

Invasive Pilzinfektionen auf der Intensivstation

Markus Ruhnke, Simone Rosseau und Barbara Graf, Berlin

Erreger, welche vorrangig für nosokomiale Pilzinfektionen verantwortlich gemacht werden, sind Hefepilze, allen voran *Candida albicans* (45–75 %), gefolgt von jetzt häufiger nachgewiesenen Nicht-*Candida-albicans*-Arten (z. B. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*) sowie Fadenpilze wie die *Aspergillus*-Arten (ca. 2–5 %). Von grundsätzlicher Bedeutung für die Intensivstation sind zwei Erkrankungsmanifestationen durch humanpathogene Pilze: 1. die Fungämie durch *Candida*-Spezies und 2. seltener die invasive Aspergillose zumeist in Form der invasiven pulmonalen Aspergillose. Die häufigste klinische Präsentation ist die Fungämie bzw. Candidämie, wobei insbesondere bei nicht-neutropenischen Patienten der zentrale Venenkatheter oder nach abdominal-chirurgischen Eingriffen der Darm als Ausgangsquelle verantwortlich gemacht wird. Für die Therapie invasiver Pilzinfektionen galten bisher Amphotericin B sowie alternativ Lipidformulierungen (Aspergillose und Candidose) und Fluconazol (nur Candidose) als Standard. Die neueren Substanzen wie Caspofungin und Voriconazol haben ein sehr breites Wirkungsspektrum gegen *Candida* und *Aspergillus*-Spezies und zeichnen sich durch geringere Nebenwirkungen aus.

Arzneimitteltherapie 2004;22:360-70.

Weltweit, insbesondere in den USA, wird eine Zunahme von invasiven Pilzinfektionen auf der Intensivstation beobachtet. Aus den USA liegen Angaben vor, dass jedes Jahr bis zu 2 Millionen Personen an einer nosokomialen Infek-

tion erkranken [1]. Hiervon erkranken etwa 250 000 Patienten an einer Sepsis und von diesen Fällen sind 10 % der (nachgewiesenen) Infektionen durch *Candida*-Arten und andere humanpathogene Pilze verursacht. Die Zunahme

von invasiven Pilzinfektionen wurde sowohl in operativen als auch nicht-operativen Fächern beobachtet [1]. Insgesamt wird in den USA in den letzten 20 Jahren eine Zunahme der Sepsisfälle (inzwischen etwa 750 000 Patienten) beobachtet (Abb. 1), wobei in den letzten fünf Jahren in erster Linie die Pilzinfektionen und nicht die Infektionen durch grampositive oder gramnegative Erreger zugenommen haben [2]. Am stärksten wird jedoch eine Zunahme von invasiven Pilzinfektion auf Intensiv- und weniger auf Allgemeinstationen beobachtet. Hier stehen vor allem chirurgi-

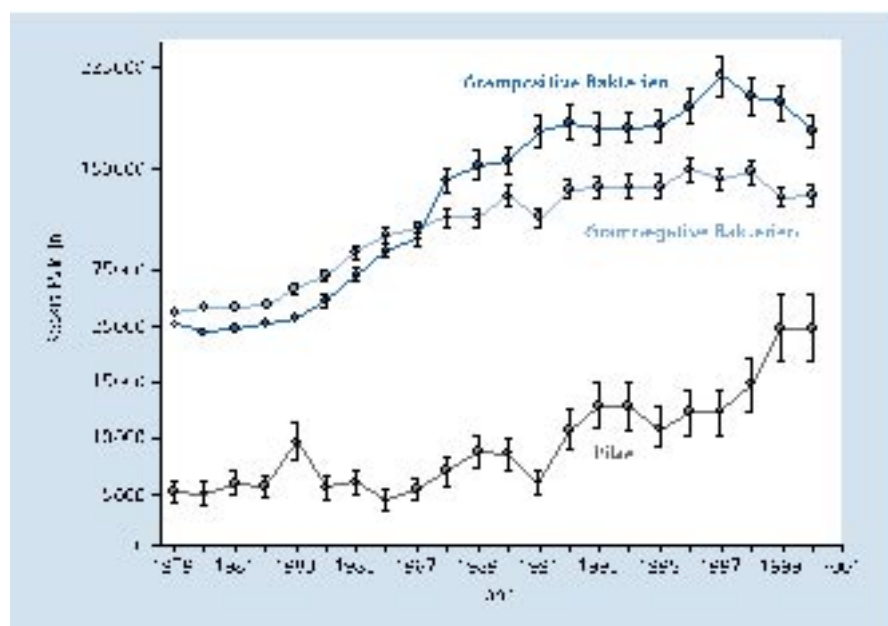


Abb. 1. Zahl der Sepsis-Fälle in den USA in den Jahren von 1979 bis 2000, hervorgerufen durch gramnegative und grampositive Bakterien sowie Pilze [nach 1]

Priv.-Doz. Dr. med. Markus Ruhnke, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Charité Campus Mitte der Humboldt-Universität zu Berlin, Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin, E-Mail: markus.ruhnke@charite.de

Dr. Simone Rosseau, Medizinische Klinik m.S. Infektiologie und Asthma-Poliklinik, Internistische Intensivmedizin, Charité Campus Mitte der Humboldt-Universität zu Berlin, Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin

Dr. Barbara Graf, Institut für medizinische Mikrobiologie der Charité, Charité Campus Mitte der Humboldt-Universität zu Berlin, Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin

sche Intensivstationen im Vordergrund, wo Patienten nach komplizierten abdominal-chirurgischen Eingriffen behandelt werden. Die große Mehrheit dieser Patienten hat zentrale Venen- und Blasenkatheeter, ferner werden die Patienten kontrolliert beatmet und bekommen Breitspektrum-Antibiotika sowie eine hochkalorische parenterale Ernährung, womit die wichtigsten Risikofaktoren genannt sind.

Neuere Daten aus der Statistik des „National Center for Health“ in den USA belegen, dass invasive Pilzinfektionen auch numerisch zugenommen haben [3]. Während 1980 noch 828 Todesfälle im Krankenhaus durch invasive Pilzinfektionen erfasst wurden, waren es 1997 schon 2 370. In der Statistik der Todesursachen verursacht durch Infektionskrankheiten liegen die invasiven Mykosen in den USA jetzt auf dem 7. Platz vor der Tuberkulose.

Von grundsätzlicher Bedeutung für die Intensivstation sind zwei Infektionskrankheiten durch humanpathogene Pilze:

1. die Fungämie durch Sprosspilze (*Candida*-Spezies) und
 2. die invasive Aspergillose zumeist in Form der invasiven pulmonalen Form.
- Andere humanpathogene Pilze sind ebenfalls beobachtet worden, diese sind der Häufigkeit nach aber eher selten. Hierbei sind zu nennen unter anderem *Malassezia*-Spezies (meist Blutkulturisolate auf Neugeborenen-Stationen), *Fusarium*-Spezies und *Trichosporon*-Spezies (meist Blutkulturisolate bei Tumorpatienten) sowie *Mucor*- oder *Scedosporium*-Arten (bei neutropenischen Patienten) oder auch *Acremonium*-Spezies (Augenabstrichisolate aus Augenkliniken). Sicherlich sind auch *Klinikspezifische Aspekte* zu berücksichtigen, da die epidemiologischen Bedingungen in den einzelnen Kliniken sehr unterschiedlich sein können. In einigen Kliniken mit schwerst immunsupprimierten Patienten sind Pilzinfektionen gängige Erkrankungen, während in anderen Kliniken diese Erkrankungen nur sehr selten beobachtet werden, wenn dort nur wenig immunsupprimierte Patienten behandelt werden.

Definitionen

Im deutschen Sprachraum kursieren diverse Begriffe, mit denen Pilzinfektionen beschrieben werden. Grundsätzlich muss, wie bei anderen Erregern auch, zwischen einer *Kolonisierung* und einer *Infektion* (mit Krankheitszeichen) unterschieden werden. Darüber hinaus ist es von großer Bedeutung, die einzelnen *Erregergruppen getrennt* zu betrachten, wobei die Unterscheidung zwischen *Spross-* oder auch *Hefepilzen* (engl. „yeasts“) und *Faden-* oder auch *Schimmelpilze* genannt (engl. „moulds“) wichtig ist. Zu den Sprosspilzen gehören zum Beispiel die Arten *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Malassezia* oder *Rhodotorula*. Hingegen werden bei den Fadenpilzen beispielsweise die Arten *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* oder *Fusarium* unterschieden. Hiervon zu trennen sind die so genannten „*endemischen*“ *Pilze* wie zum Beispiel *Histoplasma capsulatum*, die sowohl eine „yeast“-Form als auch eine „mould“-Form bilden können.

Infektionen durch Candida-Arten

Infektionen durch *Candida*-Arten treten entweder als oberflächliche bzw. mukokutane Infektionen oder als invasive Infektion auf. Im nordamerikanischen Sprachraum hat sich der Begriff *Candidiasis* etabliert, während im europäischen Sprachraum der Begriff *Candidose* verwendet wird. Die amerikanischen Kollegen unterscheiden bei der invasiven Candidose („systemic candidiasis“) zwischen:

1. Der („reinen“) Katheter-assoziierten Candidämie
2. Der akuten disseminierten Candidose (Fungämie mit Organbeteiligung)
3. Der chronisch disseminierten Candidose (zumeist die hepato-lienale Candidose)
4. Der „deep organ candidiasis“, die eine ausschließliche Organinfektion beschreibt [4]

Da diese Syndrome in einander übergehen, ist die exakte Trennung häufig nicht möglich, zumal davon ausgegangen werden kann, dass eine „reine“ Candidämie ohne Organbeteiligung schwer

zu beweisen ist. Begriffe wie *Candida*-Mykose oder *Moniliasis* (B37.0–9), die beispielsweise der ICD-10-Code anbietet, sind überholt und sollten nicht mehr verwendet werden.

Infektionen durch Aspergillen

Bei der anderen wichtigen Gruppe, den *Aspergillose* (ICD-10-Code B44.0-9), sollte unterschieden werden zwischen:

1. Der invasiven (zumeist pulmonalen) Aspergillose, die auch in Form einer disseminierten Aspergillose zeitgleich in mehreren Organen auftreten kann.
2. Der Allergischen (= nicht-invasiven) Aspergillose (allergischen bronchopulmonalen Aspergillose, allergischem Asthma bronchiale, exogen allergischer Alveolitis, bronchozentrischer Granulomatose)
3. Der Mykotoxikose (toxischen, nicht-invasiven Pneumonitis)
4. Dem Aspergillom (typischerweise umschriebenes Aspergilluswachstum in einer präformierten Höhle) und
5. Der Aspergillus-Tracheobronchitis

Inzidenz und Prävalenz

Die Angaben zur Inzidenz der nosokomialen Candidämie schwanken je nach Zentrum zwischen 3 und 15 % [5, 6]. Darüber hinaus hat sich bei nosokomialen Bakteriämien und Fungämien in einer erweiterten Analyse nur der Nachweis von *Candida*-Spezies in der Blutkultur, nicht aber der von anderen Erregern (z. B. Bakterien) als unabhängiger Faktor hinsichtlich einer rein Erreger-bezogenen Letalität („attributable mortality“) herausgestellt [7].

In einer NNIS-Studie (National nosocomial infections surveillance) aus den USA, in der 30 477 Pilzinfektionen in dem Zeitraum 1980 bis 1990 erfasst wurden, verdoppelten sich die nosokomialen Infektionen von 2 auf 3,8/1 000 Entlassungen [8]. Der Anteil der nosokomialen Pilzinfektionen stieg insgesamt von 6,4 % auf 10,4 % in dem gleichen Zeitraum an. Die stärksten Zunahmen wurden im Bereich der Neonatologie (Neugeborenen-Intensivstationen), Hämatologie-Onkologie,

Herzchirurgie und bei Verbrennungspatienten beobachtet [1]. In der Nachfolge-Studie über den Zeitraum von 1989 bis 1999 wurden 2 759 Candida-Fungämien auf 1 116 Intensivstationen erfasst [9]. Hier wurde eine Inzidenz von 4,8 Erkrankungen pro 10 000 Kathetertage (ZVK) angegeben. In den 90er Jahren wurde interessanterweise eine deutliche Abnahme der Candidämie-Inzidenz beobachtet, wobei dies vor allem auf die Abnahme von Candida-albicans-assoziierten Fungämien zurückzuführen ist, bei gleichzeitig signifikantem Anstieg von Candida-glabrata-assoziierten Fungämien. In einer kürzlich publizierten Auswertung von 404 Patienten mit Candidämien ließ sich in 60 % eine eindeutige Infektionsquelle eruieren, eine ZVK-assoziierte Fungämie konnte nur in 27 % der Fälle zugeordnet werden, so dass man nicht davon ausgehen kann, dass regelhaft der ZVK die Infektionsursache für die Fungämie darstellt [10].

In der europäischen EPIC-Studie zur Prävalenz nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen wurde auf insgesamt 1 417 Intensivstationen bei 2 064 Patienten (20,6 %) eine auf der Intensivstation erworbene Infektion diagnostiziert [11]. Pilze standen unter den am häufigsten nachgewiesenen Erregern an fünfter Stelle (17,1 %) nach den Enterobacteriaceae (34,4 %), Staphylococcus aureus (30,1 %; [hierbei bis zu 60 % MRSA], Pseudomonas aeruginosa (28,7 %), und koagulase-negativen Staphylokokken (19,1 %). Die umfangreichsten Daten für Europa wurden kürzlich von der „European Confederation of Medical Mycology (ECMM) working group on candidemia“ publiziert [12]. Hier wurden im Zeitraum von 1997 bis 1999 insgesamt 2 089 Candidämien in 106 Kliniken erfasst. Candida albicans wurde in 56 % der Fälle nachgewiesen; 40 % der betroffenen Patienten befanden sich auf einer Intensivstation. Es wird je nach Land eine Inzidenz von 0,2 bis 0,38 pro 1 000 Krankenhaus-Aufnahmen angegeben.

Zuverlässige epidemiologische Angaben aus Deutschland liegen nur begrenzt vor. In einer Studie von 1992

wurden Candida-Spezies mit einem Anteil von 3,3 % an 9. Stelle der häufigsten Sepsis-Erreger aufgelistet [13]. Die Letalität war bei der Candida-assoziierten Sepsis allerdings deutlich höher als bei allen bakteriellen Auslösern. In der NIDEP-Studie (Nosokomiale Infektionen in Deutschland – Erfassung und Prävention) lagen Candida-Spezies ebenfalls wie in der EPIC-Studie mit 9,9 % an 5. Stelle [14]. Ähnlich lauten die Daten des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS), wobei hier Candida albicans an 5. Stelle aller registrierten nosokomialen Infektionen und mit etwa 3 % an 9. Stelle aller „Device“-assoziierten Sepsisfälle liegt [15]. Insgesamt stehen zur Epidemiologie invasiver Pilzinfektionen in Deutschland noch keine ausreichenden Daten zur Verfügung, da ein „Candida-Modul“ im KISS-System erst im Aufbau begriffen ist, und andere Erreger außer Candida albicans (wie Nicht-Candida-albicans-Isolate oder Aspergillus spp.) nicht erfasst werden.

Erregerspektrum

Erreger, welche am häufigsten bei nosokomialen Pilzinfektionen nachgewiesen werden, sind zunächst Sprosspilze, allen voran Candida albicans (> 50 %), gefolgt von Nicht-Candida-albicans-Arten (etwa 45 %; z. B. Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida tropicalis) sowie Fadenpilze (oder auch Schimmelpilze genannt) wie beispielsweise die Aspergillus-Arten (etwa 2–5 %). Auffällig ist vor allem in den USA ein Erregerwechsel in den letzten 10 bis 15 Jahren mit Rückgang von Candida-albicans- und Zunahme der Nicht-Candida-albicans-Arten [9, 16–18]. Insbesondere Candida glabrata wird inzwischen in einigen Kliniken in bis zu 30 % aller Fungämien nachgewiesen. Dies steht in engem Zusammenhang mit dem intensiven Einsatz von Fluconazol, das 1990 weltweit eingeführt wurde, wonach eine Selektion von Fluconazol-resistenten (z. B. C. krusei) bzw. Fluconazol-„weniger empfindlichen“ (engl. „susceptible dose dependent“) Candida-Spezies (z. B. C.

glabrata) vor allem in Tumorzentren beobachtet wurde [16, 19]. In der US-amerikanischen SCOPE-Studie betrug der Anteil der Nicht-Candida-albicans-Arten bei 379 Candidämie-Episoden 48 % [20]. Dies verteilte sich anteilig auf

- C. glabrata (20 %),
- C. tropicalis (11 %),
- C. parapsilosis (8 %),
- C. krusei (5 %) und andere
- Candida-Spezies.

In der Schweiz hat sich das Erregerspektrum in den letzten zehn Jahren hingegen nicht wesentlich verändert [21]. Darüber hinaus wurden bei Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen oder Altersgruppen (Neugeborene vs. Erwachsene) Candida-Spezies in unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben. In der europäischen EORTC-Studie wurde C. albicans (70 %) vor allem bei Patienten mit soliden Tumoren, Nicht-Candida-albicans-Spezies wie C. glabrata (13 %), C. tropicalis (14 %) oder C. krusei (13 %) hingegen deutlich häufiger bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien nachgewiesen [22]. Die Kofaktoren Neutropenie und Fluconazol-Prophylaxe waren signifikant mit dem Auftreten einer C.-glabrata-Fungämie/Sepsis assoziiert. Infektionen mit C. glabrata zeigten im Vergleich zu anderen Candida-Spezies die höchste Letalität. In der ECMM-Studie fällt auf, dass C. glabrata zunehmend häufiger bei älteren Erwachsenen (19 % bei > 70-Jährigen) nachzuweisen war, wohingegen Candida parapsilosis vor allem bei Kindern und Jugendlichen (60 % bei < 19-Jährigen) die wichtigste Candida-Art war [12]. Die Dominanz von C. parapsilosis bei Neugeborenen wurden auch in einer prospektiven Studie auf sechs Neugeborenen-Intensivstationen in den USA bestätigt [23].

Ein anderer relevanter Anteil an invasiven Pilzinfektionen wird durch Aspergillus-Spezies, zumeist Aspergillus fumigatus, seltener durch Aspergillus flavus, Aspergillus niger oder Aspergillus terreus verursacht [24]. Die invasive Aspergillose wird typischerweise bei sehr schwer immunsupprimierten Patienten beobachtet, hierzu zählen Patienten mit akuten Leukämien oder

Tab. 1. Patientengruppen mit erhöhter Gefährdung für invasive Pilzinfektionen auf der Intensivstation

Abdominalchirurgie bei Perforation und postoperative intraabdominelle Komplikationen (Nahtinsuffizienz etc.) mit Intensivstationsbehandlung
Hämoblastosen insbesondere akute Leukämien
Fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen
Allogene und autologe Stammzell- und Knochenmarktransplantation
Transplantation solider Organe
Verbrennungspatienten
Diabetes mellitus
Untergewichtige Frühgeborene (mit niedrigem APGAR score)
Polytrauma
Nekrotisierende Pankreatitis

nach allogener Stammzell- oder Knochenmarktransplantation (allo-PBSCT/-KMT) und langer Neutropenie-Dauer (über 20 Tage) oder Patienten nach Transplantation solider Organe unter immunsuppressiver Medikation, seltener auch AIDS-Patienten oder Patienten, die über einen längeren Zeitraum (> 4 Wochen) Glucocorticoide im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie (z. B. Autoimmunerkrankung, Graft-versus-Host-Disease nach allo-KMT) eingenommen haben. Da die Übertragung nicht wie bei Candida-Erregern durch eine „Kontaktinfektion“ von Person zu Person erfolgt [25], sondern über eine Inhalation von Sporen über die Atemluft, sind potenziell viele Patienten im Krankenhaus dem Risiko einer nosokomialen Infektion ausgesetzt. In diesen Patientengruppen liegt die Erkrankungshäufigkeit mit bis zu 25 % sehr hoch und ist dazu mit einer Erreger-assoziierten Letalität von bis zu 100 % (disseminierte Aspergillose nach allo-KMT) verbunden [26].

Risikofaktoren und Prognose

Als wesentliche Gründe für die steigende Zahl an invasiven Pilzinfektionen werden zum einem die Zunahme an abwehrgeschwächten Patienten (z. B. mit Organtransplantationen, Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion oder auch frühgeborene, stark untergewichtige Säuglinge) verantwortlich gemacht,

Tab. 2. Potenzielle Risikofaktoren bei Patienten mit Pilzinfektionen auf der Intensivstation

Immunsuppressive Behandlung – bei HIV-Infektion, – mit Glucocorticoiden, – mit Chemotherapie für maligne Erkrankungen
Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika über ≥ 2 Wochen*
Zentraler Venenkatheter, Hickman-Katheter*
Intravenöse parenterale hochkalorische Ernährungstherapie
Dauer der invasiven Beatmung ≥ 2 Wochen
Kolonisierung mit Candida-Spezies an ≥ 2 Körperregionen*
Hämodialyse
Hoher Score (APACHE III, SAPS, SOFA)
Nieren- und/oder Leberversagen
Neutropenie nach Chemotherapie insbesondere bei akuten Leukämien
Dauer der Behandlung auf der Intensivstation
Hoher Bedarf an Bluttransfusionen

* Unabhängige Risikofaktoren Multivarianz-Analysen [28]

zum anderen aber auch die Veränderung medizinischer Maßnahmen (**Tab. 1**). Am besten sind die Risikofaktoren für invasive Candida-Infektionen untersucht. Als allgemeine Risikofaktoren (**Tab. 2**) für die Erkrankung an einer Candidämie gelten seit den Arbeiten von Wey und Wenzel der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika, Glucocorticoiden, zentralem Venenkatheter, Dauer des Aufenthalts auf einer Intensivstation, Beatmung, Kolonisierung mit Candida an weiteren Körperstellen (Haut/Schleimhaut) und wiederholte Bluttransfusionen [27]. In Studien mit Multivarianz-Analysen stellten sich als unabhängige Risikofaktoren insbesondere die Anzahl der verabreichten Antibiotika, Isolierung von Candida-Spezies von anderen Körperstellen außer der Blutkultur, Hämodialyse und die Verwendung von Hickman-Kathetern heraus, während die anderen Faktoren kein Signifikanzniveau erreichten [28]. In der neueren US-amerikanischen NEMIS-Studie wurde in einer Multivarianz-Analyse eine vorausgegangene Operation (RR 7,3), ein akutes Nierenversagen (RR 4,2), parenterale Ernährung (RR 3,6) und bei den operierten Patienten das Vorhandensein eines Drei-Lumen-

ZVK (RR 5,4) als wichtigste Risikofaktoren herausgestellt [29]. In dieser Studie wurde auch gezeigt, dass auf chirurgischen Intensivstationen 76 % der Candidämien in den ersten drei Wochen auftreten. In dieser prospektiven Untersuchung wurden 4 276 Patienten auf chirurgischen Intensivstationen erfasst, bei 42 dieser Patienten konnte eine Fungämie nachgewiesen werden. Die signifikante Assoziation von Candidämien mit *zentralvenösen Venenkathetern* hat sicherlich mit der Eigenschaft von Candida-Spezies zu tun, einen *Biofilm* auf Kunststoffmaterialien bilden zu können. Hierdurch sind sie eine wichtige Quelle vor allem für persistierende Candidämien [30]. Die genaue Ursache oder die Quelle der Candidämie ist allerdings nicht immer eindeutig zu ermitteln. Eine *Kolonisation aus dem Gastrointestinaltrakt* wird in der Regel bei Patienten nach abdominalchirurgischen Operationen, aber auch bei neutropenischen Patienten mit einer Mukositis nach Chemotherapie angenommen. Neutropenische Patienten haben auch ein deutlich höheres Risiko, eine *Disseminierung* der Erkrankung zu erleiden, wobei insbesondere die Haut, Leber und Milz, Augen, ZNS und die Lungen betroffen sind [31]. Ein weiterer Aspekt ist die Bedeutung der Candidämie für die *Prognose* und das *Überleben* des jeweiligen Patienten. Die „Meilenstein“-Studien von Wenzel und Mitarbeitern in den 80er Jahren kamen zu dem Ergebniss, dass etwa 30 % der „Hochrisiko-Patienten“, die eine Candidämie erleiden, daran versterben, etwa 30 % an ihrer schweren Grunderkrankung versterben und nur etwa 30 % diese Infektion überleben [32]. Die Gesamtleitfähigkeit („crude mortality“) in der ersten Matched-pair-Studie dieser Art lag bei 57 % bei einer Erreger-bezogenen Letalität von 38 % [33]. Studien der 90er Jahre bestätigten diese Angaben mit einer Gesamtleitfähigkeit von 56 % und einer Erreger-bezogenen Letalität von 22 % [34, 35]. Die Iowa-Gruppe hat die Untersuchung im Zeitraum von 1997 bis 2001 bei 108 „matched pairs“ wiederholt und ist unverändert zum Ergebnis gekommen, dass die Erreger-be-

zogene Letalität mit 49 % eher noch höher ausfällt [36].

Andere Studien stellen diese Angaben jetzt in Frage. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Belgien bei 73 Patienten mit Candidämie (2,5 Infektionen pro 1 000 Aufnahmen) wurde eine Matched-pair-Kontrollgruppe auf Basis des APACHE-II-Score, der Grunddiagnose und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation vor der Candidämie gebildet [37]. Die Letalität im Krankenhaus lag bei 48 % bei Patienten mit Candidämie und bei 43 % in der Kontrollgruppe. In einer Multivariationsanalyse waren allerdings nur höheres Lebensalter, akutes Nierenversagen und ein APACHE-II-Score > 20 unabhängige prognostische Parameter für Letalität, nicht aber die Candidämie. Die Bedeutung eines hohen APACHE-II-Score (≥ 30) als wichtigstem Parameter zur Vorhersage eines durch die Candidämie bedingten Todes wird in einer Studie auf einer thoraxchirurgischen Intensivstation bestätigt [38]. Bemerkenswert ist auch, dass mindestens 50 % der Candidämien bei Patienten mit hohem APACHE-II-Score (> 25) auftreten, während in publizierten Antimykotika-Studien die behandelten Patienten meist nur einen mittleren APACHE-II-Score um 15 aufweisen, die aufgrund des niedrigeren APACHE-II-Score eine bessere Prognose haben [34, 37–41].

Diagnostik

Als Grundlage für die beweisende Diagnose einer invasiven Pilzinfektion dienen der direkte Erregernachweis in Körperflüssigkeiten beziehungsweise steril entnommenen Proben (z. B. Blutkultur oder Liquor) und/oder Gewebe (z. B. Haut, Lunge, Leber, ZNS-Biopsie) über eine mykologische Kultur sowie der histologische Nachweis des Erregers im Gewebe bei Nachweis von Entzündung im Gewebe. Proben aus nicht steril entnommenen Materialien wie Urin oder bronchoalveoläre Lavage gelten nicht als Beweis für eine invasive Infektion, sondern können auch Ausdruck einer Kolonisierung sein. Der Nachweis der

Gewebeinvasion als Zeichen einer invasiven Infektion gilt nach wie vor als „Goldstandard“ in der Diagnostik [42]. Die mykologische Labordiagnostik zum Nachweis von Pilzen als direkte Krankheitserreger beim Menschen umfasst die folgenden Schritte:

- Direkte mikroskopische Untersuchung des eingegangenen Materials
- Kultureller Nachweis des Erregers aus dem *nativen* Untersuchungsmaterial
- Erregernachweis im histologischen Material
- Nachweis von Pilzantikörpern (indirekter Erregernachweis)
- Nachweis von Pilzantigenen im Serum, Liquor oder ggf. im Urin
- Nachweis von Pilz-DNS im Serum, in Körperflüssigkeiten oder Gewebe mit molekularbiologischer Methoden

Zum Nachweis von Candida- oder anderen Sproßpilzen wie *Cryptococcus neoformans* aus dem Blut gilt die Blutkultur als die wichtigste Nachweismethode. Bei Verdacht auf eine invasive Candidose sollten immer mehrere, aber mindestens je eine aus einer peripheren Vene und eine aus einem eventuell vorhandenen zentralvenösen oder arteriellen Zugang entnommen werden. Bei etwa 30 (–50) % der Candidämien handelt es sich um Katheter-assoziierte Infektionen, wobei bestimmte Erreger wie *Candida parapsilosis* fast ausschließlich mit Kathetern assoziiert sind. Die zweite wichtige Infektionsquelle stellt der Gastrointestinaltrakt dar. Bei bis zu 25 % kann allerdings keine eindeutige Ursache gefunden werden [10]. Abhängig von der Patientengruppe, der Candida-Spezies sowie der Art und Häufigkeit der Blutkulturabnahme wurde nachgewiesen, dass es bei nur 25–60 % der disseminierten Candidosen bei Leukämie-Patienten gelingt, den Erreger auch in der Blutkultur nachzuweisen [43]. Ferner gilt als typisch, dass bei der hepato-lienen Candidose die Blutkulturen häufig ohne Erregernachweis (< 20 %) bleiben, was bei der Labordiagnostik dieser Form der (chronisch disseminierten) Candidose berücksichtigt werden muss. Eine mögliche Er-

klärung für die „geringe Ausbeute“ ist möglicherweise der Umstand, dass die Leber sehr effektiv Hefepilze aus dem Blut herausfiltert. Das Minimum stellen zwei Blutkulturflaschen dar, die mit jeweils mindestens 10 ml Blut zu beimpfen sind. Studien haben gezeigt, dass über das Blutvolumen die Ausbeute an positiven Pilz-Blutkulturen erhöht werden kann. Das Blutvolumen kann aber entsprechend der Herstellerangaben des jeweiligen BK-Systems variieren. Von den verfügbaren Methoden gilt die Lysis-Zentrifugation als die sensitivste, aber auch sehr personalintensive Methode.

Serologische Verfahren können zur Diagnostik invasiver Mykosen und Überwachung von Patienten mit hohem Mykoserisiko eingesetzt werden. Für den Nachweis von Candida-Antigen stehen mehrere kommerzielle Tests zur Verfügung. Der Cand-Tec® Latex-Agglutinationstest (Ramco Laboratories, Houston, Texas) weist ein hitzelabiles, nicht näher charakterisiertes Glykopeptid nach. Die Sensitivität und Spezifität dieses Tests werden aber in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet (11–100 % bzw. 36–100 %). Falsch positive Resultate können bei Niereninsuffizienz und/oder positivem Rheumafaktor auftreten.

Im Platelia®-Candida Antigen EIA (Bio-Rad) wird Mannan, ein Bestandteil der Zellwand, nachgewiesen. Mannan gilt als Marker einer invasiven Candidose. Die Sensitivität und Spezifität liegen bei 42 % bzw. 98 %. Bei Patienten mit anti-Mannan-Antikörpern kann der Antigen-Test allerdings negativ bleiben, daher wird die zusätzliche Bestimmung von anti-Mannan-Antikörpern empfohlen. Die Sensitivität der kombinierten Ag/Ak-Bestimmung steigt auf 76 %, bei einer Spezifität von 93 % [45]. Der Nachweis von Candida-Antikörpern weist (unabhängig von der verwendeten Methode) auf die immunologische Auseinandersetzung mit Candida-Antigen hin und ist kein Beweis für eine invasive Infektion. Auch bei einer mukokutanen Infektion oder einer Kolonisation kann es zur Bildung von Candida-Antikörpern kommen. Andererseits findet

Tab. 3. Pharmakologische/pharmakokinetische Angaben zu Amphotericin-B-Formulierungen [mod. nach 71] (HPC= hydriertes Phosphatidylcholin, DMPG = Dimirystoylphosphatidylglycerol, Chol = Cholesterol, TagSPG= Dimirystoylphosphatidylcholin)

	AmB-D	L-AmB	ABLC	ABCD
Bezeichnung	Konventionelles Ampho B	Liposomales Ampho B	Amphotericin-B-Lipid-Komplex	Amphotericin-B-Colloidal-Dispersion
Handelspräparat®	Amphotericin B	AmBisome	Abelcet	Amphotec
Firma	Bristol-Myers Squibb	Gilead	The Liposome Company	Alza/Sequus
Lipid-Zusammensetzung	Kein Lipid-Carrier; an Desoxycholat gebunden	HPC/Chol/TagSPG (2:1:0,8)	DMPC/DMPG (7:3)	Cholesterolsulfat
Konfiguration	Mizellen	Liposomen	Gerippt	Scheibenförmig
Größe	< 0,4 µm	0,08 µm	1,6–11 µm	0,12–0,14 µm
Standarddosierung	0,5–1(1,5) mg/KG	1–5 (8mg) mg/KG	5 mg/KG	3–5 mg/KG
Maximale Plasmakonzentration (im Vergleich zu AmB-D)	2–3µg/ml	Höher (bis 50 µg/ml)	Geringer	Geringer
AUC (im Vergleich zu AmB-D)	–	Höher	Geringer	Geringer
Clearance (im Vergleich zu AmB-D)	–	Geringer	Höher	Ähnlich
Relative Nephrotoxizität	+++ (25→50 %)	± (10–15 %)	± (10–15 %)	+ – ++ (20 %)
Infusionsassoziierte Toxizität	Stark	Gering	Mäßig	Mäßig
Dosierung bei Hämodialyse	Keine Änderung <5 % wird entfernt	Keine Änderung <5 % wird entfernt	Keine Änderung <5 % wird entfernt	Keine Änderung <5 % wird entfernt

bei immunsupprimierten Patienten häufig keine Antikörperbildung statt. Insgesamt kann die Candida-Serologie (Antigen- und Antikörper) für die Diagnostik einer invasiven Candidose hilfreich sein, muss aber immer im Zusammenhang mit den kulturellen Ergebnissen und der Klinik bewertet werden. Zum Nachweis von invasiven Aspergillose ist die Blutkultur nicht geeignet, da hier kaum positive Befunde zu erwarten sind. Auch der kulturelle Nachweis von Aspergillus spp. in der BAL gelingt selbst bei histologisch bewiesener invasiver pulmonaler Aspergillose nur in 50 bis 60 %. Ferner können Anzucht und Differenzierung mehrere Tage dauern. Grundsätzlich kann die kulturelle Untersuchung von Proben aus dem Respirationstrakt problematisch sein, da ohne zusätzliche Histologie eine Besiedlung nicht sicher von einer Infektion zu unterscheiden ist. Trotz mäßiger Sensitivität dieser Methode ist der positive prädiktive Wert für den Nachweis einer invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) bei neutropenischen Patienten relativ hoch, so dass bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen bei entsprechendem radiologischem Korrelat die Diagnose einer IPA als sehr wahrscheinlich anzusehen ist [46]. Als relativ schnell durchzuführendes und

preiswertes Verfahren zum Nachweis von Pilzelementen im Patientenmaterial hat sich die mikroskopische Untersuchung von BAL-Material unter Zugabe von so genannten optischen Aufhellern („Optical brightener“) erwiesen. Bei der Antigen-Diagnostik der invasiven Aspergillose gab es in den letzten Jahren Fortschritte. Der Platelia® Aspergillus ELISA zeigte in mehreren Studien eine Sensitivität von 80 bis 100 % bei einer Spezifität von 80 bis 90 % und stellt somit eine eindeutige Verbesserung in der nicht-kulturellen Diagnostik invasiver Aspergillose dar, auch wenn man einschränken muss, dass diese Befunde nur bei neutropenischen Patienten erhoben wurden, eine falsch-positive Testergebnis bei etwa 8 % der Proben auftreten kann, vor allem bei Patienten, die mit Piperacillin-Tazobactam behandelt wurden und letztlich der so genannte „Cut-off“-Wert nicht endgültig evaluiert erscheint [47–49].

Therapie

Inzwischen steht eine zwar im Vergleich zu den Antibiotika noch kleine, aber stetig wachsende Gruppe an systemisch wirksamen Antimykotika zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen zur Verfügung. Diese Substanzen sind:

- Amphotericin-B-Desoxycholat (Amphotericin B)
- Fluconazol (Diflucan®)
- Itraconazol (Sempera®)
- Voriconazol (Vfend®)
- Flucytosin (Ancotil®)
- Caspofungin (Cancidas®)

Hinzu kommen die Lipidformulierungen von Amphotericin B wie das „liposomale“ Amphotericin B (AmBisome®), die kolloidale Dispersion von Amphotericin B (Amphocil oder Amphotec = ABCD) und das in einen Lipidkomplex verkapselte Amphotericin B (Abelcet = ABLC). Die Behandlungsoptionen für ausgewählte invasive Pilzinfektionen sind in **Tabelle 7** zusammengefasst. Darüber hinaus werden mit *Posaconazol*, *Micafungin* und *Anidulafungin* neue Antimykotika in Phase-II/III-Studien geprüft. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der vier Amphotericin-B-Präparate sowie der Azol-Derivate und des Echinocandins Caspofungin unterscheiden sich erheblich von einander, gleiches gilt für das Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen (**Tab. 3 und Tab. 4**).

Der Einsatz der Azol-Antimykotika (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol) wird prinzipiell durch eine Reihe von Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt (**Tab. 6**).

Tab. 4. Pharmakologische/pharmakokinetische Angaben zu Azol-Derivaten und Caspofungin [mod. nach 72] (HD = Hämodialyse, PD = Peritonealdialyse)

	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Caspofungin
Handelspräparat®	Diflucan	Sempera	Vfend	Cancidas
Firma	Pfizer	Janssen-Cilag	Pfizer	MSD
Spektrum Wirksamkeit	C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata (SDD) Cryptococcus neoformans	Aspergillus spp. Cryptococcus neoformans Alle Candida-Spezies außer C. krusei, C. glabrata	Aspergillus spp. Cryptococcus neoformans (?) Alle Candida spp., Fusarium spp., Scedosporium	Aspergillus spp. Alle Candida spp. (C. parapsilosis?), Pneumocystis carinii
Nebenwirkungen	Gastrointestinal (etwa 5–10 %), selten Exanthem	Übelkeit, Brechreiz (etwa 15 %), Leberwerte, Rhythmus- störungen	Gastrointestinal (etwa 5–10 %), Sehstörungen (5–40 %), Leberwerte	Gastrointestinal (< 5 %), Fie- ber, Thrombophlebitis
Loading-Dosis	10–12 mg/kg Tag 1	400–600 mg für 3 Tage	6 mg/kg zweimal täglich.	70 mg Tag 1
Standarddosierung	400 mg bzw. 5–6 mg/kg/Tag	200 (–400) mg/Tag	3–4 mg/kg zweimal täglich	50 mg
Maximale Plasmakonzentration	10 mg/l	0,2–0,5 mg/l	2–3 mg/l	10 mg/l
Bioverfügbarkeit	95 %	Variabel wenn oral mit Kapseln (50–80 %)	90 %	<5 %
Elimination	Urin bis 90 %	Leber	Leber	Leber
Eliminationshalbwertszeit	30 Stunden	24–60 Stunden	6–9 Stunden	9–11 Stunden
Eiweißbindung	10 %	99 %	60 %	95 %
ZNS-Penetration	80 %	< 10 %	60 %	?
Dosierung bei Hämodialyse	5 mg/kg post-HD/post PD	200 mg post-HD/post PD	Keine Änderung, aber nur orale Gabe	Keine Änderung < 5 % wird entfernt

Candidämie und invasive Candidose

Grundsätzlich sollte jede Candidämie, also jeder positive Nachweis von Candida spp. in der Blutkultur (bei gleichzeitigem Bestehen von klinischen Infektionszeichen) mit systemisch wirksamen Antimykotika behandelt werden, gleichzeitig muss in jedem Fall ein ggf. vorhandener zentraler Venenkatheter entfernt werden [4]. Selten kann eine Candidämie auch mit Zeichen des septischen Schock wie bei einer bakteriellen Sepsis einhergehen [50].

Ferner wird empfohlen, bei Nachweis von Candida spp. aus steril entnommenen Gewebeproben eine systemische antimykotische Therapie einzuleiten. Positive Kulturen aus intraabdominellen Drainagen oder Abszessen sowie der Candida-Nachweis aus Wundabstrichen bei Verbrennungspatienten sind lediglich als relative Behandlungsindikationen anzusehen (außer bei gleichzeitigem Bestehen von klinischen Infektionszeichen, sei es unklares Fieber oder lokale Entzündungszeichen zum Beispiel an der Katheter-Einstichstelle). Die Frage der empirischen Therapie von Intensiv-Patienten mit unklarer

rem Fieber und Nachweis von Candida spp. aus mehreren oberflächlichen Abstrichen (Kolonisierungsindex > 0,5) ist noch nicht geklärt. Auf chirurgischen Intensivstationen scheint aber ein enger Zusammenhang zwischen ausgedehnter Kolonisierung und nachfolgender systemischer Candidose zu bestehen [51]. Zumindest bei Kolonisierung mit C. tropicalis sollte bei entsprechender klinischer Symptomatik und laborchemischer Konstellation auch ohne positive Blutkultur frühzeitig an eine systemische antimykotische Therapie gedacht werden, da insbesondere bei neutropenischen Patienten die Kolonisierung mit einer hohen Rate häufig letal verlaufender Candidämien assoziiert ist [28, 52]. In den letzten zehn Jahren sind im Wesentlichen fünf große Studien zur Behandlung der Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten durchgeführt worden, aus denen Informationen zur Therapieentscheidung abgeleitet werden können. Diese Studien können zwar nicht exakt miteinander verglichen werden, da sich das Studiendesign und die jeweiligen Studienendpunkte zum Teil deutlich unterscheiden. Es können aber

allgemeine Schlussfolgerungen gezogen werden (Tab. 5):

1. Die Ansprechraten („success“ = meist vollständige oder teilweise Erregerelimination) lagen in allen Studien zwischen 65 bis 75 %.
2. Die Gesamt-Letalität betrug in allen Studien 32 bis 41 %.

Es ist daher schwierig festzulegen, welche Therapie der anderen signifikant überlegen ist. Die Substanzen unterscheiden sich im Nebenwirkungsprofil und den möglichen Arzneimittel-Interaktionen, was in bestimmten klinischen Situationen von erheblicher Bedeutung (Transplantationsmedizin, Hämatologie/Onkologie, HIV-Therapie) sein kann.

Die Therapie der Wahl für Patienten mit Nachweis von C. albicans ist entweder Fluconazol (400–(800) mg/Tag), Caspofungin (Tag 1 Loading-Dosis 70 mg/ab 2. Tag 50 mg/Tag), Voriconazol (nach doppelter Loading-Dosis an Tag 1, ab 2. Tag 2 mal 3 mg/kg/Tag) oder die US-amerikanische Empfehlung mit Amphotericin B (0,5–0,7 mg/kg/Tag) mit oder ohne Fluconazol (800 mg/Tag).

Alle Substanzen haben sich in randomisierten Studien als gleichwertig heraus-

Tab. 5. Vergleich der publizierten randomisierten Studien zur Therapie der Candidämie

	Ansprechen (geheilt und gebessert)	Primärer Endpunkt	Gesamt- Letalität
Rex 1995 (n = 206)	70 vs. 79 % Fluconazol vs. Amphotericin B	Variabel bis zu 12 Wochen nach Ende der Therapie	33–40 %
Rex 2003 (n = 219)	56 vs. 69 % Fluconazol vs. Fluconazol + Amphotericin B	1 = Zeit bis zum Versagen 2 = Variabel: bis zu 12 Wochen nach Ende der Therapie	39–40 %
Mora-Duarte 2002 (n = 224)	73 vs. 61 % Caspofungin vs. Amphotericin B	Fest: Ende der i.v. Therapie	30–34 %
Tuil 2003 (n = 193)	41 vs. 35 % Fluconazol vs. Itraconazol	Fest: 12 Wochen nach Ende der Therapie	40 %
Kullberg 2004 (n = 370)	40,7 vs. 40,2 % Voriconazol vs. Amphotericin B/Fluconazol	Fest: 12 Wochen nach Ende der Therapie	35,5–41,8 %

Tab. 6. Interaktionspotenzial und Wechselwirkungen zwischen Azol-Derivaten und anderen Medikamenten

Substanz	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Caspofungin
Rifampicin	FLU↓	ITR↓	VOR↓	CAS↓
Rifabutin	FLU↓	ITR↓	VOR↓	CAS↓
Phenytoin	Phen↑–FLU↓	Phen↑–ITR↓	Phen↑–VOR↓	CAS↓
Carbamazepin	FLU↓	ITR↓	VOR↓	CAS↓
Efavirenz	EFV↑	–	–	CAS↓
Indinavir	IDV↑	IDV↑	–	–
Ritonavir	RTV↑	RTV↑	–	CAS↓ ?
Omeprazol	–	OME↓	OME↓	–
Ciclosporin	CSA↑	CSA↑	CSA↑	CAS↑
Tacrolimus	TAC↑	TAC↑	TAC↑	TAC↓
Sulfonylharnstoff-Derivate	SHD↑	SHD↑	SHD↑	–
Warfarin	WAR↑	WAR↑	WAR↑	–
Prednisolon	PRE↑	PRE↑	PRE↑	–
Digoxin	?	CHI↑	?	–
Chinidin	?	CHI↑	?	–
Theophyllin	THE↑	?	?	–

gestellt [39–41, 53]. Interessanterweise waren in diesen Studien die Erregerspezifischen Ansprechraten bei *C. albicans* und *C. glabrata* eher schlechter als bei Infektionen durch andere Nicht-*Candida-albicans*-Spezies. Zu beachten ist auch, dass *C. krusei* als primär resistent gegen *Fluconazol* gilt und dass Durchbruchinfektionen durch *C. krusei* unter *Fluconazol*-Therapie beschrieben worden sind, so dass bei Nachweis von *C. krusei* nur Amphotericin B (hier höher dosiert mit 1 mg/kg/Tag), Caspofungin oder Voriconazol eingesetzt werden sollten. Am besten erscheinen derzeit die Erregerspezifischen Ansprechraten für die gesamte Gruppe der Nicht-*Candida-albicans*-Spezies für Caspofungin zu sein (hier 80 % Ansprechen am Ende

der Therapie im Vergleich zu 68 % für Amphotericin B), lediglich bei Infektionen mit *Candida parapsilosis* wurden auch unter Caspofungin persistierende Infektionen beobachtet. In der Publikation von Mora-Duarte et al. wurden 239 Patienten mit Candidämie oder invasiver Candidose doppelblind randomisiert mit Caspofungin (50 mg/Tag) oder Amphotericin B (0,6–1,0 mg/Tag) behandelt [41]. Caspofungin war in dieser Studie Amphotericin mindestens gleichwertig (Modified-intention-to-treat*-Ansprechen am Therapieende 73,4 % vs. 61,7 %), auch wenn die statistische Signifikanz für Überlegenheit knapp verfehlt wurde. Die Nebenwirkungsrate war unter Caspofungin-Gabe ebenfalls deutlich geringer. Ein Vorteil

von Caspofungin ist das geringere Interaktionspotenzial mit anderen Pharmaka im Vergleich zu den Azol-Derivaten, allerdings sind die Medikamentenkosten hoch.

In der randomisierten Kombinationsstudie Amphotericin B (0,7 mg/kg/Tag für die ersten 5-6 Tage) plus Fluconazol (800 mg/Tag) versus Fluconazol (800 mg/Tag)-Monotherapie waren die Ansprechraten im Kombinationsarm eher besser (69 % vs. 56 %), die Versagerraten im Kombinationsarm geringer (6 % vs. 17 %) und die Ansprechraten für *C. albicans*-Fungämien im Kombinationsarm besser, jedoch nicht bei *C. glabrata*. Vermutlich verursacht aber die insgesamt zu kleine Fallzahl hier einen Fehler, die Zahlen halten einer statistischen Auswertung nicht stand.

Zur Wirksamkeit von Voriconazol bei Candidämie liegen die ersten Kongressdaten von einer randomisierten Studie bei 422 Patienten (Voriconazol vs. Amphotericin gefolgt von Fluconazol) bei nicht-neutropenischen Patienten vor. Hier wurde im Unterschied zur Caspofungin-Studie nicht das Ende der Therapie als Endpunkt gewählt, sondern das Überleben zwölf Wochen nach Therapieende. Dadurch sind die Gesamtansprechraten mit etwa 40 % in beiden Armen scheinbar schlechter, aber auch die erregerspezifische Wirksamkeit war in beiden Armen vor allem gegen *C. glabrata* mit etwa 33 % Ansprechraten geringer als in anderen Studien, die wiederum andere Endpunkte gewählt haben [53]. Gegenüber *C. tropicalis* wurde unter Voriconazol-Therapie ein besseres Ansprechen beobachtet als unter Amphotericin-B-Behandlung. Letztlich hat diese Studie gezeigt, dass Voriconazol ebenso wie Amphotericin B bei der zunächst ohne klare Erregerdifferenzierung gestarteten, breit antimykotisch wirksamen Initialtherapie eingesetzt werden kann. Die Nebenwirkungsrate, insbesondere Nephrotoxizität von Voriconazol war aber geringer. Eine kleinere Studie zur Wirksamkeit der i. v. Präparation von Itraconazol (randomisiert gegen Fluconazol) bei Candidämie mit dem gleichen 12-Wochen-nach-Therapie-Endpunkt liegt bislang auch nur

Tab. 7. Therapieoptionen von invasiven Pilzinfektionen auf der Intensivstation

Erkrankung	Therapieoptionen	Dosierung	Kommentar
1. Candidose			
– Fungämie	Fluconazol	400–(800) mg/Tag (= 6–12 mg/kg/Tag)	ZVK entfernen
	Caspofungin	50 mg/Tag ²	
	Voriconazol ⁵	2mal 3 mg/kg ¹	
	Amphotericin B i.v. (± Flucytosin) oder (± Fluconazol)	0,7–1,0 mg/Tag (25 mg/kg/4mal tgl.) 800 mg/Tag	
	Itraconazol	400 mg/Tag	
– Soorösophagitis	Fluconazol	200–400 mg/Tag	Unter Fluconazol / Itraconazol auftreten resistenter Candida-Arten
	Itraconazol Lösung	2mal 200 mg/Tag	
	Amphotericin B oder AmBisome i.v.	0,5–0,7 mg/kg/Tag 1–3 mg/kg/Tag	
	Caspofungin	50 mg/Tag ²	
	Voriconazol	2mal 3 mg/kg/Tag	
– Harnwegsinfektion	Fluconazol	200 mg/Tag	Bedeutung von Candida-Arten im Urin oft unklar; wenn vorhanden, Blasenkatheeter ziehen
	Amphotericin B i.v.	0,3–1,0 mg/kg/Tag	
	Flucytosin (mono)	25 mg/kg/4mal tgl.	
– Meningitis	Amphotericin B i.v. + Flucytosin	0,7–1,0 mg/Tag 25 mg/kg/4mal tgl.	Intrathekale Gabe von Ampho B wegen Tox. problematisch
– Endokarditis	Amphotericin B i.v. + Flucytosin	0,7–1,0 mg/kg/Tag 25 mg/kg/4mal tgl.	Frühzeitig Herzklappen-OP anstreben!
2. Aspergillose			
– Invasive Infektion (z. B. Lunge, ZNS)	Voriconazol	2mal 4 mg/kg/Tag ¹	G-CSF-Wert unklar Wichtig ist die rasche Normalisierung der Granulozyten, frühzeitig OP erwägen
	Liposomales Amphotericin B	1–5 mg/kg/Tag	
	Amphotericin B i.v.	50 mg/Tag ²	
	Itraconazol i.v./oral Caspofungin ⁴	1–(1,5) mg/kg/Tag 400–800 mg/Tag	
3. Fusariose			
– Disseminierte Infektion	Voriconazol Liposomales Amphotericin B Amphotericin B i.v. (± Flucytosin)	2mal 4 mg/kg/Tag ¹ 3–5 mg/kg/Tag 1–(1,5) mg/kg (25 mg/kg/4mal tgl.)	Wichtig ist die rasche Normalisierung der Granulozyten
4. Zygomykosen (z.B. Mucor-Mykosen)			
– Sinusitis, Hirnabzess	Liposomales Amphotericin B	5–(8) mg/kg/Tag	Frühzeitig OP erwägen, Verwechslung mit Aspergillosen histologisch möglich
– Pneumonie, diss. Infektion	Amphotericin B i. v.,	1–(1,5) mg/kg	
5. Kryptokokkose			
– Meningitis	Amphotericin B (oder liposomales Amb) i.v. + Flucytosin	0,7–1 mg/kg/Tag (3 mg/kg/Tag) 25 mg/kg/4mal tgl.	Erhaltung bei HIV+ mit Fluconazol (400mg/Tag) Dauer/Erhaltung bei nicht-HIV + unklar
	(± Fluconazol ³)	(400 mg/Tag)	
– Pneumonie	Fluconazol ± Flucytosin	400 mg/Tag 25 mg/kg/4mal tgl.	

1: An Tag 1 muss eine Loading-Dosis von zweimal 6 mg/kg gegeben werden

2: An Tag 1 muss eine Loading-Dosis von 70 mg gegeben werden

3: Die Überlegenheit „Frankfurter“ Triple-Kombination aus Amphotericin B + Flucytosin + Fluconazol gegenüber der amerikanischen Empfehlung der Kombination aus Amphotericin B + Flucytosin ist durch eine randomisierte Studie aus Thailand in Frage gestellt, da kein Vorteil für die Dreifach-Kombination gefunden werden konnte [73, 74].

4: Caspofungin ist bislang nur für die „Salvage-Therapie“ zugelassen.

5: Voriconazol ist bislang nur für Fluconazol-resistente Infektionen zugelassen.

als Kongressabstract vor, kommt aber zu ähnlichen Ansprechraten um 40 % in beiden Armen [54].

Von allen Azol-Derivaten hat *Itraconazol* das wahrscheinlich stärkste Interak-

tionspotenzial im Vergleich mit anderen Antimykotika (**Tab. 6**).

Die *Gesamtletalität* im Rahmen einer schweren Candida-Infektion wird unter Verwendung der neuen Substanzen

Caspofungin und Voriconazol nicht verringert, wenn man den Endpunkt Letalität zwischen den einzelnen Studien vergleicht. Dies wird in **Tabelle 5** zusammengefasst, in der die Ergebnisse

der verschiedenen Studien gegenübergestellt werden.

Zwar hat sich in allen randomisierten Studien herausgestellt, dass Fluconazol, Caspofungin, Voriconazol und Amphotericin B (zumindest bei *Candida albicans*-Infektionen) gleichwertig sind, Amphotericin B besitzt aber eine deutlich höhere Toxizität, insbesondere Nephrotoxizität. Der Stellenwert von Amphotericin B ist dadurch in der Primärtherapie der Candidämie vor allem auf Transplantations- und chirurgischen Intensivstationen zurückgegangen, da die anderen Substanzen zum Teil deutlich geringere Nebenwirkungen haben. In bestimmten klinischen Situationen ist es daher günstiger, statt Amphotericin B oder Fluconazol die neuen Substanzen Voriconazol oder Caspofungin einzusetzen.

Die Bedeutung von *Lipid-Präparationen* zur Behandlung der Candidämie ist nur unzureichend untersucht, so dass diese Substanzen zunächst als zweite Wahl anzusehen sind. Lediglich in einer Studie bei 37 Neugeborenen wurde eine Dosisescalation von 5 bis 7 mg/kg AmBisome® verwendet und eine Erregereradikation von 95 % berichtet [55]. Die dokumentierten Ansprechraten bei invasiver Candidose aus Angaben von nicht-randomisierten Studien liegen in einem Bereich von 58 bis 74 % (AmBisome > ABLC > ABCD) [56]. Demnächst werden Daten zur Wirksamkeit von AmBisome® aus einer randomisierten Studie bei Candidämie im Vergleich mit Micafungin zu erwarten sein.

Die Dauer der antimykotischen Therapie sollte 14 Tage ab der letzten positiven Blutkultur betragen. Von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg ist die frühzeitige Entfernung (bzw. Wechsel) des zentralen Venenkatheters [4]. Bei persistierender Fungämie (länger als 3 bis 5 Tage positive Blutkultur unter Therapie) sollte eine intensive Fokussuche erfolgen (u. a. gastrointestinale Infektion, Endokarditis), erneut ein Katheter-Wechsel durchgeführt werden, und die Kombination mit Flucytosin (mit den oben genannten Einschränkungen) erwogen werden.

Flucytosin kommt prinzipiell als Alternative in Frage, da das Medikament grundsätzlich sowohl i. v. (nicht in den USA) als auch oral verfügbar ist. Die In-vitro-Wirksamkeit gegen Sprosspilze ist in der Regel sehr gut, jedoch ist die Datenlage zum Stellenwert bei invasiven Candidosen sehr dürftig, so dass es in erster Linie im klinischen Ermessen des Anwenders liegt, diese Kombination einzusetzen. Eine kleine deutsche Studie zeigte bei der Candidämie/Sepsis eine vergleichbare Wirksamkeit von Amphotericin B (1–1,5 mg/kg jeden 2. Tag) + Flucytosin (3 mal 2,5 g/Tag) versus Fluconazol (initial 400 mg, gefolgt von 200 mg/Tag). Allerdings war bei der *Candida*-Peritonitis – Ergebnis eingeschränkt durch die kleine Fallzahl – die Kombination wirksamer [57]. Als weitere Indikation (trotz fehlender Daten) wird die Kombination aus Amphotericin B + Flucytosin für die *Candida*-Endokarditis sowie Meningitis empfohlen [4]. Gut belegt ist die Indikation zur Kombination von Amphotericin B plus Flucytosin bislang nur für die ZNS-Kryptokokkose [58]. Die Anwendung von Flucytosin wird eingeschränkt durch die *potenzielle Nephro- und Hämatoxizität*, und es sind *engmaschige Serumspiegelbestimmungen* notwendig, um die Toxizität zu minimieren [57, 59].

Invasive Aspergillose

Für die Behandlung der invasiven Aspergillose stehen prinzipiell dieselben Substanzen zur Verfügung wie für die Candidose, nur dass *Fluconazol* gegen *Aspergillus spp.* unwirksam ist. Als Medikament der ersten Wahl galt lange Zeit „konventionelles“ Amphotericin-B-Desoxycholat (AmB-D) in einer Dosierung von 1(–1,5) mg/kg. Die Ansprechrate (zwischen 0 % und 83 %) hängt entscheidend von dem Grad der Abwehrschwäche (vor allem Neutropenie < 500[–1 000] neutrophile Granulozyten/ μ l) des betroffenen Patienten und der Lokalisation der Infektion (Letalität: sinunasale Aspergillose 66 %, invasive pulmonale Aspergillose 86 %, ZNS-Aspergillose 99 %) ab, liegt aber durchschnittlich nur bei 34 %

[60]. Problematisch ist auch die hohe Rate an *Nephrotoxizität* von AmB-D, insbesondere in der Transplantationsmedizin, da diese Patienten zusätzlich noch weitere nephrotoxische Substanzen erhalten (z. B. Ciclosporin, Aminoglykoside) [61]. Abgelöst wurde der „Goldstandard“ Amphotericin B jetzt von *Voriconazol* durch zwei Studien mit dieser Substanz [62, 63].

In der ersten nicht-randomisierten klinischen Studie war Voriconazol bei 48 % von 116 Patienten mit invasiver Aspergillose, die zum Teil mit anderen Antimykotika frustriert vorbehandelt waren, erfolgreich eingesetzt worden [62]. Bemerkenswert war in dieser Studie, dass Voriconazol erstmals bei Patienten mit einer Aspergillose des ZNS eine nennenswerte Ansprechrate (19 %) zeigte. In der Behandlung der akut invasiven Aspergillose ist Voriconazol AmB-D anhand der Daten einer großen randomisierten Studie bei 277 Patienten mit invasiver Aspergillose signifikant überlegen [63]. Hier wurde unter Voriconazol-Therapie ein Ansprechen von 53 % gegenüber 32 % unter AmB-D-Behandlung beobachtet. Voriconazol war AmB-D auch in allen Subgruppenanalysen überlegen, und die Behandlung resultierte in einem signifikant besseren Gesamtüberleben. Voriconazol ist damit als Therapie der ersten Wahl bei invasiver Aspergillose anzusehen und hat AmB-D als Standardtherapeutikum für die Indikation der invasiven Aspergillose abgelöst [64].

Für die *Lipid-Formulierungen*, insbesondere für AmBisome® (Dosis 3 mg/kg/Tag) sind ebenfalls Ansprechraten um 50 bis 60 % publiziert worden, was den Eindruck erweckt hat, dass diese Substanzen wirksamer sind als AmB-D. Der Großteil der Information stammt aber aus nicht-randomisierten Studien mit kleinen Fallzahlen und ist daher nicht klar zu werten. In einer europäischen Multicenter-Studie (n = 87) wurde ein randomisierter Vergleich von AmBisome® niedrig-dosiert (1 mg/kg/Tag = L-AmB-1) gegen AmBisome® höher-dosiert (4 mg/kg/Tag = L-AmB-4) durchgeführt. Eine klinische Besserung wurde bei 64 % der Patienten mit

L-AmB-1 und 48 % mit L-AmB-4 erzielt [65]. Auch das 6-Monate-Überleben war mit L-AmB-1 mit 43 % eher höher als mit L-AmB-4 (37 %). Insofern ist die Datenlage zur erforderlichen AmBisome®-Dosis nicht klar. Der Vorteil dieser Substanz gegenüber AmB-D liegt in der *geringeren Toxizität*, insbesondere ist die Nephrotoxizität bei AmBisome® im Vergleich zu AmB-D deutlich geringer [56]. Aufgrund der *deutlich höheren Tagestherapiekosten* für alle Lipid-Formulierungen von AmB-D empfehlen die meisten Experten, den Einsatz dieser Substanzen erst bei Verschlechterung der Nierenfunktion unter AmB-D (z. B. Verdoppelung vom Ausgangs-Creatinin), vorbestehender Niereninsuffizienz (Creatinin > 2–2,5 mg/dl) oder einer zu erwartenden Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund einer weiteren nephrotoxischen Medikation (z. B. Aminoglykosiden, Ciclosporin).

Eine „Hausmischung“ bestehend aus AmB-D plus Fettlösung (z. B. Intralipid®) wurde vor einiger Zeit als kostengünstige „Liposomen-ähnliche“ Alternative empfohlen, sollte aber wegen Instabilität der Mischung und beobachteter pulmonaler Toxizität nicht mehr gegeben werden.

Zur Therapie der refraktären Aspergillose kann alternativ auch *Caspofungin* eingesetzt werden. In der Studie, die zur Zulassung geführt hat, wurde bei 69 Patienten mit refraktärer invasiver Aspergillose eine Ansprechrate von bis zu 50 % (sofern mindestens sieben Tage eine Therapie durchgeführt wurde) dokumentiert. Eine gewichtsunabhängige Dosierung mit einer Loading-Dosis von 70 mg an Tag 1, gefolgt von täglich 50 mg wird empfohlen. Daten zur Wirksamkeit einer Primärtherapie der invasiven Aspergillose mit Caspofungin liegen nicht vor.

Aus der Gruppe der Echinocandine befinden sich derzeit mit *Anidulafungin* (Fa. Versicor) und *Micafungin* (Fa. Fu-

jisawa) weitere Substanzen in Phase-II/III-Studien.

Schließlich bietet sich noch die Behandlung mit *Itraconazol* an, wobei die i. v. Präparation erst seit kurzem verfügbar ist. Itraconazol muss mit einer Loading-Dosis gegeben werden, bevor auf die Erhaltungsdosis übergegangen werden kann. In einer kleinen Studie bei 31 Patienten mit invasiver pulmonaler Aspergillose wurde mit einer Dosierung von 2 mal 200 mg/Tag i. v. für 2 Tage, gefolgt von 1 mal 200 mg i. v. für 12 Tage und dann Wechsel auf 2 mal 200-mg-Kapseln/Tag ein Ansprechen bei 15/31 Patienten (48 %) beobachtet [66]. Obwohl es als nicht gesichert anzusehen ist, war es bislang auch gängige Praxis, die Anfangsbehandlung mit Amphotericin B oder AmBisome® durchzuführen und bei Besserung der Erkrankung einen Wechsel auf orales Itraconazol vorzunehmen [67]. Durch die Verfügbarkeit von Voriconazol zur i. v. und oralen Therapie hat diese Sequenztherapie (Amphotericin B gefolgt von Itraconazol) an Bedeutung verloren. Bei Itraconazol wie auch bei allen anderen Azol-Antimykotika muss auf die diversen Interaktionen mit anderen Pharmaka geachtet werden (**Tab. 6**). Da intravenös verabreichtes Itraconazol negativ inotrope Effekte haben kann und die FDA eine Warnung für den Einsatz bei Patienten mit Herzinsuffizienz herausgegeben hat, ist die Verwendung dieser Substanz im Intensivbereich eingeschränkt.

Prophylaxe

Der Nutzen einer medikamentösen Prophylaxe von Pilzinfektionen auf Intensivstationen war lange Zeit unklar. Aufgrund des deutlich häufigeren Nachweises von Candida-Infektionen im Vergleich zu anderen humanpathogenen Pilzen auf Intensivstationen, erschien es sinnvoll, Prophylaxestudien zur Verhinderung von invasiven Can-

didosen bei Hochrisikopatienten durchzuführen. In den letzten Jahren wurden drei randomisierte Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt, in denen der Stellenwert der antimykotischen Prophylaxe auf der Intensivstation untersucht worden ist. In allen Studien wurde *Fluconazol* (100–400 mg/Tag) gegen Placebo auf chirurgischen Intensivstationen untersucht [68–70].

In der Studie von Eggiman et al. wurden 43 Patienten mit komplizierten gastrointestinalen Operationen prophylaktisch mit 400 mg Fluconazol oder Placebo behandelt. Die Rate an Candida-Peritonitis wurde im Fluconazol-Arm auf 4 % versus 35 % im Placebo-Arm gesenkt [68]. In der Studie von Pelz et al. bei 260 Patienten wurde mit ebenfalls 400 mg Fluconazol die Inzidenz von invasiven Pilzinfektionen auf 8,5 % versus 15,4 % im Placebo-Arm gesenkt [69]. Schließlich zeigte die Studie von Garbino et al. aus der Schweiz bei 204 Patienten auf internistischen und chirurgischen Intensivstationen mit sehr unterschiedlichen Grunderkrankungen, die mindestens 48 Stunden intubiert und beatmet waren und eine SDD erhielten, dass sich die Rate an invasiven Candida-Infektionen (zumeist Candidämie) von 16 % in der Placebo-Gruppe signifikant auf 5,8 % in der Verum-Gruppe (100 mg Fluconazol) senken ließ [70]. Diese Studienergebnisse lassen vermuten, dass der prophylaktische Einsatz von Fluconazol bei bestimmten Hochrisikopatienten auf Intensivstationen sinnvoll sein kann. Sicherlich haben diese Studien auch zur breiten und häufigen Verwendung von Fluconazol im Intensivbereich geführt. Zu bedenken ist hierbei jedoch das bereits eingangs erwähnte erhebliche *Risiko der Resistenzentwicklung* und die Selektion primär resistenter Candida-Stämme.

Literatur

www.arzneimitteltherapie.de > Inhalt > Heft 12/2004