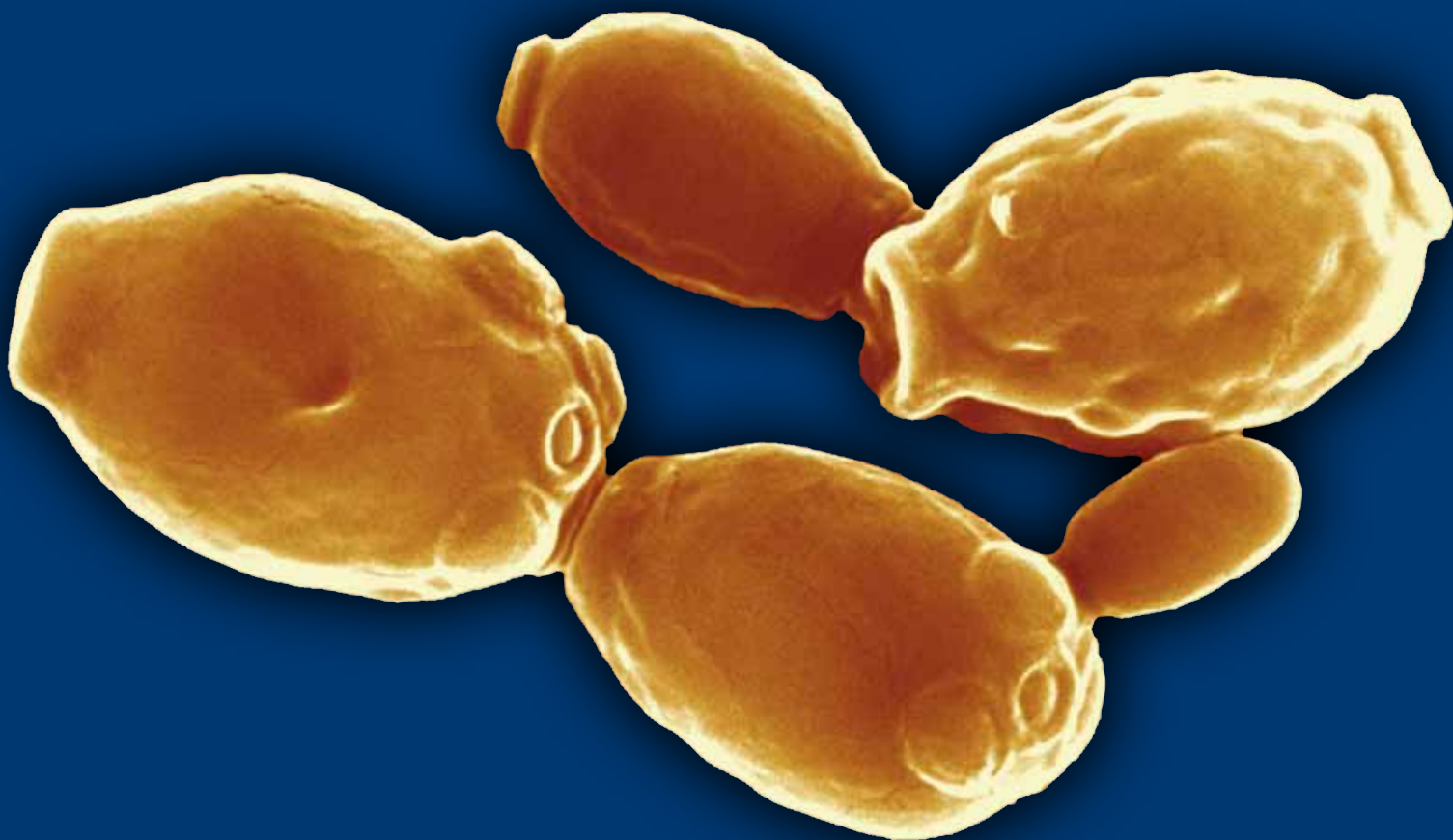



Österreichische Ärztezeitung

Dezember 2009

Supplementum



Consensus  **Statement**

Antimykotische Therapie

Invasive Candidiasis und
invasive Aspergillose

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer

Teilnehmer: OA Dr. Christian Geltner, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Doz. Dr. Alexander Kulier, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch.

Unter Patronanz der


Österreichischen Gesellschaft
für Infektionskrankheiten


Österreichische Gesellschaft für
Medizinische Mykologie (ÖGMM)



Univ.-Prof.
Dr. Cornelia Lass-Flörl
*Division Hygiene und Med.
Mikrobiologie, Dept. für
Hygiene, Mikrobiologie
und Sozialmedizin,
MU Innsbruck*



Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
*Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MU Wien*

Diagnostik und Therapie invasiver Mykosen sind auch heute noch eine beträchtliche medizinische Herausforderung. In Europa sind die klinisch bedeutsamsten Erreger Aspergillus- und Candida-Spezies.

Im Folgenden soll der State of the Art für diese beiden bedeutsamen invasiven Mykosen im Lichte des heute verfügbaren Spektrums an Antimykotika dargestellt werden. Die kürzlich publizierten Richtlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) dienen als Anhaltspunkte.

Zum Zeitpunkt der Erstellung war das Echinocandin Micafungin in Österreich noch nicht zugelassen. Die aktuellen EMEA-Empfehlungen zum restriktiven Einsatz von Micafungin erfordern eine detaillierte, umfassende Auseinandersetzung mit dieser Thematik, die den Rahmen dieses Papers sprengen würde. Daher haben sich die Autoren dieses Consensus-Statements dazu entschlossen, diese Substanz im Folgenden auch nicht abzuhandeln, zumal sich derzeit ein eigenes österreichisches Expertenboard der Thematik annimmt und ein gesondertes Experten-Statement in Arbeit ist.

In diesem Sinne zeichnen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Lass-Flörl'.

Univ.-Prof.
Dr. Cornelia Lass-Flörl

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Thalhammer'.

Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer

1. Epidemiologie invasiver Mykosen

Epidemiologische Studien belegen, dass invasive Mykosen seit den frühen 90er Jahren stetig zunehmen, wobei auch innerhalb der letzten zwei Jahre seltenere Fadenpilze als Erreger invasiver Mykosen immer häufiger diagnostiziert werden.

Generell gibt es einen Trend in Richtung Anstieg invasiver Candida-Infektionen. Allerdings existieren erhebliche geografische Unterschiede und teilweise – u.a. aufgrund verschiedener untersuchter Patientenspopulationen – äußerst unterschiedliche Inzidenz- und Prävalenzangaben. So wird z.B. die Inzidenz der systemischen Candidiasis auf Intensivstationen (ICU) je nach Art der ICU und der Publikation zwischen 2,5 und 94% angegeben [1, 2]. Auch die geografischen Unterschiede sind beträchtlich – so beträgt die Inzidenz der systemischen Candidiasis in Norwegen nur ca. 0,3 pro 10.000 Patiententage, in den USA jedoch 1,0/10.000 Patiententage.

Nach großen internationalen Studien ist *Candida albicans* für etwa 46% aller Candida-Infektionen verantwortlich, *Candida glabrata* für ca. ein Viertel. Andere Candida-Species, wie *C. tropicalis*, *parapsilosis* oder *krusei*, haben jedoch in der letzten Dekade an Häufigkeit stark zugenommen [3, 4].

Für Österreich sind analoge Entwicklungen festzustellen, nämlich einerseits eine Gesamtzunahme der Candida-Infektionen seit 2001 (Abb. 1a), andererseits eine relative Abnahme der Häufigkeit von *C. albicans* zugunsten anderer Candida-Arten wie *C. glabrata*, *parapsilosis*, *tropicalis* und anderer (Abb. 1b) [5]. Die klinisch bedeutsame Infektion durch *Aspergillus* spp. betrifft normalerweise nur Patienten mit Neutropenie, Neutrophilen/Makrophagen-Dysfunktion, zytotoxischer

Chemotherapie, Langzeit-Steroidbehandlung, Knochenmarks-, Stammzell- oder Organtransplantation sowie Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten. Die Inzidenz der invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) beträgt 14% bei hämatologischen Erkrankungen, 10% nach Lungentransplantation, 3–10% nach Knochen-

Abb. 1a: Inzidenz von Candidämien in Österreich 2001–2006

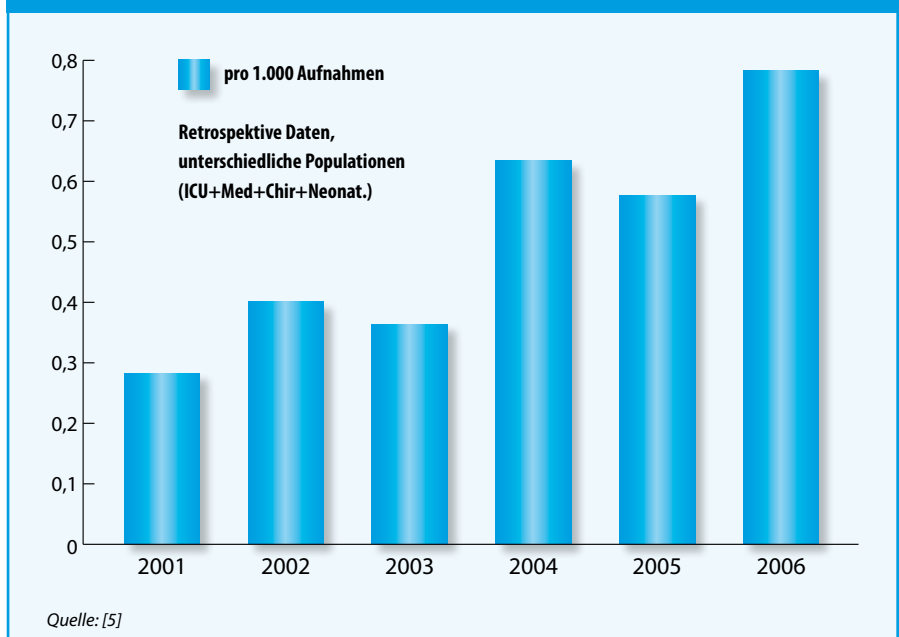
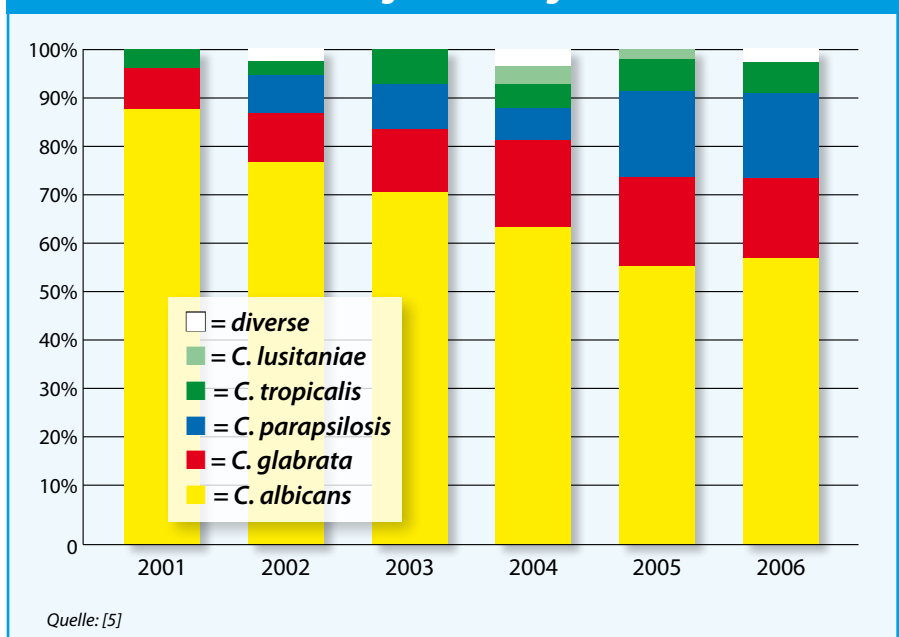


Abb. 1b: Trends bei der Erregerverteilung in Österreich 2001–2006





OA
Dr. Christian Geltner
*Lungentransplantation,
Pulmonale Hypertension
Pneumologie – LKH Natters*



Univ.-Prof.
Dr. Robert Krause
*Klin. Abt. für Lungen-
krankheiten
Univ.-Klinik für Innere
Medizin, MU Graz*



Univ.-Doz.
Dr. Alexander Kulier
*Klin. Abt. für Allgemeine
Anästhesiologie und
Intensivmed., Univ.-Klinik
für Anästhesiologie und
Intensivmedizin, MU Graz*



Univ.-Prof.
Dr. Elisabeth Presterl
*Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin
Univ.-Klinik für
Innere Medizin I, MU Wien*



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
*4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie
SMZ Süd – KfJ-Spital
der Stadt Wien*

marktransplantation und 1,5–4% nach Lebertransplantation. *Fusarium* spp. und Zygomyceten (z.B. *Rhizopus* und *Mucor* spp.) repräsentieren innerhalb der Fadenpilze die zweithäufigsten Pathogene invasiver Mykosen und kommen ebenso ubiquitär in der Umwelt vor. Die Sterblichkeit von Patienten mit Aspergillose beträgt durchschnittlich fast 40%; atypische Pilzinfektionen mit Fusarien oder Zygomyceten sind bei immunsupprimierten Patienten mit einer hohen Letalität verbunden.

Epidemiologie nach Organtransplantation (insbes. Lungentransplantation)

Aspergillosen sind nach Organtransplantationen ein sehr häufiges Problem, wobei auch hier Lungentransplantationspatienten (LuTX) besonders oft betroffen sind. So gibt Morgan [6] für Aspergillosen eine kumulative 12-Monats-Inzidenz von 3,5% nach LuTX an, gefolgt von 2,3% nach allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSCT). Die in dieser Arbeit angegebene Mortalitätsrate nach LuTX beträgt 20%, jene nach allogener HSCT 76%; dieser Unterschied könnte mit der frühen Diagnostik bei LuTX erklärt werden.

Weiters zeigt die Aspergillose bei LuTX mehr bronchial-invasive als angio-invasive Aspergillosen. Andere Arbeiten geben im Prinzip ähnliche Raten an. So fand Singh [7] 2003 in einem Review eine Gesamtinzidenz von 6,2% für alle Aspergillus-Infektionen nach LuTX, wobei ein knappes Drittel davon (1,98%) invasiv war. Einfach-Lungentransplantierte mit Aspergillus-Infektionen waren signifikant älter, hatten signifikant häufiger eine COPD als Grundkrankheit, entwickelten ihre Infektion signifikant später und hatten signifikant öfter eine invasive Aspergillose.

Mattner (Hannover) fand in ihrem Krankengut eine Inzidenz der invasiven Aspergillose von 5,6% bei einer Gesamtaspergillose-Inzidenz von 28%. Unter einer Prophylaxe mit Itraconazol lag die Gesamtinzidenz bei 8%, unter Voriconazol-Prophylaxe bei 2,3% [8, 9]. Husain konnte 2006 in einer nicht randomisierten Single-Center-Studie zeigen,

dass eine generelle Prophylaxe mit Voriconazol bei LuTX-Patienten zu einer signifikant niedrigeren Rate (1,5%) an invasiven Aspergillosen führt als eine präemptive, gezielte Strategie mit Itraconazol ± Amphotericin B bei Hochrisikopatienten (23%) [10]. Schließlich konnte auch gezeigt werden, dass eine Aspergillus-Kolonisation ein unabhängiger Risikofaktor für das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) darstellt [11].

Die Aspergillose in der transplantierten Lunge präsentiert sich anders als im nicht transplantierten Organ. So kommen etwa die sonst typischen Rundherde nach LuTX kaum vor. Hingegen besteht in der transplantierten Lunge neben invasiver Infektion und Kolonisation eine dritte Möglichkeit der Aspergillus-Infektion, nämlich die Aspergillus-Tracheobronchitis; sie ist gekennzeichnet von Plaques, Pilzrasen, Ulzerationen, Pseudomembranen und Granulationen. Nicht selten entstehen solche Infektionen gerade auch an Anastomosestellen.

In den letzten Jahren lässt sich eine gewisse Verschiebung in Richtung zu Nicht-Aspergillus-Mykosen bei Patienten nach LuTX und anderen Transplantationen solider Organe beobachten; unter anderem werden *Alternaria*-, *Pseudoallescheria*-, *Penicillium*- und *Trichoderma*-Spezies sowie Zygomyceten beobachtet [9, 12].

2. Identifikation von Risikofaktoren

Ein erhöhtes Risiko für eine invasive Candidiasis (ICI) haben Patienten, die ein solides oder hämatologisches Neoplasma, eine Neutropenie, eine HIV-Infektion, einen Diabetes mellitus oder Verbrennungen aufweisen, weiters kritisch kranke bzw. intensivpflichtige Patienten.

Ein erhöhtes Risiko für eine Aspergillose haben Patienten mit Neutropenie (ev. auch mit Thrombopenie), HIV- oder CMV-Infektion, Immundefizienz bzw. -suppression (u.a. hochdosierte Kortikoidtherapie, aber auch monoklonale Antikörper wie TNF- α -Blocker, Alemtuzumab u.a.), Patienten nach

Stammzelltransplantation (in den ersten 100 Tagen), Patienten mit Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) und Patienten nach LuTX [13, 14].

Tabelle 1 gliedert die Risikofaktoren für invasive Mykosen nach dem Grad des Risikos.

Bei kritisch kranken bzw. ICU-Patienten werden als Risikofaktoren für ICI u.a. ein hoher APACHE-2-Score, eine „lange“ bzw. „breite“ Antibiotikatherapie, ein ICU-Aufenthalt von mehr als sieben Tagen, Antazida, Zentralvenenkatheter, Harn-dauerkatheter, parenterale Ernährung, Niereninsuffizienz, mechanische Ventilation, Bauchoperationen, Bakteriämie, Immunsuppression, CMV-Infektion und Candida-Kolonisation angegeben [1, 16].

Orale Kolonisation stellt einen Risikofaktor für intestinale Kolonisation dar; ist ein Patient sowohl oral als auch intestinal kolonisiert, so ist dies ein Risikofaktor für eine ICI; es ist jedoch eine ICI durch eine spezifische kolonisierende Candida-Species nicht vorhersagbar [17-19]. Ein besonderes Risiko für eine ICI bei bestehender Candida-Kolonisation haben neutro-

Tab. 2: Der Candida-Score

Multikolonisation	1 Punkt
Bauchoperation	1 Punkt
Parenterale Ernährung	1 Punkt
Sepsis	2 Punkte
Score < 3 → ICI-Risiko 2,3%	
Score ≥ 3 → ICI-Risiko 15,7%	
Score = 5 → ICI-Risiko 23,6%	
Sensitivität 81%, Spezifität 74%	

Quelle: [22]

penische bzw. immunsupprimierte Patienten [20].

Als Maß für die Kolonisation mit Candida wurde der „Candida Colonization Index“ (CCI) entwickelt (CCI = Kolonisationsstellen/getestete Stellen). Ist der CCI > 0,5, so liegt der dringende Verdacht auf ICI vor [21]. Allerdings liegt die „number needed to predict“ für eine ICI für den CCI bei 21.

Tab. 1: Risikogruppen für invasive Mykosen

Risiko	Beschreibung
Niedrig	Autologe Stammzelltransplantation (SCTx) ALL bei Kindern (Ausnahme Pneumocystis jiroveci) Lymphome
Intermediär-niedrig	Moderate Neutropenie (0,1–0,5G/l, <3 Wochen) Lymphozyten <0,5G/l Antibiotikagabe Höheres Alter Zentraler Venenkatheter
Intermediär-hoch	Kolonisation >1 Körperstelle oder höhergradige Kolonisation an mehreren Körperstellen Neutropenie (0,1–0,5G/l, 3–5 Wochen) AML Ganzkörperbestrahlung Allogener „matched sibling donor“ SCTx
Hoch	Neutropenie <0,1G/l für >3 Wochen oder <0,5G/l für >5 Wochen Kolonisation durch Candida tropicalis „Unrelated“ oder „mismatched donor“ SCTx GvHD Kortikosteroide: >1mg/kg sowie Neutrophile <1G/l für >1 Woche Kortikosteroide: >2mg/kg für >2 Wochen Hochdosiertes Cytarabin

Quelle: [15]

Als Alternative zum CCI wurde der „Candida-Score“ definiert – Details siehe Tabelle 2. Für den Candida-Score liegt die „number needed to predict“ bei nur 9 [22]. Da der Candida-Score auch eine „Bauchoperation“ als Score-Punkt einschließt, ist dieser Score auf nicht chirurgischen Intensivstationen selten anwendbar.

Weitere Möglichkeiten zur Diagnostik einer ICI sind z.B. der 1,3-Beta-Glucantest mit einer Sensitivität von 52–78% und einer Spezifität von 53–90% (je nach Cut-off) [23, 44]. Die Bestimmung von Candida-Antikörpern ist hingegen diagnostisch wertlos [22].

Eine empirische antimykotische Therapie allein aufgrund eines Candida-Scores ist nicht zu vertreten – auf die individuelle klinische Situation des Patienten ist in jedem Fall Bedacht zu nehmen.

3. IDSA-Candida-Guidelines

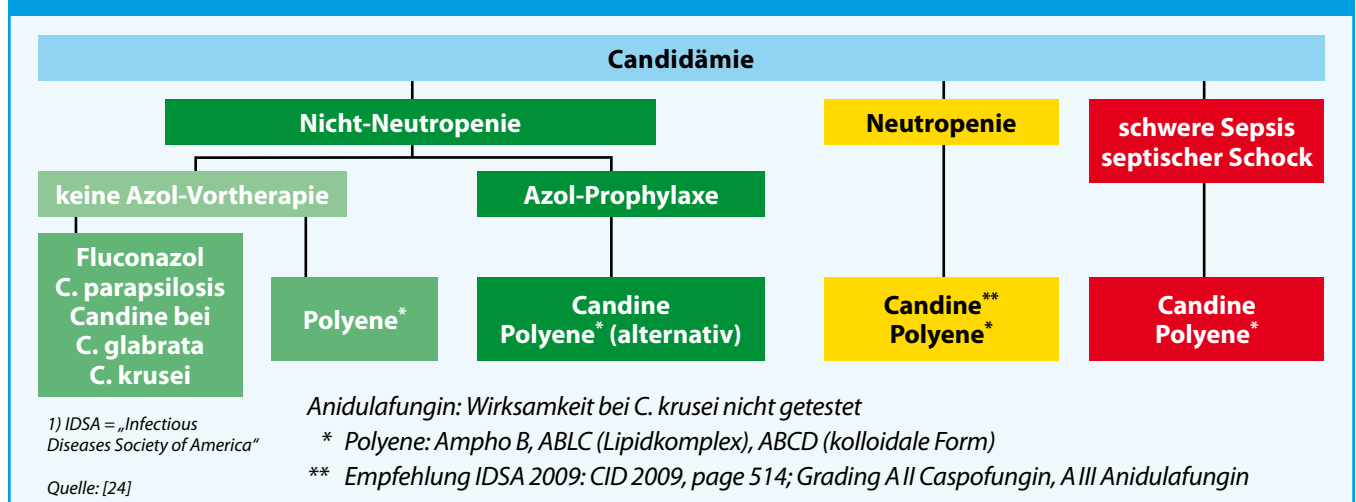
Einen Überblick über das Update der IDSA-Guidelines zum Management der Candidiasis zeigt Abbildung 2.

Allgemeine Grundsätze bei Candidiasis:

- Ein Echinocandin sollte immer dann verwendet werden, wenn eine mittelschwere bis schwere Erkrankung besteht, der Patient bereits ein Azol erhalten hat oder ein hohes Risiko für Infektionen mit *C. glabrata* oder *C. krusei* besteht.
- Fluconazol wird empfohlen für leichter erkrankte Patienten, die keine rezente Azol-Vorbehandlung erhalten haben.

- Für die Initialtherapie beim nicht neutropenischen Patienten sollte, falls die Candida-Species unbekannt ist, Fluconazol (10mg/kg Körpergewicht) oder ein Echinocandin (Anidulafungin 200/100mg, Caspofungin 70/50mg) verwendet werden. Beim neutropenischen Patienten wurden die Echinocandine oder eine Lipidformulierung von Amphotericin B (3mg/kg) zum Einsatz empfohlen, wobei hinsichtlich der Empfehlung gereiht wurde: Anidulafungin wurde hinter Caspofungin gestellt, da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit in dieser Patientengruppe vorliegen.
- Ohne Empfindlichkeitsnachweis wird der Wechsel auf Fluconazol oder Voriconazol nicht empfohlen (Möglichkeit der Kreuzresistenz).
- Bei Patienten, die initial Fluconazol oder Voriconazol erhalten, sich klinisch unter dieser Medikation gebessert haben und deren nachfolgende Blutkulturen negativ sind, ist die Fortsetzung der Azol-Therapie bis zum Abschluss der Behandlung begründbar.
- Wenn Echinocandine nicht eingesetzt werden können, ist Amphotericin B eine effektive Alternative. Ein Wechsel auf Fluconazol wird bei klinisch stabilen Patienten empfohlen, wenn sie Fluconazol-empfindliche Isolate aufweisen.
- Voriconazol ist eine effektive Therapie bei Candidämie, bietet aber nur wenig Vorteile gegenüber Fluconazol.
- Die Entfernung intravenöser Katheter wird empfohlen.

Abb. 2: IDSA¹-Guidelines zur Candidiasis 2009



- Wenn keine Fungämie und keine metastatischen Komplikationen vorliegen, sollte die Therapie einer ICI noch durch zwei Wochen nach der letzten positiven Blutkultur bzw. nach dem Abklingen der Symptome fortgesetzt werden.

Als qualitätsverbessernde Maßnahmen betont die IDSA vor allem drei Punkte:

- die Durchführung einer Fundoskopie bei allen Patienten mit nachgewiesener Candidämie,
- den Beginn einer antimykotischen Therapie innerhalb von 24 Stunden nach Candida-positiver Blutkultur,
- Bestätigung negativer Blutkulturen zur Effektivitätskontrolle nach Einleitung einer antimykotischen Therapie.

Die wesentlichen Unterschiede zu den IDSA-Guidelines 2004 zeigt Tabelle 3.

Allgemeine Grundsätze bei der Therapie der Aspergillose:

Bei invasiver pulmonaler Aspergillose galt Amphotericin B als therapeutischer Standard mit Ansprechraten von 30–50%. Voriconazol ist mit fast 60% Responserate wirksamer. In einer randomisierten Studie zum Vergleich beider Substanzen war nicht nur die Ansprechrate für Voriconazol deutlich höher, sondern auch die Überlebensrate bei besserer

Tab. 3: Unterschiede der IDSA-Guidelines 2009 gegenüber d. Vorversion 2004

- Betonung von Fluconazol und Echinocandinen als bevorzugte Therapien der nachgewiesenen/vermuteten ICI.
- Rückstufung von Amphotericin-B-Desoxycholat und den lipidbasierten Amphotericin-B-Formulierungen in den meisten Fällen von Candidainfektion.
- Konzept der Step-down-Therapie wird stark favorisiert.
- Voriconazol wird generell als Step-down-Therapie für bestimmte Isolate empfohlen (z.B. C. krusei).
- Zwischen den einzelnen Echinocandinen werden wenig Unterschiede gesehen*.
- Fluconazol als Prophylaxe in der Neonatologie wird eingeschränkt auf Einheiten mit hohem Risiko.
- Empfehlungen für Umgebungen mit eingeschränkten Ressourcen (Amphotericin B bei Verfügbarkeitsproblemen anderer Antimykotika).

*) Aktuell erhielt Caspofungin kurz vor Erscheinen der IDSA-Guidelines die Zulassung für pädiatrische Patienten. Quelle: [24]

Abb. 3: Antimykotika-Aktivität bei verschiedenen Candida-Species

Spezies	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Flucytosin ¹⁾	Amphotericin B	Echinocandine
Candida albicans	■	■	■	■	■	■	■
Candida glabrata	■	■	■	■	■	■	■
Candida guilliermondii	■	■	■	■	■	■	■
Candida kefyr	■	■	■	■	■	■	■
Candida krusei	■	■	■	■	■	■	*
Candida lusitanae	■	■	■	■	■	■	■
Candida parapsilosis	■	■	■	■	■	■	■
Candida tropicalis	■	■	■	■	■	■	■

■ = empfindlich ■ = intermediär ■ = resistent

1) nur als Kombinationstherapie

*) Anidulafungin: Die klinische Wirksamkeit wurde hauptsächlich bei nicht neutropenischen Patienten mit Candida-albicans-Infektionen untersucht. Patienten mit einer bekannten Candida-krusei-Infektion sind nicht untersucht worden.

Quellen: [24, 28]

Verträglichkeit. Voriconazol ist deshalb heute die Therapie der ersten Wahl bei invasiver Aspergillose. Allerdings kommt es bei bis zu 20% der Patienten zu – reversiblen – Sehstörungen oder Transaminasen-Erhöhungen. Voriconazol zeigt Interaktionen mit zahlreichen Medikamenten. Bei invasiver Aspergillose kommt liposomales Amphotericin B als Alternative in der Erstlinientherapie infrage [25].

Für Echinocandine existiert keine Zulassung für die Erstlinientherapie der invasiven Aspergillose. Nach Voriconazol-

Versagen ist die Datenlage derzeit für alle Substanzgruppen in etwa gleich. Bei Unverträglichkeit von oder Therapieresistenz gegen Amphotericin B und Itraconazol können auch Posaconazol oder Caspofungin in der Therapie der invasiven Aspergillose eingesetzt werden [26].

Für die Dauer der Therapie gibt es keine einheitlichen Richtwerte, eine Minimaldauer beträgt jedoch 9–12 Wochen und hängt sehr stark von der klinischen Situation des jeweiligen Patienten ab.

Tab. 4: Dosierungen von Antimykotika bei Erwachsenen

	Bezeichnung		Dosierung bei		
	Generisch	Handel*	Normaler GFR	CHD**	KHF***
Amphotericin B	Amphotericin B	Amphotericin B	1 x 1–1,5mg/kg	1 x 1–1,5mg/kg	1 x 1–1,5mg/kg
	Liposomales Amphotericin B	Ambisome	1 x 3–5mg/kg	1 x 2mg/kg	1 x 3–5mg/kg
	Amphotericin-B-Lipidkomplex	Amphocil	1 x 3–5mg/kg	1 x 2mg/kg	1 x 3–5mg/kg
	Amphotericin-B-Lipiddispersion	Abelcet	1 x 3–5mg/kg	1 x 2mg/kg	1 x 3–5mg/kg
Azole	Fluconazol	Diflucan	1 x 10(-20)mg/kg	100–200mg/HD	1 x 10mg/kg
	Itraconazol	Sporanox	1–2 x 200mg	1–2 x 200mg	1–2 x 200mg
	Posaconazol	Noxafil	2 x 400mg (=10ml) mit Nahrung		/
	Voriconazol	Vfend	i.v.: Tag 1 – 2 x 6mg/kg; ab Tag 2 – 2 x 3–4mg/kg; per os: Tag 1 – 2 x 400mg; ab Tag 2 – 2 x 200mg;		
Flucytosin	Ancotil	4 x 25–37,5mg/kg KrCl**** 20–40: 2 x 50mg/kg KrCl 10–20: 1 x 50mg/kg	1 x 25mg/kg	2 x 30mg/kg	
Echinocandine	Anidulafungin	Ecalta	Tag 1: 1 x 200mg; ab Tag 2: 1 x 100mg		/
	Caspofungin	Cancidas	Tag 1: 1 x 70mg; ab Tag 2: 1 x 50mg (bei Patienten >80kg: 1 x 70mg)		/

* Auf das ®-Zeichen wird in der darunterliegenden Spalte verzichtet. Generika werden nicht extra genannt.

** CHD = Chronische Hämodialyse; *** KHF = Kontinuierliche Hämofiltration; **** KrCl = Kreatininclearance.

Quelle: F. Thalhammer

5. Therapie der Candidiasis

Bei Nachweis einer durch *Candida* spp. ausgelösten Zentralvenenkatheter-assoziierten Fungämie wird laut IDSA neben der Katheterentfernung eine antimykotische Therapie für zumindest 14 Tage nach der letzten positiven Blutkultur (BK) empfohlen [27]. Eine alleinige, nicht quantitative Kultur der Katheterspitze hat keine Aussagekraft hinsichtlich einer Zentralvenenkatheter-assoziierten Fungämie, daher existieren für den nicht quantitativen kulturellen Nachweis von *Candida* spp. auf entfernten Zentralvenenkathetern keine allgemeinen therapeutischen Empfehlungen. Manche Autoren empfehlen in dieser Situation ebenso eine antimykotische Therapie durch zwei Wochen. Bei positiver BK mit *Candida* muss sofort mit der antimykotischen Therapie begonnen und der Therapieerfolg mit der regelmäßigen Abnahme von BK kontrolliert werden. Weitere Maßnahmen sind Fundoskopie und Hautinspektion.

Tab. 5: Dosierungen von Antimykotika bei Kindern

Substanz	Dosierung
Amphotericin B	1 x 1mg/kg
Liposomales Amphotericin B	1 x 3–5mg/kg
Fluconazol Kr $\geq 1,2$ mg/dl über 72h	1 x (6–)12mg/kg 1 x 12mg/kg q48h
Itraconazol	2 x 2,5–5mg/kg
Voriconazol	2 x 7mg/kg
Posaconazol*	4 x 100–200mg
Anidulafungin*	1 x 1,5mg/kg
Caspofungin bei Neonaten	1 x 50mg/m ² 1 x 25mg/m ²

* Bei Patienten bis zum 18. Lebensjahr nicht zugelassen.

Quellen: [24, 29]

Tab. 6: Nebenwirkungen liposomaler Amphotericin-B-Derivate

	AmBD	ABLc	ABCD	L-AmB
	Amphotericin B	Abelcet	Amphocil	Ambisome
Blutdruckabfall	+	NA	++	+
Dyspnoe	++	+	+	+
Erbrechen	++	+	+	+
Fieber	++++	+++	++++	++
Hypoxie	+	++	++	+
Kopfschmerzen	+	+	+	+
Schüttelfrost	++++	+++	++++	++
Tachykardie	++	++	+	+
Übelkeit	+++	+	++	++
Nephrotoxizität	30–50%	25%	15%	20%

Quelle: F. Thalhammer

+ <10% ++ 11–25% +++ 26–50% ++++ >50%

Die Therapie sollte bis zwei Wochen nach der letzten positiven Blutkultur fortgesetzt werden (Abb. 3, Tab. 4, Tab. 5).

Generell kann an dieser Stelle auf die bereits dargestellten, aktuellen IDSA-Guidelines (Abb. 2) verwiesen werden. Ein Off-Label-Gebrauch von Antimykotika sollte nicht oder nur in gut begründbaren Fällen erfolgen.

Resistenzprobleme treten auch bei modernen Antimykotika auf. In einer retrospektiven Analyse (2002–2005) wurde unter Verwendung von Caspofungin eine Zunahme von durch *C. parapsilosis* verursachten Candidämien beobachtet. Gleichfalls kam es in dieser Analyse zu einem Rückgang an Candidämien, die von *C. glabrata* und *C. tropicalis* verursacht waren [30].

Nicht zu vergessen ist die Nephrotoxizität von Amphotericin B, wobei auch dessen Lipidformulierungen zum Teil nicht unerhebliche Toxizitäten aufweisen (Tab. 6).

Azole haben ein erhebliches Interaktionspotenzial über das Cytochrom-P450-System, Details siehe Abbildung 4.

Induktoren des Cytochrom-P450-Systems, die zu einer Reduktion der Azol-Konzentration führen können, sind u.a. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Isoniazid, Rifabutin, Rifampicin und Nevirapin. Substrate des Cytochrom-P450-Systems, deren Konzentration bei einer gleichzeitigen Azol-Therapie (ebenso wie jene des Azols selbst) ansteigen kann, sind u.a. Kalziumantagonisten, Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Proteaseinhibitoren und Statine.

Einschränkungen der Gabe von Antimykotika durch Nebenwirkungen bzw. Pharmakokinetik sind in Abbildung 5 dargestellt.

6. Therapie beim neutropenischen Patienten

Eine Autopsiestudie, in der Patienten mit hämatologischen Malignomen und invasiven Mykosen aus drei Zeiträumen – 1989 bis 1993, 1994 bis 1998 und 1999 bis 2003 – untersucht wurden, fand sich ein signifikanter Anstieg von Schimmelpilzen, insbesondere von Zygomyceten, aber auch von *Aspergillus fumigatus* sowie Nicht-*Fumigatus*-Aspergillen [34].

Therapie der Wahl bei invasiver Candidiasis beim neutropenischen Patienten sind Echinocandine sowie Polyene (siehe dazu auch Punkt 3 und Abb. 2). In der Anwendung beim neutropenischen Patienten wurden die Echinocandine seitens der IDSA gereiht: Caspofungin Empfehlungsgrad A-II, Anidulafungin – da keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit in dieser Patientengruppe vorliegen – Empfehlungsgrad A-III (zu den verwendeten Definitionen siehe die Originalpublikation – [24]).

Für die Therapie der invasiven Aspergillose (IAI) ist Voriconazol heute Mittel der ersten Wahl, nachdem in einer 2002 publizierten Studie seine Überlegenheit über Amphotericin-B-Desoxycholat gezeigt werden konnte [35]. Liposomales Amphotericin B kommt jedoch als Alternative in der First-Line-Therapie der IAI weiterhin infrage. Als Alternativen bei Resistenz oder Unverträglichkeit der First-Line-Therapie kommen Caspofungin (Zulassung für therapieresistente IAI), weiters Posaconazol sowie Itraconazol infrage – allerdings ist bei Therapieversagen eines Azols eher

der Wechsel der Substanzgruppe empfehlenswert.

Die Therapie von refraktären Infektionen durch Schimmelpilze (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Chromoblastomykose*) sowie *Coccidioides* kann in vielen Fällen mit Posaconazol erfolgreich sein [36-38].

Die Therapie von Zygomycosen erfolgt entweder mit Amphotericin B (2mg/kg), Lipid-basiertem Amphotericin B oder Posaconazol.

7. Präemptive und empirische Therapie

Als empirisch wird eine Therapie dann bezeichnet, wenn aufgrund von Labormarkern bzw. Kulturbefunden ein hohes Risiko für die Entwicklung einer invasiven Mykose besteht („possible“ IFI). Die präemptive Therapie hingegen geht von der Wahrscheinlichkeit einer bereits vorhandenen IFI („probable“) aus, wobei jedoch noch kein Erreger diagnostiziert wurde.

Zumindest für invasive Candida-Infektionen konnte gezeigt werden, dass sowohl eine verspätet (später als zwölf Stunden nach Abnahme der ersten Blutkultur) begonnene als auch eine unterdosierte antimykotische Therapie zu signifikant erhöhten Mortalitätsraten führt [39-41]. Eine Metaanalyse [42] der Daten bis Mai 2005 kam zu dem Schluss, dass eine empirische Fluconazol-Therapie bei Intensivpatienten dann kosteneffektiv ist, wenn die Wahrscheinlichkeit für eine ICI über 2,5% bzw. die Fluconazol Resistenzrate unter 24% liegt. Bei höheren Fluconazol-Resistenzraten ist eine empirische Therapie mit Caspofungin sinnvoller; diese würde jedoch erst ab Prävalenzraten über 60% kosteneffektiv werden [42].

Einen interessanten Aspekt zeigt eine retrospektive Single-Center-Studie von Lin et al. aus dem Jahr 2005 [43]. Hier

Abb. 4: Azole und Interaktionen

Azol	CYP3A4		CYP2C8/9		CYP2C19	
	Inhibitor	Substrat	Inhibitor	Substrat	Inhibitor	Substrat
Fluconazol	✓		✓			
Itraconazol	✓	✓	✓			
Ketoconazol	✓	✓	✓			
Voriconazol	✓	✓		✓		✓
Posaconazol	✓					

Quellen: [31-33] sowie Herstellerangaben

Abb. 5: Einschränkungen von Antimykotika

Einschränkungen	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Flucytosin	Amphotericin B	Anidulafungin	Caspofungin
Neutropenie	■	■	■	■	■	■	■	■
ZNS-Gängigkeit	■	■	■	■	■	■	■	■
Cytochrom P450	■	■	■	■	■	■	■	■
Nephrotoxizität	■	■	■ i.V.	■	■	■	■	■
Hepatotoxizität	■	■	■	■	■	■	■	■

■ = geeignet/zugelassen/keine ■ = intermediär ■ = nicht geeignet/keine Zulassung/signifikant

Quelle: F. Thalhammer

konnte nämlich nachgewiesen werden, dass zumindest für die nosokomiale Infektion mit *Candida krusei* oder *glabrata* eine vorherige antibakterielle Therapie ein weitaus höheres Risiko darstellt als eine Fluconazol-Prophylaxe. Während nämlich Letztere sich in dieser Studie nicht als unabhängiger Risikofaktor erwies, betrug die Odds-Ratio für eine Infektion mit einer der beiden *Candida*-Species nach Therapie mit Piperacillin/Tazobactam 4,15, nach Vancomycin sogar 6,48. Nach den IDSA-Guidelines 2009 [24] sollte eine empirische antimykotische Therapie bei nicht neutropenischen, kritisch kranken Patienten bei Vorhandensein von Risikofaktoren für invasive Candidiasis und Fehlen einer anderen Fieberursache in Betracht gezogen werden. Sie sollte auf der klinischen Beurteilung von Risikofaktoren, auf serologischen Markern für ICI und/oder Kulturdaten beruhen. Wie schon erwähnt, wird bei klinisch stabilen Patienten Fluconazol bevorzugt, während schwer kranke, instabile und Patienten mit Fluconazol-Vorbehandlung mit einem Echinocandin behandelt werden sollten – bei klinischer Stabilisierung ist unter Umständen eine Deeskalation im Sinne eines Übergangs zu einer Fluconazol-Therapie möglich. Amphotericin B und seine Lipidderivate bleiben der Salvage-Situation bzw. ökonomisch schwierigen Verhältnissen vorbehalten [24]. Bei neutropenischen Patienten sind Amphotericin-B-Lipidformulierungen, Caspofungin oder Voriconazol Mittel der Wahl; als Alternative kommen Fluconazol und Itraconazol infrage. Amphotericin-B-Desoxycholat ist eine weitere mögliche Alternative, allerdings mit höherer Toxizität als die Amphotericin-B-Lipidformulierungen.

8. Zusammenfassung

- Invasive Mykosen nehmen seit den frühen neunziger Jahren stetig zu; innerhalb der letzten Jahre werden seltenere Fadenpilze als Erreger immer häufiger diagnosti-

ziert. Es gibt einen Trend in Richtung Anstieg invasiver *Candida*-Infektionen, bei erheblichen Unterschieden zwischen verschiedenen geografischen Regionen und Populationen. *Candida albicans* ist für etwas weniger als die Hälfte aller *Candida*-Infektionen verantwortlich, *Candida glabrata* für ca. ein Viertel. Andere *Candida*-Species, wie *C. tropicalis*, *parapsilosis* oder *krusei*, haben jedoch in der letzten Dekade an Häufigkeit stark zugenommen.

- Aspergillus-Infektionen betreffen vor allem immunsupprimierte Patienten (Inzidenz 14% bei hämatologischen Erkrankungen, 10% nach Lungentransplantation [LuTX], 3–10% nach Knochenmarkstransplantation). Die Mortalität liegt insgesamt bei fast 40%.
- Aspergillose nach LuTX laufen anders ab als in der gesunden Lunge; vor allem die Anastomosestellen sind problematisch und Prädilektionsstellen für eine Pilzinfektion. Weiters kommt es beim LuTX-Patienten nicht selten zu einer sonst nicht auftretenden Pilz-Tracheobronchitis. Allerdings können viele invasive Aspergillose bei LuTX-Patienten durch entsprechende Maßnahmen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Die Mortalität liegt bei ca. 16–30%. Es gibt einen Erregershift zu Nicht-Aspergillus-Mykosen.
- Kolonisation – vor allem *Candida*-Kolonisation des Gastrointestinaltrakts – ist ein eindeutiger Risikofaktor für invasive Infektion. Allerdings lässt eine Kolonisation mit einer bestimmten Pilzspezies keinen Rückschluss auf eine Infektion gerade mit diesem Erreger zu. Der *Candida*-Score erlaubt eine Aussage über das Risiko für eine invasive Pilzinfektion, ist jedoch allein nicht geeignet für eine Therapieentscheidung. Diese muss individuell unter Einbeziehung klinischer Kriterien erfolgen.
- Generell ist die antimykotische Therapie aufgrund einer breiteren Palette von zur Verfügung stehenden Substanzen heute differenziert zu sehen.

- Bei nicht mit Azolen vortherafierten, stabilen Patienten sind auch nach den neuen Guidelines Azole durchaus nicht obsolet. Bei empfindlichen *Candida albicans*-Infektionen bleibt Fluconazol Mittel der Wahl. Allerdings sind Azole auch mit einem beträchtlichen Interaktionspotenzial behaftet (Cytochrom-P450-System). Echinocandine sind die therapeutische Option für moderat bis schwerkranke Patienten oder für jene, die mit einem Azol vorbehandelt wurden. Alternativ stehen auch Polyene zur Verfügung.
- In der präemptiven und empirischen Therapie sollte sehr genau auf Indikationen und Zulassungen der einzelnen Substanzen geachtet werden. Nicht außer Acht zu lassen – und stärker als bisher zu favorisieren – ist die Möglichkeit einer Deeskalation, sofern die Indikation dafür gegeben

ist. Eine frühzeitige Therapie beeinflusst das klinische Outcome positiv.

- Die Prophylaxe ist zweifellos ein für manche Patienten notwendiges Instrument; es ist jedoch bisher nicht restlos geklärt, welche Patientenpopulationen von welcher Prophylaxe profitieren. Der Nutzen einer Prophylaxe ist gegen die Gefahr der Entstehung von Resistenzen abzuwägen. Gerade in einer solchen Situation sollte die Möglichkeit eines infektiologischen Konsils genützt werden.
- Bei neutropenischen Patienten sollte ein Antimykotikum gewählt werden, das auch gegen Aspergillen aktiv ist.
- Für eine Kombinationstherapie von Antimykotika besteht bis heute keine Evidenz; sie wird daher auch nicht empfohlen. ■

Literatur

1. Eggimann P et al.; *Lancet Infect Dis* 2003;3(11):685-702
2. Lass-Flörl C *Mycoses* 2009;52(3):197-205
3. Horn DL et al.; *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1695-1703
4. Pfaller MA und Diekema DJ *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-163
5. Presterl E et al.; *Clin Microbiol Infect* 2007;13(11):1072-1076
6. Morgan J et al.; *Med Mycol* 2005;43 Suppl 1:549-58
7. Singh N und Husain S *J Heart Lung Transplant* 2003;22(3):258-266
8. Mattner F et al.; *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2007; 26(2):S222 (Abstract #450)
9. Mattner F et al.; *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2009; 28(2):S161 (Abstract #271)
10. Husain S et al.; *Am J Transplant* 2006;6(12):3008-3016
11. Weigt SS et al.; *Am J Transplant* 2009;
12. Stelzmueller I et al.; *Transpl Int* 2008;21(6):534-546
13. Del Bono V et al.; *Curr Opin Hematol* 2008;15(6):586-593
14. Walsh TJ et al.; *Clin Infect Dis* 2008;46(3):327-360
15. Prentice HG et al.; *Br J Haematol* 2000;110(2):273-284
16. Mean M et al.; *Crit Care* 2008;12(1):204
17. Marr KA et al.; *J Infect Dis* 2000;181(1):309-316
18. Nucci M und Anaissie E *Clin Infect Dis* 2001;33(12):1959-1967
19. Zollner-Schwetz I et al.; *J Infect Dis* 2008;198(1):150-153
20. Martino P et al.; *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(10):797-804
21. Pittet D et al.; *Ann Surg* 1994;220(6):751-758
22. Leon C et al.; *Crit Care Med* 2009;37(5):1624-1633
23. Ostrosky-Zeichner L et al.; *Clin Infect Dis* 2005;41(5):654-659
24. Pappas PG et al.; *Clin Infect Dis* 2009;48(5):503-535
25. Cornely OA et al.; *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1289-1297
26. Walsh TJ et al.; *Clin Infect Dis* 2007;44(1):2-12
27. Mermel LA et al.; *Clin Infect Dis* 2009;49(1):1-45
28. Cuenca-Estrella M et al.; *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(3):917-921
29. Blyth CC et al.; *Pediatrics* 2009;123(5):1360-1368
30. Forrest GN et al.; *J Infect* 2008;56(2):126-129
31. Wexler D et al.; *Eur J Pharm Sci* 2004;21(5):645-653
32. Cupp MJ und Tracy TS *Am Fam Physician* 1998;57(1):107-116
33. Hyland R et al.; *Drug Metab Dispos* 2003;31(5):540-547
34. Chamilos G et al.; *Haematologica* 2006;91(7):986-989
35. Herbrecht R et al.; *N Engl J Med* 2002;347(6):408-415
36. Raad, II et al.; *Leukemia* 2008;22(3):496-503
37. Raad, II et al.; *Clin Infect Dis* 2006;42(12):1726-1734
38. Raad, II et al.; *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1398-1403
39. Morrell M et al.; *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(9):3640-3645
40. Garey KW et al.; *Clin Infect Dis* 2006;43(1):25-31
41. Pai MP et al.; *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(1):35-39
42. Golan Y et al.; *Ann Intern Med* 2005;143(12):857-869
43. Lin MY et al.; *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(11):4555-4560
44. Presterl E et al.; *Int J Infect Dis* 2009;13(6):707-712

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, presse.verlag@oak.at; Chefredaktion: Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung ÖAZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg DW 18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhrli; **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich: Vorsitz:** Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer. Teilnehmer: OA Dr. Christian Geltner, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Doz. Dr. Alexander Kulier, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch; **Layout und DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Hans Ringhofer; Titelbild: Mauritius Images; **Auflage:** 11.500 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH; Mit freundlicher Unterstützung der Firma Merck Sharp & Dohme.