

FARMACOTHERAPIE VAN DIEPE MYCOSEN*

Schimmelinfecties die niet slechts zijn beperkt tot de huid, nagels en slijmvliezen zijn helaas geen zeldzaamheid meer. Vaak vormen deze 'diepe' schimmelinfecties een ernstig diagnostisch en therapeutisch probleem. Deze infecties kunnen worden onderscheiden in die welke worden veroorzaakt door primair pathogene schimmels en die welke tot stand komen door fungi die alleen onder bepaalde omstandigheden pathogeen zijn (zgn. opportunistische fungi). Infecties door primair pathogene fungi, zoals histoplasmose, coccidioomycose en blastomycose komen bijvoorbeeld in Amerika endemisch voor. In Nederland worden diepe schimmelinfecties vrijwel uitsluitend veroorzaakt door opportunistische fungi (zie tabel I) al komen genoemde primaire schimmelinfecties hier wel als 'importmycosen' voor.¹ Factoren die leiden tot het ontstaan van deze infecties zijn: de behandeling met (breedspectrum) antibiotica, het gebruik van immunosuppressieve en/of myelosuppressieve behandelingsmethoden, de implantatie van kunstproducten en de toepassing van intravasculaire catheters. In vergelijking met vele centra in de Verenigde Staten lijkt (nog afgezien van de daar endemisch voorkomende schimmelinfecties) in de Nederlandse ziekenhuizen de incidentie van ernstige schimmelinfecties minder hoog. Dit is waarschijn-

lijk te danken aan een wat terughoudender antibioticabeleid in ons land. Niet elke schimmelinfectie vormt een indicatie voor antifungale therapie. Zo is bij candidemie, optredend als complicatie van een intravasculaire catheter, verwijdering van deze catheter meestal voldoende. Ook wijst de aanwezigheid van *Candida* (of *Torulopsis*) in de urine niet altijd op het bestaan van een cystitis die behandeling behoeft. Overigens vormen de meeste in tabel I genoemde infecties wel een indicatie voor antifungale therapie; dit is temeer het geval bij patiënten bij wie de afweer sterk is verminderd.

Gelukkig zijn de laatste jaren de mogelijkheden tot goede antifungale therapie vergroot. In het artikel getiteld 'Farmaca bij niet-cutane mycosen' (Geneesmiddelenbulletin 7 (1973) nr 17) kwamen alleen de polyenen, kaliumjodide en griseofulvine aan de orde. De laatste jaren is een aantal werkzame en relatief weinig toxische antifungale middelen beschikbaar gekomen en beginnen de mogelijkheden van deze middelen zich enigszins af te tekenen. Een verder winstpunt is dat de combinatie van amfotericine B en flucytosine bij *Candida*- en *Cryptokokken*infecties synergistisch is gebleken. Ontwikkelingen op dit gebied zijn ook voor de huisarts van belang. Hoewel hij niet zelf een medicatie tegen die-

*Dr J.W.M. van der Meer, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

pe mycosen zal instellen kan hij toch te maken hebben met patiënten die een dergelijke behandeling ondergaan. In het navolgende wordt daarom een overzicht gegeven van de belangrijkste fungostatica en de toepassing ervan bij de in Nederland meest vóórkommende diepe mycosen.

DE POLYENEN

De werking van polyenen komt tot stand doordat ze zich binden aan sterolen van de celmembraan. Deze wordt daardoor verhoogd doorlaatbaar voor onder meer kalium en suikers.

De belangrijkste uit de reeks is amfotericine B; verder zijn verkrijgbaar: nystatine en natamycine.

Amfotericine B (Fungizone®)

De meeste fungi zijn gevoelig voor dit middel (zie tabel II) en het ontstaan van resistentie is waarschijnlijk zeldzaam.

Na oraal innemen wordt het niet gereorbeerd; de toediening is meestal intraveneus (infuus) of lokaal. De dosering is aangegeven in tabel III.

Daar amfotericine B slecht doordringt in de liquor cerebrospinalis wordt het middel bij schimmelmeningitis vaak intrathecaal toegediend. In recente publikaties wordt echter getwijfeld aan het nut van intrathecaal toegediende amfotericine B in combinatie met flucytosine (zie verder) bij patiënten met Cryptokokkenmeningitis.^{2 3}

Gezien de patiënten met verminderde afweer die in dit onderzoek waren betrokken, bij wie de resultaten doorgaans slecht zijn, is dit in zijn algemeenheid waarschijnlijk onjuist. Het is wellicht verstandig in dergelijke situaties wel intrathecaal amfotericine B te geven.

Bij bewezen Candida- of Torulopsiscystitis kan amfotericine B via een triplumencatheter worden toegediend door middel van continue spoeling, eventueel in combinatie met flucytosine per os. Hoewel amfotericine B de minst toxische representant is van de polyenen, is het niettemin zeer toxisch. De belangrijkste bijwerkingen zijn beschadiging van de niertubuli, uremie, cilindrurie en renale tubulaire acidose. Nierfunctieverlies wordt vrijwel steeds gezien bij de behandeling met amfotericine B; het

herstel is niet altijd volledig. Wanneer aanhoudend verslechtering optreedt verdient het aanbeveling de toediening enkele dagen te staken. Tijdens de behandeling dient geregeld het creatininegehalte in het serum te worden gecontroleerd. Verder kunnen vóórkomen: hypokaliëmie (met verhoogd risico van hartritmestoornissen), tromboflebitis, koorts en koude rillingen (soms hypertensie).

Om de koortsreactie te verminderen voegen sommigen hydrocortison (25 à 50 mg) aan het infuus toe en worden eventueel antihistaminica gegeven. Koude rillingen kunnen efficiënt worden gecoupeerd met pethidine.⁴

Nystatine en natamycine zijn te toxisch voor parenterale toediening. Bij orale toediening worden deze middelen niet uit het maagdarmkanaal geresorbeerd. Ze worden lokaal en oraal toegepast bij de bestrijding van candidiasis op huid en slijmvliezen en worden daarom hier niet besproken.

FLUCYTOSINE

Flucytosine (Ancotil®, 5-Fluorcytosine) is een analogon van cytosine. Het toxische effect op het micro-organisme komt tot stand na omzetting in de antimetabooliet 5-fluorouracil. Het is voornamelijk werkzaam tegen *Candida* species en *Cryptokokken* (zie tabel II). Flucytosine wordt na orale toediening goed gereorbeerd (voor ± 90%). Het kan ook intraveneus worden gegeven (voor de dosering zie tabel III). Het dringt goed door in de liquor. De belangrijkste bijwerking is reversibele beenmergremming die vooral optreedt bij hoge doseringen; nauwgezette controle van het bloedbeeld is derhalve aangewezen. Verder worden genoemd: maagdarfstoornissen (misselijkheid, braken en diarree), exanthenen; verder incidenteel darmporotatie en leverfunctiestoornissen (vnl. verhoogde transaminase- en alkalische fosfatasewaarden).

Tijdens monotherapie met flucytosine treedt vaak resistentie op.² Het wordt daarom bij voorkeur gecombineerd met amfotericine B,^{3 5} welke combinatie synergistisch werkt tegen *Candida* species, *Torulopsis glabrata* en *Cryptokokken*.⁶

DE IMIDAZOLEN

De imidazolen werken eveneens, maar op andere wijze dan de polyenen, op de celmembraan. Zij verhogen de doorlaatbaarheid daarvan waardoor celbestanddelen naar buiten kunnen lekken.

Clotrimazol

Clotrimazol wordt na orale toediening matig geresorbeerd. Bij voortgezette toediening dalen de serumconcentraties nog verder doordat sterke inductie optreedt van de metaboliserende leverenzymen. De orale toediening geeft aanleiding tot misselijkheid en soms tot psychische stoornissen. Het wordt derhalve hoofdzakelijk lokaal bij oppervlakkige schimmelinfecties toegepast en wordt daarom hier niet besproken.

Miconazol (Daktarin®)

De meeste fungi zijn gevoelig voor dit middel; het is in vitro echter weinig actief tegen *Aspergillus* species (zie tabel III). Resistentievorming is zeer zeldzaam.

Miconazol wordt na orale toediening slecht geresorbeerd. Behalve lokale applicatie is thans de parenterale toediening van belang. Omdat het middel slecht doordringt in de liquor is bij meningitis meestal intrathecale toediening noodzakelijk. (Doserings: zie tabel III).

Gegevens over de werkzaamheid in vivo berusten hoofdzakelijk op proeven bij dieren en op casuïstiek.⁷ Daarbij zijn goede resultaten beschreven bij ernstige *Candida*-infecties en cryptococose; verder bij coccidioidomycose en blastomycose.^{8 9 10 11 12} Met name bij infecties met *Candida* of *Cryptokokken* lijkt het een goed alternatief voor de combinatie van amfotericine B en flucytosine.

Adequaat uitgevoerde onderzoeken waarbij het middel is vergeleken met amfotericine B ontbreken echter nog. Totdat meer gegevens bekend zijn moet de combinatie met andere fungostatica (amfotericine B, flucytosine) worden ontraden.

De toxiciteit van miconazol is gering. Bij te snelle infusie kunnen hartritmestoornissen optreden. Verder worden genoemd: exantheem, pruritus, paresthesiën, tremoren, duizeligheid, diarree, hyponatriëmie, anemie en verhoogde leverenzymwaarden.

Het oplosmiddel van de intraveneuze toedieningsvorm (cremofoor) kan trombocytose, anemie, hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie veroorzaken.^{13 14} Bij intraveneuze toediening treedt vrij snel tromboflebitis op.

Econazol

Econazol is grotendeels vergelijkbaar met miconazol. De activiteit tegen *Aspergillus* is echter groter. Het zou daarom een alternatief voor amfotericine B bij *Aspergillus*infecties kunnen zijn. De klinische ervaring is nog gering. Het wordt na orale toediening iets beter geresorbeerd dan miconazol, doch of de orale toedieningsvorm een belangrijke plaats in de therapie zal verwerven is nog onduidelijk. Gezien de geringe ervaringen met dit middel is in elk geval bij orale toediening controle van serumconcentraties noodzakelijk. Aangezien het nog uitsluitend beschikbaar is voor lokale toepassing zal er hier niet verder op worden ingegaan.

Ketoconazol (Nizoral®)

Ketoconazol is sinds september 1981 in Nederland beschikbaar. Het wordt over het algemeen goed geresorbeerd. De resorptie na orale toediening is echter afhankelijk van een goede zuurgraad van de maag. Bij patiënten met onvoldoende maagzuur is de resorptie bij gelijktijdige toediening van een zure oplossing (b.v. *Julapium FNA*) duidelijk beter.¹⁵ In verband hiermee dient gelijktijdig gebruik van middelen die de zuurgraad van de maag verminderen, zoals antacida, anticholinergica en H₂-blokkerende middelen, te worden vermeden.

Bij ernstige infecties of bij uitblijven van het therapeutisch effect is controle van de serumconcentraties noodzakelijk.

De in vitro gevoeligheid van de diverse fungi komt ongeveer overeen met die voor miconazol.^{16 17} Aan deze gevoeligheidsbepalingen zijn echter veel technische problemen verbonden zodat ze moeilijk zijn te interpreteren. Blijkens onderzoek bij dieren is het bovendien zeer effectief tegen coccidioidomycose¹⁷ en histoplasmose; de resultaten bij menselijke schimmelinfecties lijken gunstig, maar een definitief oordeel is echter nog niet mogelijk.^{19 20}

Over liquorconcentraties en de toepasbaarheid bij meningitiden zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar. Als bijwerkingen zijn waargenomen: pruritus, leverfunctiestoornissen en ook enkele gevallen van hepatitis, hoofdpijn, duizeligheid, exantheem en gynaecomastie bij mannen. Bij (langdurige) toepassing is het wenselijk de leverfunctie te controleren.

KEUZE EN DUUR VAN DE THERAPIE

Hoewel de Amerikaanse literatuur voor de meeste schimmelinfecties amfotericine B (en flucytosine) als therapie der keuze aangeeft, winnen miconazol en ketoconazol daar duidelijk terrein. Het wachten is echter op goede vergelijkende onderzoeken tussen de imidazolen en amfotericine B (het laatste middel eventueel samen met flucytosine).

Totdat meer gegevens beschikbaar zijn

is het aan te bevelen levensbedreigende schimmelinfecties te behandelen met amfotericine B (en flucytosine). In minder ernstige gevallen, of wanneer de toxiciteit van amfotericine een onoverkomelijk bezwaar is (b.v. na niertransplantatie of bij reeds door amfotericine B veroorzaakte, ernstige nefrotoxiciteit) kan een behandeling met één van de imidazolen worden ingesteld. Bij Candida-, Torulopsis- en Cryptokokkeninfecties kan in dat geval worden gekozen voor miconazol of ketoconazol; voor Aspergillusinfecties is econazol een mogelijk alternatief. De diagnostische problemen die zich dikwijls voordoen wanneer aan een diepe mycose wordt gedacht vallen buiten het kader van dit artikel.

Betrouwbare gegevens over de duur van de therapie ontbreken nog. In het algemeen wordt de behandeling tenminste zes weken voortgezet. Voor amfotericine B komt dit meestal neer op een totale dosis van ongeveer 1,5 g.

TABEL I

DE MEEST VOORKOMENDE DIEPE SCHIMMELINFECTIES IN NEDERLAND*	
<i>verwekker</i>	<i>infectie</i>
Candida species	oesophagitis sepsis endophthalmitis** endocarditis** cystitis
Torulopsis glabrata	sepsis cystitis
Cryptococcus neoformans	meningitis** infectiehaarden in de longen osteomyelitis** infectiehaarden in andere organen**
Aspergillus species	pneumonie aspergilloom sepsis infectiehaarden in andere organen**

* importmycosen zijn hier buiten beschouwing gelaten
** langs hematogene weg ontstaan

Gebu® 3'82

TABEL II

DE GEVOELIGHEID VAN ENIGE SCHIMMELS VOOR FUNGOSTATICA			
	<i>Candida/ Torulopsis species</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus species</i>
amfotericine B	+	+	+
flucytosine	+	+	-
amfotericine B + flucytosine	++	++	+
miconazol	+	+	±
econazol	+	+	+
ketoconazol	+	+	±

++ synergisme
 + meeste stammen goed gevoelig
 ± meeste stammen weinig gevoelig
 - meeste stammen ongevoelig

Gebu® 4'82

TABEL III

DOSERING VAN ANTIFUNGALE THERAPIE			
stof	bij normale nierfunctie	bij gestoorde nierfunctie	bij intrathecale toediening
amfotericine B (Fungizone®)	proefdosis 1 mg, 6 uur later: 5 mg in 500 ml glucose 5% (gebufferd) i.v. gedurende 6 uur*; dagelijks met 5 mg opklommen tot: - 0,3 mg/kg/lich.gewicht/dag gecombineerd met flucytosine - 0,5 mg/kg/lich.gewicht/dag bij monotherapie NB: bij ernstige infectie na de proefdosis direct 0,3 mg/kg/lich.gewicht/dag en dan met 5 mg opklommen tot 0,5 mg/kg/lich.gewicht/dag; bij verschijnselen van toxiciteit stoppen en op lager dosisniveau doorgaan; eventueel dubbele dosis om de dag; bij Candida- en Torulopsiscystitis: continue spoeling per catheter 50 mg in 1 liter 5%/24 uur	als bij normale nierfunctie; gering effect van hemodialyse	0,5 mg daags in 10 ml glucose 10%
flucytosine (Ancotil®)	150 mg/kg/lich.gewicht/dag per os (tabl.) of i.v. in 3 of 4 doses	creatinineklaring 20-40 ml: 2x daags 25-50 mg/kg creatinineklaring 10-20 ml: 1x daags 25-50 mg/kg anurie: 25-50 mg na dialyse	niet nodig
miconazol (Daktarin®)	600-1200 mg daags i.v. in 1-3 doses in 250 ml glucose 5% of fysiöl. zout	als bij normale nierfunctie; gering effect van hemodialyse	10-20 mg daags onverdund
econazol**	3x daags 200 mg i.v. in 250 ml glucose 5% of fysiöl. zout of 4-6x daags 250 mg per os (caps.)	als bij normale nierfunctie (?)	?
ketoconazol (Nizoral®)	1x daags 200 mg per os, eventueel te verhogen tot 2x daags 200 mg	als bij normale nierfunctie	niet mogelijk

* De voorzorgen bij toediening zijn in de tekst aangegeven

** In Nederland nog niet geregistreerd

Gebu® 5'82

LITERATUUR

1. Klokke, A.H. in: Algemene Farmacotherapie, het geneesmiddel in theorie en praktijk. Antimycotica 722-729, 4e druk, Lammers, Nelemans en Siderius, Stafleu, Alphen a/d Rijn 1980.
2. Block, E.R. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 3 (1973) 649
5-Fluorocytosine resistance in cryptococcus neoformans.
3. Bennet, J.E. et al. N. Engl. J. Med. 301 (1979) 126
A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis.
4. Burks, L.C. et al. Arch. Intern. Med. 140 (1980) 483
Meperidine for the treatment of shaking chills and fever.
5. Utz, J.P. et al. J. Infect. Dis. 132 (1975) 368
Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B.
6. Medoff, G. et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138 (1971) 571
Synergistic action of amphotericin B and 5-fluorocytosine against yeastlike organism.
7. Bennet, J.E. & J.S. Remington Ann. Intern. Med. 94 (1981) 708-709
Miconazole in cryptococcosis and systemic candidiasis. A word of caution.
8. Deresinski, S.C. et al. Arch. Intern. Med. 137 (1977) 1180
Treatment of fungal meningitis with miconazole.
9. Stevens, D.A. et al. Am. J. Med. 60 (1976) 191
Miconazole in coccidioidomycosis.
10. Sung, J.P. et al. West. J. Med. 126 (1977) 5
Intravenous and intrathecal miconazole therapy for systemic mycosis.
11. Stevens, D.A. Am. Rev. Respir. Dis. 116 (1977) 801
Miconazole in the treatment of systemic fungal infections.
12. Stevens, D.A. et al. Am. J. Trop. Med. Hyg. 27 (1978) 801
Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis): treatment with miconazole.
13. Marmion, L.C. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 10 (1976) 447
Reversible thrombocytosis and anemia due to miconazole therapy.
14. Bagnarello, A.G. et al. N. Engl. J. Med. 296 (1977) 497
Unusual serum lipoprotein abnormality induced by the vehicle of miconazole.
15. Meer van der, J.W.M. et al. J. Antimicrob. Chemother. 6 (1980)
The influence of acidity in the stomach on the bioavailability of ketoconazole.
16. Dixon, D. et al. J. Infect. Dis. 138 (1978) 245
Comparison of the in vitro antifungal activities of miconazole and a new imidazole, R41400.
17. Odds, F.C. et al. J. Antimicrob. Chemother. 6 (1980) 97
The activity in vitro and in vivo of a new imidazole antifungal, ketoconazole.
18. Levine, H.B. & J.M. Cobb Am. Rev. Respir. Dis. 118 (1978) 715
Oral therapy for experimental coccidioidomycosis with R41400 (ketoconazole) a new imidazole.
19. Levine H.B. in: Ketoconazole in the management of fungal disease, Adis Press, New York 1982.
20. Heel, R.C. et al. Drugs 23 (1982) 1
Ketoconazole, a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections.

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr J. Lubsen, Rotterdam
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Leidschendam
Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Duker (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen