

Candida-Mykosen auf der Intensiv-Station

„Mittel der Wahl für die Prophylaxe ist Fluconazol“

CHICAGO – Die Inzidenz von Pilzinfektionen mit Candida-Spezies als Verursacher erlebte in den letzten zehn Jahren einen dramatischen Anstieg. Mehr als 50 % aller Candida-Infektionen im Spital finden auf den chirurgischen und medizinischen Intensivstationen statt. Der Nachweis der Erreger am Krankenbett ist ausserordentlich schwierig, die klinische Präsentation in der Regel nicht spezifisch. Das Behandlungsteam ist daher täglich mit der Frage konfrontiert, wie diesem folgenschweren Problem optimal beizukommen ist. Für Professor Dr. Pamela A. Lipsett aus Baltimore ist die Antwort klar: prophylaktische antimykotische Behandlung bei allen Risikopatienten – und das Mittel der Wahl für die Prophylaxe ist nach Überzeugung der Chirurgin Fluconazol.

Infektionskrankheiten haben in der jüngeren Vergangenheit wieder stark an Bedeutung gewonnen. Der Anstieg der Zahl älterer und immunkompromittierter Menschen, sowie der steigende Gebrauch von Breitspektrum-Antibiotika haben dazu beigetragen, dass invasive Pilzinfektionen dramatisch zugenommen haben. Candida-Infektionen stellen heute die viertwichtigste systemische Blutstrom-Infektion dar.

Die Pathogenese von invasiven Pilzinfektionen ist noch nicht vollständig erklärt. Die Kolonisierung des Gastrointestinaltraktes oder anderer Körperregionen wird als initiales Ereignis betrachtet, das der systemischen Ausbreitung von Hefen wie Candida vorausgeht.¹ *Candida albicans* ist ein normaler „Gast“ des Menschen. Es ist deshalb nicht überraschend, dass dieser Organismus aus der Gruppe der Hefen bei immungeschwächten Personen seine Gelegenheit wahrnimmt und sich ausbreitet. Es konnte gezeigt werden, dass durch Prophylaxe mit Fluconazol nicht nur die Kolonisierung markant eingedämmt, sondern damit gleichzeitig die Rate an invasiven Pilzinfektionen reduziert wird.¹

Systemische Pilzinfektionen, insbesondere bei neutropenischen Patienten, sind schwierig zu erkennen, da die klinische Präsentation je nach befallenem Organ variabel und unspezifisch ist.

Empirische oder prophylaktische Therapie?

Um sicher zu gehen, entscheiden sich Spezialisten in Fällen von nicht auf antibakterielle Therapie ansprechendem Fieber gerne für eine empirische antimykotische Behandlung. Vieles spricht auch für eine generelle

Prophylaxe oder eine vorsorgliche (englisch: „preemptive“) Behandlung mit einem der neueren potenten Antimykotika wie Fluconazol. Das ältere Amphotericin B – bis vor kurzem Goldstandard der Therapie – kommt aufgrund seiner potentiellen Toxizität dafür nicht in Frage. Vom frühzeitigen Einsatz der neuen Azole (zum Beispiel 400 bis 800 mg Fluconazol täglich) profitieren vor allem Patienten, die einem erhöhten Risiko für Candida-Mykosen ausgesetzt sind, wie Professor Dr. Ben E. de Pauw aus dem holländischen Nijmegen in Chicago erklärte.

Hauptrisiko- oder prädisponierende Faktoren für eine systemische Candida-Infektion sind Haut- und Schleimhaut-Verletzungen, Schwächung der T-Zell-vermittelten Immunität, Neutropenie und anhaltende Granulozytopenie, Langzeittherapie mit Kortikosteroiden, Chemo- und Radiotherapie, sowie

der Einsatz von zentralen Venenkathetern und Ernährungssonden. Betroffen sind also häufig Krebskranke sowie Patienten mit Organ- oder Knochenmarkstransplantation oder mit grossen chirurgischen Eingriffen. Alle sie sind laut de Pauw Kandidaten für eine rechtzeitige antimykotische Prophylaxe. „Wir wollen vermeiden, dass Candida sich im Körper ausbreitet, wir wollen die disseminierte Infektion verhüten“, betonte der Referent, und weiter: „Deshalb müssen wir handeln, bevor der Schaden eingetreten ist.“

Candida-Infektionen in der Chirurgie

Candida ist ein Schreckgespenst der Chirurgen vor allem bei Eingriffen im Gastrointestinaltrakt. Die Mortalität der Candida-Infektion auf chirurgischen Intensivstationen liegt, nach Auskunft von Professor Pamela A. Lipsett, Baltimore, grob zwischen 25 und 80 %. Durch gezielte Prophylaxe lässt sich das Risiko für invasive Candida-Infektionen stark reduzieren. Wie die Referentin am Beispiel verschiedener Studien darlegte, kommt es unter Fluconazol-Prophylaxe, verglichen mit Placebo, signifikant seltener zu invasiven Pilzinfektionen.

In der Studie von Winston et al. in Los Angeles erhielten insgesamt 212 Patienten mit Lebertransplantation entweder eine Prophylaxe mit Flu-

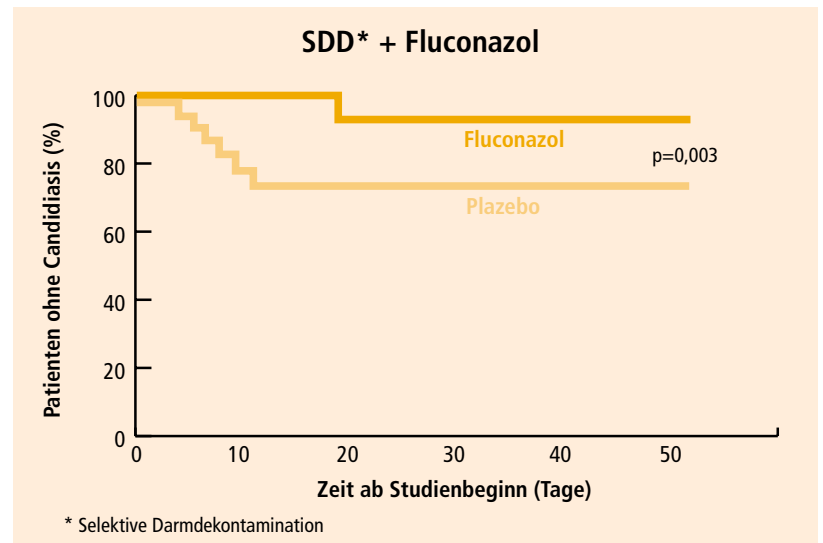


Abb. 1: Effekt der Fluconazol-Prophylaxe auf Candida-Infektionen bei nicht-neutropenischen, kritisch kranken Patienten.³

conazol (400 mg täglich) oder Placebo.² Die Kolonisierung reduzierte sich unter Fluconazol von 70 auf 28 %, während sie unter Placebo von 60 auf 90 % zunahm. Eine Pilzinfektion ergab sich bei 43% der Patienten in der Placebo-Gruppe, jedoch nur bei 9 % der Patienten unter Fluconazol ($p < 0,001$). In der Studie von J. Garbino et al. in Genf ($n = 204$) stehen einem Patienten mit Candida-Mykose in der Fluconazol-Gruppe (Dosierung 100 mg täglich) neun Patienten in der Placebo-Gruppe gegenüber (Abb. 1).³ (In dieser Studie wurde gleichzeitig eine selektive Dekontamination des Verdauungstraktes vorgenommen.)

Wichtigster Risikofaktor für eine Candida-Infektion war in den zitierten Studien die Zuteilung zur Placebo-Gruppe. Prof. Lipsett verwies unter Bezugnahme auf eine Studie ihrer Arbeitsgruppe in Baltimore (Pelz et al.; $n = 260$) gleichzeitig auf die Bedeutung des richtigen „Timings“. Bei zu langem Zuwarten – „watchful waiting“ – gehe der potentielle Nutzen der Prophylaxe verloren.⁴

Seit die Autorin in der von ihr geleiteten Institution in Baltimore die gezielte antimykotische Prophylaxe zur Regel gemacht hat, sind invasive Candida-Infektionen nahezu verschwunden. Das wirkt sich nicht nur auf die Mortalitätsrate, sondern auch günstig auf die Kosten aus.

Für Prof. Lipsett ist folgendes klar:

- Antimykotische Prophylaxe ist wirksam; Kolonisierung und oberflächliche wie invasive Pilzinfektionen werden um 30 bis 50 % verringert.
- Prophylaxe sollte gezielt und bei Hochrisiko-Intensivpflege-Patienten erfolgen.
- Morbidität, Mortalität und Kosten werden durch effiziente Mykose-Prophylaxe gesenkt.

„Mittel der Wahl für die antimykotische Prophylaxe in der Chirurgie ist Fluconazol.“

Mit ihren Ausführungen bestätigte die Referentin unter anderem eine von P. Eggimann und Mitarbeitern in Lausanne durchgeführte Studie mit 49 Patienten mit rekurrenden gastrointestinalen Perforationen oder Anastomose-Lecks.⁵ Unter Prophylaxe mit Fluconazol (400 mg täglich) ergaben sich signifikant weniger Fälle von intraabdominaler Candida-Mykose als unter Placebo (2 vs. 7). Die Kolonisationsrate für Candida betrug 15 % in der Fluconazol-Gruppe versus 62 % in der Placebo-Gruppe.

Quelle: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, ICAAC, 14. bis 17. September 2003, Chicago. Special Symposium „Management of Mycoses“, 14. September 2003, unterstützt von Pfizer.

Referenzen:

- Laverdiere, M. et al.: Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 1001–1008.
- Winston, D.J. et al.: Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131(10): 729–737.
- Garbino, J. et al.: Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective decontamination. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1708–1717.
- Pelz, R.K. et al.: Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233(4): 542–548.
- Eggimann, P. et al.: Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27(6): 1066–1072.
- Maschmeyer, G.; Alexander, B.D.: Newer antifungal agents for transplant and cancer-patients. Meet-the-Experts Session, 43rd Annual ICAAC, Chicago, 16th September 2003.
- Lewis, J.S. et al.: Economic advantage of voriconazole (VRC) for primary treatment of invasive aspergillosis compared to conventional amphotericin B. Abstract A-1359, ICAAC Chicago, 2003: 26.
- Boucher, H.W. et al.: The strategy of following voriconazole (VRC) vs amphotericin B (AMB) with other licensed antifungal therapy (OLAT) for primary therapy of invasive aspergillosis (IA). Abstract M-964, ICAAC Chicago 2003: 446.
- Lortholary, O. et al.: Voriconazole (VCZ) for bone aspergillosis (BA): a worldwide experience of 19 cases. Abstract M-979, ICAAC Chicago 2003: 450.

Neues vom ICAAC zu Voriconazol

Das neue Azol-Derivat Voriconazol schliesst mit seinem breiten Wirkungsspektrum eine entscheidende Lücke, vor allem, weil es auch bei invasiver Aspergillose erfolgreich ist. Zudem passiert Voriconazol die Blut-Hirn-Schranke und kann bei zerebraler Aspergillose eingesetzt werden. Die bisherigen Therapie-Erfolgsraten in dieser Indikation erreichen bemerkenswerte 25 bis 30 %.⁶

Nicht auf den ersten Blick ersichtlich, jedoch dann, wenn Gesamtbehandlungskosten berücksichtigt werden, ist der Kostenvorteil. Voriconazol ist demnach in der Primärbehandlung der invasiven Aspergillose kosteneffizienter als konventionelles Amphotericin B (AMB), weil die Folgebehandlung mit anderen Antimykotika nach initialer AMB-Therapie signifikant höher zu Buche schlägt.⁷

Wie wichtig in Bezug auf den Behandlungserfolg die richtige Primärtherapie bei invasiver Aspergillose ist, zeigt die prospektive Untersuchung der „Aspergillosis Study Group“.⁸ Nach Voriconazol-Primärtherapie benötigten lediglich 36 % der Patienten eine Nachbehandlung mit anderen Antimykotika wegen ungenügender Therapieantwort oder Unverträglichkeit, nach AMB hingegen 80 %. Behandlungserfolge zeigten sich unter Voriconazol in 53 % der Fälle, unter AMB in 32 % der Fälle.

Eine zwar seltene aber sehr gefürchtete Komplikation bei invasiver Aspergillose ist die Beteiligung von Knochengewebe. Aufgrund seiner exzellenten Gewebegängigkeit besitzt Voriconazol das klinische Potential für die Behandlung in solchen Fällen. In einer französischen Studie wurde nun bei einem Anteil von 52 % der insgesamt 19 Patienten mit Voriconazol eine positive Therapieantwort erzielt.⁹ Die mittlere Behandlungsdauer betrug 80,5 Tage.

Kurzfassung Fachinformation Diflucan® (Fluconazol): Indikationen und Dosierung: Dermatomykosen: 1 x 150 mg/Woche oder 50 mg/Tag während 2–4 Wochen (Tinea pedis: 2–6 Wochen); Pityriasis versicolor: 1 x 300 mg/Woche während 2–3 Wochen oder 1 x 300–400 mg als Einmalosis oder 50 mg/Tag während 2–4 Wochen. Oropharyngeale Candidose: 50–100 mg/Tag während 7–14 Tagen; Atrophische orale Candidose bei Gebissträgern: 50 mg/Tag während 14 Tagen mit gleichzeitigen Hygiene-Massnahmen für die Prothese; Oesophagale Candidose: 50 mg/Tag während 14–30 Tagen oder 1 x 400 mg als Einmalosis. Akute oder rezidivierende Vaginalcandidose: 1 x 150 mg als Einmalosis. Andere Candida-Infektionen der Mukosa: 50 mg/Tag während 14–30 Tagen. Candidämie: 1. Tag 400 mg, ab 2. Tag 200–400 mg/Tag. Prophylaxe einer Candida-Infektion bei neutropenischen Patienten nach zytotoxischer Chemo-/Radiotherapie: 50 mg/Tag während bestehendem Risiko oder bei nicht schwerer Neutropenie 400 mg/Woche. Kryptokokken einschliesslich Meningitis: 400 mg am 1. Tag und ab 2. Tag 200–400 mg/Tag während 6–8 Wochen; Rezidivprophylaxe der Kryptokokken-Meningitis bei AIDS-Patienten: 200 mg/Tag unbefristet. Kinder: Schleimhautcandidosen: 2–3 mg/kg/Tag (evtl. 1. Tag 4–6 mg/kg/Tag). Candidämie und systemische Kryptokokkeninfektionen: 6–12 mg/kg/Tag. Prophylaxe einer Candida-Infektion bei neutropenischen Patienten nach zytotoxischer Chemo-/Radiotherapie: 3 mg/kg/Tag. Kinder unter 4 Wochen: Empfohlene Kinder-Dosierung (mg/kg) während 1. u. 2. Lebenswoche alle 72 h, während 3. u. 4. Lebenswoche alle 48 h. Kontraindikationen: Bekannte Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe von Diflucan oder verwandte Azol-Derivate. Cisaprid, Radiotherapie. Vorsichtsmassnahmen: Schwangerschaft, Stillzeit, Niereninsuffizienz (evtl. Dosisanpassung), Hepatotoxizität, exfoliative Hautreaktionen. Häufigste unerwünschte Wirkungen: Gastrointestinale und allergische Nebenwirkungen. Interaktionen: Antikoagulantien, Ciclosporin, orale Sulfonylharnstoffe, Phenytoin, Theophyllin, Rifampicin, Rifabutin, Tacrolimus, Zidovudin (AZT). Handelsformen: Kapseln zu 50 mg; 7 und 28, 150 mg; 1 und 4, 200 mg; 2 und 7; Suspension/Suspension forte zu 35 mL (10 mg/mL und 40 mg/mL); Ampullenflaschen zu 100 mL und 200 mL (2 mg/mL). Verkaufskategorie B. Alle Formen kassenzulässig. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz. Literatur auf Anfrage. (LPD131AN00)

Kurzfassung Fachinformation Vfend® (Voriconazol): Indikationen: Invasive Aspergillose. Schwere Pilzinfektionen, hervorgerufen durch *Scedosporium* spp. und *Fusarium* spp.. Dosierung: Vfend für IV Infusion: Max. Infusionsgeschwindigkeit: 3 mg/kg KG pro Stunde, für 1 bis 2 Stunden. Nicht als Bolus injizieren. Vfend Filmtabletten: Mind. 1 h vor oder nach einer Mahlzeit einnehmen. Erwachsene, Jugendl. ≥ 12 J.: Anfangsdosis, in den ersten 24 h alle 12 h: IV Infusion: 6 mg/kg KG. Oral, Pat. ≥ 40 kg KG: 400 mg; Pat. < 40 kg KG: 200 mg. Erwachsene, Jugendl. ≥ 12 J.: Erhaltungsdosis, 2 x /Tag: IV Infusion: 4 mg/kg KG. Oral, Pat. ≥ 40 kg KG: 200 mg; Pat. < 40 kg KG: 100 mg. Die Behandlungsdauer hängt vom klinischen und mykologischen Ansprechen ab. Vfend IV darf nicht länger als 6 Monate verabreicht werden. Spezielle Dosierungsempfehlung bei unzureichendem Ansprechen, Unverträglichkeit, Komedikation mit Rifabutin bzw. Phenytoin, Nieren- und Leberfunktionsstörung. Kinder (2–12 J.): Anfangsdosis, in den ersten 24 h alle 12 h: IV Infusion und oral: 6 mg/kg KG. Erhaltungsdosis, 2 x /Tag: IV Infusion und oral: 4 mg/kg KG. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe von Vfend. Komedikation mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Ergot-Alkaloide, Sirolimus. Vorsichtsmassnahmen: Schwangerschaft, Stillzeit. Fahrtüchtigkeit, Bedienen von Maschinen. Azol-Überempfindlichkeit, Hepatotoxizität, Nierenfunktionsstörung, exfoliative u. photoallergische Hautreaktionen. Rifabutin, Phenytoin. Kinder < 2 J.: Vfend Filmtabletten enthalten Lactose. Vfend IV Inkompatibilitäten. Interaktionen: Cimetidin, Cyclosporin, Tacrolimus, orale Antikoagulantien, Sulfonylharnstoffe, Statine, Benzodiazepine, Vinca-Alkaloide, Prednisolon, Omeprazol, HIV-Protease Hemmer, Nichtnukleosid Reverse-Transkriptase-Hemmer. Häufigste unerwünschte Wirkungen: Sehstörung, Fieber, Hautausschlag, GI-Nebenwirkungen, Kopfschmerzen, periphere Ödeme. Handelsformen: Filmtabletten (kassenzulässig*): 50 mg x56*, x100; 200 mg x28*, x100. 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: 1 Durchstechflasche zu 30 mL. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz. Literatur auf Anfrage (LPD 065E02)

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: Pfizer AG
Redaktion: Brigitte Richter, Winfried Povollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.