

Leitlinie zur antimykotischen Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen (Erwachsene)

Verabschiedet von der Arzneimittelkommission des UK S-H am 7. November 2005

I Diagnostik und Resistenzsituation

1. Labor

Die Labordiagnostik ist nur in Kombination mit den klinischen Parametern geeignet die Diagnose einer invasiven Mykose zu stellen.

Candida albicans	Direktnachweis in Kultur/Mikroskopie für: BAL, Aspirate, Liquor, Urin	In respir. Sekreten Kolonisation von Invasion kaum abzugrenzen. Quantifizierung in BAL hilfreich, aber insgesamt niedriger prädiktiver Wert kultureller Befunde in nichtsterilen Materialien. Bei <Risikopat. Erhöht der Nachweis einer Kolonisation mit Candida spp. an ≥ 2 Körperregionen die Wahrscheinlichkeit eine invasive Candidose zu entwickeln
	Biopsiematerialien	Definitive Diagnose durch Nachweis der Invasivität im Gewebe (Pathologie: Mikroskopie, Mikrobiologie: Kultur/Mikroskopie)
	Blutkultur	Candidämie bei Risikopatienten i.d.R. eindeutige Therapieindikation
	Candida AG und Antikörpernachweise im Serum	Speziesdifferenzierung wegen unterschiedlicher Resistenzprofile relevant (s.u.) Die Sensitivität des AG-Nachweises ist gering (~40%), Spezifität 98%. Die Serologie kann nur im Ausnahmefall als Verlaufsparemeter sinnvoll sein

cans und andere Candida spp.		
---	--	--

2. Resistenzprofil häufiger Erreger invasiver Mykosen im UKSH

Anders als bei bakteriellen Erregern stimmt das im Labor ermittelte Resistenzverhalten von pathogenen Pilzen oft nur schlecht mit der durch die antimykotische Therapie erzielten klinischen Wirkung überein. Für neuere Antimykotika und für Schimmelpilze sind noch keine verbindlichen Test-Standards etabliert. Resistogramme von Pilzen geben eine Zusatzinformation, die in die Therapie mit einbezogen wird. Wichtig ist die korrekte Identifizierung der Hefespezies, da hierauf die gezielte Antimykotika-Auswahl basiert.

Candida Nachweise, non copy Isolate 2004

	Campus Kiel			Campus Lübeck *		
	n	%	Fluconazol Empfindlichkeit	n	%	Fluconazol Empfindlichkeit
C.albicans	155	68%	99%	414	62	99%
C.glabrata	28	12%	63%	180	27	82%
C.tropicalis	15	7%	87%	27	4	100%
C.krusei	12	5%	50%	13	2	0%
C.parapsilosis	7	3%		0	0	
Candida spp.						
Sonstige	10	4%		88	4	
Spoßpilze n.d.	760					
Aspergillus spp.	29			113		

* erfasst wurde jeweils nur der Erstnachweis beim Patienten für den stationären Aufenthalt

n.d = nicht differenziert

Candida albicans. Häufigste Spezies im UKSH . Regelhaft Fluconazol-/ Itraconazol-sensibel (ca. 1 % Resistenzen meist bei vortherapierten Patienten). Voriconazol, **Caspofungin sensibel**.. Kreuzresistenz zwischen allen Azolen möglich. Dosisabhängig können Fluconazol-resistente Stämme Itraconazol-/Voriconazol-sensibel bleiben. Uneingeschränkt Amphotericin B-sensibel.

Candida glabrata. Eingeschränkte Fluconazol-und Itraconazol-Empfindlichkeit, dosisabhängig, Selektionsrisiko bei Vortherapie. Voriconazol kann bei Fluconazol-Resistenz wirken, Ausmaß einer möglichen Kreuzresistenz unklar. Amphotericin B-sensibel. **Caspofungin sensibel**.

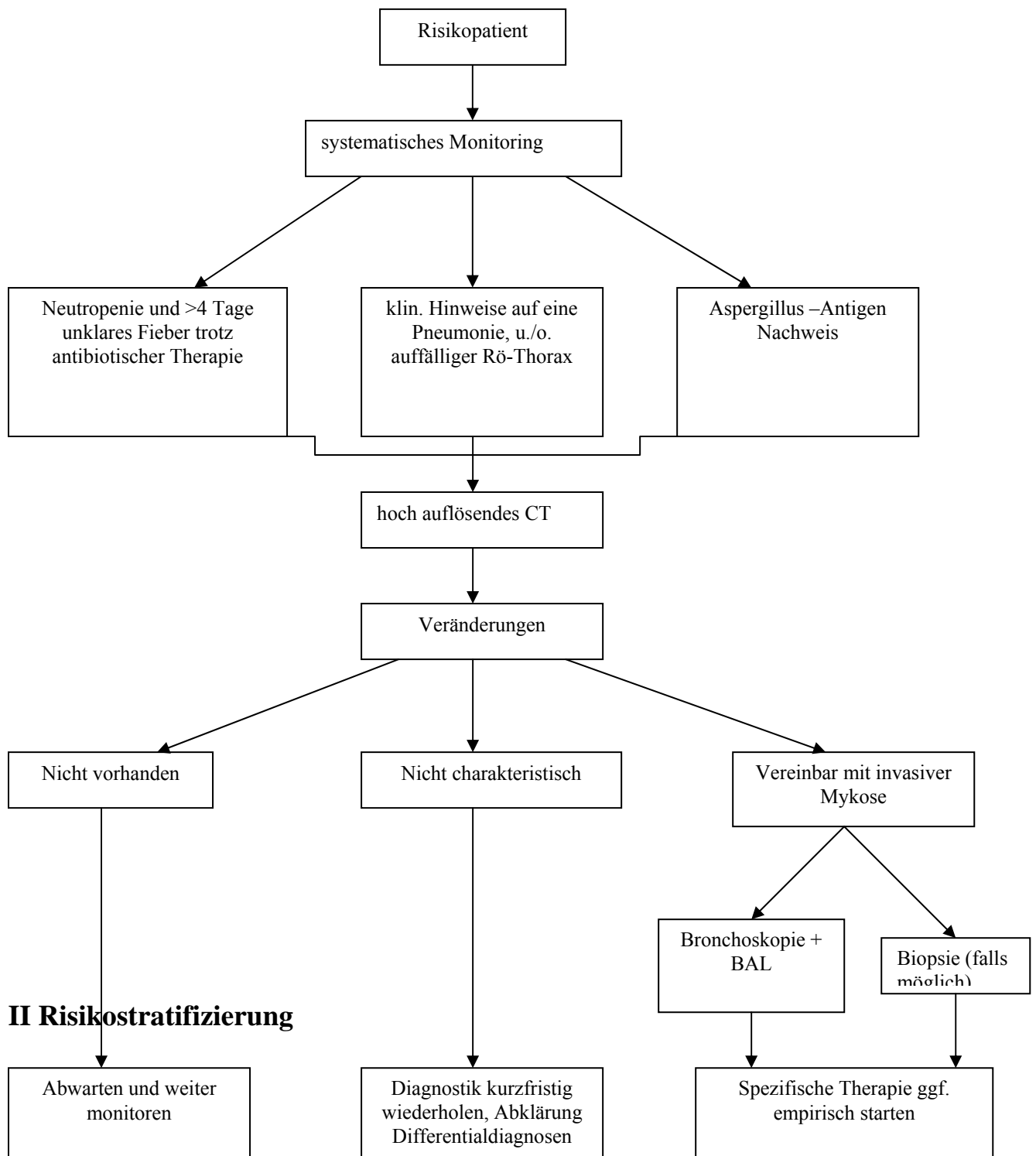
Candida krusei. Hohe Mortalität bei Tumor- und Neutropenie-Patienten. Meist Fluconazol **und Itraconazol** resistent Selektionsrisiko bei Vortherapie. Voriconazol **und Caspofungin sensibel**. Amphotericin B-sensibel.

Candida tropicalis. Gelegentlich eingeschränkte Fluconazol- und Itraconazol-Empfindlichkeit, Therapieversager möglich. Voriconazol **sensibel**, Kreuzresistenz zwischen den Azolen möglich. Amphotericin B-sensibel. Echinocandin-Sensibilität anzunehmen.

Candida lusitaniae/guillermoidii. Eingeschränkte Amphotericin B-Empfindlichkeit, Therapieversager möglich. **Voriconazol sensibel.**

Aspergillus spezie. Fluconazol-resistent. Itraconazol-sensibel, Resistenzen jedoch beschrieben (v. a. A. terreus), Therapieversagen häufig auf schwankende Bioverfügbarkeit zurückzuführen. Voriconazol-sensibel, Kreuzresistenz mit Itraconazol unklar. **Amphotericin B sensibel. Caspofungin sensibel.**

3. Strategie zum diagnostischen Vorgehen bei Risikopatienten (s.u.) für eine invasive pulmonale Aspergillose



1. Risikofaktoren für die Entstehung von invasiven Pilzinfektionen

Patientengruppen

akute Leukämien, fortgeschrittene solide Tumorerkrankungen, allogene und autologe Stammzell- und Knochenmarkstransplantation, Transplantation solider Organe, Verbrennungspatienten, Polytrauma, Abdominalchirurgie bei Perforation und postoperative intraabdominelle Komplikationen (Nahtinsuffizienz etc.) mit Intensivbehandlung, Urämie, AIDS, Diabetes mellitus, etc.

therapieassoziierte Risikofaktoren

Immunsuppression (z.B. Chemotherapie und Neutropeniedauer $<500/\mu\text{l}$, ≥ 10 Tage)

Zeichen oder Symptome einer GvHD

prolongierte Glukokortikoidtherapie (> 30 Tage) in den letzten 60 Tagen

Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika über >2 Wochen

invasive Beatmung >2 Wochen

Dreilumige zentrale Venenkatheter

Umweltfaktoren

Erhöhte Konzentration von Aspergillus-Konidien in der Außenluft

(z.B.: Baumaßnahmen, Topfpflanzen, Tierställe, Biotonnen, Kompostierung)

Kontaminierte Nahrungsmittel (z.B.: Fruchtsäfte, Gewürze)

2. Diagnosekriterien

Die hier dargestellten Diagnosekriterien sollen eine Hilfestellung bei der klinischen Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer invasiven Mykose geben und ersetzen nicht die Einzelfallbeurteilung durch den erfahrenen Arzt. Sie sind bislang nur bei onkologischen Patienten in der Neutropenie evaluiert worden; die Validierung außerhalb von Studien steht noch aus.

Bewiesene Infektion:

Histopathologischer oder zytopathologischer Nachweis von Hyphen oder Hefe-Zellen in Biopsiematerial oder Feinnadel-Aspirationen aus veränderten Geweben oder eine positive Kultur aus primär sterilem Gewebe, die unter sterilen Bedingungen aus einem veränderten Bereich gewonnen wurde (Ausnahme: Urin, Schleimhäute, NNH (Hefen))

Hefen: positive Blutkultur bei entsprechenden klinischen Symptomen

Wahrscheinliche Infektion:

Risikopatient

+ 1 Laborkriterium

+ 1 Major oder 2 Minor klinisches Kriterium)

- Patient:

Neutropenie ($< 500/\mu\text{l}$ $> 10\text{d}$ in den letzten 60 Tagen), invasive Mykose während der letzten Neutropenie, immunsuppressive Therapie in den letzten 30 Tagen, Zeichen oder Symptome einer GvHD
Prolongierte (> 3 Wochen) Korticosteroid-Therapie in den letzten 60 Tagen oder Hochdosis Stosstherapie während der letzten 2 Monate, AIDS; Ausgeprägte Mukositis (WHO Grad III - IV);
persistierendes Fieber für > 96 h unter Breitspektrum-Antibiose oder Hypothermie $< 36^\circ\text{C}$ bei weiteren patientenbezogenen Risikofaktoren (s.o.)

- Labor:

Candida: positive Blutkultur, wiederholter Nachweis von Candida spp. im Urin bei Hochrisikopatienten ohne Urin-Katheter, positive Mikroskopie oder Kultur aus primär sterilen Geweben

Aspergillus: positive Kultur aus BAL, Sputum oder NNH-Aspirat, positiver Aspergillus-Antigen Nachweis in ≥ 2 Serum-Proben, positive Mikroskopie oder Kultur aus primär sterilen Geweben

- Klinische Kriterien

Tiefer Respirationstrakt:

Major: CT: Rundinfiltrate mit angiotroper Lage, Halo-Zeichen, „crescent-sign“, keilförmige Lungeninfarkte, Kavitationen

Minor: Pneumonie, Thorax-Schmerz, Hämoptysen etc.

ZNS-Infektion:

Major: radiologische Hinweise auf ZNS Beteiligung: Mastoiditis oder andere parameningeale Herde, extradurales Empyem, intraparenchymatöse ZNS oder RM Herde

Minor: neurologische Herdzeichen, mentale Veränderungen, meningeale Reizungen etc.

Sonstiges: papulomatöse oder noduläre Hautveränderungen ohne andere erklärliche Ursache,

intraoculäre Veränderungen, die auf eine mykotische Chorioretinitis oder Endophthalmitis hinweisen

III Therapie (bei gesicherter oder präemptiver Indikation bei neutropenischen und nichtneutropenischen Patienten)

1. Oropharyngeale Candidose (Therapiedauer 7-14 Tage)

- 1) amphi-Moronal® (Amphotericin B) Suspension : 5 x 100 mg / d
- 2) Biofanal® (Nystatin) Suspension: 6 x 1 ml/d

bei Versagen, Unverträglichkeit oder schwerer Immundefizienz (z.B. HIV-Infektion im Stadium AIDS):

- 3) Fluconazol: 200 mg/d p.o./i.v. (p.o. meist effektiv und deutlich günstiger!)
- 4) Sempera liquid (Itraconazol): 200 mg/d p.o. (cave: keine Kapsel aufgrund sehr variabler Bioverfügbarkeit)

2. Oesophageale Candidose (Therapiedauer 14 Tage)

- 1) Fluconazol: 200 mg/d p.o./i.v. (cave: keine sichere Wirksamkeit bei einzelnen Candida-Spezies, Loading-Dosis: 400 mg am 1. Tag)
- 2) Sempera liquid : 200 mg/d p.o. (Loading-Dosis: 400 mg Tag 1-5)

Reserveoptionen bei Unverträglichkeit / Versagen:

- 3) Vfend (Voriconazol): 2 x 4 mg /kg KG/ d i.v. (Loading-Dosis: 2 x 6 mg /kg KG/ d i.v.); wenn orale Therapie möglich: Vfend-Kapseln 2 x 200 mg/ d, deutlich günstiger; oder Vfend Saft (auch sondengängig). Cave: intravenöse Therapie kontraindiziert bei Crea-Clearance <50 ml/min wegen Kumulation des Lösungsvermittlers Cyclodextrin.
- 4) Amphotericin B: 0,5-0,7 mg/kg KG / 24 h (cave: Nephrotoxizität)
- 5) Ambisome (liposomales Amphotericin B): 1-3 mg / kg KG / d (cave: Kosten)
- 6) Cancidas (Caspofungin): 50 mg /d (Loading-Dosis 70mg, >85 kgKG 70 mg; cave: Kosten; bei Leberinsuffizienz Child A/B Dosisreduktion auf 35 mg/d, bei Child C keine ausreichenden Daten)

**3. Systemische Candidose (nachgewiesen/ wahrscheinlich bei hohem Risiko, s. o.)
(Therapiedauer 2-4 Wochen)**

ZVK entfernen!

- 1) Fluconazol: 400 – 800 mg i.v. (Loading-Dosis: 1. Tag 800 mg)

Bei Unverträglichkeit / Versagen/ Nachweis von resistenten Spezies (s.o):

- 2) Amphotericin B: 0,7 – 1,0 mg / kg KG / 24 h (cave: Nephrotoxizität, NaCl-Preload 500-1000ml)

Bei Meningitis / Endokarditis:

Amphotericin B: 0,7 – 1,0 mg / kg KG / 24 h (cave: Nephrotoxizität, NaCl-Preload 500-1000ml)

Reserveoptionen bei Unverträglichkeit/Versagen von 1) und 2):

- 3) Vfend (Voriconazol): 2 x 4 mg /kg KG/ d i.v. (Loading-Dosis: 2 x 6 mg /kg KG/ d i.v.); sequentielle Therapie mit Vfend-Kapseln 2 x 200 mg/ d sobald möglich, oder Vfend Saft (auch sondengängig) deutlich günstiger; cave: intravenöse Therapie kontraindiziert bei Crea-Clearance < 50 ml/min
- 4) Ambisome (liposomales Amphotericin B): 1-3 mg / kg KG / d (cave: Kosten)
- 5) Cancidas (Caspofungin): 50 mg /d (Loading-Dosis 70mg, >85 kgKG 70 mg; cave: Kosten; bei Leberinsuffizienz Child A/B Dosisreduktion auf 35 mg/d)

4. Aspergillus – Infektionen (nachgewiesen/ wahrscheinlich bei hohem Risiko, s. o.)

- 1) Vfend: 2 x 4 mg / kg KG/ d i.v. (Loading-Dosis: 2 x 6 mg / kg KG/ d i.v.; Sequential-Therapie mit Vfend-Kapseln oder Suspension 2 x 200-300 mg/ d sobald möglich, dann deutlich günstiger; i.v.-Therapie kontraindiziert bei Crea-Clearance <50 ml/min; Mittel der 1. Wahl bei cerebraler Beteiligung)
- 2) Amphotericin B: 1,0 – 1,5 mg / kg KG / 24 h (cave: Nephrotoxizität)

Reserveoptionen bei Unverträglichkeit/Versagen von 1) und 2)

- 3) Ambisome: 1-5 mg / kg KG / d (bei neutropenischem, Antibiotika-resistentem Fieber ohne pulmonales Infiltrat in HR-CT: 1 mg/ kg KG / d; cave: Kosten)
- 4) Cancidas: 50 mg / d (Loading-Dosis 70 mg; cave: Kosten)

Kryptokokken-Meningitis:

Amphotericin B: 0,7 – 1,0 mg/kg KG / 24 h (cave: Nephrotoxizität, NaCl-Preload 500-1000ml, oder AmBiosome 3 mg/ kg KG / d) + Flucytosin 150 mg / kg KG /d auf vier Dosen verteilt. (± Fluconazol 800 mg / Tag, Nutzen der zusätzlichen Azoltherapie umstritten, allerdings orale Anschlusstherapie mit Fluconazol für 8 Wochen gut belegt)

Mucormycose:

Amphotericin B: 1,0 – 1,5 mg / kg KG / 24h (cave: Nephrotoxizität)

IV Prophylaxe

- 1 Eine antimykotische Prophylaxe kann ausschließlich bei Patienten mit hohem Infektionsrisiko (Neutropenie < 500/ μ l > 10 Tage, hämatologische Grunderkrankungen, HIV-Infektion im Stadium AIDS mit häufigen Candidainfektionen, Z.n. Lungentransplantation) erwogen werden und sollte dann nach dem fachspezifischen Standard durchgeführt werden (z.B. KMT, Onkologie)**

Die Therapieempfehlungen sind unter Berücksichtigung folgender Leitlinien erstellt:

- Treatment of fungal infections in hematology and oncology
Guidelines of Infectious Diseases working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)
Ann Hematol (2003), 82 (Suppl. 2). S133-144
- Prophylaxis of invasive fungal infections in Patients with hematological malignancies and solid tumors
Guidelines of Infectious Diseases working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)
Ann Hematol (2003), 82 (Suppl. 2). S186-200
- Guidelines for Treatment of Candidiasis
IDSA Guidelines
CID 2004;38 161-189
- Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus
IDSA Guidelines
Stevens D.A. et al.
Clinical Infectious diseases 2000,30 :696-709

Weitere Literatur :

1. Mennink-Kersten M. A., Donnelly J.P., Verweij P.E.: Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. Lancet Inf Dis 2004; 4: 349-57
2. Cornely O.A., Böhme A., Buchheidt D. et al.: Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies and solid tumors. Ann Hematol 2003; 82: 186-200
3. Böhme A., Ruhnke M., Buchheidt D. et al.: Treatment of fungal infections in hematology and oncology. Ann Hematol 2003; 82: 133-40
4. Ascioglu S., Rex J.H., DePauw B. et al.: Defining opportunistic fungal infections in the immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantates: an international consensus. Clin Inf Dis 2002; 34: 7-14

5. Ruhnke M., Rousseau S., Graf. B.: Invasive Pilzinfektionen auf der Intensivstation.
Arzneimitteltherapie 2004; 22: 360-70

Diese Leitlinie wurde von einer Arbeitsgruppe der AMK des UKSH erstellt unter Mitarbeit von B. Bewig, K. Dalhoff, C. Dodt, U. Günther, P. Kujath, C. Lensing, J. Marxsen, S. Schubert und H.G. Strobel. Bei Verdacht auf seltenere Pilzspezies oder besondere klinische Probleme wird um Rücksprache gebeten mit:

Campus Kiel:

Prof. Fickenscher (Mikrobiologie, Tel. 3300/01), Dr. Schubert (Mikrobiologie, Tel. 3302),
PD Dr. Bewig (Pneumologie/Infektiologie, 1278)

Campus Lübeck:

Prof. Solbach/ Dr. Lensing (Mikrobiologie, Tel. 2824), Prof. Peters 06-1411 (Hämatologie),
Prof. Dalhoff 06-1389/ Dr. Schaaf 06-1695/ (Pneumologie/Infektiologie), Prof. Dodt 06-1609
(Intensivmedizin)