

Giftiger Dienstag Spezial – 10 Jahre Caspofungin

**REPORT**

# Diagnostik und Therapie der Candida-Infektion

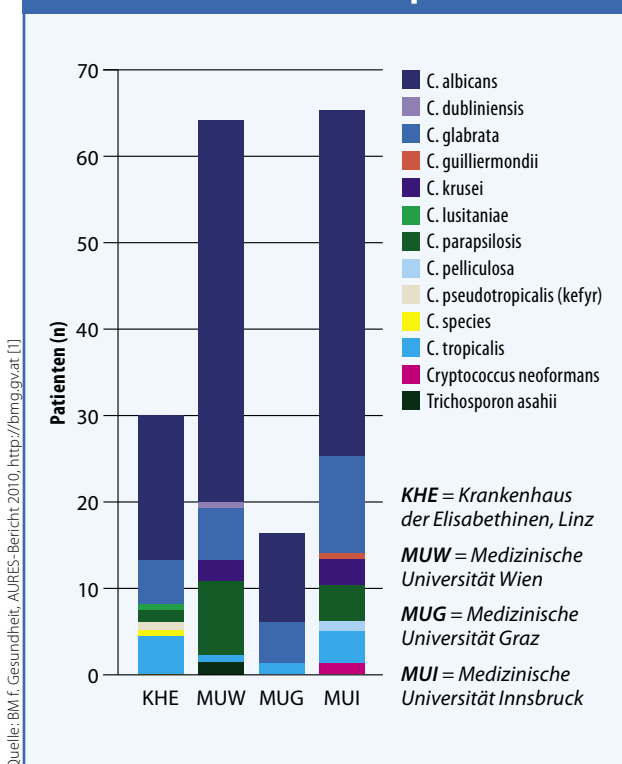
Unter den klinisch relevanten invasiven Mykosen ist die Candidose zweifellos die häufigste. Anlässlich des „10. Geburtstags“ des Echinocandins Caspofungin widmete sich ein „Giftiger Dienstag Spezial“\*) der Candida-Infektion.

## 1. Mikrobiologische und klinische Diagnostik

„Zwar ist *Candida albicans* in Österreich immer noch die bei Weitem häufigste Candida-Spezies, aber andere *Candida*-Spezies, wie z.B. *C. glabrata* oder *C. tropicalis*, haben in den letzten Jahren an Häufigkeit zugenommen, wobei es gewisse regionale Unterschiede gibt“, sagte Univ.-Prof. Dr. Birgit Willinger, Klin. Abt. f. Klin. Mikrobiologie, Klin. Inst. f. Labormedizin, MedUni Wien (Abb. 1) [1]. Von großer Bedeutung ist die Kenntnis der lokalen Candida-Epidemiologie, vor allem im eigenen Krankenhaus. Invasive Candida-Erkrankungen – Candidämien, oft mit disseminierten Mikroabszessen der Haut,

\*) „10 Jahre Caspofungin – Diagnostik & Therapie der Candida-Infektion“, wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, 8. Mai 2012, Wien

**Abb. 1: Candidämie nach Spezies 2010**



Quelle: BM f. Gesundheit, AURES-Bericht 2010, <http://bmg.gva.at/> [1]

Endophthalmitis und Organbefall, sowie der Befall einzelner Organe (Leber, Milz, Harnwege, Endo-/Myokard, ZNS, selten Lunge) – kommen mit einer Gesamtinzidenz von 1,2–25/100.000 Einwohner vor [2]. Risikogruppen sind u.a. Frühgeborene und Intensivpatienten. Die Letalität solcher Infektionen liegt bei 30–40%, kann aber bei zu spät einsetzender oder inadäquater Therapie auch höher liegen [2, 3].

Die Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen („Invasive Fungal Infections“ – IFI) ist aufgrund der uncharakteristischen Symptomatik (z.B. Fieber) generell schwierig. Diagnostisch beweisend wäre eine Biopsie des betroffenen Organs, die jedoch bei den häufig schwer kranken Patienten oft kaum durchzuführen ist. Die Pilzkultur dauert relativ lang, ist nicht immer ausreichend sensitiv, und die Unterscheidung zwischen Infektion, Kolonisation und Kontamination ist bei nicht sterilem Untersuchungsmaterial, wie z.B. bronchoalveolärer Lavage, oft nicht einfach.

Die Diagnose einer IFI ist daher zumeist das Ergebnis der Zusammenschau verschiedener Zusatzbefunde (Labor, Histologie, Radiologie sowie Mikro- und Molekularbiologie) mit der Klinik des Patienten. Tabelle 1 zeigt die zur Verfügung stehenden Methoden.

Zu fordern ist eine möglichst frühe und zuverlässige mykologische Diagnose, weil nur dann auch gute Chancen

auf eine erfolgreiche Therapie bestehen.

Die Blutkultur (BK) ist nach wie vor unverzichtbarer diagnostischer Standard, obwohl ihre Sensitivität für Candida generell nur bei 50 bis 60% liegt und bei Neutropenie sowie unter antimykotischer Therapie noch geringer ist [4]. Beim fiebernden Patienten mit Verdacht auf Candida-Infektion sollten jedenfalls BK abgenommen werden, wobei eine ausreichende Blutmenge entscheidend ist. Dies liegt daran, dass vor allem bei Erwachsenen mit Sepsis die Erregerkonzentration im Blut nicht hoch ist. Die ESCMID empfiehlt in derzeit noch nicht publizierten Leitlinien die Abnahme von 40 bis 60ml Blut pro BK bei Erwachsenen. Bei Kindern sind die empfohlenen Mengen entsprechend geringer, bei 12–36kg Körpergewicht 20ml, bei 2–12kg 6ml und bei weniger als 2kg 2–4ml [5].



**Univ.-Prof.  
Dr. Birgit Willinger**

Auch die Zahl der abgenommenen BK ist wichtig. Erst bei Abnahme von mindestens drei BK-Sets besteht eine Chance von 95% (bei *C. albicans*) bis 100% (bei *C. glabrata*) für die Entdeckung der Candida-Infektion in der Kultur [6]. Die Venenpunktion sollte an verschiedenen Stellen erfolgen (möglichst frisch stechen und nicht aus liegendem Katheter abnehmen). Bei negativem Ergebnis ist die BK nach 24 Stunden zu wiederholen. Vor allem bei Verdacht auf Candidämie sollten täglich BK abgenommen werden, wobei Follow-up-BK – anders als bei bakterieller Sepsis – für die Bestimmung der notwendigen Therapiedauer wichtig sind. Bei entsprechender Klinik kann auch die Bestimmung von Mannan-Antigen und Anti-Mannan-Antikörpern sinnvoll sein (Sensitivität 83,3%,

**Tab. 1: Verfügbare Methoden zur IFI-Diagnostik**

- Bildgebende Verfahren
  - CT
  - MRT
  - CT-gesteuerte perkutane Nadelaspiration oder -biopsie
- Histologie aus Biopsat
- Mikroskopie
- Kultur
- Antigen- bzw. Antikörpernachweis
- Molekularbiologie (z.B. PCR)

Quelle: Willinger



Spezifität 78,3%; bei niedrigeren Cut-off-Werten 100% bzw. 73,9%) [7].

Was den Nachweis von Candida aus dem Respirationstrakt betrifft, so wird die Diagnose einer Candida-Pneumonie sicher zu häufig gestellt. Der Nachweis von Candida-Spezies in der Bronchiallavage (BAL) ist ein Hinweis auf Kolonisation, beweist aber keine Infektion. Eine Candida-Pneumonie kann nur durch histologischen Nachweis des Erregers im Gewebe sicher diagnostiziert werden, wenn gleich die Kolonisation einen unabhängigen Risikofaktor für die Infektion darstellt [8, 9].

Eine antimykotische Therapie aufgrund einer positiven Candida-Kultur aus respiratorischen Sekreten sollte nur dann erfolgen, wenn entweder ein Hinweis für eine systemische Infektion (positive Blutkulturen, Befall von extrapulmonalen Organen oder Augenhintergrund) besteht, oder bei Risikopatienten mit hohem Kolonisationsindex und ev. positiver Organbiopsie [10].

Kommerziell erhältliche, automatisierte Multiplex-Systeme sind in der Lage, mehrere Candida-Spezies zu detektieren und zu unterscheiden (bei SeptiFast® fünf [11], bei Myco-Real Candida\*\*\* sieben Species [12, 13]).

## 2. Daten und Fakten zu Caspofungin

„Caspofungin wurde um die Jahrtausendwende als erster Vertreter der neuen Substanzklasse der Echinocandine in Österreich eingeführt“, erläuterte Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Klin. Abt. f. Infektionen u. Tropenmedizin, Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, MedUni Wien.

Die Echinocandine bereichern als vierte Substanzklasse, neben Polyenen (wie Amphotericin B), Pyrimidinanaloga (5-Flucytosin) und Azolen, das antimykotische Armentarium.

Die Unterschiede zwischen den Echinocandinen hinsichtlich Lipophilie, Löslichkeit, Aktivität und Toxizität ergeben sich aus der chemischen Struktur ihrer Seitenketten [14, 15], so ist z.B. Anidulafungin wasserlöslich [16], Micafungin ist lichtempfindlich [17].

Eine Medline-Suche ergibt für den Suchbegriff „Caspofungin“ (per 30. Juli 2012) 1.628 Ergebnisse, für Micafungin 748, für Anidulafungin 453. Angriffspunkt der Echinocandine ist die Biosynthese der Pilzzellwand. Dies führt zu einer Ausdünnung der Zellwand, abnormer Anschwellung der Pilzzelle, unregelmäßiger Form, aberranter Knospung und schließlich zum Absterben der Zelle [18].

\*\*) Dieser Test wurde an der Klin. Abt. f. Klin. Mikrobiologie, MUW, entwickelt, und ist inzwischen auch kommerziell erhältlich.

Grundsätzlich weisen alle Echinocandine Aktivität gegen nahezu alle Candida-Spezies auf. Ausnahme ist *C. parapsilosis*, gegen die alle drei verfügbaren Echinocandine eine variable Aktivität aufweisen [19]. Die Aktivität der drei Echinocandine gegen invasive Candida-Spezies zeigt keine klinisch relevanten Unterschiede [20].

Tabelle 2 zeigt pharmakokinetische Kenngrößen von Caspofungin im Vergleich mit den anderen Echinocandinen. Die Verträglichkeit von Caspofungin ist generell als gut zu bezeichnen. Dosisanpassungen sind nur bei stärker eingeschränkter Leberfunktion erforderlich [21-23].

Ähnlich wie bei Antibiotika lassen sich auch Antimykotika aufgrund bestimmter pharmakodynamischer Kenngrößen in verschiedene Gruppen einteilen. Echinocandine gehören in die Gruppe der konzentrationsabhängigen Antimykotika, d.h., je höher ihr Spitzenspiegel im Vergleich zur MHK ist, desto besser ihre Wirksamkeit [24, 25].

Tabelle 3 zeigt die Dosierung von Caspofungin in verschiedenen klinischen Situationen.

Eine Studie zeigte, dass die Caspofungin-Plasmakonzentrationen bei kritisch kranken Patienten möglicherweise stärker variieren als bei Gesunden, wobei sowohl ein

Körpergewicht unter 75kg als auch eine Plasmaalbuminkonzentration über 23,6g/l signifikante Prädiktoren für einen höheren Caspofungin-Spiegel waren [27]. Allerdings ist, wie ein rezenter Review zeigt, die Datenlage zu Dosisanpassungen bei Intensivpatienten für Echinocandine sehr schlecht [28].

Eine Studie mit immunkompromittierten hämatologischen

Patienten ergab, dass eine Tagesdosis von 100mg Caspofungin gut verträglich war und zu günstigeren Ergebnissen führte als die Standarddosis [29]. Für neutropenische Patienten wurde gezeigt, dass die Standarddosierungen bei allen drei Echinocandinen lediglich zu einem fungistatischen Effekt führen, während für eine fungizide Wirkung höhere Dosierungen notwendig sind [30]. Ein weiterer Aspekt, der in manchen Fällen zu Dosis- eskalationen führen könnte, ist die unterschiedliche Penetration von Caspofungin in verschiedene Gewebe bzw. Kompartments. Während die Penetration von Caspofungin in die Leber und die Niere sehr gut ist, gelangt die Substanz zu weniger als 5% in den Liquor, nur zu 1,4% in den Harn



**Univ.-Prof.  
Dr. Florian  
Thalhammer**

und so gut wie gar nicht ins Kammerwasser [19, 21, 31]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Caspofungin sind Erhöhung der Leberfunktionsparameter, Erytheme sowie Reaktionen an der Infusionsstelle [21]. Im Vergleich zu Azolen oder Amphotericin B sowie seinen Derivaten ist die Nebenwirkungsrate von Caspofungin verhältnismäßig niedrig [32, 33].

Insgesamt weisen Echinocandine im Vergleich z.B. mit Azolen sehr wenig Interaktionspotenzial auf. Caspofungin ist ein schlechtes Substrat und kein Inhibitor der Enzyme des Cytochrom-P-450-Systems, weiters ist es kein Substrat für das P-Glykoprotein. Caspofungin verringerte die minimale Plasmakonzentration von Tacrolimus bei gesunden erwachsenen Probanden um 26%, während Ciclosporin

die AUC von Caspofungin um ca. 35% erhöht – beides spielt jedoch in der klinischen Praxis kaum eine Rolle. Rifampicin reduziert die Plasmakonzentration von Caspofungin im Steady-State [21].

### 3. Therapie der Candida-Infektion mit Caspofungin

„Grundsätzlich ist in der Behandlung von IFI zwischen einer empirischen Therapie, einer präemptiven und einer gezielten Therapie zu unterscheiden“, so Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Klin. Abt. f. Lungenkrankheiten/Infektiologie, Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, MedUni Graz. Während bei der em-

**Tab. 2: Pharmakokinetische Kenngrößen der Echinocandine**

Variable	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
C <sub>max</sub> (nach 50mg Einzeldosis)	7,64mg/l	4,95mg/l	2,07–3,50mg/l
Bioverfügbarkeit	<10%	<10%	2–7%
HWZ <sup>1</sup>	9–11h	11–17h	24–26h
Verteilungsvolumen	0,14l/kg	0,22–0,24l/kg	0,5l/kg
AUC <sup>2</sup>	87,9–114,8mg·h/l	111,3mg·h/l	44,4–53mg·h/l
Proteinbindung	96–97%	99,8%	>99%
Metabolisierung	Langsame Peptid-Hydrolyse, N-Azetylierung und Spontanabbau zu inaktivem Metaboliten	Abbau über den Weg der Catechol-O-Methyltransferase (COMT)	Keine; langsamer chemischer Abbau zu inaktiven Metaboliten
Clearance (Cl <sub>r</sub> )	0,15l/h	0,185l/h	0,26l/h
Unverändert im Harn ausgeschieden	1,4%	0,7%	<1%
Elimination	35% Faeces, 41% Harn	40% Faeces, <15% Harn	Primär Faeces (<10% unverändert), 1% Harn
Liquorpenetration	Niedrig	Niedrig	<0,1% d. Plasmakonzentration
Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz	Nicht erforderlich	Nicht erforderlich	Nicht erforderlich
Dosisanpassung bei geriatrischen Patienten	Nicht erforderlich	Nicht erforderlich	Nicht erforderlich
Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz	Child-Pugh 5–6: keine Child-Pugh 7–9: signifikanter AUC-Anstieg – Reduktion der Erhaltungsdosis auf 35mg/die Child-Pugh >9: keine Daten	Child-Pugh 7–9: C <sub>max</sub> unverändert, AUC signifikant geringer als bei Gesunden	Weder bei leichter noch bei mittlerer oder schwerer hepatischer Dysfunktion Dosisanpassung erforderlich

1) Halbwertszeit 2) Fläche unter der Kurve

Quelle: Chen et al., Drugs 2011 [22]


**Tab. 3: Dosierung von Caspofungin**

Situation	Dosierung
Normale und eingeschränkte GFR <sup>a</sup>	Tag 1: 70mg/die Ab Tag 2: 50mg/die (bei Patienten >80kg Tagesdosis 70mg/die)
Kinder und Jugendliche <sup>b,c</sup>	Tag 1: 70mg/m <sup>2</sup> KOF <sup>d</sup> /die Ab Tag 2: 50mg/m <sup>2</sup> /die, bei ungenügendem Ansprechen Erhöhung auf 70mg/m <sup>2</sup> KOF/die möglich <sup>e</sup>
Eingeschränkte Leberfunktion	Child-Pugh 5–6: keine Dosisanpassung Child-Pugh 7–9: Reduktion der Erhaltungsdosis auf 35mg/die Child-Pugh >9: keine Daten

a) Glomeruläre Filtrationsrate

b) Von zwölf Monaten bis 17 Jahren

c) Bei der Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen unter 12 Monaten ist Vorsicht geboten. Begrenzte Daten legen nahe, dass Caspofungin in einer Dosierung von 25mg/m<sup>2</sup>/die bei Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten und von 50mg/m<sup>2</sup>/die bei Säuglingen zwischen 3 und 11 Monaten in Betracht gezogen werden kann [21].

d) Körperoberfläche, Berechnung laut [26]

e) Die Tagesdosis von 70mg darf jedoch nicht überschritten werden

Quelle: Fachinformation Candidas, Stand September 2011 [21]

pirischen Therapie die Pilzinfektion aufgrund von Epidemiologie und Risikofaktoren lediglich als möglich erscheint, ist sie bei der präemptiven Therapie aufgrund zusätzlich positiver Biomarker wahrscheinlich und bei der gezielten Therapie aufgrund eines definitiven Pilznachweises gesichert.

In der gezielten Therapie der Candidämie gehört Caspofungin zu den Antimykotika erster Wahl, und zwar sowohl bei Patienten mit als auch ohne Neutropenie [34].

Bei der Candida-Endokarditis werden – neben der Klappenoperation – Amphotericin B und Flucytosin als erste Wahl empfohlen, Caspofungin kann als Alternative verwendet werden [34].

Bei Candida-Endophthalmitis werden Echinocandine wegen der schlechten Penetration in die entsprechenden Kompartments nicht als erste Wahl empfohlen [34]. Jedoch werden auch hier Echinocandine als Alternative genannt [35].

Bei mit zentralen Venenkathetern assoziierter Candidämie sollte der Fremdkörper entfernt und die Therapie so wie bei Candidämie anderer Genese durchgeführt werden [34].

Bei durch Candida verursachter Osteomyelitis und Arthritis werden zumeist primär Azole empfohlen, doch auch hier gibt es Empfehlungen und Fallbeschreibungen zum erfolgreichen Einsatz von Echinocandinen [34]. Insbesondere in ei-



**Univ.-Prof. Dr.  
Robert Krause**

ner Zusammenstellung der Therapie seltenerer invasiver Candida-Infektionen wie Peritonitis, Abdominalabszesse, chronisch-disseminierte Candidiasis und Arthritis wurde Caspofungin in Tagesdosen von bis zu 100mg als sicher und wirksam beschrieben [36].

Für die *präemptive Therapie* gilt grundsätzlich das Gleiche wie für die gezielte Therapie, sofern eine Candida-Infektion wahrscheinlich ist. Neuere Tests wie der 1,3-Beta-D-Glucan-Assay können mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer Candida-Infektion treffen [37].

Um eine *empirische antifungale Therapie* richtig zu gestalten, ist aber vor allem die Kenntnis der lokalen Epidemiologie sowie jener Faktoren, die sie beeinflussen, wichtig. Aus der internationalen Literatur ist bekannt, dass bei Empfängern solider Organtransplantate (mit Ausnahme der Lunge) IFI häufiger durch Candida als durch Aspergillus verursacht werden [38]. Bei Transplantationen hämatopoetischer Stammzellen hingegen überwiegen invasive Aspergillosen [39]. Die Bedeutung der lokalen Epidemiologie und ihrer Einflussfaktoren zeigen zwei Studien aus der Medizinischen Universität Graz. In der ersten Arbeit im Jahr 2011 wurden bei hämatologischen Patienten Candida-Spezies als Verursacher von IFI häufiger registriert als Aspergillen [40], nach Einführung des Galactomannan-Tests konnten hingegen mehr Infektionen als Aspergillosen diagnostiziert werden, so dass sich dieses Verhältnis umkehrte [41].

## Fall 1: CSI AKH – Den Tätern auf der Spur

„Der folgende Fall ist ein gutes Beispiel dafür, dass die Diagnostik einer Pilzinfektion einem Puzzlespiel gleichen kann“, so Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Sperr, Klin. Abt. f. Hämatologie u. Hämostaseologie, Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, MedUni Wien.



**Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Sperr**

Bei dem präsentierten Fall war seit 16 Monaten ein myelodysplastisches Syndrom bekannt. Die stationäre Aufnahme erfolgte aufgrund einer Progression der Erkrankung zur Chemotherapie vor einer geplanten Stammzelltransplantation.

Nach Zytoreduktion mit Hydroxyurea erfolgte die Induktionstherapie mit DAV (Daunorubicin, Cytarabin, Etoposid). Nach anfänglich komplikationslosem Verlauf trat am Tag 11 neutropenisches Fieber auf, wie bei bis zu 80% der Patienten mit dieser Chemotherapie. Der Patient fieberte jedoch trotz breiter antibiotischer Therapie (Piperacillin/Tazobactam, im Weiteren Meropenem und Vancomycin) nicht ab, das CRP war kontinuierlich zwischen 11 und 20mg/dl. Sowohl Lungenröntgen, CT-Thorax als auch Blutkulturen waren negativ. Im Status war jedoch im Weiteren eine Schwellung der rechten Periorbitalregion auffällig, weshalb der Patient zusätzlich zu Meropenem und Vancomycin Caspofungin und Clindamycin erhielt.

Im CT der Nasennebenhöhlen zeigte sich eine Pan-sinusitis mit Punctum maximum im Bereich des rechten Sinus maxillaris und des Ethmoids, und in der Biopsie fand sich als Erreger ein Rhizopus microsporus.

Bei Rhizopus microsporus handelt es sich um einen Zygomyceten, der nur sehr selten zu Infektionen beim Menschen führt. Zumeist treten solche Infektionen bei Patienten mit Leukämien, Lymphomen, schwerer Neutropenie, Verbrennungen, Mangelernährung, diabetischer Azidose, i.v. Drogenabusus oder immunsuppressiver Therapie auf. Infektionen mit Rhizopus microsporus gehören zu den akutesten und fulminantesten verlaufenden Pilzinfektionen überhaupt. Typischerweise ist die rhinofaziale bzw. die Schädelregion betroffen; andere beschriebene Lokalisationen sind die Lunge, der Gastrointestinaltrakt und die Haut. Schnelle Diagnose und Therapie sind für das Überleben des Patienten von größter Bedeutung.

Als (durch DNA-Sequenzierung bestätigte) Infektionsquelle stellten sich chinesische Kräuter heraus, aus denen sich der Patient Tees zuzubereiten pflegte.

Neben der antimykotischen Behandlung mit Amphotericin B und Posaconazol erfolgte auch eine zweimalige chirurgische Sanierung sowie eine Posaconazol-Monotherapie über neun Monate. Es zeigte sich nur ein partielles Ansprechen der Mykose, weshalb eine weitere Chemotherapie oder Stammzelltransplantation nicht möglich war.

Für die empirische Therapie bei neutropenischen Patienten wird eine Behandlung mit liposomalem Amphotericin B (A-I), Caspofungin (A-I) oder Voriconazol (B-I) empfohlen [34].

Auf Intensivstationen sind Candida-Infektionen häufiger als Aspergillose. Hier kann man versuchen, mittels Candida-Score und/oder Kolonisationsindex – aber in Zukunft wohl eher mit dem 1,3-Beta-D-Glucan-Test – eine Risikostrati-

fizierung vorzunehmen. Beim ICU-Patienten mit Candida-Verdacht wird wieder primär mit einem Echinocandin therapiert, ev. mit späterem Step-down auf Fluconazol, sofern der Erreger empfindlich ist. Bei hämato-onkologischen Patienten muss je nach lokaler Epidemiologie entschieden werden, ob Candida oder Aspergillus der wahrscheinlichere Erreger ist, und dementsprechend behandelt werden [34]. ■

**FACHKURZINFORMATION: CANCIDAS** 50mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. CANCIDAS 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 50mg Caspofungin (als Acetat). Jede 50-mg-Durchstechflasche enthält 35,7 mg Sucrose. Eine Durchstechflasche enthält 70mg Caspofungin (als Acetat). Jede 70-mg-Durchstechflasche enthält 50,0 mg Sucrose. Liste der sonstigen Bestandteile: Sucrose, Mannitol (Ph.Eur.), Essigsäure 99%, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts). Anwendungsgebiete: Behandlung von invasiver Candidiasis bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten. Behandlung von invasiver Aspergillose bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten, die auf Therapien mit Amphotericin B, Lipidformulierungen von Amphotericin B und/oder Itraconazol nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Ein Nichtansprechen ist definiert als ein Fortschreiten der Infektion oder wenn nach vorangegangener mindestens 7-tägiger antimykotischer Therapie in therapeutischen Dosierungen keine Besserung eintritt. Empirische Therapie bei Verdacht auf Infektionen durch Pilze (wie Candida oder Aspergillus) bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten mit Fieber und Neutropenie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft Für Caspofungin stehen keine oder nur eingeschränkte Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft zur Verfügung. Daher darf Caspofungin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unabdingbar ist. Tierexperimentelle Studien zeigten toxische Auswirkungen auf die Embryonalentwicklung. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Caspofungin die Plazentaschranke passiert. Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Caspofungin beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Vorhandene Daten zur Pharmakodynamik und Toxikologie bei Tieren zeigten, dass Caspofungin in die Milch übertritt. Frauen, die mit Caspofungin behandelt werden, dürfen nicht stillen. Fertilität: In Studien an männlichen und weiblichen Ratten zeigte Caspofungin keine Auswirkungen auf die Fertilität. Klinische Daten zur Beurteilung der Wirkung von Caspofungin auf die Fertilität stehen nicht zur Verfügung. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotikum zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J02AX04. Inhaber der Zulassung: Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Vereinigtes Königreich. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: September 2011.

**Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



## Fall 2: Die Katze im Sack

„Die 21-jährige Patientin litt bei St. p. fötaler Toxoplasmose an spastischer Tetraplegie, Epilepsie und Amaurose, wog nur 40kg und befand sich in einer häuslichen Pflegesituation“, beschrieb



**OA Dr. Peter Wimmer**

OA Dr. Peter Wimmer, Abt. f. Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin, Wilhelminenspital, Wien.

Die aktuelle Aufnahme erfolgte wegen eines Ileus, der durch einen Volvulus im Bereich Coecum/Colon ascendens entstanden war und operativ behoben wurde. Postoperativ kam es bei schwieriger Ernährungssituation zur Implantation eines Port-a-Cath. Am neunten postoperativen Tag musste wegen eines ohne erkennbare Ursache aufgetretenen Platzbauchs eine Revision durchgeführt werden. Danach traten immer wieder Fieberschübe und flüssige Stühle auf.

Die Patientin erhielt im Verlauf der Behandlung an Antibiotika Piperacillin/Tazobactam, Ciprofloxacin und zuletzt Ceftazidim in Kombination mit Metronidazol und Vancomycin p.o. (trotz mehrfach negativen Clostridium-difficile-Toxins).

In einem während der Erstoperation abgenommenen Abstrich fanden sich E. coli, Pseudomonas aeruginosa sowie Morganella morganii, jedoch keine Candida. Am Tag 25 musste die Patientin mit weiter ansteigenden Entzündungswerten, Laktatazidose und respiratorischer Verschlechterung von der Chirurgie auf die ICU transferiert werden. In der Blutkultur (BK) fand sich zweimal E. coli, im CT multiple pulmonale Infiltrate und verdickte Darmschlingen wie bei Enterokolitis.

Die Patientin konnte zunächst stabilisiert werden, der Port-a-Cath wurde entfernt und die antimikrobielle

Therapie auf Meropenem/Fosfomycin umgestellt. Zwei Tage später kam es bei sinkenden Entzündungswerten zu einer respiratorischen Verschlechterung, im CT fanden sich zunehmende pulmonale Infiltrate, Pleuraerguss links und Verdacht auf Douglas-Abszess. Eine operative Revision ergab nur klaren Aszites, jedoch keine Peritonitis.

Einen Tag später wurde eine Multiplex-PCR (SeptiFast®) durchgeführt, die einen positiven Candida-albicans-Befund ergab. Es wurde mit 400mg Fluconazol täglich begonnen. Am Tag 5 kam es zu hämodynamischer und respiratorischer Verschlechterung. Die Patientin musste intubiert und mit Katecholaminen versorgt werden, die antimykotische Therapie wurde auf Caspofungin (1. Tag 70mg, dann 50mg/die) umgestellt. Die BK vom 1. ICU-Tag bestätigte den Befund einer IFI durch C. albicans.

Am Tag 7 musste neuerlich eine Revision wegen eines Platzbauchs durchgeführt werden. Am Tag 11/12 des ICU-Aufenthalts kam es erstmals zu Minusbilanzen, im Thoraxröntgen fanden sich nur noch Infiltratresiduen, die Temperaturen waren subfebril. Die Patientin wurde extubiert, die Katecholamine abgesetzt. An der ZVK-Spitze und in der BK von Tag 7 fand sich weiterhin C. albicans. Caspofungin ging weiter, Meropenem wurde am Tag 13 abgesetzt.

Es bestanden jedoch anhaltende respiratorische Probleme und Durchfälle, am Tag 15 trat auch wieder Fieber auf. Am Tag 20 wurde Caspofungin abgesetzt und – im Sinne einer Deeskalation – mit Fluconazol weiterbehandelt. Ein neuerliches pulmonales Infiltrat (Tag 21) wurde mit Levofloxacin erfolgreich behandelt. Am Tag 26 konnten nach fünf negativen BK und zwei negativen ZVK-Spitzen sowohl Fluconazol als auch Levofloxacin abgesetzt werden. Die Patientin wurde auf die Normalstation transferiert.

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Medical Dialogue Kommunikations- & PublikationsgmbH, Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: +43 (0)1 402 17 54, E-Mail: office@medicaldialogue.at; **Geschäftsführung:** Karl Buresch; **Redaktion:** Dr. Norbert Hasenöhrli; **Grafik & Design:** Konstantin Riemerschmid; **Fotos:** Mauritius (Titelseite), Archiv; **Für den Inhalt verantwortlich:** Medical Dialogue; **Auflage:** 7.200 Stück. Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung von Medical Dialogue. Mit freundlicher Unterstützung der Firma Merck Sharp & Dohme.

Diese Publikation gibt das Wissen und die Expertise der Autoren wieder und reflektiert nicht notwendigerweise die Meinung von MSD. Sie wird als professionelles Service für die medizinische Fachschaft zur Verfügung gestellt. MSD kann die Anwendung seiner Produkte ausschließlich im Rahmen der zugelassenen Fachinformationen empfehlen. Bitte lesen Sie die vollständigen Fachinformationen bezüglich der in dieser Publikation diskutierten Produkte, bevor Sie diese verschreiben.

07-14-AINF-1047130-0000. Erstellt im Juli 2012.



## LITERATUR:

1. Bundesministerium für Gesundheit: Resistenzbericht Österreich - AURES 2010. [http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Antibiotikaresistenz/Stand\\_2012/06/06](http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Antibiotikaresistenz/Stand_2012/06/06).
2. Arendrup MC: Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(5):445-452
3. Pfaller MA und Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-163
4. Rodriguez LJ et al.: Update on invasive candidiasis. *Adv Pharmacol* 1997;37:349-400
5. ESCMID Fungal Infection Study Group: Presentation of the ESCMID diagnosis and management guidelines for Candida diseases. ESCMID 2011. Educational Workshop 16
6. Lee A et al.: Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45(11):3546-3548
7. Arendrup MC et al.: Detection of candidaemia in patients with and without underlying haematological disease. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(7):855-862
8. Rello J et al.: The role of Candida sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998;114(1):146-149
9. El-Ebiary M et al.: Significance of the isolation of Candida species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate post-mortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):583-590
10. Dalhoff K: [Are pulmonary Candida infections a reality?]. *Pneumologie* 2001;55(6):320-322
11. Westh H et al.: Multiplex real-time PCR and blood culture for identification of bloodstream pathogens in patients with suspected sepsis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(6):544-551
12. Produktbeschreibung: MycoReal Candida. [http://www.ingenetix.com/wp-content/uploads/2011/07/MycoReal\\_Candida\\_ingenetix\\_Description\\_v3-0e.pdf](http://www.ingenetix.com/wp-content/uploads/2011/07/MycoReal_Candida_ingenetix_Description_v3-0e.pdf). Stand 2012/08/23.
13. Schabereiter-Gurtner C: Nachweis von Pilzinfektionen: Standardisierung der Real-Time-PCR. *Jatros Infektiologie* 2010(4)
14. Debono M und Gordee RS: Antibiotics that inhibit fungal cell wall development. *Annual Review of Microbiology* 1994;48:471-497
15. Debono M et al.: Semisynthetic chemical modification of the antifungal lipopeptide echinocandin B (ECB): structure-activity studies of the lipophilic and geometric parameters of polyarylated acyl analogs of ECB. *J Med Chem* 1995;38(17):3271-3281
16. FDA: Anidulafungin US prescribing information. [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory). Stand 2012/06/06.
17. FDA: Micalofungin US prescribing information. [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory). Stand 2012/06/06.
18. Bowman JC et al.: The antifungal echinocandin caspofungin acetate kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(9):3001-3012
19. Ashley ESD et al.: Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl. 1):S28-S39
20. Pfaller MA et al.: In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micalofungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):150-156
21. Fachinformation Cancidas. Stand September 2011.
22. Chen SC et al.: Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011;71(1):11-41
23. Denning DW: Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362(9390):1142-1151
24. Lewis RE: Pharmacodynamic implications for use of antifungal agents. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(5):491-497
25. Mazzei T und Novelli A: Pharmacological properties of antifungal drugs with a focus on anidulafungin. *Drugs* 2009;69 Suppl 1:79-90
26. Mosteller RD: Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098
27. Nguyen TH et al.: Factors influencing caspofungin plasma concentrations in patients of a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):100-106
28. Sinnollareddy M et al.: Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012;39(1):1-10
29. Safdar A et al.: High-dose caspofungin combination antifungal therapy in patients with hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(3):157-164
30. Howard SJ et al.: Pharmacodynamics of echinocandins against *Candida glabrata*: requirement for dosage escalation to achieve maximal antifungal activity in neutropenic hosts. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(10):4880-4887
31. Hajdu R et al.: Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(11):2339-2344
32. Wang JL et al.: Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2409-2419
33. Egger SS et al.: Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(7):1197-1203
34. Pappas PG et al.: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48(5):503-535
35. Gilbert DN et al.: „The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy“. 41. Aufl., 2011 ISBN 978-1-930808-65-2
36. Cornely OA et al.: Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(2):363-369
37. Posteraro B et al.: Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1->3)-beta-D-glucan assay, Candida score, and colonization index. *Critical Care* 2011;15(5):R249
38. Pappas PG et al.: Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1101-1111
39. Kontoyiannis DP et al.: Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091-1100
40. Hoenigl M et al.: Epidemiology of invasive fungal infections and rationale for antifungal therapy in patients with haematological malignancies. *Mycoses* 2011;54(5):454-459
41. Hoenigl M et al.: Impact of galactomannan testing on the prevalence of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Med Mycol* 2012;50(3):266-269