

AWMF-Register Nr. 082/005

S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von Candida Infektionen

Fertigstellung: Dezember 2010

Erste Überarbeitung: Juli 2016

Zweite, aktuelle Überarbeitung: Juli 2020

© Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMykG) und

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen:

Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft

(DMykG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

ICD 10: B37.-

Autoren:

Andreas H. Groll ^{1*}, Dieter Buchheidt ², Werner Heinz ³, Romuald Bellmann ⁴, Oliver Cornely ⁵, Rainer Höhl ⁶, Martin Hönigl ⁷, Stefan Kluge ⁸, Oliver Kurzai ⁹, Cornelia Lass-Flörl ¹⁰, Thomas Lehrnbecher ¹¹, Christoph Lichtenstern ¹², Werner Mendling ¹³, Peter-Michael Rath ¹⁴, Volker Rickerts ¹⁵, Stefan Schwartz ¹⁶, Birgit Willinger ¹⁷ und Markus Ruhnke ¹⁸

1. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland
2. Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Mannheim der Universität Heidelberg
3. Hämatologie/Onkologie, Klinikum Weiden, Kliniken Nordoberpfalz AG
4. AG Klinische Pharmakokinetik, Gemeinsame Einrichtung Internistische Notfall- und Intensivmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich
5. Department I for Internal Medicine, ZKS Köln (BMBF 01KN0706), and CECAD, University of Cologne, Germany
6. Universitätsinstitut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Klinikum Nürnberg

7. AntiViral Research Center (AVRC), University of California, San Diego, USA
8. Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
9. National Reference Center for Invasive Fungal Infections NRZMyk, Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology – Hans-Knoell-Institute, Jena and Institute for Hygiene and Microbiology, University of Würzburg, Germany
10. Division of Hygiene and Medical Microbiology, CD-Laboratory for Invasive Fungal Infections, Medical University of Innsbruck, Austria
11. Pediatric Hematology and Oncology, Hospital for Children and Adolescents, University Hospital, Goethe Universität, Frankfurt, Germany
12. Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany
13. Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe, Wuppertal, Germany
14. Institut f. med. Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen
15. Robert-Koch-Institut Berlin, Fachgruppe 16, Konsiliarlabor für Kryptokokkose und seltene Systemmykosen, Berlin Deutschland
16. Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin, Berlin Deutschland
17. Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Austria
18. Klinik Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Helios Klinikum Aue, Deutschland

*** Korrespondierender Autor:**

Prof. Dr.med. Andreas H. Groll,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
Tel. +49 (0)251 83 47742
Fax +49 (0)251 83 47828
E-Mail: grollan@ukmuenster.de

Schlüsselwörter:

Candidose, Candidiasis, Diagnose, Therapie, Leitlinien

Englischer Titel der Leitlinie:

Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy.

Key words:

Candidosis, candidiasis, diagnosis, treatment, guidelines

Leitlinienreport

1. Geltungsbereich und Zweck

- **Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas**

Candida-Infektionen sind eine bedeutende Ursache für Morbidität und Mortalität insbesondere bei Patienten mit Abwehrschwäche und solchen unter intensivmedizinischer Behandlung. Neue diagnostische Verfahren, neue Antimykotika und in jüngerer Vergangenheit abgeschlossene Therapiestudien haben eine systematische Evaluation und Neubewertung der klinischen Daten und Empfehlungen für die klinische Praxis erforderlich gemacht

- **Zielorientierung der Leitlinie**

Ziel der Leitlinie ist die Erarbeitung und Umsetzung evidenzbasierter Diagnostik und Therapie bei Patienten mit invasiven und mukokutanen *Candida*-Infektionen.

- **Patientenzielgruppe**

Hospitalisierte erwachsene und pädiatrische Patienten mit oder ohne Abwehrschwäche bzw. intensivmedizinischer Behandlung (invasive und mukokutane Infektionen); ansonsten gesunde Patienten (mukokutane Infektionen)

- **Versorgungsbereich**

Überwiegend stationäre Patienten in einer spezialisierten Versorgungsform für die Bereiche Früherkennung, Diagnostik und Therapie

- **Anwenderzielgruppe/Adressaten**

Spezialisierte überwiegend fachärztliche Versorgung, überwiegend im stationären Bereich

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

- **Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen**

Mitglieder der Leitliniengruppe umfassen Erwachsenenmediziner und Kinderärzte aus den Bereichen von Innerer Medizin, Hämatologie und Onkologie, Transplantation, Intensivmedizin und Chirurgie sowie im diagnostischen Bereich tätige Mikrobiologen und sind damit repräsentativ für die Anwenderzielgruppe der Leitlinie

- **Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten**

Die Beteiligung von Patienten an der mit Diagnose und ausschließlich medizinischer Therapie befassten Leitlinie wurde nach eingehender Prüfung als inhaltlich nicht notwendig erachtet

3. Methodologische Exaktheit

- **Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)**

Bei dem vorgelegten Leitlinienprojekt handelt es sich um eine S1-Leitlinie mit systematischer Recherche, Auswahl und Bewertung der Datenlage zu den als relevant identifizierten klinischen Fragestellungen.

- **Formulierung von Schlüsselfragen**

Schlüsselfragen wurden vor Erstellung der Leitlinie für den Bereich der Therapie formuliert und beinhalten die Definition klinisch relevanter klinisch-therapeutischer Situationen und die aufgrund von Recherche und Bewertung empfohlene Erstlinientherapie sowie mögliche Alternativen (klinische Situation – evidenzbasierte Empfehlung zur Erstlinientherapie – evidenzbasierte Empfehlung zu therapeutischen Alternativen).

- **Verwendung existierender Leitlinien zum Thema**

Die Recherche gleichartiger Leitlinien ergab zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung die Existenz zweier relevanter internationaler Leitlinien (Empfehlungen der Infectious Disease Society of America (IDSA); Empfehlungen der European Confederation of Medical Mycology/European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECMM/ESCMID)); diese wurde in der Evaluation und Diskussion der Evidenz aufgrund der eigenen systematischen Literaturrecherche berücksichtigt. Eine direkte Übernahme einzelner Empfehlungen in die vorgelegte Leitlinie ergab sich aus diesem Prozess nicht, auch wenn sich einzelne Empfehlungen aufgrund der Methodik und gleichartiger Datenlage zum Zeitpunkt der Bewertung entsprechen können.

- **Systematische Literaturrecherche**

Für die Literaturrecherche dieser Überarbeitung herangezogen wurden folgende Quellen: MEDLINE (ab 01.01.2015 bis 31.01.2019) und Abstracts relevanter Kongresse (IDSA Meeting; ESCMID Meeting; ASH Meeting; ASCO Meeting) der Jahre 2017 bis 2018. Suchbegriffe beinhalteten: Candidiasis bzw. Candida jeweils kombiniert mit den Schlüsselwörtern der als relevant identifizierten klinischen Fragestellungen (z.B. Behandlung der Candida-Endokarditis: Candida– endocarditis – treatment). Um die Aktualität der Leitlinie zu verstetigen, ist eine Überarbeitung innerhalb der nächsten 48 Monate nach Publikation vorgesehen.

- **Auswahl der Evidenz**

Nicht zutreffend

- **Bewertung der Evidenz**

Nicht zutreffend

- **Erstellung von Evidenztabelle**

Nicht zutreffend

4. Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

- **Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes**

Abwägungen von Nutzen und Nebenwirkungen sind entscheidende Aspekte in der Bewertung der Datenlage und finden, wo zutreffend, ihren Niederschlag in der Empfehlung. Wo zutreffend, sind diese Bewertungen im Text kommentiert.

- **Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden**

Für die Bearbeitung der Schlüsselfragen wurden innerhalb der Leitliniengruppe im Oktober 2018 Arbeitsgruppen von zwei bis vier Personen gebildet. Der Austausch dieser Arbeitsgruppen mit der Leitliniengruppe erfolgte per Email und in Form eines formalen Arbeitstreffens in Frankfurt am Main am 28.02.2019 mit Review und Diskussion der Empfehlungen zu den als relevant identifizierten klinischen Fragestellungen. Nach Abschluss der Arbeit der Leitliniengruppe und Erstellung der Leitlinie in Textform erfolgten ab Januar 2020 mehrere weitere interne Reviews und konsensuelle Revisions. Aufgrund der Vielzahl der Autoren aus verschiedenen medizinischen Bereichen wurde auf ein externes Begutachtungsverfahren durch weitere Mitglieder der beiden Fachgesellschaften verzichtet und die finale Version der so überarbeiteten Leitlinie im Juni 2020 den Vorständen beider Fachgesellschaften vorgelegt und im Juli 2020 in unveränderter Form zur Publikation freigegeben.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

- **Pilottestung**

Nicht zutreffend bzw. nicht durchgeführt

- **Externe Begutachtung**

Aufgrund der Vielzahl der Autoren aus verschiedenen medizinischen Bereichen wurde auf ein externes Begutachtungsverfahren durch weitere Mitglieder der beiden Fachgesellschaften verzichtet.

- **Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen**

Die Leitlinie wurde in der vorliegenden Form von den Vorständen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) im Juli 2020 verabschiedet

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

○ Finanzierung der Leitlinie

Die Finanzierung der Erstellung der Leitlinie erfolgte ausschließlich mit direkten Mitteln der verantwortlichen Fachgesellschaften DMYKG und PEG und beschränkte sich auf Kosten für Raummiete und Reisekostenerstattung.

○ Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Interessenerklärungen der Autoren sind in der mitgeltenden tabellarischen Zusammenstellung zusammengefasst. Alle Autoren haben im Rahmen der elektronischen Eingabe die Richtigkeit ihrer Angaben bestätigt. Die Interessenerklärungen wurden vom Leitlinienbeauftragten der PEG (AHG) nach Diskussion in der Leitlinienkonferenz und unter den Koordinatoren hinsichtlich thematischem Bezug und geringer, moderater und hoher Relevanz bewertet. Bei drei der 18 Teilnehmer wurde ein moderates (2) bzw. hohes (1) Potential für thematische Interessenskonflikte konstatiert; diese Teilnehmer nahmen nicht am Konsensustreffen und Entscheidungen zu Empfehlungen zu diagnostischen und therapeutischen Interventionen teil sondern hatten beratende Funktionen im Stadium der Manuskripterstellung. Bei den übrigen 15 Teilnehmern wurde ein Potential für Interessenskonflikte von geringer Relevanz konstatiert.

Insgesamt bestehen unter Berücksichtigung der Zahl von 18 Teilnehmern der Leitlinie geringe thematische Interessenkonflikte, die aufgrund der Expertise der individuellen Teilnehmer als unvermeidbar einzustufen ist und die in dieser Leitlinie auch nicht in einer Einschränkung von Leitungsfunktionen resultiert hat. Durch gemeinsame Aufarbeitung der Literatur, die strukturierte Konsensusfindung und die hohe Zahl an Teilnehmern und ihre multidisziplinäre und multiinstitutionelle Verteilung ist davon auszugehen, dass bestehende thematische Interessenskonflikte einzelner Personen einen geringen Einfluss auf die Empfehlungen der Leitlinie hatten.

6. Verbreitung und Implementierung

○ Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Einstellung der Leitlinie auf der Homepage der AWMF

○ Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Publikation der Empfehlungen (nicht des Gesamttextes) in deutscher und englischer

Sprache in Fachjournalen (GMS Infectious Diseases; Mycoses) und Vorstellung der Leitlinie auf Fachkongressen (DMYKG Jahrestagung; PEG Jahrestagung; Kongress für Infektions- und Tropenmedizin KIT) vorgesehen.

- **Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen**
Mögliche organisatorische und/oder finanzielle Barrieren werden nicht gesehen.
- **Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren**
Analyse der Umsetzung der Empfehlungen durch nationale multizentrische Untersuchung im Planungsstadium

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

- **Datum der ersten Fertigstellung:**
20.12.2010
- **Datum der ersten inhaltlichen Prüfung und Überarbeitung:**
08.07.2016
- **Aktueller Status:**
Gültig bis 30.06.2019
- **Datum der aktuellen, zweiten inhaltlichen Prüfung und Überarbeitung:**
Eingeleitet am 11.10.2018
Fertiggestellt am 10.07.2020

Inhaltsverzeichnis

- 1. Ätiologie**
- 2. Pathogenese und Risikofaktoren**
- 3. Epidemiologie**
- 4. Klinik**
- 5. Diagnose**
 - 5.1. Mikrobiologie
 - 5.2. Gewebeuntersuchungen
 - 5.3. Bildgebung
- 6. Therapie (einschliesslich Tabellen)**
 - 6.1. Candidämie
 - 6.2. Candidämie bei Granulozytopenie
 - 6.3. Akute disseminierte Candidose
 - 6.4. Katheter Management
 - 6.5. Pädiatrische Patienten
 - 6.6. Organinfektionen
 - 6.6.1. ZNS
 - 6.6.2. Endophthalmitis / Chorioretinitis
 - 6.6.3. Endokarditis
 - 6.6.4. Pneumonie / Laryngitis
 - 6.6.5. Peritonitis
 - 6.6.6. Osteomyelitis / Arthritis
 - 6.6.7. Chronisch dissem. Candidose
 - 6.7. Mukokutane Infektionen
 - 6.7.1. Oropharyngeale / Ösophagitis
 - 6.7.2. Vulvovaginale Candidose
 - 6.7.3. Candidurie
 - 6.7.4. Haut und Nägel
 - 6.7.5. Chronisch mukokutane Candidose
- 7. Tabellen und Abbildungen**
- 8. Literaturverzeichnis**

Einleitung

Pilzinfektionen durch *Candida* Spezies sind eine wichtige Ursache von Morbidität und Letalität abwehrgeschwächter und hospitalisierter Patienten. Die Epidemiologie von Candidosen ist durch das Auftreten einer neuen, multiresistenten *Candida* spp. in Bewegung gekommen, hängt aber erheblich von lokalen Bedingungen ab. Die diagnostischen Möglichkeiten werden zunehmend um nicht-kulturelle Techniken erweitert, wohingegen die Therapieoptionen mit den zur Verfügung stehenden Antimykotika sich in den letzten fünf Jahren nur wenig verändert haben. Mit der Zulassung von Isavuconazol ist zwar ein neues, hochpotentes Antimykotikum verfügbar, es stellt aber die einzige Neuzulassung seit der letzten Überarbeitung dieser Leitlinie dar. Andererseits gab es im Bereich der nicht-kulturellen Diagnostik und molekularen Typisierung Fortschritte, so dass es notwendig erscheint, eine kritische Bestandsaufnahme der aktuellen Daten zu Ätiologie, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von Pilzinfektionen durch *Candida*-Arten vorzunehmen.

Das vorliegende Dokument enthält die gemeinsamen Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) zu Diagnose und Behandlung invasiver und oberflächlicher Candidosen. Sie wurden von einer gemeinsamen Arbeitsgruppe aus Experten der DMyKG und der Sektion Antimykotische Chemotherapie der PEG unter Federführung der Vorsitzenden in einem iterativen Prozess erstellt und basieren auf publizierten klinischen Studien, Fallserien und Expertenbeurteilung in Anlehnung an die bei der Erstellung gültigen Bewertungs-Kriterien der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (1-3).

1. Ätiologie

Hefepilze der Gattung (Genus) *Candida* kommen regelhaft als Kommensale auf Haut und Schleimhäuten vor und sind speziesabhängig ubiquitär in der belebten und unbelebten Natur nachweisbar. Von den mehr als 150 bekannten *Candida*-Arten (Spezies) tritt nur eine begrenzte Anzahl als regelmäßige Infektionserreger beim Menschen auf. *Candida albicans* ist unverändert der wichtigste Erreger sowohl bei oberflächlichen Candidosen als auch bei invasiven (oder systemischen) Candidosen. Je nach lokaler Epidemiologie werden Non-*albicans*-*Candida*-Arten unterschiedlich häufig nachgewiesen. Diese beinhalten vor allem *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida kefyr*,

sowie eher selten *Candida guilliermondii*, *Candida dubliniensis*, *Candida sake*, *Candida rugosa*, *Candida stellatoidea*, *Candida famata*, *Candida norvegensis*, *Candida inconspicua*, *Candida kefyr*, *Candida pelliculosa*, *Candida lipolytica*, *Candida pulcherrima*, *Candida intermedia*, *Candida curvata*, *Candida fermentati*, *Candida viswanathii*, *Candida zeylanoides*, aber auch immer wieder neu auftretende Arten wie beispielsweise *Candida auris*, die sich durch eine Resistenz gegenüber den verfügbaren Antimykotika auszeichnet und Kliniker vor neue Herausforderungen stellt (4-7).

2. Pathogenese und Risikofaktoren

Das Spektrum der durch *Candida* spp. hervorgerufenen Erkrankungen umfasst oberflächliche und invasive Infektionen.

Candidosen der Schleimhäute sind mit Störungen der spezifischen zellulären Immunität assoziiert, wie sie bei seltenen primären Immundefekten (8), bei Depletion CD4-positiver T-Lymphozyten im Rahmen von HIV-Erkrankungen oder nach Stammzelltransplantation, durch eine Behandlung mit Glucocorticosteroiden bzw. einzelne antineoplastische Substanzen (z.B. Fludarabin), bei chronischer „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD) oder bei lokaler Strahlentherapie anzutreffen sind (9-11). Ebenfalls prädisponierend sind Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, eine antibakterielle Therapie oder lokale Störung der normalen Schleimhautphysiologie wie z.B. das Tragen einer Zahnprothese (12-14).

Invasive Infektionen entstehen überwiegend als endogene Infektion bei bestehender Kolonisation von Haut bzw. Schleimhäuten (15). Eintrittspforten sind Oropharynx bzw. der Gastrointestinaltrakt; eine Kolonisation durch *Candida* spp. des unteren Respirationstraktes stellt in der Regel keinen Risikofaktor für eine invasive Candidose dar (16). Alternativ treten Erkrankungen durch eine exogene Infektion z. B. über zentralvenöse Katheter auf, die sowohl primär von außen als auch sekundär über den Blutstrom kolonisiert sein können. Nosokomiale Infektionsquellen sind vor allem die Hände des medizinischen Personals (12;17-19). Neben der Ausbildung eines Sepsis-Syndroms kann die hämatogene Dissemination des Erregers in Mikroabszessen bzw. areaktiven Gewebnekrosen vor allem in Haut, Nieren, Myokard, Leber, Milz, Lungen, Knochen, Augen und ZNS und dem Organbefall entsprechenden Funktionsausfällen resultieren (20-22). Ein wichtiger Risikofaktor für disseminierte Infektionen ist die persistierende Candidämie, insbesondere bei immunsupprimierten Kindern

(23). Chronisch verlaufende Infektionen können entweder durch Mikroabszesse oder eine granulomatöse Gewebsreaktion, mit z.T. ausgeprägten Verkalkungen und oft nur rudimentären vitalen Pilzelementen, gekennzeichnet sein, wobei die Gewebsreaktion vom jeweiligen Organ (Leber, Milz, Niere, Lunge, ZNS) abhängig ist (24-26).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von invasiven Candidosen werden gezählt: Der langdauernde Einsatz von Breitspektrumantibiotika, die systemische Gabe von Glukokortikosteroiden, die Anlage zentralvenöser Katheter, eine parenterale Ernährung, eine Kolonisation von mehr als einer Schleimhautregion mit *Candida* spp., komplizierte abdominalchirurgische Eingriffe (in der Regel nach Hohlorganperforation), eine protahierte Granulozytopenie, ein akutes Nierenversagen oder eine chronische Dialyse, sowie bei kritisch kranken Neugeborenen ein niedriges Gestationsalter mit einem Geburtsgewicht ≤ 1000 g (27-34). (s. Tabelle 1)

Invasive Candidosen sind immer als lebensbedrohliche Erkrankungen einzuordnen. Aus den frühen 80er Jahren sind Letalitätsraten von über 70% dokumentiert (35;36). In Studien aus den letzten Jahrzehnten liegt die erregerbezogene Letalität behandelter invasiver Candidosen ohne Berücksichtigung des Lebensalters unverändert zwischen 15 und 50% (37-44). Aktuelle Daten einer prospektiven Kohortenstudie (2006-2015) auf 937 deutschen Intensivstationen zeigen, dass *Candida albicans* und Non-*Candida-albicans*-Erreger zu den vier Erregergruppen (zusammen mit *S. maltophilia* und *Pseudomonas aeruginosa*) mit der höchsten erregerspezifischen Letalität auf Intensivstationen gehören (45).

Faktoren, die mit einer hohen Letalität assoziiert sind, umfassen u.a.: die persistierende Candidämie, hoher APACHE-II Score, eine persistierende Granulozytopenie bzw. hämatologische Neoplasie und ein verzögerter Beginn einer adäquaten systemischen antimykotischen Therapie (46) (s. Tabelle 2).

3. Epidemiologie

Aktuelle Daten zur Epidemiologie der oralen und ösophagealen Candidose innerhalb der letzten fünf bis zehn Jahre aus der westlichen Hemisphäre sind limitiert. Bei HIV-seropositiven Patienten gehen die Angaben über die Häufigkeit der oralen Candidose weit auseinander und schwanken zwischen 6 und 93% (47). Hier hat sich das Auftreten der oralen wie auch der ösophagealen Candidose seit frühzeitigerer Diagnose der HIV Infektion und

Einführung der sofortigen (i.e. unabhängig von der CD-4+ Zellzahl) antiretroviralen Therapie (ART) deutlich verringert (48-50). Die Häufigkeit der oropharyngealen Candidose bei krebserkrankten bzw. allogenen transplantierten Patienten ohne antimykotische Prophylaxe liegt bei 25 - 35% (51-53). Der auslösende Erreger ist in den allermeisten Fällen *Candida albicans*, aber insbesondere bei HIV-infizierten Personen können häufig auch Mischinfektionen mit mehreren Erregern nachgewiesen werden (z.B. zusätzlich *C. glabrata* oder *C. dubliniensis*) (54-56).

Auch bei Nachweis von *Candida* in Blutkulturen (Candidämie), welche praktisch ausschliesslich im Krankenhaus als nosokomiale Infektion akquiriert wird (57), ist *Candida albicans* (45-65%) der am häufigsten nachgewiesene Erreger, gefolgt von *Candida glabrata* (15-30%), *Candida tropicalis* (10-30%), *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae* oder *Candida guilliermondii*. Andere Nicht- *albicans* *Candida*-Arten wie *Candida dubliniensis*, *Candida rugosa*, *Candida stellatoidea*, *Candida famata*, *Candida norvegensis* oder *Candida kefyr* wurden bisher nur kasuistisch berichtet (58;59). Die relative Erregerhäufigkeit ist allerdings bei einzelnen Risikogruppen unterschiedlich und schwankt auch zwischen einzelnen Kliniken und geographischen Regionen; obwohl global über alle Risikogruppen betrachtet *C. albicans* nach wie vor der wichtigste Erreger ist, wird in einigen Kliniken ein zunehmender Erregerwechsel hin zu Nicht- *albicans*-*Candida*-Arten beobachtet (60;61). Insbesondere bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien ist deutlich häufiger mit Nicht-*Candida-albicans*-Erregern (z.B. *C. glabrata*, *C. tropicalis*) zu rechnen als bei Patienten mit soliden Tumoren oder auf einer chirurgischen Intensivstation (41;60;62). *C. parapsilosis* wird häufiger bei pädiatrischen Patienten nachgewiesen (hier vor allem ZVK-assoziiert), während *C. glabrata* häufiger bei älteren Menschen gefunden wird (60;63-66). Ferner wurden eine Vortherapie mit Fluconazol, die Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika und eine schwere Grunderkrankung als Faktoren erkannt, welche die Selektion von Nicht-*Candida-albicans*-Erregern, vor allem *C. glabrata*, begünstigen (65). Resistenzen von *Candida spp.* gegenüber Fluconazol und gegenüber Caspofungin waren in einer jüngeren Multivariatenanalyse mit Exposition gegenüber Fluconazol bzw. Caspofungin assoziiert (67).

Die Angaben zur relativen Häufigkeit der Candidämie schwanken je nach Land und Klinik bzw. sogar nach Abteilung zwischen 5 und 15% der positiven Blutkulturen (68). Nosokomiale Fungämien durch *Candida spp.* wurden in einer Häufigkeit von 5-10 pro 10.000 Aufnahmen bzw. 4,8 Candidämien pro 10.000 Kathetertagen (ZVK) in Akutkrankenhäusern in den USA beobachtet (69). Von europäischen Intensivstationen wurde eine Häufigkeit von 9 Candidämien pro 1000 Aufnahmen von chirurgischen Patienten berichtet (58). Von deutschen

Intensivstationen wurden Häufigkeiten von 0,9 Candidämien pro 10.000 Kathetertagen erhoben (70). Die Häufigkeit nosokomialer Candidämien steigt mit fortgeschrittenem Lebensalter, ist aber am höchsten in der Neonatalmedizin (42;71;72). In einer grossen US-amerikanischen Erhebung betrug die Inzidenz der nosokomialen Candidämie bei Neugeborenen 15, bei der Gesamtheit aller pädiatrischen Patienten 4,7, und bei Erwachsenen 3,0 pro 10.000 Krankenhausaufnahmen (42;72). Eine europäische Kohortenstudie an 3147 Patienten, die auf einer Intensivstation mit einer Sepsis behandelt wurden, zeigte in 17% *Candida* spp. als mikrobielle Ursache (73;74). Im onkologischen Bereich liegt die Häufigkeit invasiver Candidosen bei Patienten mit akuten Leukämien, die verstorben und autopsiert wurden, zwischen 7 und 30% (75;76). Das Erkrankungsrisiko bei Patienten mit soliden Tumoren und nach intensiver Chemotherapie ist geringer und beträgt zwischen 0 und 5% (60;77-80).

In Europa existieren länderabhängig unterschiedliche epidemiologische Trends. Während in der Schweiz zwischen 1991 bis 2000 und 2004 bis 2009 sowohl Inzidenz und Spezies-Verteilung unverändert blieben, fand sich in den skandinavischen Ländern Dänemark, Finnland, Schweden und Norwegen ein auf die 90er Jahre beschränkter, teilweise deutlicher Anstieg bei der Inzidenz, allerdings ohne konsistenten Erregerwechsel (81-89). In der Slowakischen Republik und in Frankreich wurden im gleichen Zeitraum ein deutlicher Anstieg von Non-*Candida-albicans*-Erregern (von 0% auf 46%) und hier insbesondere von *C. glabrata* beobachtet (90;91). In Spanien und in Italien wird im Unterschied zu anderen Ländern *Candida parapsilosis* nach *C. albicans* als der zweithäufigste Erreger nachgewiesen (92;93). In Dänemark ist *C. glabrata* der zweithäufigste Erreger, und zwischen 2004 und 2011 wurde ein Anstieg seiner Häufigkeit auf zuletzt 28% nachgewiesen (94). Auch in einer englischen Studie war *C. glabrata* (16,2% vs. 64,7% *C. albicans*) der zweithäufigste Erreger, und war besonders bei chirurgischen Patienten nachzuweisen; *C. krusei* wurde insbesondere bei Patienten in der Hämatologie beobachtet (95). Die Erregerverteilung in Deutschland (*C. albicans* 58,5%, *C. glabrata* 19,1%, *C. parapsilosis* 8,0%, *C. tropicalis* 7,5%) scheint vergleichbar mit der in England oder Dänemark zu sein (96;97). *Candida auris* wurde zum ersten Mal in Japan beschrieben, zeigt oft eine Resistenz gegen eines oder mehrere der üblicherweise verwendeten Antimykotika (Fluconazol), wird häufig von Patient zu Patient übertragen und wurde als Erreger für Ausbrüche in Krankenhäusern beschrieben (98;99). In Deutschland ist *C. auris* bisher in Einzelfällen nachgewiesen worden, wobei es bei diesen ersten Fälle anscheinend um importierte Fälle von außerhalb Europas handelt (100).

Selten können Fungämien durch Nicht-*Candida*-Hefepilze (z. B. *Trichosporon spp.*, *Blastoschizomyces* bzw. *Geotrichum capitatum*, *Rhodotorula rubra* oder *Saccharomyces cerevisiae*) verursacht werden, die häufig erst durch weitere Differenzierung als Nicht-*Candida*-Hefepilze erkannt werden (101-104). Hierbei handelt es sich insbesondere um Erreger, die gegenüber diversen Antimykotika resistent sein können (105-107). Therapeutisch von Bedeutung sind darüber hinaus auch Mischinfektionen durch verschiedene Hefepilze (108;109).

4. Klinik

Nach *Bodey* können die Manifestationsformen invasiver Candidosen (bzw. Candidiasis) in folgende Unterformen klassifiziert werden (110):

- Isolierte Candidämie (katheter-assoziiert oder nicht);
- Akute disseminierte Candidose mit oder ohne nachweisbare Fungämie und disseminierten metastatischen Absiedelungen;
- Systemisch / invasive, auf ein einzelnes Organ beschränkte Infektion (z.B. Endokarditis, Meningoenzephalitis, Peritonitis u.a.)
- Chronisch-disseminierte Candidose bei Patienten mit akuten Leukämien (z.B. hepatolienale Candidose).

Diese Einteilung ist vor allen Dingen im anglo-amerikanischen Sprachraum etabliert, ohne dass dies im Einzelnen validiert wurde. Bis auf den Begriff der akuten disseminierten Candidose werden die Termini jedoch allgemein verwendet.

Oberflächliche Candidosen lassen sich unterteilen in Infektionen der Haut, der Hautanhangsgebilde und der Schleimhäute. Häufigste Manifestation neben der vulvovaginalen Candidose ist die oropharyngeale Candidose. Charakteristisch sind weiße, teils abstreifbare Beläge; die zugehörigen Läsionen sind schmerzhaft, verbunden mit Brennen, Geschmacksstörungen und Mundwinkelrhagaden („perlèche“) und können im Extremfall zu einer Behinderung der oralen Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme führen (111). Die orale Candidose ist bei Patienten mit HIV-Infektion eine Markererkrankung mit prognostischer Bedeutung, deren Auftreten auf einen fortgeschrittenen Immundefekt hinweist (112-115). Besonders hinzuweisen ist auf die erythematöse Form, die leicht übersehen werden kann und nicht wie die pseudomembranöse Form durch weißliche Beläge zu erkennen ist (112;116)

Eine oropharyngeale Candidose kann sich auf Larynx und Ösophagus ausbreiten. Eine *Candida*-Ösophagitis bzw. -Laryngitis kann aber auch ohne oropharygeale Beteiligung auftreten. Leitsymptome sind Odynophagie und retrosternale Schmerzen bzw. Stridor (12;117;118). Die Diagnose einer *Candida*-Ösophagitis wird in der Regel klinisch gestellt. Beweisen läßt sich die *Candida*-Ösophagitis nur mittels mikrobiologischer / endoskopischer Diagnostik. Bei Risikopatienten wird dies aber nicht regelhaft durchgeführt, sondern häufig eine präemptive Therapie eingeleitet, wobei dann spätestens bei fehlendem Ansprechen eine endoskopische und mikrobiologische Diagnostik erfolgen soll (119).

Infektionen von Haut- und Hautanhangsgebilden wie auch die Vulvovaginitis verlangen aufgrund der möglichen Differentialdiagnosen den direkten Erregernachweis aus betroffenem Material. Hier sei auf die Leitlinien der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft verwiesen (111;120;121).

Die Candidämie ist die häufigste Manifestation einer systemischen *Candida*-Infektion. Fieber ist das häufigste Symptom. Oft besteht eine Assoziation zu einem zentralen Venenkatheter. Die prognostische Bedeutung der Candidämie wird unterstrichen durch Verlaufsdaten einer Untersuchungen von 60 Episoden einer *Candida albicans* (n = 38) bzw. *non-albicans Candida*. (n = 22) Candidämie: 27% der Patienten entwickelten einen septischen Schock und weitere 8% eine schwere Sepsis; die Gesamtsterblichkeit betrug 42% (122).

Der Begriff der akuten disseminierten Candidose hat sich bisher nicht allgemein etabliert. Per definitionem handelt es sich um eine Erkrankungsentität des onkologischen Patienten und wird vorwiegend bei schwerer und prolongierter Granulozytopenie beobachtet. Es besteht ein klinisches Krankheitsbild mit einem septischen Syndrom, persistierender Candidämie, hämodynamischer Instabilität und zahlreichen kutanen und viszerale septische Metastasen das mit extrem hoher Letalität einhergeht (12;117;119;123). Die chronische disseminierte Candidose (u.a. hepatolienale Candidose) ist eine Erkrankungsentität des onkologischen Patienten und wird bei Patienten mit akuten Leukämien nach einer prothrahierten Granulozytopenie beobachtet. Klinisch präsentiert sie sich als Trias von persistierendem Fieber trotz Regeneration der Granulozyten, Leberdruckschmerz und erhöhter Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum mit konsekutivem bildgebendem Nachweis von Herdbefunden in Leber, Milz und seltener, Nieren und Lungen, aber in der Regel negativen Blutkulturen (25;119;124-127).

Andere Formen systemischer Candidosen, wie z.B. Meningoenzephalitis, Osteomyelitis, Endokarditis und Endophthalmitis und Peritonitis sind vergleichsweise selten. Die Symptome werden durch die anatomische Lokalisation und das Ausmaß der Läsionen bestimmt (12;117;118;123).

5. Diagnose

Die Diagnose einer systemischen Candidainfektion basiert auf der kulturellen Anzucht aus physiologisch sterilen Körperflüssigkeiten oder Gewebe, alternativ auf dem histo- oder zytopathologischen Nachweis im geschädigten Gewebe bzw. sterilen Materialien (128). Generell ist zu beachten, dass Candida-Arten als Kommensale auf Haut und Schleimhaut vorkommen. Zusätzlich stehen serologische und molekularbiologische Verfahren zur Verfügung, wobei letztere im Rahmen einer schnellen Diagnostik immer mehr an Bedeutung gewinnen. Grundsätzlich muss der Erregernachweis immer mit Identifikation auf Spezies-Ebene erfolgen. Bei allen systemischen Infektionen ist eine *in vitro* Empfindlichkeitstestung erforderlich. Bei kulturellem Nachweis aus nicht sterilen Proben, z.B. respiratorischem Material, ist es nicht möglich, zwischen Kolonisation und Infektion zu unterscheiden.

5.1. Mikrobiologie

5.1.1.Kulturelle Verfahren

Grundsätzlich sollten alle relevanten Materialien auch auf Medien zum Nachweis von Hefepilzen gebracht werden. Chromogene Festmedien bieten auf Basis der Koloniefärbung nach 24-48 Stunden Bebrütung nicht nur die Möglichkeit einer vorläufigen Identifizierung, sondern erleichtern die Erkennung von Mischkulturen. Eine Reihe verschiedener Medien sind kommerziell erhältlich. Diese unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, verschiedene Hefe-Spezies zu differenzieren. Vor Einführung eines chromogenen Mediums im Labor sollten Medien unterschiedlicher Hersteller nicht nur mit Stammkulturstämmen, sondern auch mit klinischen Materialien validiert werden (129).

Zum Nachweis einer Candidämie gilt die Blutkultur als die wichtigste Nachweismethode. Bei Verdacht auf eine Candidämie sollten mindestens zwei separate Paare venöser Blutkulturen (je 10 ml Blut) für die kulturelle Untersuchung (aerob und anaerob) unmittelbar vor Beginn der

antimykotischen Therapie abgenommen werden (130). Bei Kindern ist das Probenvolumen entsprechend anzupassen (2;131).

Damit können bis zu 90% der Candidämien nachgewiesen werden. Um eine Ausbeute von >95% positive Blutkulturen zu erreichen, müssten bis zu vier Blutkultur-Paare innerhalb von 24 Stunden gewonnen werden (132). Dieses Vorgehen hat sich bisher allerdings nicht durchgesetzt. Die heute gebräuchlichen automatisierten Blutkultursysteme erkennen *Candida* spp. zuverlässig, auch wenn mit speziellen Medien für Pilze (schnellerer Nachweis unter Verwendung von „Mycosis-IC/F-Medium“ bzw. „BACTEC MYCO/F Lytic Medium“ oder BacT/ALERT 3D möglich) eine höhere Ausbeute insbesondere anderer Pilze (z.B. *Histoplasma capsulatum*) möglich ist (133-136). Dafür muss allerdings bei jedem Blutkultur-Set eine zusätzliche Flasche entnommen werden.

Die Blutkulturflaschen müssen bis zum negativen Endbefund mindestens fünf Tage bebrütet werden; dabei ist zu beachten, dass für *C. glabrata* insbesondere in der aeroben Blutkulturflasche längere Bebrütungszeiten beobachtet wurden. *Candida glabrata* scheint besser im anaeroben Medium nachweisbar zu sein. Bei positiven Blutkulturen müssen Kontrollblutkulturen bis zum sicheren Nachweis einer erfolgreichen Erreger-elimination angelegt werden.

Die Identifizierung von *Candida* spp. kann je nach verwendetem System zwischen 20 Minuten und mehreren Tagen dauern. MALDI-TOF MS („matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry“) hat sich als eine zuverlässige Methode zur schnellen Erregerdifferenzierung in der klinischen Routine herausgestellt (137-139), und zählt mittlerweile zu den wichtigsten Techniken der Identifizierung. Auch *C. auris*, eine 2009 neu beschriebene *Candida* Art, die zu schweren nosokomialen Infektionen führen kann und in der Regel nicht sehr zuverlässig mit biochemischen Methoden identifiziert werden kann, kann mittels MALDI-TOF MS erfolgreich identifiziert werden (140;141).

Ein auf der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung („peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization“ = PNA Fish; z.B. Yeast Traffic Light™ PNA FISH™) basierender Test erlaubt auf relativ einfache Weise, innerhalb von bis zu drei Stunden *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* und *C. krusei*, die häufigsten Candidämie-Erreger, nach Positivwerden der Blutkultur von anderen *Candida* spp. zu unterscheiden (142).

Mehrere Publikationen aus dem Bereich der Intensivmedizin konnten zeigen, dass eine Kolonisierung mit *Candida* an mehr als einer Körperregion das Infektionsrisiko erhöht (143-

146). Das Ausmaß der Kolonisation kann mit dem sog. *Candida* Kolonisationsindex (CCI) bestimmt werden (s. Tab. 3 a-f). Ein CCI > 0.5 geht einer systemischen Infektion um 6 Tage voraus; der positive prädiktive Wert (PPW) lag bei 66%, der negative prädiktive Wert (NPW) bei 100% (143). Eine höhere Aussagekraft hat die semiquantitative Bestimmung der Kolonisation (korrigierter Kolonisationsindex, cCCI). Ein PPW und NPW von um 100% wurden berichtet (143). Wenn ein *Candida* Nachweis in nur 2 Körperregionen (Urin - oder Stuhl) vorliegt, wurde jedoch kein signifikant erhöhtes Risiko für eine Candidämie beobachtet (27). In einer prospektiven Studie aus Frankreich konnte durch eine präemptive antimykotische Therapie auf Grundlage des cCCI die Rate an systemischen *Candida* Infektionen signifikant gesenkt werden (147). Aufgrund dieser Untersuchungen wird die Bestimmung der Kolonisierung durch *Candida* spp. daher von einigen Experten in der Routine empfohlen (145). Neuere Studien belegen die Unterstützung der Berechnung einer Kolonisation mit *Candida* spp. unter der Einbeziehung vorhandener Risikofaktoren (148-150). Da die Umsetzung in der täglichen Praxis jedoch aufwändig und relativ kostenintensiv ist, wird der CCI nur selten in der täglichen Praxis eingesetzt. Inzwischen wurde unterschiedliche „*Candida* scores“ entwickelt und publiziert (s. Tab. 3 a-f). Beispielsweise wurde von Leon et al. einen Score entwickelt, der additiv nach einem Punktesystem vorgeht. Ein Score von >3 korrelierte sehr eng mit dem Auftreten einer invasiven Candidose (151).

Etwa 30-40% der Candidämien sind katheterassoziiert (130;145;152-154). Bei einem liegenden zentralen Venenkatheter soll zum einem (nach Möglichkeit) aus jedem Lumen des Katheters ein Paar der Blutkulturen entnommen werden und zum anderen zusätzlich ein Paar Blutkulturen aus einer peripheren Vene abgenommen werden (155). Zur Unterscheidung zwischen einer katheterassoziierten Candidämie und einer nicht-katheterassoziierten Candidämie kann die Zeit bis zum Positivwerden der Blutkultur bzw. die Erregerdichte im Vergleich von zentralen zu peripheren Kulturen („time to positivity“ = TTP; 17 versus 38 Std.) nützlich sein (156;157). Bei Patienten mit einer Krebserkrankung wurde ein direkter Zusammenhang zwischen dem Behandlungserfolg und der TTP beobachtet (158).

Bei chronisch disseminierter Candidose sind die Blutkulturen häufig steril. In Abhängigkeit des Patientenkollektivs, des Blutkulturabnahmesystems, der Frequenz der Blutabnahme, sowie der Menge des abgenommenen Blutvolumens schwankt die Sensitivität zwischen 40% und 68% (130;145;159).

Der Nachweis von *Candida* Spezies im Urin ist meist mit der Präsenz eines Blasenverweilkatheters assoziiert. Bei Harnwegsinfektionen (HWI) ist zur Unterscheidung von

Infektion und Kontamination die Keimzahlbestimmung hilfreich. Eine HWI ist wahrscheinlich beim Nachweis hoher Erregerzahlen, einer Leukozyturie und entsprechender Klinik. Als signifikante Keimzahl gilt >100.000 Hefen/ml im Mittelstrahlurin bzw. > 1.000 Hefen/ml im Rahmen einer Einmalkatheterisierung. Eine positive Urinprobe aus einem Dauerkatheter beweist keine Infektion. (119;160). Bei Nachweis von *Candida* spp. in nicht-sterilen respiratorischen Materialien ist es grundsätzlich nicht möglich, zwischen einer Kolonisation und einem ursächlichen Zusammenhang mit einer Atemwegsinfektion zu unterscheiden. Aufgrund der epidemiologischen Seltenheit der *Candida* Pneumonie ist der Nachweis von *Candida* Spp. in respiratorischen Sekreten alleine nicht beweisend für eine invasive Atemwegsinfektion (130;161). Im Zusammenhang mit der Kolonisation weiterer Körperregionen hat er jedoch Bedeutung für präemptive Therapiestrategien auf der Basis des CCI bzw. des cCCI (145).

Eine Empfindlichkeitstestung (Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration = MHK, *in vitro*) sollte bei allen *Candida*-Isolaten durchgeführt werden, die aus einer Blutkultur oder einer steril entnommenen Probe nachgewiesen wurden. Bei *Candida* Arten, die eine intrinsische Resistenz aufweisen (z.B. *C. krusei* und Fluconazol), muss keine routinemäßige Testung gegenüber dem intrinsisch nicht wirksamen Antimykotikum durchgeführt werden. Bei *C. parapsilosis* ist zu beachten, dass *in vitro* höhere MHK-Werte gegenüber Echinocandinen vorliegen. Dies gilt auch für *C. orthopsilosis* und *C. metapsilosis*, die ebenso dem *C. parapsilosis* Komplex angehören.

Die MHK-Testung kann gegenüber den wichtigsten Antimykotika mit standardisierten Techniken erfolgen. Als wichtigste Methoden haben sich die US-amerikanische Norm (CLSI M27-A3/S3) und die europäische Norm (EUCAST Document E.DEF 7.2) etabliert (162-171). Dazu wurden epidemiologische „cut-off“-Werte (ECOFFs) und klinische Grenzwerte (= „clinical breakpoints“, CBP) festgelegt, die in Referenzlabors mittels der Referenzmethodik bestimmt wurden. Der ECOFF Wert (= epidemiologischer „cut-off“) trennt eine natürliche, empfindliche Population (Wildtyp) von einer Nicht-Wildtyp-Population. Durch die Einteilung nach ECOFFs können Verschiebungen der Empfindlichkeit innerhalb einer Population erkannt und somit Hinweise auf eine mögliche Resistenzentwicklung gewonnen werden. (172;173). „Clinical breakpoints“ der EUCAST sind aber nur für wenige Erreger-Substanz-Kombinationen festgelegt und unterscheiden sich vielfach von den in den meisten Publikationen angegebenen MHK-Werten (s. Tabellen 4a+b). Bei der Erstellung von „clinical breakpoints“ (CBPs) werden ECOFFs, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und

Therapieansprechen aus klinischen Studien herangezogen, um vorhersagen zu können, ab welcher MHK bei Verabreichung einer antimykotischen Substanz in der empfohlenen Standarddosierung mit einem therapeutischen Ansprechen gerechnet werden kann (s. Tabelle 4b).

EUCAST klassifiziert die antimikrobielle Empfindlichkeit der Erregerisolate seit 1.1.2019 (www.eucast.org) wie folgt:

- *Sensibel (s)*: Als sensibel gegen ein bestimmtes Antimykotikum wird ein Pilzisolat bezeichnet, wenn dieses *in vitro* von einer Konzentration inhibiert wird, welche mit einer hohen therapeutischen Erfolgswahrscheinlichkeit assoziiert ist.
- *Intermediär (i)*: Als intermediär gegen ein bestimmtes Antimykotikum wird ein Pilzisolat bezeichnet, wenn dieses *in vitro* von einer Konzentration inhibiert wird, welche mit einem unsicheren therapeutischen Ergebnis assoziiert ist. Die Einstufung als intermediär bedeutet, dass eine Infektion mit dem geprüften Isolat in Lokalisationen mit höherer Wirkstoffkonzentration oder bei Verwendung höherer Dosierungen möglicherweise erfolgreich therapiert werden kann. Wenn erforderlich, sollten Pilze, die als intermediär klassifiziert wurden, mit der maximal einsetzbaren Dosierung des entsprechenden Antimykotikums therapiert werden.
- *Resistent (r)*: Als resistent gegen ein bestimmtes Antimykotikum wird ein Pilzisolat eingestuft, wenn aufgrund der gemessenen MHK auch bei hoher Exposition ein Therapieversagen sehr wahrscheinlich ist.

Grundsätzlich sind die auf der Basis eines standardisierten Mikrodilutionsverfahrens erhobenen Untersuchungen zur Empfindlichkeitsprüfung *in vitro* aufwändig in der Durchführung und nicht alltagstauglich. Daher werden im klinischen Alltag zumeist vorgefertigte kommerzielle Testsysteme (zum Beispiel der sog. *E-Test* oder kommerziell erhältliche Mikrodilutionsverfahren) verwendet, die validiert sind und lediglich der Inokulation des zu testenden Isolates bedürfen.

Ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen einer MHK-Testung und dem klinischem Ansprechen (oder Versagen) der Behandlung konnte für Fluconazol für die Behandlung der oralen Candidose bei AIDS-Patienten gezeigt werden (174). Der Zusammenhang ist weniger klar für die Behandlung systemischer Infektionen mit Fluconazol bzw. Voriconazol (175-178). Neuere Untersuchungen weisen jedoch auf einen prädiktiven Zusammenhang zwischen MHK-Wert, Fluconazoldosis, AUC als pharmakokinetischer

Parameter der Exposition und dem klinischen Therapieansprechen hin (179;180). Für Amphotericin B und die Echinocandine gibt es derzeit keine überzeugende Belege, die einen Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der MHK-Testung von *Candida* spp. und dem klinischen Ansprechen bei systemischer Candidose / Candidämie beweisen würden.

Generell besteht bei *Candida*-Arten derzeit kein mit der bedrohlichen Situation bei Bakterien vergleichbares bzw. größeres Resistenzproblem. Die Möglichkeit einer sekundären Resistenzentwicklung gegenüber Azolen ist seit langem bekannt und hat bisher keine größeren Ausmaße angenommen. Ebenso ist eine Echinocandinresistenz bei den meisten *Candida* spp. nach wie vor eher selten, zeigt jedoch weltweit einen ansteigenden Trend bei *C. glabrata* (181). Der zugrunde liegende Mechanismus ist durch Mutationen in den sogenannten „hot spot“-Regionen der sog. FKS-kodierten Subeinheiten der Glucansynthase bedingt. Bedingt durch die geänderte Aminosäurenabfolge nimmt die Empfindlichkeit dieses Enzymkomplexes ab und führt zu höheren MHK-Werten. Standardisierte Mikrodilutionsverfahren sind zwar in der Lage, FKS-Mutanten von Wildtypstämmen zu unterscheiden, sind aber, wie sich in neueren Untersuchungen gezeigt hat, mit Vorsicht zu interpretieren, da manchmal das Vorliegen einer Resistenz durch eine knapp über dem klinischen „breakpoint“ liegenden MHK vorgetäuscht wird, auch wenn keinerlei Mutationen nachweisbar sind (162). Eine Prophylaxe mit Echinocandinen sowie andere Faktoren, wie z.B. Produktion von Biofilmen im Gastrointestinaltrakt kann das Entstehen einer Echinocandinresistenz fördern (6;182-185).

5.1.2. Nicht-kulturelle Verfahren

Eine zusätzliche diagnostische Hilfe können serologische Testmethoden sein. Der kommerziell erhältliche Antigen-Test (z.B. Cand-Tec[®]-Test, Ramco Laboratories, Houston, USA), ein Latex-Agglutinationstest, weist ein bislang ungenügend charakterisiertes Antigen nach. Sensitivität (30-77%) und Spezifität (70-88%) differierten erheblich in den vorliegenden Studien. Falsch positive Ergebnisse können bei Präsenz von Rheumafaktoren oder bei hohen Serum-Kreatininwerten auftreten (186-191). Der monoklonale Antikörper EB-CA1 erkennt Mannan-Epitope verschiedener humanpathogener *Candida* Spezies und wird sowohl für die Latex-Agglutination (z.B. Pastorex *Candida*, BioRad) als auch für den Sandwich-ELISA (z.B. Platelia *Candida*, BioRad) kommerziell eingesetzt. Bei einer vergleichbaren Spezifität (70-80%) beider Testsysteme zeichnet sich letzterer durch eine verbesserte Sensitivität (42-98%)

aus (192;193). Die Weiterentwicklung des Platelia *Candida* in Form des Platelia *Candida* Plus zeigte in einer retrospektiven Analyse eine gesteigerte Sensitivität bei reduzierter Spezifität (194). In einer Metaanalyse über retrospektive Studien zeigte die Kombination des Platelia-*Candida*-Antigentests mit dem Antikörpernachweis (Platelia *Candida*) eine mittlere Sensitivität von 83% (79-87%) und eine mittlere Spezifität 86% (82-90%) (195).

Der Nachweis von zirkulierendem (1,3-)- β -D-Glucan (z.B. Fungitell® Assay, Cape Cod, USA) aus der Zellwand von *Candida* spp. kann eine systemische Pilzinfektion anzeigen. Verschiedene Testsysteme mit unterschiedlichen cut-off-Werten sind kommerziell erhältlich. Bei der Interpretation positiver Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nicht nur bei *Candida*-, sondern auch bei *Aspergillus*- und *Pneumocystis*-Infektionen, bei der Gabe von Antibiotika oder von Blutprodukten, insbesondere Immunglobulinen, oder auch postoperativ erhöhte (1,3)- β -D-Glucan-Werte auftreten können, der positive Vorhersagewert (PPV) somit gering, der negative Vorhersagewert (NPV) allerdings mit über 90% hoch ist (196;197). Für die klinische Anwendung des β -D-Glucan liegen wenige valide klinische Daten vor, so dass seine Qualität nicht hinreichend beurteilt werden kann. Ein Nachteil des Tests ist die Unfähigkeit, zwischen den Pilzgattungen zu unterscheiden, also zum Beispiel *Candida* spp. von *Aspergillus* spp. und anderen opportunistischen Pilzerregern einschließlich *Pneumocystis jirovecii* zu trennen (196;198-201).

Die PCR-Diagnostik zum Nachweis von systemischen Candidosen oder Candidämien wird seit 20 Jahren intensiv untersucht, hat sich aber in der Routinediagnostik bislang noch nicht flächendeckend durchsetzen können. Der Nachweis von *Candida* DNS in Körperflüssigkeiten oder der Blutkultur war der erste Versuch überhaupt, Pilze mit molekularen Methoden in Patientenmaterial zu untersuchen. Erstmalig stellten Buchman et al. 1990 eine Methode vor, mit der DNS-Fragmente von *C. albicans* in Urin, Wundsekret, Sputum oder Blut bei chirurgischen Patienten mit Hilfe der PCR nachgewiesen werden konnten (202). Seither sind zahlreiche Modifikationen publiziert worden, insbesondere über die Verbesserung der Spezifität der Primer und der Sonden als auch der Plattformen, ohne dass sich bislang ein internationaler Standard etablieren konnte (203-214).

Seit einigen Jahren sind auch mehrere kommerzielle Systeme verfügbar, die den molekularen Nachweis von *Candida* spp. (und anderen Erregern) in Blutproben (z.B. SeptiFast®) ermöglicht. Bislang wurden die molekularen Testmethoden aber eher als Ergänzung zu den konventionellen Kulturmethoden angesehen (215;216). Eine neuere Entwicklung ist das auf Magnetresonanz mit Nanopartikeln beruhende und kommerziell

erhältliche T2MR-Candida-System (T2 Candida®) (217). Dabei handelt es sich um ein vollautomatisiertes System zum Nachweis von *C. albicans*/*C. tropicalis*, *C. glabrata*/*C. krusei* und *C. parapsilosis* direkt aus Blut mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 98% innerhalb von 3-5 Stunden (218;219). Beim Vergleich zwischen Blutkultur und T2MR-Candida-System zeigte sich, dass die Sensitivität des T2MR-Candida-Systems der Blutkultur überlegen war (220). Besonders stark war dies zu beobachten, wenn bereits Antimykotika verabreicht wurden (221). Da aber mit diesen Direktnachweissystemen keine Aussagen über die antimykotische Resistenz möglich sind, sind sie nur als Ergänzung zur Blutkultur zu sehen. Grundsätzlich kann durch molekulare Nachweismethoden die Diagnostik stark beschleunigt werden. Wie auch für diverse Antigentests fehlt für diese Systeme die umfassende klinische Validierung (222), sodass sie noch nicht als alleinige Testmethoden eingesetzt werden sollten (223).

5.2. Gewebeuntersuchung

Die Diagnosesicherung der systemischen Candidose wie z.B. der chronisch disseminierten (hepatischen bzw. hepatolienalen) Candidose (CDC) erfolgt durch eine Biopsie mit kulturellem oder histologischem Nachweis von Hefepilzen. Dieser gelingt in aber nur in etwa 50 % der Fälle mit Verdacht auf CDC (26;224). Während die kulturelle Anzucht aus Gewebe eine aktive Infektion beweist und die Identifizierung der verursachenden Pilze und deren *in vitro* Resistenztestung ermöglicht, ist der alleinige mikroskopisch histologische Pilznachweis unter Therapie schwerer zu beurteilen; zudem lässt sich anhand des histopathologischen Befundes in aller Regel nicht die exakte Pilzart bestimmen (225). Dass mit molekularen Nachweismethoden an Biopsiematerial häufiger eine Artdiagnose möglich ist, wurde vor allem für Fadenpilzinfektionen, aber auch für die CDC gezeigt (226-229). Die molekulare Diagnostik aus Gewebeproben sollten dann durchgeführt werden, wenn Kulturen negativ bleiben (230). Falsch negative Befunde wurden von Proben, die mit Feinnadelleberpunktionen bei hepatischer/hepatolienaler Candidose gewonnen wurden, berichtet und daher wurden laparoskopische Punktionen unter Sicht vorgeschlagen (231). Die höchste diagnostische Ausbeute bei CDC wurde für den Zeitraum innerhalb von drei Wochen nach Granulozytenregeneration beschrieben.

5.3. Bildgebung

Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind wichtige Instrumente für Diagnostik, Monitoring und auch die Steuerung biopischer Verfahren bei systemischen *Candida*-Infektionen.

Vergleichende Studien zwischen den bildgebenden Verfahren weisen methodische Schwächen bezüglich Gerätetechnologien und Erfahrung der Untersucher auf. Die Sonographie eignet sich für Screening- und Verlaufsuntersuchungen; ein negativer Befund schließt eine systemische Pilzinfektionen jedoch nicht aus und muss gegebenenfalls durch eine kontrastmittelverstärkte CT- oder MRT-Untersuchung ergänzt werden (125-127;232;233), wobei der MRT bei der Diagnostik von Infektionen des ZNS, der Nasennebenhöhlen, der Wirbelsäule sowie der Leber und der Milz der Vorzug gegeben werden sollte.

Die chronisch disseminierte Candidose in Form der hepatolienalen Candidose bei Patienten nach prolongierter Granulozytopenie ist in der Bildgebung gekennzeichnet durch abszessartige Läsionen in Leber, Milz und anderen Organen (232-236). Andere systemische Infektionen weisen weniger wegweisende bildgebende Befunde auf und können erst durch Gewebsuntersuchungen exakt eingeordnet werden.

Erste klinische Daten könnten für die additive Durchführung der ^{18}F -FDG-PET-CT-Diagnostik, zusätzlich zu den konventionellen bildgebenden Verfahren, zur primären Diagnostik und zur Verlaufsbeurteilung einer *Candida*-Infektion sprechen. Es liegen zu dieser Fragestellung erste vielversprechende Publikationen vor (237;238). Eine evidenzbasierte Empfehlung kann derzeit noch nicht abgeleitet werden kann, zumal die PET-CT nicht zwischen einem infektiös entzündlichen Prozess und einer Tumorerkrankung sicher unterscheiden kann (239). Eine Immuno-PET/MR-Diagnostik zeigte in präklinisch-tierexperimentellen Untersuchungen positive Daten zur Wertigkeit einer antikörpervermittelten, candidaspezifischen Bildgebung zur Diagnostik von Organinfektionen auf. Klinische Daten zur Sensitivität und Spezifität dieser innovativen Technologie stehen noch aus (240).

6. Therapie

Derzeit stehen vier Substanzklassen systemisch wirksamer Antimykotika zur Behandlung systemischer Pilzinfektionen zur Verfügung: Polyene, Azole, Echinocandine und Nucleosidanaloge.

Der Klasse der Polyene zugehörige Substanzen beinhalten Amphotericin B – Desoxycholat (DAMB) sowie die Lipidformulierungen von Amphotericin B (liposomales Amphotericin B (LAMB), Amphotericin B Lipid Complex (ABLC) und Amphotericin B Colloidal Dispersion (ABCD). Die einzige in Deutschland, Österreich und in der Schweiz derzeit verfügbare Amphotericin B-Lipidformulierung ist liposomales Amphotericin B (AmBisome®). Lipidmischungen von konventionellem Amphotericin B in parenteralen Fettlösungen (z.B. Intralipid®) stellen nicht zugelassene Arzneimittelzubereitungen dar und sind deshalb obsolet (241;242).

Weitere systemische Antimykotika sind die Triazole Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Isavuconazol sowie die Echinocandine Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin als zugelassene Substanzen und das Pyrimidin-Derivat 5-Flucytosin. Letzteres darf nur in Kombination mit anderen Antimykotika verwendet werden, da sonst eine rasche Resistenzentwicklung droht (243;244). Ferner wird für 5-Flucytosin aufgrund der geringen therapeutischen Breite eine Bestimmung von Serumkonzentrationen für das therapeutische „drug monitoring“ (TDM) empfohlen (244;245). Aus dem Bereich der antimykotischen Prophylaxe bei Hochrisikopatienten bzw. der Behandlung systemischer Aspergillosen gibt es fundierte Hinweise, dass ein TDM auch für Voriconazol indiziert ist (246-248). In speziellen Therapiesituationen kritisch kranker Patienten wie z.B. Dialyseverfahren, extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und extremem Übergewicht kann ein TDM auch für Fluconazol und die Echinocandine notwendig werden (249).

Für eine detaillierte Darstellung der Pharmakologie der systemisch wirksamen Antimykotika wird auf Übersichtsarbeiten sowie die Fachinformationen verwiesen (250;251). Tabelle 5 gibt einen Überblick über wesentliche pharmakologische Eigenschaften der Substanzen, Tabellen 6 und 7 enthalten Empfehlungen zu Dosisanpassungen bei Nieren- und Leberinsuffizienz. Bezüglich der Gewebepenetration, deren Relevanz ohne detaillierte pharmakokinetisch / pharmakodynamische Untersuchungen offen zu beurteilen ist, wird auf eine Publikation von *Felton et al.* verwiesen (252).

Hinsichtlich der Substanzauswahl und Applikationsweise (intravenös vs. oral) sind bei systemischen *Candida*-Infektionen die Erkrankungslokalisation, der klinische Zustand des Patienten mit Schweregrad der Erkrankung (Infektion ohne Sepsis vs. 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.

Grundsätzlich haben alle Substanzen eine gute und breite Wirksamkeit gegen *Candida* spp., insbesondere gegen *Candida albicans*. Einige Nicht-*Candida-albicans*-Arten weisen Besonderheiten bezüglich ihrer antimikrobiellen Empfindlichkeit auf, die bei der Substanzauswahl zu berücksichtigen sind. So ist *C. krusei* resistent gegenüber Fluconazol jedoch nicht gegenüber Voriconazol. Etwa ein Drittel aller *C. glabrata* Isolate hat eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol und anderen Azolen, ein weiteres Drittel ist resistent mit variabler Kreuzresistenz gegenüber anderen Triazolen. *Candida lusitanae* hat eine variable Empfindlichkeit gegenüber Amphotericin B und die MHKs der Echinocandine gegen *C. parapsilosis* und *C. guilliermondii* liegen höher als die für andere *Candida*-Arten (253;254) (s. Tabellen 4a+b). *Candida auris* ist in der Regel resistent gegenüber Fluconazole und kann multiple Resistenzen gegen alle relevanten Antimykotikaklassen aufweisen (255).

6.1. Candidämie

Eine Candidämie, gefolgt von der intraabdominellen Candidose, ist die häufigste Form der invasiven *Candida*-Mykose und nach Staphylokokken und Enterokokken der dritthäufigste Erreger in Blutkulturen bei primären nosokomialen Blutstrominfektionen auf deutschen Intensivstationen (70). Hier sind die Echinocandine Anidulafungin (200 mg Loading-Dose, dann weiter mit 100 mg/Tag i.v.), Caspofungin (70 mg Loading-Dose, dann weiter mit 50 mg/Tag i.v.) oder Micafungin (100 mg/Tag i.v. ohne Loading-Dose) die Substanzen der 1. Wahl (s. auch Tabellen 6-8) (256-261). Alternativ kann bei Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder Resistenzen liposomales Amphotericin B (3 - 5 mg/kgKG 1 x tgl. i.v.) oder Voriconazol (2 x 6 mg/kg/Tag als Loading-Dose am Tag 1, dann weiter mit 2 x 4 mg/kg/Tag i.v., bzw. weiter nach TDM) eingesetzt werden (261;262).

Grundsätzlich wird die Initialtherapie mit Fluconazol (263;264), vor allem beim kritisch kranken Patienten mit Sepsis, nicht mehr empfohlen. Der Stellenwert von Fluconazol wird insbesondere in der Step-Down-Therapie und in der empirischen/präemptiven Therapie beim kreislaufstabilen Patienten ohne Risiko von *Candida* spp. mit herabgesetzter *in vitro* Aktivität (*C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. auris*) bzw. intrinsischer Resistenz (*C. krusei*) und ohne Vortherapie mit Fluconazol gesehen (265).

Itraconazol und Posaconazol sind, nicht zuletzt aufgrund fehlender klinischer Daten, ebenfalls nicht in der Therapie einer Candidämie beim nicht-granulozytopenischen Patienten indiziert. Das neue Triazol Isavuconazol war im direkten Vergleich mit Caspofungin unterlegen und ist in der Erstlinientherapie damit ebenfalls nicht indiziert (266). Früher übliche oder alternative Therapieregime wie konventionelles Amphotericin B, Kombinationstherapien mit konventionellem Amphotericin B + Fluconazol oder + Flucytosin bzw. liposomales Amphotericin B + Heat Shock Protein (HSP-) 90-Antagonisten werden nicht empfohlen.

Ab Tag +5 können ein Wechsel auf ein Azol und die Oralisierung erwogen werden. Voraussetzung hierfür sind eine gebesserte Klinik, negative Blutkulturkontrollen (Überwachungsblutkulturen mindestens alle 48 Stunden) und eine positive Empfindlichkeitsprüfung (256;265).

Zu beachten sind immer notwendige Therapiemodifikationen nach Fokus (z.B. Candidämie bei ZNS-Infektion: siehe Kapitel 6.6.1; Candidämie bei Endokarditis: höhere Dosierung, siehe Kapitel 6.6.3).

Bei fehlendem Ansprechen bzw. Therapieversagen (persistierender Pilznachweis über Tag +5 hinaus und / oder fehlende klinische Besserung und / oder Verschlechterung der Symptome) muss den möglichen zugrundeliegenden Ursachen nachgegangen werden: inadäquate Fokussanierung, falsches Antimykotikum, ungenügende Therapiedauer, zu niedriger Wirkstoffspiegel, Immunsuppression, falscher Verdacht (Suche nach weiterer Diagnose). Nach oder je nach Schwere der Erkrankung auch schon vor Identifizierung der zugrundeliegenden Ursache kommen als kalkulierte Soforttherapie ein Wechsel der Substanzklasse, der Wechsel innerhalb der Klasse, die Dosissteigerung nach TDM und eine Kombinationstherapie in Frage. Mangels aussagekräftiger Studien muss eine individuelle Therapieentscheidung getroffen werden. Klinisch wird häufig ein Wechsel der Substanzklasse gewählt.

6.1.1. Therapiebeginn

Neben der Bedeutung des frühen und adäquaten Therapiebeginns ist der Therapieerfolg und damit die Prognose des Patienten insbesondere abhängig von einer möglichen, raschen Fokussanierung, von der Schwere des Krankheitsbildes, der Grunderkrankung, dem Grad der Immunsuppression, dem Alter des Patienten und der Nierenfunktion. In den letzten 25 Jahren gab es teils widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der besten Initialtherapie einer

Candidämie beim nicht-neutropenischen Erwachsenen. Eine systematische Analyse randomisierter Studien auf Patientenebene (n = 1915) identifizierte zwei Faktoren für ein besseres Überleben und einen vorteilhaften klinischen Verlauf: 1) die Initialtherapie mit einem Echinocandin, und 2) die Entfernung bzw. der Wechsel des zentralen Venenkatheters (267). Dazu trägt sicherlich die schnelle fungizide Wirkweise der Echinocandine gegen die meisten *Candida* Spezies, die gute Verträglichkeit vor allem gegenüber konventionellem, aber auch liposomalem Amphotericin B und das im Vergleich zu den Azolen geringe Interaktionspotential bei.

Im direkten Vergleich zwischen Fluconazol und Anidulafungin zeigte sich bei gleich guter Verträglichkeit und Sicherheit ein signifikant besseres Therapieansprechen in der mit Anidulafungin behandelten Kohorte insbesondere bei *C. albicans* (Anidulafungin 81%, Fluconazol 62%) und ein tendenzieller, jedoch nicht signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens. Ebenfalls profitierten kritisch kranke Patienten (höherer APACHE II-Score) in einer weiteren Subanalyse bezüglich „global response“ am Ende der Therapie von der Echinocandintherapie (Anidulafungin 67%, Fluconazol 47%) (259;268;269). Caspofungin konnte in einer Phase III-Studie seine Nicht-Unterlegenheit gegenüber konventionellem Amphotericin B zeigen bei gleichzeitig signifikant geringerer renaler und infusionsbedingter Toxizität (256). Micafungin wurde in einer weiteren Phase III-Studie mit liposomalem Amphotericin B verglichen, in der sich ebenfalls die Nicht-Unterlegenheit des Echinocandins bei geringerer Toxizität ergab (261). Im direkten Vergleich zwischen Caspofungin und Micafungin zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit, wobei hier im randomisierten Vergleich zwei verschiedene Dosierungen von Micafungin (100 mg/Tag bzw. 150 mg/Tag) und die Standarddosierung von Caspofungin gleichwertig waren (258). Höhere Dosierungen von Caspofungin (150 mg/Tag vs. 70/50 mg/Tag) und Micafungin (150 mg/Tag vs. 100 mg/Tag) zeigten tendenziell einen Vorteil in Subgruppen (APACHE-II score > 20, Granulozytopenie) und können im Einzelfall (z.B. Endokarditis mit Candidämie) eine Option darstellen (257;270). Weitere vergleichende Studien zwischen den Echinocandinen fehlen.

Wegen der höheren MHK-Werte und einer höheren Rate an persistierenden Fungämien mit *C. parapsilosis* sollte die Indikation für den Einsatz von Echinocandinen für diesen Erreger kritisch gestellt werden (256;259;261). Hier sollte nach aktueller Studienlage Fluconazol zum Einsatz kommen (s auch Abbildung 1).

Aufgrund des Auftretens histologisch veränderter Hepatozyten („foci of altered hepatocytes“ = FAH) und hepatozellulärer, gutartiger Tumore bei Ratten nach Langzeitexposition sollte eine Behandlung mit Micafungin nur auf Basis einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen (s. Fachinformation: „wenn andere nicht angemessen sind“). Signale für eine klinische Relevanz dieser Beobachtungen liegen bisher nicht vor. Die Warnung wird außerhalb Europas, insbesondere Amerika und Asien, nicht ausgesprochen. Vergleichbare präklinische und klinische Langzeituntersuchungen von Anidulafungin und Caspofungin existieren nicht. Zu beachten ist darüber hinaus eine mögliche, wenn auch sehr seltene, direkte Kardiotoxizität von Anidulafungin und Caspofungin mit akutem myokardialen Pumpversagen vor allem bei der höher dosierten Loading-Dose über zentralen Venenkatheter (271;272). Bei Applikation über einen peripheren Venenzugang bzw. mit Micafungin trat dieses Phänomen nicht auf. Empfohlen wird eine Mindestlaufdauer der Loading-Dose wie in der Fachinformation angegeben.

Alternativen zur Initialtherapie mit Echinocandinen sind liposomales Amphotericin B oder Voriconazol. L-AmB weist eine höhere Nephrotoxizität als die Triazole und Echinocandine auf, Voriconazol ein höheres Potential an Arzneimittelinteraktionen als Fluconazol, die Echinocandine und L-AmB. Konventionelles Amphotericin B, ein prinzipiell wirksames Antimykotikum, kann aufgrund seiner außerordentlichen Toxizität und mindestens gleich wirksamen Alternativen in Deutschland jedoch nicht mehr in der Therapie einer Candidämie empfohlen werden (1).

In der *ACTIVE*-Studie, in der die Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit Candidämie oder invasiver Candidiasis mit dem neuen Triazol Isavuconazol (intravenös) gefolgt von oral gegen Caspofungin gefolgt von Voriconazol oral verglichen wurde, konnte der primäre Studien-Endpunkt „successful overall response“ nicht erreicht werden, die wichtigsten sekundären Endpunkte „all cause mortality“ und andere „outcome“-Parameter sowie die Nebenwirkungsrate waren nicht signifikant unterschiedlich (266).

6.1.2. Therapieverlauf

Falls aus klinischer Sicht vertretbar, sollte eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva abgesetzt oder zumindest reduziert werden. Bei allen Blutstrominfektionen und aus allen Materialien anderer klinisch relevanter, normalerweise steriler Kompartimente, wird eine Empfindlichkeitsprüfung empfohlen. Bei

klinischer Stabilisierung, negativen Blutkulturen und nachgewiesener Empfindlichkeit des Isolates kann ein Wechsel auf ein Azol ab Tag +5 erwogen werden, beim schwer kranken Patienten vorzugsweise intravenös. Dieses Vorgehen hat sich als klinisch und ökonomisch möglich erwiesen (265).

Um die Wirksamkeit der Antimykotika bei gleichzeitiger Reduktion von Toxizität und Resistenzentwicklung zu optimieren, wird insbesondere bei schwer kranken Intensivpatienten ein „Therapeutisches Drug-Monitoring“ (TDM) bestimmter Substanzen empfohlen. In der DALI-Studie („Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients“) wird auf die inter- und intraindividuelle Variabilität der Antimykotika-Plasmakonzentrationen bei Intensivpatienten hingewiesen (249). Für die Echinocandine wurden niedrigere Konzentrationen im Vergleich zu jungen, gesunden Probanden gefunden, die Spiegel lagen jedoch im wirksamen Bereich. Bei fraglicher Wirksamkeit, Toxizitätszeichen und bestimmten Patientenkollektiven (z.B. krankhaftes Übergewicht, ECMO u.a.) ist ein TDM der Echinocandine hilfreich (249).

Für Fluconazol erscheint ein TDM nicht in jedem Fall notwendig, wenn die empfohlene Dosierung (800 mg, gefolgt von 400 mg beim Erwachsenen bzw. 1x12 mg/kgKG in der Pädiatrie) eingehalten wird. In speziellen Situationen, wie Hämofiltration, Hämodialyse, ECMO, septischer Schock, ZNS-Infektionen, Früh-/Neugeborene, Infektionen mit Erregern, die eine erhöhte MHK ($> 2 - 4 \mu\text{g/ml}$) aufweisen, sowie Patienten mit einem erhöhten Risiko für Verlängerung der QT-Zeit und Interaktionspotential, kann ein TDM jedoch sinnvoll sein (249;273).

Für Voriconazol wird aufgrund des Interaktionspotentials, der nicht linearen Pharmakokinetik, der geringen therapeutischen Breite (Zielbereich: $2 - 6 \mu\text{g/ml}$) und der individuell sehr unterschiedlichen, genetisch bedingten Metabolisierungsrate ein TDM zwei bis fünf Tage nach Beginn der Therapie empfohlen, im Verlauf dann, wenn gravierende klinische Veränderungen oder Toxizitätszeichen (Farbensehen, Leberwerterhöhung) vorliegen bzw. bei Wechsel von intravenös auf oral und bei interaktionsträchtiger Komedikation. Für Posaconazol intravenös und Tabletten sowie für Isavuconazol gibt es Hinweise, dass ein TDM in der Therapie sinnvoll sein kann (274-278).

Die Prognose scheint bei einer polymikrobiellen Fungämie durch mehrere *Candida* spp. im Vergleich zu einer Fungämie mit nur einer *Candida* spp. nicht unterschiedlich zu sein. Die

Therapie ist daher nicht grundsätzlich verschieden, insbesondere wenn der Patient mit einem Echinocandin behandelt wird.

Bei allen Formen einer systemischen Candidose sollte vor Therapieende eine Fundoskopie bevorzugt durch einen Ophthalmologen zum Ausschluss einer Chorioretinitis oder einer Endophthalmitis erfolgen. Weitere Untersuchungen (z.B. Abdomen-Sonographie, transösophageale Echokardiographie) werden bei unkomplizierter Candidämie nicht routinemäßig empfohlen (279). Als potentielle Herde für eine persistierende oder rezidivierende Candidämie kommen Katheter oder Implantate, Endokarditis, tertiäre Peritonitis, Osteomyelitis/Spondylodiscitis und Abszesse in Frage, nach denen mit dem Ziel einer Fokussanierung intensiv gesucht werden muss (279).

6.1.3. Dauer der Therapie

Zur Dauer der Therapie existieren keine (gesicherten) evidenzbasierten Daten (280). Die aktuellen Empfehlungen zur Therapiedauer beruhen auf dem Studiendesign der ersten prospektiv, randomisierten Candidämie-Studien in den 1990'er Jahren (263;264). Die Ergebnisse aus einer Pilotstudie zur Behandlung der „unkomplizierten“ Candidämie mit Amphotericin B über einen Zeitraum von 5-7 Tagen wurden nicht durch weitere Studien untermauert (281). In verschiedenen internationalen Guidelines wird bei „unkomplizierter Candidämie“ (erfolgte Fokussanierung, keine „metastatischen“ Absiedelungen, rasche Klärung der Blutstrombahn) eine Mindesttherapiedauer von 14 Tagen nach der letzten positiven (256;262) bzw. ersten negativen Blutkultur (259;282) empfohlen. Diese Mindesttherapiedauer von 14 Tagen wurde in den großen Zulassungsstudien mit den Echinocandinen bzw. Voriconazol gewählt, wobei in Studien mit zwei Echinocandinen (Anidulafungin, Caspofungin) die Möglichkeit der Umsetzung auf (orales) Fluconazol nach mindestens 10-tägiger intravenöser Therapie gegeben war (256;258;259;261;262).

Für dieses Vorgehen sind tägliche Blutkulturen, mindestens aber Kontrollen alle 48 Stunden notwendig. Eine längere Therapie wird bei disseminierter Candidose mit Organbeteiligung wie z.B. Endophthalmitis, Endokarditis empfohlen. Wegen der niedrigen Sensitivität der Blutkulturen (BK) wurde die Verwendung einer zusätzlichen „Pilzflasche“ mit für Hefepilze optimiertem Nährmedium (z.B. Myco/F Lytic Flaschen) erwogen (283). Eine Überlegenheit im Nachweis von *Candida* spp. (z.B. bei *C. glabrata*) im Vergleich zu den konventionellen aeroben / anaeroben Blutkulturmedien konnte aber nicht gezeigt werden,

wobei in anaeroben BK-Systemen der Nachweis von *C. glabrata* sogar teilweise besser gelang (135;284) (s. auch Abschnitt 5.1.)

Häufig ist beim Umgang mit invasiven *Candida*-Infektionen eine Individualisierung der Therapie notwendig. Leitlinien können dabei nur Hilfestellung geben. Um die komplexen Maßnahmen in der Diagnostik und Therapie von Candidämien und invasiven *Candida*-Infektionen zu koordinieren, empfiehlt sich die Implementierung von Maßnahmenbündeln im Rahmen eines „Antimicrobial“ bzw. „Antifungal Stewardship“ - Programmes und das Hinzuziehen eines klinischen Infektiologen (285;286). Dieses Vorgehen hat sich als wirksam hinsichtlich klinischem Outcome und Ökonomie gezeigt (286;287).

6.2. Candidämie in der Granulozytopenie

Generell kann bei eingeschränkter Datenlage aus den vorliegenden Studien abgeleitet werden, dass die Ansprechraten für Patienten in der Granulozytopenie ca. 15-20% geringer sind als für nicht-granulozytopenische Patienten (256;258;261). In einer grossen (inzwischen historischen) Kohortenstudie mit Amphotericin B Lipid Complex („CLEAR database“) lagen die Ansprechraten für diejenigen Patienten, die sich bei Auftreten der Infektion in der Phase der Granulozytopenie befanden und eine persistierende Granulozytopenie hatten oder für solche, die kurz nach Therapiebeginn in eine Granulozytopeniephase eintraten, mit 20-30% deutlich unter dem Ansprechen in der gesamten Kohorte (288). Zur Verkürzung der Granulozytopeniephase sollte bei granulozytopenischen Patienten die Gabe von G-CSF bzw. GM-CSF erwogen werden (289). Der therapeutische Einsatz von G-CSF bei systemischen Pilzinfektionen in Kombination mit einem Antimykotikum mit der Intention der Verbesserung der Granulozytenfunktion zeigte zumindest tierexperimentell einen günstigen Effekt (290). Die therapeutische Infusion von Granulozyten scheint bei granulozytopenischen Patienten in Einzelfällen einen günstigen Effekt zu haben (291). Der klinische Stellenwert der therapeutischen Gabe von G-CSF/GM-CSF und der Granulozytentransfusion zur Behandlung einer Mykose ist unklar und kann routinemäßig derzeit nicht empfohlen werden.

Eine prospektive, randomisierte, vergleichende Studie (38), wie auch eine vergleichende Kohortenstudie (37) zeigten, bei jeweils kleinen Fallzahlen, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der antimykotischen Wirksamkeit von Fluconazol und konventionellem Amphotericin B Deoxycholat bei granulozytopenischen Patienten mit systemischer Candidose. Einschränkend muss man feststellen, dass die Fallzahlen klein waren und die Ansprechraten bei Patienten mit neutrophilen Granulozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ unter Fluconazol tendenziell schlechter

waren als unter Amphotericin B, so dass die Behandlung mit Fluconazol bei granulozytopenischen Patienten nicht als erste Wahl empfohlen werden kann. Klinische Daten zur Initialtherapie mit liposomalem Amphotericin B, Anidulafungin, Caspofungin, oder Micafungin existieren (256;259;261), jedoch wurden nur wenige Patienten mit Granulozytopenie in diese Studien eingeschlossen. In einer gepoolten retrospektiven Analyse von zwei Phase-III Candidämiestudien mit Micafungin wurden von insgesamt 685 Patienten 77 Patienten mit Granulozytopenie identifiziert (292). Die Ansprechraten für Patienten mit Candidämie und einer Granulozytopenie waren niedriger als für Patienten mit Candidämie und ohne Granulozytopenie (63,6% versus 72,9%). Für Voriconazol liegen lediglich Angaben aus Zweitlinien- (= Salvage)-Therapiestudien vor (293). Aufgrund der höheren Rate von Nicht-*Candida-albicans*-Infektionen bei granulozytopenischen Patienten und der möglichen Bedeutung einer fungiziden Wirkung eines Antimykotikums sollte die Initialtherapie aus einem Echinocandin oder alternativ liposomalem Amphotericin B bestehen (1;3).

Zusätzlich zur Fundoskopie sollte bei granulozytopenischen Patienten eine Sonographie der Oberbauchorgane (Leber / Milz) und der Nieren zum Ausschluss einer (noch okkulten) chronisch disseminierten Candidose zum Zeitpunkt der Regeneration der Granulopoese erfolgen.

6.3. Akute disseminierte Candidose

Die akute disseminierte Candidose ist eine seltene Form der systemischen Candidose bzw. Candidämie mit Komplikationen bei hämatologisch-onkologischer oder genauer bei granulozytopenischen Patienten. Diese ist charakterisiert durch hämodynamische Instabilität, persistierend positiven Blutkulturen und septischen Absiedelungen in inneren Organen bzw. der Haut (294). Eine Sonderform stellt die akute Erkrankung bei drogenabhängigen Personen dar, bei denen wenige Stunden nach Heroininjektion Zeichen einer Sepsis mit hohem Fieber, Schüttelfrost und Hautinfiltraten sowie teilweise Endophthalmitis und Osteomyelitis auftreten (295;296). Als Quelle wurde das Heroinpulver beziehungsweise das Lösungsmittel (Zitronensaft) diskutiert (297). Die akute disseminierte Candidose sollte initial wie die Candidämie bei Granulozytopenie mit einem Echinocandin oder alternativ mit liposomalen Amphotericin B behandelt werden. Die Gabe von Fluconazol und auch die Kombination aus Amphotericin B Deoxycholat und 5-Flucytosin werden für diese Situationen kontrovers beurteilt und können nicht generell empfohlen werden. Die Therapiedauer bei akuter

disseminierter Candidose orientiert sich am klinischen und mikrobiologischen Therapieansprechen, ohne dass eine exakte Zeitdauer zu definieren ist.

6.4. Kathetermanagement

Grundsätzlich muss jede *Candida*-positive Blutkultur als Zeichen einer behandlungsbedürftigen Infektion/Erkrankung angesehen werden und umgehend eine systemische Therapie, einschließlich der Entfernung oder zumindest des Wechsels des zentralen Venenkatheters (ZVK) einschließlich Shaldonkatheter, Port- und Hickman/Broviac-Systemen via Neupunktion, zur Folge haben (153;298), wobei es hier inzwischen eine kontroverse Diskussion gibt (299). Ein alleiniger Wechsel über einen Seldingerdraht wird nicht empfohlen. Bei ausschließlicher Kolonisierung einer Katheterspitze und negativen Blutkulturen ist, abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, eine systemische antimykotische Therapie nicht zwingend. Entscheidend für die Prognose ist vor allem die schnelle Therapieeinleitung in adäquater Dosierung unmittelbar nach dem mikroskopischen Hefepilz-Nachweis. Wurde eine Blutkultur bei einem Hochrisikopatienten (siehe Kapitel Diagnostik 5.1.) wegen des Verdachts einer Candidämie abgenommen, sollte im Einzelfall (z.B. septischer Schock) schon zu diesem Zeitpunkt mit der adäquaten antimykotischen Therapie begonnen und bei negativem Befund wieder beendet werden.

Eine rasche Sterilität der Blutkulturen wird durch die Kombination der ZVK-Entfernung mit rascher Einleitung einer systemischen Antimykotikatherapie erreicht. Falls ein ZVK nicht entfernt werden kann, verdoppelt sich die mittlere Dauer der Fungämie von ca. 3 auf 6 Tage, und die Letalität steigt (267). Dies ist insbesondere für *C. albicans* und *C. parapsilosis* belegt, weniger eindeutig für andere *Candida*-Arten. Grundsätzlich sollte auch bei Patienten mit Granulozytopenie der ZVK entfernt werden. Ob die hohe Aktivität von Echinocandinen und liposomalem Amphotericin B gegen Biofilme auf Kathetermaterial *in vitro* im Unterschied zu Fluconazol eine klinische Bedeutung hat, ist unklar (300;301). Die Datenlage aus den klinischen Therapiestudien erlaubt hierzu keine Aussage, so dass bis zum Vorliegen von eindeutigen klinischen Studiendaten die Entfernung des Katheters unverändert empfohlen wird (256;258;259;261). Falls eine Katheterentfernung aus sehr zwingendem Grund nicht möglich ist, sollten die biofilmwirksamen Echinocandine bzw. liposomales Amphotericin B verwendet werden.

6.5. Pädiatrische Patienten

Bezüglich der Substanzauswahl und des Managements gelten die gleichen Grundsätze wie bei Erwachsenen. Zu beachten sind insbesondere die variable bzw. fehlende Aktivität von Fluconazol gegenüber *C.glabrata* bzw. *C.krusei*, antimykotische Vorbehandlungen, mögliche Interaktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Warnhinweise der Fachinformationen. Grundsätzlich haben pädiatrische Patienten mit einer Candidämie mit einer antimykotischen Therapie eine bessere Prognose als Erwachsene (302).

In Analogie zu den überwiegend bei Erwachsenen erhobenen Studiendaten sind zentralvenöse Katheter immer als infektiöser Fokus zu betrachten und sollten deshalb, wenn immer möglich, entfernt werden. Die Therapiedauer bei unkomplizierter Candidämie beträgt 14 Tage ab der letzten positiven bzw. ersten negativen Blutkultur (s. Absatz 6.1.3.) und vollständiger Rückbildung aller infektionsbedingten Befunde. Die Therapiedauer anderer Formen systemischer *Candida*-Infektionen orientiert sich am Therapieansprechen. Bei klinischer Stabilisierung und nachgewiesener Empfindlichkeit des Isolates ist eine orale Folgebehandlung mit Fluconazol (Sequenztherapie) möglich. Bei allen Formen systemischer *Candida*-Infektionen sollte vor Therapieende eine Fundoskopie zum Ausschluss einer Chorioretinitis erfolgen (303-305).

6.5.1. Pädiatrische Patienten jenseits des Neugeborenenalters

Aufgrund von pädiatrischen Studien zu Pharmakokinetik und Sicherheit, randomisierten Phase III Studien zur Wirksamkeit bei Erwachsenen (258;261) und einer randomisierten Studie zur Erstlinien-Therapie systemischer *Candida*-Infektionen bei pädiatrischen Patienten jenseits der Früh- und Neugeborenenmedizin (306) gelten liposomales Amphotericin B oder Micafungin als Therapie der Wahl (307;308). Weitere gut evaluierte Optionen der Erstlinientherapie sind Caspofungin (306; (257;258;309) und Fluconazol (38;263;264;310). Voriconazol (311;312) und Amphotericin B Lipid Complex (313) sind Optionen für die Zweitlinientherapie. Ähnlich wie für Erwachsene kann Amphotericin B Deoxycholat aufgrund seiner Toxizität (256;264) in Deutschland nicht als Substanz für die Erstlinientherapie der systemischen *Candida*-Infektionen angesehen werden. Der relative Stellenwert der Kombination von Amphotericin B Deoxycholat und 5-Flucytosin ist aufgrund fehlender klinischer Studiendaten weitgehend unklar (304;305) (Dosisempfehlungen: siehe Tabelle 9).

6.5.2. Früh- und Neugeborene

Therapieoptionen bei Früh- und Neugeborenen beruhen auf Dosisfindungsstudien bzw. kleineren Phase-II-Studien. Sie umfassen liposomales Amphotericin B (314;315), Amphotericin B Lipid Complex (316), Caspofungin (317), Micafungin und Fluconazol (308;318-320). Die umfassendsten Daten in dieser Patientengruppe liegen für Micafungin vor. Aufgrund pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Untersuchungen wird eine Dosierung von mindestens 4 mg/kg und Tag und 10 mg/kg und Tag bei Verdacht auf oder bei nachgewiesener Beteiligung des ZNS empfohlen (318;319). Amphotericin B Deoxycholat gilt trotz überwiegendem Fehlen von infusionsassoziierten Reaktionen in dieser Patientengruppe aufgrund seiner potentiellen Nephrotoxizität als Reservepräparat, und der Stellenwert der Kombination mit 5-Flucytosin ist wie bei anderen Patientenpopulationen unklar (304;305). (Dosisempfehlungen: siehe Tabelle 10).

6.6. Organinfektionen

Das therapeutische Vorgehen erfolgt entsprechend der Behandlung der Candidämie und wird in den meisten Fällen durch eine chirurgische Herdsanierung ergänzt. In Einzelfällen kann eine höhere Dosis des Antimykotikums (z.B. Caspofungin, Erhaltungsdosis von 100-150mg statt 50mg) sinnvoll sein, wobei die Datenlage hier limitiert ist (257;270). Eine Zusammenfassung der Empfehlungen findet sich in Tabelle 11.

6.6.1. *Candida* Infektionen des Zentralnervensystemes

Candida Infektionen des Zentralnervensystemes (ZNS) manifestieren sich als akute Meningoenzephalitis, Shunt- oder reservoirassoziierte Ventrikulitis oder, sehr selten, als chronische Meningoenzephalitis, Hirnabszess, mykotisches Aneurysma, Vaskulitis mit Hirninfarkt oder als spinale Infektion (321-325). Aufgrund der fungiziden Aktivität von Amphotericin, der guten ZNS-Penetration von 5-Flucytosin (251;326), einem in historischen Untersuchungen nachgewiesenen *in vitro* und *in vivo* Synergismus (327), sowie einer dokumentierten klinischen Wirksamkeit der Kombination beider Substanzen bei *Candida*- (328) und *Cryptococcus*-Meningoenzephalitis (329) wird bei Fehlen anderweitiger klinischer Studiendaten von vielen Experten die Gabe von liposomalem Amphotericin B (5 mg/kg/Tag) plus 5-Flucytosin (100 – 150 mg/kg/Tag in 3-4 ED) als Initialtherapie empfohlen (330;331).

Grundlage für den Einsatz von liposomalem Amphotericin B ($\geq 5\text{mg/kg/Tag}$) sind Untersuchungen bei experimenteller *Candida* Meningoenzephalitis (332), vergleichende klinische Daten bei Patienten mit ZNS-Kryptokokkose (333), sowie die im Vergleich signifikant schlechtere Verträglichkeit von Amphotericin B Deoxycholat (infusionsassoziierte Reaktionen; Nephrotoxizität). Die Dosis von 5-Flucytosin muss an die Nierenfunktion angepasst werden; aufgrund der geringen therapeutischen Breite wird ein therapeutisches „drug monitoring“ (TDM) empfohlen (244;245).

Trotz sehr guter Penetration in Liquor und Hirngewebe ist die Wirksamkeit von Fluconazol alleine oder in Kombination mit 5-Flucytosin aufgrund nur kasuistischer Daten unklar (334-337). Beide Optionen können derzeit nicht als Erstlinientherapie bei *Candida* Infektionen des ZNS empfohlen werden. Allerdings ist die grundsätzliche Wirksamkeit von Fluconazol bzw. der Kombination von Fluconazol plus 5-Flucytosin oder auch Fluconazol plus Amphotericin B Deoxycholat bei ZNS-Infektionen durch Hefepilze in Studien bei der ZNS-Kryptokokkose belegt (338). Fluconazol kann, ggf. in Kombination mit 5-Flucytosin, eine auch oral applizierbare Form einer Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie sein.

Voriconazol erreicht im Gehirn relativ hohe Konzentrationen, während seine Liquorspiegel variieren (339-344). Aufgrund klinischer Beobachtungsstudien ist Voriconazol das Mittel der Wahl zur Behandlung von *Aspergillus* Infektionen des ZNS (340;345). Voriconazol ist somit eine plausible, allerdings bislang ungeprüfte Option, für die Behandlung von *Candida* Infektionen des ZNS. Aufgrund der variablen Exposition ist bei einem Einsatz dieser Substanz ein therapeutisches „drug monitoring“ dringend empfohlen (346).

Tierexperimentelle Daten belegen die grundsätzliche Wirksamkeit der Echinocandine bei einer *Candida* Meningoenzephalitis (347-349), legen aber auch nahe, dass möglicherweise höhere Dosen (wie z.B. für Micafungin im Tiermodell untersucht) erforderlich sind (350). Klinische Daten sind auf Fallberichte beschränkt (317;351). Auf der Grundlage komplexer pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Untersuchungen wird so für Früh- und Neugeborene eine auf das 2.5-fache der Standarddosis erhöhte Dosierung von 10 mg/kg pro Tag bei *Candida* Infektionen des ZNS empfohlen (305) (s. auch jeweilige Fachinformation). Klinische Daten sind auf Fallberichte beschränkt (317;351;352). Aufgrund der geringen Penetration der Echinocandine in Liquor und Hirngewebe (353) und dem Fehlen belastbarer klinischer Daten kann eine Behandlung von *Candida* Infektionen des ZNS außerhalb der Sondersituation bei Früh- und Neugeborenen nicht empfohlen werden (304;305;350;354;355).

Die Therapiedauer bei ZNS-Infektionen sollte mindestens vier Wochen nach vollständiger Rückbildung aller Symptome und Befunde betragen. Analog zu dem Vorgehen bei der Kryptokokken-Meningoenzephalitis kann in Einzelfällen eine Deeskalation der initialen Kombinationstherapie auf eine Azoltherapie mit z.B. Fluconazol in der Maximaldosierung erwogen werden (338). Bei Shunt- oder Reservoirinfektionen ist die Entfernung aller Fremdmaterialien indiziert und Hirnabszesse sind nach allgemeingültigen neurochirurgischen Regeln zu sanieren (119;339).

6.6.2. *Candida* Endophthalmitis und Chorioretinitis

Bei *Candida*-assoziierten Erkrankungen am Auge muss zwischen Chorioretinitis und Endophthalmitis, die im Regelfall sekundär im Rahmen systemischer Infektionen entstehen, und der Keratitis, die eine primär lokale Infektion der Hornhaut darstellt, unterschieden werden (356).

Die *Candida* Chorioretinitis gilt als eine Komplikation im Rahmen einer Candidämie, die sich bei einem Teil der Patienten zu einer Endophthalmitis mit Beteiligung des Glaskörpers entwickeln kann (357;358). In älteren Berichten wurde eine begleitende Endophthalmitis bei Candidämie in bis zu 78% der Patienten beschrieben (in der Regel „cotton wool spots“). In jüngeren Studien ist ihre Häufigkeit deutlich geringer (359-361). Eine retrospektive Analyse von Daten hospitalisierter Patienten in den USA zeigte, dass etwa 0,4% der Patienten mit Fungämie eine sekundäre Endophthalmitis entwickelten (362). In einer grossen randomisierten Studie (Voriconazol vs. Amphotericin B Deoxycholat) wurde eine *Candida* Chorioretinitis in 9.5%, und eine Endophthalmitis in 1.6% beobachtet (262). Bei 11 der 60 betroffenen Patienten wurde die okuläre Infektion erst im Verlauf festgestellt (363). Aufgrund der Bedeutung einer okulären Beteiligung für die Behandlung wird für alle Patienten mit Candidämie ohne okuläre Symptome die Durchführung einer Fundoskopie spätestens bei Therapieende (nicht-granulozytopenische Patienten) oder nach Rekonstitution der neutrophilen Granulozyten (bei initial granulozytopenischen Patienten) empfohlen (1;3). Mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) lassen sich insbesondere retinale Läsionen mit höherer Sensitivität darstellen (364). Zu beachten ist ein besonderer Zusammenhang zwischen i.v.-Heroinkonsum und disseminierter Candidose mit Chorioretinitis, wobei die spezifische Pathogenese hier weiter unklar ist (365;366).

Bei der Behandlung der Chorioretinitis / Endophthalmitis ist zu beachten, dass Echinocandine nur eine geringe Penetration in den Glaskörper aufweisen, während für die Chorioidea zum Teil höhere Spiegel gefunden wurden (367). Die mangelnde Gewebepenetration der Echinocandine kann zu einem Therapieversagen führen (368-370). Entsprechend wird initial eine Therapie mit Azolen (Fluconazol, Voriconazol plus therapeutischem Drug Monitoring) empfohlen. Bei azolresistenten *Candida* spp. oder wenn Azole nicht eingesetzt werden können, steht liposomales Amphotericin B alleine oder in Kombination mit Flucytosin zur Verfügung. Generell sollten bei Endophthalmitis die zur systemischen Therapie eingesetzten Substanzen in maximalen Dosierungen eingesetzt werden, um eine optimale Penetration der in die beteiligten Strukturen zu erreichen. Bei einer Beteiligung des Glaskörpers (Endophthalmitis) oder makulanahen Läsionen wird eine intravitreale Therapie mit Amphotericin B (5-10µg/0,1ml H₂O) oder Voriconazol (100µg/0,1ml H₂O oder NaCl 0.9%) empfohlen (371).

Kasuistische Erfahrungen bei *Candida* Endophthalmitis legen nahe, dass Patienten mit relevantem Verlust des Sehvermögens von einer frühen Vitrektomie (i.e., „pars plana“-Vitrektomie), ggfs. gefolgt von einer intravitrealen Amphotericin B Injektion profitieren (357;372;373). In tierexperimentellen Untersuchungen ist bei einer *Candida* Keratitis bzw. Ulkus auch eine topische Therapie (z.B. Fluconazol, Micafungin) wirksam, was durch kasuistische Berichte bestätigt wurde (374-376). Die Behandlungsdauer sollte bis zur kompletten Resolution der fassbaren Befunde erfolgen. Im Allgemeinen ist hierzu eine Therapie von mindestens 4 - 6 Wochen Dauer erforderlich (119).

Die *Candida* Keratitis tritt insbesondere bei Patienten mit chronischen Erkrankungen der Cornea, lokaler Steroidtherapie oder nach chirurgischen Eingriffen am vorderen Auge auf. Die Therapie erfolgt primär topisch. Hierbei können Amphotericin B (0,15-0,5%), Natamycin (5%, jedoch in Deutschland nicht uneingeschränkt verfügbar) oder Voriconazol (1-2%) eingesetzt werden (371;377). Der Stellenwert einer systemischen antimykotischen Therapie bei *Candida*-Keratitis ist unklar, falls für notwendig erachtet, erfolgt sie identisch zur Behandlung bei Chorioretinitis / Endophthalmitis (378). Bei Beteiligung der Vorderkammer (Hypopyon) ist auch eine intrakamerale Applikation von Antimykotika (z.B. Voriconazol) möglich, in einigen Fällen wurde auch eine intrastromale Applikation von Voriconazol bzw. Amphotericin B eingesetzt (377;378). Eine chirurgische Intervention kann in Fällen erforderlich werden, bei denen es trotz lokaler und systemischer Therapie nicht zu einem Ansprechen kommt oder sich

eine perforierende Infektion entwickelt; in der Regel kommt hierbei dann eine penetrierende und keine lamelläre Keratoplastik zur Anwendung.

6.6.3. *Candida*-Endokarditis

Die *Candida* Endokarditis ist generell sehr selten; *C.albicans* und *C.parapsilosis* sind die am häufigsten nachgewiesenen Arten (379-381). Bekannte Risikofaktoren sind intravenöser Drogenabusus und Herzklappenersatz, insbesondere mit einer Kunstklappe. Die *Candida*-Endokarditis ist auch heute weiterhin mit einer hohen Letalität von über 50% assoziiert (382).

Zum Ausschluss bzw. Diagnose einer *Candida* Endokarditis ist zusammen mit einer transösophagealen Echokardiographie die mehrfache Entnahme von Blutkulturen erforderlich. Dieses Vorgehen sollte frühzeitig bei klinischem Verdacht auf eine Endokarditis durchgeführt werden (383-387).

Die Therapie der *Candida* Endokarditis beinhaltet die chirurgische Sanierung der betroffenen Herzklappe in Kombination mit einer antimykotischen Therapie (384-386). Neben der Möglichkeit der septischen Streuung kann die Infektion nicht nur die Klappen, sondern auch angrenzende Gewebsstrukturen involvieren und letztlich zu einer chirurgisch nicht mehr zu korrigierenden Gewebedestruktion führen. Aufgrund der prognostischen Implikationen ist daher unmittelbar bei Diagnose die chirurgische Sanierung der infizierten Läsion interdisziplinär zu evaluieren und nach Möglichkeit durchzuführen (380;384;388). Unabhängig davon, ob eine chirurgische Sanierung durchführbar ist oder nicht, ist trotz Fehlens belastbarer klinischer Untersuchungen eine antimykotische Kombinationstherapie aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität zumindest in der Initialbehandlung gerechtfertigt (389;390).

Historisch bedingt existieren die meisten Erfahrungen bezüglich der initialen antimykotischen Therapie für Amphotericin B Deoxycholat in Kombination mit 5-Flucytosin (384;391;392). Aufgrund der besseren Verträglichkeit sollte bei Einsatz von Amphotericin B heutzutage die liposomale Formulierung verwendet werden (1;3). In neueren retrospektiven Analysen konnten auch für Echinocandine, insbesondere für Caspofungin in einer Kombinationstherapie, eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden (379;380;393-398). Für die initiale Therapie wird daher eine Kombination von liposomalen Amphotericin B mit einem Echinocandin oder mit Flucytosin oder alternativ die Kombination eines Echinocandins mit einem Azol oder Flucytosin empfohlen.

Die antimykotische Therapie sollte mindestens sechs Wochen nach erfolgter chirurgischer Sanierung durchgeführt werden. Im Verlauf kann eine Vereinfachung der Therapie („step down“) auf eine orale Monotherapie mit einem Azol, in erster Linie Fluconazol, erfolgen (265;382;399;400). Voraussetzungen hierfür sind die nachgewiesene Empfindlichkeit des Erregers *in vitro* (401), eine klinische Stabilisierung, unauffällige echokardiographische Kontrolle und negative Blutkulturen. Gegebenfalls kann eine Erhaltungstherapie mit Fluconazol auch über längere Zeiträume indiziert sein.

6.6.4. *Candida* Pneumonie und *Candida* Laryngitis

Schwere Erkrankungen bzw. der Aufenthalt auf einer Intensivstation gehen häufig mit dem Nachweis von *Candida* spp. in respiratorischen Sekreten einher (16;402;403). Der Nachweis einer *Candida* Kolonisation im Respirationstrakt korreliert u.a. auch mit dem Auftreten bakterieller Pneumonien (404;405) und reflektiert eher die bei schwer erkrankten Patienten auftretende Dysbiose als den Hinweis auf eine invasive Lungenerkrankung. Eine klinisch eindeutige *Candida* Pneumonie ist selten und bislang fast ausschließlich bei Patienten mit Tumorerkrankungen beobachtet worden (363-366). Da respiratorische Proben ausschließlich eine tracheobronchiale oder oropharyngealen *Candida* Kolonisation nachweisen, muss zur Diagnosesicherung eine Biopsie verlangt werden (161;406;407). Der Nachweis von *Candida* spp. in der bronchoalveolären Lavage (BAL) ist keine Indikation für eine systemische oder inhalative antimykotische Therapie (408). Entsprechend einer neueren Autopsiestudie in einer unselektierten Patientengruppe von Intensivpatienten mit und ohne Zeichen einer Pneumonie konnte auch im Fall eines Nachweises von *Candida* in der BAL kein invasives Pilzwachstum in der Lunge nachgewiesen werden (161).

In einer prospektiven placebokontrollierten Pilotstudie an Intensivpatienten (einschließlich solcher mit malignen Erkrankungen oder Neutropenie) mit klinisch vermuteter Ventilator-assoziiierter Pneumonie und dem Nachweis von *Candida* aus respiratorischen Sekreten hatte eine antimykotische Therapie keinen Einfluss auf die inflammatorische Antwort, die Morbidität oder die Letalität der Patienten (409). 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. Bislang ist die *Candida* Pneumonie fast ausschließlich bei Patienten mit Tumorerkrankungen beobachtet worden (410-413). Sie entsteht entweder durch Aspiration

oropharyngealen Sekretes oder hämatogen im Rahmen einer Candidämie mit Dissemination. In Ermangelung separater Studiendaten entsprechen die Therapieoptionen denen bei Candidämie und akuter disseminierter Candidose (siehe dort). Bei der medikamentösen Therapie von Pleuraempyemen mit *Candida* Nachweis sollte berücksichtigt werden, dass – basierend auf wenigen Einzelbeobachtungen - liposomales Amphotericin B und Echinocandine nur in niedrigen Konzentrationen in Pleuraflüssigkeiten vorhanden sind (252). In jedem Fall ist bei einem Empyem eine interventionelle bzw. operative Herdkontrolle notwendig.

Zur Therapie der (seltenen) *Candida* Laryngitis bzw. Epiglottitis (414;415) gelten neben der ggf. notwendigen Sicherung des Nachweises von Erregern im Gewebe die systemischen Therapieoptionen wie bei den oben genannten Candidosen.

6.6.5. *Candida* Peritonitis

Eine *Candida* Peritonitis kann sich primär als Komplikation einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (spontane pilzliche Peritonitis) oder sekundär als spontane Perforationen viszeraler Organe (z. B. Kolondivertikulitis, Appendizitis und Cholezystitis), als Komplikation eines zur Peritonealdialyse implantierten Katheters (416;417) oder als postoperative Hohlorganperforationen (z.B. Anastomoseninsuffizienz) auftreten (418-422). Eine nosokomiale Peritonitis geht im Vergleich zur ambulant erworbenen Peritonitis mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von *Candida* spp. als ursächlichem Erreger einher. Bei der postoperativen Peritonitis ist das Risiko für eine *Candida* Peritonitis bei einem Fokus im oberen Gastrointestinaltrakt höher als bei einem Fokus im unteren Gastrointestinaltrakt (423;424).

Entscheidend für die erfolgreiche Therapie der sekundären Peritonitis ist die unverzügliche adäquate Sanierung des intraabdominellen Infektionsherdes (423;424). Für den definitiven Nachweis der *Candida* Peritonitis ist eine Gewebebiopsie erforderlich. Der Nachweis von *Candida* spp. in steril gewonnenen Peritonealproben bzw. -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 (376). Zu beachten ist, dass bei der sekundären Peritonitis unter Antibiotikatherapie nicht selten eine konsekutive Kolonisation mit *Candida* spp. in abdominellen Wunden oder Drainagenflüssigkeiten nachgewiesen werden kann, die per se keiner antimykotischen Behandlung bedarf (403;425;426).

Größere Studien weisen darauf hin, dass bei einer mutmaßlich polymikrobiellen Peritonitis klinische Risikofaktoren alleine nicht ausreichen, die Patienten zu identifizieren, die von einer empirischen antimykotischen Therapie profitieren können (427-430). Unabhängig davon kann jedoch eine empirische Therapie bei einem kritisch kranken Patienten mit nosokomialer Peritonitis und besonderer Risikokonstellation wie rezurrenente gastrointestinale Perforationen, bzw. Perforationen, die nicht innerhalb von 24 Stunden kontrolliert sind, Anastomoseninsuffizienz des oberen Gastrointestinaltraktes oder Komplikationen nach bariatrischer Chirurgie, erwogen werden (423).

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 (38;256-261;263;264;268;269;431). Allerdings erreichen Micafungin und Anidulafungin im Ascites nur niedrige Konzentrationen (432;433). Grundsätzlich werde höhere Antimykotikakonzentrationen im Ascites (vergleichbar mit Plasmaspiegel) mit Fluconazol und Flucytosin erreicht (434;435). Das Breitspektrum-Azol Voriconazol (262;293) stellt genauso wie liposomales Amphotericin B (261) eine alternative Therapieoption dar. Aufgrund ihrer breiten Wirksamkeit und günstiger pharmakologischer Eigenschaften 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 Entfernung eines liegenden Dialysekatheters bzw. erfolgreicher chirurgischer Fokussanierung erfolgen (424). Bei unvollständiger Fokuskontrolle, tertiärer *Candida* Peritonitis und schwieriger Sekundärheilung des Abdomens ist eine Therapiedauer von bis 4 Wochen und länger notwendig.

6.6.6. *Candida* Osteomyelitis bzw. *Candida* Arthritis

Die *Candida* Arthritis betrifft häufig die großen Gelenke der unteren Extremitäten (Knie, Hüften), und wird vor allem nach Gelenkersatz oder anderen operativen Eingriffe an Gelenke beschrieben, kann aber auch wie die Osteomyelitis im Rahmen einer Fungämie als septischer Streuherd auftreten (436-443).

Besteht der Verdacht oder Nachweis eines Zusammenhanges mit einer Candidämie, so ist zunächst diese zu behandeln. Für die Dauer der antimykotischen Therapie ist dann die lokale

Manifestation und die Klinik zu berücksichtigen. Durchbruchinfektionen und rezidivierende Verläufe wurden gehäuft beschrieben (438;440). Häufigster Erreger einer *Candida* Arthritis ist *C. albicans* (439).

Debridement, Entfernung von Fremdmaterial sowie eine systemische antimykotische Behandlung bis zu einer Gesamttherapiedauer von sechs bis 12 Monaten sind die Eckpfeiler der Behandlung der *Candida* Osteomyelitis bzw. *Candida* Arthritis (1;3;282;439;444). In einer retrospektiven Analyse von 207 Fällen betrug die mediane Behandlungsdauer bei Osteomyelitis 90 Tage (439). Bei Fehlen systematischer prospektiver Studien beruhen die Empfehlungen zur antimykotischen Therapie im Wesentlichen auf Expertenmeinungen, Fallberichten und retrospektiven Fallsammlungen. Aufgrund der guten Gewebepenetration wird primär eine Behandlung mit Fluconazol empfohlen; bei unzureichender Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol kann Voriconazol bei nachgewiesener Empfindlichkeit eingesetzt werden (445;446). Weitere Alternativen sind liposomales Amphotericin B oder Echinocandine (270;447-450). Insbesondere bei einer Arthritis oder Osteomyelitis mit Fremdmaterialien (z.B. Prothesen) wird eine initiale Kombination unter Einschluß eines Echinocandins für mindestens 2 Wochen empfohlen. Die zusätzliche Gabe von 5-Flucytosin in der Initialtherapie kann aus pharmakologischen Überlegungen (Synergie *in vitro* und gute Gewebegängigkeit) sinnvoll sein (244). Klinische Daten hierzu liegen nicht vor.

Bei einer prothesenassoziierten *Candida* Arthritis wird eine operative Entfernung der Prothese empfohlen. Auch wenn erfolgreiche Sanierungen durch einzeitige Operationen berichtet wurden, wird bei eingeschränkter Datenlage grundsätzlich ein zweizeitiger Prothesenersatz empfohlen (443;451;452). Die intraartikuläre Injektion von systemisch wirksamen Antimykotika und der Einsatz von Antimykotika-beladenen Spacern wurde beschrieben (453;454). Eine Bewertung der Effektivität und Sicherheit dieser Intervention ist aufgrund der limitierten Datenlage nicht möglich.

6.6.7. Chronisch disseminierte Candidose

Die chronisch disseminierte Candidose (CDC; bzw. hepatolienale Candidose) ist in der Regel keine akut lebensbedrohliche Erkrankung, bedarf aber häufig einer über Monate andauernden Therapie. Eine Stabilisierung der Symptome und Befunde vorausgesetzt, stellt sie keine absolute Kontraindikation für eine Fortsetzung der antineoplastischen Chemotherapie oder für eine anstehende hämatopoetische Stammzelltransplantation dar (124;455). In zwei

kleineren Fallserie zeigte die Mehrzahl der Patienten (73 und 87%) ein kontinuierliches Therapieansprechen unter Fortführung der antimykotischen Therapie (456;457). In einer weiteren kleinen Fallserie wurde berichtet, dass eine Unterbrechung der antileukämischen Therapie, selbst für eine längere Zeit, während der antimykotischen Behandlung der CDC keinen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf der Leukämie hat (455).

Daten zur Therapie der chronisch disseminierten Candidose sind auf nicht-vergleichende klinische Fallserien mit Amphotericin B Deoxycholat \pm 5-Flucytosin (25;457), Lipid-Formulierungen von Amphotericin B (458), Fluconazol (459;460) und Caspofungin (270;461) beschränkt. Für die neueren Azole (Isavuconazol, Posaconazol oder Voriconazol) gibt es nur Expertenempfehlungen (1;3). Aufgrund der Notwendigkeit einer prolongierten Therapie wird für klinisch stabile Patienten, bei denen eine orale Therapie möglich ist, in der Regel die weitere Behandlung mit Fluconazol (oral) empfohlen. Echinocandine (oder liposomales Amphotericin B) sollten für die Initialtherapie, klinisch instabile Patienten und refraktäre Infektionen reserviert sein. Da es keine prospektiv-randomisierten Studien gibt, beruht die Wahl des Antimykotikums vor allem auf Expertenmeinung.

Die Therapiedauer bei chronisch disseminierter Candidose ist individuell und sollte bis zur klinischen Normalisierung und Verkalkung bzw. bis zum Abklingen aller radiologischen Befunde erfolgen. Seit einigen Jahren wird diskutiert, ob die hepatolienale Candidose ein Immunrekonstitutionssyndrom darstellt (462). Es konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante Behandlung mit Kortison zusätzlich zu Antimykotika innerhalb von ca. 5 Tagen zu einer Entfieberung führen kann (463). In einer japanischen Studie wurde beobachtet, dass die 90-Tage-Letalität durch die zusätzliche Kortisontherapie nicht beeinflusst wird (464). Bei fortgesetzter Chemotherapie bzw. hämatopoetischer Stammzelltransplantation ist grundsätzlich eine Erhaltungstherapie indiziert (465).

6.7. Muko-kutane Infektionen

6.7.1. Oropharyngeale Candidose und *Candida* Ösophagitis.

Therapieoptionen bei einer unkomplizierten oropharyngealen Candidose (OPC) umfassen topische Polyene und Azole (111;119) sowie -systemisch- Fluconazol (200-400mg/d; oral oder intravenös) bzw. Itraconazol als Lösung, die über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tage verabreicht werden sollen (466-470). Bei fluconazolrefraktärer OPC oder Auftreten einer OPC unter Fluconazol-Prophylaxe können Itraconazol als Lösung, Posaconazol, Anidulafungin,

Caspofungin, Micafungin oder Voriconazol (oral bzw. intravenös) (471-480) erfolgreich sein. Amphotericin B Deoxycholat (intravenös) sollte nur bei Therapieversagen auf die oben genannten Optionen gegeben werden (481). (s. Tabelle 12).

Die Behandlung der *Candida* Ösophagitis (= „Soorösophagitis“) sollte systemisch erfolgen. Die Therapie der Wahl besteht in Fluconazol (intravenös oder oral) über einen Zeitraum von 14 bis 21 Tagen, das bei entsprechender Symptomatik (orale Candidose und retrosternales Brennen bei Nahrungsaufnahme) präemptiv verabreicht werden kann. Eine Symptombesserung ist bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von 7 Tagen zu erwarten (119;482). Therapiealternativen, potentiell auch bei Fluconazol-refraktären Erkrankungen, sind entweder Itraconazol als Lösung, Voriconazol (oral), Posaconazol (oral), Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin, oder liposomales Amphotericin B (56;475;477-480;483-491).

6.7.2. Vulvovaginale Candidose

Die überwiegende Mehrzahl vulvovaginaler *Candida*-Infektionen kann mit topischen Azolen bzw. Polyenen behandelt werden. Die Behandlung ist dosisabhängig als Ein-Dosis-Therapie für 1 Tag, als 3-Tage- oder als 6-Tage-Therapie möglich, bzw. kann alternativ mit Fluconazol oder Itraconazol (oral) über ein bis drei Tage verabreicht werden (120;492;493). Schwere, rezidivierende oder refraktäre Infektionen können eine prolongierte Therapie mit topischen Antimykotika bzw. Fluconazol oder Itraconazol über ≥ 14 Tage und ggf. eine Erhaltungstherapie/Suppressionstherapie erfordern (120;492;493). Substanzen wie Voriconazol und Caspofungin sind bislang nicht in dieser Indikation evaluiert. Insbesondere während der Schwangerschaft sind Substanzen wie Ketoconazol, Fluconazol, Voriconazol, 5-Flucytosin und Kalium-Iodid kontraindiziert (494). Eine Erhaltungstherapie bei chronisch-rezidivierender vulvovaginaler Candidose (VVC) bestehend aus einer oral Zubereitung mit Probiotika und *Lactobacillus acidophilus* bzw. Lactoferrin war bislang umstritten, hat sich in einer randomisierten Studie aber als hilfreich erwiesen (495). Der Stellenwert einer Impfung gegen *Candida*-Antigene mit einem auf zellulärer Ebene wirkenden Immuntherapeutikum ist in klinischer Erprobung (496). (s. Tabelle 12)

Grundsätzlich ist die Behandlung einer chronisch-rezidivierenden vulvovaginalen Mykose komplex und scheint nicht nur eine antimykotische, sondern auch eine nicht-medikamentöse Therapie zu erfordern, da hier auch eine psychosomatische Komponente diskutiert wird (497). Andere Ursachen der rekurrenten bzw. chronischen vulvovaginalen

Inflammation sind ebenfalls sorgfältig zu berücksichtigen, da der alleinige Nachweis von *Candida* nicht diagnostisch ist. Eine aktualisierte Leitlinie (Dokument AWMF 015/072, S2k; Vulvovaginalcandidose / VVC) wird aktuell erstellt.

(<https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/ll-liste/deutsche-gesellschaft-fuer-gynaekologie-und-geburtshilfe-dggg.html>).

6.7.3. Candidurie

Bei den meisten Patienten ist der Nachweis von *Candida* spp. im Urin nicht behandlungsbedürftig und Ausdruck einer Kolonisation, insofern dies mit der Anwesenheit eines Blasenkatheters assoziiert ist und es sich nicht um einen Mittelstrahlurin handelt. Die definitive Entfernung des Katheters alleine führt in etwa 40%, ein Austausch dagegen nur in < 20% der Patienten zu einer dauerhaften Sanierung des Urins. Der Nutzen einer antimykotischen Therapie bei einer Kolonisierung ist unklar (498;499).

Bei Patienten mit symptomatischer Candidurie sowie für granulozytopenische Patienten wird dagegen eine antimykotische Therapie und die Entfernung bzw. der Austausch eventuell liegender Fremdkörper (Blasenkatheter, Stents) empfohlen (119). Bei persistierender Candidurie sollte eine Sonographie der Nieren zum Ausschluss einer Nephritis erfolgen. Nachweislich effektive Interventionen sind die Gabe von Fluconazol (über ≥ 7 Tage) oder von Amphotericin B Deoxycholat (über ≤ 7 Tage) (119). Aufgrund seines Spektrums bzw. hoher, im Harn erzielbarer Konzentrationen kann die zusätzliche Gabe von 5-Flucytosin insbesondere bei Nachweis von Nicht - *Candida albicans* spp oder komplizierten Harnwegsinfektionen empfohlen werden (500). Eine Blasenspülung mit Amphotericin B (50-200 $\mu\text{g/mL}$) ist eine nachgeordnete Alternative, aber selten indiziert und kann mit lokaler Toxizität (Gewebsreizung) assoziiert sein (119). Alternativ kann in Einzelfällen Caspofungin oder Micafungin bei komplizierten Harnwegsinfektionen durch Nicht-*Candida-albicans*-Spezies eingesetzt werden (501;502). Daten zu Anidulafungin bzw. Voriconazol fehlen bislang in dieser Indikation. Grundsätzlich ist aber der Stellenwert von Echinocandinen zur Behandlung einer Candidurie ungeklärt.

6.7.4. Candidosen der Haut und Nägel

Schätzungsweise ein Drittel aller Erwachsenen eine hat eine Pilzerkrankung des Fußes (503). Mehr als die Hälfte dieser Patienten ist von einer Nagelpilzerkrankung (Onychomykose) betroffen. Die globale Prävalenz der Onychomykose liegt bei 10 bis 30 Prozent (503-506). Im Vordergrund stehen hier eher Dermatophyten und Schimmelpilze und weniger Candidosen (507). Nagelpilzerkrankungen durch *Candida* spp. betreffen ca. 5-10% aller Onychomykosen (508).

Candidosen der Haut können in der Regel mit topischen Azolen bzw. Polyenen effektiv behandelt werden (508). Für ausgeprägte bzw. refraktäre Infektionen stehen Fluconazol und Itraconazol zur Verfügung (509). Therapie der Wahl der *Candida* Onychomykose ist Itraconazol bzw. Fluconazol (121;510). Der Einsatz von Terbinafin ist aufgrund seiner geringeren *in vitro* Aktivität gegenüber *Candida* spp. eher nur 2. Wahl und müßte als Dauertherapie gegeben werden (z. B über 48 Wochen mit Terbinafin 250mg/d) (508;509). (s. Tabelle 12).

6.7.5. Chronisch mukokutane Candidose (CMC)

Unter dem Begriff der chronisch mukokutanen Candidose wird eine Reihe von seltenen Krankheitskomplexen zusammengefasst, deren übergeordnete Gemeinsamkeit persistierende oder chronisch rezidivierende Candidosen der Haut und Schleimhaut sowie der Nägel sind. Bei den Patienten liegen meist angeborene immunologische und z.T. endokrinologische Störungen vor, die im Detail immer besser charakterisiert werden.

Die Mehrzahl der Betroffenen erkrankt bereits im Kleinkindalter. Pathogenetisch bedeutsam sind Störungen bei der Aktivierung und Funktion von T-Lymphozyten und der Phagozytose durch neutrophile Granulozyten und Monozyten (511). Die Erkrankung tritt in Zusammenhang mit primären Immundefekten der T-Zellfunktion wie schweren kombinierten Immundefekten (SCID) oder dem autosomal rezessiven Hyper-IgE Syndrom (HIES), und mit verschiedenen anderen Immundefekten unter Beteiligung von Th17 Lymphozyten bzw. Interleukin-17 Zytokinen auf, wo sie entweder als isolierter Phänotyp (CMC disease) oder zusammen mit anderen Manifestationen (syndromic CMC) beobachtet wird. Beispiele für letztere Formen sind die die Dectin 1-, STAT3- und CARD9- Defizienz sowie STAT1 GOF Mutationen (512-514).

Da der zugrunde liegende Immundefekt bislang nicht zu beseitigen ist, handelt es sich in der Regel um eine kontinuierliche bzw. intermittierende systemische Therapie mit einem Azol-Derivat wie Fluconazol oder Itraconazol, alternativ auch Posaconazol bzw. Voriconazol. In Kasuistiken wurde über die Wirksamkeit von Caspofungin oder Micafungin berichtet (515;516). Grundsätzlich ist die Entscheidung für das Antimykotikum der ersten Wahl zur Behandlung einer chronisch-mukokutanen Candidose ungeklärt, da entsprechende randomisierte Studien fehlen.

7. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung nosokomialer Candida-Infektionen (mod. nach Eggimann (46))

Immunsuppressive Therapie
Behandlung mit Breitspektrum-Antibiotika ≥ 2 Wochen*
Zentralvenöse (ZVK) oder arterielle Katheter*
Parenterale Ernährung
Kontrollierte Beatmung ≥ 10 Tage
Kolonisierung mit Candida-Spezies ≥ 2 Körperregionen*
Hämodialyse*
Rezidivierende gastrointestinale Perforationen mit sekundärer/tertiärer Peritonitis, Operation bei akuter Pankreatitis*
Hoher „morbidity score“ (APACHE II/III > 20)
Akutes Nierenversagen*
Granulozytopenie
Akute und chronische Graft-vs.-Host Erkrankung (GvHD) nach allogener Blutstammzelltransplantation (HSCT)
Aufenthalt auf der Intensivstation ≥ 7 -9 Tage
Hoher Bedarf an Bluttransfusionen (Menge nicht gut belegt)
Frühgeborene mit Geburtsgewicht $\leq 1\,000$ g
Diabetes mellitus

* Unabhängige Risikofaktoren

Tabelle 2: Candidämie; unabhängige Risikofaktoren für Letalität (mod. nach Eggimann) (46)

Dauer der anhaltend positiven Blutkulturen (Letalität steigt mit jedem weiteren Tag ohne Antimykotika)	Fraser (CID 1992) Garey KW (CID 2006) Hung (JFMA 1996) Morrell (AAC2005) Nunes CZ (BMC ID 2013)	(517) (518) (519) (520) (521)
Granulozytopenie	Anaissie (AmJMed1998) Cheng (BMC ID 2005) Nucci (CID 1997) Uzun O (CID2001)	(522) (523) (524) (525)
Kortikosteroide	Macphail (Mycoses 2002) Viudes (EJCMID 2002)	(526) (527)
Fehlende antimykotische Therapie	Anaissie (AmJMed1998) Blot (AJM 2002) Macphail (Mycoses 2002) Pappas (CID 2003) Viudes (EJCMID 2002)	(522) (528) (526) (529) (527)
ZVK nicht gewechselt / entfernt	Anaissie (AmJMed1998) Andes (CID 2012) Hung (JFMA 1996) Macphail (Mycoses 2002) Nucci (CID 1997) Viudes (EJCMID 2002)	(522) (267) (519) (526) (524) (527)
Harnblasenkatheter	Pappas (CID 2003)	(529)
Alter (>60-65 Jahre)	Blot (AJM 2002) Cheng (BMC ID 2005) Garbino (Medicine 2002) Luzzati (Infection 2016) Nguyen (AIM 1995) Nucci (CID 1997) Petri (ICM 1997)	(528) (523) (530) (531) (532) (524) (533)
Akutes Nierenversagen	Blot (AJM 2002) Voss (Infection 1997)	(528) (534)
Schwere der Grunderkrankung (hoher APACHE-II-Score >20)	Blot (AJM 2002) Garbino (Medicine 2002) Garey KW (CID 2006) Fraser (CID 1992) Luzzati (Infection 2016) Macphall (Mycoses 2002)	(528) (530) (518) (517) (531) (526)

	Morrell M (AAC 2005) Pappas (CID 2003) Nguyen (AIM 1995) Uzun O (CID2001) Voss (Infection 1997)	(520) (529) (532) (525) (534)
Hämatologische Neoplasie	Gamaletsou (CMI 2013) Uzun O (CID2001)	(535) (525)
Chemotherapie für Krebserkrankung	Cheng (BMC ID 2005)	(523)
Thrombozytopenie (<20 000/nl)	Cheng (BMC ID 2005)	(523)

Tabelle 3 a-f: Candida Scores

1a) Korrigierter Candida-Colonisation-Index (cCCI) n. Pittet et al. (143)		
CCI =	Anzahl unterschiedlicher Körperregionen mit Candida kolonisiert (geteilt durch)	
	Anzahl der getesteten Körperregionen pro Patient	
cCCI = CCI x	Anzahl unterschiedlicher Körperregionen mit starkem Wachstum von Candida spp. (>10 hoch5 KBE/ml)	
	Anzahl der Körperregionen pro Patient, die mit Candida kolonisiert sind	
Signifikant CCI > 0.5		
1b) Candida Score (n. Leon et al.) (151;536)		
select medical and surgical ICU patients for pre-emptive antifungal therapy		
	Op bei Aufnahme auf Intensiv	= 1 Punkt
	Vollständige parenterale Ernährung	= 1 Punkt
	Schwere Sepsis	= 2 Punkte
	Candida Kolonisierung	= 1 Punkt
Score von ≥ 3 korreliert mit dem Auftreten einer invasiven Candida-Infektion		
1c) Candida „predictive rule“ (CPR; n. Ostrosky-Zeichner et al.) (537)		
	CPR I (Benefit für anti-mykotische Prophylaxe) (4)	CPR II (für invasive Candida Infektion) (5)
	stationär auf chirurgischer ICU ≥ 4 Tage in Kombination mit	stationär auf ICU > 4 Tage
	+/- Diabetes mellitus	+ Antibiotikatherapie (d 1-3)
	+/- Dialyse	ODER + ZVK (d 1-3)
	+/- Parenterale Ernährung	plus mind. zwei weitere Risikofaktoren
	+/- Antibiotikatherapie	Parenterale Ernährung (d 1-3)
		-Dialyse (d 1-3)
		-Jede “größere” Op (d -7bis 0)
		-Pankreatitis (d -7 bis 0)
		-Kortikosteroide (d -7 bis
		-Andere immunsuppressive Medikation (d -7 bis 0)
		Antimykotisch behandelte Patienten: 10-15%

		Candidämie/ Candidose: 60-75%
		Sensitivität: 50%, Spezifität: 83%, PPV*: 0.10; NPV**: 0.97
*PPV= positiver Vorhersagewert; **NPV=negativer Vorhersagewert		
1d) CaMed Score (n. Ruiz-Ruigómez M et. al.) (538)		
Nicht-Intensivstation, nicht-chirurgische, nicht-granulozytopenische Patienten		
	Parenterale Ernährung	+2 Punkte
	Antibiotikatherapie	+5 Punkte
	Sowie jeder weitere Risiko factor wie: -männliches Geschlecht, -vorherige Kortikosteroide, -Blasenkatheeter	+1 Punkt
score ≥ 7 identified patients at high risk of candidemia (sensitivity 79.2, specificity 82.6%)		
1e) “Italian prediction rule for the early recognition of the risk of candidemia in IMW (Internal Medicine wards) inpatients” (n. Sozio et al.) (539)		
	Parenterale Ernährung	+1 Punkt
	ZVK	+1 Punkt
	Peripher gelegter ZVK	+3 Punkte
	Vorherige Antibiotikatherapie	+1 Punkt
	Während stationärer Behandlung	+1 Punkt
	Neurologische Verschlechterung	+1 Punkt
	stationäre Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate	+1 Punkt
ein Score ≥ 4 hatte eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 76%, bei einer Genauigkeit von 80% in der Vorhersage des Risikos einer Candidämie		
1f) “Determinants of Candidemia and Candidemia-Related Death in Cardiothoracic ICU Patients” (n. Michalopoulos et al.) (28)		
	invasive mechanische Beatmung (IMV) > 10 Tage	{ =zwei stärkste Prediktoren für eine Candidämie
	nosokomiale bakterielle Infektion +/- Bacterämie	
	Dauer der Bypass-Op > 120 min,	
	Diabetes mellitus	

Tabelle 4a: Übersicht zur *in vitro* Empfindlichkeit von einzelnen *Candida* spp. aus Blutkulturisolaten gegenüber systemisch wirksamen Antimykotika (mod. nach (253;540))

	AMB	5-FC	FCZ	ITZ	VCZ	PCZ	ISA*	ANID	CAS	MICA
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S	S	I-R	S-I-R	S-I-R	S-I-R	S-I-R	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S-I	S	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S	I	I	I
<i>C. krusei</i>	S	R	R	I-R	S-I-R	S-I-R	I	S	S	S
<i>C. guilliermondii</i> [#]	S	S	R	R	R	I-R	I-R	R	R	R
<i>C. lusitaniae</i>	S-I-R	S	S	S	S	S	I	S	S	S
<i>C. auris</i> [#]	S	?	R	S (-I)	R	S	S	S (-I)	S (-I)	S (-I)

AMB = Amphotericin B – Präparate; 5-FC = 5-Flucytosin; FCZ = Fluconazol; ITZ = Itraconazol; VCZ = Voriconazol; PCZ = Posaconazol; ISA = Isavuconazol, ANID = Anidulafungin; CAS = Caspofungin; MICA = Micafungin

*Datenlage nach Ref. Jorgensen et al. (540)

[#] Angaben in der Literatur wechselnd

Tabelle 4b: EUCAST Antifungal Clinical Breakpoints Table v. 9.0 (Candida)

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/Antifungal_breakpoints_v_9.0_180212.pdf

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)															
	<i>C. albicans</i>		<i>C. dubliniensis</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. guilliermondii</i>		Non-species related breakpoints ¹	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Amphotericin B	1	1	IE	IE	1	1	1	1	1	1	1	1	IE	IE	IE	IE
Anidulafungin	0.032	0.032	IE	IE	0.064	0.064	0.064	0.064	0.002	4	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE	IE
Caspofungin	Note ³	Note ³	IE	IE	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	IE ²	IE ²	IE	IE
Fluconazole	2	4	IE	IE	0.002	32	-	-	2	4	2	4	IE ²	IE ²	2	4
Isavuconazole	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Itraconazole	0.064	0.064	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.125	0.125	0.125	0.125	IE ²	IE ²	IE	IE
Micafungin	0.016	0.016	IE	IE	0.032	0.032	IE ⁴	IE ⁴	0.002	2	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE	IE
Posaconazole	0.064	0.064	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.064	0.064	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE	IE
Voriconazole	0.064 ⁵	0.25 ⁵	0.064	0.25	IE	IE	IE	IE	0.125 ⁵	0.25 ⁵	0.125 ⁵	0.25 ⁵	IE ²	IE ²	IE	IE

Legende nach EUCAST (<http://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/>)

1. Non-species related breakpoints have been determined mainly on the basis of PK/PD data and are independent of MIC distributions of specific species. They are for use only for organisms that do not have specific breakpoints.

2. The ECOFFs for these species are in general higher than for *C. albicans*.

3. Isolates that are susceptible to anidulafungin as well as micafungin should be considered susceptible to caspofungin, until caspofungin breakpoints have been established. Similarly, *C. parapsilosis* isolates intermediate to anidulafungin and micafungin can be regarded intermediate to caspofungin. EUCAST breakpoints have not yet been established for caspofungin, due to significant inter-laboratory variation in MIC ranges for caspofungin.

4. MICs for *C. tropicalis* are 1-2 two-fold dilution steps higher than for *C. albicans* and *C. glabrata*. In the clinical study successful outcome was numerically slightly lower for *C. tropicalis* than for *C. albicans* at both dosages (100 and 150 mg daily). However, the difference was not significant and whether it translates into a relevant clinical difference is unknown. MICs for *C. krusei* are approximately three two-fold dilution steps higher than those for *C. albicans* and, similarly, those for *C. guilliermondii* are approximately eight two-fold dilutions higher. In addition, only a small number of cases involved these species in the clinical trials. This means there is insufficient evidence to indicate whether the wild-type population of these pathogens can be considered susceptible to micafungin.

5. Strains with MIC values above the S/I breakpoint are rare or not yet reported. The identification and antifungal susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC above the current resistant breakpoint they should be reported resistant. A clinical response of 76% was achieved in infections caused by the species listed below when MICs were lower than or equal to the epidemiological cut-offs. Therefore, wild type populations of *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* are considered susceptible.

6. For *Candida* the intermediate category is introduced to acknowledge that the increased exposure obtained by iv dosing is sufficient (potentially confirmed by TDM). There is not enough information available for the response to voriconazole of infections caused by *Candida* isolates with higher MICs.

Tabelle 5: Pharmakokinetische Eigenschaften von systemischen Antimykotika zur Behandlung oberflächlicher und systemischer Candidosen

Parameter	AMB	5-FC	FCZ	ITZ	PCZ	VCZ	ISA [#]	ANID	CAS	MIC A
Formulierung	IV	IV/ (PO)*	PO / IV	PO / IV	PO / IV	PO / IV	PO / IV	IV	IV	IV
Dosis-Linearität	***	+	+	-	***	-	+	+	+	+
Orale Bioverfügbarkeit [%]	n/a	> 90	> 90	Ca. 50 (variabel)	> 50 (Tabl.)	> 90	>90	n/a	n/a	n/a
Protein Bindung in Plasma [%]	>95 ***	<10	12	>99	>95	58	>99	84	97	99
Verteilungsvolumen [L/kg]	***	0.7	0.7	11	3.7-(20 oral)	2	6.5	0.7	n/a	0.25
Eliminations-Halbwertszeit [h]	13-27 ***	6	30	30	25	6	80- 130	24	8-10	15
Substrat/Inhibitor von Cytochrom-P450	-	-	3A4 1A2 2C9, 10,19	3A4 1A2 2C9	3A4 **	3A4 2C9 2C19	3A4 3A5	-	-	-
Eliminationswege	E, U / F	E, U	E, U	M, F > U	E, F > U	M, U > F	M, U=F	D, F	D / M U > F	M F > U

AMB, Amphotericin B; 5-FC, 5-Flucytosin; FCZ, Fluconazol; ITZ, Itraconazol; PCZ, Posaconazol (bei oraler Anwendung ist wegen höherer und zuverlässigerer Bioverfügbarkeit die Tablettenformulierung zu bevorzugen); VCZ, Voriconazol; ANID, Anidulafungin; CAS, Caspofungin; MICA, Micafungin; E, Exkretion in unveränderter Form; M, Metabolisierung; D, Degradierung; U, Urin; F, Faeces

* PO Formulierung über internationale Apotheken erhältlich; ** nur Inhibitor, kein Substrat; *** abhängig vom Substanzcarrier

[#] Isavuconazol ist derzeit zur Behandlung der Candidose/Candidämie nicht zugelassen

Tabelle 6: Dosierungen (i.v.) bei Erwachsenen mit Candidämie und Niereninsuffizienz (541-550)

Substanz	Standard- dosierung (=100%)	GFR ml/min (MDRD)			Intermittier ende HD	Kontinuierliche HD/ Hämo-filtration
		> 50	10 – 50	< 10		
Amphotericin B Deoxycholat	0,7-1,0 mg/kg/d	Kontraindiziert			100% [#]	
Liposomales Amphotericin B	3 mg/kg/d	100%				
AMB Lipid Complex†	5 mg/kg/d	zu vermeiden (Nephrotoxizität)			100%	100%
AMB Colloidal Dispersion†	3-4 mg/kg/d	100% [‡]				
5-Flucytosin [#]	4x25mg (- 37,5mg) /kg/d	2x37,5mg/kg/ d bei GFR 20- 40ml/min	1x37,5mg/kg /d bei GFR 20-40ml/min	25-(37,5) mg/kg/d nach HD	2,5gr. Alle 48 (- 72 Std.)?	
Caspofungin	Tag 1 70mg/d Ab Tag 2 1x50mg/d, 70mg bei KG >80kg	100%				
Micafungin	1x100mg/d, bei Soorösophagitis 1x150mg	100%				
Anidulafungin	Tag 1 200mg/d Ab Tag 2 100mg/d	100%				
Fluconazol	400-800mg/d	100%	50%	50%	50%*	1x800 – 2x600mg/d
Itraconazol##	Tag 1-2 2x200 mg ab Tag 3 1x200mg	100%	i.v. Formulierung bei GFR < 30 ml/min vermeiden			3x300mg/d
Voriconazol##	Tag 1 2x6mg/kg/d Ab Tag 2 2x4mg/kg/d	100% [§]				
Posaconazol## (i.v. + Tabl.)	Tag 1 2x300 mg ab Tag 2 1x300mg	100% [§]				
Isavuconazol&	Tag 1 und 2 3x200mg loading Ab Tag 3 1x200mg	100%				

*‡ Nur bei terminalem Nierenversagen vertretbar, bei reversiblen Nierenversagen kontraindiziert,
† In Deutschland und Österreich nicht zugelassen
Spiegelbestimmung notwendig, therapeutischer Talspiegel-Bereich: 25 - 50mg/L
Spiegelbestimmung dringend zu empfehlen
* Gabe nach Hämodialyse (HD);
§ Wegen Akkumulation des Lösungsmittels bei GFR <50 ml/min i.v. nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-
Bewertung empfohlen, keine Einschränkung für p.o. und für i.v.-Gabe bei kontinuierlicher
Nierenersatztherapie
& Isavuconazol zur Behandlung der Candidose/Candidämie nicht zugelassen*

Tabelle 7: Dosierungen (i.v.) bei Erwachsenen mit Candidämie und Leberinsuffizienz (542;551;552)

Substanz	Standarddosierung	Child Pugh Score		
		A	B	C
Amphotericin B Desoxycholat	0,7-1,0 mg/kg/d	*	*	*
Liposomales Amphotericin B	3 -5 mg/kg/d	100%		
Amphotericin B Lipid Complex†	5 mg/kg/d	*	*	*
Amphotericin B Coll. Dispersion†	3 – 4 mg//kg/d	100%		
5-Flucytosin#	4x25 (-37,5) mg/kg/d	100%, wegen Hepatotoxizität <u>zu vermeiden</u>		kontraindiziert
Caspofungin	Tag 1 70mg/d loading Ab Tag 2 1x50mg/d Erhaltung, 70mg b.>80kg	Keine Dosisanpassung	Reduktion auf 35mg/d bei CHILD 7-9 (s. Fachinfo), bei kritisch Kranken 100%!	
Micafungin	1x100mg/d	Kontraindiziert (s. Fachinfo)		
Anidulafungin	Tag 1 200mg/d loading Ab Tag 2 100mg/d Erhaltung	Keine Dosisanpassung erforderlich		
Fluconazol	400-800mg/d	Startdosis unverändert, Erhaltungsdosis auf 50% reduzieren		Keine Daten
Itraconazol#	Tag 1-2 2x200 mg i.v. loading ab Tag 3 1x200mg Erhaltung	Dosisanpassung nach Spiegel # (siehe Fachinfo)		Keine Daten*
Voriconazol#	Tag 1 2x6mg/kg/d loading Ab Tag 2 2x4mg/kg/d Erhaltung	Startdosis unverändert, Erhaltungsdosis auf 50% reduzieren		Erhaltungsdosis auf 1/3 reduzieren *
Posaconazol#	Tag 1 2x300 mg ab Tag 2 1x300mg	Keine Dosisanpassung (siehe Fachinfo) #		Keine Daten #
Isavuconazol&	Tag 1 und 2 3x200mg loading Ab Tag 3 1x200mg	Keine Dosisanpassung (siehe Fachinfo)		Keine Daten *

* Datenlage unklar; † In Deutschland und Österreich nicht zugelassen; [#] Spiegelbestimmung notwendig

& Isavuconazol ist derzeit zur Behandlung der Candidose/Candidämie nicht zugelassen

Tabelle 8: Dosierungen bei Erwachsenen mit Candidämie

	Dosierung	Kommentar
Monotherapien		
Polyene		
Amphotericin B Deoxycholat	0,7-1,0 mg/kg/d	(262;264)
Liposomales Amphotericin B	3 mg/kg/d	(261)
AMB Lipid Complex *	5 mg/kg/d	(288)
AMB Colloidal Dispersion	3-4 mg/kg/d	(553;554)
Echinocandine		
Anidulafungin	Tag 1 „loading“ 200mg ab Tag 2 100mg/d	(259)
Caspofungin***	Tag 1 „loading“ 70mg/d ab Tag 2 1x50mg/d	(256)
Micafungin	1x100mg/d	(261)
Azole		
Fluconazol	400-800mg/d	(263;264)
Itraconazol	Tag 1-2 „loading“ 2x200 mg i.v. ab Tag 3 1x200mg	(555)
Posaconazol	4x200mg/d	Keine Daten!
Voriconazol	Tag 1 „loading“ 2x6mg/kg/d ab Tag2 2x4mg/kg/d	(262)
Isavuconazol ^{&}	Tag 1+2 loading 3x200mg/d (iv. oder p. os) Ab Tag 3 200mg/d (iv. oder p.os)	(266)
Andere		
5-Flucytosin	4x25 mg/kg/d	(244); nur in Kombination
Kombinationstherapien		
Amphotericin B Desoxycholat plus Fluconazol	0,7mg/kg/d 800mg/d	(263)
Amphotericin B Lipid Complex bzw. Liposomales Amphotericin B jeweils plus Efungumab ****	1x5 mg/kg/d bzw. 1x3 mg/kg/d jeweils plus 1 mg/kg/d d1-5	(556;557)
Amphotericin B Desoxycholat plus 5-Flucytosin	0,7-1,0 mg/kg/d plus 4x25 mg/kg/d	(558)

* Daten lediglich als Kongress-Abstrakt publiziert; keine zugelassene Indikation;

** ABCD in Deutschland nicht zugelassen;

*** Bei Gewicht über 80kg beträgt die Erhaltungsdosis 70mg/d;

**** *Efungumab wurde von den Zulassungsbehörden (EMA/FDA) nicht zugelassen und ist nicht verfügbar*

& *Isavuconazol ist zur Behandlung der Candidämie/systemischer Candida-Mykosen in Deutschland derzeit nicht zugelassen*

Tabelle 9: Dosierung systemischer Antimykotika bei pädiatrischen Patienten jenseits des Neugeborenenalters (302-305) #

Indikation	Substanz und Dosierung
Oberflächliche Infektionen *	Fluconazol (6 mg/kg/Tag 1x tgl. PO/IV) Itraconazol (2,5 mg/kg 2x tgl. PO) **
Systemische Infektionen	Caspofungin (50 mg/m ² 1x tgl. IV; Tag 1: „loading“ mit 70mg/m ² ; max. 70 mg) Fluconazol (12 mg/kg 1x tgl. IV; max. 800 mg) Liposomales Amphotericin B (3 mg/kg 1x tgl. IV) Micafungin (< 40 kg: 2-4 mg/kg 1x tgl. IV; ≥40 kg: 100, max. 200 mg/Tag) <u>Nachgeordnet ***:</u> Amphotericin B Deoxycholat (0.7-1.0 mg/kg 1x tgl. IV) +/- 5-Flucytosin (100 mg/kg/Tag in 3-4 Einzeldosen IV) ¹ Amphotericin B Lipid Complex (5 mg/kg 1x tgl. IV) ² Voriconazol: 2 bis <12 Jahre und 12-14 Jahre und <50kgKG: 2x8mg/kg/Tag (Tag 1: 2x9mg/kg) IV; ≥ 15 Jahre oder 12-14 Jahre und ≥50kgKG: 2x4mgkg/Tag (Tag 1: 2x6 mg/kg) IV ³ Isavuconazol ist zur Behandlung von Kindern nicht zugelassen ^{&}

#Reihenfolge der Auflistung erfolgt alphabetisch, was keine Wertung der Wirksamkeit darstellt

* Oropharyngeale und vulvovaginale Candidose, Candida-Infektionen der Haut- und Nägel, chronisch mukokutane Candidose. Bei refraktären Infektionen können Substanzen mit Indikationen bei systemischen Infektionen eingesetzt werden.

** für pädiatrische Patienten nicht zugelassen, Dosierung in klinischen Studien validiert

*** aufgrund von Toxizität/Interaktionen

¹, Zulassungsstatus ², wenig validierte Dosierung <13 Jahre ³ Interaktionspotential; Vorteil gegenüber Fluconazol unklar

[&] Isavuconazol ist zur Behandlung von Kindern in Deutschland nicht zugelassen

Tabelle 10: Dosierung systemischer Antimykotika bei Früh- u. Neugeborenen (302;304;305;326) #

Indikation	Substanz und Dosierung
Oberflächliche Infektionen *	Fluconazol (6 mg/kg/Tag 1x tgl. PO/IV)
Systemische Infektionen	Amphotericin B Deoxycholat (0.7-1.0 mg/kg/Tag 1x tgl. IV) +/- 5-Flucytosin (100 mg/kg/Tag in 3-4 tgl. Einzeldosen IV) Amphotericin B Lipid Complex (5 mg/kg/Tag 1x tgl. IV) Caspofungin (25 mg/m ² 1x tgl. IV) Fluconazol (12 mg/kg/Tag 1 x tgl. IV) Liposomales Amphotericin B (3 mg/kg/Tag 1x tgl. IV) Micafungin (2-4 mg/kg/Tag 1x tgl. IV)

Reihenfolge der Auflistung erfolgt alphabetisch, was keine Wertung der Wirksamkeit darstellt

* Oropharyngeale („Mundsoor“) und anogenitale („Windelsoor“) Candidainfektionen

Tabelle 11: Therapie von invasiven *Candida* Mykosen bei Erwachsenen[&]

Erkrankung	Substanz	Dosierung	Kommentar
Meningitis / ZNS^α	Amphotericin B i.v. + 5-FC Liposomales Ampho B Fluconazol# Voriconazol# Echinocandine (Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin) ^α	0,7-1,0mg/d 25mg/kg/4xtgl 3mg/kg/d 800/400mg/d 8/4mg/kg/2xtgl	(559) Gewebegängigkeit von Echinocandinen in das ZNS gering
Endophthalmitis/ Chorioretinitis^α	Fluconazol Voriconazol	800/400mg/d 8/4mg/kg/2xtgl	(560) (370) Gewebegängigkeit von Echinocandinen unklar
Endokarditis^α	Amphotericin B i.v. + 5-FC Caspofungin	0,7-1,0mg/d 25mg/kg/4xtgl. 70/50mg/d	(388) (384) (391) (392) (270)
Pneumonie^α	Anidulafungin Caspofungin Fluconazol Voriconazol	200/100mg/d 70/50mg/d 800/400mg/d 8/4mg/kg/2xd	(298-307) Diagnose schwierig; erfordert Histologie
Peritonitis^α	Anidulafungin Caspofungin Fluconazol Voriconazol Amphotericin B i.v. + 5-FC	200/100mg/d 70/50mg/d 800/400mg/d 8/4mg/kg/2xtgl 0,7-1,0mg/d 25mg/kg/4xtgl	(558) (561)
Osteomyelitis und/oder Arthritis^α	Fluconazol Voriconazol	800/400mg/d 8/4mg/kg/2xtgl	(562) (446)
Candidurie Zystitis Nephritis	Fluconazol	400/200mg/d	(563)
Chronische disseminierte Candidose (CDC)	Fluconazol (wenn Erreger sensibel) Voriconazol Caspofungin Liposomales AmB	800/400mg/d bzw. 6-12mg/kg/d 8/4mg/kg/2xtgl 70/50mg/d 3mg/kg/d	(37;124;455-460;463) Ev. nach 2 Wochen Caspofungin /liposomales Amphotericin B Wechsel auf Fluconazol/orales Voriconazol/ Posaconazol

^α Datenlage für Echinocandine (Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin) bei den meisten Organmykosen unklar bzw. nur Fallberichte

* Datenlage unklar

gute Liquorgängigkeit der Azole belegt, aber Stellenwert in der Primärbehandlung unklar und eher Option für die De-eskalationstherapie

[&] Datenlage zu Isavuconazol bei Organmykosen durch *Candida* bislang unklar bzw. nicht untersucht

Tabelle 12: Therapie muko-kutaner Infektionen Erwachsener[&]

Erkrankung	Substanz	Dosierung	Kommentar
Oropharyngeale Candidose	Amphotericin B – Susp. p.o. Nystatin-Susp. p.o. Fluconazol Itraconazol Lösung Posaconazol	0,5(-2,4)g/d 6x100.000I.E/d 50-200mg/d 100-200mg/d 100mg/d	(466-468;470;472;473;475-481;490;564-567) Arzneimittelinteraktionen bei Azolen beachten!
Ösophagitis	Fluconazol Itraconazol Lösung Amphotericin B AmBisome i.v. Anidulafungin Caspofungin Micafungin Voriconazol	200-400mg/d 2x200mg/d 0,5-0,7mg/kg/d 1-3mg/kg/d 100mg/d 50mg/d 150mg/d 400mg/d	(56;330;475;478;480;482;484-486;488;490;568) Unter Fluconazol / Itraconazol auftreten resistenter Candida-Arten
Vaginale Candidose	Clotrimazol und andere Imidazole, Nystatin (Vaginalsupp., Vaginalcreme, Creme für die Vulva), Fluconazol, Itraconazol	Topisch . 150 mg/d 2x200 mg/d	(120;494;569;570) Rezidive häufig unter Immunsuppression; C. glabrata bei HIV+
Haut / Nägel (Onychomykose)	Fluconazol Itraconazol Terbinafin	50 (-200)mg/d oder 300mg/Woche (100-) 200mg/d oder als Pulsstherapie 400mg/d über 7 Tage jeden Monat 250mg/d Dauertherapie	(121;508;509) Terbinafin nur 2. Wahl
Chronische mukokutane Candidose (CMC)	Fluconazol Itraconazol Posaconazol Caspofungin Micafungin	50-400mg/d 100-400mg/d 100-400mg/d Tag 1 „loading“ 70mg/d ab Tag 2 1x50mg/d iv. 1x100mg/d iv.	(330;515;571;572) Häufig Dauertherapie erforderlich Option bei Versagen einer Azoltherapie (515;516)

[&] Datenlage zu Isavuconazol bei Organmykosen durch Candida bislang unklar bzw. nicht untersucht