



Therapie von Candida-Infektionen bei Intensivpatienten

Autor:
PD Dr. med. Christoph Lichtenstern
Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Heidelberg

Hintergrund

Hauptursache für die Zunahme der invasiven Mykosen auf Intensivstationen ist die vergrößerte Risikogruppe. Dazu zählen u. a. immunsupprimierte oder durch ausgedehnte operative Eingriffe geschwächte Patienten. *Candida* spp. (Abb. 1), ein Vertreter der Spross- oder Hefepilze, sind für den überwiegenden Teil der Fungämien und invasiven Mykosen auf Intensivstationen verantwortlich (70–90 %) und bei kritisch kranken Patienten mit erhöhter Morbidität und Letalität assoziiert (Calandra et al. 2016, Morace et al. 2010, Pfaller et al. 2007, Vincent et al. 2009).

Die fünf häufigsten *Candida*-Spezies sind *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* und *C. krusei*. *C. albicans* ist nach wie vor die häufigste Spezies bei Patienten mit invasiver Candidose (65–70 % aller *Candida*-Isolate in früheren Studien), allerdings hat sich die Epidemiologie in den letzten Jahren dahingehend verändert, dass Non-*albicans*-Spezies mittlerweile häufiger isoliert werden und in einigen Zentren für bis zu 50 % der *Candida*-Infektionen verantwortlich sein können. *C. parapsilosis* tritt vermehrt in Süd-Europa, Australien und Lateinamerika auf, *C. glabrata* wird häufiger bei Älteren isoliert als bei Patienten der mittleren Altersgruppe und solchen, die im Vorfeld bereits eine antimykotische Therapie mit einem Azol hatten (Calandra et al. 2016, Concia et al. 2009, Guery et al. 2009).

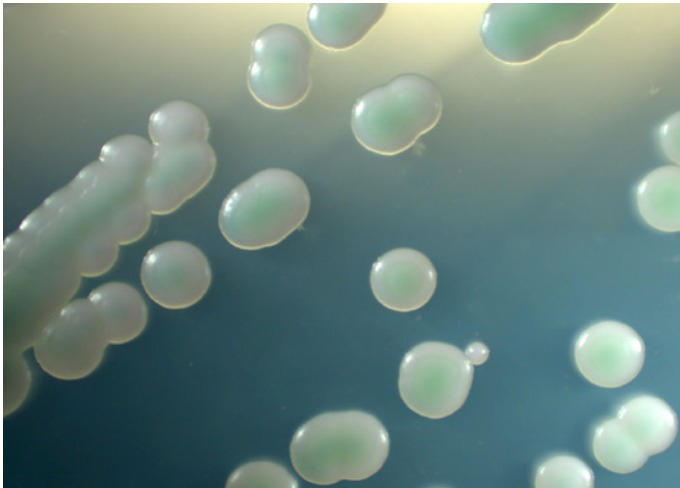
Da die Abwehr invasiver *Candida*-Infektionen in erster Linie auf der zellulären Immunabwehr beruht, sind vor allem Patienten mit einem Mangel an neutrophilen Granulozyten (Granulozytopenie) stark gefährdet, aber auch Patienten mit solider oder hämatologischer Tumorerkrankung, HIV-Infizierte oder Patienten nach Strahlen- oder zytotoxischer Chemotherapie gehören zur Hauptrisikogruppe. Medikamente, die das Risiko für eine nosokomiale invasive Mykose

auf der Intensivstation erhöhen, sind Immunsuppressiva (z. B. Kortikosteroide), Zytostatika sowie immunmodulierende Biologika (Arnold et al. 2009, Grabein et al. 2012). Intensivpatienten haben nach abdominalen Eingriffen ein besonderes Risiko für eine Fungämie oder invasive abdominale Pilzkrankungen, vor allem dann, wenn Komplikationen wie eine Anastomoseninsuffizienz, Perforation oder Peritonitis wiederholt auftreten und sich diese Pathologie im Oberbauch befindet, wo *Candida* den Gastrointestinaltrakt stärker kolonisiert. *Candida* wird in gut einem Drittel der Fälle einer schweren Peritonitis im Rahmen einer polymikrobiellen Infektion nachgewiesen.

Auch Patienten nach einer Splenektomie sind besonders gefährdet. Dies gilt ebenso für polytraumatisierte Patienten oder nach schweren Verbrennungsunfällen, wobei hier das Mykoserisiko mit dem Anteil der verbrannten Körperoberfläche steigt (Grabein et al. 2012, León et al. 2014).

Pathogenese, Risikofaktoren und Letalität

Lokale *Candida*-spp.-Infektionen auf der Intensivstation entstehen vor allem als tiefe Peritonitis oder Wundinfektion endogen als Folge der gastrointestinalen Kolonisation des Patienten vor allem bei Komplikationen nach abdominalen Eingriffen. Direkten Zugang zum Blutkreislauf (Candidämie) erlangen die Sprosspilze entweder als Folge einer *Candida*-Peritonitis oder bei einer Mukositis infolge Chemotherapie oder sie entwickeln sich als nosokomiale Schmierinfektion, wobei die Hände des medizinischen Personals eine Hauptrolle bei der Keimübertragung spielen (Ertelt et al. 2008, Lichtenstern et al. 2010). Die durch Katheter, invasive Eingriffe oder Intubation unterbrochene Hautbarriere von Intensivpatienten begünstigt die Entstehung systemischer Mykosen (Picazo et al. 2008). *Candida* spp. können an intravasalen Kathetern Biofilme bilden, die eine wichtige Quelle für persistierende Candidämien darstellen und deshalb möglichst unter Therapie entfernt werden sollen (Grabein et al. 2012).



© Prof. Herbert Hof

Abbildung 1: *Candida* spp.

Man kann vier Hauptformen der invasiven Candidiasis unterscheiden:

- eine reine (Katheter-assoziierte) Candidämie (ohne Organbeteiligung)
- eine akute disseminierte Candidose (Candidämie mit Organbeteiligung)
- die chronisch-disseminierte Candidose (im Vordergrund steht hier die hepatolienale Form)
- die invasive tiefe Organ-Candidiasis (Organbefall ohne nachweisbare Candidämie, z.B. Candida-Peritonitis)

Eine Candida-Peritonitis kommt vor allem infolge von Komplikationen abdominal-chirurgischer Eingriffe oder bei akut-nekrotisierender Pankreatitis vor. Gefährdet sind auch Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD). Klinische Symptome sind Fieber, abdominelle Schmerzen, Druckschmerz und Aszites. CAPD-Patienten bemerken evtl. ein trübes Dialysat. Der Nachweis von *Candida* spp. aus intraabdominellen Infektionen ist mit einer erhöhten Morbidität und Letalität der Patienten verbunden, was insbesondere für die nosokomiale Peritonitis gilt (Grabein et al. 2012).

Diese Formen gehen in der Praxis oft ineinander über (Grabein et al. 2012, Ruhnke et al. 2004).

Zu den Komplikationen und tiefen Organmanifestationen der invasiven Candidose gehören auch die Peritonitis, die Endokarditis, Candidosen der Nieren und ableitenden Harnwege sowie seltener Formen wie Meningitis, Osteomyelitis, Endophthalmitis und Arthritis (Ertelt et al. 2008)

Mittlerweile konnten eine ganze Reihe von Risikofaktoren für invasive Candida-Infektionen identifiziert werden. Hierzu ge-

hören unter anderem ein höherer APACHE-II-Score, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, chirurgische Eingriffe (insbesondere Abdominalchirurgie), Pankreatitis, antibiotische Breitspektrumtherapie, parenterale Ernährung, maschinelle Beatmung, zentraler Venenkatheter (ZVK) und die Behandlung mit immunsuppressiven Substanzen (Calandra et al. 2016, Delaloye et al. 2014). Die Risikofaktoren für die Entstehung einer Candidämie oder invasiven Candida-Infektion sind in den Abbildungen 2, 3 und 4 zusammengefasst.

- Granulozytopenie (z. B. bei akuten Leukämien, nach Chemotherapie)
- Immunsuppressive Behandlung (Kortikosteroide, andere Immunsuppressiva, Chemotherapie)
- Breitspektrumantibiotika ≥ 2 Wochen, Anzahl verwendete Antibiotika
- Intravasale Katheter (zentrale Venenkatheter, Hickman-Katheter)
- Parenterale hochkalorische Ernährung
- Invasive Beatmung
- Kolonisierung mit *Candida* an ≥ 2 Körperregionen
- Bedeutende Erkrankungsschwere (nach APACHE-, SAPS-, SOFA-Score)
- Nieren- und/oder Leberinsuffizienz
- Hämodialyse
- (Zunehmende) Liegedauer der Behandlung auf Intensivstation
- Hoher Bedarf an Bluttransfusionen
- Vorausgegangene ausgedehnte Operation
- Rekurrente gastrointestinale Leckagen, tertiäre Peritonitis
- Akut-nekrotisierende Pankreatitis
- Höheres Lebensalter
- Hyperglykämie

Abbildung 2: Risikofaktoren für die Entstehung einer Candidämie oder invasiven Candidiasis auf der Intensivstation (Grabein et al. 2012).

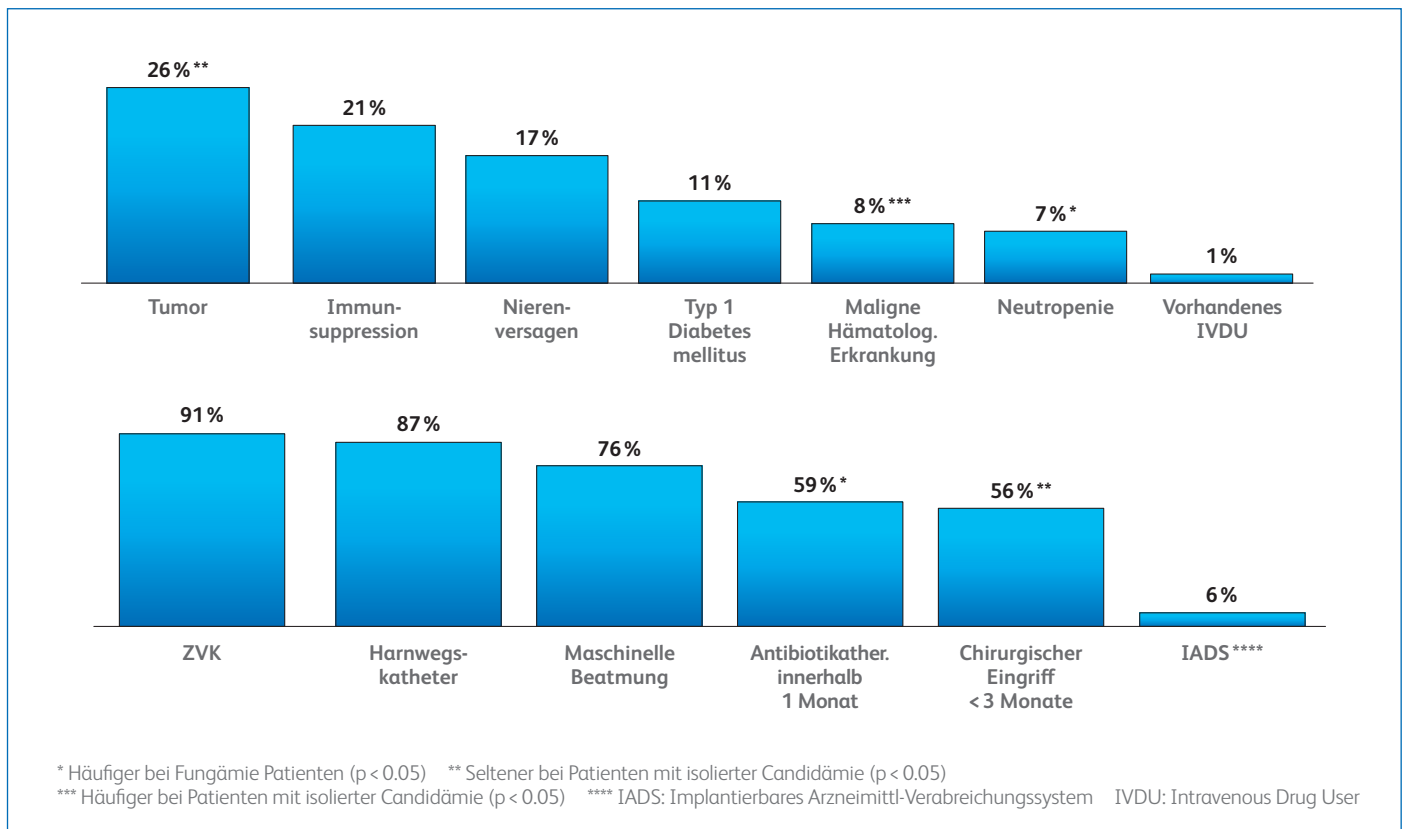


Abbildung 3: Risikofaktoren für invasive Candida-Infektion (n = 271) (Leroy et al. 2009).

	Z	P-Wert	OR (95% CI)
Hospitalisierungsdauer	3,70	< 0,001	1,04 (1,02–1,06)
Zentraler Venen Katheter	3,43	0,001	1,46 (1,70–7,03)
Vorangegangene Candidämie	2,66	0,008	5,47 (1,56–19,16)
Vorangegangene Bakteriämie	2,22	0,02	7,16 (1,26–40,68)
Parenterale Ernährung	4,16	< 0,001	4,81 (2,29–10,09)
Chronisches Nierenversagen	3,70	< 0,001	1,04 (1,02–1,06)

Abbildung 4: Logistische Regressionsanalyse von Risikofaktoren bei Candidämie (Bassetti M et al. 2007).

Durch eine invasive Candidose/Candidämie wird das Sterberisiko von Intensivpatienten erhöht (Calandra et al. 2016). In aktuellen Studien wird eine 12 Wochen-Letalität von 28,3 % bzw. 35,2 % bei Candidämien im gesamten stationären Verlauf angegeben (Horn et al. 2009, Shorr et al. 2009). Für Intensivpati-

enten mit Candidämie liegt die Letalität in aktuellen Studien mit 45,9 % bzw. 56 % (innerhalb von 30 Tagen) noch deutlich höher, wobei die Gesamtlethalität dieser Patienten nicht zwangsläufig besagt, dass die Candida-Infektion die primäre Todesursache ist (Leroy et al. 2009). Die zugrunde liegenden Erkrankungen

der Intensivpatienten beinhalten oft selbst ein hohes Sterberisiko. Anhand von Therapiestudien kann man die direkt zuschreibbare Letalität einer Candidiasis auf 10–15 % schätzen, bei Unterschieden in der Häufigkeit innerhalb verschiedener Spezies (Abb. 5) (Falagas et al. 2006, Horn et al. 2009, Lichtenstern et al. 2010).

Prognostische Faktoren, die das Sterberisiko von Intensivpatienten mit invasiver Candidose erhöhen, sind in Abbildung 6 zusammengefasst. Die erforderliche Behandlung auf der Intensivstation beeinflusst dieses Risiko erheblich (Grabein et al. 2012, Marriott et al. 2009).

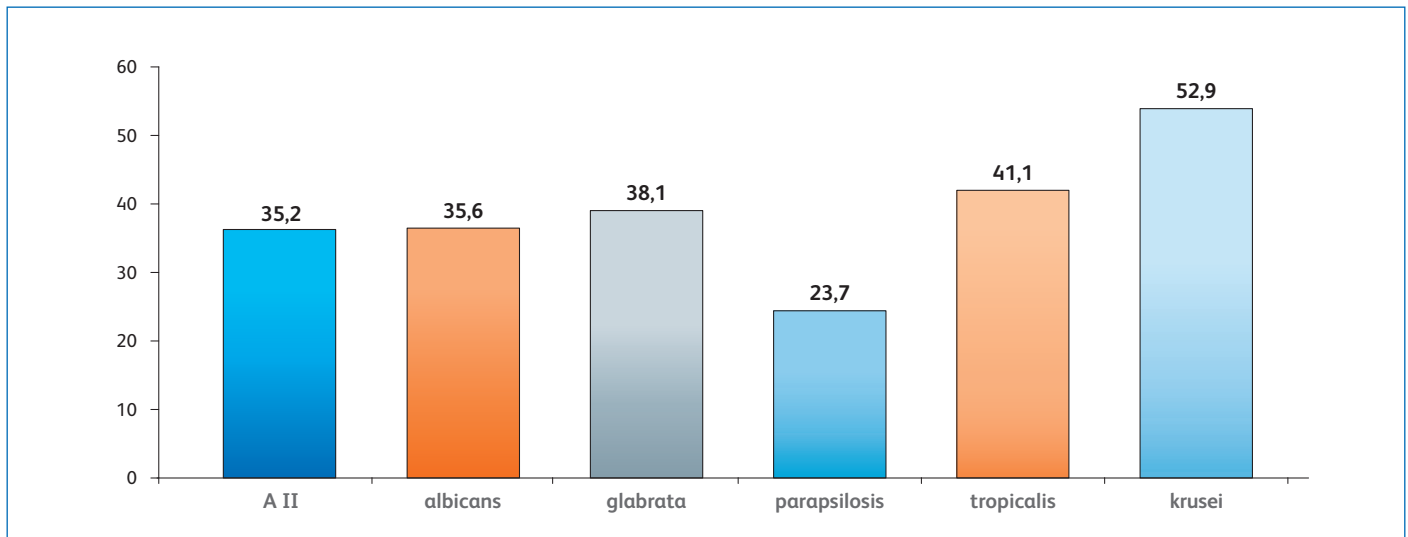


Abbildung 5: Letalität bei Candida-Infektionen. Ergebnisse bei 2019 Patienten mit Candidämie (Horn et al. 2009).

- Lebensalter > 70 Jahre
- Vorherige Kortikosteroidtherapie, sonstige Immunsuppression
- Persistierende Granulozytopenie
- Akutes Nierenversagen, Hämodialyse
- APACHE-II-Score > 20
- Nichtentfernen einliegender arterieller Katheter oder zentraler Venenkatheter
- Persistierende Candidämie (> 2 Tage)
- Candidämie mit Non-albicans-Spezies
- Akut-nekrotisierende Pankreatitis
- Diabetes mellitus Typ 1
- Maschinelle Beatmung
- Primär inadäquate antimykotische Therapie/Therapieversagen
- Anzahl der chirurgischen Eingriffe
- Simultane Bakteriämie

Abbildung 6: Prognostische Faktoren, die das Sterberisiko von Intensivpatienten mit invasiver Candidose erhöhen (Grabein et al. 2012, Marriott et al. 2009).

Konventionelle Diagnostikmethoden resultieren oft in einer erst späten Diagnose, und in vielen Fällen gelingt es auch mit allen diagnostischen Mitteln nicht oder nicht zeitig genug, die Diagnose zu sichern und damit eine eindeutige Therapieindikation zu stellen (Grabein et al. 2012, Morace et al. 2010). Da sich die Prognose des Intensivpatienten aber durch eine verzögerte Therapieeinleitung insbesondere bei der Candidämie bedeutend verschlechtert und eine zu späte Initiierung einer geeigneten Behandlung mit erhöhter Letalität assoziiert ist (Abb. 7), muss die Behandlungsindikation oft auf der Basis der anamnestischen und klinischen Risikostratifizierung gestellt werden (Eggimann et al. 2011, Glöckner 2010, Grabein 2009, Hankovszky et al. 2015, Morrell et al. 2005). Es wird jedoch befürchtet, dass eine zunehmende Zahl kritisch kranker Patienten ohne dokumentierte invasive Candidiasis eine empirische systemische antimykotische Therapie erhält, mit dem Risiko eines zu häufigen Einsatzes antimykotischer Substanzen. Score-Systeme und prädiktive Regeln versuchen eine Stratifizierung von Hochrisikopatienten anhand von Risikofaktoren, die von einer frühzeitigen antimykotischen Therapie profitieren könnten (León et al. 2014).

tifizierung gestellt werden (Eggimann et al. 2011, Glöckner 2010, Grabein 2009, Hankovszky et al. 2015, Morrell et al. 2005). Es wird jedoch befürchtet, dass eine zunehmende Zahl kritisch kranker Patienten ohne dokumentierte invasive Candidiasis eine empirische systemische antimykotische Therapie erhält, mit dem Risiko eines zu häufigen Einsatzes antimykotischer Substanzen. Score-Systeme und prädiktive Regeln versuchen eine Stratifizierung von Hochrisikopatienten anhand von Risikofaktoren, die von einer frühzeitigen antimykotischen Therapie profitieren könnten (León et al. 2014).

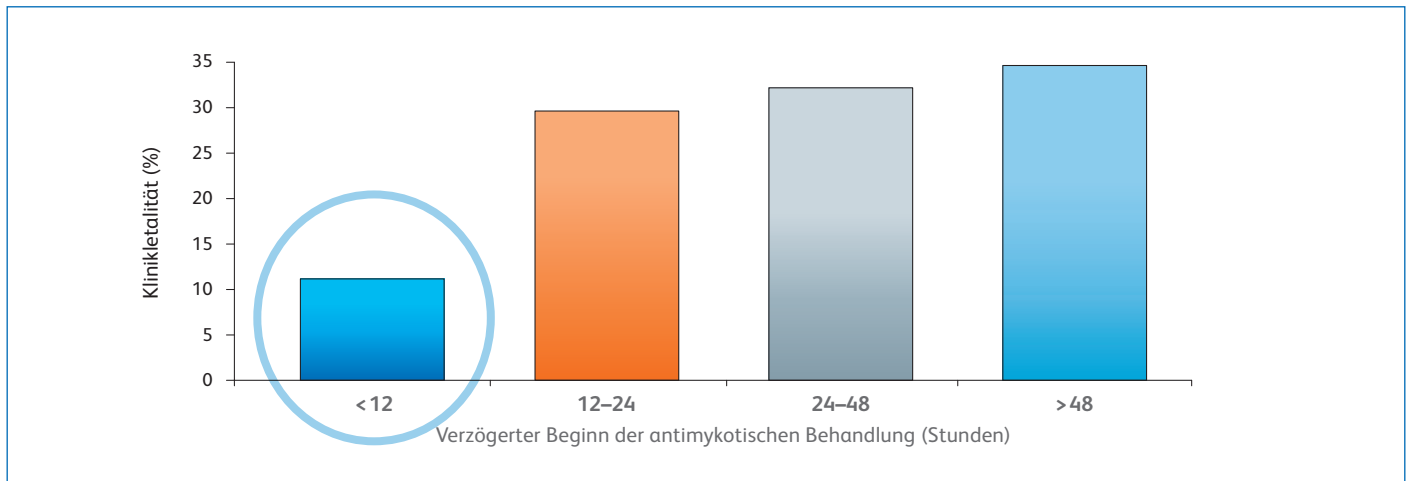


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Klinikletalität und dem Beginn der antimykotischen Behandlung (Morell et al. 2005).

Prädiktionsregeln für das Auftreten einer Candida-Infektion

- Ostrosky-Zeichner: ZVK +/- Breitspektrumantibiotika (jeweils 1–3 Tage) und mindestens 2 der folgenden Kriterien: Komplette parenterale Ernährung, Hämodialyse, größere chirurgische Eingriffe, Pankreatitis, Kortikosteroide, Immunsuppression (Ostrosky-Zeichner et al. 2007)
- Candida-Score:

Ausmaß der Candida-Kolonisierung (an mehreren Stellen)	1 Punkt
– Operation	1 Punkt
– parenterale Ernährung	1 Punkt
– schwere Sepsis	2 Punkte

Ein Score von ≥ 3 korrelierte sehr eng mit dem Auftreten einer invasiven Candida-Infektion (Groll et al. 2011, León et al. 2009, León et al. 2006, Leroy et al. 2011).

Der Candida-Score, der eine Risikoabschätzung anhand der o.g. vier Parameter mittels eines Punktesystems ermöglicht, kann zur Entscheidung für den Beginn einer empirischen Therapie (Tab. 1) herangezogen werden. Bei Patienten mit mindestens 3 Punkten liegt das Risiko für eine invasive Candidose 8-fach höher als für Patienten mit weniger als 3 Punkten (Grabein et al. 2012).

Bei einer Kolonisation lässt sich ein Pilzerreger in einer oder mehreren Kulturen aus primär nicht sterilen Quellen anzüchten, der Träger hat aber keine Krankheitssymptome. Bei einer Infektion ist dagegen beides vorhanden: der Erregernachweis und die passende Symptomatik.

Therapiestrategien zur Behandlung invasiver Candida-Infektionen

Prophylaxe

Für den prophylaktischen Einsatz eines Antimykotikums ist die Bewertung des Risikoprofils entscheidend. Ziel ist es, Infektionen bei Hochrisikopatienten zu verhindern. Bei Intensivpatienten wird die Prophylaxe nur für besondere Ausnahmesituationen empfohlen (Cornely et al. 2012, Hankovszky et al. 2015).

Empirische Therapie

Um eine empirische Therapie handelt es sich, wenn das Risikoprofil des Patienten eine Candidiasis wahrscheinlich macht und gleichzeitig Zeichen einer Infektion wie persistierendes Fieber oder gar eine Sepsis vorliegen, aber ohne mikrobiologischen Nachweis einer invasiven Candidose. Die aktuellen europäischen Guidelines der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) bei nicht neutropenischen Patienten, die von der Fungal Infection Study Group (EFISG) erarbeitet wurden, beinhalten entsprechende Therapieempfehlungen (Cornely et al. 2012, Grabein et al. 2012, Hankovszky et al. 2015).

Präemptive Therapie

Für die Indikation zur präemptiven antimykotischen Therapie sind diagnostische Maßnahmen notwendig, die spezifische und möglichst frühzeitige Hinweise auf eine invasive Mykose ergeben. Der mikrobiologische Nachweis beruht auf dem Biomarker 1-3-beta-D-Glucan, dem Mannan-Antigen-Antikörper-Test oder dem Nachweis von Pilz-DNA mittels PCR. Das Risikoprofil der Patienten muss bewertet werden und verschiedene Score-Systeme sind heranzuziehen, bevor die Therapie begonnen wird (Cornely et al. 2012, Grabein et al. 2012, Hankovszky et al. 2015).

Gezielte Therapie

Wenn die Empfindlichkeit des aus Blut oder einer anderen Probe isolierten und kultivierten Candida-Erregers mittels MHK (minimaler Hemmkonzentration) gegenüber verschiedenen Antimykotika bestimmt werden konnte, kann die Therapie entsprechend gezielt durchgeführt bzw. angepasst werden (= gezielte Therapie nach Erreger) (Cornely et al. 2012, Hankovszky et al. 2015, Ullmann 2012).

Tabelle 1: Therapie- und Prophylaxeformen invasiver Mykosen (Cornely et al. 2012, Grabein et al. 2012, Hankovszky et al. 2015).

Prophylaktischer Einsatz	Behandlung eines Patienten mit hohem Risiko für eine invasive Mykose/Candidose, um eine Infektion zu vermeiden; unterschieden wird zwischen Primärprophylaxe (zuvor keine invasive Mykose) und Sekundärprophylaxe (Vermeidung eines Mykoserezidivs in einer Hochrisikosituation); bei Intensivpatienten nur in besonderen Fällen empfohlen.
Empirische Therapie	Behandlung eines Patienten mit einer Infektion, wobei das Risikoprofil eine Mykose/Candidose wahrscheinlich macht, z. B. beim klinischen Versagen einer antibiotischen Therapie und anhaltend unklarem Fieber. Neben dem Risikoprofil des Patienten sind v. a. klinische Befunde (Fieber) die Hinweise auf eine invasive Mykose/Candidose. Ein eindeutiger Erregernachweis liegt nicht vor.
Präemptive Therapie	Behandlung eines Patienten mit oder ohne Infektionszeichen, bei dem klinische oder Laborbefunde auf eine invasive Mykose/Candidose hinweisen, ohne dass ein Erreger aus steril entnommenem Material angezchtet oder histopathologisch nachgewiesen werden kann.
Gezielte Therapie	Behandlung eines Patienten, bei dem Pilzerreger in steril entnommenem Material, z. B. einer Blutkultur oder Biopsie, kulturell angezchtet oder histopathologisch nachgewiesen wurde: Der Patient hat eine gesicherte invasive Mykose/Candidose mit bekanntem Erreger.
„Salvage“-Therapie (Rettungstherapie)	Therapie einer gesicherten invasiven Mykose/Candidose mit einem alternativen Antimykotikum, nachdem die Erstlinientherapie nicht oder ungenügend wirksam war oder unerwünschte Wirkungen einen Medikamentenwechsel notwendig machen.

Therapieoptionen zur Behandlung von Candida-Infektionen

Eine wesentliche Grundlage für die Auswahl der antimykotischen Wirkstoffe zur Prophylaxe, empirischen oder präemptiven Therapie ist die Epidemiologie der Pilzerreger, z. B. die Verteilung der Candida-Spezies, denn der individuelle Erregernachweis erfolgt bei diesen Behandlungsformen nicht oder erst später (Calandra et al. 2016, Lichtenstern et al. 2010). Vier Substanzklassen systemisch wirksamer Antimykotika stehen zur Behandlung systemischer Candida-Infektionen zur Verfügung: Polyene, Azole, Echinocandine und Basenanaloge (Groll et al. 2011).

Polyene

In der Klasse der Polyene zugelassene Substanzen beinhalten Amphotericin-B-Desoxycholat (DAMB) sowie die Lipidformulierungen von Amphotericin B (liposomales Amphotericin B [LAMB]) und Amphotericin-B-Lipid-Complex (ABLC). Lipidmischungen von konventionellem Amphotericin B in parenteralen Fettlösungen stellen nicht zugelassene Arzneimittelzubereitungen dar und sind deshalb obsolet. Alle Darreichungen von Amphotericin B weisen eine relevante, im Vergleich zu den anderen Antimykotika höhere Nephrotoxizität auf, wobei diese bei den lipidverpackten Präparationen deutlich geringer ausgeprägt ist als beim konventionellen Amphotericin B, das deshalb nicht mehr verwendet werden sollte. Neben ihrer Wirksamkeit auf Sprosspilze können Polyene auch zur Therapie eines Großteils von Schimmelpilzinfektionen eingesetzt werden (Groll et al. 2011). (Weitere Informationen siehe Tab. 2,3,4 sowie Fachinformationen der Präparate.)

Triazole

Weitere Antimykotika zur Behandlung von invasiven Candidosen sind die Triazole Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Isavuconazol. Innerhalb der Gruppe der Triazole existieren relevante Unterscheide hinsichtlich Wirkspektralen, Metabolisierung und Interaktionen/Wechselwirkungen. Außer Fluconazol besitzen die Azole auch eine Wirksamkeit gegen verschiedene Schimmelpilze. Allgemein besitzen sie eine gute Gewebegängigkeit, ihre Wirksamkeit gegen Sprosspilze im Blut ist langsamer als die der Echinocandine und der Polyene, auch besitzen sie kaum Wirkung gegen Candida in Biofilmen. Triazole werden in der Regel gut vertragen; da sie überwiegend hepatisch über das Cytochrom-P-450-Enzymsystem metabolisiert werden, kann es bei Intensivpatienten im Rahmen einer Triazolbehandlung zu Leberwertanstiegen

und Medikamenteninteraktionen kommen, weswegen für die Azole Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol ein Drug-Monitoring hilfreich sein kann (Groll et al. 2011). (Weitere Informationen siehe Tab. 2, 3, 4 sowie Fachinformationen der Präparate.)

Echinocandine

Mit Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin stehen drei Echinocandine als zugelassene Substanzen aus dieser Wirkstoffklasse zur Verfügung (Groll et al. 2011). Alle drei Echinocandine verfügen über ein breites Wirkspektrum gegen Candida-Spezies, die Entwicklung von Resistenzen ist selten (Cornely et al. 2012). Anidulafungin erwies sich im Vergleich zu Fluconazol klinisch überlegen. Insbesondere die Therapieergebnisse bei Patienten mit *C. albicans* waren global wie bei der Subgruppe der Intensivpatienten signifikant besser mit Anidulafungin (83 %) als mit Fluconazol (62 %) bzw. 67 % versus 47 %. Dies kann mit der schnelleren Abtötungskinetik bei einer Echinocandin-Therapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Azolen bei einer Candidämie erklärt werden, was die Echinocandine zu den Mitteln der Wahl bei einer Candidämie machen (Cornely et al. 2012, Kett et al. 2011, Reboli et al. 2007). Auch wenn einige Daten zur Therapie von Schimmelpilzinfektionen mit Echinocandinen vorliegen, sind sie hier nicht Mittel der ersten Wahl. (Weitere Informationen s. Tab. 2, 3, 4 sowie Fachinformationen der Präparate.)

Das Wirkspektrum der verschiedenen Substanzen gegenüber unterschiedlichen Candida-Spezies zeigt Tabelle 2 (Cornely et al. 2012).

Eine Zusammenfassung zur Dosierung der Antimykotika bei verschiedenen Untergruppen kritisch kranker Patienten ist in Tabelle 3 dargestellt (Calandra et al. 2016).

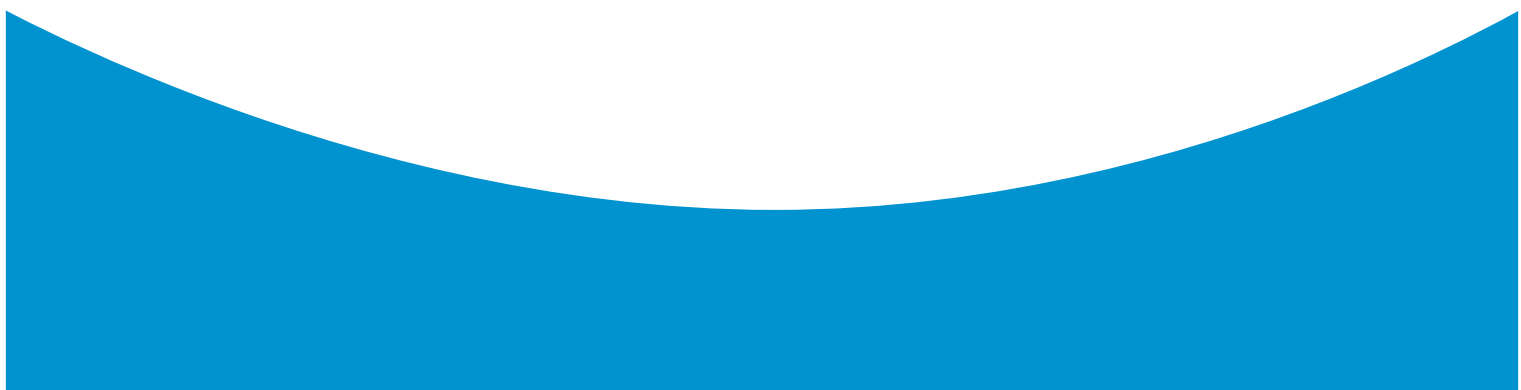


Tabelle 2: Antimykotisches Wirkspektrum und Candida-Spezies (Cornely et al. 2012).

Candida spp.	AMB	FLU	ITRA	VOR	POSA	CAS	MIC	ANI
C. albicans	++	++	++	++	++	++	++	++
C. glabrata	+	+/-	+/-	+	+	++	++	++
C. parapsilosis	++	++	++	++	++	+	+	+
C. tropicalis	++	++	++	++	++	++	++	++
C. krusei	+	-	+/-	+	+	++	++	++
C. rugosa	+	+	+	++	++	+	+	+
C. guilliermondii	++	++	++	++	++	+	+	+
C. lusitanae	++	++	++	++	++	++	++	++
C. inconspicua	++	-	+	+	+	++	++	++
C. norvegensis	++	-	+/-	+/-	+/-	++	++	++

Tabelle 3: Dosierung der Antimykotika bei verschiedenen Untergruppen kritisch kranker Patienten (Calandra et al. 2016).

	ARC	AKI	RRT	ALF
Amphotericin	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert
Fluconazol	erhöhen	reduzieren	erhöhen	? unverändert
Voriconazol	TDM	TDM	TDM	TDM
Itraconazol	TDM	TDM	TDM	TDM
Posaconazol	TDM	TDM	TDM	TDM
Caspofungin	unverändert	unverändert	unverändert	ggf. reduzieren
Micafungin	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert
Anidulafungin	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert

AKI = acute kidney injury; ALF = acute liver failure; ARC = augmented renal clearance; RRT = renal replacement therapy; TDM = therapeutic drug monitoring

Bei der Wahl des Antimykotikums sind unterschiedliche Aspekte zu berücksichtigen:

- Neben epidemiologischen Gegebenheiten und Wirkspektrum sind Patientencharakteristika, spezielle klinische Situationen, Verträglichkeit/Toxizität, Interaktionen und Infektionslokalisation zu berücksichtigen (Groll et al. 2011).
- Wenngleich Antimykotika ähnliche klinische Therapieergebnisse vorweisen, gibt es bedeutsame Unterschiede in den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parametern, dem Interaktionspotenzial mit anderen Pharmaka, der Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz sowie dem Verträglichkeits- und Toxizitätsprofil. Diese Eigenschaften können das

Therapieergebnis bei kritisch kranken Patienten entscheidend beeinflussen (Tab. 3) (Calandra et al. 2016, Cornely et al. 2012).

- Hinsichtlich der Substanzauswahl und Applikationsweise (intravenös vs. oral) sind bei systemischen Candida-Infektionen die Erkrankungslokalisation, der klinische Zustand des Patienten mit Schweregrad der Erkrankung (SIRS vs. Sepsis vs. schwere Sepsis vs. septischer Schock), Arzneimittelverträglichkeit und interaktionen, Organfunktionen insbesondere Leber und Nieren) des Patienten, eine mögliche antimykotische Vorbehandlung sowie Erregeridentität und resistenz, die lokale Erregerepidemiologie und auch das Alter von großer Bedeutung. In den Fachinformationen aufgeführte Kontraindikationen und Warnhinweise sind zu beachten (Groll et al. 2011).
- Grundsätzlich muss jede positive Blutkultur als Zeichen

einer behandlungsbedürftigen Infektion/Erkrankung angesehen werden und umgehend eine systemische Therapie, einschließlich der Entfernung/Wechsel des zentralen Venenkatheters, zur Folge haben. Bei ausschließlicher Kolonisierung einer Katheterspitze und negativen Blutkulturen ist, abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, eine systemische antimykotische Therapie nicht zwingend erforderlich. Entscheidend für die Prognose ist vor allem die schnelle Therapieeinleitung in adäquater Dosierung unmittelbar nach dem Erregernachweis (Groll et al. 2011).

- Guidelines führender Fachgesellschaften stehen zur Verfügung, um die Wahl eines geeigneten Antimykotikums zu unterstützen (Cornely et al. 2012).



Guidelines der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

Die europäischen Guidelines der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) zur Behandlung von Candida-Infektionen bei nicht neutropenischen Patienten, die von der Fungal Infection Study Group (EFISG) erarbeitet wurden, berücksichtigen die oben genannten Parameter (Calandra et al. 2016, Cornely et al. 2012, Ullmann et al. 2012).

Die Therapieempfehlungen der ESCMID/EFISG sind in Tabelle 4, 5 und 6 zusammengefasst (Cornely et al. 2012, Ullmann et al. 2012).

In den aktuellen europäischen ESCMID-Guidelines aus dem Jahr 2012 wird Fluconazol nicht länger als Mittel der Wahl bei invasiver Candidiasis empfohlen, stattdessen rücken die Echinocandine (Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin) als empirische First-Line-Therapie an erste Stelle (Tab. 4) (Calandra et al. 2016, Cornely et al. 2012, Ullmann et al. 2012).

Die Rationale hierfür ist, dass Echinocandine im Vergleich zu Fluconazol:

- ein breiteres Wirkspektrum haben
- fungizid wirken
- ein ausgezeichnetes Verträglichkeitsprofil aufweisen
- weniger Medikamenteninteraktionen haben
- gute Penetration in Biofilme z. B. auf intravasalen Devices aufweisen

(Calandra et al. 2016)

Auch in den kürzlich publizierten **amerikanischen Guidelines** der Infectious Diseases Society of America (**IDSA**) werden Echinocandine (Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin) als Initialtherapie empfohlen (Pappas et al. 2016).

Evidenzkriterien der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

Strength of recommendation

- A ESCMID strongly supports a recommendation for use
- B ESCMID moderately supports a recommendation for use
- C ESCMID marginally supports a recommendation for use
- D ESCMID supports a recommendation against use

Quality of evidence

- Level I Evidence from ≥ 1 properly randomized controlled trial
- Level II Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from > 1 center); from multiple timeseries; or from dramatic results from uncontrolled experiments
- Level III Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies (Ullmann et al. 2012)

Tabelle 4: ESCMID-Empfehlung für die gezielte Therapie von Candidämie und invasiver Candidose bei erwachsenen Patienten (Cornely et al. 2012).

Intervention	SoR	QoE	Bemerkung
Anidulafungin 200/100 mg	A	I	Lokale Epidemiologie berücksichtigen (<i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i>)
Caspofungin 70/50 mg	A	I	Lokale Epidemiologie berücksichtigen (<i>C. parapsilosis</i>) Medikamenteninteraktionen z. B. mit Calcineurin-Inhibitoren
Micafungin 100 mg	A	I	Lokale Epidemiologie berücksichtigen (<i>C. parapsilosis</i>)
Amphotericin B liposomal 3 mg/kg	B	I	Breite Wirksamkeit, relevante renale Toxizität
Voriconazol 6/3 mg/kg/Tag	B	I	Begrenztes Spektrum im Vergleich zu Echinocandinen; Medikamenten-Interaktionen, Einschränkung der i. v.-Formulierung bei Niereninsuffizienz, therapeutisches Drug-Monitoring erwägen
Fluconazol 400–800 mg	C	I	Begrenztes Wirkspektrum, Unterlegenheit gegenüber Anidulafungin (insbesondere in der Subgruppe mit höherem APACHE-Score)

Tabelle 5: ESCMID-Empfehlung für die präemptive und empirische Therapie bei nicht neutropenischen, erwachsenen Patienten (Cornely et al. 2012).

Patienten	Intention	Intervention	SoR	QoE
Erwachsene Intensivpatienten mit Fieber trotz Breitspektrumantibiotika	Fieberfreiheit	Fluconazol 800 mg/Tag	D (keine Therapie)	I
Intensivpatienten mit persistierendem Fieber, ohne mikrobiologischen Nachweis	Zur Verringerung der Gesamtletalität	Fluconazol oder Echinocandin	C	II
Intensivpatienten mit Candida aus respiratorischen Sekret	Frühe Heilung der invasiven Candidiasis/ Candidämie	Antimykotikum	D (keine Therapie)	II
Intensivpatienten mit positivem (1,3)-b-D-Glucan-Test	Frühe Heilung der invasiven Candidiasis/Candidämie	Antimykotikum	C	II
Jeder Patient mit positiver Candida-Blutkultur	Heilung der invasiven Candidiasis	Antimykotische Behandlung	A	II

SoR = Strength of recommendation; QoE = Quality of evidence; ITS = Intensivstation; ZVK = zentraler Venekatheter; I.U. = International Units; OP = Operation

Tabelle 6: ESCMID-Empfehlung für die antimykotische Prophylaxe bei nicht neutropenischen erwachsenen Patienten (Cornely et al. 2012).

Patienten	Intention	Intervention	SoR	QoE
Kürzlich erfolgte Abdominalchirurgie und wiederholte Perforation u. Anastomoseninsuffizienz	Vermeidung intraabdomineller Candida-Infektion	Fluconazol 400 mg/Tag Caspofungin 0/50 mg/Tag	B C	I II
Kritisch kranke chirurgische Patienten mit erwartetem ITS-Aufenthalt ≥ 3 Tage	Verzögerung des Auftretens einer Pilzinfektion	Fluconazol 400 mg/Tag	C	II
Beatmung über 48 Stunden mit erwarteter Verlängerung über ≥ 72 Stunden	Verhinderung invasiver Candidiasis / Candidämie	Fluconazol 400 mg/Tag	C	I
Beatmet, hospitalisiert für ≥ 3 Tage, ZVK+ ≥ 1 : parenterale Ernährung, Dialyse, große OP, Pankreatitis, systemische Kortikoide, Immunsuppression	Verhinderung invasiver Candidiasis / Candidämie	Caspofungin 50 mg/Tag	C	II
Chirurgische Intensivpatienten	Verhinderung invasiver Candidiasis / Candidämie	Ketoconazol 200 mg/Tag	D	I
Kritisch Kranke mit Risikofaktoren für invasive Candidiasis/Candidämie	Verhinderung invasiver Candidiasis / Candidämie	Itraconazol 400 mg/Tag	D	I
Chirurgische Intensivpatienten mit Katabolismus		Nystatin 4 Mio. I.U./Tag	D	I

SoR = Strength of recommendation; QoE = Quality of evidence; ITS = Intensivstation; ZVK = zentraler Venekatheter; I.U. = International Units; OP = Operation

Fazit

Invasive Candida-Infektionen/Candidämien bei Intensivpatienten sind mit erheblicher Morbidität und Letalität assoziiert. Da diese Infektionen schwer zu diagnostizieren sind, beginnt die Therapie oftmals spät. Da sich die Prognose des Intensivpatienten aber durch eine verzögerte Therapieeinleitung bedeutend verschlechtert und eine zu späte Initiierung einer adäquaten Behandlung insbesondere bei der Candidämie mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist, muss die Behandlungsindikation oft auf Basis der anamnestischen und klinischen Risikostratifizierung gestellt werden.

Hinsichtlich der Substanzwahl sind bei systemischen Candida-Infektionen die Erkrankungslokalisation, der klinische Zustand des Patienten mit Schweregrad der Erkrankung (SIRS vs. Sepsis vs. schwere Sepsis vs. septischer Schock), Arzneimittelverträglichkeit und -interaktionen, Organfunktionen (insbesondere Leber und Nieren) des Patienten, eine mögliche antimykotische Vorbehandlung sowie Erregeridentität und -resistenz, die lokale Erregerepidemiologie und auch das Alter von großer Bedeutung (Calandra et al. 2016, Cornely et al. 2012, Groll et al. 2011).

Literatur

Arnold TM, Sears CR, Hage CA. Invasive fungal infections in the era of biologics. *Clin Chest Med* 2009;30(2):279–86

Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(3):325–31

Calandra T, Roberts JA, Antonelli M et al. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care* 2016;20(1):125

Concia E, Azzini AM, Conti M. Epidemiology, incidence and risk factors for invasive candidiasis in high-risk patients. *Drugs* 2009;69(Suppl 1):5–14

Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):19–37

Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014;5(1):161–9

Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 2011;1:37

Ertelt K, Eucker J, Ruhnke M. Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten – Prophylaxe und Therapie. *Onkologie heute* 2008;6:20–8

Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(7):419–25

Glöckner A. Mykosen auf der Intensivtherapiestation (IST). *Mykologie-Forum (Sonderheft zum Consilium mycologicum)* 2010;20

Grabein B, Kurzai O, Lichtenstern C et al. Diagnostik invasiver Mykosen. Stuttgart: Ligatur-Verlag 2011

Grabein B. Mikrobiologische Diagnostik invasiver Pilzinfektionen bei Patienten in der Intensivmedizin. *Intensiv und Notfallmedizin* 2009;34:111–22

Groll AH, Buchheidt D, Cornely O et al. Diagnose und Therapie von Candida-Infektionen. Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). *Chemother J* 2011;20:67–93 und *Ergänzung Chemother J* 2012;21:99

Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009;35(1):55–62

Hankovszky P, Társy D, Öveges N et al. Invasive Candida infections in the ICU: diagnosis and therapy. *J Crit Care Med* 2015;1(4):129–39

Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1695–703

Kett DH, Shorr AF, Reboli AC et al. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care* 2011;15(5):R253

León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014;40(6):808–19

León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al. A bedside scoring system („Candida score“) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34(3):730–7

León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al. Usefulness of the „Candida score“ for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009;37(5):1624–33

Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D et al. Evaluation of „Candida score“ in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):50

Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009;37(5):1612–8

Marriott DJ, Playford EG, Chen S et al.; Australian Candidaemia Study. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* 2009;13(4):R115

Lichtenstern C, Swoboda S, Hirschburger M et al. Update: invasive Pilzinfektionen – Diagnose und Therapie in der operativen Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2010;59(1):30–52

Morace G, Borghi E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. *Minerva Anestesiol* 2010;76(11):950–6

Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(9):3640–5

Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(4):271–6

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1–50

Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133–63

Picazo JJ, González-Romo F, Candel FJ. Candidemia in the critically ill patient. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 2):S83–5

Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356(24):2472–82

Ruhnke M, Rosseau S, Graf B. Invasive Pilzinfektionen auf der Intensivstation. *Arzneimitteltherapie* 2004;22:360–70

Shorr AF, Gupta V, Sun X et al. Burden of early-onset candidemia: analysis of culture-positive bloodstream infections from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2009;37(9):2519–26

Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP et al. ESCMID guideline for diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):1–8

Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323–9

