

Pilzinfektionen bei kritisch kranken Patienten

R. FÜSSLE

Risiko und Bedeutung

Lebensbedrohliche Pilzinfektionen bei schwerkranken Patienten haben in den letzten Jahren dramatisch an Bedeutung gewonnen. Ein wesentlicher Grund dafür ist die steigende Zahl stark immungeschwächter oder schwerstkranker Patienten, denen durch die Fortschritte der Medizin ein längeres Überleben ermöglicht wird [1,2].

Pilze sind opportunistische Erreger. Das bedeutet, anders als viele Bakterien verfügen sie nur über relativ wenige Virulenzfaktoren und können invasive Infektionen nur bei Patienten auslösen, deren Abwehrmechanismen wesentlich beeinträchtigt sind. Das größte Risiko tragen Patienten mit Neutropenie oder unter immunsuppressiver Therapie. Hochrisikopatienten sind haematologisch/onkologische Patienten, insbesondere bei allogener Stammzelltransplantation innerhalb der ersten 30 Tage, und Patienten nach Organtransplantation (vor allem Leber- Lungen-Herz-Transplantation) [3,4,5]. Bei diesen Patienten verursachen nicht nur *Candida* sondern auch Schimmelpilze, überwiegend *Aspergillus*, seltener andere Fadenpilze (*Zygomyceten*, *Fusarien* o.a.) lebensbedrohliche Infektionen.

Auch Intensivpatienten ohne Neutropenie sind durch invasive Mykosen, fast ausschließlich *Candida*-Infektionen (>90 %), gefährdet, wenn sie entsprechende Risikofaktoren aufweisen [6,7]. Komplexe Veränderungen der Immunfunktion finden sich auch bei Intensivpatienten als Folge schwerwiegender anderer Grunderkrankungen. Darüberhinaus erhöhen viele intensivmedizinische Maßnahmen das Risiko für systemische Mykosen. Ein erhöhtes Risiko besteht für schwerstkranke Patienten, die über längere Zeit eine ausgedehnte Breitband-Antibiotikatherapie oder Chemotherapie erhalten, Defekte von Haut oder Schleimhäuten als Eintrittspforten für die Erreger aufweisen, insbesondere durch intravasale Katheter, prädisponierende Grunderkrankungen aufweisen, parenteral ernährt oder längerfristig mechanisch beatmet werden, wobei die meisten *Candida*-Infektionen nach 8-10 Tagen Beatmung auftreten [7,8]. Das Risiko für eine Pilzinfektion steigt mit der Anzahl und Dauer der in Tab. 1 angegebenen Risikofaktoren. Invasive *Candida*-Mykosen entstehen meist endogen, ausgehend von Besiedelungen, z.B. im Darm oder Mundraum. Obwohl eine Kolonisation nicht zwangsläufig zur Infektion führen muss, steigt mit einer Kolonisation an mehreren Körperstellen das Risiko für Infektionen [9,10].

Pilzinfektionen entstehen fast ausschließlich nosokomial, begünstigt durch iatrogene Faktoren. In Deutschland werden inzwischen 7-15 % aller nosokomialen Infektionen durch Pilze, vorwiegend *Candida*, verursacht [9]. Bei Septikämien von Intensivpatienten gehören sie zu den fünf häufigsten Erregern [11,12]. Bei Intensivpatienten beträgt die Prävalenz schwerer *Candida*-Infektionen 2-20 pro 1000 Aufnahmen auf Intensivstationen, in Europa wie in den USA. Die Inzidenz von Candidämien, die den Hauptanteil der nosokomialen invasiven Pilzinfektionen bei nicht-neutropenischen Patienten ausmacht, liegt bei 1 pro 1000 Patiententagen auf Intensivstationen [13,14].

Die klinischen Symptome von Pilzinfektionen sind unspezifisch und unterscheiden sich nicht von bakteriellen Infektionen: Fieber über 38,5°C oder Hypothermie unter 36°C, klinische Symptome einer schweren Infektion, die nicht auf Antibiotika reagiert, evtl. Septischer Schock, Multiorganversagen, Gerinnungsstörungen. Wegen dieser unspezifischen Zeichen werden diese Pilzinfektionen oft zu spät erkannt. Entscheidend für die

Prognose ist jedoch eine frühzeitige Therapie. Bei Candidämie bietet eine adäquate Therapie innerhalb von 12 Stunden die beste Prognose. Verzögerungen um 24-48 Stunden können die Letalität verdreifachen [15-18].

Risiko	Prädisponierende Faktoren
Grunderkrankung	Neutropenie
	Immunsuppression
	Diabetes mellitus
	Malignome
	Gastrointestinale Perforation (Eintrittspforte für Pilze)
	APACHE-Score > 20
	Aufenthalt auf der Intensivstation >8 Tage
	Akute Niereninsuffizienz
	Alter (Risiko: Haut- und Schleimhautveränderungen)
Medizinische Maßnahmen	Antibiotikatherapie > 2 Wochen (Störung bakterieller Flora, Kolonisation mit Pilzen)
	Chemotherapie (Immunsuppression, Schädigung des Darmepithels)
	ZVK, peripherer Venenkatheter (Eintrittspforte für Pilze)
	Viszeralchirurgische Eingriffe
	Mechanische Beatmung >10 Tage
	Totale parenterale Ernährung
	Haemodialyse
Besiedelungen	Kolonisierung mit Candida an mind. 2 Körperstellen

Tab. 1: Risikofaktoren für invasive Mykosen

Invasive Pilzinfektionen haben oft einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation oder im Krankenhaus zur Folge, sie führen zu einer Verschlechterung der Prognose und erhöhen die Letalität. Die Letalitätsrate systemischer Candidosen wird mit 20-50 % angegeben [10,11]. Da invasive Mykosen nur schwerstkranke Patienten betreffen, ist es jedoch oft schwierig zu unterscheiden ob die Candida-Infektion oder die Grunderkrankung die eigentliche Todesursache war. [8, 19]. In Studien wird die direkt der Pilzinfektion zugeschriebene Letalität mit 4,4-7,2 % beziffert (20).

Beachten: Invasive Mykosen durch opportunistische Pilze entstehen bei Risikopatienten als Folge einer eingeschränkten Immunabwehr und iatrogenen Risikofaktoren.

Candida-Infektionen

Candida sind die häufigsten Erreger invasiver Mykosen. Es können verschiedene klinische Formen der Candidiasis unterschieden werden. Den größten Anteil machen Candidämien (>90 %) aus. Eintrittspforten für die Erreger sind vorwiegend intravasale Katheter oder der Gastrointestinaltrakt [3,4]. Bei akuten disseminierten invasiven Mykosen können mehrere Organe betroffen werden. Am häufigsten betrifft die invasive organbezogene Candidiasis Leber, Milz oder Niere. Eine hepatolienale Candididais findet sich fast ausschließlich bei hämatologischen Patienten mit längerer Aplasiephase, überwiegend bei akuter Leukämie. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch persistierendes Fieber während der Neutropenie; evtl. abdominelle Schmerzen, Anstieg von CRP und alkalischer Phosphatase. In bildgebenden Verfahren (CT, MR) finden sich multiple Herde in Leber

und Milz. Zur sicheren Diagnostik ist eine Biopsie mit histologischem Erregernachweis notwendig. Eine primäre Candida-Pneumonie durch Aspiration Candida-haltiger oropharyngealer Sekrete ist bei nicht-neutropenischen Patienten selten [21].

Beachten: die klinischen Symptome invasiver Mykosen sind unspezifisch und unterscheiden sich nicht von anderen Infektionen. Bei Intensivpatienten mit multiplen Risikofaktoren und einem septischen Krankheitsbild, das nicht durch eine adäquate Breit-spektrum-Antibiotikatherapie gebessert werden kann, muß eine invasive Pilzinfektion in Betracht gezogen werden.

Erreger

Candida albicans

Der mit Abstand häufigste Erreger von Candida-Infektionen ist *Candida albicans*.

Infektionen durch *C. albicans* gehen in der Regel von Kolonisation der Haut oder Schleimhäute aus. 30-50 % gesunder Erwachsener sind besiedelt im Oropharynx oder Intestinaltrakt mit *Candida*, insbesondere *C. albicans*. Solche Kolonisationen können zu oberflächlichen Infektionen der Haut oder Schleimhaut (Soor) führen, oder bei Risikopatienten invasive Infektionen verursachen. Vor allem intestinale Besiedelungen stellen eine wichtige Ausgangsquelle für Infektionen dar, insbesondere bei Integritätsstörung der Darmmukosa. Eine Übertragung von Patient zu Patient ist eher unwahrscheinlich. Epidemiologische Untersuchungen (DNA fingerprinting) zeigen, dass *C. albicans* Stämme, die an einen Wirt adaptiert sind, nur schwer durch exogene Stämme verdrängt werden können [22].

In den letzten Jahren findet eine Verschiebung zugunsten von Candida Non-albicans Stämmen statt. Als Grund dafür wird die Selektion dieser Stämme durch Azole wie Fluconazol oder Itraconazol angesehen, die gegen manche Isolate nur eine schwache Wirksamkeit zeigen. Nach Untersuchungen des Nationalen Referenzentrums für systemische Mykosen wurde *C. albicans* bei Candidämie in Deutschland nur noch bei 58,4 % als Verursacher nachgewiesen, gefolgt von *C. glabrata* (18,7 %), *C. parapsilosis* (9,3 %), *C. tropicalis* (6,3 %), *C. kefyr* (2,1 %) und *C. krusei* (1,6 %). Ähnliche Ergebnisse zeigt eine europäische Studie [14]. In manchen Untersuchungen wird die Letalität durch Non-albicans Stämme höher angegeben als für *C. albicans* [23].

Candida Non-albicans

Candida glabrata ist der zweithäufigste Erreger, der hauptsächlich bei Erwachsenen isoliert wird. *C. glabrata* kolonisiert bevorzugt Harnwege und Darm und verursacht daher häufiger Infektionen bei nicht-neutropenischen Patienten mit viszeralchirurgischen Eingriffen. Ein besonderer Risikofaktor für die Selektion von *C. glabrata* ist die Vorbehandlung oder Prophylaxe mit Azolen, da Fluconazol und Itraconazol gegen diese Erreger nur schwach wirksam sind und zur Selektion dieser Stämme führen können. [23].

Candida parapsilosis wird vermehrt bei Kindern in der pädiatrischen Intensivmedizin nachgewiesen. Diese Pilze haben eine besondere Fähigkeit zur Biofilm-Produktion an Kathetern. Das bedingt ein vermindertes Ansprechen auf die antimykotische Therapie. Infektionen durch *C. parapsilosis* gehen jedoch mit einer geringeren Letalität einher, als Infektionen durch andere *Candida species*. Für *C. parapsilosis* werden exogene Übertragungen durch mangelhafte Hygiene, z.B. über die Hände des Personals angenommen [24].

Candida tropicalis gilt als die virulenteste aller *Candida species*. Auch für sie wird häufiger eine exogene Übertragung diskutiert [25]. Candidämien mit *C. tropicalis* sind bei hämatologischen Patienten häufiger als bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten und gehen mit einer höheren Letalität einher.

Candida krusei wird seltener isoliert, bevorzugt bei hämatologisch-onkologischen Patienten mit Neutropenie. Durch Primärresistenz gegen Fluconazol und ein oft reduziertes Ansprechen auf Amphotericin B sind diese Infektionen mit einer erhöhten Letalität assoziiert [23].

Beachten: Candida-Infektionen sind die häufigsten Pilzinfektionen bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten. Diese Infektionen entstehen i.d.R. endogen, ausgehend von Besiedelungen der Schleimhäute oder Haut. Kolonisationen mit *Candida* sind daher ein wichtiger Risikofaktor. Die häufigsten Erreger sind *C. albicans*, jedoch nehmen Non-*albicans*-Stämme mit Resistenz gegen Fluconazol oder Itraconazol zu.

Diagnose und Interpretation der Befunde

Die Diagnose von invasiven *Candida* Infektionen stellt noch immer ein Problem mit vielen Unsicherheiten dar und kommt deshalb oft zu spät. Im Gegensatz zu den Fortschritten bei der antimykotischen Therapie haben sich die diagnostischen Möglichkeiten in den letzten 20 Jahren kaum verbessert. Die klinischen Symptome sind unspezifisch. Kulturelle mikrobiologische Ergebnisse liegen frühestens nach 24 Stunden vor und histologische Untersuchungen erfordern invasive Maßnahmen. Oft entscheidet daher die Summe der Risiken darüber ob die Patienten eine präemptive Therapie (bei wahrscheinlicher Infektion) oder empirische Therapie benötigen (siehe Kapitel Therapie von *Candida*-Infektionen).

Die Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen stützt sich in der Regel auf mehrere Hinweise aus mikrobiologischen, radiologischen, laborchemischen und evtl. histologischen Untersuchungen, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind [26, 27].

Untersuchungen	Methoden
Klinik	Klinische Untersuchung, Körpertemperatur
Laborwerte	Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten u.a.)
Mikrobiologie	Erregernachweis in Blutkulturen, ZVK, Punktaten, Gewebe; Bei <i>Candida</i> -Nachweis in Trachealsekret, BAL, Urin, Stuhl: Unterscheidung Kolonisation/Infektion
Serologie	Antigen-Nachweis im Serum
Bildgebende Verfahren	Röntgen Thorax, Ultraschall Abdomen CT Lunge, Abdomen Spiegelung Augenhintergrund
Histologie	histologischer Erregernachweis im Gewebe

Tab. 2: Diagnostik von invasiven *Candida*-Infektionen

Mikrobiologische Diagnostik

Mikroskopie

Der mikroskopische Nachweis von Pilzen in Blutkulturen oder anderen sterilen Materialien ist ein sicherer Hinweis auf eine Infektion. Negative mikroskopische Präparate schließen eine Infektion aber nicht aus, da die Keime in relativ hohen Keimzahlen (mindestens 10^4 /ml) vorliegen müssen um detektiert zu werden.

Kultureller Erregernachweis

Candida auf Spezialnährmedien nachzuweisen ist unproblematisch, dauert jedoch in der Regel 24-48 Stunden. Schwieriger ist die Interpretation der Befunde.

Beim Nachweis von *Candida* in Materialien wie Bronchialsekret, Urin, Peritonealabstrichen u.a. muss zwischen Kolonisation und Infektion unterschieden werden. Eine entspre-

chende Interpretation ist nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild möglich. Hohe Keimzahlen (>1 Mio/ml) machen eine Infektion wahrscheinlicher als niedrige, die eher bei einer Besiedelung vorliegen. Der gleichzeitige Nachweis von Leukozyten im Untersuchungsmaterial (ohne dass Bakterien vorliegen) gibt Hinweise auf eine Entzündungsreaktion.

Blutkulturen

Der Nachweis von *Candida* in mehreren Blutkulturen oder in sterilen Flüssigkeiten (z.B. Liquor) gilt als sicherer Nachweis einer invasiven Pilzinfektion und stellt eine absolute Therapieindikation dar. Die Sensitivität zum Nachweis von *Candida* in Blutkulturen bei systemischen Infektionen liegt bei 50-60 %. Bei der Abnahme ist wegen der geringen Keimzahlen auf ein ausreichendes Blutvolumen zu achten (am besten nach Angaben des jeweiligen Herstellers). Candidämien entstehen meist durch intravasale Katheter oder Port-Systeme. Da *Candida* an Plastikoberflächen gut adhaerieren und durch Biofilmproduktion die Wirksamkeit von Antimykotika reduzieren, ist die Entfernung bzw. der Wechsel von intravasalen Kathetern wichtig [28].

Respiratorische Sekrete

Besiedelungen des Bronchialsekrets mit *Candida* (auch in hohen Keimzahlen) treten bei Beatmungspatienten häufig auf, ohne dass bei immunkompetenten Patienten eine Therapie erforderlich ist. Eine primäre *Candida*-Pneumonie ist bei diesen Patienten selten. In Studien zeigte sich beim Nachweis von *Candida* (bis zu 10^5 KBE/ml) in der BAL von beatmeten Traumapatienten ohne antimykotische Therapie keine erhöhte Candidämie-Inzidenz- oder Letalitätsrate [29]. Bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation sowie bei septischen Komplikationen nach abdominalchirurgischen Eingriffen besteht jedoch die Gefahr einer sekundären Pneumonie nach haematogener Streuung [7].

Urin

Eine Candidurie (> 10^4 KBE/ml von *Candida* im Urin) ist bei Intensivpatienten häufig. Die Unterscheidung ob es sich dabei um eine Kolonisation oder Infektion handelt, muss im Einzelfall geklärt werden. Bis zu 30 % der nosokomialen Harnwegsinfektionen bei Intensivpatienten werden durch *Candida* verursacht. Aber nur 8 % der Patienten mit Candidurie entwickeln in der Folge eine Candidämie mit denselben Erregern [30]. Bei Vorliegen einer Candiurie sollte der Blasenkatheter gewechselt werden.

Intraabdominelle Proben

Da *Candida* bei vielen gesunden Personen im Darm vorhanden sind, werden sie häufig als Besiedelungskeime aus intraabdominellen Abstrichen isoliert, können aber auch die Erreger einer Pilz-Peritonitis sein, die mit einer erhöhten Letalität einhergeht. Zudem gilt die intestinale Besiedelung, insbesondere bei Neutropenie, als Risiko und Ausgangsquelle für die Entstehung von invasiven *Candida*-Infektionen [31].

Beachten: Der Nachweis von *Candida* in mehreren Blutkulturen ist ein sicherer Hinweis auf eine invasive Candidose. Ein Erregernachweis in Bronchialsekret, Urin oder intraabdominellen Abstrichen bzw. Drainagen kann Hinweise auf eine Infektion geben. Häufig handelt es dabei aber lediglich um Kolonisationen, die jedoch zum Ausgangs-herd für systemische Infektionen werden können.

Typenbestimmung und Resistenztestung

Da die Wahl eines Antimykotikums von der *Candida*-Spezies abhängt, sollte von allen klinisch bedeutsamen *Candida*-Isolaten möglichst rasch eine Spezies-Identifizierung und Resistenzprüfung durchgeführt werden. Die Bestimmung der MHK (Minimalen Hemmkonzentration) erfolgt nach entsprechenden Standards, die von der European Society of

Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST) oder vom Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) erarbeitet wurden. Sekundäre Resistenzentwicklungen sind bei Pilzen nicht so häufig wie bei Bakterien.

Serologie

Der Nachweis spezifischer Antikörper kommt für akute Infektionen meist zu spät und ist zur Unterscheidung Besiedlung oder Infektion wenig hilfreich, da auch bei Besiedelungen Antikörper-Titer auftreten. Zudem verläuft die Antikörperproduktion bei Immundefizienz unzuverlässig [27].

Candida-Antigen-Nachweise, die Erregerbestandteile in Blut oder Körperflüssigkeiten nachweisen, werden nicht durch den Immunstatus beeinflusst und liefern wesentlich schneller Ergebnisse als die Kultur. Sie können zum Screening von Risikopatienten verwendet werden. Es stehen verschiedene kommerzielle Tests zur Verfügung, die auf dem Nachweis von Mannan oder 1-3 β -D-Glucan basieren und unterschiedliche Sensitivität und Spezifität aufweisen.

Mannane sind Glykoproteine aus der Zellwand von Candida-Spezies. Ein ELISA, der monoklonale Anti-Mannan-Antikörper vom Kaninchen verwendet (Platelia Candida, Fa. BioRad, München), zeigte in Studien eine Sensitivität und Spezifität bei hämatologisch-onkologischen Patienten von 62,6 bis 75 % und bei chirurgischen Risikopatienten eine Sensitivität von 79,3 % und eine Spezifität von 99,5 % [32]. Der Test erkennt verschiedene *Candida-Spezies* mit Ausnahme von *C. krusei* und *C. parapsilosis*. Ein anderer Test, der mit polyklonalen Anti-Mannan-Antikörpern vom Kaninchen (Serion Elisa antigen Candida, Fa. Virion, Würzburg) arbeitet [33], erkennt alle *Candida-Spezies* (Sensitivität 77,5 %, Spezifität 94,7 % bei haematologisch-onkologischen Patienten, bei chirurgischen Patienten 94,5 % bzw. 97,2 %). Candida-Antigentests eignen sich vor allem zum Ausschluß einer Mykose. Eine Differenzierung zwischen Schleimhaut- und invasiver Mykose ist nicht zu erwarten. Eine serielle Untersuchung konsekutiver Seren bringt bessere Resultate als Einzeluntersuchungen [32, 34].

1,3 β -D-Glucan ist ein Wandbestandteil vieler Sproß- und Fadenpilze [26, 33]. Es kann bei invasiven Infektionen durch *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* im Serum nachgewiesen werden, ist also nicht spezifisch für Candida-Infektionen. Cryptokokken und Zygomyceten werden nicht erfasst. Sensitivität und Spezifität werden für Candida-Infektionen mit 69,9 % bzw. 87,1 % angegeben [34]. Bei Kolonisation oder oraler Candidose fällt der Test negativ aus. Ein Problem sind falsch positive Reaktionen, die bei Patienten mit Haemodialyse, Leberzirrhose oder nach abdominalchirurgischen Eingriffen auftreten können [27].

Molekularbiologische Methoden

Molekulare Detektionsmethoden bieten den Vorteil hoher Sensitivität und liefern in kürzerer Zeit Resultate als kulturelle Verfahren. Mittels Polymerase-chain-reaction (PCR) können Pilze (*Candida*, *Aspergillus*) zeitnah in Blut, Punktaten, Geweben, BAL nachgewiesen werden. Durch Vervielfältigung erregerspezifischer Genomabschnitte ist diese Methode hochsensitiv. Eine Identifizierung der Pilze erfolgt durch Hybridisierungssonden oder DNA-Sequenzierung [10,27].

In Blut können mittels eines kommerziellen Systems (SeptiFast, Roch Diagnostics) PCR-basiert Hefepilze und *Aspergillus fumigatus* etwa 24 Stunden schneller nachgewiesen werden, als in herkömmlichen Blutkulturen [10].

In positiven Proben (z.B. mikroskopisch positiven Blutkulturen) kann innerhalb weniger Stunden durch in-situ-Hybridisierung mit fluoreszenzmarkierter Nukleinsäure (FISH) eine Speziesidentifizierung erfolgen. Daraus ergeben sich therapeutische Hinweise ob es sich um *C. albicans* oder *Non-albicans* Stämme handelt.

Durch die Anwendung molekularer Verfahren ist zukünftig eine Beschleunigung der Diagnostik von Pilzinfektionen in Aussicht. Zur Zeit sind diese Methoden aber noch keine Routineverfahren.

Histologie

Der histologische Nachweis einer Gewebeanvasion gilt noch immer als „Goldstandard“. In histologischen Schnitten wird nach Spezialfärbungen, z.B. Silber Grocott-Gomori- oder Perjodsäure-Schiff-Färbung, die Morphologie der Pilze beurteilt (Sprosspilze, Hyphen, Septen, Verzweigungen). Eine Bestimmung der Pilzgattung, z.B. die Unterscheidung *Aspergillus* oder *Fusarien* erfordert viel Erfahrung.

Bildgebende Verfahren

Radiologische Verfahren sind vor allem bei pulmonalen Pilzinfektionen von Bedeutung. Konventionelle Thorax-Röntgen-Bilder ergeben eher unspezifische Befunde. Zum Nachweis von Herden in Leber und Milz liefern Ultraschall, Computertomographie oder MRT wertvolle Hinweise [35, 36].

Spiegelung des Augenhintergrundes

Bei bis zu 40 % der Patienten mit Candida-Sepsis finden sich typische Veränderungen des Augenhintergrundes durch metastasierende Pilzabsiedelungen (Cotton-Wool-Exsudate im Fundus).

Beachten: die Diagnostik invasiver Candida-Infektionen basiert i.d.R. auf mehreren Untersuchungen. Neben dem mikrobiologischen Erregernachweis, bei dem nur in Blutkulturen, nicht-kontaminierten Punktaten oder Geweben sicher von einer Infektion ausgegangen werden kann, können Antigennachweis, molekulare Methoden, laborchemische Infektionsparameter, bildgebende Verfahren oder histologische Untersuchungen wichtige Hinweise liefern.

Risikobewertung

Da ein früher Therapiebeginn die Prognose begünstigt, wurde versucht, Scores mit einheitlichen Kriterien zur Risikoeinschätzung für die Vorhersage von Candida-Infektionen zu entwickeln [37]. Wegen des erhöhten Risikos einer Infektion bei Kolonisierung mehrerer Körperstellen, ist die Grundlage der meisten Risikobewertungen das Ausmass dieser Besiedelungen. Ein Kolonisationsindex (CI) wird aus dem Verhältnis von kolonisierten Stellen zu untersuchten Stellen berechnet, wobei beim „korrigierten Kolonisationsindex“ nur massive Besiedelungen (rektal, oropharyngeal >100 KBE, Magensaft, Bronchialsekret, Urin 10^5 KBE/ml) berücksichtigt werden [38]. Da in manchen Studien kein erhöhtes Risiko durch Besiedelungen alleine festgestellt werden konnte [7], berechnen andere Studien einen Candida-Score (CS), bei dem neben Kolonisationen andere Risikofaktoren nach einem Punktsystem bewertet werden: z.B. parenterale Ernährung (1 Punkt), intraabdominelle Operation (1 Punkt), Sepsis (2 Punkte), multifokale Besiedelung (1 Punkt). Ab 3 Punkten wird wegen des erhöhten Risikos eine präemptive Therapie empfohlen [39].

Andere Autoren empfehlen nach Analyse von Patienten in Europa und USA, zur Risikoeinschätzung eine Kombination von Kolonisationsindex mit klinischen Parametern wie Fieber, Hypothermie, Hypotension, Leukozytose, intravasalen Kathetern, mechanischer Beatmung, Antibiotikatherapie, parenteraler Ernährung, Operationen, Dialyse, Pankreatitis Corticosteroidtherapie bzw. Immunsuppression [39].

Beachten: Das Risiko einer invasiven Pilzinfektion wird durch Kolonisationen an mehreren Körperstellen beeinflusst. Neben den Kolonisationen sollten für die Risikobewertung auch andere Risikofaktoren, z.B. invasive Maßnahmen, Antibiotikatherapie, Immundefizienz und insbesondere intraabdominelle Operationen berücksichtigt werden.

Therapie von Candida-Infektionen

Wegen der Schwierigkeiten der Diagnostik lassen sich lebensbedrohliche Candida-Infektionen nicht immer sicher diagnostizieren. Daher ist es sinnvoll, bei Risikopatienten nicht nur bei nachgewiesener invasiver Infektion sondern bereits bei dringendem Verdacht auf eine Candida-Infektion mit einer Therapie zu beginnen. Eine invasive Pilzinfektion ist auch bei nicht-neutropenischen Risikopatienten wahrscheinlich, wenn klinische, radiologische oder laborchemische Hinweise auf eine Pilzinfektion bestehen (präemptive Therapie). Bei symptomatischen Patienten mit hohem Risiko für invasive Mykosen, z.B. prolongierter Intensivaufenthalt und mehrere Risikofaktoren (z.B. intraabdominelle Operation, Breitbandantibiotikatherapie, intravasale Katheter, Kolonisation an mehreren Körperstellen, oder bei Fieber für das andere Ursachen fehlen) kann eine antimykotische Therapie empirisch begonnen werden [28,37,40,41].

Für die Wahl eines geeigneten Antimykotikums ist ausschlaggebend die nachgewiesene Erregerspezies, der Schweregrad der Erkrankung, das individuelle Risiko des Patienten, seine Organfunktionen, eventuelle Vorbehandlungen mit Antimykotika sowie die lokale Resistenzsituation. Zur Therapie invasiver Mykosen geben die Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA), der Deutschen Gesellschaft für Haematologie und Onkologie (AGIHO-Leitlinie) und das Statement der American Thoracic Society die folgenden Empfehlungen [21,28,41,42].

Therapie der Candidämie bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten:

Wird bei nicht-neutropenischen Patienten *C. albicans* oder *C. parapsilosis* als Erreger nachgewiesen kann in den meisten Fällen (abhängig von der lokalen Resistenzsituation) mit Fluconazol therapiert werden. Bei unbekanntem Erreger oder Nachweis von *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*) oder Vorbehandlung mit Azolen sollten Caspofungin oder Amphotericin B bevorzugt werden. Gelingt ein Keimnachweis mit Fluconazol-empfindlichen Erregern kann deesakaliert werden (siehe Tab.3). Bei ZNS-Beteiligung sollte Voriconazol oder eine Kombination mit Voriconazol, bevorzugt werden. Bei Therapieversagen und Vorbehandlung mit Azolen wird Caspofungin oder Amphotericin B empfohlen, bei Vorbehandlung mit Caspofungin: Amphotericin B.

Therapie bei Verdacht auf invasive Candidose bei nicht-neutropenischen Patienten:

Zur Initialtherapie bei klinisch stabilen Patienten ohne Organdysfunktion oder Vorbehandlung mit Azolen kann Fluconazol verwendet werden. Bei kritisch kranken Patienten bzw. hämodynamischer Instabilität, früherer Azol-Exposition oder hohem Risiko für *C. glabrata* oder *C.krusei* sollte ein Echinocandin bevorzugt werden.

Bei invasiven Candida-Infektionen sollten unbedingt intravasale Katheter gewechselt oder entfernt werden, da sie eine häufige Eintrittspforte für Erreger sind.

Bei Patienten mit Peritonitis und Nachweis von Candida in Peritonealabstrichen muss die Notwendigkeit einer antimykotischen Therapie im Einzelfall abgeklärt werden.

Da es sich beim Nachweis von Candida in Bronchialsekret nicht-neutropenischer Patienten in den meisten Fällen um Kolonisationen handelt, ist meist keine systemische Thera-

pie erforderlich. Bei massenhaftem Nachweis von Candida in Bronchiallavage und Versagen einer Breitband-Antibiotikatherapie sollte jedoch eine antimykotische Therapie in Erwägung gezogen werden.

Beachten: Eine antimykotische Therapie ist bei nicht-neutropenischen Patienten mit Sepsis nicht generell Teil der Initialtherapie. Beim Nachweis von Candida in Bronchialsekret oder Urin handelt es sich bei nicht-neutropenen Patienten meistens um Kolonisationen, die keine systemische Antimykotikatherapie erfordern.

Therapie der Candidämie bei neutropenischen Patienten:

Bei den meisten Patienten ist ein Echinocandin oder lipidformuliertes Amphotericin B zu bevorzugen [28,35,41,42]. Bei Infektion mit *C. glabrata* sind Echinocandine gut wirksam, bei *C. krusei* Echinocandine oder lipidformuliertes Amphotericin B. Fluconazol ist möglich bei Patienten, die nicht kritisch krank sind, keine Azol-Vorbehandlung erhalten haben oder bei denen empfindliche Erreger (*C. parapsilosis*, *C. albicans*) nachgewiesen wurden. Die Therapie sollte nach der letzten positiven Blutkultur, dem Verschwinden der Symptome und Ende der Neutropenie noch mindestens 14 Tage fortgeführt werden [28]. Siehe Tab. 3.

Mykose	Patienten	Standardtherapie	Alternative
Candidämie	<i>Neutropenie</i>	Echinocandin, AmB; <i>C. glabrata</i> : Echinocandin; <i>C. parapsilosis</i> : Fluconazol; <i>C. krusei</i> : Echinocandin, AmB oder Voriconazol	Fluconazol (ohne Azol-Prophylaxe); Voriconazol
	<i>Nichtneutropenische Patienten</i>	Fluconazol (<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i>) Echinocandin (bei schwerer Erkrankung oder Azol-Anamnese)	AmB, Voriconazol
Verdacht auf invasive Candida-Infektion	<i>Neutropenie</i>	Echinocandin AmB Voriconazol	Fluconazol, Itraconazol (ohne Azol-Anamnese)
	<i>Nicht-neutropenische Patienten</i>	Echinocandin (bei schwerer Erkrankung, Azol-Exposition oder Risiko von <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i>); Fluconazol	AmB

Tab. 3: Therapieempfehlungen (IDSA) zur Initialtherapie bei invasiver Candidose (Pappas et al., Lit..28) AmB = Amphotericin B

Therapie bei Verdacht auf invasive Candidose bei neutropenischen Patienten:

Zur empirischen Therapie werden Caspofungin, lipidformuliertes Amphotericin B oder Voriconazol empfohlen. Bei Patienten ohne vorherige Prophylaxe mit Azolen sind Fluconazol oder Itraconazol eine Alternative.

Prophylaxe

Eine antimykotische Prophylaxe, z.B. mit Fluconazol oder Posaconazol, hat sich bei Hochrisikopatienten bewährt (neutropenische Patienten nach Knochenmarktransplantation oder unter zytostatischer Therapie, sowie bei Lebertransplantation), Hier konnte die Inzidenz von invasiven Mykosen von >10 % auf unter 5 % gesenkt werden [43]. Eine Folge der Prophylaxe ist allerdings die Verschiebung des Erregerspektrums, durch Selektion von Non-albicans Stämmen.

Bei Intensivpatienten konnte durch prophylaktische Gabe von Fluconazol zwar die Infektionshäufigkeit gesenkt werden, jedoch ohne Senkung der Letalitätsrate [43,44].

Aspergillus-Infektionen

Bei nicht-immunsupprimierten Patienten sind Aspergillus-Infektionen selten und treten nur als lokale Infektionen (Otitis externa, Sinusitis), bei vorgeschädigter Lunge als Aspergillom (Pilzknoten in der Lunge) oder als allergisch-bronchopulmonale Aspergillose auf. Lebensbedrohliche invasive Schimmelpilzinfektionen betreffen vorwiegend haematologische, akut neutropenische oder chronisch immunsupprimierte Patienten. Die Infektion erfolgt exogen über die Atemwege durch Inhalation von Pilzsporen, die ubiquitär in der Umwelt vorkommen (Erde, Staub, vergammelnde Pflanzen, Biomüll, schimmelndes Holz) oder ausgehend von Besiedelung der Nasennebenhöhlen. Der häufigste Erreger ist *Aspergillus fumigatus* (> 50 % der Infektionen), seltener sind *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. terreus* u.a. Das größte Risiko haben haematologische Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, insbesondere bei akuter myeloischer Leukämie, gefolgt von Patienten mit lymphatischer Leukämie. Über 80 % der Infektionen betreffen diese Patienten. Geringer ist das Risiko nach Organtransplantation (insbesondere Lungen-, Leber- und Herztransplantation), und Corticosteroidtherapie (42). Bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten sind Aspergillus-Infektionen selten, z.B. bei Lungenvorerkrankungen. Aspergillus-Infektionen betreffen in 90 % die Atemwege. Generalisierte Infektionen mit Streuung in andere Organe, insbesondere ins ZNS, sind mit der höchsten Letalität (bis 90 %) verbunden.

Die Klinik der pulmonalen Aspergillose ist unspezifisch: Fieber (meist vor Auftreten von pulmonalen Infiltraten), Husten, Hämoptoe, bei Pleurabeteiligung thorakale Schmerzen oder Pleurareiben.

Da die Infektion mit Aspergillus durch Inhalation von Sporen erfolgt, ist die Konzentration von Sporen in der Umwelt ein entscheidender Risikofaktor. Alle Umstände, die zu einer Anreicherung von Pilzsporen führen (Baustaub, Topfpflanzen, Bioabfälle, Begrünung von Fassaden) sollten in der Umgebung von Risikopatienten vermieden werden.

Diagnose von Aspergillus-Infektionen

Bildgebende Verfahren

Die Thoraxröntgenbilder zeigen unspezifische Infiltrate, ähnlich einer atypischen Pneumonie, die nicht auf Antibiotika reagiert. In der Computertomographie sind sogenannte Halo-Zeichen ein Hinweis auf eine Aspergillus-Infektion (Spezifität: 93 %) [42]. Diese Zeichen können aber auch bei Pilzinfektionen durch Zygomyceten, bei Pseudomonas- oder Nocardien-Infektionen auftreten [27]. Bei Verdacht auf Aspergillose sollte eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) mit entsprechender histologischer und mikrobiologischer Untersuchung durchgeführt werden (siehe Tab. 4).

Methode	Hinweis
Röntgen Thorax	Größe und Lokalisation der Infiltrate
Computertomographie Lunge	Halo-Zeichen
BAL: Mikrobiologische Untersuchung	Mikroskopie: Geringe Sensitivität Kultur: Dauer 24-48 Stunden
Antigen-Test (Galactomannan) im Serum	Wiederholte Durchführung steigert die Sensitivität. Zum Screening mind. 2x/Woche
Biopsie	Bei Thrombopenie nicht durchführbar wegen Blutungsrisiko

Tab. 4: Diagnostik bei Verdacht auf Aspergillus-Infektionen

Mikrobiologische Untersuchung

Mikroskopie und Kultur: Bei Hochrisikopatienten ist der Nachweis von Pilzmycel im mikroskopischen Präparat ein wichtiger Hinweis. Eine Färbung mittels optischer Aufheller steigert die Sensitivität [45]. Der kulturelle Erregernachweis auf Spezialnährmedien ist sensitiver, dauert aber mindestens 24-72 Stunden. Das ist für eine frühzeitige Therapie bei Hochrisikopatienten häufig zu spät. Bei beatmeten Intensivpatienten ist der Nachweis von Schimmelpilzen in tiefen respiratorischen Sekreten mit Vorsicht zu bewerten, da es sich um Kontaminationen handeln kann. Erst ein erneuter Nachweis in einer zweiten Probe ist ein Hinweis auf eine echte Infektion, die therapeutische Maßnahmen erfordert. Molekularbiologische Techniken (PCR) zum Nachweis von Aspergillus-DNA in Blut, BAL oder Biopsien sind in Erprobung.

Serologie

Der Galactomannan-Antigentest weist ein zirkulierendes Aspergillus-spezifisches Zellwand-Polysaccharid nach. Im Serum wird der Test nur positiv, wenn Aspergillus-Antigen in die Blutbahn gelangt ist. Zur Steigerung der Sensitivität wird eine wiederholte Durchführung empfohlen [46]. Da der Test sehr schnell und frühzeitig Ergebnisse liefert, ermöglicht er eine frühe Diagnose. Falsch positive Reaktionen sind möglich bei gleichzeitiger Antibiotikatherapie mit Penicillinen (durch Kontamination dieser Antibiotika mit Galaktomananen bei der Produktion) oder bei allogener Stammzelltransplantation durch Resorption von Galactomannan aus dem Darm bei Mukositis. Neben dem Nachweis im Serum wird der Test auch zum Nachweis in BAL, Liquor, Punktaten verwendet. Besonders der Nachweis in BAL scheint frühzeitig auf eine pulmonale Aspergillose hinzuweisen [47,48]. Die besten Ergebnisse lieferten in Studien täglich durchgeführte Testungen, die auch zur Therapiekontrolle eingesetzt werden können. Bei Hochrisikopatienten sollte der Test zum Screening mind. 2x pro Woche durchgeführt werden [48].

Der 1,3 β -D-Glucan-Test (siehe Candida-Infektionen) weist auch Bestandteile von Aspergillus u.a. Schimmelpilzen nach. Bei hämatologischen Patienten zeigte der 1,3- β -D-Glucan-Test zur Detektion von Pilzinfektionen einschließlich Aspergillus-Infektionen eine höhere Sensitivität als der Galactomannantest [49].

Histologie

Der sicherste Nachweis invasiver Schimmelpilzinfektionen gelingt durch mikroskopischen Nachweis der Erreger in Gewebeproben. Bei Patienten mit Thrombopenie ist eine Materialgewinnung aber häufig nicht möglich.

Therapie und Prophylaxe von Aspergillus-Infektionen

Wegen der Unsicherheit der Diagnostik muss bei Hochrisikopatienten bereits bei Verdacht auf eine mögliche Infektion therapiert werden [40-42].

Zur Primärtherapie der invasiven pulmonalen Aspergillose wird Voriconazol oder liposomales Amphotericin B empfohlen. Zur Zweitlinien-(Salvage-)Therapie kommen in Frage: Caspofungin (wirkt nicht gegen andere Schimmelpilze!) oder Posaconazol [41,50]. Bei ZNS-Aspergillose sollte vorzugsweise Voriconazol wegen seiner guten Penetration ins ZNS, zumindest als Kombinationspartner, eingesetzt werden (siehe Tab. 5). In Einzelfällen oder bei Therapieversagen sind Kombinationen möglich, z.B. Voriconazol plus Caspofungin oder liposomales Amphotericin B.

Primärtherapie	Salvagetherapie
Voriconazol	Caspofungin
Amphotericin B (liposomal)	Amphotericin B (liposomal)
	Posaconazol
Bei Therapieversagen: umsetzen auf alternatives Präparat z.B. Caspofungin oder Kombinationstherapie z.B. Voriconazol plus Caspo- fungin oder plus Amphotericin B; evtl. Posaconazol	

Tab. 5 : Therapie der invasiven Aspergillose bei hämato-onkologischen Patienten (nach Leitlinien der IDSA und AGIHO, Lit. 41, 42).

Bei Hochrisikopatienten (allogene Stammzelltransplantation, Chemotherapie bei myeloischer Leukämie oder Abstoßungsreaktion bei Organtransplantation) liefert eine Prophylaxe mit Posaconazol gute Ergebnisse [43]. Erfolgt keine antimykotische Prophylaxe, wird eine frühzeitige empirische Therapie empfohlen bei Patienten mit persistierendem Fieber und Neutropenie (Temp. >38,5 °C über mind. 4 Tage unter Antibiotika) oder eine präemptive Therapie, sobald Hinweise auf eine Pilzinfektion auftreten (z.B. Antigentest, radiologische Zeichen, Erregernachweis) [41,42].

Beachten: wegen der hohen Letalität der invasiven Aspergillose bei Hochrisikopatienten muss die Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden, d.h. in der Regel bereits bei Verdacht. Mittel der Primärtherapie, insbesondere bei ZNS-Beteiligung, ist Voriconazol wegen seiner guten ZNS-Gewebegängigkeit.

Seltene Schimmelpilzinfektionen

Zygomyceten (*Mucor*-, *Rhizopus*- *Rhizomucor*-Species) sind schnell wachsende ubiquitär verbreitete Fadenpilze, die nur bei schwerst immunsupprimierten Hochrisikopatienten (Leukämie, Neutropenie, Lymphome) Infektionen auslösen können. Die Aufnahme erfolgt über die Schleimhäute des Respirationstraktes und der Nasennebenhöhlen, selten über die Haut (Verbrennungen). Gefürchtet sind Disseminationen ins ZNS. In der Lunge befallen die Pilze bevorzugt die Gefäße, führen zu Thrombosen und Infarkten des Lungengewebes. In histologischen Präparaten lassen sich die Pilzfäden nachweisen, sind aber schwer von anderen Schimmelpilzen zu unterscheiden. Eine genaue Speziesdiagnose ist nur durch kulturellen Erregernachweis möglich. Die Therapie wird durch die schlechte Empfindlichkeit dieser Erreger gegen die meisten Antimykotika erschwert. Wirksam sind nur Posaconazol oder liposomales Amphotericin B.

Fusarien und *Scedosporium* sind Schimmelpilze, die auf Pflanzen vorkommen und Infektionen bei Immunsuppression (Organtransplantation) auslösen können. Eintrittspforten sind Nasennebenhöhlen, Lunge oder Verletzungen von Haut- oder Schleimhäuten. Die Infektionen haben eine hohe Letalität zur Folge, da die Diagnose oft zu spät erfolgt und die Erreger schwer therapierbar sind. Gegen Fusarien ist Amphotericin B nur schwach wirksam (siehe Tab. 6). Die beste Wirksamkeit zeigen Voriconazol und Posaconazol [27]. Für einen Therapieerfolg ist neben der antimykotischen Therapie die Rekonstitution des Immunsystems und eine eventuelle chirurgische Herdsanierung wichtig.

Pilze	AMB	Fluco	Itra	Vori	Posa	Casp	Anid
Candida species:							
C. albicans	++	++	++	++	++	++	++
C.parapsilosis	++	++	++	++	++	++	++
C. tropicalis	++	++	++	++	++	++	++
C.glabrata	++	+	+	++	++	++	++
C.krusei	++	0	0	++	++	++	++
Aspergillus fumigatus	++	0	+ / ++*	++	++	++	++
Cryptococcus neoformans	++	++	++	++	++	0	0
Fusarien	+	0	0	++	++	0	0
Zygomyceten (Mucor, Rhizopus)	++	0	0	0	++	0	0
Scedosporium	0	0	0	++	+	0	0

Tab. 6: Wirksamkeit von Antimykotika

AMB=Amphotericin B, Fluco=Fluconazol, Itra=Itraconazol, Vori=Voriconazol,

Posa=Posaconazol, Casp=Caspofungin, Anid=Anidulafungin

*) nur bei leichten Fällen anwenden

++= gut wirksam, += schwach wirksam, 0=unwirksam

Cryptokokken-Infektionen

Cryptococcus neoformans sind Hefepilze, die in Erde, Staub, sowie vor allem in Vogelkot vorkommen. Die Infektion erfolgt durch Inhalation von Pilzsporen. In der Lunge entstehen nur sehr diskrete Laesionen, die meist unbemerkt bleiben. Gefährdet durch eine generalisierte Erkrankung sind nur Patienten mit T-Zell-Defekten (HIV mit geringen CD4-Zahlen z.B. $<100/\mu\text{l}$, Cortisontherapie, Organtransplantation, seltener hämatologische Patienten). Bei Generalisierung haben die Erreger eine besondere Vorliebe für die Meningen (90 %), können sich aber auch in anderen Organen (Haut, Lymphknoten, Prostata) absiedeln. Die Cryptokokken-Meningitis verläuft subakut über Wochen. Die Patienten fallen anfangs oft durch Kopfschmerzen, Persönlichkeitsveränderung, Schwindelgefühl, Fieber, Lichtscheu, Benommenheit auf [21,51].

Diagnose

Die Erreger oder ihre Bestandteile sind gut in Liquor nachweisbar. Im mikroskopischen Präparat (Tuschepreparat) findet man bekapselte runde Hefepilze. Die Kultur auf Spezialnährmedien ist unkritisch, dauert aber mindestens 24-48 Stunden [27].

Antigennachweis

Bestandteile der Cryptokokken können mittels einem Antigentest in Liquor oder Serum nachgewiesen werden. Der Test hat eine hohe Sensitivität und Spezifität (99 %) und kann auch zur Therapiekontrolle angewendet werden. [27].

Therapie

Zur Initialtherapie wird liposomales Amphotericin B plus 5-Flucytosin oder Fluconazol empfohlen, zur anschließenden Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe bei anhaltendem Immundefekt Fluconazol [21].

Pneumocystis Pneumonie

Pneumocystis zählen heute aufgrund von Sequenzhomologien zu den Pilzen, obwohl sie viele morphologische Eigenschaften von Protozoen besitzen. Ihre Zellwand enthält kein

Ergosterol, weshalb Antimykotika wie Polyene oder Azole keine Wirkung haben. Beim Menschen verursacht *Pneumocystis jirovecii* bei Immundefizienz, insbesondere bei HIV (CD4-Zellen $<200/\mu\text{l}$), nach Organtransplantation oder bei hämatologischen Patienten eine interstitielle Pneumonie. In der Lunge reichern sich die Erreger in den Alveolen an, ihre Schleimmassen behindern den Gasaustausch. Eine Disseminierung kann auch in Leber, Milz, Lymphknoten oder Knochenmark erfolgen. Ohne Therapie endet die Erkrankung tödlich [21].

Klinik

Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch trockenen Husten, Atemnot und Fieber oder subfebrile Temperaturen. Sie kann akut verlaufen, bei AIDS auch langsam progredient über Wochen.

Diagnose

Im Röntgenbild und im CT der Lunge zeigen sich typische meist beidseitige Infiltrate. In der BAL können die Erreger mittels Spezialfärbung (Grocott-Silber, GIEMSA) oder PCR nachgewiesen werden.

Therapie

Zur Therapie wird Trimethoprim/Sulfamethoxazol intravenös hochdosiert (20/100 mg/kg KG) verabreicht. Initial kann ein Steroid durch Verminderung der Entzündungsreaktion die Symptomatik verbessern. Alternativen: Pentamidin i.v.; Trimethoprim plus Dapson; Atovaquon oder Clindamycin plus Primaquin; Primaquin plus Dapson [21].

Prophylaxe

Bei hämatologischen Patienten, nach Organtransplantation oder bei HIV mit CD4-Zellen $<200/\mu\text{l}$ wird eine Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (tgl. 80/400 mg oder 160/800 mg 3 mal/Woche) oder die Inhalation von Pentacarin empfohlen [52].

Systemische Antimykotika

Pilzzellen sind wie menschliche Zellen Eukaryonten. Sie verfügen nur über wenige Angriffsziele für selektiv wirksame Medikamente, die in menschlichen Zellen nicht vorkommen, z.B. Ergosterol in der Zytoplasmamembran oder Glukan in der Pilzwand. Zur Therapie systemischer Mykosen stehen heute neben den herkömmlichen Medikamenten (Amphotericin B Desoxycholat, ältere Azole) gut wirksame Wirkstoffgruppen (Echinocandine, Azole mit breiterem Wirkungsspektrum oder liposomale Amphotericin B Formulierungen) zur Verfügung, die nachfolgend kurz charakterisiert werden.

Polyene (Amphotericin B, Nystatin)

Wirkungsmechanismus: Polyene binden an Ergosterin in der Zytoplasmamembran von Pilzen und bilden Poren. Dadurch erhöht sich die Membranpermeabilität, intrazelluläre Bestandteile treten aus, es kommt zum Zelltod. Als sekundäre Wirkung ist eine oxidative Zellschädigung möglich.

Amphotericin B

Wirkungsspektrum: *Amphotericin B* ist gegen die meisten Pilze gut wirksam und galt lange Zeit als der Goldstandard zur Therapie systemischer Mykosen. Die Wirkung umfasst *Candida species*, *Aspergillus ssp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucor ssp*, *Rhizopus spp*, *Absidia spp* sowie außereuropäische Mykosen durch *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*. Resistenz oder schlechte Wirksamkeit besteht bei *Pneumocystis jirovecii* (weil sie kein Ergosterin besitzen), *C. lusitanae*, *Aspergillus terreus*, *Fusarien*, *Scedosporium* (siehe Tab.6).

Nebenwirkungen: Nachteilig ist die hohe Nebenwirkungsrate von Amphotericin B Desoxycholat. Die Bindungsaffinität zu Pilz-Ergosterin ist zwar wesentlich höher als zu menschlichem Cholesterin. Jedoch verursacht es auch Schäden an menschlichen Zellen. Vor allem die Nephrotoxizität ist limitierend für eine ausreichend hohe Dosierung. Häufige Infusions-assoziierte Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Kopfschmerzen, Thrombophlebitis sind oft therapielimitierend [52].

Lipidformulierte Amphotericin B Präparate zeigen die gleich gute Wirksamkeit gegen *Candida* und *Aspergillus* wie Amphotericin B Desoxycholat, können wegen ihrer geringeren Nephrotoxizität und besseren Verträglichkeit aber höher dosiert werden (siehe Tab. 7).

Bei liposomalem Amphotericin B (z.B. AmBisome®), ist Amphotericin B in Liposomen (Lipidkugeln) integriert. Bei Amphotericin B Lipidkomplex (ABLK; z.B. Abelcet®) ist das Polyen in Dimyristol-phosphatidylcholin bzw. -phosphatidylglycerol eingelagert. Bei Amphotericin B Kolloidaler Dispersion (ABCD) liegt Amphotericin B in einer äquimolaren Mischung mit Cholesterylsulfat vor.

Wegen der Nebenwirkungen sollten Nieren- und Leberfunktion, Blutbild und Serumelektrolyte während der Therapie sorgfältig überwacht werden. Die gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Medikamenten sollte vermieden werden.

Indikationen: Nachgewiesene oder vermutete invasive Infektionen durch *Candida* oder *Aspergillus*, Mucormykose, Cryptokokken-Meningitis, Coccidioidomykose, Blastomykose, Histoplasmose.

Pharmakokinetik: Amphotericin B wird hauptsächlich renal eliminiert. Halbwertszeit und Elimination sind jedoch bei den einzelnen Formulierungen unterschiedlich. Die lange HWZ (terminale Eliminations-HWZ 15 Tage) ermöglicht intermittierende Anwendungen, z.B. 2-3 mal pro Woche.

Lokale Anwendung von Polyenen: Amphotericin B oder Nystatin oral wird bei Darmsoor oder zur partiellen Darmdekontamination angewendet, bei Mundsoor z.B. Lutschtabletten, bei Vaginalmykose Vaginaltabletten.

Substanzen	Dosierung
Amphotericin B Desoxycholat	0,7-1 mg/kg KG/d
Liposomales Amphotericin B	1-3 mg/kg KG/d Aspergillose: 3-5 mg/kg KG/d
5-Flucytosin	100 (-150) mg/kg KG/d
Fluconazol	1. Tag: 1x800 mg/d, danach 1x400 mg/d
Itraconazol	400 mg/d (während der ersten 3 Tage 3x200 mg/d)
Voriconazol	i.v. 1. Tag: 2x6 mg/kg KG/d; Erhaltungsdosis 2x4 mg/kg KG/d p.o. 2x200-400 mg/d
Posaconazol	1x800 mg/d
Caspofungin	1. Tag 70 mg, danach 50 mg/d
Anidulafungin	1. Tag 200 mg/d, danach 1x100 mg/d
Micafungin	1x100 mg/d

Tab. 7: Dosierung von Antimykotika bei Erwachsenen mit invasiven Mykosen

Triazole

Wirkungsmechanismus: Azole hemmen die Ergosterolsynthese von Pilzen durch eine Hemmung der 14-alpha-Demethylase. Gegen Pilze, die kein Ergosterol besitzen, wie *Pneumocystis*, sind Azole unwirksam. Im Gegensatz zu Fluconazol sind Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol nicht nur gegen Sprosspilze sondern zusätzlich auch gegen *Aspergillus* wirksam (siehe Tab. 6). Alle Azole beeinflussen mehr oder weniger stark das Cytochrom-P-450- System. Interaktionen mit anderen Medikamenten, die das Cytochrom-P-450 System beeinflussen, sind daher häufig.

Fluconazol (z.B. *Diflucan*[®])

Wirkungsspektrum: Fluconazol wirkt gut gegen die meisten *Candida*-Arten und *Cryptococcus neoformans*, aber nur mäßig gegen *C. glabrata* und gar nicht gegen *C. krusei*, *Aspergillus* und Zygomyceten.

Indikationen: Oberflächliche und invasive *Candida*-Infektionen durch Fluconazol-empfindliche Spezies (52,53). Weitere Indikationen sind Infektionen durch *Coccidioides immitis* und Erhaltungstherapie, Primär- und Sekundärprophylaxe bei Infektionen durch *Cryptococcus neoformans* bei Immundefizienz; Prophylaxe von *Candida*-Infektionen bei Hochrisikopatienten mit akuter Leukämie, nach allogener Stammzell- oder Lebertransplantation.

Nebenwirkungen: Fluconazol ist gut verträglich. Selten treten gastrointestinale Störungen, Anstieg der Transaminasen, Hautausschlag oder Kopfschmerzen auf.

Pharmakokinetik: Fluconazol ist zur i.v. oder oralen Anwendung verfügbar (Bioverfügbarkeit >90 %). Fluconazol erreicht gute Liquor- und Gewebespiegel im Gehirn und ist daher zur Therapie von ZNS-Infektionen geeignet. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. HWZ 25-40 h. Primäre Resistenzen bei *C. albicans* oder *Cryptococcus neoformans* sind selten, jedoch sind sekundäre Resistenzen möglich.

Itraconazol (z.B. *Sempera*[®])

Wirkungsspektrum: zusätzlich zum Wirkungsspektrum von Fluconazol auch wirksam gegen *Aspergillus*.

Indikationen: Mucocutane *Candida*-Infektionen, Dermatomykosen, Erhaltungstherapie bei Cryptococcosen, Second-line Therapie bei *Aspergillus*-Infektionen (leichtere Fälle). Antimykotische Prophylaxe bei Hochrisikopatienten.

Nebenwirkungen: wie Fluconazol. Schwere Fälle von Leberschädigung sind beschrieben.

Pharmakokinetik: Sehr variable enterale Resorption. Es werden schlechte Gewebespiegel im ZNS erreicht, daher ist Itraconazol nicht geeignet zur Therapie von ZNS-Infektionen. Kreuzresistenz besteht mit Fluconazol.

Voriconazol (z.B. *Vfendt*[®])

Wirkungsspektrum: Verglichen mit Fluconazol besitzt Voriconazol eine verstärkte Aktivität und ein erweitertes Wirkungsspektrum [54]. Es ist aktiv gegen *Candida* (inclusive *C. glabrata*, *C. krusei*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium spp.*, *Pseudallescheria*. Unwirksam gegen Zygomyceten (*Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia u.a.*) (Siehe Tab.6).

Indikationen: Invasive Aspergillose, invasive refraktäre Candidose, oesophagiale *Candida*-Infektionen, Infektionen durch *Fusarium spp.* oder *Scedosporium spp.* Therapie von Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten. Empirische antimykotische Therapie bei Granulozytopenie und Fieber.

Nebenwirkungen: Ähnlich wie Fluconazol. Zu Therapiebeginn öfter Sehstörungen.

Pharmakokinetik: Voriconazol ist i.v. und oral anwendbar (orale Bioverfügbarkeit >90 %). Gute Gewebespiegel werden in Liquor und Gehirngewebe erreicht. Die Ausscheidung erfolgt 80 % renal.

Posaconazol (z.B. *Noxafil*[®])

Wirkungsspektrum: *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucor*.

Indikationen: Hauptsächlich zur Prophylaxe von Sproß- und Schimmelpilzinfektionen bei Neutropenie, Leukämie, Myelodysplasie, Graft-versus-host-Reaktionen nach allogener Stammzelltransplantation. Zugelassen zur Therapie von *Aspergillus*-Infektionen bei Unverträglichkeit oder Therapieversagen anderer Medikamente.

Nebenwirkungen: Neutropenie, Anorexie, Störungen im Elektrolythaushalt, Kopfschmerzen, Schwindel, gastrointestinale Störungen, Mundtrockenheit, erhöhte Leberwerte, Sehstörungen, EKG-Veränderungen.

Pharmakokinetik:: Nur oral als Saft verfügbar. Die Resorption ist sehr variabel, abhängig von der Nahrungsaufnahme (8-48 %). Die Substanz penetriert schlecht ins ZNS. Elimination über Galle und Darm. HWZ 35 h.

Echinocandine

Wirkungsmechanismus: Echinocandine sind semisynthetische Lipopeptide. Sie hemmen die Synthese von 1,3-Beta-D-Glucan, einem wichtigen Zellwandbaustein vieler Pilze. Bei *Candida* führt das zur Lyse der Pilzzelle; bei ihnen wirken Echinocandine daher fungizid. Bei Aspergillen ist der 1,3-Beta-D-Glucan-Komplex nur an den Hyphenspitzen und Verzweigungsstellen lokalisiert. Echinocandine induzieren bei ihnen morphologische Veränderungen und wirken fungistatisch [55,56].

Wirkungsspektrum: gute Wirksamkeit gegen *C. albicans*, *C. glabrata*, *C.tropicalis*, *C. dubliniensis* und *C. krusei*. Gegen *C. parapsilosis* und *C. guillermundii* sind sie weniger aktiv. Echinocandine wirken gegen *Aspergillus spp.* Sie sind unwirksam gegen Zygomyceten, Fusarien. *Scedosporium* und *Cryptococcus neoformans*. Sekundäre Resistenzen gegen Echinocandine sind derzeit selten.

Indikationen: Nach den Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) werden Caspofungine empfohlen zur gezielten oder empirischen Therapie von Candidämien, bei Infektionen durch unbekanntes *Candida Spezies* oder durch *C. krusei* oder *C. glabrata*; zur empirischen Therapie bei Patienten mit schwerem Krankheitsbild oder einer vorausgegangenen Therapie mit Azolen. Echinocandine sind gut verträglich, zeigen wenig Nebenwirkungen (mit Ausnahme von Micafungin), jedoch sind die Tagestherapiekosten hoch und liegen im Bereich der liposomalen Zubereitungen von Amphotericin B. Pharmakokinetik: Echinocandine werden nur schlecht resorbiert und müssen parenteral verabreicht werden. Die Proteinbindung bei allen Substanzen ist hoch (97-99 %). Echinocandine zeigen eine gute Verteilung im Gewebe von Lunge, Leber, Milz und Niere.

Caspofungin (z.B. Cancidas®)

Indikationen: Zulassung zur Therapie invasiver Candida-Infektionen oder zur empirischen Therapie bei Verdacht auf Pilzinfektionen bei Patienten mit Neutropenie. Bei Aspergillose wird es nur zur Sekundärtherapie empfohlen.

Nebenwirkungen: Caspofungin ist gut verträglich. Selten werden Leberfunktionsstörungen, Fieber, Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden, lokale Beschwerden am Applikationsort beschrieben.

Pharmakokinetik: Geringe Metabolisierung über Cytochrom P450 Enzyme in der Leber. Die Elimination erfolgt über Niere und Stuhl, HWZ 9-11 h.

Anidulafungin (z.B. Ecalta®)

Indikationen: Zulassung für die Therapie von invasiven Candida-Infektionen bei Erwachsenen.

Nebenwirkungen: wie Caspofungin.

Bisher sind keine klinisch relevanten Interaktionen mit anderen Pharmaka bekannt [57].

Pharmakokinetik: Elimination 95 % über Stuhl, HWZ 24-40 h.

Micafungin (z.B. Mycamine®)

Indikationen: Zulassung für die Therapie invasiver Candida-Infektionen und zur Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten mit Knochenmarkstransplantation.

Nebenwirkungen: Wie andere Echinocandine. Zusätzlich wurden in Tierversuchen an Ratten hepatozelluläre Tumore bei einer Behandlungsdauer >3 Monate beobachtet. Während der Behandlung mit Micafungin muss die Leberfunktion kontrolliert und eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Es gibt Empfehlungen, Micafungin nur bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit anderer Antimykotika anzuwenden [58].

Pharmakokinetik: Die Elimination erfolgt hauptsächlich über Stuhl, HWZ 13-15 h.

5-Flucytosin (z.B. Ancofil®)

Flucytosin ist ein Prodrug, das erst im Zytoplasma der Pilze zum Zyostatikum 5-Fluorouracil umgebaut wird und als Antimetabolit des Cytosins wirkt. Es ist nur zur Kombinationstherapie geeignet, da bei Monotherapie eine rasche Resistenzentwicklung stattfindet. Primär resistente *Candida* (8-20 %) oder *Cryptokokken* sind bekannt. Eine Resistenztestung ist zu empfehlen.

Wirkungsspektrum und Indikationen: Synergistische Wirkung bei Kombination mit Amphotericin B bei *Candida*- oder *Cryptokokken*-Infektionen; oder mit Fluconazol bei *Cryptokokken*-Infektionen.

Nebenwirkungen: Reversible Blutbildveränderungen (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie), Anstieg von Leberenzymen, gastrointestinale Störungen [52].

Pharmakokinetik: Gute Penetration in Liquor. Ausscheidung überwiegend renal. Halbwertszeit 3-6 h.

Kombinationstherapien

Kombinationen von Amphotericin B mit 5-Flucytosin zeigen einen synergistischen Effekt, z.B. bei der Therapie von *Candida*- oder *Cryptokokken*-Infektionen [52,53]. In vitro-Untersuchungen weisen auch einen synergistischen Effekt bei Kombination von Amphotericin B mit Echinocandinen bei *Candida*-Infektionen nach, während durch die Kombination von Azolen mit Amphotericin B oder Echinocandinen keine Vorteile bewiesen werden konnten [10]. Auch Kombinationstherapien bei *Aspergillus*-Infektionen haben in Studien keine Vorteile bezüglich der Letalität gegenüber Monotherapien gezeigt [59].

Zusammenfassung

Infektionen durch Pilze, vorwiegend *Candida*, haben bei Risikopatienten zunehmend Bedeutung erlangt. Hautrisikopatienten sind haematologisch/onkologische Patienten mit Neutropenie, insbesondere Leukämie-Patienten, bei denen nicht nur *Candida* sondern auch *Aspergillus*, seltener andere Fadenpilze wie *Zygomyceten*, *Fusarien* u.a. bedeutsam sind. Auch nicht-neutropenische Patienten, die entsprechende, meist iatrogen induzierte Risikofaktoren aufweisen, sind durch invasive *Candida*-Infektionen gefährdet.

Die Letalität invasiver Mykosen ist hoch und kann nur durch frühzeitige adäquate Therapie gesenkt werden. Diagnostische Schwierigkeiten erschweren jedoch oft die Früherkennung dieser Infektionen. Daher sollte bei Patienten mit hohem Risiko eine präemptive oder empirische antimykotische Therapie erwogen werden.

Zur Therapie stehen neben Fluconazol und dem herkömmlichen Amphotericin B Desoxycholat bzw. den höher dosierbaren liposomalen Amphotericin-B-Aufbereitungen, gut verträgliche aber teure neue Wirkstoffgruppen wie die Echinocandine oder neuere Azole, z.B. Voriconazol, zur Verfügung, deren Wirkungsspektrum neben *Candida* auch *Aspergillus-species* umfasst.

Literatur

1. Borg von-Zepelin M, Kunz I, Rüchel R, Reichard U et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* spp to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:424-428
2. Runke M (Hrsg) Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten. Uni-Med Verlag Bremen, 2. Auflage, 2007
3. Bader O, Kuhns M, Borg von-Zepelin M et al. Epidemiologie der invasiven Candidose in Deutschland, *Mikrobiologie* 2010; 20:129-134

4. Rommelsheim K, Höhl R. *Candida-Mykosen auf der Intensivstation*. 2009; Ligatur Verlag Stuttgart
5. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133-163
6. Petri MG, König J, Moecke HP 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; 23:317-325
7. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM 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; 33:177-186
8. Müller-Löbnitz C. *Mykosen auf der Intensivstation. Aktuelle diagnostische und therapeutische Aspekte. Chemother J* 2010; 7:13-17
9. Ostrosky-Zeichner I, Pappas P. Invasive Candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:857-863
10. Lichtenstern C, Swoboda S, Hirschburger M, Domann E. Update: invasive Pilzinfektionen. *Diagnose und Therapie in der operativen Intensivmedizin. Anaesthesist* 2010; 59:30-52
11. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Epidemiology of Sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter Study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606-618
12. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European Intensive Care units : results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34:344-353
13. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 3 :309-317
14. Tortorano AM, Kibbler C, Peman, J Bernhardt H et al. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Intern J Antimicrob Ag* 2006; 27:359-366
15. Morell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric therapy of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640-3645
16. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian NA, Kollef M. Treatment-related risk factors for hospital mortality in Candida bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008; 36:2967-2972
17. Lam SW, Eschenauer GA, Carver PC. Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37:1580-1593
18. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med* 2009; 35:206-214
19. Leroy O, Gagneux JP, Montravers P, Mira JP. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37:1612-1618
20. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-2029
21. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM et al. on behalf of the American Thoracic Society Fungal Working Group. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:96-128
22. Taylor BN, Harter T, Pscheidl E, Schweizer M et al. Surveillance of nosocomial transmission of *Candida albicans* in an intensive care unit by DNA fingerprinting. *J Hosp Infect* 2003; 55:283-289
23. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armagandidis A. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg* 2008; 106:523-529
24. Kuhn DM, Mikherjee PK, Clark TK et al. *Candida parapsilosis* characterization in an outbreak setting. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1074-1081
25. Chowdhary A, Becker K, Fegeler W, Gughani HC et al. An outbreak of candidemia due to *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit. *Mycoses* 2003; 46:287-292
26. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 35:55-62
27. Hof H, Heinz W (Hrsg). *Kompendium Medizinische Mykologie. Ein Ratgeber für Klinik, Praxis und Labor*. 2010. Aesopus Verlag e.K., Linkenheim-Hochstetten
28. Pappas PG, Kauffman CA, Anders D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-535
29. Wood GC, Müller EW, Croce MA et al. *Candida* sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med* 2006; 32:599-603
30. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P et al. Candidemia and Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008; 34:292-299
31. Montravers P, Dupont H, Gauzit R et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34:646-652

32. Rüchel R, Debusmann F. Serologie in der Diagnostik von Mykosen. *Chemotherapie Journal* 2008; 17:264-266
33. Debusmann F, Schaffrinski M, Rüchel R. Serologische Candidose-Diagnostik: Vergleich von drei Antigen-tests. *Mikrobiologie* 2008; 18:261-262
34. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J 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; 41:654-659
35. Maschmeier G, Beinert T, Buchheidt D et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 (Suppl 2):S118-S126
36. Tietz HJ, Nienhoff P, Ullmann AJ (Hrsg). *Organmykosen auf einen Blick: Diagnostik und Therapie lebensbedrohlicher Pilzinfektionen*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2005
37. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004; 32:2443-2449
38. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P et al. A bedside scoring system (Candida score) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006; 34:730-737
39. Ostrosky-Zeichner L, Sade C, Sobel J et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care unit setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:271-276
40. DePauw B, Walsh TJ 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; 46:1813-1821
41. Böhme A, Runke M, Buchheidt D. et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients – Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008; 88:97-110
42. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *European Journal of Cancer* 2009; 45:2462-2472
43. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt DT et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Haematology and Oncology. *Haematologica* 2009;94:113-122
44. Shorr AF, Chung K, Jackson WL et al. Fluconazol prophylaxis in critically ill surgical patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33:1928-1935
45. Rüchel R, Schaffrinski M. Optische Aufheller: Universelle Hilfsmittel der Mykose-Diagnostik. *Mikrobiologie* 2008; 18:159-162
46. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE et al. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:349-357
47. Einsele H, Loeffler J. Contribution of new diagnostic approaches to antifungal treatment plans in high-risk haematology patients. *Clin Microbiol Infect* 2000; 14 (Suppl 4): 37-45
48. Meerssemann W, Lagrou K, Maertens J. et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid : a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:27-34
49. Senn L, Robinson JO, Schmidt S et al. 1-3- Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46 : 878-885
50. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327-360
51. Füssle R, Biscopio J, Sziegoleit A. 1 x 1 der Infektiologie auf Intensivstationen. Diagnostik – Therapie- Prophylaxe. 2. Aufl. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 2002
52. Stille W, Brodt HR, Groll AH, Just-Nübling G. *Antibiotika-Therapie, Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*, 11. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 2005
53. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM 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; 331:1325-1330
54. Schaeffer-Kurepkat M, Korting HC. Voriconazol. TCDM 01. The critical Drug Monograph. ABW Wissenschaftsverlag Berlin 2005
55. Glöckner A, Cornely A. Echinocandine bei invasiven Candida-Infektionen. *Med Klinik* 2008; 103:397-405
56. Lebert C, Scherbel G, Rodloff C. Echinocandine. *Chemotherapie Journal* 2009; 18:126-137
57. Joseph JM, Kim R, Reboli AC. Anidulafungin: a drug evaluation of a new echinocandin. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:2339-2348
58. EMEA. Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht Mycamine. 2008.
59. Caillot D, Thiebaut A, Herrecht R et al. Liposomal Amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). 2007; *Cancer* 110:2740-2746