough-Zygomycose' ein Prophylaxever sagen und somit eine Prophylaxefalle von Voriconazol, die sich *in vivo* in Einzelfällen auswirken kann.<sup>10, 13</sup>

Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass eine Voriconazolprophylaxe gegenüber einer Itraconazolprophylaxe in lungentransplantierten Patienten hinsichtlich des Auftretens invasiver Fadenpilzmykosen wirksamer ist. Der definitive Wirksamkeitsnachweis einer Voriconazolprophylaxe steht allerdings weiterhin aus und wird nur mit Hilfe größerer Studien mit intelligentem Design zu führen sein.

## Literaturverzeichnis

- 1 Lau CL, Patterson GA, Palmer SM. Critical care aspects of lung transplantation. *J Intensive Care Med* 2004; **19**: 83–104.
- 2 Singh N, Arnow PM, Bonham A *et al.* Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation* 1997; **64**: 716–20.
- 3 Westney GE, Kesten S, De Hoyos A, Chapparro C, Winton T, Maurer JR. *Aspergillus* infection in single and double lung transplant recipients. *Transplantation* 1996; **61**: 915–9.
- 4 Fortun J, Martin-Davila P, Sanchez MA *et al.* Voriconazole in the treatment of invasive mold infections in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; **22**: 408–13.
- 5 Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; **347**: 408–15.
- 6 Paradowski LJ. Saprophytic fungal infections and lung transplantation—revisited. *J Heart Lung Transplant* 1997; **16**: 524–31.
- 7 Gordon SM, Avery RK. Aspergillosis in lung transplantation: incidence, risk factors, and prophylactic strategies. *Transpl Infect Dis* 2001; **3**: 161–7.
- 8 Asciglu S, Rex JH, de Pauw B *et al.* Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 7–14.
- 9 Guermazi A, Gluckman E, Tabti B, Miaux Y. Invasive central nervous system aspergillosis in bone marrow transplantation recipients: an overview. *Eur Radiol* 2003; **13**: 377–88.

- 10 Mattner F, Weissbrodt H, Strueber M. Two case reports: fatal *Absidia corymbifera* pulmonary tract infection in the first postoperative phase of a lung transplant patient receiving voriconazole prophylaxis, and transient bronchial *Absidia corymbifera* colonization in a lung transplant patient. *Scand J Infect Dis* 2004; **36**: 312–4.
- 11 Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S *et al*. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003; **52**: 813–9.
- 12 Marr KA, Crippa F, Leisenring W *et al*. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; **103**: 1527–33.
- 13 Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004; **350**: 950–2.