

# Aktualisierte IDSA-Leitlinie zur Behandlung invasiver Candida-Infektionen

## Kommentierte Zusammenfassung

*Cordula Lebert, Günther Scherbel und Rainer Höhl, Nürnberg*

Im Jahr 2000 hat die IDSA (Infectious Diseases Society of America) erstmalig Leitlinien zur Behandlung von Candida-Infektionen herausgegeben, die 2004 überarbeitet wurden. Die Einführung neuer antimykotischer Substanzen wie Anidulafungin und Micafungin, erweiterte Indikationsbereiche und die Ergebnisse neuer Studien erforderten nun eine weitere Aktualisierung [24]. Ziel dieser Arbeit ist eine Zusammenfassung der Empfehlungen unter dem Aspekt der Zulassungssituation und Epidemiologie in Deutschland und der Behandlungsmöglichkeiten für pädiatrische Patienten.

*Arzneimitteltherapie 2010;28:123–32.*

### Inzidenz invasiver Pilzinfektionen

Die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen ist in den letzten Jahren gestiegen. Candidämien sind heute in den USA etwa ebenso häufig wie Sepsisfälle durch Enterokokken [28]. Eine prospektive Studie in Deutschland konnte zeigen, dass Pilze in 17,8% der Fälle die Ursache einer schweren Sepsis waren [3]. Die Zunahme von Pilzinfektionen wird auf die vermehrte Behandlung multimorbider, älterer und immun-kompromittierter Patienten zurückgeführt. Als Risikofaktoren gelten invasive Verfahren (vor allem große operative Eingriffe), vermehrter Einsatz von Breitspektrumantibiotika, parenterale Ernährung sowie Anwendung innovativer Therapieoptionen insbesondere im Bereich der Hämatonkologie.

Möglicherweise hat auch die intensiverte und verbesserte mykologische Diagnostik zur Veränderung der Datenlage beigetragen. In der Blutkulturstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) nahm die Rate der Candida-Nachweise in Deutschland im Zeitraum von 2000 bis 2007 von 1,9% auf 5,6% zu [1, 27]. In Österreich ist die Zahl der Candidämien von 0,27 pro 1000 Aufnahmen im Jahr 2001 auf 0,77 pro 1000 Aufnahmen im Jahr 2006 gestiegen [25]. Invasive Pilzinfektionen sind mit einer hohen Letalitätsrate assoziiert [15, 16, 22]. Da jede Stunde Zeitverzögerung die Letalitätsrate erhöhen kann, kann durch einen frühzeitigen Behandlungsbeginn mit einem potenten Antimykotikum die Prognose maßgeblich verbessert werden [17, 18, 23].

*Candida* spp. verursachen mukokutane bis hin zu lebensbedrohlichen invasiven Infektionen, die jedes Organ betreffen können. *C. albicans* ist der häufigste klinisch relevante Erreger. In der Gruppe der Non-*albicans-Candida*-Arten (NAC) werden Erreger zusammengefasst, die sich in ihrem Zell-

wandaufbau, ihrem Genom und in ihren Virulenzfaktoren erheblich voneinander unterscheiden und in der Therapie eine differenzierte Betrachtung erforderlich machen. Zur Gruppe der häufigeren pathogenen Non-*albicans-Candida*-Arten zählen *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* und *C. kefyr*.

### Charakterisierung der Antimykotika

Zur systemischen antimykotischen Therapie von Candida-Infektionen stehen vier Substanzgruppen zur Verfügung, die im Folgenden charakterisiert werden sollen. In **Tabelle 1** ist die Empfindlichkeit verschiedener Candida-Spezies gegenüber verschiedenen Antimykotika angegeben.

#### **Polyene**

Zu den Polyenen zählt Amphotericin B. Es ist in vier gale-nischen parenteralen Varianten verfügbar:

- Konventionelles Amphotericin-B-Deoxycholat (Tensid-wirkung von Natriumdeoxycholat)
- Liposomales Amphotericin B (L-AmphB mit unilamellaren kugelförmigen Liposomen)
- Amphotericin-B-Phospholipidkomplex (Amphotericin-Lipidkomplex mit bandartiger Struktur)
- Kolloidal dispergiertes Amphotericin B (in Deutschland nicht im Handel)

Amphotericin-B-Phospholipidkomplex, liposomales und kol-loidal dispergiertes Amphotericin B werden in den Empfeh-lungen der Infectious Diseases Society of America (IDSA) unter

---

*Dr. Cordula Lebert, Dr. Günther Scherbel, Klinikum Nürnberg Süd, Apotheke, Breslauer Straße 201, 90471 Nürnberg, E-Mail: Cordula.Lebert@klinikum-nuernberg.de  
Dr. med. Rainer Höhl, Klinikum Nürnberg Nord, Klinik für Anästhesiologie und opera-tive Intensivmedizin, Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1, 90419 Nürnberg*

Tab. 1. Antimykotika-Empfindlichkeit verschiedener Candida-Spezies

Candida spp.	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Flucytosin	Amphotericin B	Echinocandine
Candida albicans	S	S	S	S	S	S	S
Candida tropicalis	S	S	S	S	S	S	S
Candida parapsilosis	S	S	S	S	S	S	S-R <sup>1</sup>
Candida glabrata	S-DA-R	S-DA-R	S-DA-R	S-DA-R	S	S-I	S
Candida krusei	R	S-DA-R	S	S	I-R	S-I	S
Candida lusitanae	S	S	S	S	S	S-R	S

I: intermediär empfindlich; R: resistent; S: sensibel; S-DA: sensibel dosisabhängig; <sup>1</sup>Echinocandin-Resistenz bei Candida parapsilosis selten

der Abkürzung LFAmB und in diesem Beitrag unter dem Begriff „Lipidformuliertes Amphotericin B“ zusammengefasst. Das Wirkungsspektrum aller Varianten ist gleich, Unterschiede bestehen hinsichtlich der Zulassungen, der pharmakokinetischen Parameter, der Dosierung (Tab. 2) und der Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Diese Aspekte müssen bei einem Wechsel auf eine andere Zubereitungsform berücksichtigt werden. Die meisten Erfahrungen liegen für Amphotericin-B-Deoxycholat vor. Bei den von der IDSA empfohlenen Dosierungen bestehen Abweichungen von den Angaben der Hersteller. Ein Einsatz außerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikationsgebiete einschließlich der empfohlenen Dosierungen kann nur im Rahmen eines Off-Label-Use erfolgen.

Die häufigste schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung des konventionellen Amphotericin B ist die Nephrotoxizität. Bis zu 50% der Patienten zeigen ein akutes Nierenversagen im Rahmen ihrer Therapie. Die Nephrotoxizität anderer galenischer Formen ist deutlich geringer, wobei das liposomale Amphotericin B die günstigsten Resultate zeigt, bei allerdings immer noch erhöhten Raten an Niereninsuffizienzen gegenüber dem Echinocandin Micafungin [20]. Welche Bedeutung die Unterschiede in der Toxizität und Pharmakokinetik zwischen lipidformuliertem und konventionellem Amphotericin B bei Candidiasis haben, wurde bisher nicht in klinischen Studien untersucht. Allerdings wird wegen des 6,6-fach erhöhten Letalitätsrisikos durch eine Amphotericin-B-induzierte Nephrotoxizität in der Praxis einer der möglichen alternativen Formen der Vorzug gegeben. Eine Ausnahme besteht bei Infektionen der Niere

und der ableitenden Harnwege, bei denen das (theoretische) Risiko einer unzureichenden Freisetzung des Wirkstoffs am Infektionsort besteht. Tierexperimentelle Studien weisen auf pharmakokinetische und klinische Vorteile von liposomalem Amphotericin B bei Infektionen des ZNS hin.

**Triazole**

Die Triazole Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol (Tab. 3) zeigen eine vergleichbare Aktivität gegenüber den meisten Candida-Spezies. Gegenüber C. glabrata und C. krusei ist die Wirksamkeit der Triazole geringer. Allerdings gibt es hier substanz- und dosisspezifische Unterschiede, wobei Fluconazol die geringste Aktivität zeigt; Infektionen durch C. labrata bedürfen einer hohen Dosierung, Infektionen mit C. krusei dürfen aufgrund der intrinsischen Resistenz nicht mit Fluconazol behandelt werden.

Triazole werden über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Daher sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls diesen Metabolisierungsweg nutzen, möglich. Gegebenenfalls müssen bei Beginn und Ende einer Therapie mit Triazolen entsprechende Dosisanpassungen vorgenommen werden. Substanzspezifische Unterschiede sind zu beachten. Einige Triazole werden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht und sollten nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht werden, die ebenfalls diese Nebenwirkung induzieren [9, 12–14]. Wegen möglicher Interaktionen bestehen Kontraindikationen für die gleichzeitige Anwendung mit zahlreichen Arzneimitteln. Dosierungsempfehlungen und Anwendungsgebiete bei Candida-Infektionen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tab. 2. Amphotericin-B-Präparate bei invasiver Candidiasis (in Deutschland im Handel) [4–6]

Amphotericin B – Zubereitungsform	Dosierungsempfehlungen IDSA	Hersteller <sup>1</sup>	Anwendungsgebiete bei Candida-Infektionen	Zulassung für Kinder?; Dosierung <sup>1</sup>
Deoxycholat (z. B. Amphotericin B) <sup>2</sup>	Empfindliche Erreger: 0,5–0,7 mg/kg KG/Tag i. v.; weniger empfindliche Erreger: bis 1 mg/kg KG/Tag i. v. (z. B. C. glabrata, C. krusei)	0,5–1 mg/kg KG/Tag i. v.	Invasive Mykosen	Ja; 0,25 mg/kg KG/Tag i. v. <sup>3</sup>
Liposomal (AmBisome®) <sup>2</sup>	3–5 mg/kg KG/Tag i. v.	1–3 mg/kg KG/Tag i. v.	Invasive Mykosen; empirische Behandlung vermuteter Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten mit Fieber	Ja; > 1 Monat bis 18 Jahre: 1–3 mg/kg KG/Tag i. v.
Lipidkomplex (Abelcet®) <sup>2</sup>	3–5 mg/kg KG/Tag i. v.	5 mg/kg KG/Tag i. v.	Invasive Mykosen bei Kontraindikationen oder Nichtansprechen einer Therapie mit Amphotericin-B-Deoxycholat	Ja; 3–5 mg/kg KG/Tag i. v. <sup>3</sup>

<sup>1</sup> ohne Einschränkungen von Organfunktionen; <sup>2</sup> in der Leitlinie werden keine Handelsnamen genannt; <sup>3</sup> ohne Altersdifferenzierung

**Fluconazol**

Fluconazol ist oral und parenteral verfügbar. Die Bioverfügbarkeit der oralen Form liegt bei etwa 90%. Die Absorption ist unabhängig von zugeführten Mahlzeiten oder dem pH-Wert des Magens. Von allen Triazolen hat Fluconazol die beste Gewebegängigkeit ins ZNS und ins Auge und wird daher bei Candida-Infektionen in diesen Kompartimenten eingesetzt. Fluconazol wird überwiegend unverändert renal ausgeschieden. Im Urin wird daher das 10- bis 20-Fache der korrespondierenden Serumkonzentrationen erreicht. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 50 ml/min) muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Fluconazol ist das älteste und daher am meisten untersuchte Triazol. In großen klinischen Studien konnte eine dem Amphotericin-B-Deoxycholat vergleichbare Wirksamkeit bei Candidämien gezeigt werden. Fluconazol gilt als Standardtherapie bei oropharyngealen, ösophagealen und vaginalen Candida-Infektionen.

**Itraconazol**

Itraconazol ist in Deutschland in der oralen und parenteralen Form im Handel. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme ist von der Art der Zubereitung (Kapsel, Suspension), den Mahlzeiten und dem pH-Wert des Magens abhängig. Niedrige pH-Werte führen zu einer besseren Absorption des Kapselinhalts. Daher haben Protonenpumpenhemmer und H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten einen negativen Einfluss und saure Getränke einen positiven Einfluss auf das Ausmaß der Bioverfügbarkeit. Kapseln sollten zu den Mahlzeiten, die Suspension jedoch nüchtern eingenommen werden. Itraconazol wird vornehmlich zur Therapie von Candida-Infektionen der Schleimhäute nach Versagen einer Therapie mit *Fluconazol* eingesetzt. In den Dosierungsempfehlungen der IDSA zu Itraconazol werden Unterschiede, die sich

durch die Indikationen und Darreichungsform ergeben, nicht berücksichtigt.

Es liegen nur sehr wenige Daten zum Einsatz von Itraconazol bei invasiven Candida-Infektionen vor.

**Posaconazol**

Posaconazol ist nur oral verfügbar. Bei der Einnahme mit fettreichen Mahlzeiten und niedrigem pH-Wert des Magens ist die Bioverfügbarkeit gut. Protonenpumpenhemmer und H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten vermindern die Bioverfügbarkeit. Die Absorption unterliegt einer Sättigung, daher ist es von Vorteil, die Gesamttagesdosis aufzuteilen.

Posaconazol hat eine ähnliche In-vitro-Aktivität gegenüber Candida-Spezies wie *Voriconazol*, valide klinische Daten, die eine evidenzbasierte Empfehlung zur Behandlung invasiver Candida-Infektionen erlauben, fehlen jedoch. Für oropharyngeale Infektionen liegen Daten vor.

**Voriconazol**

Voriconazol ist in parenteraler und oraler Form verfügbar. Die Bioverfügbarkeit der oralen Form ist sehr gut und liegt bei > 90%. Sehr fettreiche Mahlzeiten können die Bioverfügbarkeit reduzieren. Daher sollte Voriconazol nüchtern eingenommen werden.

Voriconazol ist effektiv bei invasiven Candida-Infektionen und Schleimhautinfektionen und wird vor allem in der Sequenztherapie von *Fluconazol*-resistenten Candida-Spezies eingesetzt. Voriconazol zeichnet sich durch eine sehr gute Penetration ins ZNS und ins Auge aus.

Parenterales Voriconazol enthält als Lösungsvermittler Cyclodextrine, die den Einsatz bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 50 ml/min wegen einer möglichen Akkumulation limitieren. Diese Einschränkung entfällt bei den oralen Zubereitungen.

Tab. 3. Triazole zur Therapie invasiver Candidiasis [9, 12–14]

Substanz (Handelsname <sup>1</sup> )	Dosierungsempfehlungen IDSA	Hersteller <sup>2</sup>	Anwendungsgebiete bei Candida- Infektionen	Zulassung für Kinder?; Dosierung
Fluconazol (z. B. Diflucan <sup>®</sup> )	Initial: 800 mg (12 mg/kg KG), dann 400 mg (6 mg/kg KG)/Tag	Initial 400 mg, dann 200(–400) mg/Tag	Parenteral/oral: invasive Candida-Infektionen, oropharyngeale und ösophageale Candidosen	Ja; Kinder < 4 Wochen: Lebenswoche 1–2: 6 bis max. 12 mg/kg KG/72 h; Lebenswoche 3–4: 6 bis max. 12 mg/kg KG/48 h; Kinder > 4 Wochen: 6–12 mg/ kg KG/Tag (max. 400 mg)
Itraconazol (z. B. Sempera <sup>®</sup> )	Tag 1–3 3 × 200 mg, dann 1–2 × 200 mg/Tag	Tag 1–2: 2 × 200 mg, dann 200 mg/Tag	Parenteral: Salvage-Therapie invasiver Mykosen; Oral (Suspension): oropharyngeale und ösophageale Candidosen bei Immunsuppression; Prophylaxe invasiver Mykosen	Nein
Posaconazol (Noxafil <sup>®</sup> )	4 × 200 mg oder 2 × 400 mg/Tag p. o.	4 × 200 mg oder 2 × 400 mg/Tag p. o.	Oropharyngeale Candidose; Prophylaxe invasiver Mykosen bei Neutropenie und Immunsuppression Kommentar: keine Empfehlung der IDSA	Nein
Voriconazol (Vfend <sup>®</sup> )	i. v.: Tag 1 2 × 6 mg/kg KG, dann 2 × 3–4 mg/kg KG; p. o.: Tag 1 2 × 400 mg, dann 2 × 200 mg	i. v.: Tag 1 2 × 6 mg/kg KG, dann 2 × 4 mg/kg KG; p. o.: > 40 kg KG: Tag 1 2 × 400 mg, dann 2 × 200 mg; < 40 kg KG: Halbierung der Dosis	Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten; Fluconazol-resistente, schwere invasive Candida- Infektionen (einschließlich <i>C. krusei</i> )	Ja; Kinder 2–12 Jahre: 7 mg/kg KG/Tag i. v. oder 2 × 200 mg/Tag p. o.; Kinder > 12 Jahre wie Erwachsene

<sup>1</sup> in der Leitlinie werden keine Handelsnamen genannt; <sup>2</sup> ohne Einschränkungen von Organfunktionen

Voriconazol wird überwiegend über CYP2C19 metabolisiert. Dieses Enzym zeigt einen weit verbreiteten genetischen Polymorphismus, der zu einer hohen interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik führt. Bislang wird in der klinischen Praxis nicht auf diese Genvarianten geprüft. Mittels einfacher Testverfahren könnten homozygote oder heterozygote Träger dieser Erbanlagen jedoch identifiziert und eine effiziente Arzneimitteltherapie für Voriconazol und viele andere Substanzen sichergestellt werden [2]. Die Überwachung von Leberfunktionswerten erlaubt keine Rückschlüsse auf diese Genvarianten. Bei Patienten mit akuten Leberfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich [14]. Bei leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) ist die Erhaltungsdosis zu halbieren.

**Echinocandine**

Anidulafungin, Caspofungin, und Micafungin (Tab. 4) sind nur parenteral verfügbar. Sie zeigen niedrige MHK-Werte gegenüber Candida-Spezies einschließlich C. glabrata und C. krusei. Gegenüber C. parapsilosis sind sie in vitro weniger aktiv, in vivo haben sie aber auch hier ihre Wirksamkeit bewiesen.

Es liegen zahlreiche klinische Vergleichsstudien und Anwendungsstudien für Echinocandine bei ösophagealen und invasiven Candida-Infektionen vor, die die Effektivität der Substanzgruppe bei diesen Indikationen belegen, wobei substanzspezifische Unterschiede zu berücksichtigen sind. Anidulafungin hat sich als einziges Echinocandin in einer Vergleichsstudie gegenüber einer Standardtherapie bei invasiven Candida-Infektionen bei nicht neutropenischen Patienten als überlegen erwiesen [26].

Echinocandine zeigen insgesamt eine geringe Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen [20]. Die Elimination erfolgt im Wesentlichen über eine nichtenzymatische Degradation, Caspofungin und Micafungin werden in geringem Ausmaß auch hepatisch metabolisiert. Es besteht nur ein geringes Interaktionspotenzial mit anderen Arzneimitteln. Für Anidulafungin sind bisher keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt.

Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht notwendig. Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score < 7) ist bei allen Echinocandinen keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score 7–9) wird nur für Caspofungin eine Dosisanpassung empfohlen. Bei schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Score > 9) sowie bei Kindern mit Leberinsuffizienz aller Schweregrade sollten Caspofungin und Micafungin nicht appliziert werden. Für Anidulafungin bestehen auch bei schwerer Leberinsuffizienz keine Einschränkungen. Seit Ende 2009 ist es in neuer alkoholfreier galenischer Formulierung auf dem Markt.

Wegen des Risikos hepatozellulärer Tumoren im Tierversuch unter einer Micafungin-Behandlung empfiehlt die europäische Arzneimittelbehörde EMA, Micafungin nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht adäquat sind.

**Pyrimidine**

Flucytosin (Ancotil®) ist der einzige Vertreter aus der Substanzklasse der Pyrimidine. Es ist in Deutschland nur parenteral, in den USA nur oral verfügbar. Flucytosin hat ein breites Wirkungsspektrum gegenüber Candida-Spezies mit Ausnahme von C. krusei.

Nach oraler Verabreichung zeigt die Substanz eine sehr gute Bioverfügbarkeit (80–90%). Die Elimination erfolgt nahezu unverändert renal. Daher ist eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 40 ml/min) notwendig. Die Dosierung erfolgt nach dem Körpergewicht. Bei Erwachsenen und Kindern werden 100 bis 150 mg/kg KG als Tagesdosis aufgeteilt in vier Einzelgaben empfohlen, bei Früh- und Neugeborenen 50 bis 100 mg pro kg KG.

Flucytosin ist in Deutschland zur Behandlung invasiver Candida-Infektionen zugelassen. Um die Entwicklung von Sekundärresistenzen gegen Flucytosin bei einer Monotherapie zu vermeiden, soll Flucytosin in Kombination mit Amphotericin B [7] angewendet werden. Dies gilt vor allem bei Endokarditis und Meningitis durch Candida-Spezies. Bei Infektionen der Harnwege wird Flucytosin wegen der hohen Urinkonzentrationen eingesetzt.

Tab. 4. Echinocandine zur Therapie invasiver Candidiasis [8, 10, 11]

Substanz (Handelsname <sup>1</sup> )	Dosierungsempfehlungen		Anwendungsgebiete bei Candida-Infektionen	Zulassung für Kinder?; Dosierung <sup>2</sup>
	IDSA	Hersteller <sup>2</sup>		
Anidulafungin (Ecalta®)	Initial 200 mg, dann 100 mg/Tag	Initial 200 mg, dann 100 mg/Tag	Invasive Candida-Infektionen bei nicht neutropenischen Patienten	Nein <sup>3</sup>
Caspofungin (Cancidas®)	Initial 70 mg, dann 50 mg/Tag	Initial 70 mg, dann 50 mg/Tag, bei Patienten > 80 kg KG 70 mg/Tag	Invasive Candida-Infektionen; empirische Therapie bei Verdacht auf Infektionen durch Pilze bei Patienten mit Fieber und Neutropenie	Ja; Kinder > 1 Jahr; nicht bei Leberinsuffizienz aller Schweregrade; Dosierung nach Alter und Körperoberfläche: 1–17 Jahre: initial 70 mg/m <sup>2</sup> /Tag (max. 70 mg), dann 50 mg/m <sup>2</sup> /Tag; 3–11 Monate: 25 mg/m <sup>2</sup> /Tag; < 3 Monate: 50 mg/m <sup>2</sup> /Tag
Micafungin (Mycamine)	100 mg/Tag	Invasive Candida-Infektionen: Patienten > 40 kg KG 100 mg/Tag Patienten < 40 kg KG 2 mg/kg KG/Tag	Invasive Candida-Infektionen; ösophageale Candida-Infektionen; Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Neutropenie oder allogener Stammzelltransplantation	Ja, inklusive Neugeborener, exklusive ösophageale Candida-Infektionen Dosierung wie Erwachsene: Patienten > 40 kg KG 100 mg/Tag Patienten < 40 kg KG 2 mg/kg KG/Tag

<sup>1</sup> in der Leitlinie werden keine Handelsnamen genannt; <sup>2</sup> ohne Einschränkungen von Organfunktionen; <sup>3</sup> geprüft in klinischen Studien bei Kindern > 2 Jahre mit Neutropenie: Initial 3 mg/kg KG (max. 200 mg), dann 1,5 mg/kg KG (max. 100 mg)

Zu den schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen vor allem Knochenmarkdepression und Lebertoxizität [7].

## Therapieempfehlungen der IDSA

Grundlage der Empfehlungen der IDSA zu invasiven Candida-Infektionen sind klinische Studien, deren Qualität anhand der in **Tabelle 5** angegebenen Evidenzstärken (I–III) und Empfehlungsgrade (A–C) bewertet wurde. In der Regel korreliert dabei ein hoher Evidenzgrad mit einem hohen Empfehlungsgrad, doch sind auch Abweichungen möglich. Im Folgenden werden die Empfehlungen für verschiedene Indikationen in Form von Algorithmen oder Tabellen vereinfacht zusammengefasst. Den Besonderheiten der Therapie von Candida-Infektionen bei pädiatrischen Patienten ist ein eigener Abschnitt gewidmet. Für das detaillierte Studium der Studienlage wird auf die Originalpublikation verwiesen [24].

## Candidämie/V. a. invasive Candidiasis bei nicht neutropenischen Patienten

Initial können bei den meisten nicht neutropenischen Patienten mit Candidämie oder Verdacht auf eine invasive Candida-Infektion Fluconazol oder Echinocandine empfohlen werden (Candidämie A-I; V. a. invasive Candida-Infektion B-III). Die jeweiligen Dosierungsempfehlungen sind in **Abbildung 1** angegeben. Welches Antimykotikum bevorzugt eingesetzt werden sollte, hängt vom Risikoprofil des Patienten, einer eventuell vorausgegangenen Therapie mit Azolen, der Art des Erregers und dem Schweregrad der Erkrankung ab, wobei Letzterer nicht näher definiert wird und somit Ermessenssache bleibt.

Der Einsatz von Anidulafungin, Caspofungin oder Micafungin wird bei moderatem bis schwerem Krankheitsverlauf, bei instabilen Patienten, vorausgegangener Azol-Therapie und bei Verdacht auf/Nachweis von Candida-Spezies mit geringerer Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol favorisiert

Tab. 5. Evidenzstärken und Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Hohe Evidenz unterstützt Empfehlung
B	Moderate Evidenz unterstützt Empfehlung
C	Niedrige Evidenz unterstützt Empfehlung
Evidenzgrad	Beschreibung
I	Evidenz durch $\geq 1$ gut angelegte randomisierte kontrollierte Studie
II	Evidenz durch $\geq 1$ gut geplante klinische Studie ohne Randomisierung oder gut geplante Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien (vorzugsweise von mehr als 1 Zentrum) oder mehrere aufeinanderfolgende Untersuchungen oder Ergebnisse mit hoher Tragweite aus unkontrollierten experimentellen Untersuchungen
III	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf klinischen experimentellen Untersuchungen, beschreibenden Studien oder Berichten von Expertenkomitees

(**Abb. 1**). In Deutschland wird die initiale Therapie mit Echinocandinen auch bei leichten Verlaufsformen mit einer anschließenden Deeskalationstherapie bevorzugt.

Von den Azolen hat nur Fluconazol einen Stellenwert in der (First-Line-)Therapie der Candidämie oder invasiven Candidiasis (**Abb. 1**). Als Alternative werden Amphotericin B oder dessen Lipidformulierungen empfohlen, wenn Unverträglichkeiten bei Echinocandinen oder Fluconazol vorliegen oder die Substanzen nicht verfügbar sind. Die entsprechenden Dosierungsempfehlungen sind ebenfalls in **Abbildung 1** angegeben.

Bei Nachweis einer Candidämie durch *C. glabrata* und klinischer Besserung unter einer empirischen Azol-Behandlung kann die Therapie beibehalten werden (B-III). Bei Nachweis einer Candidämie durch *C. parapsilosis* und klinischer Besserung unter einer empirischen Echinocan-

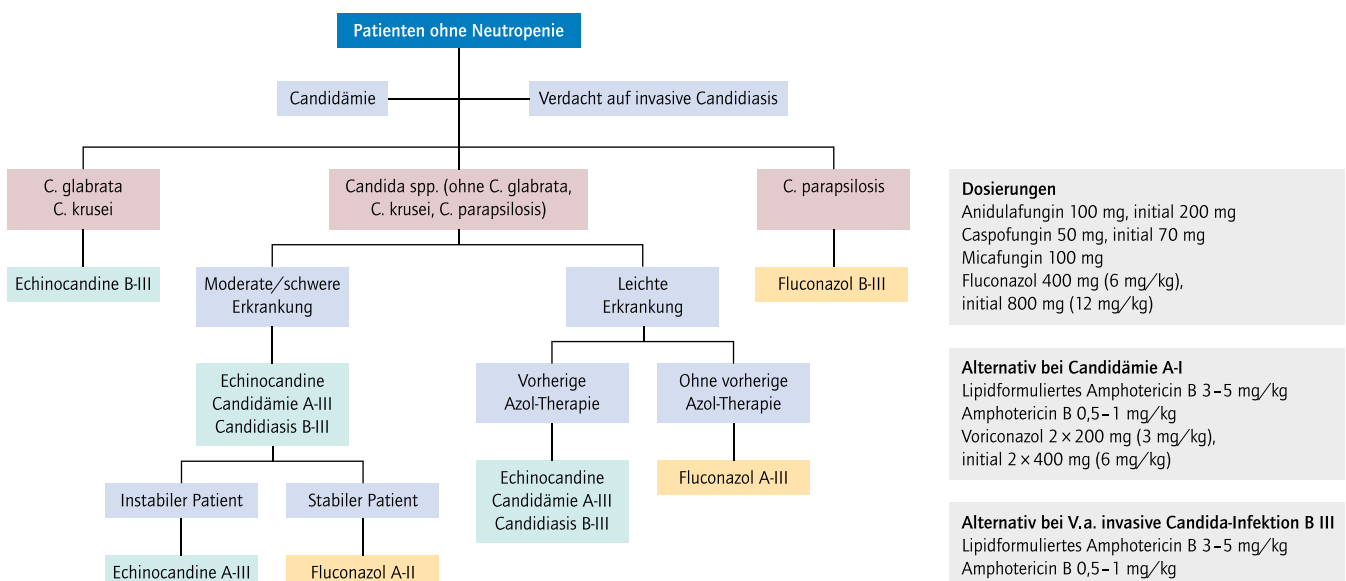


Abb. 1. Vereinfachtes Behandlungsschema von Candida-Infektionen bei Patienten ohne Neutropenie

din-Behandlung kann die Therapie ebenfalls beibehalten werden (B-III).

Ophthalmologische Untersuchungen des Augenhintergrunds sind bei allen Patienten erforderlich. Zentrale Venenkatheter sollten bei Candidämien entfernt werden (A-II). Candidämien ohne Absiedelungen sollten noch zwei Wochen nach dem ersten negativen Ergebnis der Blutkultur und nach Abklingen der durch die Candidämie bedingten Symptome behandelt werden (A-III). Zur Behandlungsdauer der invasiven Candidiasis liegen keine validen Daten vor.

### Candidämie/V. a. invasive Candidiasis bei neutropenischen Patienten

Klinische Studien zur antimykotischen Therapie der Candidämie bei neutropenischen Patienten haben einen niedrigeren Evidenzgrad. Sie sind meist ohne Vergleichsarm oder nur mit geringen Patientenzahlen im Rahmen von Untersuchungen bei Patienten mit und ohne Neutropenie (underpowered) durchgeführt worden. In der Vergangenheit wurden bei Candidämien vornehmlich Amphotericin-B-Formulierungen empfohlen. Durch die Verfügbarkeit von Echinocandinen und Voriconazol gibt es inzwischen weitere Therapieoptionen. Mittel der Wahl sind Echinocandine oder Lipidformulierungen von Amphotericin B. Der extensive Einsatz von Fluconazol in der Prophylaxe invasiver Candida-Infektionen bei diesen Patienten limitiert dessen Verwendung in der Therapie. Fluconazol wird vor allem als Alternative zu lipidformuliertem Amphotericin B bei Infektionen durch *C. parapsilosis* und bei Patienten mit leichtem Krankheitsverlauf und ohne vorausgegangene Azol-Therapie empfohlen. Voriconazol wird eingesetzt, wenn auch eine Aktivität gegenüber Schimmelpilzen erforderlich ist. Die Empfehlungen der IDSA für Candidämien sind in **Abbildung 2** als Algorithmus dargestellt.

Zentrale Venenkatheter sollten bei Candidämien entfernt werden (B-III). Candidämien ohne Absiedelungen sollten bei Patienten ohne Symptomatik und ohne eine weiterhin bestehende Neutropenie noch zwei Wochen nach dem ersten negativen Ergebnis der Blutkultur behandelt werden (A-III).

Die empirische antimykotische Therapie neutropenischer Patienten mit Fieber unklarer Genese ist seit Jahren etabliert. Die ersten klinischen Studien, die bereits vor mehr als 25 Jahren mit Amphotericin-B-Deoxycholat durchgeführt wurden, konnten zeigen, dass die Rate invasiver Candida-Infektionen und die Mortalität durch diese Maßnahme gesenkt werden konnte. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Studien mit verschiedenen Antimykotika durchgeführt, deren Wirksamkeit und Sicherheit in diesen Indikationen belegt werden konnte. Meist wurden hierbei zusammengesetzte Endpunkte für die Bewertung herangezogen. Weiterentwicklungen in der bildgebenden (Lungen-CT) und mikrobiologischen Diagnostik (z. B. Aspergillus-Galactomannan,  $\beta$ -D-Glucan) erlauben heute einen frühzeitigeren Nachweis/Hinweis auf potenzielle Erreger und können daher den Umfang der empirischen Therapie reduzieren.

Antimykotika zur empirischen Therapie bei neutropenischen Patienten sollten sich durch ein breites Wirkungsspektrum auszeichnen, das Hefen und Schimmelpilze einschließt. Mittel der Wahl sind lipidformuliertes Amphotericin B, Caspofungin oder Voriconazol (**Abb. 2**). Anidulafungin und Micafungin werden in dieser Indikation von der IDSA nicht berücksichtigt, da bislang keine Ergebnisse von klinischen Studien vorliegen. Fluconazol oder Itraconazol können alternativ eingesetzt werden. Von Nachteil ist das eingeschränkte Wirkungsspektrum von Fluconazol. Posaconazol, das nur in oraler Form im Handel ist, hat ein ausreichendes Wirkungsspektrum, wurde aber in dieser Indikation nicht geprüft

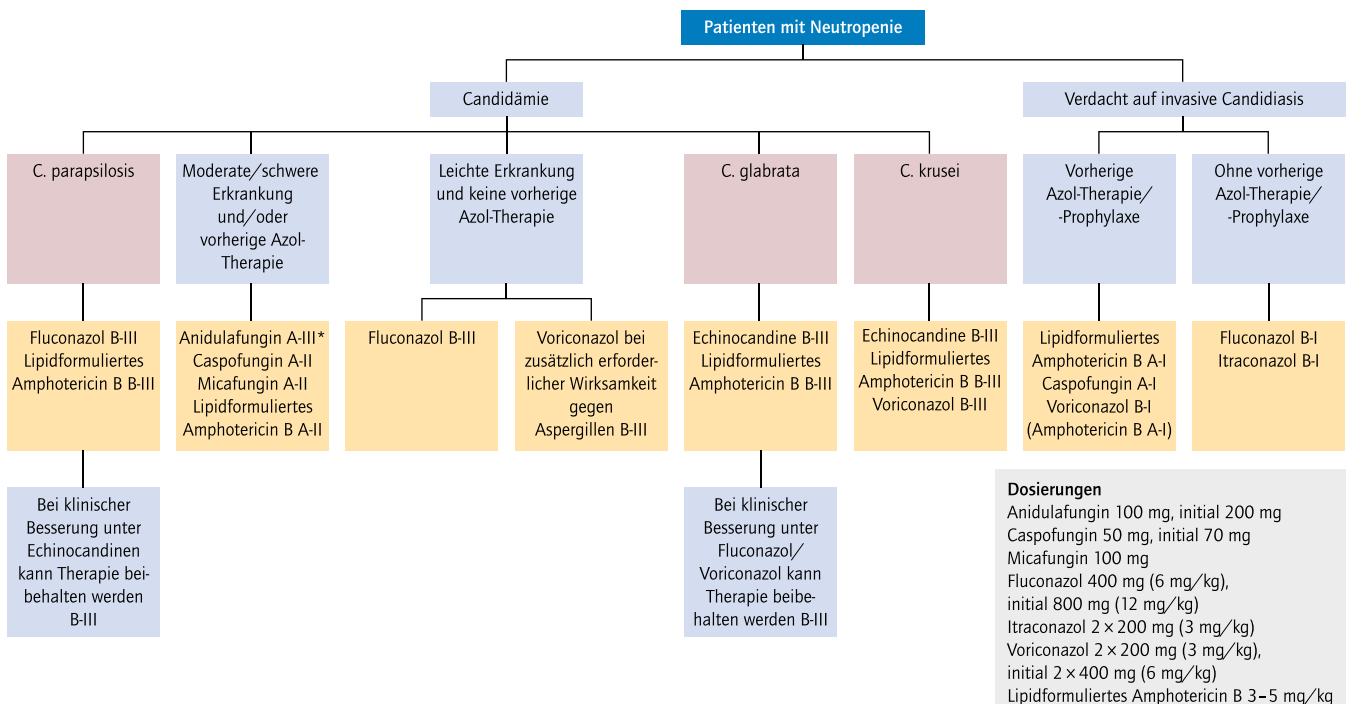


Abb. 2. Vereinfachtes Behandlungsschema von Candida-Infektionen bei Patienten mit Neutropenie

\* keine Zulassung in dieser Indikation

und wird daher ausschließlich in der Prophylaxe eingesetzt. Grundsätzlich sollte keines der Azole zur initialen Therapie eingesetzt werden, wenn zuvor eine Prophylaxe mit dieser Substanzgruppe durchgeführt wurde. Ophthalmologische Untersuchungen des Augenhintergrunds sind bei allen Patienten erforderlich.

## Behandlung von Candida-Infektionen unterschiedlicher Lokalisation

### Candida-Infektionen der Harnwege

*Fluconazol* (oral, parenteral) ist wegen der hohen Urinkonzentrationen Mittel der Wahl in der Behandlung von Candida-Infektionen der Harnwege. Alternativ wird *Amphotericin B* und/oder *Flucytosin* per os empfohlen, das in Deutschland in dieser Darreichungsform jedoch nicht im Handel ist und daher parenteral verabreicht werden muss. Lipidformulierungen von *Amphotericin B* sollten bei Infektionen der Harnwege nicht eingesetzt werden.

Eine asymptomatische Candidurie erfordert nur bei Risikopatienten wie neutropenischen Patienten, Neugeborenen mit einem geringen Geburtsgewicht und Patienten vor urologischen Eingriffen eine antimykotische Behandlung (Tab. 6). Empfehlungen zur Therapie symptomatischer Candidurien sind ebenfalls in Tabelle 6 zusammengefasst. Urindauerkatheter sollten entfernt werden (B-III).

### Chronische disseminierte Candida-Infektionen

Chronische disseminierte (oder auch hepatolienale) Candida-Infektionen treten als späte Infektkomplikation bei neutropenischen Patienten in der Remissionsphase der Neutropenie auf. Empfehlungen zur Behandlung basieren auf Fallberichten oder unverblindeten kleinen Fallserien und haben daher keinen hohen Evidenzgrad. Alle Fälle sind behandlungsbedürftig. Erfahrungen liegen für das konventionelle *Amphotericin B* und dessen Lipidformulierungen sowie für *Fluconazol* und in geringerem Umfang auch für *Caspofungin*, *Micafungin* und *Voriconazol* vor.

Bei klinisch stabilen Patienten wird eine Therapie mit *Fluconazol* (400 mg/Tag, 6 mg/kg KG/Tag) empfohlen (A-III), bei akuter oder refraktärer Erkrankung können *Lipidformulierungen von Amphotericin B* (3–5 mg/kg KG/Tag) oder *Amphotericin-B-Deoxycholat* (0,5–0,7 mg/kg KG/Tag) eingesetzt werden (A-III). Konventionelles *Amphotericin B* kann auch als Induktionstherapie mit nachfolgender oraler *Fluconazol*-Therapie verwendet werden (B III). Als Alternative werden *Anidulafungin* (initial 200 mg/Tag, dann 100 mg/Tag), *Micafungin* (100 mg/Tag) oder *Caspofungin* (initial 70 mg, dann 50 mg/Tag) mit nachfolgender oraler *Fluconazol*-Therapie empfohlen (B-III). Die initiale parenterale Therapie sollte über 1–2 Wochen fortgeführt werden, bevor eine orale Sequenztherapie mit *Fluconazol* angeschlossen wird. Die Therapiedauer beträgt insgesamt mehrere Wochen bis Monate bis zur Auflösung der Infektionsherde (A-III). Eine

Tab. 6. IDSA-Empfehlungen zur Behandlung von Candida-Infektionen der Harnwege

Indikation	Therapieempfehlung	Therapiedauer	Bewertung
<b>Candidurie asymptomatisch: Therapie nur bei Risikopatienten (A-III):</b>			
Neonaten, neutropenische Patienten	Wie bei invasiver Candidiasis		B-III
Bei urologischen Eingriffen	Fluconazol 1 × 200–400 mg (3–6 mg/kg KG)/Tag oder Amphotericin B 1 × 0,3–0,6 mg/kg KG/Tag  Kommentar: Durch Beseitigung prädisponierender Faktoren kann eine Candidurie häufig behoben werden	Jeweils einige Tage vor und nach dem Eingriff	B-III  A-III
<b>Candidurie symptomatisch:</b>			
V. a. disseminierte Candidiasis	Wie bei Candidämie		A-III
Zystitis	Mittel der Wahl: Fluconazol p. o. 1 × 200 mg (3 mg/kg KG)/Tag  Alternativ bei Fluconazol-Resistenz: Amphotericin B 1 × 0,3–0,6 mg/kg KG/Tag oder Flucytosin 4 × 25 mg/kg KG/Tag  Kommentar: In Einzelfällen Blaseninstillation von Amphotericin B bei therapierefraktären Fluconazol-resistenten Erregern (z. B. <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> )	14 Tage  1–7 Tage 7–10 Tage	A-III  B-III B-III B-III
Pyelonephritis	Mittel der Wahl: Fluconazol p. o. 1 × 200–400 mg (3–6 mg/kg KG)/Tag  Alternativ bei Fluconazol-Resistenz: Amphotericin B 1 × 0,5–0,7 mg/kg KG/Tag ± Flucytosin 4 × 25 mg/kg KG/Tag oder Flucytosin 4 × 25 mg/kg KG/Tag	14 Tage  14 Tage	B III  B-III
Fungusball	Mittel der Wahl: Fluconazol 200–400 mg (3–6 mg/kg KG)/Tag  Alternativ: Amphotericin B 1 × 0,5–0,7 mg/kg KG/Tag ± Flucytosin 4 × 25 mg/kg KG/Tag  Kommentar: Chirurgische Sanierung notwendig! Wenn Nierenbecken, Ureter oder Blase für einen Katheter zugänglich sind, kann zusätzlich zur systemischen Therapie eine lokale Spülung mit Amphotericin B in Aqua inj. (50 mg/l) durchgeführt werden	Bis Symptomkontrolle/ Urinkultur ohne Candida-Nachweis	B III B III  B-III B-III

hepatolienale Candidose kann eine weitere Behandlung der Grunderkrankung gefährden. Eine Weiterbehandlung ist bei stabilen klinischen Befunden unter einer fortlaufenden antimykotischen Therapie möglich (A-III).

**Candida-Infektionen der Knochen und Gelenke**

Empfehlungen zur Behandlung basieren auf Fallberichten oder unverblindeten kleinen Fallserien und haben daher keinen hohen Evidenzgrad. Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit *konventionellem Amphotericin B*, *Fluconazol* und mit *Caspofungin* durchgeführt. Der Einsatz anderer Echinocandine, Azole oder *Lipidformulierungen von Amphotericin B* scheint sinnvoll zu sein. Eine chirurgische Sanierung der betroffenen Areale bzw. die Entfernung eines Gelenkersatzes ist in der Regel erforderlich (A-III). Können infizierte Gelenke nicht entfernt werden, so wird eine dauerhafte Suppressionstherapie, beispielsweise mit *Fluconazol*, empfohlen (B-III). Die Empfehlungen zur Therapie von Osteomyelitis und septischer Arthritis sind in **Tabelle 7** angegeben. Die Therapiedauer beträgt je nach Indikation mehrere Wochen bis Monate. Es wird eine Sequenztherapie nach initialer parenteraler Therapie von mindestens zwei Wochen empfohlen.

**Candida-Infektionen des ZNS**

Candida-Infektionen des ZNS können als Manifestation einer disseminierten Candidiasis, nach neurochirurgischen Eingriffen oder aber auch als isolierte Infektion auftreten. Meist handelt es sich dabei um Meningitiden durch *C. albicans*. Andere Candida-Spezies wie *C. glabrata* treten seltener auf. Eine wesentliche Voraussetzung für die Wirksamkeit eines Antimykotikums bei diesen Infektionen sind effektive Wirkspiegel im ZNS. Eine gute Liquorgängigkeit zeigen Flucytosin, Fluconazol und Voriconazol. Die Liquorgängigkeit von Posaconazol ist nicht ausreichend. Mit den galenischen Formen von Amphotericin B sind unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen, wobei mit liposomalem Amphotericin B höhere Konzentrationen im ZNS erreicht werden können als mit konventionellem Amphotericin B

oder dem Lipidkomplex. Echinocandine sollten bei Candida-Infektionen des ZNS nicht gegeben werden.

Empfehlungen für die Behandlung von Candida-Infektionen des ZNS basieren auf Fallberichten oder kleinen Fallserien und haben daher keinen hohen Evidenzgrad. Die meisten Erfahrungen liegen für Amphotericin B allein oder in Kombination mit Flucytosin vor. Die Experten empfehlen initial (einige Wochen) die Gabe der *Lipidformulierungen von Amphotericin B* (3–5 mg/kg KG/Tag) mit oder ohne *Flucytosin* (4×25 mg/kg KG/Tag) (B-III). Nach dem Ansprechen auf die Therapie kann eine Folgebehandlung mit *Fluconazol* (400–800 mg/Tag, 6–12 mg/kg KG/Tag) bis zu einer vollständigen Remission durchgeführt werden (B-III). Bei Infektionen durch *C. glabrata* oder *C. krusei* wird in der Folgetherapie die Gabe von *Voriconazol* empfohlen.

*Fluconazol* sollte in der Initialtherapie nicht eingesetzt werden, da Fälle von Therapieversagen beschrieben wurden. Fluconazol ist Patienten vorbehalten, bei denen Polyene kontraindiziert sind.

Fremdkörper – beispielsweise im Rahmen von Shunt-Infektionen – sollten entfernt werden (A-III). Diese Maßnahme führt bei einigen Patienten bereits zu einer Infektionskontrolle. Das allgemeine Vorgehen beinhaltet jedoch eine zusätzliche systemische antimykotische Therapie und gegebenenfalls eine lokale intraventrikuläre Gabe von konventionellem *Amphotericin B*.

**Candida-Endophthalmitis**

Die Behandlung von Candida-Infektionen der Augen wurde nicht in prospektiven klinischen Studien, sondern in Einzelfallbeschreibungen meist mit systemisch und/oder intravitreal verabreichtem *Amphotericin B* mit oder ohne *Flucytosin* untersucht. Alternativ wurde die Wirksamkeit von oral oder parenteral verabreichtem *Fluconazol* in der Initial-, Salvage- oder Folgetherapie geprüft. Von den neueren Substanzen wie den Lipidformulierungen von Amphotericin B, Voriconazol und den Echinocandinen liegen sehr wenige Daten vor. *Voriconazol* erreicht sehr hohe intravitreale Konzentrationen.

Tab. 7. IDSA-Empfehlungen zur Behandlung von Candida-Infektionen der Knochen und Gelenke

Indikation	Therapieempfehlung	Therapiedauer	Bewertung
Osteomyelitis	Mittel der Wahl: Fluconazol 400 mg (6 mg/kg KG)/Tag (bei empfindlichen Isolaten) oder lipidformuliertes Amphotericin B 3–5 mg/kg KG/Tag für mindestens 2 Wochen, dann Fluconazol (400 mg/Tag)	Gesamttherapiedauer 6–12 Monate	B-III
	Alternativ: Echinocandine oder Amphotericin B (0,5–1 mg/Tag) für mindestens 2 Wochen, dann Fluconazol (400 mg/Tag)	Gesamttherapiedauer 6–12 Monate	B-III
	Kommentar: Chirurgische Sanierung häufig notwendig; in komplizierten Fällen Verwendung von Amphotericin-B-haltigem Zement		B-III
Septische Arthritis	Mittel der Wahl: Fluconazol 400 mg (6 mg/kg KG)/Tag (bei empfindlichen Isolaten) oder lipidformuliertes Amphotericin B 3–5 mg/kg KG/Tag für mindestens 2 Wochen, dann Fluconazol (400 mg/Tag)	Gesamttherapiedauer mindestens 6 Wochen	B-III
	Alternativ: Echinocandine oder Amphotericin B (0,5–1 mg/Tag) für mindestens 2 Wochen, dann Fluconazol (400 mg/Tag)	Gesamttherapiedauer mindestens 6 Wochen	B-III
	Kommentar: Chirurgische Sanierung in der Regel notwendig		A-III

Die Experten empfehlen in schweren Fällen eine initiale Therapie mit konventionellem *Amphotericin B* (0,7–1 mg/kg KG/Tag) in Kombination mit *Flucytosin* (4×25 mg/kg KG/Tag) (A-III). In leichteren Fällen ist eine Therapie mit 400 bis 800 mg (6–12 mg/kg KG/Tag, Initialdosis 800 mg bzw. 12 mg/kg KG/Tag) *Fluconazol* (B-III) möglich. *Lipidformulierungen von Amphotericin B* (3–5 mg/kg KG/Tag), *Voriconazol* (initial 6 mg/kg KG/Tag, dann 2×3–4 mg/kg KG/Tag) oder *Echinocandine* werden für Patienten mit Kontraindikationen gegenüber Polyenen und Azolen oder als Salvage-Therapie empfohlen (B-III). Die Therapie sollte wenigstens 4 bis 6 Wochen bis zur Stabilisierung bzw. bis zur Remission von Läsionen durchgeführt werden. Der klinische Erfolg sollte durch wiederholte ophthalmologische Untersuchungen verifiziert werden. Bei unklarer Genese ist die mikrobiologische Untersuchung des Aspirats notwendig (A-III). Die frühzeitige chirurgische Intervention in Form einer partiellen Vitrektomie trägt in schweren Fällen maßgeblich zum Erhalt des Augenlichts bei (B-III). Eine adjuvante Lokalbehandlung bei schwerer Endophthalmitis oder Vitreitis mit *konventionellem Amphotericin B* ist eine häufig praktizierte, allerdings nicht evidenzbasierte Maßnahme.

### Kardiovaskuläre Candida-Infektionen

Eine alleinige antimykotische Therapie kann in Einzelfällen zu einem kurativen Ergebnis führen. Ein Therapieoptimum wird jedoch in der Regel nur durch eine begleitende chirurgische Intervention erzielt. Bei einer Endokarditis sollte ein Klappenersatz, bei infizierten Schrittmachern die Entfernung des Fremdkörpers erfolgen. Bei einer Perikarditis wird ein perikardiales Fenster oder eine Perikardektomie empfohlen. Die Therapiedauer beträgt in Abhängigkeit von der Lokalisation Wochen bis Monate. Kann bei einer Endokarditis kein Klappenersatz vorgenommen werden, so ist eine langfristige Suppressionstherapie notwendig (B-III). Empfehlungen zur Auswahl eines Antimykotikums basieren auf klinischen Untersuchungen mit niedriger Evidenz. Infrage kommen *Polyene*, gegebenenfalls in Kombination mit *Flucytosin*, oder hoch dosierte *Echinocandine* (B-III). Bei stabilem Krankheitsverlauf ist häufig eine Folgetherapie mit *Fluconazol* möglich (B-III). Die Empfehlungen der IDSA zur Behandlung kardiovaskulärer Candida-Infektionen sind im Algorithmus in **Abbildung 3** dargestellt.

### Candida-Infektionen in der Pädiatrie/Neonatale Candida-Infektionen

Von den verfügbaren Antimykotika sind bisher Polyene, Fluconazol, Voriconazol, Miconazol, Caspofungin und Flucytosin für die Behandlung von Pilzinfektionen in der Pädiatrie zugelassen, wobei substanzspezifische Altersgrenzen zu beachten sind. Es können große Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter (Verteilungsvolumen, Clearance, Halbwertszeit) der Antimykotika in verschiedenen Altersstufen (Früh- und Neugeborene, Kleinkinder, Schulkinder) und im Vergleich zu Erwachsenen bestehen. Allerdings liegen meist keine ausreichenden Studien zur Dosisfindung vor. Die Organreife von Nieren und Leber bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern muss eine besondere Berücksichtigung finden, um eine Kumulation des Antimykotikums und/oder seiner Metaboliten



Abb. 3. Vereinfachtes Behandlungsschema kardiovaskulärer Candida-Infektionen

oder eine Unterdosierung zu vermeiden. Vorsicht ist ebenso geboten bei Substanzen mit ausgeprägter Hydrophilie oder Lipophilie, da der Anteil von Körperwasser und Fett bei pädiatrischen Patienten erheblich von dem bei Erwachsenen abweichen kann.

Die Dosierung erfolgt im einfachsten Fall nach dem Alter des Kindes, in der Regel aber über das Körpergewicht oder über die Körperoberfläche (*Caspofungin*). Der Zulassungsstatus und die empfohlenen Dosierungen sind den **Tabellen 2–4** zur Charakterisierung der Substanzgruppen zu entnehmen.

Die Empfehlungen des Jahres 2009 berücksichtigen vor allem neue Aspekte in der Behandlung neonataler Candida-Infektionen, die sich in dieser Altersgruppe mit subtiler Symptomatik präsentieren können. Die Mortalität bei Candida-Infektionen bei Früh- und Neugeborenen ist geringer als bei Erwachsenen (etwa 20%). Sehr häufig treten sie aber in Form von ZNS-Infektionen mit neurologischen Spätkomplikationen auf. Wesentliche Risikofaktoren für eine neonatale Candida-Infektion sind Frühgeburt, Alter und Unreife des Neugeborenen sowie zentrale Venenkatheter, die daher möglichst umgehend entfernt oder ersetzt werden sollten (A-II).

Bei Früh- und Neugeborenen mit positivem Nachweis von Candida-Spezies in Urin und/oder normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten sollten eine Untersuchung des Augenhintergrunds und eine Lumbalpunktion durchgeführt

werden (B-III). Eine bildgebende Darstellung des Urogenitaltrakts, der Milz und der Leber ist bei persistierendem Candida-Nachweis aus normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten erforderlich (B-III).

Zur Behandlung einer disseminierten Candidiasis wird *Amphotericin-Deoxycholat* (1 mg/kg KG/Tag) (A-II) oder *Fluconazol* (12 mg/kg KG/Tag) (B-II) empfohlen. *Lipidformulierungen von Amphotericin B* (3–5 mg/kg KG/Tag) können eingesetzt werden, wenn eine Beteiligung der Nieren und Harnwege ausgeschlossen werden kann (B-II). Diese Dosierungsempfehlungen weichen in erheblichem Maß von den Herstellerinformationen ab und beinhalten daher einen Off-Label-Use.

Als Alternative können *Echinocandine* eingesetzt werden, wenn andere Substanzen nicht infrage kommen (B-III).

Auf Stationen mit hoher Rate an invasiven Candida-Infektionen kann für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1 000 Gramm eine Prophylaxe mit *Fluconazol* erwogen werden (A-I).

### Signifikanz von Candida-Isolaten des Respirationstrakts

Der Nachweis von Candida-Spezies aus Bronchialsekreten hat meist keine klinische Relevanz (A-III). Der Respirationstrakt kritisch kranker beatmeter Patienten ist sehr häufig mit Candida-Spezies besiedelt oder kontaminiert. In der Regel verhindern jedoch lokale Abwehrmechanismen eine Gewebeeinvasion der Erreger. Candida-Pneumonien oder Lungenabszesse treten daher nur nach Aspiration (selten) oder auf hämatogenem Weg auf.

### Bewertung

Die neu bearbeiteten evidenzbasierten Empfehlungen der IDSA sind ein wichtiger Beitrag für einen rationalen Einsatz von Antimykotika in der Behandlung von Candidämien und invasiven Candida-Infektionen. Sie bieten einen nahezu vollständigen Überblick über aktuelle therapeutische Optionen und erlauben so eine risikoadaptierte individuelle Therapie. Zu berücksichtigen sind die Besonderheiten des amerikanischen Marktes, unterschiedliche Zulassungssituationen und vom Hersteller abweichende Dosierungsempfehlungen.

#### 2009 Update of the „IDSA Guidelines“ for the management of candidiasis – commented summary

During the last years several new antifungal agents as anidulafungin and micafungin have become available and several new studies have been published relating to the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. These new pieces of information were incorporated into the revised guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) for the management of candidiasis.

The intention of this article is to give an overview of essential recommendations under special consideration of the German approval and the possibility of using antifungal agents in pediatric patients.

*Key words:* Candidemia, invasive candidiasis, echinocandins, azoles, amphotericin B, flucytosine, adults, pediatrics

### Literatur

1. Becker A, Rosenthal EJK, et al. Antibiotika-Empfindlichkeit von Sepsis-Erregern 2006–2007 – Vierte Blutkulturstudie der Arbeitsgemeinschaft „Blutkulturstudie“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 2010;19:28–39.
2. Eidens M, Prause S, Pfützner E, Weise A, et al. Novel Technologies for the Implementation of Pharmacogenomics in Medical Practice. *GEN-T* 2008;2:56 (3rd EuroEspes Annual Conference, 12–13 Dec. 2008).
3. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606–18.
4. Fachinformation Abelcet<sup>®</sup>, Stand August 2008.
5. Fachinformation AmBisome<sup>®</sup>, Stand April 2009.
6. Fachinformation Amphotericin B<sup>®</sup>, Stand März 2009.
7. Fachinformation Ancotil<sup>®</sup>, Stand April 2009.
8. Fachinformation Cancidas<sup>®</sup>, Stand Juli 2009.
9. Fachinformation Diflucan<sup>®</sup>, Stand Juni 2009.
10. Fachinformation Ecalta<sup>®</sup>, Stand Juli 2009.
11. Fachinformation Mycamine<sup>®</sup>, Stand November 2009.
12. Fachinformation Noxafil<sup>®</sup>, Stand Dezember 2008.
13. Fachinformation Sempera<sup>®</sup>, Stand November 2008.
14. Fachinformation Vfend<sup>®</sup>, Stand September 2009.
15. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Nande Berg J, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172–7.
16. Kullberg BJ, Oude Lashof AM. Epidemiology of opportunistic invasive mycosis. *Eur J Med Res* 2002;7:183–91.
17. Kumar A, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237–48.
18. Kumar A, et al. The high mortality of Candida septic shock is explained by excessive delays of initiation of antifungal therapy. *ICAAC* 2007: Abstract K-2174.
19. Kuse ER, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519–27.
20. Lebert C, Rodloff A, Scherbel G. Echinocandine. *Chemother J* 2009;18:126–37.
21. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
22. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. *Clin Infect Dis* 2001;33:641–7.
23. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infections until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;49:3640–5.
24. Pappas PG, et al. Clinical practice guidelines for the management of Candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases of America. *CID* 2009;48:503–35.
25. Presterl E, Daxböck F, Graninger W, Willinger B. Changing pattern of candidaemia 2001–2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1072–6.
26. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472–82.
27. Rosenthal EJK. Epidemiologie von Septikämie-Erregern. *Dtsch Med Wschr* 2002;127:2435–40.
28. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309–17.