

ERGEBNISSE EINER EXPERTENRUNDE AM 16. NOVEMBER 2011

Loramyc® bei oralen Mykosen onkologischer Patienten

Petra Feyer, Hans-Peter Lipp, Markus Ruhnke, Petra Ortner, Claudia Schelenz, Jörg Schilling.

Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der oralen Candidose

Candida bei Gesunden

Wie Prof. Markus Ruhnke, Berlin, ausführte, finden sich bei einem Großteil der gesunden Bevölkerung die humanpathogenen Pilze der Gattung *Candida* auf den Schleimhäuten des Nasen-Rachen-Raumes und des Magen-Darm-Trakts. 3-48% [1] bzw. 45-65% [2] der gesunden Erwachsenen und Kinder tragen *Candida* symptomfrei auf ihrer Mundschleimhaut. Auch im Darm wird der Erreger häufig nachgewiesen. Cohen und Kollegen konnten aus 86 Proben von 27 gesunden Studenten bei 25% *Candida* in der Mundhöhle und bei nahezu 60% im Darm nachweisen [3]. Folglich muss selbst bei einem *Candida*-Nachweis nicht zwingend eine klinisch relevante Candidose vorliegen.

Trägerstatus bei Patienten im Krankenhaus

Insgesamt 55% aller Patienten im Krankenhaus [4] tragen Candidapilze in der Mundhöhle. Besonders häufig tritt dabei die Art *Candida albicans* auf (38% der nachgewiesenen Candidapilze). Ein oraler Candidabefall bei hospitalisierten Patienten ist damit häufiger. „Vielleicht ist dies auch ein Marker für die Krankheitsaktivität“, interpretierte Ruhnke. Er fügte hinzu, dass invasive Mykosen insgesamt stark zugenommen hätten, die Ergebnisse von MHK-Tests aber leider nicht auf invasive Mykosen übertragbar seien.

Inzidenz der oralen Candidose

Bei AIDS-Patienten haben die oralen Candidosen seit der Einführung der HAART-Therapie im Jahr 1997 deutlich abgenommen (Tab. 1). Die epidemiologischen Daten von Patienten, die unter anderen Erkrankungen als HIV-Infektionen leiden, einschließlich Tumorpatienten, sind nicht gut erfasst. Die Angaben hierzu differieren erheblich. Wie eine aktuelle Studie zeigt, ist die Inzidenz oraler Candidosen bei Tumorerkrankungen von der Behandlung abhängig. Sie steigt von ca. 38% (bei alleiniger Strahlen- oder Chemotherapie) auf 66,7% bei kombinierter Radio-Chemotherapie [5]. „Die stark vorgeschädigte Mukosa ist extrem vulnerabel für Pilze“, erklärte Ruhnke.

Klinik der oralen Candidose

Die häufigste Form der oralen Candidose ist die pseudomembranöse Candidiasis (Trush). Sie zeichnet sich durch punktförmige und flächenhafte weißliche oder gelbliche Plaques auf der Schleimhaut aus, die sich entfernen lassen. Befinden sich hingegen nicht entfernbare, weiß-gelbe

Flecken oder Knötchen auf der Wangenschleimhaut, handelt es sich um eine hyperplastische Candidiasis. Eine erythematös-atrophische Candidiasis liegt bei flächenhafter oder fleckiger Rötung der Schleimhaut vor. Am Zungenrücken können die Papillae filiformes atrophieren.

Bei Faulecken (oder Perlèche) handelt es sich um eine Cheilitis angularis, eine schmerzhaft Entzündung der Mundwinkel. Weitere Formen der oralen Candidose sind die *Candida*-assoziierte Prothesen-Stomatitis, die mediane rhomboid Glossitis sowie die mit einem Immundefekt assoziierte chronische mucocutane Candidose (CMC).

Definition der oralen Candidose

Nach den Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft liegt eine orale Candidose vor bei einer manifesten Infektion der Mundhöhle und/oder im Lippenbereich (meist Mundwinkel) und/oder im Rachenraum mit pathogenen Hefen. Der alleinige Nachweis einer *Candida* sp. definiert noch keine orale Candidose. Es handelt sich hierbei zunächst um eine bloße Kolonisation, die bei 20-50% der gesunden Individuen nachgewiesen werden kann. Dabei ist die Keimdichte auf der Primärkultur typischerweise gering. Die verschiedenen klinischen Krankheitsbilder entstehen durch die Anwesenheit einer *Candida*-Spezies bei gleichzeitig bestehenden prädisponierenden Faktoren (ICD-10-Ziffer: B 37.0).

Risikofaktoren für eine orale Candidose

Zu den lokalen Faktoren, die eine orale Candidose begünstigen, gehören Prothesen, Atrophie, verringerter Speichelfluss sowie Änderungen in der Mundflora. Doch auch Rauchen und Diäten mit hohem Anteil an Kohlenhydraten

Erkrankung	Inzidenz	Quelle
Nierentransplantation	9,4%	King 1994
Steroide	42%	Lund 1997
Diabetes mellitus	14,9%	Guggenheimer 2000
Solide Tumoren	7,1%	Challacombe 1990
Akute Leukämien	16%	Dreizen 1982
AIDS (vor HAART)	70%	Greenspan 1996
AIDS (nach HAART)	16,7%	Patton 2000

Tab. 1: Inzidenz oraler Candidosen.

erhöhen das Risiko, an einer oralen Candidose zu erkranken. Zusätzlich können systemische Faktoren wie ein geschwächtes Immunsystem oder Diabetes mellitus eine orale Candidose begünstigen. Zu den systemischen Faktoren zählen auch Tumorerkrankungen sowie bestimmte Medikamente wie Antibiotika und Steroide. „Steroide sind das Kraftfutter für Pilze“, erklärte Ruhnke. Ein weiterer Risikofaktor sind Ernährungsdefizite wie z.B. Eisenmangel.

Symptome und Nachweis von Candidosen

Das Leitsymptom der akuten oralen Candidose sind die stippchenförmigen, später konfluierenden, weißen, abstreifbaren Beläge, unter denen sich eine hochrote leicht blutende Schleimhaut befindet. Betroffene berichten eher über Missempfindungen wie Geschmacksstörungen oder Pelzigkeitsgefühl als über Schmerz.

Eine orale Candidose ist oligosymptomatisch: Zu den Symptomen gehören Schluckstörungen, Brennen in der Mundhöhle, oraler und retrosternaler Schmerz, Geschmacksstörungen, aber auch Mundtrockenheit. Bei einer Strahlentherapie ist die Mundtrockenheit jedoch ebenfalls symptomatisch. Daher ist es bei diesen Patienten besonders wichtig, den Erregernachweis und das klinische Bild gemeinsam zu berücksichtigen, denn neben dem Erregernachweis dienen die typischen Symptome zum Nachweis der oralen Candidose.

Bedeutung von „Non-Candida-albicans“-Erregern bei Tumorpatienten

Der häufigste Erreger der oralen Candidose ist *Candida albicans*. Bei Tumorpatienten sind Nicht-*Candida-Albicans* (NAC) jedoch ebenfalls häufig Verursacher von oraler Candidose. In einer Studie von Dahiya et al. litten von 37 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom, die eine Radiotherapie erhielten, 70% unter einem *Candida*-Befall, wobei es bei 27% zu einer ausgeprägten oralen Candidose kam. Bei 30% der *Candida*-Infektionen waren NAC die Ursache [6].

Akute oropharyngeale Candidose	
Fluconazol-Kaps.	50-100 mg/d p.o., über 7-14 Tage
Itraconazol-Lösung	200 mg/d p.o., (20 ml/d) über 7 Tage (ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme; mindestens 1 Stunde nach Einnahme von Sempera® keine Nahrungsaufnahme)
Posaconazol-Lösung	200 mg=5,0 ml an Tag +1, dann 100 mg=2,5 ml 1x/d für 13 Tage jeweils zu einer Mahlzeit p.o. Wechselwirkung mit anderen Mitteln beachten!
Voriconazol und Caspofungin (nur i.v. anwendbar) sind zur Behandlung der oropharyngealen Candidose nicht zugelassen (außer, wenn die Erkrankung im Rahmen einer invasiven Candidose auftritt).	
http://www.awmf.org/leitlinien/detail/1/013-006.html	

Tab. 2: Therapie der akuten oropharyngealen Candidose – AWMF/DMyG (Januar 2008).

Therapie der oralen Candidose

Leitliniengerechte Behandlung in Deutschland (nachzulesen unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-006.pdf) (Tab. 2,3):

Bei leichten Formen sollte die Therapie der oralen Candidose topisch/lokal erfolgen. Dafür stehen in Deutschland zur Verfügung:

- Nystatin=Adiclair®, Candio-Hermal®, Lederlind®, Moronal®, Nystaderm® u.a.
- Miconazol=Loramyc®, Daktar®, Micotar®, Mykotin® u.a.

Clotrimazol ist in Deutschland nur für die Vaginal-Applikation oder die Haut (Canesten®) verfügbar.

Eigene Erfahrung von Prof. Ruhnke mit Loramyc® zeigen, dass es sehr gut wirkt. Hier erweist sich die tägliche Einmalgabe von Loramyc® als Vorteil. „Therapien, die bis zu 5 mal täglich angewendet werden müssen, werden nicht genutzt“, erklärte Ruhnke. Wenn sich die Schmerzen in der Mundhöhle und die Schluckstörungen bessern, ist dies ein Zeichen dafür, dass die antimykotische Therapie wirkt. Die Mundtrockenheit und der schlechte Geschmack werden durch die antimykotische Therapie weniger stark beeinflusst. Behandelt werden sollte bis zur Symptombfreiheit. Liegt eine akute/schwerere Erkrankung vor, zählen die Azole Fluconazol, Itraconazol und Posaconazol zur Standardtherapie. Dabei ist jedoch zu beachten, dass es unter Fluconazol zu Resistenzen kommen kann.

Risikopatienten für orale Mykosen

Die Gefahr einer oralen Candidose ist bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich besonders hoch. Eine lokale Therapie sollte auch bei abklingenden Symptomen weitergeführt werden, wenn weiterhin bestrahlt wird. In der gynäko-onkologischen Praxis ist die Gefahr einer oralen Candidose nicht sehr ausgeprägt, erläuterte Prof. Jörg Schilling, Berlin, sie nimmt aber mit steigender Dosisintensität der Chemotherapie zu. Bei dosisdichten oder dosisintensivierten Protokollen sollte man darauf achten und eine orale Candidose so früh wie möglich abfangen. In der internistisch-onkologischen Praxis hingegen wird das Krankheitsbild laut Dr. Claudia Schelenz, Berlin,

Erythematöse orale Candidose	
Nystatin-Suspension	4-6x/d 1 ml Suspension
Amphotericin B	4x/d 1 Lutschtablette nach der Mahlzeit oder 4x täglich 1 ml Suspension
Natamycin	4-6x täglich 1 Lutschtablette
Miconazol-Mundgel	4x/d 1 Messlöffel (2 ml) für 1-2 Wochen; Wechselwirkung mit anderen Mitteln beachten!
Die Behandlung sollte für mindestens 48 Stunden nach subjektiver und objektiver Symptombfreiheit fortgeführt werden.	
http://www.awmf.org/leitlinien/detail/1/013-006.html	

Tab. 3: Therapie der erythematösen oralen Candidose – AWMF/DMyG (Januar 2008).

häufig gesehen, insbesondere unter neuen zielgerichteten Substanzen, die oft Veränderungen der Mundschleimhaut bewirken. Besonders bei fortgeschrittenen Erkrankungen ist die orale Candidose häufig. In der palliativen Situation, in der die meisten Patienten zudem Steroide einnehmen, hat fast jeder Patient Probleme mit einer Mukositis oder auch einer oralen Candidose. „Wenn ein Patient noch ein halbes Jahr zu leben hat, dann sollte er nicht drei Monate davon noch mit einer oralen Candidose geschlagen sein. Es ist ein sehr großes Problem“, so Schelenz.

„Die Patienten sollten frühzeitig für Schäden der Mundschleimhaut sensibilisiert werden und bei Warnzeichen mit ihrem Arzt oder den Pflegekräften sprechen und intensivere Mundpflege betreiben“ fasste Prof. Petra Feyer, Berlin, zusammen.

LORAMYC® – Pharmazeutisches Profil und klinische Daten

Miconazol

Miconazol ist ein Imidazol-Derivat mit einem breiten antimykotischen Spektrum, wie Dr. Hans-Peter Lipp, Tübingen, erläuterte. Es ist dem Fluconazol in der Wirksamkeit gegen *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* und *C. parapsilosis* mindestens ebenbürtig.

Besonderheit der neuen Galenik von Loramyc®

Die mucoadhäsive Buccaltablette Loramyc®, die 50 mg Miconazol enthält, wird einmal täglich in die Fossa canina eingebracht. Durch die patentgeschützte LAURIAD-Technologie kommt es zu einer schnell beginnenden und lang anhaltenden Freisetzung (60-80% in 8 Stunden) des Wirkstoffes direkt in der Mundhöhle. Ziel ist eine länger anhaltende hohe Miconazol-Konzentration im Speichel bei gleichzeitig niedriger Plasmakonzentration. Zwar findet sich in der Gebrauchsinformation eine Reihe von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, jedoch ist bisher keine einzige Arbeit verfügbar, die eine solche Interaktion der Miconazol-Buccaltablette, z.B. mit Antikoagulanzen, tatsächlich klinisch belegt hat. Darüber hinaus werden viele der in der Fachinformation bei den Gegenanzeigen genannten Substanzen heute überhaupt nicht mehr eingesetzt. Aufgrund der geringen Mengen, die über die Zeit geschluckt werden und dem hohen First-Pass-Effekt, dem Miconazol unterliegt, sind keine schwerwiegenden Wechselwirkungen zu erwarten.

Erfahrungen mit der Anwendung der Miconazol-Buccaltablette

Die Miconazol-Buccaltablette zeichnet sich durch eine hohe Arzneimittelsicherheit aus: Es wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem anderer topischer Arzneimittel und steht im Einklang mit den pharmakologischen Eigenschaften des Medikaments. Verglichen mit systemisch wirksamen Arzneimitteln weist die Miconazol-Buccaltablette ein günstigeres Nebenwirkungsprofil auf. Aufgrund der sehr geringen Systempassage wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen

beobachtet, auch biologische Besonderheiten traten nicht auf. Auch im Falle einer Xerostomie erfolgte eine gute Adhäsion der Tablette ohne Irritationen. Selbst nach 12 Stunden liegt die Adhäsion noch bei fast 70%. Nur sehr wenige Patienten lehnen die Tablette ab oder schlucken sie aus Versehen. Insgesamt ist die Akzeptanz unter den Patienten als sehr gut einzuschätzen.

Pharmakokinetik verschiedener Miconazol-Applikationsformen

Im direkten pharmakokinetischen Vergleich zwischen einem Miconazol-Mundgel (3x 125 mg/Tag) und der mucoadhäsiven Buccaltablette einmal täglich ließen sich durch die neue Galenik etwa 18-fach höhere Wirkspiegel kontinuierlich über die Zeit erreichen [7]. Dabei betrug die mittlere Adhäsionszeit über 15 Stunden. Das Verschlucken von Loramyc® und die darauf folgenden Auswirkungen im Gastrointestinaltrakt sind als klinisch nicht relevant einzustufen [8].

Miconazol-Buccaltablette vs. -Gel bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter Strahlentherapie

Im Rahmen einer Phase-III-Studie erhielten jeweils 141 Patienten einmal täglich eine Loramyc® 50 mg Buccaltablette oder viermal täglich je 125 mg eines Miconazol-Mundgels [9]. Die Symptome bei Studieneinschluss unterschieden sich zwischen den beiden Studienarmen nicht signifikant. Allerdings war das Ausmaß der Candidose in der Loramyc®-Gruppe stärker (65% vs. 69%), außerdem litten im Loramyc®-Arm mehr Patienten an reduziertem Speichelfluss (21% vs. 13,5%). Auf Loramyc® sprachen mehr Patienten an (CR + PR) als auf das Gel (56% vs. 48,9%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Mit Loramyc® konnten Ansprechraten erzielt werden, die denen entsprechen, die mit systemisch wirksamen Arzneimitteln bei Kopf-Hals-Tumoren erreicht werden [10]. Die Buccaltablette war dem Gel hinsichtlich der Eradikation des Erregers statistisch nicht unterlegen. Es ergab sich darüber hinaus ein Trend zur stärkeren Wirksamkeit, der insbesondere nach Anpassung an prognostische Faktoren wie Speichelfluss und Anzahl der Läsionen in der Mundschleimhaut deutlich wurde. Durch Loramyc® konnten die Läsionen in der Mundschleimhaut erfolgreicher reduziert werden als durch das Gel. Das Nebenwirkungsprofil beider Substanzen war vergleichbar; die häufigsten Nebenwirkungen waren Bauchschmerzen. Ein Vorteil der Buccaltablette ist, dass sie vergleichsweise geschmacksneutral ist.

Wirksamkeit bei HIV-Patienten

In einer Phase-III-Studie verglichen Vazquez et al. die Miconazol-Buccaltablette mit Clotrimazol-Lutschtabletten bei HIV-Patienten mit Candidose [11]. Die Ansprechraten nach 7 Tagen (65-90%) und nach 14 Tagen waren identisch oder höher als bei anderen topischen Arzneimitteln (Nystatin ca. 50%, Clotrimazol ca. 65-85%). Zudem sind sie mit denen von systemisch wirksamen Arzneimitteln vergleichbar (Fluconazol ca. 80-90%). Rezidive gab es hauptsächlich bei Patienten mit niedrigen CD4+-Zellzahlen und/oder HAART-Versagen.

Ergebnisse der CANDIDOSCOPE-Studie

Im Rahmen ihrer pharmako-epidemiologischen Studie CANDIDOSCOPE untersuchten Gligorov et al. die Prävalenz der oralen Candidose bei Krebspatienten und deren Behandlung durch Onkologen und Radiotherapeuten [12]. Insgesamt 2.027 Patienten mit soliden Tumoren oder Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) aus 35 Zentren wurden in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen waren Patienten mit ausgedehnter Candidose und solche, die innerhalb von 15 Tagen vor Aufnahme mit antifungalen Arzneimitteln behandelt worden waren. Insgesamt kam es zu 195 Episoden oraler Candidosen (9,6%), wobei die Inzidenz unter Kombinationstherapien erhöht war (22%). 30,1% der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren litten unter Episoden oraler Candidosen. Unter den Patienten mit Tumoren des Verdauungstraktes kam es bei 19,8% und unter den NHL-Patienten bei 19,6% zu Episoden oraler Candidosen. Die Einnahmedauer betrug bei Amphotericin-B-Gabe 12,3 Tage, bei Gabe der mucoadhäsiven Miconazol-Buccaltablette 11,1 Tage und bei Nystatin 14,6 Tage. Besonders deutlich waren Unterschiede in der Compliance: Bei Patienten, die einmal täglich die mucoadhäsive Buccaltablette erhielten, betrug sie 88,2%, unter Amphotericin-B-Mundspüllösung lag die Compliance bei 40% und unter Nystatin-Mundspüllösung bei nur 18,8%. Die einmal tägliche Einnahme der Buccaltablette förderte in dieser Studie deutlich die Compliance. Beide oral anzuwendenden Suspensionen mit Amphotericin B bzw. Nystatin müssen mehrfach täglich angewendet werden. Die CANDIDOSCOPE-Studie zeigte allerdings, dass die vorgegebenen Dosierungsempfehlungen kaum eingehalten werden.

Zusammenfassung und Vorteile der Miconazol-Buccaltablette

Lokale Therapien der oralen Candidose sehen üblicherweise die Anwendung von Miconazol-Mundgel oder Polyen-Antimykotika in Form von Suspensionen oder als Lutschtabletten vor. Mithilfe einer neuen galenischen Darreichungsform, der mucoadhäsiven Buccaltablette, ist es erstmals möglich, trotz einer nur einmal täglichen Anwendung eine kontinuierliche Exposition des Azolantimykotikums über mehrere Stunden im Speichel zu gewährleisten. Ein weiterer Vorteil ist die verbesserte Compliance gegenüber anderen verfügbaren Darreichungsformen. Des Weiteren enthält die Buccaltablette keinen Zucker und ist geschmacksneutral. Sie führt zu einer kontinuierlichen oralen Wirkstoffexposition bei minimalem AM-Interaktionsrisiko (z.B. Cyp2D6). Die Buccaltablette ist auch für Patienten mit oralen Ulzerationen und trockenem Mund geeignet. Trotz limitierter Studiendaten konnte Loramyc® bisher in allen Vergleichsarbeiten überzeugen [13].

Diskussion und Fazit

Wie Feyer betonte, entwickelt jeder Patient, der bestrahlt wird, ein Erythem und eine Mukositis. Daher sollten bei der Strahlentherapie immer die klinischen Symptome für eine beginnende orale Candidose kontrolliert werden. Besonders wichtig ist „der ständige Blick in den Mund“ und in diesem Kontext die Schulung und die Sensibilisierung der Pflegekräfte für eine beginnende orale Candidose. Es gibt jedoch auch Ansätze, bei Hochrisikokollektiven eine Prophylaxe durchzuführen. „Insbesondere, da das Übergreifen einer oralen Candidose in eine systemische Infektion potentiell lebensbedrohlich sein kann, sollten solche Ansätze bei im Kopf-Hals-Bereich bestrahlten Patienten durchaus weiter verfolgt werden“, so Feyer. Konzepte zur Prophylaxe müssten jedoch in Studienkonzepten oder einer Anwendungsdokumentation in der Radioonkologie verfolgt werden, da topische Substanzen für den prophylaktischen Einsatz bisher noch nicht vorgesehen und nicht zugelassen sind. In der Palliation sei die Fragestellung zur Prophylaxe (insbesondere bei Patienten unter Steroidtherapie) ebenfalls sehr interessant, betonte Schelenz. Teilweise werde bei diesen Patienten im praktischen Alltag schon eine Prophylaxe der oralen Candidose durchgeführt.

Die Experten waren sich einig, dass das Thema der oralen Candidose im klinischen Alltag zu wenig Beachtung findet. Zudem werden Amphotericin-B-haltige Suspensionen von den Patienten häufig abgelehnt, wie Lipp bemängelte. Er schlug vor, die Buccaltablette von Anfang an in Betracht zu ziehen. Ruhnke wies abschließend darauf hin, dass die AWMF-Leitlinien 2012 überarbeitet werden sollen, wobei die Buccaltablette voraussichtlich aufgenommen wird.

Literatur:

1. Arendorf TM et al. 1980
2. Odds FC 1988
3. Cohen R et al.; NEJM 1969
4. Wilkinson ID 1991
5. Lalla RV et al. Support Care Cancer 2010
6. Dahiya MC et al. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2003;57(1): 79-83
7. Cardot JM et al. Br J Pharmacol 2004; 58: 345-51
8. Grönlund J et al. AAC 2011; 55: 1063-7
9. Bensadoun R-J et al. Cancer 2008; 111: 204-11
10. Lefebvre J-L et al. Oral Oncology 2002;38(4):337-42
11. Vazquez JA et al. HIV Clin Trials 2010; 11: 186-90
12. Gligorov J et al. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2011; 80: 532-9
13. Lalla RV & Bensadoun R-J. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9: 13-17

Das Meeting wurde ermöglicht durch Unterstützung der Firmen ribosepharm division Hikma Pharma GmbH und Therabel Pharma Deutschland GmbH.

Wir bedanken uns für das Protokoll der Sitzung bei Frau Bettina Reich, Hamburg.