



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Therapie der Candidose IV: Peritonitis, Pneumonie, Laryngitis

Christoph Lichtenstern

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

christoph.lichtenstern@med.uni-heidelberg.de

Erklärung zu Interessenkonflikten:

Vortragshonorare und Advisory Boards von Astellas Pharma, Gilead Pharma, MSD Sharp & Dohme, Pfizer Pharma

Peritonitis

6.6.5. Candida-Peritonitis¶

¶

→ Eine *Candida*-Peritonitis kann sich primär als Komplikation einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (spontane pilzliche Peritonitis) oder sekundär entweder als spontane Perforation von viszeralen Organen (z. B. Kolondivertikulitis, Appendizitis und Cholezystitis), Komplikation nach Anlage eines Katheters zur Peritonealdialyse (308;309) oder als postoperative Hohlorganperforationen (z. B. Anastomoseninsuffizienz) auftreten (310-314).¶

→ Die nosokomiale Peritonitis geht im Vergleich zur ambulant erworbenen Peritonitis mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine *Candida*-Peritonitis einher. Bei der postoperativen Peritonitis ist das Risiko für eine *Candida*-Peritonitis bei einem Fokus oberen Gastrointestinaltraktes höher als im unteren Gastrointestinaltrakt (Bassetti M et al).¶

Entscheidend für die erfolgreiche Therapie der sekundären Peritonitis ist die unverzügliche adäquate Sanierung des intraabdominellen Infektionsherdes (Bassetti M et al). Für den Nachweis der *Candida*-Peritonitis ist eine Gewebebiopsie wünschenswert. Der Nachweis von *Candida*-Arten in steril gewonnenen Peritonealproben /-biopsien bei einem Patienten mit sekundärer Peritonitis sollte bis zum Beweis des Gegenteils als Zeichen für eine *Candida*-Peritonitis angesehen werden und entsprechend systemisch antimykotisch behandelt werden (315). Gleichzeitig ist zu erwähnen, dass bei der sekundären Peritonitis unter Antibiotikatherapie nicht selten eine konsekutive *Candida*-Kontamination oder -Kolonisation in abdominalen Wunden oder von Drainagenflüssigkeiten nachgewiesen werden kann, die keiner antimykotischen Behandlung bedarf (Lichtenstern C et al, Montravers P).¶

Einige Studien deuten darauf hin, dass klinische Risikofaktoren alleine nicht gut geeignet sind in einer mutmaßlich polymikrobiellen Peritonitis, die Patienten zu identifizieren, die von einer frühen empirischen antimykotischen Therapie profitieren (Knitsch W et al, Ostrosky-Zeichner L et al, Timsit JF et al). Eine empirische antimykotische Therapie kann bei einem kritisch kranken Patienten mit nosokomialer Peritonitis und besonderer Risikokonstellation (rekurrente gastrointestinale Perforationen, Perforationen, die nicht innerhalb von 24 Stunden kontrolliert werden, Anastomoseninsuffizienz des oberen Gastrointestinaltraktes, Komplikationen nach bariatrischer Chirurgie) erwogen werden (Bassetti et al).¶

→ Die Auswahl des Antimykotikums zur spezifischen Therapie der *Candida*-Peritonitis unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der Auswahl zur Behandlung der Candidämie. Mittel der ersten Wahl sind die Echinocandine Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin oder das

Azol-Fluconazol, sofern die nachgewiesene *Candida*-Art sensibel ist. Das Breitspektrum-Azol Voriconazol stellt genauso wie Liposomales Amphotericin B alternative Therapieoptionen dar. Aufgrund ihrer breiten Wirksamkeit eignen sich in erster Linie die Echinocandine für die Therapie eines instabilen kritisch Kranken mit *Candida*-Peritonitis.¶

→ Die systemische Therapie der *Candida*-Peritonitis sollte mindestens 2 Wochen ab erfolgreicher chirurgischer Fokussanierung erfolgen. Bei unvollständiger Fokuskontrolle, tertiärer *Candida*-Peritonitis und schwieriger Sekundärheilung des Abdomens ist eine längere Therapiedauer zu erwägen.¶

Peritonitis

- Die **nosokomiale Peritonitis** geht im Vergleich zur ambulant erworbenen Peritonitis mit einer **höheren Wahrscheinlichkeit für eine *Candida*-Peritonitis** einher. Bei der **postoperativen Peritonitis** ist das Risiko für eine *Candida*-Peritonitis bei einem Fokus **oberen Gastrointestinaltraktes** höher als im unteren Gastrointestinaltrakt.

A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts

Intensive Care Med (2013) 39:2092–2106
DOI 10.1007/s00134-013-3109-3

Matteo Bassetti
Monia Marchetti
Arumaloke Chakrabarti
Sergio Colizza
Jose Garnacho-Montero

Table 2 Risk factors for intra-abdominal *Candida* infection

Risk factor	Notes	References
1. Specific		
Recurrent abdominal surgery	Laparoscopies included	[33]
GI tract perforations	Recurrent perforations and/or perforations untreated within 24 h ^a	[17]
Gastrointestinal anastomosis leakage	More severe if the leakage is in the upper GI tract ^b	[2, 3, 17, 31]
Multifocal colonization by <i>Candida</i> spp.		

Peritonitis

- Einige Studien deuten darauf hin, dass **klinische Risikofaktoren alleine nicht gut geeignet** sind in einer mutmaßlich polymikrobiellen Peritonitis, die **Patienten zu identifizieren**, die von einer **frühen empirischen antimykotischen Therapie** profitieren.

MSG-01: A randomized, double-blind, placebo controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by pre-emptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting

Ostrosky-Zeichner, CID February 18, 2014

- **Clinical Prediction Rule:**
 - (D.A) Beatmung + ZIK + Breitbandantibiotika
 - ≥ 1 Eingriffschritt
 - Parenchymal (Leber)
 - Nierenfunkt.
 - Operation (letzte 7 Tage)
 - Paracetamol
 - Immunosuppressivtherapie (≥ 1 Gabe) (letzte 7 Tage)
- **Aspergillusrisiko:**
 - Unterwegsinfektionen gegen Echinosporine
 - Bronchopneumonie (≥ 2 mal)
 - Sepsis
 - Aspirationspneumonie
 - chronische Organversagen
 - immunosuppressive Immunosuppressiva
 - Invasives Schwamm-Labormaterial
 - Schwammprothrombin
 - Herz-Kreisl.-Insuffizienz
 - Antimykotikatherapie in den letzten 10 Tagen

Population:
GI-Surgery ca. 10%
Pankreatitis ca. 5%

Variable	Prophylaxis/ITT Population		P Value
	Caspofungin (n = 102)	Placebo (n = 86)	
Incidence of proven or probable IC by DRC, %	9.8	16.7	.16
Incidence of proven IC by DRC, %	1.0	4.8	.11
Rate of anti-fungals within 7 d EOT, %	13.7	37.8	.06
All-cause mortality within 7 d EOT, %	16.7	14.3	.78

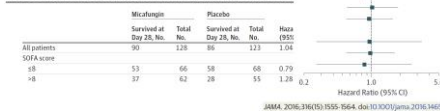
Abbreviations: DRC, data review committee; EOT, end of therapy; IC, invasive candidiasis; ITT, modified intent-to-treat.

Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure
The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial

Jean-François Timsit, MD, PhD; Elie Azoulay, MD, PhD; Corine Schwob, MD, PhD; Pierre Emmanuel Charlet, MD, PhD; Jean-Louis Trouillet, MD, PhD; Jean-François Meunier, MD, PhD; Jean-Louis Garbino, MD, PhD; Jean-Louis Garbino, MD, PhD; Jean-Louis Garbino, MD, PhD; Jean-Louis Garbino, MD, PhD

No. (%)	No. (%)		P Value†
	All Patients (N = 212)	Micafungin (n = 105)	
No. of invasive fungal infections from inclusion to day 28†			
≥1	27 (11)	12 (9)	.15 (12)
2	3 (1)	0	3 (3)

Figure 3. Comparison of Survival at Day 28 in the Modified Intent-to-Treat Population

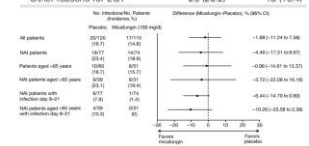


A Randomized, Placebo-controlled Trial of Preemptive Antifungal Therapy for the Prevention of Invasive Candidiasis Following Gastrointestinal Surgery for Intra-abdominal Infections

CID 2015

• **Reason for EOT**

Reason for EOT	Placebo (n = 124)	Micafungin (n = 117)*
IDRB-confirmed IC	11 (8.9)	13 (11.1)
No IDRB-confirmed IC	113 (91.1)	104 (88.9)
Sufficient improvement	78 (62.9)	75 (64.1)
Alternative antifungal therapy	8 (6.5)	5 (4.3)
Death	1 (0.8)	5 (4.3)
Other reasons for EOT*	25 (20.2)	18 (15.4)



Peritonitis

- Die Auswahl des Antimykotikums zur spezifischen Therapie der *Candida*-Peritonitis unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der Auswahl zur Behandlung der Candidämie.

Mittel der ersten Wahl sind die **Echinocandine Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin oder das Azol Fluconazol**, sofern die nachgewiesene *Candida*-Art sensibel ist.

Das Breitspektrum-Azol **Voriconazol** stellt genauso wie **Liposomales Amphotericin B** alternative Therapieoptionen dar.

Aufgrund ihrer breiten Wirksamkeit eignen sich in erster Linie die **Echinocandine** für die Therapie eines **instabilen kritisch Kranken mit *Candida*-Peritonitis**.

Pneumonie - keine wesentliche Änderung

6.6.4.: *Candida*-Pneumonie und *Candida*-Laryngitis¶

¶

→ Schwere Erkrankungen bzw. der Aufenthalt auf einer Intensivstation gehen häufig mit dem Nachweis von *Candida* in respiratorischen Sekreten einher (Terraneo S et al., Lichtenstem C et al., Krause R et al.) und der Nachweis einer *Candida*-Kolonisation im respiratorischen System korreliert mit dem Auftreten verschiedener bakterieller Pneumonien (Azoulay E et al., Tan X et al.). Der Nachweis von *Candida* in tiefen respiratorischen Sekreten spiegelt dabei aber eher eine in schwer erkrankten Patienten schnell auftretende Dysbiose wider, als dass dies mit einer invasiven Candidose assoziiert ist. Die klinisch eindeutige *Candida*-Pneumonie ist eine Rarität. Bislang ist die *Candida*-Pneumonie fast ausschließlich bei Patienten mit Tumorerkrankungen beobachtet worden (302-305). Aufgrund der möglichen tracheobronchialen Kolonisation bzw. einer oropharyngealen Kontamination respiratorischer Proben einschließlich einer BAL, ist zur Diagnosesicherung der *Candida*-Pneumonie eine Biopsie zu fordern (300;301). In einer Autopsiestudie in einer unselektierten Population von Intensivpatienten mit und ohne Zeichen einer Pneumonie konnte auch im Fall eines Nachweises von *Candida* in der BAL keinerlei invasives Pilzwachstum in der Lunge nachgewiesen werden (128). Der Nachweis von *Candida*-Spezies in der BAL ist keine Indikation für eine systemische oder inhalative antimykotische Therapie. In einer prospektiven placebo-kontrollierten Pilotstudie an Intensivpatienten (einschließlich solcher mit malignen Erkrankungen oder Neutropenie) mit klinisch vermuteter Ventilator-assoziiertes Pneumonie und dem Nachweis von *Candida* aus respiratorischen Sekreten hatte eine antimykotische Therapie keinen Einfluss auf die inflammatorische Antwort, die Morbidität oder die Sterblichkeit der Patienten (Albert M et al.). Auch eine retrospektive Untersuchung von Intensivpatienten mit Pneumonie und *Candida*-Nachweis in der Lunge kam zu dem Schluss, dass eine durchgeführte antimykotische Therapie keinen Vorteil für die Morbidität und Sterblichkeit erbrachte (Griffin M et al.,¶

→ In Ermangelung separater Studiendaten entspricht die Therapie der histologisch nachgewiesenen *Candida*-Pneumonie, denen bei Candidämie und akuter disseminierter Candidose. Bei der medikamentösen Therapie von Pleuraempyemen mit *Candida*-Nachweis sollte berücksichtigt werden, dass – basierend auf wenigen Fallberichten – liposomales Amphotericin B und Echinocandine (einige Daten liegen für Anidulafungin und Micafungin vor) offenbar nur niedrige Konzentrationen in der Pleuraflüssigkeit aufweisen. (Felton T et al.). Zusätzlich ist eine erfolgreiche interventionelle oder operative Therapie anzustreben.¶

→ Zur Therapie der (seltenen) *Candida*-Laryngitis bzw. Epiglottitis (306;307) gelten neben der ggf. notwendigen Sicherung des Nachweises von Erregern im Gewebe die systemischen Therapieoptionen wie bei den oben genannten Candidosen.¶

Pneumonie - Keine wesentliche Änderung

- Schwere Erkrankungen bzw. der Aufenthalt auf einer Intensivstation gehen häufig mit dem Nachweis von *Candida* in respiratorischen Sekreten einher und der Nachweis einer *Candida* Kolonisation im respiratorischen System korreliert mit dem Auftreten verschiedener bakterieller Pneumonien .



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de>
christoph.lichtenstern@med.uni-heidelberg.de