

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird aktuell überarbeitet

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

o **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

o **Zielorientierung der Leitlinie**

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

o **Patientenzielgruppe**

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

o **Versorgungsbereich**

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

o **Anwenderzielgruppe/Adressaten**

Spezialisierte überwiegend fachärztliche Versorgung, überwiegend im stationären Bereich

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

o **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

o **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

o 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.

o 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).

o 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.

o 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.

o Auswahl der Evidenz

Nicht zutreffend

o Bewertung der Evidenz

Nicht zutreffend

- o **Erstellung von Evidenztabelle**

Nicht zutreffend

4. Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

- o **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.

- o **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

- o **Pilottestung**

Nicht zutreffend bzw. nicht durchgeführt

- o **Externe Begutachtung**

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

- o **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

o 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.

o 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

o Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Einstellung der Leitlinie auf der Homepage der AWMF

o 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 Kulturmethode 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 bioptischer 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 Nucleosidanaloga.

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-assoziiertes 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 Sekreten 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) Macphail (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. lusitanae</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 ⁶	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	MICA
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: 2x4mg/kg/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 Pulstherapie 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

8. Literaturverzeichnis

- (1) Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37.
- (2) Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, rikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012 Dec;18 Suppl 7:9-18.
- (3) Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012 Dec;18 Suppl 7:53-67.
- (4) Ruhnke M. Epidemiology of Candida albicans infections and role of non-Candida-albicans yeasts. *Curr Drug Targets* 2006 Apr;7(4):495-504.
- (5) Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010 Oct;16(5):445-52.
- (6) Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015 Oct 8;373(15):1445-56.
- (7) Clancy CJ, Nguyen MH. Emergence of Candida auris: An International Call to Arms. *Clin Infect Dis* 2017 Jan 15;64(2):141-3.
- (8) Garraffo A, Pilmis B, Toubiana J, Puel A, Mahlaoui N, Blanche S, et al. Invasive Fungal Infection in Primary Immunodeficiencies Other Than Chronic Granulomatous Disease. *Current Fungal Infection Reports* 2017;11(1):25-34.
- (9) Powderly WG, Gallant JE, Ghannoum MA, Mayer KH, Navarro EE, Perfect JR. Oropharyngeal candidiasis in patients with HIV: suggested guidelines for therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999 Dec 10;15(18):1619-23.
- (10) Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Caceres MA, Fothergill AW, et al. Epidemiology of oropharyngeal Candida colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* 1999 Dec;37(12):3896-900.
- (11) Silverman S Jr, Luangjarmekorn L, Greenspan D. Occurrence of oral Candida in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Med* 1984 Oct;39(4):194-6.
- (12) Walsh TJ, Hiemenz JW, Anaissie E. Recent progress and current problems in treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. *Infect Dis Clin North Am* 1996 Jun;10(2):365-400.
- (13) Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola AN. Antimicrobials as a contributory factor in oral candidosis--a brief overview. *Oral Dis* 2008 Mar;14(2):138-43.
- (14) Davies AN, Brailsford SR, Beighton D. Oral candidosis in patients with advanced cancer. *Oral Oncol* 2006 Aug;42(7):698-702.

- (15) Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol* 1990 Dec;28(12):2733-8.
- (16) Krause R, Halwachs B, Thallinger GG, Klymiuk I, Gorkiewicz G, Hoenigl M, et al. Characterisation of *Candida* within the Mycobiome/Microbiome of the Lower Respiratory Tract of ICU Patients. *PLoS ONE* 2016;11(5):e0155033.
- (17) Bodey GP. The emergence of fungi as major hospital pathogens. *J Hosp Infect* 1988 Feb;11 Suppl A:411-26.
- (18) Strausbaugh LJ, Sewell DL, Ward TT, Pfaller MA, Heitzman T, Tjoelker R. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol* 1994 Sep;32(9):2299-300.
- (19) Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001 Dec 15;33(12):1959-67.
- (20) Thorn JL, Gilchrist KB, Sobonya RE, Gaur NK, Lipke PN, Klotz SA. Postmortem candidaemia: marker of disseminated disease. *J Clin Pathol* 2010 Apr;63(4):337-40.
- (21) Schwesinger G, Junghans D, Schroder G, Bernhardt H, Knoke M. Candidosis and aspergillosis as autopsy findings from 1994 to 2003. *Mycoses* 2005 May;48(3):176-80.
- (22) Donhuijsen K, Pfaffenbach B, Samandari S, Leder LD. [Autopsy results of deep mycoses in hematologic neoplasms (1053 patients)]. *Mycoses* 1991;34 Suppl 1:25-7.
- (23) Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Jul;23(7):635-41.
- (24) Meister H, Heymer B, Schafer H, Haferkamp O. Role of *Candida albicans* in granulomatous tissue reactions. I. In vitro degradation of *C. albicans* and immunospecificity of split products. *J Infect Dis* 1977 Feb;135(2):224-34.
- (25) Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988 Jan;108(1):88-100.
- (26) Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leuk Res* 2005 May;29(5):493-501.
- (27) Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001 Jul 15;33(2):177-86.
- (28) Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest* 2003 Dec;124(6):2244-55.
- (29) Munoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2000 Jul;15(2):83-90.
- (30) Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995 Jun;20(6):1531-4.

- (31) Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989 Oct;149(10):2349-53.
- (32) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002 Aug;110(2 Pt 1):285-91.
- (33) Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Apr;19(4):319-24.
- (34) Farmaki E, Evdoridou J, Pouliou T, Bibashi E, Panagopoulou P, Filioti J, et al. Fungal colonization in the neonatal intensive care unit: risk factors, drug susceptibility, and association with invasive fungal infections. *Am J Perinatol* 2007 Feb;24(2):127-35.
- (35) Maksymiuk AW, Thongprasert S, Hopfer R, Luna M, Fainstein V, Bodey GP. Systemic candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1984 Oct 30;77(4D):20-7.
- (36) Meunier-Carpentier F, Kiehn TE, Armstrong D. Fungemia in the immunocompromised host. Changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am J Med* 1981 Sep;71(3):363-70.
- (37) Anaissie EJ, Vartivarian SE, bi-Said D, Uzun O, Pinczowski H, Kontoyiannis DP, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996 Aug;101(2):170-6.
- (38) Anaissie EJ, Darouiche RO, bi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996 Nov;23(5):964-72.
- (39) Besnard M, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Robert MC, Brugieres L, Lemerle J. Systemic Candida infection in pediatric BM autotransplantation: clinical signs, outcome and prognosis. *Bone Marrow Transplant* 1993 Jun;11(6):465-70.
- (40) Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci F, et al. Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. *Eur J Cancer* 1999 May;35(5):770-4.
- (41) Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999 May;28(5):1071-9.
- (42) Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005 Nov 1;41(9):1232-9.
- (43) Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande BJ, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003 Nov 1;37(9):1172-7.
- (44) Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the

- Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance(R)) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012 Dec;74(4):323-31.
- (45) Schwab F, Geffers C, Behnke M, Gastmeier P. ICU mortality following ICU-acquired primary bloodstream infections according to the type of pathogen: A prospective cohort study in 937 Germany ICUs (2006-2015). *PLoS ONE* 2018;13(3):e0194210.
 - (46) Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003 Nov;3(11):685-702.
 - (47) Shiboski CH, Wilson CM, Greenspan D, Hilton J, Greenspan JS, Moscicki AB. HIV-related oral manifestations among adolescents in a multicenter cohort study. *J Adolesc Health* 2001 Sep;29(3 Suppl):109-14.
 - (48) Hood S, Bonington A, Evans J, Denning D. Reduction in oropharyngeal candidiasis following introduction of protease inhibitors. *AIDS* 1998 Mar 5;12(4):447-8.
 - (49) Chiou CC, Groll AH, Mavrogiorgos N, Wood LV, Walsh TJ. Esophageal candidiasis in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2002 May;21(5):388-92.
 - (50) Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. *J Infect Dis* 2016 Sep 15;214(6):862-72.
 - (51) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992 Mar 26;326(13):845-51.
 - (52) Groll AH, Just-Nuebling G, Kurz M, Mueller C, Nowak-Goettl U, Schwabe D, et al. Fluconazole versus nystatin in the prevention of *Candida* infections in children and adolescents undergoing remission induction or consolidation chemotherapy for cancer. *J Antimicrob Chemother* 1997 Dec;40(6):855-62.
 - (53) Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995 Jun;171(6):1545-52.
 - (54) Darouiche RO. Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. *Clin Infect Dis* 1998 Feb;26(2):259-72.
 - (55) Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennett DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 1995 Jul;141 (Pt 7):1507-21.
 - (56) de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, Baraldi E, Krantz EF, Della NM, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004 Sep 15;39(6):842-9.

- (57) Hoenigl M, Wagner J, Raggam RB, Pruellner F, Prattes J, Eigl S, et al. Characteristics of hospital-acquired and community-onset blood stream infections, South-East Austria. *PLoS ONE* 2014;9(8):e104702.
- (58) Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, Willinger B, Hamal P, Sendid B, et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). *Clin Microbiol Infect* 2015 Jan;21(1):87e1-87e10.
- (59) Goemaere B, Becker P, Van WE, Maertens J, Spriet I, Hendrickx M, et al. Increasing candidaemia incidence from 2004 to 2015 with a shift in epidemiology in patients preexposed to antifungals. *Mycoses* 2018 Feb;61(2):127-33.
- (60) Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 Apr;23(4):317-22.
- (61) Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect* 2014 Jun;20 Suppl 6:5-10.
- (62) Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, Pagoni M, Kotsopoulou M, Voulgarelis M, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2014 Jan;20(1):O50-O57.
- (63) Zaoutis TE, Foraker E, McGowan KL, Mortensen J, Campos J, Walsh TJ, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric patients: a survey of 4 children's hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005 Aug;52(4):295-8.
- (64) Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002 Apr;40(4):1298-302.
- (65) Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007 Jan;20(1):133-63.
- (66) Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, Debus V, Muller V, Hoernig-Franz I, et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: a 10-year observational study. *Clin Microbiol Infect* 2012 Feb;18(2):E27-E30.
- (67) Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 Feb;55(2):532-8.
- (68) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004 Aug 1;39(3):309-17.
- (69) Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002 Sep 1;35(5):627-30.
- (70) Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Eurosurveillance* 2013 Jun 13;18(24):24-31.

- (71) Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999 Nov;29(5):1164-70.
- (72) Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007 May 1;44(9):1187-93.
- (73) Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006 Feb;34(2):344-53.
- (74) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995 Aug 23;274(8):639-44.
- (75) Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996 Jul;33(1):23-32.
- (76) Meunier F. Candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989 May;8(5):438-47.
- (77) Ridola V, Chachaty E, Raimondo G, Corradini N, Brugieres L, Valteau-Couanet D, et al. Candida infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): The Institut Gustave Roussy Pediatrics Department experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004 Apr;42(4):332-7.
- (78) Samonis G, Rolston K, Karl C, Miller P, Bodey GP. Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with fluconazole. *Rev Infect Dis* 1990 Mar;12 Suppl 3:S369-S373.
- (79) Pagano L, Caira M, Picardi M, Candoni A, Melillo L, Fianchi L, et al. Invasive Aspergillosis in patients with acute leukemia: update on morbidity and mortality--SEIFEM-C Report. *Clin Infect Dis* 2007 Jun 1;44(11):1524-5.
- (80) Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006 Aug;91(8):1068-75.
- (81) Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004 Feb 1;38(3):311-20.
- (82) Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Schonheyder HC, Knudsen JD, Jensen IM, et al. Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect* 2008 May;14(5):487-94.
- (83) Klingspor L, Tornqvist E, Johansson A, Petrini B, Forsum U, Hedin G. A prospective epidemiological survey of candidaemia in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2004;36(1):52-5.
- (84) Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis* 2003 Aug;9(8):985-90.
- (85) Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsaker T, Gaustad P. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2006 Jun;44(6):1977-81.
- (86) Orasch C, Marchetti O, Garbino J, Schrenzel J, Zimmerli S, Muhlethaler K, et al. Candida species distribution and antifungal susceptibility testing according to

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland. *Clin Microbiol Infect* 2014 Jul;20(7):698-705.

- (87) Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect* 2013 Aug;19(8):E343-E353.
- (88) Ericsson J, Chryssanthou E, Klingspor L, Johansson AG, Ljungman P, Svensson E, et al. Candidaemia in Sweden: a nationwide prospective observational survey. *Clin Microbiol Infect* 2013 Apr;19(4):E218-E221.
- (89) Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis* 2010 Oct 28;10:312.
- (90) Krcmery V, Jr., Kovacicova G. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in Slovak Republic: trends in etiology in 310 episodes. Slovak Fungaemia study group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000 Jan;36(1):7-11.
- (91) Sendid B, Cotteau A, Francois N, D'Haveloose A, Standaert A, Camus D, et al. Candidaemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible links. *BMC Infect Dis* 2006;6:80.
- (92) Almirante B, Rodriguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2006 May;44(5):1681-5.
- (93) Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 Jul;58(3):325-31.
- (94) Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Jensen IM, Knudsen JD, Lundgren B, et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol* 2005 Sep;43(9):4434-40.
- (95) Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, Gransden WR, Holliman RE, Johnson EM, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect* 2003 May;54(1):18-24.
- (96) Borg-von-Zepelin M, Kunz L, Ruchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother* 2007 Aug;60(2):424-8.
- (97) Seifert H, Aurbach U, Stefanik D, Cornely O. In vitro activities of isavuconazole and other antifungal agents against *Candida* bloodstream isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 May;51(5):1818-21.
- (98) Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, Moir I, Moroney R, Quan TP, et al. A *Candida auris* Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *N Engl J Med* 2018 Oct 4;379(14):1322-31.

- (99) Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis* 2017 Jan 15;64(2):134-40.
- (100) Hamprecht A, Barber AE, Mellinghoff SC, Thelen P, Walther G, Yu Y, et al. *Candida auris* in Germany and Previous Exposure to Foreign Healthcare. *Emerg Infect Dis* 2019 Sep;25(9):1763-5.
- (101) Aucott JN, Fayen J, Grossnicklas H, Morrissey A, Lederman MM, Salata RA. Invasive infection with *Saccharomyces cerevisiae*: report of three cases and review. *Rev Infect Dis* 1990 May;12(3):406-11.
- (102) Krcmery V, Jr., Oravcova E, Spanik S, Mrazova-Studena M, Trupl J, Kunova A, et al. Nosocomial breakthrough fungaemia during antifungal prophylaxis or empirical antifungal therapy in 41 cancer patients receiving antineoplastic chemotherapy: analysis of aetiology risk factors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 1998 Mar;41(3):373-80.
- (103) Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002 Apr;50(4):243-60.
- (104) Lin SY, Lu PL, Tan BH, Chakrabarti A, Wu UI, Yang JH, et al. The epidemiology of non-*Candida* yeast isolated from blood: The Asia Surveillance Study. *Mycoses* 2019 Feb;62(2):112-20.
- (105) Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005 Apr;43(4):1818-28.
- (106) Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 2:8-24.
- (107) Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect* 2014 Apr;20 Suppl 3:76-98.
- (108) Bougnoux ME, Dupont C, Turner L, Rouveix E, Dorra M, Nicolas-Chanoine MH. Mixed *Candida glabrata* and *Candida albicans* disseminated candidiasis in a heroin addict. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 Aug;16(8):598-600.
- (109) Jensen J, Munoz P, Guinea J, Rodriguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. Mixed fungemia: incidence, risk factors, and mortality in a general hospital. *Clin Infect Dis* 2007 Jun 15;44(12):e109-e114.
- (110) Bodey GP, Anaissie EJ, Edwards JE, Jr. Definitions of *Candida* Infections. In: Bodey GP, editor. *Candidiasis*. New York, USA: Raven Press, Ltd.; 1993. p. 407-8.
- (111) Reinelt D, Plettenberg A, Seebacher C, Abeck D, Brasch J, Cornely O, et al. [Oral candidiasis]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008 Jul;6(7):593-7.
- (112) Dodd CL, Greenspan D, Katz MH, Westenhoe JL, Feigal DW, Greenspan JS. Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. *AIDS* 1991 Nov;5(11):1339-43.
- (113) Greenspan D, Greenspan JS. HIV-related oral disease. *Lancet* 1996 Sep 14;348(9029):729-33.

- (114) Plettenberg A, Reisinger E, Lenzner U, Listemann H, Ernst M, Kern P, et al. Oral candidosis in HIV-infected patients. Prognostic value and correlation with immunological parameters. *Mycoses* 1990 Sep;33(9-10):421-5.
- (115) Patton LL. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of oral opportunistic infections in adults with HIV/AIDS as markers of immune suppression and viral burden. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000 Aug;90(2):182-8.
- (116) Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, Nittayananta W, Shiboski CH, Mbuguye TL. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis* 2002;8 Suppl 2:98-109.
- (117) Rodriguez LJ, Rex JH, Anaissie EJ. Update on invasive candidiasis. *Adv Pharmacol* 1997;37:349-400.
- (118) Walsh TJ, Gonzalez C, Lyman CA, Chanock SJ, Pizzo PA. Invasive fungal infections in children: recent advances in diagnosis and treatment. *Adv Pediatr Infect Dis* 1996;11:187-290.
- (119) Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 Mar 1;48(5):503-35.
- (120) Mendling W, Brasch J, Cornely OA, Effendy I, Fries K, Ginter-Hanselmayer G, et al. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses* 2015 Mar;58 Suppl 1:1-15.
- (121) Seebacher C, Brasch J, Abeck D, Cornely O, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G, et al. Onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007 Jan;5(1):61-6.
- (122) Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Inflammatory response and clinical course of adult patients with nosocomial bloodstream infections caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2006 Feb;12(2):170-7.
- (123) Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Bennett J, Kullberg BJ. Deeply invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2002 Dec;16(4):821-35.
- (124) Pagano L, Mele L, Fianchi L, Melillo L, Martino B, D'Antonio D, et al. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica* 2002 May;87(5):535-41.
- (125) Horger M, Brodoefel H, Fritz J, Hartmann J. [Imaging in hepatosplenic candidiasis]. *Rofo* 2006 Nov;178(11):1051-6.
- (126) Karthaus M, Huebner G, Geissler RG, Heil G, Ganser A. Hepatic lesions of chronic disseminated systemic candidiasis in leukemia patients may become visible during neutropenia: value of serial ultrasound examinations. *Blood* 1998 Apr 15;91(8):3087-9.
- (127) Pestalozzi BC, Krestin GP, Schanz U, Jacky E, Gmur J. Hepatic lesions of chronic disseminated candidiasis may become invisible during neutropenia. *Blood* 1997 Nov 15;90(10):3858-64.
- (128) dePauw B., Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008 Jun 15;46(12):1813-21.

- (129) Vecchione A, Florio W, Celandroni F, Barnini S, Lupetti A, Ghelardi E. Comparative evaluation of six chromogenic media for presumptive yeast identification. *J Clin Pathol* 2017 Dec;70(12):1074-8.
- (130) Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003 Oct;82 Suppl 2:S141-S148.
- (131) Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) und Gesellschaft Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation. AWMF_048 / 14 Leitlinienreport (S2k) . 2018.
Ref Type: Internet Communication
- (132) Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007 Nov;45(11):3546-8.
- (133) Horvath LL, George BJ, Murray CK, Harrison LS, Hospenthal DR. Direct comparison of the BACTEC 9240 and BacT/ALERT 3D automated blood culture systems for candida growth detection. *J Clin Microbiol* 2004 Jan;42(1):115-8.
- (134) Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, Pelloux H, Grillot R. Use of the BACTEC 9240 System with Mycosis-IC/F blood culture bottles for detection of fungemia. *J Clin Microbiol* 2004 Apr;42(4):1855-6.
- (135) Horvath LL, George BJ, Hospenthal DR. Detection of fifteen species of *Candida* in an automated blood culture system. *J Clin Microbiol* 2007 Sep;45(9):3062-4.
- (136) Datcu R, Boel J, Jensen IM, Arpi M. Comparison of BACTEC blood culture media for the detection of fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017 Jan;36(1):131-7.
- (137) Marklein G, Josten M, Klanke U, Muller E, Horre R, Maier T, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for fast and reliable identification of clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol* 2009 Sep;47(9):2912-7.
- (138) Kassim A, Pfluger V, Premji Z, Daubenberger C, Revathi G. Comparison of biomarker based Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) and conventional methods in the identification of clinically relevant bacteria and yeast. *BMC Microbiol* 2017 May 25;17(1):128.
- (139) Lee H, Park JH, Oh J, Cho S, Koo J, Park IC, et al. Evaluation of a new matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry system for the identification of yeast isolation. *J Clin Lab Anal* 2019 Feb;33(2):e22685.
- (140) Sterkel A, Bateman A, Valley A, Warshauer D. Viability of *Candida auris* and Other *Candida* Species after Various Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight (MALDI-TOF) Mass Spectrometry-Based Extraction Protocols. *J Clin Microbiol* 2018 Sep;56(9):e00886-18.
- (141) Pitarch A, Nombela C, Gil C. Diagnosis of Invasive Candidiasis: From Gold Standard Methods to Promising Leading-edge Technologies. *Curr Top Med Chem* 2018;18(16):1375-92.

- (142) Shepard JR, Addison RM, Alexander BD, la-Latta P, Gherna M, Haase G, et al. Multicenter evaluation of the *Candida albicans*/*Candida glabrata* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization method for simultaneous dual-color identification of *C. albicans* and *C. glabrata* directly from blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2008 Jan;46(1):50-5.
- (143) Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994 Dec;220(6):751-8.
- (144) Solomkin JS. Timing of treatment for nonneutropenic patients colonized with *Candida*. *Am J Surg* 1996 Dec;172(6A):44S-8S.
- (145) Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003 Dec;3(12):772-85.
- (146) Playford EG, Lipman J, Kabir M, McBryde ES, Nimmo GR, Lau A, et al. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive Care Med* 2009 Dec;35(12):2141-5.
- (147) Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004 Dec;32(12):2443-9.
- (148) Lahmer T, Messer M, Mayr U, Saugel B, Noe S, Schultheiss C, et al. Fungal "colonisation" is associated with increased mortality in medical intensive care unit patients with liver cirrhosis. *Mycopathologia* 2015 Feb;179(1-2):63-71.
- (149) Forstner C, Lassnigg A, Tobudic S, Schiferer A, Fischer H, Graninger W, et al. A prospective analysis of invasive candidiasis following cardiac surgery: severity markers are predictive. *J Infect* 2013 Jun;66(6):528-35.
- (150) Kratzer C, Graninger W, Lassnigg A, Presterl E. Design and use of *Candida* scores at the intensive care unit. *Mycoses* 2011 Nov;54(6):467-74.
- (151) Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009 May;37(5):1624-33.
- (152) Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in nonneutropenic patients. *J Clin Microbiol* 1994 Apr;32(4):975-80.
- (153) Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004 Apr 15;38(8):1119-27.
- (154) Aliyu SH, Enoch DA, Abubakar II, Ali R, Carmichael AJ, Farrington M, et al. Candidaemia in a large teaching hospital: a clinical audit. *QJM* 2006 Oct;99(10):655-63.
- (155) Herrera-Guerra AS, Garza-Gonzalez E, Martinez-Resendez MF, Llaca-Diaz JM, Camacho-Ortiz A. Individual versus pooled multiple-lumen blood cultures for the diagnosis of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2015 Jul 1;43(7):715-8.

- (156) Ben-Ami R, Weinberger M, Orni-Wasserlauff R, Schwartz D, Itzhaki A, Lazarovitch T, et al. Time to blood culture positivity as a marker for catheter-related candidemia. *J Clin Microbiol* 2008 Jul;46(7):2222-6.
- (157) Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004 Jan 6;140(1):18-25.
- (158) Taur Y, Cohen N, Dubnow S, Paskovaty A, Seo SK. Effect of Antifungal Therapy Timing on Mortality in Cancer Patients with Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Jan;54(1):184-90.
- (159) Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993 Aug;17(2):103-9.
- (160) Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis* 2005 Sep 15;41 Suppl 6:S371-S376.
- (161) Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009 Sep;35(9):1526-31.
- (162) Arendrup MC, Park S, Brown S, Pfaller M, Perlin DS. Evaluation of CLSI M44-A2 Disk Diffusion and Associated Breakpoint Testing of Caspofungin and Micafungin Using a Well-Characterized Panel of Wild-Type and fks Hot Spot Mutant *Candida* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 May;55(5):1891-5.
- (163) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility testing of Yeasts. Approved Standard M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute 28[14], 1-25. 2008.
Ref Type: Abstract
- (164) Espinel-Ingroff A, Canton E, Peman J, Martin-Mazuelo E. Comparison of anidulafungin MICs determined by the clinical and laboratory standards institute broth microdilution method (M27-A3 document) and Etest for *Candida* species isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Mar;54(3):1347-50.
- (165) Espinel-Ingroff A, Canton E, Pelaez T, Peman J. Comparison of micafungin MICs as determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution method (M27-A3 document) and Etest for *Candida* spp. isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011 May;70(1):54-9.
- (166) Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, Arendrup MC, Brown SD, Lockhart SR, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: Integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat* 2011 Feb 23;14(3):164-76.
- (167) Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Alexander BD, et al. Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011 May 3;70(3):330-43.
- (168) Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Jones RN. Comparison of EUCAST and CLSI broth microdilution methods for the susceptibility testing of 10

- systemically active antifungal agents when tested against *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014 Jun;79(2):198-204.
- (169) Cuenca-Estrella M, Moore CB, Barchiesi F, Bille J, Chryssanthou E, Denning DW, et al. Multicenter evaluation of the reproducibility of the proposed antifungal susceptibility testing method for fermentative yeasts of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST). *Clin Microbiol Infect* 2003 Jun;9(6):467-74.
 - (170) Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. The current role of the reference procedures by CLSI and EUCAST in the detection of resistance to antifungal agents in vitro. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010 Mar;8(3):267-76.
 - (171) Rodriguez-Tudela JL, Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Lass-Flörl C. EUCAST breakpoints for antifungals. *Drug News Perspect* 2010 Mar;23(2):93-7.
 - (172) Arendrup MC, Prakash A, Meletiadiis J, Sharma C, Chowdhary A. Comparison of EUCAST and CLSI Reference Microdilution MICs of Eight Antifungal Compounds for *Candida auris* and Associated Tentative Epidemiological Cutoff Values. *Antimicrob Agents Chemother* 2017 Jun;61(6):e00485-17-1-9.
 - (173) Meletiadiis J, Curfs-Breuker I, Meis JF, Mouton JW. In Vitro Antifungal Susceptibility Testing of *Candida* Isolates with the EUCAST Methodology, a New Method for ECOFF Determination. *Antimicrob Agents Chemother* 2017 Apr;61(4):e02372-16-1-6.
 - (174) Ruhnke M, Eigler A, Tennagen I, Geiseler B, Engelmann E, Trautmann M. Emergence of fluconazole-resistant strains of *Candida albicans* in patients with recurrent oropharyngeal candidosis and human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol* 1994 Sep;32(9):2092-8.
 - (175) Rex JH, Pfaller MA, Barry AL, Nelson PW, Webb CD. Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Jan;39(1):40-4.
 - (176) Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001 Oct;14(4):643-58, table.
 - (177) Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2006 Apr;19(2):435-47.
 - (178) Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH, Espinel-Ingroff A, Johnson EM, Andes D, et al. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol* 2006 Mar;44(3):819-26.
 - (179) Pai MP, Turpin RS, Garey KW. Association of fluconazole area under the concentration-time curve/MIC and dose/MIC ratios with mortality in nonneutropenic patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Jan;51(1):35-9.
 - (180) Rodriguez-Tudela JL, Donnelly JP, Pfaller MA, Chryssanthou E, Warn P, Denning DW, et al. Statistical analyses of correlation between fluconazole MICs for *Candida* spp. assessed by standard methods set forth by the European Committee on

- Antimicrobial Susceptibility Testing (E.Dis. 7.1) and CLSI (M27-A2). *J Clin Microbiol* 2007 Jan;45(1):109-11.
- (181) Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jimenez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing Echinocandin Resistance in *Candida glabrata*: Clinical Failure Correlates With Presence of FKS Mutations and Elevated Minimum Inhibitory Concentrations. *Clin Infect Dis* 2013 Apr 2;56(12):1724-34.
 - (182) Spettel K, Barousch W, Makristathis A, Zeller I, Nehr M, Selitsch B, et al. Analysis of antifungal resistance genes in *Candida albicans* and *Candida glabrata* using next generation sequencing. *PLoS ONE* 2019;14(1):e0210397.
 - (183) Dannaoui E, snos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Grenouillet F, Cassaing S, Baixench MT, et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004-2010. *Emerg Infect Dis* 2012 Jan;18(1):86-90.
 - (184) Breda GL, Tuon FF, Meis JF, Herkert PF, Hagen F, de Oliveira LZ, et al. Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study. *Med Mycol* 2018 Jun 1;56(4):406-15.
 - (185) Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, astruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 2017 Dec;17(12):e383-e392.
 - (186) Reiss E, Obayashi T, Orle K, Yoshida M, Zancopé-Oliveira RM. Non-culture based diagnostic tests for mycotic infections. *Med Mycol* 2000;38 Suppl 1:147-59.
 - (187) Mitsutake K, Miyazaki T, Tashiro T, Yamamoto Y, Kakeya H, Otsubo T, et al. Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen, and beta-glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbiol* 1996 Aug;34(8):1918-21.
 - (188) Yera H, Sendid B, Francois N, Camus D, Poulain D. Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 Dec;20(12):864-70.
 - (189) Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D, et al. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002 May;51(5):433-42.
 - (190) Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B, Klingspor L, Grandjean M, Bonnin A, et al. Contribution of the Platelia *Candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol* 2003 Oct;41(10):4551-8.
 - (191) White PL, Archer AE, Barnes RA. Comparison of non-culture-based methods for detection of systemic fungal infections, with an emphasis on invasive *Candida* infections. *J Clin Microbiol* 2005 May;43(5):2181-7.
 - (192) Ibanez-Nolla J, Torres-Rodriguez JM, Nolla M, Leon MA, Mendez R, Soria G, et al. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients. *Mycoses* 2001;44(1-2):47-53.
 - (193) Herent P, Stynen D, Hernando F, Fruit J, Poulain D. Retrospective evaluation of two latex agglutination tests for detection of circulating antigens during invasive candidosis. *J Clin Microbiol* 1992 Aug;30(8):2158-64.

- (194) Hartl B, Zeller I, Manhart A, Selitsch B, Lass-Florl C, Willinger B. A Retrospective Assessment of Four Antigen Assays for the Detection of Invasive Candidiasis Among High-Risk Hospitalized Patients. *Mycopathologia* 2018 Jun;183(3):513-9.
- (195) Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14(6):R222-1-14.
- (196) Friedrich R, Rappold E, Bogdan C, Held J. Comparative Analysis of the Wako beta-Glucan Test and the Fungitell Assay for Diagnosis of Candidemia and Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *J Clin Microbiol* 2018 Sep;56(9):e00464-18-1-12.
- (197) Held J, Kohlberger I, Rappold E, Busse GA, Hacker G. Comparison of (1->3)-beta-D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec Candida antigen as serum biomarkers for candidemia. *J Clin Microbiol* 2013 Apr;51(4):1158-64.
- (198) Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004 Jul 15;39(2):199-205.
- (199) Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005 Sep 1;41(5):654-9.
- (200) Presterl E, Parschalk B, Bauer E, Lassnigg A, Hajdu S, Graninger W. Invasive fungal infections and (1,3)-beta-D-glucan serum concentrations in long-term intensive care patients. *Int J Infect Dis* 2009 Nov;13(6):707-12.
- (201) Theel ES, Jespersen DJ, Iqbal S, Bestrom JE, Rollins LO, Misner LJ, et al. Detection of (1, 3)-beta-D-glucan in bronchoalveolar lavage and serum samples collected from immunocompromised hosts. *Mycopathologia* 2013 Feb;175(1-2):33-41.
- (202) Buchman TG, Rossier M, Merz WG, Charache P. Detection of surgical pathogens by in vitro DNA amplification. Part I. Rapid identification of *Candida albicans* by in vitro amplification of a fungus-specific gene. *Surgery* 1990 Aug;108(2):338-46.
- (203) Einsele H, Hebart H, Roller G, Löffler J, Rothenhöfer I, Müller CA, et al. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *J Clin Microbiol* 1997 Jun;35(6):1353-60.
- (204) Chrysanthou E, Andersson B, Petrini B, Lofdahl S, Tollemar J. Detection of *Candida albicans* DNA in serum by polymerase chain reaction. *Scand J Infect Dis* 1994;26(4):479-85.
- (205) Fujita S, Lasker BA, Lott TJ, Reiss E, Morrison CJ. Microtitration plate enzyme immunoassay to detect PCR-amplified DNA from *Candida* species in blood. *J Clin Microbiol* 1995 Apr;33(4):962-7.
- (206) Garaizar J, Brena S, Bikandi J, Rementeria A, Ponton J. Use of DNA microarray technology and gene expression profiles to investigate the pathogenesis, cell biology, antifungal susceptibility and diagnosis of *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res* 2006 Nov;6(7):987-98.
- (207) Kasai M, Francesconi A, Petraitiene R, Petraitis V, Kelaher AM, Kim HS, et al. Use of quantitative real-time PCR to study the kinetics of extracellular DNA released

- from *Candida albicans*, with implications for diagnosis of invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol* 2006 Jan;44(1):143-50.
- (208) Klingspor L, Jalal S. Molecular detection and identification of *Candida* and *Aspergillus* spp. from clinical samples using real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2006 Aug;12(8):745-53.
 - (209) Wiesinger-Mayr H, Vierlinger K, Pichler R, Kriegner A, Hirschl AM, Presterl E, et al. Identification of human pathogens isolated from blood using microarray hybridisation and signal pattern recognition. *BMC Microbiol* 2007;7:78.
 - (210) Carvalho A, Costa-De-Oliveira S, Martins ML, Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Ludovico P, et al. Multiplex PCR identification of eight clinically relevant *Candida* species. *Med Mycol* 2007 Sep 18;1-9.
 - (211) Spiess B, Seifarth W, Hummel M, Frank O, Fabarius A, Zheng C, et al. DNA microarray-based detection and identification of fungal pathogens in clinical samples from neutropenic patients. *J Clin Microbiol* 2007 Nov;45(11):3743-53.
 - (212) Metwally L, Fairley DJ, Coyle PV, Hay RJ, Hedderwick S, McCloskey B, et al. Improving molecular detection of *Candida* DNA in whole blood: comparison of seven fungal DNA extraction protocols using real-time PCR. *J Med Microbiol* 2008 Mar;57(Pt 3):296-303.
 - (213) Schabereiter-Gurtner C, Selitsch B, Rotter ML, Hirschl AM, Willinger B. Development of novel real-time PCR assays for detection and differentiation of eleven medically important *Aspergillus* and *Candida* species in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2007 Mar;45(3):906-14.
 - (214) White PL, Perry MD, Barnes RA. An update on the molecular diagnosis of invasive fungal disease. *FEMS Microbiol Lett* 2009 Jul;296(1):1-10.
 - (215) Chang SS, Hsieh WH, Liu TS, Lee SH, Wang CH, Chou HC, et al. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis - a systemic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013;8(5):e62323.
 - (216) Pammi M, Flores A, Leeftang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2011 Oct;128(4):e973-e985.
 - (217) Clancy CJ, Nguyen MH. T2 magnetic resonance for the diagnosis of bloodstream infections: charting a path forward. *J Antimicrob Chemother* 2018 Mar 1;73(suppl_4):iv2-iv5.
 - (218) Clancy CJ, Pappas PG, Vazquez J, Judson MA, Kontoyiannis DP, Thompson GR, III, et al. Detecting Infections Rapidly and Easily for Candidemia Trial, Part 2 (DIRECT2): A Prospective, Multicenter Study of the T2Candida Panel. *Clin Infect Dis* 2018 May 17;66(11):1678-86.
 - (219) Zervou FN, Zacharioudakis IM, Kurpewski J, Mylonakis E. T2 Magnetic Resonance for Fungal Diagnosis. *Methods Mol Biol* 2017;1508:305-19.
 - (220) Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. T2 Magnetic Resonance Assay: Overview of Available Data and Clinical Implications. *J Fungi (Basel)* 2018 Apr 4;4(2):E45-1-10.
 - (221) Mylonakis E, Zacharioudakis IM, Clancy CJ, Nguyen MH, Pappas PG. Efficacy of T2 Magnetic Resonance Assay in Monitoring Candidemia after Initiation of

- Antifungal Therapy: the Serial Therapeutic and Antifungal Monitoring Protocol (STAMP) Trial. *J Clin Microbiol* 2018 Apr;56(4):e01756-17-1-9.
- (222) Mussap M, Molinari MP, Senno E, Gritti P, Soro B, Mannelli S, et al. New diagnostic tools for neonatal sepsis: the role of a real-time polymerase chain reaction for the early detection and identification of bacterial and fungal species in blood samples. *J Chemother* 2007 Oct;19 Suppl 2:31-4.
 - (223) Munoz P, Vena A, Machado M, Martinez-Jimenez MC, Gioia F, Gomez E, et al. T2MR contributes to the very early diagnosis of complicated candidaemia. A prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2018 Mar 1;73(suppl_4):iv13-iv19.
 - (224) Rossetti F, Brawner DL, Bowden R, Meyer WG, Schoch HG, Fisher L, et al. Fungal liver infection in marrow transplant recipients: Prevalence at autopsy, predisposing factors, and clinical features. *Clinical Infectious Diseases* 1995;20:801-11.
 - (225) Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2011 Apr;24(2):247-80.
 - (226) Bialek R, Konrad F, Kern J, Aepinus C, Cecenas L, Gonzalez GM, et al. PCR based identification and discrimination of agents of mucormycosis and aspergillosis in paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol* 2005 Nov;58(11):1180-4.
 - (227) Rickerts V. Identification of fungal pathogens in Formalin-fixed, Paraffin-embedded tissue samples by molecular methods. *Fungal Biol* 2016 Feb;120(2):279-87.
 - (228) Smith IM, Rickerts V. Identification of Fungal Pathogens in Tissue Samples from Patients with Proven Invasive Infection by Fluorescence In Situ Hybridization. *Methods Mol Biol* 2017;1508:281-8.
 - (229) Fleischhacker M, Schulz S, Johrens K, von Lilienfeld-Toal M, Held T, Fietze E, et al. Diagnosis of chronic disseminated candidosis from liver biopsies by a novel PCR in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2011 Nov 2;18(10):1010-6.
 - (230) Kappe R, Okeke CN, Fauser C, Maiwald M, Sonntag HG. Molecular probes for the detection of pathogenic fungi in the presence of human tissue. *J Med Microbiol* 1998 Sep;47(9):811-20.
 - (231) Anttila VJ, Farkkila M, Jansson SE, Taavitsainen M, Kaukoranta-Tolvanen SS, Nordling S, et al. Diagnostic laparoscopy in patients with acute leukemia and suspected hepatic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997 Sep;16(9):637-43.
 - (232) Semelka RC, Shoenut JP, Greenberg HM, Bow EJ. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1992 May;2(3):341-5.
 - (233) Semelka RC, Kelekis NL, Sallah S, Worawattanakul S, Ascher SM. Hepatosplenic fungal disease: diagnostic accuracy and spectrum of appearances on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Nov;169(5):1311-6.
 - (234) Pastakia B, Shawker TH, Thaler M, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatosplenic candidiasis: wheels within wheels. *Radiology* 1988 Feb;166(2):417-21.
 - (235) Anttila VJ, Lamminen AE, Bondestam S, Korhola O, Farkkila M, Sivonen A, et al. Magnetic resonance imaging is superior to computed tomography and ultrasonography in imaging infectious liver foci in acute leukaemia. *Eur J Haematol* 1996 Jan;56(1-2):82-7.

- (236) Rudolph J, Rodenwaldt J, Ruhnke M, Hamm B, Kopka L. Unusual enhancement pattern of liver lesions in hepatosplenic candidiasis. *Acta Radiol* 2004 Aug;45(5):499-503.
- (237) Hot A, Maunoury C, Poiree S, Lanternier F, Viard JP, Loulergue P, et al. Diagnostic contribution of positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2011 Mar;17(3):409-17.
- (238) Leroy-Freschini B, Treglia G, Argemi X, Bund C, Kessler R, Herbrecht R, et al. 18F-FDG PET/CT for invasive fungal infection in immunocompromised patients. *QJM* 2018 Sep 1;111(9):613-22.
- (239) Treglia G. Diagnostic Performance of (18)F-FDG PET/CT in Infectious and Inflammatory Diseases according to Published Meta-Analyses. *Contrast Media Mol Imaging* 2019;2019:3018349.
- (240) Morad HOJ, Wild AM, Wiehr S, Davies G, Maurer A, Pichler BJ, et al. Pre-clinical Imaging of Invasive Candidiasis Using ImmunoPET/MR. *Front Microbiol* 2018;9:1996-doi: 10.3389/fmicb.2018.01996.
- (241) Caillot D, Reny G, Solary E, Casasnovas O, Chavanet P, Bonnotte B, et al. A controlled trial of the tolerance of amphotericin B infused in dextrose or in Intralipid in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1994 Mar;33(3):603-13.
- (242) Schoffski P, Freund M, Wunder R, Petersen D, Kohne CH, Hecker H, et al. Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia or fever of unknown origin: randomised study. *BMJ* 1998 Aug 8;317(7155):379-84.
- (243) Viviani MA. Flucytosine--what is its future? *J Antimicrob Chemother* 1995 Feb;35(2):241-4.
- (244) Francis P, Walsh TJ. Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1992 Dec;15(6):1003-18.
- (245) Pasqualotto AC, Howard SJ, Moore CB, Denning DW. Flucytosine therapeutic monitoring: 15 years experience from the UK. *J Antimicrob Chemother* 2007 Apr;59(4):791-3.
- (246) Glasmacher A, Prentice A. Current experience with itraconazole in neutropenic patients: a concise overview of pharmacological properties and use in prophylactic and empirical antifungal therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006 Dec;12 Suppl 7:84-90.
- (247) Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008 Jan 15;46(2):201-11.
- (248) Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007 Jan 1;44(1):2-12.
- (249) Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining

Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study. Crit Care 2015 Feb 4;19(33):1-7.

- (250) Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents : pharmacokinetics, safety and efficacy. Drugs 2004;64(18):1997-2020.
- (251) Groll AH, Gea-Banacloche JC, Glasmacher A, Just-Nuebling G, Maschmeyer G, Walsh TJ. Clinical pharmacology of antifungal compounds. Infect Dis Clin North Am 2003 Mar;17(1):159-91, ix.
- (252) Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. Clin Microbiol Rev 2014 Jan;27(1):68-88.
- (253) Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream Candida isolates in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2003 Oct;47(10):3149-54.
- (254) Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of Candida spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. J Clin Microbiol 2005 Nov;43(11):5425-7.
- (255) Clancy CJ, Nguyen MH. Emergence of Candida auris: An International Call to Arms. Clin Infect Dis 2016 Oct 20;64(2):141-3.
- (256) Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002 Dec 19;347(25):2020-9.
- (257) Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2009 Jun 15;48(12):1676-84.
- (258) Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2007 Oct 1;45(7):883-93.
- (259) Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007 Jun 14;356(24):2472-82.
- (260) Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, Reisman AL, Biswas P, Schlamm HT. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. Crit Care 2011;15(5):R253-1-7.
- (261) Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet 2007 May 5;369(9572):1519-27.
- (262) Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2005 Oct 22;366(9495):1435-42.
- (263) Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo

versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003 May 15;36(10):1221-8.

- (264) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994 Nov 17;331(20):1325-30.
- (265) Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014 Feb 21;14(97):1-10.
- (266) Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, et al. Isavuconazole versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis* 2018 Oct 5;68(12):1981-9.
- (267) Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012 Apr;54(8):1110-22.
- (268) Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, Pappas PG, Kett DH, Schlamm HT, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis* 2011;11(Sep 30):261-1-8.
- (269) Ruhnke M, Paiva JA, Meersseman W, Pahl J, Grigoras I, Sganga G, et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2012 Jan 30;18(7):680-7.
- (270) Cornely OA, Lasso M, Betts R, Klimko N, Vazquez J, Dobb G, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2007 May 26;60(2):363-9.
- (271) Koch C, Uhle F, Wolff M, Arens C, Schulte A, Li L, et al. Cardiac effects of echinocandins after central venous administration in adult rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 Mar;59(3):1612-9.
- (272) Koch C, Schneck E, Arens C, Markmann M, Sander M, Henrich M, et al. Hemodynamic changes in surgical intensive care unit patients undergoing echinocandin treatment. *Int J Clin Pharm* 2020 Feb;42(1):72-9.
- (273) Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection* 2017 Dec;45(6):737-79.
- (274) Kaindl T, Andes D, Engelhardt M, Saulay M, Larger P, Groll AH. Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother* 2019 Mar 1;74(3):761-7.
- (275) Cornely OA, Robertson MN, Haider S, Grigg A, Geddes M, Aoun M, et al. Pharmacokinetics and safety results from the Phase 3 randomized, open-label, study

- of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2017 Dec 1;72(12):3501.
- (276) Maertens J, Cornely OA, Ullmann AJ, Heinz WJ, Krishna G, Patino H, et al. Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution in patients at risk for invasive fungal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 Jul;58(7):3610-7.
 - (277) Cornely OA, Duarte RF, Haider S, Chandrasekar P, Helfgott D, Jimenez JL, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2016 Mar;71(3):718-26.
 - (278) Duarte RF, Lopez-Jimenez J, Cornely OA, Laverdiere M, Helfgott D, Haider S, et al. Phase 1b study of new posaconazole tablet for prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 Oct;58(10):5758-65.
 - (279) Cuervo G, Garcia-Vidal C, Puig-Asensio M, Merino P, Vena A, Martin-Pena A, et al. Usefulness of guideline recommendations for prognosis in patients with candidemia. *Med Mycol* 2019 Aug 1;57(6):659-67.
 - (280) Dib RW, Hachem R, Chaftari AM, Raad I. Appropriate Duration of Intravenous Treatment of Candidemia and Timing of Step Down to Oral Therapy in Non-neutropenic Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10(1):e2018028.
 - (281) Fichtenbaum CJ, German M, Dunagan WC, Fraser VJ, Medoff G, Diego J, et al. A pilot study of the management of uncomplicated candidemia with a standardized protocol of amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1999 Dec;29(6):1551-6.
 - (282) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
 - (283) Fuller DD, Davis TE, Jr., Denys GA, York MK. Evaluation of BACTEC MYCO/F Lytic medium for recovery of mycobacteria, fungi, and bacteria from blood. *J Clin Microbiol* 2001 Aug;39(8):2933-6.
 - (284) Kirby JE, Delaney M, Qian Q, Gold HS. Optimal use of Myco/F lytic and standard BACTEC blood culture bottles for detection of yeast and mycobacteria. *Arch Pathol Lab Med* 2009 Jan;133(1):93-6.
 - (285) Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive Candida infections. *Clin Microbiol Infect* 2014 Jun;20 Suppl 6:11-8.
 - (286) Rautemaa-Richardson R, Rautemaa V, Al-Wathiqi F, Moore CB, Craig L, Felton TW, et al. Impact of a diagnostics-driven antifungal stewardship programme in a UK tertiary referral teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 2018 Dec 1;73(12):3488-95.
 - (287) Whitney L, Al-Ghusein H, Glass S, Koh M, Klammer M, Ball J, et al. Effectiveness of an antifungal stewardship programme at a London teaching hospital 2010-16. *J Antimicrob Chemother* 2018 Oct 30.
 - (288) Ito JI, Hooshmand-Rad R. Treatment of Candida infections with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005 May 1;40 Suppl 6:S384-S391.

- (289) Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006 Oct;42(15):2433-53.
- (290) Graybill JR, Bocanegra R, Luther M. Antifungal combination therapy with granulocyte colony-stimulating factor and fluconazole in experimental disseminated candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 Aug;14(8):700-3.
- (291) Safdar A, Hanna HA, Boktour M, Kontoyiannis DP, Hachem R, Lichtiger B, et al. Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of *Candida* species bloodstream infections. *Cancer* 2004 Dec 15;101(12):2859-65.
- (292) Chandrasekar P, Sirohi B, Seibel NL, Hsu JW, Azie N, Wu C, et al. Efficacy of micafungin for the treatment of invasive candidiasis and candidaemia in patients with neutropenia. *Mycoses* 2018 May;61(5):331-6.
- (293) Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, Dupont B, de IT-C, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003 May 1;36(9):1122-31.
- (294) Guarana M, Nucci M. Acute disseminated candidiasis with skin lesions: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2018 Mar;24(3):246-50.
- (295) Benjamin DK, Jr., Miro JM, Hoen B, Steinbach WJ, Fowler VG, Jr., Olaison L, et al. *Candida* endocarditis: contemporary cases from the International Collaboration of Infectious Endocarditis Merged Database (ICE-mD). *Scand J Infect Dis* 2004;36(6-7):453-5.
- (296) Miro JM, del RA, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin North Am* 2002 Jun;16(2):273-viii.
- (297) Miro JM, Puig de la BJ, Odds FC, Gill BK, Bisbe J, Gatell JM, et al. Systemic candidiasis in Spanish heroin addicts: a possible source of infection. *J Infect Dis* 1987 Nov;156(5):857-8.
- (298) Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995 Oct;21(4):994-6.
- (299) Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010 Aug 1;51(3):295-303.
- (300) Chatzimoschou A, Katragkou A, Simitsopoulou M, Antachopoulos C, Georgiadou E, Walsh TJ, et al. Activities of triazole-echinocandin combinations against *Candida* species in biofilms and as planktonic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 May;55(5):1968-74.
- (301) Ghannoum M, Roilides E, Katragkou A, Petratis V, Walsh TJ. The Role of Echinocandins in *Candida* Biofilm-Related Vascular Catheter Infections: In Vitro and In Vivo Model Systems. *Clin Infect Dis* 2015 Dec 1;61 Suppl 6:S618-S621.
- (302) Walsh TJ, Katragkou A, Chen T, Salvatore CM, Roilides E. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *J Fungi (Basel)* 2019 Jan 24;5(1):doi:10.3390/jof5010011-1-9.

- (303) Groll AH, Ritter J. [Diagnosis and management of fungal infections and pneumocystis pneumonia in pediatric cancer patients]. *Klin Padiatr* 2005 Nov;217 Suppl 1:S37-S66.
- (304) Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014 Jul;15(8):e327-e340.
- (305) Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012 Dec;18 Suppl 7:38-52.
- (306) Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van d, V, Chotpitayasunondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Sep;27(9):820-6.
- (307) Ringden O, Tollemar J. Liposomal amphotericin B (AmBisome) treatment of invasive fungal infections in immunocompromised children. *Mycoses* 1993 May;36(5-6):187-92.
- (308) Viscoli C, Bassetti M, Castagnola E, Cesaro S, Menichetti F, Ratto S, et al. Micafungin for the treatment of proven and suspected invasive candidiasis in children and adults: findings from a multicenter prospective observational study. *BMC Infect Dis* 2014 Dec 31;14:725.
- (309) Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W, et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics* 2009 Mar;123(3):877-84.
- (310) Merlin E, Galambrun C, Ribaud P, Blanc T, Michel G, Auvrignon A, et al. Efficacy and safety of caspofungin therapy in children with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Dec;25(12):1186-8.
- (311) Martin JM, Ias-Parra M, Mudry P, Conte U, Yan JL, Liu P, et al. Safety, Efficacy, and Exposure-Response of Voriconazole in Pediatric Patients With Invasive Aspergillosis, Invasive Candidiasis or Esophageal Candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2017 Jan;36(1):e1-e13.
- (312) Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 Nov;22(11):651-5.
- (313) Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Feb;24(2):167-74.
- (314) Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 Oct;22(10):603-7.

- (315) Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, Amitay M, Flidel-Rimon O, Even-Tov S, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000 Jul;28(4):223-6.
- (316) Würthwein G, Groll AH, Hempel G, Adler-Shohet FC, Lieberman JM, Walsh TJ. Population pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Dec;49(12):5092-8.
- (317) Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Dec;23(12):1093-7.
- (318) Hope WW, Seibel NL, Schwartz CL, Arrieta A, Flynn P, Shad A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Oct;51(10):3714-9.
- (319) Tabata K, Katashima M, Kawamura A, Tanigawara Y, Sunagawa K. Linear pharmacokinetics of micafungin and its active metabolites in Japanese pediatric patients with fungal infections. *Biol Pharm Bull* 2006 Aug;29(8):1706-11.
- (320) Presterl E, Graninger W. Efficacy and safety of fluconazole in the treatment of systemic fungal infections in pediatric patients. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994 Apr;13(4):347-51.
- (321) Elfiky N, Baldwin K. Brown Heroin-Associated Candida albicans Ventriculitis and Endophthalmitis Treated with Voriconazole. *Case Rep Neurol* 2016 May;8(2):151-5.
- (322) Fennelly AM, Slenker AK, Murphy LC, Moussouttas M, DeSimone JA. Candida cerebral abscesses: a case report and review of the literature. *Med Mycol* 2013 Oct;51(7):779-84.
- (323) Zimmermann J, Guresir A, Nelles M, Guresir E. Rapid development and rupture of a cerebral mycotic aneurysm in Candida infective endocarditis. *Intensive Care Med* 2016 Feb;42(2):275-6.
- (324) Merwick A, Minhas Z, Curtis C, Thom M, Choi D, Mummery C. Intradural extramedullary spinal candida infection. *Pract Neurol* 2015 Oct;15(5):400-4.
- (325) Voice RA, Bradley SF, Sangeorzan JA, Kauffman CA. Chronic candidal meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. *Clin Infect Dis* 1994 Jul;19(1):60-6.
- (326) Chiou CC, Walsh TJ, Groll AH. Clinical pharmacology of antifungal agents in pediatric patients. *Expert Opin Pharmacother* 2007 Oct;8(15):2465-89.
- (327) Polak A. Combination therapy with antifungal drugs. *Mykosen Suppl* 1988;2:45-53.
- (328) Smego RA, Jr., Perfect JR, Durack DT. Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for Candida meningitis. *Rev Infect Dis* 1984 Nov;6(6):791-801.
- (329) Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979 Jul 19;301(3):126-31.
- (330) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016 Feb 15;62(4):409-17.
- (331) Black KE, Baden LR. Fungal infections of the CNS: treatment strategies for the immunocompromised patient. *CNS Drugs* 2007;21(4):293-318.

- (332) Groll AH, Giri N, Petraitis V, Petraitiene R, Candelario M, Bacher JS, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 2000 Jul;182(1):274-82.
- (333) Hamill RJ, Sobel JD, el-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis* 2010 Jul 15;51(2):225-32.
- (334) Charlier C, Hart E, Lefort A, Ribaud P, Dromer F, Denning DW, et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother* 2006 Mar;57(3):384-410.
- (335) Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990 Mar;12 Suppl 3:S318-S326.
- (336) Foulds G, Wajszczuk C, Weidler DJ, Garg DJ, Gibson P. Steady state parenteral kinetics of fluconazole in man. *Ann N Y Acad Sci* 1988;544:427-30.
- (337) Thaler F, Bernard B, Tod M, Jedynak CP, Petitjean O, Derome P, et al. Fluconazole penetration in cerebral parenchyma in humans at steady state. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 May;39(5):1154-6.
- (338) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010 Feb 1;50(3):291-322.
- (339) Schwartz S, Kontoyiannis DP, Harrison T, Ruhnke M. Advances in the diagnosis and treatment of fungal infections of the CNS. *Lancet Neurol* 2018 Feb 21;17(4):362-72.
- (340) Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005 Oct 15;106(8):2641-5.
- (341) Schwartz S, Reisman A, Troke PF. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: a retrospective analysis. *Infection* 2011 Apr 22;39(3):201-10.
- (342) Elter T, Sieniawski M, Gossmann A, Wickenhauser C, Schroder U, Seifert H, et al. Voriconazole brain tissue levels in rhinocerebral aspergillosis in a successfully treated young woman. *Int J Antimicrob Agents* 2006 Sep;28(3):262-5.
- (343) Denes E, Pichon N, bette-Gratien M, Bouteille B, Gaulier JM. Pharmacokinetics of voriconazole in the cerebrospinal fluid of an immunocompromised patient with a brain abscess due to *Aspergillus fumigatus*. *Clin Infect Dis* 2004 Aug 15;39(4):603-4.
- (344) Weiler S, Fiegl D, Macfarland R, Stienecke E, Bellmann-Weiler R, Dunzendorfer S, et al. Human Tissue Distribution of Voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Nov 15;55(2):925-8.
- (345) Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Reed E, Troke P, Thiel E. Poor efficacy of amphotericin B-based therapy in CNS aspergillosis. *Mycoses* 2007 May;50(3):196-200.

- (346) Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdoglu S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38.
- (347) Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Candelario M, Sein T, Bell A, et al. Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 Sep;43(9):2148-55.
- (348) Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, Roussillon K, Hemmings M, Lyman CA, et al. Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidiasis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Jun;46(6):1857-69.
- (349) Flattery AM, Hickey E, Gill CJ, Powles MA, Misura AS, Galgocsi AM, et al. Efficacy of Caspofungin in a Juvenile Mouse Model of Central Nervous System Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 Apr 25;55(7):3491-7.
- (350) Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Hughes JE, et al. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Micafungin in Experimental Hematogenous Candida Meningoencephalitis: Implications for Echinocandin Therapy in Neonates. *J Infect Dis* 2008 Jan 1;197(1):163-71.
- (351) Liu KH, Wu CJ, Chou CH, Lee HC, Lee NY, Hung ST, et al. Refractory candidal meningitis in an immunocompromised patient cured by caspofungin. *J Clin Microbiol* 2004 Dec;42(12):5950-3.
- (352) Auriti C, Falcone M, Ronchetti MP, Goffredo BM, Cairoli S, Crisafulli R, et al. High-Dose Micafungin for Preterm Neonates and Infants with Invasive and Central Nervous System Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016 Dec;60(12):7333-9.
- (353) Marx J, Welte R, Gasperetti T, Moser P, Beer R, Ortler M, et al. Anidulafungin and Micafungin concentrations in Cerebrospinal Fluid and in Cerebral Cortex. *Antimicrob Agents Chemother* 2020 Apr 27.
- (354) Stone JA, Xu X, Winchell GA, Deutsch PJ, Pearson PG, Migoya EM, et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Mar;48(3):815-23.
- (355) Yamada N, Kumada K, Kishino S, Mochizuki N, Ohno K, Ogura S. Distribution of micafungin in the tissue fluids of patients with invasive fungal infections. *J Infect Chemother* 2011 Oct;17(5):731-4.
- (356) Tanaka H, Ishida K, Yamada W, Nishida T, Mochizuki K, Kawakami H. Study of ocular candidiasis during nine-year period. *J Infect Chemother* 2016 Mar;22(3):149-56.
- (357) Khan FA, Slain D, Khakoo RA. Candida endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy* 2007 Dec;27(12):1711-21.
- (358) Durand ML. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev* 2017 Jul;30(3):597-613.
- (359) Rodriguez-Adrian LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, Miller JW, Garcia CA, Rex JH. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology. *Medicine (Baltimore)* 2003 May;82(3):187-202.

- (360) Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE, Jr., et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 1994 Jul;101(7):1302-9.
- (361) Benjamin DK, Jr., Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003 Sep;112(3 Pt 1):634-40.
- (362) Vaziri K, Kishor K, Schwartz SG, Maharaj AS, Moshfeghi DM, Moshfeghi AA, et al. Incidence of bleb-associated endophthalmitis in the United States. *Clin Ophthalmol* 2015;9:317-22.
- (363) Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* 2011 Aug;53(3):262-8.
- (364) Dulanto-Reinoso CM, Martinez-Castellanos MA. Detection of *Candida* Endophthalmitis in a Newborn Using Handheld Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Case Rep Ophthalmol* 2018 Sep;9(3):439-43.
- (365) Collignon PJ, Sorrell TC. Disseminated candidiasis: evidence of a distinctive syndrome in heroin abusers. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983 Sep 24;287(6396):861-2.
- (366) Leen CL, Brettell RP. Fungal infections in drug users. *J Antimicrob Chemother* 1991 Jul;28 Suppl A:83-96.
- (367) Mochizuki K, Sawada A, Suemori S, Kawakami H, Niwa Y, Kondo Y, et al. Intraocular penetration of intravenous micafungin in inflamed human eyes. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Aug;57(8):4027-30.
- (368) Sarria JC, Bradley JC, Habash R, Mitchell KT, Kimbrough RC, Vidal AM. *Candida glabrata* endophthalmitis treated successfully with caspofungin. *Clin Infect Dis* 2005 Mar 1;40(5):e46-e48.
- (369) Gauthier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. *Clin Infect Dis* 2005 Aug 1;41(3):e27-e28.
- (370) Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF, Shah GK, Mills MD, Grand MG. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol* 2005 Jan;139(1):135-40.
- (371) Riddell J, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2011 Mar 1;52(5):648-53.
- (372) Essman TF, Flynn HW, Jr., Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL, et al. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997 Mar;28(3):185-94.
- (373) Martinez-Vazquez C, Fernandez-Ulloa J, Bordon J, Sopena B, de la FJ, Ocampo A, et al. *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1998 Nov;27(5):1130-3.
- (374) Hiraoka T, Kaji Y, Wakabayashi T, Nanbu PN, Okamoto F, Oshika T. Comparison of micafungin and fluconazole for experimental *Candida* keratitis in rabbits. *Cornea* 2007 Apr;26(3):336-42.
- (375) Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Fujishima H, Tsubota K. Successful topical application of a new antifungal agent, micafungin, in the treatment of refractory

- fungus corneal ulcers: report of three cases and literature review. *Cornea* 2005 Aug;24(6):748-53.
- (376) Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, Kong DC. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. *Clin Ophthalmol* 2010;4:391-405.
 - (377) Behrens-Baumann W, Finis D, Mackenzie C, Roth M, Geerling G. [Keratomycosis - Therapy Standards and New Developments]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015 Jun;232(6):754-64.
 - (378) Thomas PA, Kaliyamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect* 2013 Mar;19(3):210-20.
 - (379) Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, Bradley S, Giannitsioti E, Miro JM, et al. *Candida* infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 Apr;59(4):2365-73.
 - (380) Giuliano S, Guastalegname M, Russo A, Falcone M, Ravasio V, Rizzi M, et al. *Candida* endocarditis: systematic literature review from 1997 to 2014 and analysis of 29 cases from the Italian Study of Endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017 Sep;15(9):807-18.
 - (381) Baddley JW, Benjamin DK, Jr., Patel M, Miro J, Athan E, Barsic B, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008 Feb 19.
 - (382) Siciliano RF, Gualandro DM, Sejas ONE, Ignoto BG, Caramelli B, Mansur AJ, et al. Outcomes in patients with fungal endocarditis: A multicenter observational cohort study. *Int J Infect Dis* 2018 Dec;77:48-52.
 - (383) Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001 Nov 1;345(18):1318-30.
 - (384) Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 2002 Jul;122(1):302-10.
 - (385) Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007 Sep;132(3):1025-35.
 - (386) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015 Oct 13;132(15):1435-86.
 - (387) Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019 Oct 14;40(39):3222-32.
 - (388) Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, Fowler VG, Corey GR, Li JS, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect* 2005 Oct;51(3):230-47.
 - (389) Pai MP, Samples ML, Mercier RC, Spilde MN. Activities and ultrastructural effects of antifungal combinations against simulated *Candida* endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Jul;52(7):2367-76.
 - (390) Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015 Jan 20;162(2):81-9.

- (391) Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001 Jan;32(1):50-62.
- (392) Nasser RM, Melgar GR, Longworth DL, Gordon SM. Incidence and risk of developing fungal prosthetic valve endocarditis after nosocomial candidemia. *Am J Med* 1997 Jul;103(1):25-32.
- (393) Jimenez-Exposito MJ, Torres G, Baraldes A, Benito N, Marco F, Pare JC, et al. Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement: a potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 1;39(7):e70-e73.
- (394) Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 Nov;24(11):753-5.
- (395) Bacak V, Biocina B, Starcevic B, Gertler S, Begovac J. *Candida albicans* endocarditis treatment with caspofungin in an HIV-infected patient--case report and review of literature. *J Infect* 2006 Jul;53(1):e11-e14.
- (396) DE Rosa FG, D'Avolio A, Corcione S, Baietto L, Raviolo S, Centofanti P, et al. Anidulafungin for *Candida glabrata* infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Aug;56(8):4552-3.
- (397) Tascini C, Bongiorno MG, Tagliaferri E, Di PA, Flammini S, Soldati E, et al. Micafungin for *Candida albicans* pacemaker-associated endocarditis: a case report and review of the literature. *Mycopathologia* 2013 Feb;175(1-2):129-34.
- (398) Reyes HA, Carbajal WH, Valdez LM, Lozada C. Successful medical treatment of infective endocarditis caused by *Candida parapsilosis* in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep* 2015 Oct 9;2015.
- (399) Westling K, Thalme A, Julander I. *Candida albicans* tricuspid valve endocarditis in an intravenous drug addict: successful treatment with fluconazole. *Scand J Infect Dis* 2005;37(4):310-1.
- (400) Bal AM, Shankland GS, Scott G, Imtiaz T, Macaulay R, McGill M. Antifungal step-down therapy based on hospital intravenous to oral switch policy and susceptibility testing in adult patients with candidaemia: a single centre experience. *Int J Clin Pract* 2014 Jan;68(1):20-7.
- (401) Moudgal V, Little T, Boikov D, Vazquez JA. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Feb;49(2):767-9.
- (402) Terraneo S, Ferrer M, Martin-Loeches I, Esperatti M, Di PM, Giunta V, et al. Impact of *Candida* spp. isolation in the respiratory tract in patients with intensive care unit-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2016 Jan;22(1):94.
- (403) Lichtenstern C, Swoboda S, Hirschburger M, Domann E, Hoppe-Tichy T, Winkler M, et al. [Update: invasive fungal infections: Diagnosis and treatment in surgical intensive care medicine]. *Anaesthesist* 2010 Jan;59(1):30-52.
- (404) Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de LA, Darmon M, Zahar JR, et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006 Jan;129(1):110-7.

- (405) Tan X, Zhu S, Yan D, Chen W, Chen R, Zou J, et al. *Candida* spp. airway colonization: A potential risk factor for *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Med Mycol* 2016 Aug 1;54(6):557-66.
- (406) Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998 Jul;114(1):146-9.
- (407) Azoulay E, Cohen Y, Zahar JR, Garrouste-Org, Adrie C, Moine P, et al. Practices in non-neutropenic ICU patients with *Candida*-positive airway specimens. *Intensive Care Med* 2004 Jul;30(7):1384-9.
- (408) Rello J, Sole-Lleonart C, Rouby JJ, Chastre J, Blot S, Poulakou G, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 2017 Sep;23(9):629-39.
- (409) Albert M, Williamson D, Muscedere J, Lauzier F, Rotstein C, Kanji S, et al. *Candida* in the respiratory tract secretions of critically ill patients and the impact of antifungal treatment: a randomized placebo controlled pilot trial (CANTREAT study). *Intensive Care Med* 2014 Sep;40(9):1313-22.
- (410) Masur H, Rosen PP, Armstrong D. Pulmonary disease caused by *Candida* species. *Am J Med* 1977 Dec;63(6):914-25.
- (411) Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993 May;72(3):137-42.
- (412) el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Ramirez J, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Aug;156(2 Pt 1):583-90.
- (413) Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, Luna M, Lewis RE, Tarrand J, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin Infect Dis* 2002 Feb 1;34(3):400-3.
- (414) Walsh TJ, Gray WC. *Candida* epiglottitis in immunocompromised patients. *Chest* 1987 Apr;91(4):482-5.
- (415) Chiou CC, Seibel NL, Derito FA, Bulas D, Walsh TJ, Groll AH. Concomitant *Candida* epiglottitis and disseminated Varicella zoster virus infection associated with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006 Nov;28(11):757-9.
- (416) Goldie SJ, Kiernan-Tridle L, Torres C, Gorban-Brennan N, Dunne D, Kliger AS, et al. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis* 1996 Jul;28(1):86-91.
- (417) Levine J, Bernard DB, Idelson BA, Farnham H, Saunders C, Sugar AM. Fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis: successful treatment with fluconazole, a new orally active antifungal agent. *Am J Med* 1989 Jun;86(6 Pt 2):825-7.
- (418) Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989 Dec 16;2(8677):1437-40.

- (419) Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999 Jun;27(6):1066-72.
- (420) Rantala A, Lehtonen OP, Kuttala K, Havia T, Niinikoski J. Diagnostic factors for postoperative candidosis in abdominal surgery. *Ann Chir Gynaecol* 1991;80(4):323-8.
- (421) Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. Candida peritonitis. *Curr Opin Crit Care* 2007 Apr;13(2):195-9.
- (422) Kujath P, Hoffmann M, Rodloff A. [Antimicrobial and antimycotic therapy of intra-abdominal infections]. *Chirurg* 2008 Apr;79(4):295-305.
- (423) Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2015 Sep;41(9):1601-10.
- (424) Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013 Dec;39(12):2092-106.
- (425) Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect* 2011 Jul;17(7):1061-7.
- (426) Montravers P, Perrigault PF, Timsit JF, Mira JP, Lortholary O, Leroy O, et al. Antifungal therapy for patients with proven or suspected *Candida* peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units. *Clin Microbiol Infect* 2017 Feb;23(2):117e1-8.
- (427) Knitsch W, Vincent JL, Utzolino S, Francois B, Dinya T, Dimopoulos G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2015 Dec 1;61(11):1671-8.
- (428) Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses* 2011 Jan;54(1):46-51.
- (429) Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, Reboli A, Betts R, Barron MA, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis* 2014 May;58(9):1219-26.
- (430) Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016 Oct 18;316(15):1555-64.
- (431) Wissing H, Ballus J, Bingold TM, Nocea G, Krobot KJ, Kaskel P, et al. Intensive care unit-related fluconazole use in Spain and Germany: patient characteristics and outcomes of a prospective multicenter longitudinal observational study. *Infect Drug Resist* 2013;6:15-25.

- (432) Grau S, Luque S, Campillo N, Samso E, Rodriguez U, Garcia-Bernedo CA, et al. Plasma and peritoneal fluid population pharmacokinetics of micafungin in post-surgical patients with severe peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2015 Oct;70(10):2854-61.
- (433) Welte R, Eller P, Lorenz I, Joannidis M, Bellmann R. Anidulafungin Pharmacokinetics in Ascites Fluid and Pleural Effusion of Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018 Apr;62(4).
- (434) Pea F, Righi E, Cojutti P, Carnelutti A, Baccarani U, Soardo G, et al. Intra-abdominal penetration and pharmacodynamic exposure to fluconazole in three liver transplant patients with deep-seated candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2014 Sep;69(9):2585-6.
- (435) van dV, Boerma EC, Yska JP. Serum and intraperitoneal levels of amphotericin B and flucytosine during intravenous treatment of critically ill patients with *Candida* peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2007 May;59(5):952-6.
- (436) Kohli R, Hadley S. Fungal arthritis and osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 2005 Dec;19(4):831-51.
- (437) Kelesidis T, Tsiodras S. *Candida albicans* prosthetic hip infection in elderly patients: is fluconazole monotherapy an option? *Scand J Infect Dis* 2010;42(1):12-21.
- (438) Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Sipsas NV, Moriyama B, Kontoyiannis DP, et al. *Candida* Arthritis: Analysis of 112 Pediatric and Adult Cases. *Open Forum Infect Dis* 2016 Jan;3(1):ofv207.
- (439) Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, et al. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970-2011). *Clin Infect Dis* 2012 Nov 15;55(10):1338-51.
- (440) Jakobs O, Schoof B, Klatte TO, Schmidl S, Fensky F, Guenther D, et al. Fungal periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty: a systematic review. *Orthop Rev (Pavia)* 2015 Mar 3;7(1):5623.
- (441) Schoof B, Jakobs O, Schmidl S, Klatte TO, Frommelt L, Gehrke T, et al. Fungal periprosthetic joint infection of the hip: a systematic review. *Orthop Rev (Pavia)* 2015 Mar 3;7(1):5748.
- (442) Cobo F, Rodriguez-Granger J, Lopez EM, Jimenez G, Sampedro A, iaga-Martinez L, et al. *Candida*-induced prosthetic joint infection. A literature review including 72 cases and a case report. *Infect Dis (Lond)* 2017 Feb;49(2):81-94.
- (443) Cobo F, Rodriguez-Granger J, Sampedro A, iaga-Martinez L, Navarro-Mari JM. *Candida* Prosthetic Joint Infection. A Review of Treatment Methods. *J Bone Jt Infect* 2017;2(2):114-21.
- (444) Miller AO, Gamaletsou MN, Henry MW, Al-Hafez L, Hussain K, Sipsas NV, et al. Successful treatment of *Candida* osteoarticular infections with limited duration of antifungal therapy and orthopedic surgical intervention. *Infect Dis (Lond)* 2015 Mar;47(3):144-9.
- (445) Sili U, Yilmaz M, Ferhanoglu B, Mert A. *Candida krusei* arthritis in a patient with hematologic malignancy: successful treatment with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2007 Oct 1;45(7):897-8.

- (446) Mouas H, Lutsar I, Dupont B, Fain O, Herbrecht R, Lescure FX, et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis* 2005 Apr 15;40(8):1141-7.
- (447) Legout L, Assal M, Rohner P, Lew D, Bernard L, Hoffmeyer P. Successful treatment of *Candida parapsilosis* (fluconazole-resistant) osteomyelitis with caspofungin in a HIV patient. *Scand J Infect Dis* 2006;38(8):728-30.
- (448) Khazim RM, Debnath UK, Fares Y. *Candida albicans* osteomyelitis of the spine: progressive clinical and radiological features and surgical management in three cases. *Eur Spine J* 2006 Sep;15(9):1404-10.
- (449) Schilling A, Seibold M, Mansmann V, Gleissner B. Successfully treated *Candida krusei* infection of the lumbar spine with combined caspofungin/posaconazole therapy. *Med Mycol* 2007 Aug 15;1-5.
- (450) Yang SC, Shao PL, Hsueh PR, Lin KH, Huang LM. Successful treatment of *Candida tropicalis* arthritis, osteomyelitis and costochondritis with caspofungin and fluconazole in a recipient of bone marrow transplantation. *Acta Paediatr* 2006 May;95(5):629-30.
- (451) Kuiper JW, van den Bekerom MP, van der SJ, Nolte PA, Colen S. 2-stage revision recommended for treatment of fungal hip and knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop* 2013 Dec;84(6):517-23.
- (452) Kim SJ, Huh J, Odrobina R, Kim JH. Systemic review of published literature on *Candida* infection following total hip arthroplasty. *Mycopathologia* 2015 Apr;179(3-4):173-85.
- (453) Sealy PI, Nguyen C, Tucci M, Benghuzzi H, Cleary JD. Delivery of antifungal agents using bioactive and nonbioactive bone cements. *Ann Pharmacother* 2009 Oct;43(10):1606-15.
- (454) Ueng SW, Lee CY, Hu CC, Hsieh PH, Chang Y. What is the success of treatment of hip and knee candidal periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res* 2013 Sep;471(9):3002-9.
- (455) Karthaus M, Hebart H, Einsele H, Schaefer H, Scheel-Walter H, Buchheidt D, et al. Long-term survival in patients with acute leukemia and chronic disseminated candidiasis despite minimal antileukemic therapy. *Haematologica* 2006 Oct;91(10):1422-3.
- (456) Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis--a contraindication to marrow transplantation? *Blood* 1994 Oct 15;84(8):2811-4.
- (457) Walsh TJ, Whitcomb PO, Revankar SG, Pizzo PA. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 1995 Dec 1;76(11):2357-62.
- (458) Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, Figg WD, Hill S, Chanock SJ, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 Sep;41(9):1944-8.
- (459) Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E, et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991 Aug;91(2):142-50.
- (460) Kauffman CA, Bradley SF, Ross SC, Weber DR. Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Am J Med* 1991 Aug;91(2):137-41.

- (461) Vehreschild JJ, Kruger K, Kurzai O, Wickenhauser C, Behringer K, Tox U, et al. Salvage therapy of refractory chronic disseminated candidiasis in a patient with acute myeloid leukaemia and secondary prophylaxis during allogeneic stem cell transplantation. *Mycoses* 2006;49 Suppl 1:42-7.
- (462) Gupta AO, Singh N. Immune reconstitution syndrome and fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011 Dec;24(6):527-33.
- (463) Legrand F, Lecuit M, Dupont B, Bellaton E, Huerre M, Rohrlisch PS, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2008 Mar 1;46(5):696-702.
- (464) Jang YR, Kim MC, Kim T, Chong YP, Lee SO, Choi SH, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with chronic disseminated candidiasis who need adjuvant corticosteroid therapy. *Med Mycol* 2018 Aug 1;56(6):782-6.
- (465) Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients-updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2013 Sep 12;93(1):13-32.
- (466) Flynn PM, Cunningham CK, Kerkering T, San Jorge AR, Peters VB, Pitel PA, et al. Oropharyngeal candidiasis in immunocompromised children: a randomized, multicenter study of orally administered fluconazole suspension versus nystatin. The Multicenter Fluconazole Study Group. *J Pediatr* 1995 Aug;127(2):322-8.
- (467) Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med* 1998 Jan;104(1):33-9.
- (468) Phillips P, De BK, Frechette G, Tchamouroff S, Vandercam B, Weitner L, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998 Jun;26(6):1368-73.
- (469) Barbaro G, Barbarini G, Calderon W, Grisorio B, Alcini P, Di LG. Fluconazole versus itraconazole for candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Candida Esophagitis. Gastroenterology* 1996 Nov;111(5):1169-77.
- (470) Barbaro G, Barbarini G, Di LG. Fluconazole vs itraconazole-flucytosine association in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients. A double-blind, multicenter placebo-controlled study. The Candida Esophagitis Multicenter Italian Study (CEMIS) Group. *Chest* 1996 Dec;110(6):1507-14.
- (471) Eichel M, Just-Nubling G, Helm EB, Stille W. [Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis]. *Mycoses* 1996;39 Suppl 1:102-6.
- (472) Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, Merrill KW, Ward DJ, Moskovitz BL, et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999 Nov 1;15(16):1413-7.
- (473) Cartledge JD, Midgley J, Youle M, Gazzard BG. Itraconazole cyclodextrin solution-effective treatment for HIV-related candidosis unresponsive to other azole therapy. *J Antimicrob Chemother* 1994 May;33(5):1071-3.

- (474) Cartledge JD, Midgley J, Gazzard BG. Itraconazole cyclodextrin solution: the role of in vitro susceptibility testing in predicting successful treatment of HIV-related fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible oral candidosis. *AIDS* 1997 Feb;11(2):163-8.
- (475) Ally R, Schurmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001 Nov 1;33(9):1447-54.
- (476) Hegener P, Troke PF, Fatkenheuer G, Diehl V, Ruhnke M. Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS. *AIDS* 1998 Nov 12;12(16):2227-8.
- (477) Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, Northland R, Sanne I, Gogate J, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006 Apr 15;42(8):1179-86.
- (478) Skiest DJ, Vazquez JA, Anstead GM, Graybill JR, Reynes J, Ward D, et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007 Feb 15;44(4):607-14.
- (479) Vazquez JA, Schranz JA, Clark K, Goldstein BP, Reboli A, Fichtenbaum C. A phase 2, open-label study of the safety and efficacy of intravenous anidulafungin as a treatment for azole-refractory mucosal candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jul 1;48(3):304-9.
- (480) Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Feb;46(2):451-7.
- (481) Vuffray A, Durussel C, Boerlin P, Boerlin-Petzold F, Bille J, Glauser MP, et al. Oropharyngeal candidiasis resistant to single-dose therapy with fluconazole in HIV-infected patients. *AIDS* 1994 May;8(5):708-9.
- (482) Wilcox CM, Straub RF, Alexander LN, Clark WS. Etiology of esophageal disease in human immunodeficiency virus-infected patients who fail antifungal therapy. *Am J Med* 1996 Dec;101(6):599-604.
- (483) Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, Moskovitz BL, Mallegol I, Wu J. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* 1997 Jul;176(1):227-32.
- (484) Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE, III. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996 Jun;110(6):1803-9.
- (485) Lake DE, Kunzweiler J, Beer M, Buell DN, Islam MZ. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of esophageal candidiasis in cancer patients. *Chemotherapy* 1996 Jul;42(4):308-14.

- (486) Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, Viljoen J, Walsh TJ, Goldstein BP, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004 Sep 15;39(6):770-5.
- (487) DiNubile MJ, Lupinacci RJ, Berman RS, Sable CA. Response and relapse rates of candidal esophagitis in HIV-infected patients treated with caspofungin. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002 Sep 1;18(13):903-8.
- (488) Kartsonis N, DiNubile MJ, Bartizal K, Hicks PS, Ryan D, Sable CA. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 Oct 1;31(2):183-7.
- (489) Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001 Nov 1;33(9):1529-35.
- (490) Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002 Sep;113(4):294-9.
- (491) Brockmeyer NH, Hantschke D, Olbricht T, Hengge UA, Goos M. [Comparative study of the therapy of Candida esophagitis in HIV-1-infected patients with fluconazole or amphotericin B and flucytosine]. *Mycoses* 1991;34 Suppl 1:83-6.
- (492) Donders GG, Sobel JD. Candida vulvovaginitis: A store with a butterfly and a show window. *Mycoses* 2017 Feb;60(2):70-2.
- (493) Chew SY, Than LT. Vulvovaginal candidosis: contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches. *Mycoses* 2016 May;59(5):262-73.
- (494) Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2003 Sep;2(5):475-83.
- (495) Russo R, Superti F, Karadja E, De SF. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses* 2019 Apr;62(4):328-35.
- (496) Wozniak KL, Palmer G, Kutner R, Fidel PL, Jr. Immunotherapeutic approaches to enhance protective immunity against Candida vaginitis. *Med Mycol* 2005 Nov;43(7):589-601.
- (497) Mitchell H. Vaginal discharge--causes, diagnosis, and treatment. *BMJ* 2004 May 29;328(7451):1306-8.
- (498) Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000 Jan;30(1):14-8.
- (499) Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000 Jan;30(1):19-24.
- (500) Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol* 1998;44:343-500.

- (501) Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, Kartsonis NA. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin Infect Dis* 2007 Mar 1;44(5):e46-e49.
- (502) Lagrotteria D, Rotstein C, Lee CH. Treatment of candiduria with micafungin: A case series. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007 Mar;18(2):149-50.
- (503) Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, Haneke E, Hay R, Katsambas A, et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses* 2003 Dec;46(11-12):496-505.
- (504) Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerbell R, et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol* 2000 Oct;43(4):641-8.
- (505) Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, MacDonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000 Aug;43(2 Pt 1):244-8.
- (506) Gupta AK, Gupta G, Jain HC, Lynde CW, Foley KA, Daigle D, et al. The prevalence of unsuspected onychomycosis and its causative organisms in a multicentre Canadian sample of 30 000 patients visiting physicians' offices. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Sep;30(9):1567-72.
- (507) Gupta AK, Stec N. Recent advances in therapies for onychomycosis and its management. *F1000Res* 2019;8.
- (508) Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* 2014 Nov;171(5):937-58.
- (509) Seebacher C, Abeck D, Brasch J, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G, Haake N, et al. [Candidiasis of the skin]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006 Jul;4(7):591-6.
- (510) Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Network Meta-Analysis of Onychomycosis Treatments. *Skin Appendage Disord* 2015 Sep;1(2):74-81.
- (511) Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 2007 Nov;166(11):1099-117.
- (512) Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, Willment JA, van Spruel AB, Venselaar H, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med* 2009 Oct 29;361(18):1760-7.
- (513) Plantinga TS, van d, V, Ferwerda B, van Spruel AB, Adema G, Feuth T, et al. Early stop polymorphism in human DECTIN-1 is associated with increased candida colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2009 Sep 1;49(5):724-32.
- (514) Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, Schaffer AA, Woellner C, Salzer U, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009 Oct 29;361(18):1727-35.
- (515) Jayasinghe M, Schmidt S, Walker B, Rocken M, Schaller M. Successful treatment ofazole-resistant chronic mucocutaneous candidosis with caspofungin. *Acta Derm Venereol* 2006;86(6):563-4.
- (516) Suzuki T, Imamura A. [A case of chronic mucocutaneous candidiasis cured with micafungin]. *Kansenshogaku Zasshi* 2005 Feb;79(2):143-8.

- (517) Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992 Sep;15(3):414-21.
- (518) Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006 Jul 1;43(1):25-31.
- (519) Hung CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Nosocomial candidemia in a university hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996 Jan;95(1):19-28.
- (520) Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Sep;49(9):3640-5.
- (521) Nunes CZ, Marra AR, Edmond MB, da S, V, Pereira CA. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome in patients with *Candida albicans* bloodstream infection. *BMC Infect Dis* 2013 Oct 20;13:486.
- (522) Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998 Mar;104(3):238-45.
- (523) Cheng MF, Yang YL, Yao TJ, Lin CY, Liu JS, Tang RB, et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species. *BMC Infect Dis* 2005 Apr 7;5(22):1-5.
- (524) Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Perecmanis T, Bacha PC, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997 Apr;24(4):575-9.
- (525) Uzun O, Ascoglu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis* 2001 Jun 15;32(12):1713-7.
- (526) Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* 2002 Jun;45(5-6):141-5.
- (527) Viudes A, Peman J, Canton E, Ubeda P, Lopez-Ribot JL, Gobernado M. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 Nov;21(11):767-74.
- (528) Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002 Oct 15;113(6):480-5.
- (529) Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003 Sep 1;37(5):634-43.
- (530) Garbino J, Kolarova L, Rohner P, Lew D, Pichna P, Pittet D. Secular trends of candidemia over 12 years in adult patients at a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 2002 Nov;81(6):425-33.
- (531) Luzzati R, Merelli M, Ansaldi F, Rosin C, Azzini A, Cavinato S, et al. Nosocomial candidemia in patients admitted to medicine wards compared to other wards: a multicentre study. *Infection* 2016 Dec;44(6):747-55.

- (532) Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995 Dec 11;155(22):2429-35.
- (533) Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med* 1997 Mar;23(3):317-25.
- (534) Voss A, le Noble JL, Verduyn Lunel FM, Foudraine NA, Meis JF. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection* 1997 Jan;25(1):8-11.
- (535) Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, Pagoni M, Kotsopoulou M, Voulgarelis M, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2013 Jun 25.
- (536) Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, varez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006 Mar;34(3):730-7.
- (537) Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 Apr;26(4):271-6.
- (538) Ruiz-Ruigomez M, Duenas C, Hernandez C, Vinuesa D, Coronado-Alvarez NM, Portillo-Tunon V, et al. Clinical predictors of candidemia in medical non-neutropenic, non-ICU patients. The CaMed score. *Int J Clin Pract* 2018 Dec;72(12):e13275.
- (539) Sozio E, Pieralli F, Azzini AM, Tintori G, Demma F, Furneri G, et al. A prediction rule for early recognition of patients with candidemia in Internal Medicine: results from an Italian, multicentric, case-control study. *Infection* 2018 Oct;46(5):625-33.
- (540) Jorgensen KM, Astvad KMT, Hare RK, Arendrup MC. EUCAST Susceptibility Testing of Isavuconazole: MIC Data for Contemporary Clinical Mold and Yeast Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2019 Jun;63(6):e00073-19-1-11.
- (541) Bellmann R, Egger P, Djanani A, Wiedermann CJ. Pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2004 Jan;23(1):80-3.
- (542) Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection* 2017 Jul 12.
- (543) Weiler S, Seger C, Pfisterer H, Stienecke E, Stippler F, Welte R, et al. Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Aug;57(8):4053-7.
- (544) Townsend RW, Akhtar S, Alcorn H, Berg JK, Kowalski DL, Mujais S, et al. Phase I trial to investigate the effect of renal impairment on isavuconazole pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2017 Jun;73(6):669-78.
- (545) Storzinger D, Lichtenstern C, Swoboda S, Weigand MA, Hoppe-Tichy T. Posaconazole in intensive care patients I: invasive fungal infections in surgical intensive care and case presentation. *Mycoses* 2008 Sep;51 Suppl 2:52-7.

- (546) Kirbs C, Kluwe F, Drescher F, Lackner E, Matzneller P, Weiss J, et al. High voriconazole target-site exposure after approved sequence dosing due to nonlinear pharmacokinetics assessed by long-term microdialysis. *Eur J Pharm Sci* 2019 Apr 1;131:218-29.
- (547) Mohr JF, Finkel KW, Rex JH, Rodriguez JR, Leitz GJ, Ostrosky-Zeichner L. Pharmacokinetics of intravenous itraconazole in stable hemodialysis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 Aug;48(8):3151-3.
- (548) Fourtounas C, Marangos M, Kalliakmani P, Savidaki E, Goumenos DS, Vlachojannis JG. Treatment of peritoneal dialysis related fungal peritonitis with caspofungin plus amphotericin B combination therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Jan;21(1):236-7.
- (549) Kerr CM, Perfect JR, Craven PC, Jorgensen JH, Drutz DJ, Shelburne JD, et al. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1983 Sep;99(3):334-6.
- (550) Saliba F, Dupont B. Renal impairment and amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. *Med Mycol* 2008 Mar;46(2):97-112.
- (551) Weiler S, Zoller H, Graziadei I, Vogel W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, et al. Altered pharmacokinetics of voriconazole in a patient with liver cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Sep;51(9):3459-60.
- (552) Ruhnke M, Yeates RA, Pfaff G, Sarnow E, Hartmann A, Trautmann M. Single-dose pharmacokinetics of fluconazole in patients with liver cirrhosis. *J Antimicrob Chemother* 1995 May;35(5):641-7.
- (553) Noskin GA, Pietrelli L, Coffey G, Gurwith M, Liang LJ. Amphotericin B colloidal dispersion for treatment of candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1998 Feb;26(2):461-7.
- (554) Bowden RA, Cays M, Gooley T, Mamelok RD, van Burik JA. Phase I study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant. *J Infect Dis* 1996 May;173(5):1208-15.
- (555) Tuil O, Cohen Y. Itraconazole IV solution in the treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Critical Care* 7[(Suppl 2)], P131. 2003.
Ref Type: Abstract
- (556) Herbrecht R, Fohrer C, Nivoix Y. Mycograb for the treatment of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006 Oct 15;43(8):1083-4.
- (557) Pacht J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, van der HB, Spronk P, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006 May 15;42(10):1404-13.
- (558) Kujath P, Lerch K, Kochendorfer P, Boos C. Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B/flucytosine in surgical patients with systemic mycoses. *Infection* 1993 Nov;21(6):376-82.
- (559) Sanchez-Portocarrero J, Perez-Cecilia E, Corral O, Romero-Vivas J, Picazo JJ. The central nervous system and infection by *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000 Jul;37(3):169-79.
- (560) Penk A, Pittrow L. [Status of fluconazole in the therapy of endogenous *Candida* endophthalmitis]. *Mycoses* 1998;41 Suppl 2:41-4.

- (561) Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, Ohly A, Dauber A, Russwurm W, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic Candida infections in intensive care patients. *Infection* 1996 Nov;24(6):426-32.
- (562) Penk A, Pittrow L. [Fungal arthritis--a rare complication of systemic candidiasis or orthopedic intervention. Review of therapeutic experience with fluconazole]. *Mycoses* 1998;41 Suppl 2:45-8.
- (563) Fan-Havard P, O'Donovan C, Smith SM, Oh J, Bamberger M, Eng RH. Oral fluconazole versus amphotericin B bladder irrigation for treatment of candidal funguria. *Clin Infect Dis* 1995 Oct;21(4):960-5.
- (564) Barbaro G, Barbarini G, Di LG. Fluconazole compared with itraconazole in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, randomized, controlled clinical study. *Scand J Infect Dis* 1995;27(6):613-7.
- (565) Barbaro G, Barbarini G, Di LG. Fluconazole vs. flucytosine in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Endoscopy* 1995 Jun;27(5):377-83.
- (566) Cartledge JD, Midgely J, Gazzard BG. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis. *J Clin Pathol* 1997 Jun;50(6):477-80.
- (567) Cartledge JD, Denning DW, Dupont B, Clumeck N, De WS, Midgley J, et al. Treatment of HIV-related fluconazole-resistant oral candidosis with D0870, a new triazole antifungal. *AIDS* 1998 Mar 5;12(4):411-6.
- (568) Vazquez JA, Skiest DJ, Tissot-Dupont H, Lennox JL, Boparai N, Isaacs R. Safety and efficacy of posaconazole in the long-term treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials* 2007 Mar;8(2):86-97.
- (569) Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007 Jun 9;369(9577):1961-71.
- (570) Mendling W, Krauss C, Fladung B. A clinical multicenter study comparing efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004 Apr;47(3-4):136-42.
- (571) Firinu D, Massidda O, Lorrai MM, Serusi L, Peralta M, Barca MP, et al. Successful treatment of chronic mucocutaneous candidiasis caused by azole-resistant *Candida albicans* with posaconazole. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:283239.
- (572) Rautemaa R, Richardson M, Pfaller MA, Perheentupa J, Saxen H. Activity of amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin, posaconazole, and voriconazole against *Candida albicans* with decreased susceptibility to fluconazole from APECED patients on long-term azole treatment of chronic mucocutaneous candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 Oct;62(2):182-5.

Versions-Nummer: 3.0

Erstveröffentlichung: 12/2013

Überarbeitung von: 07/2020

Nächste Überprüfung geplant: 07/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen.

Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online