

Ophthalmologie 2024 · 121:272–281
<https://doi.org/10.1007/s00347-023-01978-3>
Angenommen: 19. Dezember 2023
Online publiziert: 22. Januar 2024
© The Author(s) 2024



Endogene *Candida*-Endophthalmitis

A. Huth¹ · M. Roth² · A. Viestenz¹

¹ Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde Halle (Saale), Universitätsmedizin Halle, Halle (Saale), Deutschland

² Augenklinik Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung

Die endogene *Candida*-Endophthalmitis ist eine seltene, aber visusbedrohende Erkrankung. Eine durch *Candida*-Spezies hervorgerufene endogene Endophthalmitis hat in den meisten Fällen eine bessere Prognose als endogene Endophthalmitiden durch andere Pilzarten oder Bakterien, trotzdem ist die Prognose stark abhängig von der Zeitdauer bis zur Diagnostik und der anschließenden Therapie sowie dem initialen Visus. In der Vergangenheit wurden bereits Vorschläge für Therapiealgorithmen erstellt, verbindliche Leitlinien in der Ophthalmologie existieren aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur vereinzelt. In diesem Review soll auf die aktuellen Erkenntnisse zur endogenen *Candida*-Endophthalmitis eingegangen werden, und es werden Rückschlüsse aus der derzeitigen Studienlage gezogen.

Schlüsselwörter

Screening · Candidämie · Leitlinie Augenärzte · Adjuvante Steroidtherapie · Vitrektomie

In diesem Beitrag

- Endophthalmitis-Nomenklatur
- *Candida*-Spezies
- Patienten
- Symptomatik
- Diagnostik
- Therapie
- Verlauf und Prognose
- Schlussfolgerung

Endophthalmitis-Nomenklatur

Die Definition der Endophthalmitis umfasst eine intraokulare Entzündung durch einen Erreger mit einer signifikanten Beteiligung des Glaskörpers und/oder des Kammerwassers. Abhängig vom Infektionsweg erfolgt eine Unterteilung in exogene und endogene Endophthalmitiden. Bei der endogenen Endophthalmitis kommt es zu einer hämatogenen Aussaat von Bakterien oder Pilzen, eine endogene Infektion durch Viren oder Parasiten wird hingegen dem Formenkreis der Uveitis zugeordnet. Die endogene Endophthalmitis ist eine schwere und potenziell zur Erblindung führende Erkrankung. Der Anteil der endogenen Genese an der Gesamtheit der Endophthalmitiden beträgt in großen Fallserien 2–15 %, wesentlich häufiger sind exogene Ursachen wie postoperative Infektionen, penetrierende oder perforierende Verletzungen und Hornhautgeschwüre [1–3]. Mehr als 50 % der endogenen Endophthalmitiden werden durch Pilze hervorgerufen, wobei *Candida*-Spezies die häufigsten Verursacher sind [1, 2, 4]. Die In-

zidenz der mykotischen Endophthalmitis variiert je nach Geografie: Im tropischen Klima sind Pilzendophthalmitiden häufiger anzutreffen als in kälteren Klimaregionen. Aus Asien und insbesondere Indien werden deutlich höhere Inzidenzen berichtet als aus Europa oder Nordamerika [5–8]. Von allen Endophthalmitisfällen der Universitätsaugenklinik Halle im Beobachtungszeitraum von 2017 bis 2022 betrug der Anteil an endogenen *Candida*-Endophthalmitiden beispielsweise 2 %.

» Die Endophthalmitis umfasst eine intraokulare Entzündung mit signifikanter Beteiligung des Glaskörpers /des Kammerwassers

Im Jahr 1947 wurde der erste Fall einer endogenen *Candida*-Endophthalmitis beschrieben, seither wird eine deutliche Zunahme der Inzidenz in der Literatur verzeichnet [4, 9]. Einer endogenen Endophthalmitis liegen – unabhängig vom Erreger – oft schwere Allgemeinerkrankungen oder eine geschwächte Immunabwehr zugrunde. Dies führt zur hämatogenen Ausbrei-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

tung der Erreger in das retinale und chorioidale, seltener auch ziliare und iridale Gefäßsystem. Vermehren sich die Keime vor Ort, ist ein Durchbruch in den Glaskörperraum möglich. Jetzt erst wird aus der Chorioretinitis (oder Iridozyklitis) eine Endophthalmitis. Die genaue Nomenklatur ist maßgeblich für die weitere Therapie und Prognose sowie die Vergleichbarkeit von Literaturangaben!

Candida-Spezies

Candida-Spezies aus der Gruppe der Hefepilze sind die häufigsten Auslöser für eine mykotische endogene Endophthalmitis [1, 2, 4, 5]. Sie sind Bestandteil der mikrobiellen Flora des menschlichen Körpers und besiedeln als Kommensalen die Schleimhaut, den Gastrointestinaltrakt und den weiblichen Genitaltrakt. Normalerweise führt die physiologische Besiedlung mit *Candida* nicht zu einer hämatogenen Aussaat ins Auge. Eine endogene Endophthalmitis bei sonst klinisch gesunden Menschen ist möglich, aber eher der Ausnahmefall (Inzidenz <1%) und führt

oft zu Fehldiagnosen [3]. Ändert sich der Gleichgewichtszustand durch Veränderungen in der lokalen oder allgemeinen Resistenz- und/oder Immunitätslage, so werden aus den fakultativ pathogenen Pilzen Erreger einer opportunistischen Infektion. Am häufigsten wird *Candida albicans* als Auslöser der endogenen Endophthalmitis nachgewiesen, gefolgt von *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* und *C. guilliermondii*.

Patienten

Es haben 56–90% der Patienten mit endogener Endophthalmitis eine oder mehrere prädisponierende Erkrankungen [1]. Unterteilt in die Hauptkategorien sind das (s. auch **Tab. 1**):

- Patienten unter intensivmedizinischer Betreuung,
- immunsupprimierte Patienten,
- intravenös Drogenabhängige,
- Patienten nach oralchirurgischen Eingriffen,
- Patienten mit Neutropenie.

Durch die zunehmende Nutzung intravenöser Antibiotika, intravenöser Alimentation bzw. sonstiger chronischer intravenöser Therapie, Immunsuppression und die gesteigerte Lebenserwartung schwerkranker Patienten (hierunter fallen auch Frühgeborene und extrem Frühgeborene mit immer niedrigerem Geburtsgewicht) scheint die Häufigkeit der mykotischen endogenen Endophthalmitis über die Jahre zuzunehmen [9, 10]. Die Prävalenz der endogenen Endophthalmitis bei Candidämie wird in der Literatur mit 1,6–45% angegeben [3, 11–13]. Diese gravierenden Unterschiede resultieren teilweise daraus, dass nicht alle Autoren die exakte Nomenklatur der Endophthalmitis einhalten und auch Fälle im Stadium der (Chorio-)Retinitis mit in die Berechnungen einfließen lassen haben [3, 4, 14]. Bei einer klaren Trennung der Stadien der Augenbeteiligung liegt die Prävalenz der endogenen Endophthalmitis in der Literatur bei 0,5–6% [14].

Die Gesamtsterblichkeitsrate bei den Patienten mit Candidämie und endogener *Candida*-Endophthalmitis liegt bei

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Prädisponierende Faktoren	
Risikofaktor	Beispiele
Intensivmedizinische Betreuung	Sepsis
	Endokarditis
	Zustand nach ausgedehntem operativem Eingriff
	Schweres Trauma
	Darmoperationen
	Parenterale Ernährung
	Kontaminierte Infusionslösung oder Infusionssysteme bzw. zentralvenöse Katheter
	Hämodialyse
	Urosepsis
	Pneumonie
	Nierenversagen
	Postpartal, postabortal
	Frühgeborene, extrem Frühgeborene
Immunsuppression	Tumorerkrankungen, Lymphome, HIV, Substanzabusus, medikamentös (Breitspektrumantibiose), Leberinsuffizienz, Diabetes mellitus, Zustand nach Organtransplantation, Organabszesse
Intravenöser Drogenabusus	–
Oralchirurgische Eingriffe	
Neutropenie	
<i>HIV</i> humanes Immundefizienzvirus	

Tab. 2 Allgemeine Symptome	
In unterschiedlicher Ausprägung vorhanden, nicht spezifisch	Visusminderung
	Photophobie
	Schmerzen
	Rötung des Auges
	Vorderkammerzellen bzw. Hypopyon
	Glaskörperzellen
	Fehlendes Fundusrot
	Retinale Infiltrate
	„Cotton wool spots“
	Blutungen
	Roth-Flecken
	Aderhautabszesse
	Erhöhter Augendruck

77–80% [11, 14, 15]. Somit kann eine endogene *Candida*-Endophthalmitis als Prädiktor für eine hohe Sterblichkeit angesehen werden. Die Augenbeteiligung gilt als Marker für die disseminierte Verbreitung der *Candida*-Erreger in andere Organe (d. h. Endokarditis, Meningitis oder Pneumonie) und hat Auswirkungen auf die empfohlene antimykotische Therapiedauer: Ohne Dissemination liegt sie bei 2 Wochen, mit Dissemination bei 4 bis 6 Wochen [13, 16, 17].

Es können alle Altersgruppen – inklusive Früh- und Neugeborene – betroffen sein. Die Rate der okulären Beteiligung bei Neonaten mit Candidämie wird in der Literatur mit 0–40% angegeben [10, 18]. Es wird diskutiert, dass Frühgeborene mit unreifer Netzhautvaskularisation einerseits eine geringere hämatogene Aussaat in die Netzhaut haben könnten, andererseits kann die Ausprägung der retinalen Beteiligung so diskret sein, dass sie selbst für erfahrene Untersucher schwer zu diagnostizieren ist. Als Haupttri-

sikofaktor wurden intravenöse Katheter diagnostiziert.

» Augenbeteiligung gilt als Marker für die disseminierte Verbreitung der *Candida*-Erreger in andere Organe

Männer sind häufiger betroffen als Frauen [1]. Eine beidseitige Beteiligung der Augen wird in 12–25% der Fälle beschrieben [1, 19].

Symptomatik

Im Gegensatz zur bakteriellen oder exogenen Endophthalmitis kann der Patient mit einer endogenen *Candida*-Endophthalmitis in 50–85% der Fälle asymptomatisch sein. Eventuell ist der Visus (z. B. bei peripheren Läsionen ohne Makulabeteiligung) nur gering vermindert, und Photophobie bzw. Schmerzen sind nur moderat vorhanden. Das Fehlen einzelner Symptome, insbesondere fehlender Schmerz, schließt eine Endophthalmitis keinesfalls aus! Bei Patienten mit schweren Erkrankungen, Säuglingen oder schlechtem Allgemeinzustand ist zu beachten, dass diese ggf. nicht in der Lage sind, ihre Beschwerden zu äußern (40–60% der Patienten mit Candidämie [17]).

Es ist auch möglich, dass der Augenarzt aufgrund der endogenen Endophthalmitis als Erster die lebensbedrohliche Candidämie feststellt.

Eine Aufzählung der Symptome einer Endophthalmitis ist in **Tab. 2** dargestellt.

Einzelne dieser Symptome treten z. B. bei einer nichtinfektiösen Uveitis, der wichtigsten Differenzialdiagnose, auf. Fehlen dann systemische Befunde, kann es leicht zu einer Verzögerung oder falschen Diagnose kommen. Weitere Differenzialdiagnosen sind bakterielle Endophthalmitis, Glaukomanfall, Konjunktivitis, Retinoblastom, Tumormetastasen, Keratouveitis oder Sinusvenenthrombose u. a.

Typisch für die *Candida*-Endophthalmitis sind multiple weißlich-cremefarbene chorioretinale Herde mit einer lokalen Vitritis. Sie sind umschrieben abgegrenzt und sowohl in der peripheren Netzhaut als auch zentral zu finden. Charakteristisch ist die „perlschnurartige“ Anordnung der Läsionen (siehe **Abb. 1–3**). In schweren

Tab. 3 Nachweismethoden		
Kultur – „Goldstandard“	Spezialnährböden, für Mykosen v. a. bluthaltig Kultivierung für mehrere Tage bei 22–30 °C Bis 21 Tage für langsam wachsende Pilze	<i>Candida</i> -Nachweis nach 24–48 h möglich Resistenztestung möglich
PCR	Konventionelle oder Real-time-PCR	Nachweis von lebenden und toten Erregern, auch bei geringer Anzahl, innerhalb von 24 h Resistenztestung <i>nicht</i> möglich
Direktabstrich	Nativpräparat und Färbungen (beispielsweise Gram, Giemsa, PAS oder Grocott) Nachweis der dominierenden Zellart	Bereits im Operationsaal durchführbar Nachweis von neutrophilen Granulozyten typisch für mykotische Infektion
Serumnachweis	β -D-Glucan als Hauptbestandteil der Zellwände u. a. von <i>Candida</i>	Fehlende Referenzwerte für gesunde Probanden, aber hohe Sensitivität und Spezifität in Kombination mit PCR
„Next generation sequencing“ (NGS)	Nachweis aller vorhandenen Keime in der Probe	Aktuell noch 4 bis 5 Tage bis zum Nachweis
PCR Polymerasekettenreaktion, PAS „periodic-acid-Schiff“		

Tab. 4 Therapieoptionen		
	Substanzen und Dosierungen	Bemerkungen
Systemische Therapie für 3 bis 6 Wochen	Voriconazol (fungistatisch) 200 mg oral oder 300 mg i.v./Tag Fluconazol 400–800 mg/Tag Alternativ liposomales Amphotericin B (fungizid) 3 mg/kgKG Bei Azol-Resistenz Echinocandine (Micafungin 100–300 mg/Tag, Anidulafungin 100–200 mg/Tag, Caspofungin 50 mg/Tag, alle fungistatisch) Flucytosin 50–150 mg/kg auf 4 Dosen Steroide 1 mg/kgKG	Initialdosis Voriconazol 400 mg, Fluconazol 800 mg, Nebenwirkungsprofil Amphotericin B beachten: liposomales Amphotericin B weniger nephrotoxisch, Fluconazol bei Kindern präferiert (6 mg/kgKG), da bei Voriconazol Serumlevelkontrollen (+ ASAT und ALAT) notwendig
IVOM	Voriconazol 100 μ g/0,1 ml Amphotericin B 5–10 μ g/0,1 ml Steroide 0,4 mg/0,1 ml	Ggf. mehrfach wiederholen (nach 24–72 h) [7] Cave Retinotoxizität, bei Luft-, Gastamponade oder silikonölgelgefülltem Auge nur 1/4 bis 1/10 der Dosis
ppV	Substanzen wie unter IVOM Tamponade (mikrobizid) Direkte Lasertherapie der chorioretinalen Herde möglich	Probengewinnung möglich, Keim- und Toxinreduktion, ggf. retinale Biopsie, Reduktion des Ablatorisikos [7, 15]
KG Körpergewicht, ppV Pars-plana-Vitrektomie, ASAT Aspartat-Aminotransferase, ALAT Alanin-Aminotransferase, IVOM intravitreale operative Medikamentenanapplikation		

Fällen können ein Hypopyon, eine Skleritis, eine Perivaskulitis und eine Neuritis nervi optici auftreten. Bei den chorioretinalen Läsionen handelt es sich um granulomatoöse Entzündungen, in deren Mitte der Erreger lokalisiert ist [1, 4].

» Typisch für *Candida*-Endophthalmitis sind weißlich-cremefarbene chorioretinale Herde mit lokaler Vitritis

Obwohl die Symptome denen einer bakteriellen endogenen Endophthalmitis ähneln können, ist eine längere Latenz bis zum Auftreten der Symptome typisch. Literaturangaben zum Zeitintervall zwischen Beginn der Candidämie und dem Auftreten erster Symptome am Auge liegen im Durchschnitt bei 30 Tagen [1, 3, 5, 7]. Ziel führend sind die Anamnese zu Risikofak-

toren (s. Tab. 1) und das gleichzeitige Vorliegen allgemeiner Symptome wie Fieber und schlechter Allgemeinzustand.

Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose der endogenen Endophthalmitis wird zunächst klinisch gestellt. Bei fehlendem Funduseinblick ermöglicht die Ultraschalluntersuchung eine Beurteilung des Glaskörpers und der retinalen bzw. chorioidalen Strukturen. Eine Fluoreszenzangiographie und OCT(optische Kohärenztomographie)-Aufnahmen sind für den klinischen Verlauf und die Beurteilung der Therapiewirksamkeit hilfreich, zur Diagnostik der *Candida*-Endophthalmitis aber nicht zwingend erforderlich [20–24]. Die Identifikation des Erregers erfolgt aus der Blutkultur bzw. aus einer Glaskörper- oder Kammer-

wasserprobe (und bestätigt dadurch die klinische Diagnose, siehe Tab. 3). Für Letzteres kann Vorderkammerflüssigkeit über eine Punktion oder eine Parazentese gewonnen bzw. Glaskörper im Rahmen einer diagnostischen oder therapeutischen Vitrektomie entnommen werden. Zuerst werden unverdünnte Proben entnommen („trockene Vitrektomie“), nach Tonisierung des Bulbus mit „balanced salt solution“ (BSS) (cave: kein Zusatz von Antibiotika in der Spülflüssigkeit) sind noch Entnahmen verdünnter Proben möglich. Für die Probengewinnung im Rahmen einer Vitrektomie wird eine Spritze anstelle der maschinellen Absaugung angeschlossen. Nach mehrfachen erfolglosen Probenentnahmen aus dem Glaskörperraum kann eine retinale Biopsie aus den Herden zielführend sein. Zusätzlich sollten Blutkulturen und Abstriche von anderen

Tab. 5 Literaturangaben						
Autor	Zeitraum	Anzahl Patienten	Visus initial	Endvisus	Therapie	Empfehlung
Bhullar et al. [29]	1999–2018	84, 39 mit ECE	„Hauptanteil der Patienten“ 6/18 bis NPL (keine genauere Spezifikation der Anzahl)	„Hauptanteil der Patienten“ mindestens 6/12 (keine genauere Spezifikation der Anzahl)	Keine Einzelaufschlüsselung	Untersuchung der Patienten dringend empfohlen
Breazzano et al. [30]	Systematische Literaturrecherche 1978–2015	7472 Patienten, 59 mit ECE, 19 mit Follow-up	Keine Einzelangaben	Keine Einzelangaben	6-mal ppV	Schlussfolgerung: ppV und/oder IVOM sind gefährlich für den Patienten, Screening hat schädliche Auswirkung auf Therapieentscheidung
Pappas et al. [13]	Literaturrecherche	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Leitlinie zum Screening und zur Therapie (s. oben) Screening empfohlen
Chen et al. [31]	2000–2019	37 Patienten, 29 mit ECE	k.A.	Mindestens 20/200 bei 21 der Patienten	Systemische Th. + IVOM	Screening empfohlen
Gan et al. [32]	2009–2019	29 Patienten, 18 mit ECE	HM/CF	Mindestens 20/400 bei 46% der Patienten	Systemische Th. + IVOM, ppV	Screening empfohlen
Danielescu et al. [33]	Literaturrecherche 6 Studien	4 bis 35 Patienten pro Studie mit ECE	k.A.	Mindestens 20/400 bei mehr als 50%	ppV-Raten 24–91%	Screening bei Candidämie empfohlen
Corredores et al. [34]	2006–2018	12 Patienten mit ECE	0,9 logMAR	0,5 logMAR	80% ppV + IVOM, 2 Patienten mit Steroid-IVOM	Screening empfohlen
Lei et al. [35]	2008–2015	15 Patienten	2,2 logMAR	0,9 logMAR	Ca. 50% ppV + IVOM	Keine eindeutige Stellungnahme
Nagasako et al. [36]	2006–2012	433 Patienten, 16 mit ECE	k.A.	Kein Visusverlust	k.A.	Screening wird von den Autoren durchgeführt, aber nicht generell empfohlen
Phongkhun et al. [37]	Literaturrecherche 1994–2022	8599 Patienten, 27 mit ECE	k.A.	k.A.	k.A.	Starker Anhalt dafür, dass Screening nur von symptomatischen Patienten zur Unterdiagnostik führt
Priluck et al. [38]	2014–2021	75 Patienten, 7 mit ECE	1,4 logMAR	1,3 logMAR	IVOM + ppV	Kein Screening empfohlen
Sakamoto et al. [39]	2013–2020	108 Patienten, 7 mit ECE	k.A.	k.A.	1-mal IVOM, sonst nur systemische Th.	Screening empfohlen
Shin et al. [40]	2007–2016	765 Patienten, 29 mit ECE	k.A.	k.A.	Hauptsächlich systemische Th., < 50% IVOM, 2-mal ppV	Screening sinnvoll, da Prognoseprä-diktor
Son et al. [41]	2014–2017	438 Patienten, 8 mit ECE	k.A.	89,2% Visusverbesserung	Fast nur IVOM	Screening empfohlen
Tabatabaei et al. [42]	2008–2018	144 Patienten, 39 mit ECE	2,08 logMAR	2,42 logMAR	IVOM	Screening empfohlen
Ueda et al. [43]	2010–2016	151 Patienten, 32 mit ECE	k.A.	k.A.	Hauptsächlich systemische Th.	Screening empfohlen
Uppuluri et al. [44]	2002–2014	98.783 Patienten, 529 mit ECE	k.A.	k.A.	k.A.	Keine eindeutige Stellungnahme

ECE endogene Candida-Endophthalmitis, NPL „no perception of light“, ppV Pars-plana-Vitrektomie, IVOM intravitreale operative Medikamenteneingabe, k.A. keine Angaben, HM „hand movement“, CF „counting fingers“, Th. Therapie

Hier steht eine Anzeige.



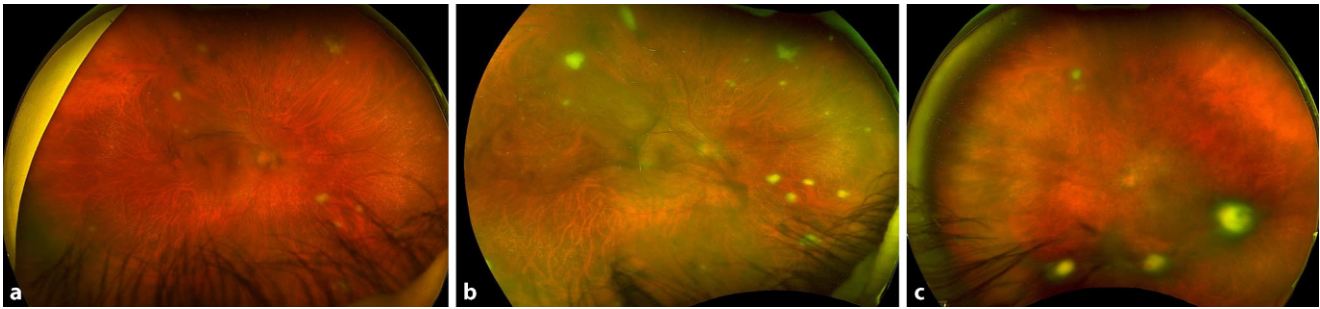


Abb. 1 ▲ Beispielpatient 1: initiale *Candida*-Retinitis bei Erstvorstellung (a), Befundzunahme nach 5 Tagen (b) und nach 7 Wochen bis zur Endophthalmitis (c)

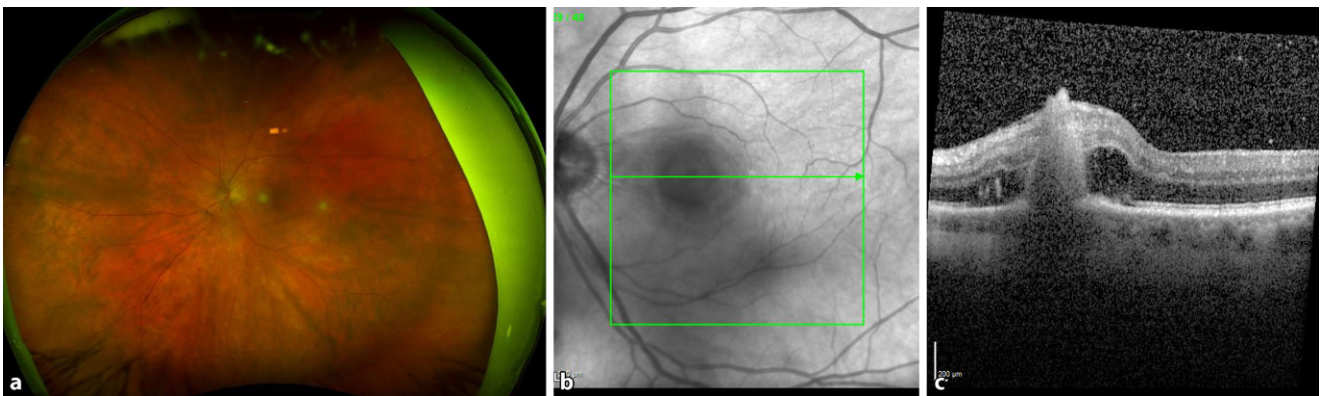


Abb. 2 ▲ Beispielpatient 2, präoperativer Befund klinisch (a) und in der optischen Kohärenztomographie (OCT) (b, c)

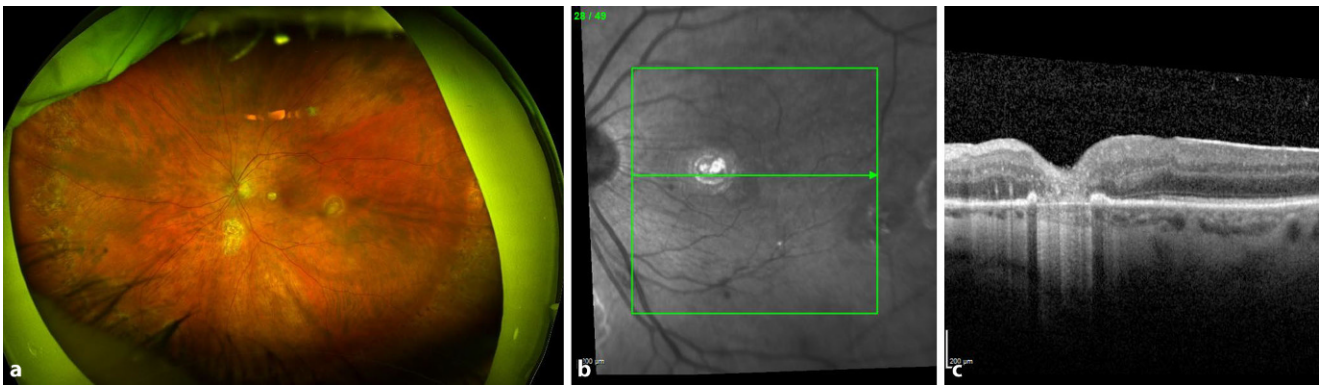


Abb. 3 ▲ Beispielpatient 2, postoperativer Befund klinisch (a) und in der optischen Kohärenztomographie (OCT) nach 4 Wochen (b, c)

Infektionsherden genommen werden, obwohl zum Zeitpunkt der Diagnose der endogenen Endophthalmitis nur noch bei 9,2–25,6% der Patienten Erreger in der Blutkultur nachweisbar sind [7].

Amerfolgreichsten ist der Nachweis aus dem Glaskörper mit Literaturangaben zwischen 30 und 70% [7].

Therapie

Aufgrund der hämatogenen Ausbreitung sind die *Candida*-Erreger einer systemischen Therapie gut zugänglich [4, 5]. Solange die Infektion auf das Stadium der (Chorio-)Retinitis begrenzt ist, sind Azol-Antimykotika, wie z.B. Voriconazol, Fluconazol oder Itraconazol, das Mittel der Wahl (Nebenwirkungen: Hepatotoxizität, Arrhythmie, Fieber, Hypertonie). Azol-Antimykotika wirken bei *Candida*

fungistisch. Bei ungenügendem Ansprechen kann die Therapie durch das fungizid wirkende Amphotericin B, ein breit wirksames Antimykotikum aus der Gruppe der Polyen-Antimykotika ergänzt bzw. ersetzt werden, hier ist jedoch die hohe Rate an Nebenwirkungen zu beachten (Nephrotoxizität, Fieber, Erbrechen, Hypotonie u.a.). Lysosomales Amphotericin B hat eine deutlich geringere Nephrotoxizität und bessere Verteilung im Glaskörper, weshalb ihm der Vorzug

gegeben werden sollte [4, 6]. Weitere Therapiealternativen z.B. bei Resistenz des Erregers sind Echinocandine (Nebenwirkungen: Hepatotoxizität, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische Epidermolysen) und Flucytosin. Letzteres wirkt ebenfalls fungistatisch, sollte aber aufgrund der schon vorhandenen hohen Resistenzlage nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden (Nebenwirkungen: gastrointestinale, hepatische und hämatologische Effekte). Durch den frühzeitigen Einsatz der Antimykotika ist eine Ausbreitung der Infektion in den Glaskörperraum verhinderbar [4], zusätzlich wird durch die systemische Therapie der Primärfokus saniert oder mindestens reduziert.

Bei Persistenz oder Progredienz des Befundes (d. h. Ausbreitung in den Glaskörper, Makulabeteiligung) kommen intravitreale Injektionen mit Voriconazol und/oder Amphotericin B zum Einsatz. Die zusätzliche systemische Gabe oder intravitreale Injektion von Steroiden zur Verringerung der inflammationsbedingten Gewebeschädigung wird noch kontrovers diskutiert [2, 3, 6, 7, 25]. Je nach Befundlage ist eine Vitrektomie erforderlich, manchmal bereits im frühen Stadium. Die Vitrektomie kann direkt zur Probengewinnung genutzt werden, sie dient der Keim- und Toxinreduktion und kann durch die gleichzeitige Gabe von Voriconazol und/oder Amphotericin B ergänzt werden [1, 4, 7, 11]. Durch eine frühzeitige Vitrektomie wird das Risiko einer Netzhautablösung, einer gefürchteten Langzeitkomplikation der Endophthalmitis, reduziert [12, 13].

» Durch frühzeitigen Antimykotikaeinsatz ist eine Infektionsausbreitung in den Glaskörperraum verhinderbar

In **Tab. 4** sind die Therapieempfehlungen für die endogene *Candida*-Endophthalmitis aus der aktuellen Literatur aufgeführt. Sie entsprechen den Empfehlungen der S1-Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektionen“ der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), zuletzt überarbeitet 2020, sowie der „Clinical practice guideline for the management of Candidiasis“ der In-

fectious Disease Society of America von 2016 [13, 17].

An der Universitätsaugenklinik Halle erhalten die Patienten bei einer Begrenzung der *Candida*-Herde auf Retina und/oder Chorioidea eine systemische Therapie mit Voriconazol 200 mg/Tag, bei ungenügendem Ansprechen erfolgt eine ergänzende Therapie mit liposomalem Amphotericin B. Je nach Ergebnis der Blutkultur und Resistenztestung kann auf 400 mg Fluconazol ausgewichen werden. Kommt es zu einer Ausbreitung in den Glaskörperraum, wird in Abhängigkeit von der Schnelligkeit der Befundprogredienz und vom Allgemeinzustand des Patienten (Operationsfähigkeit) über die Therapie mittels intravitrealer Medikamentenapplikation oder zusätzlicher Pars-plana-Vitrektomie (ppV) entschieden. Bei der ersten operativen Intervention erfolgt routinemäßig eine Probenentnahme, bevorzugt aus dem Glaskörperraum, die mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) untersucht wird. Je nach Befund, Progredienz und eventuell schon vorhandener Blutkulturergebnisse wird als intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) nur Voriconazol 40 µg/0,1 ml oder zusätzlich Amphotericin 7 µg/0,1 ml appliziert. Wird eine Vitrektomie durchgeführt, erfolgt eine Laserbehandlung der Infektionsherde ([26, 27], eigene Erfahrungen) und je nach Tamponade eine reduzierte Dosis der IVOM-Wirkstoffe. Im Durchschnitt waren bei unseren Patienten 3 Eingriffe erforderlich (1 ppV + 2 IVOM).

Verlauf und Prognose

Verglichen mit anderen Pilzerregern ist die Prognose der *Candida*-Endophthalmitis relativ gut. Die schnelle Diagnosestellung und Initiierung der Therapie sind entscheidend für die Funktion des Auges und v. a. das allgemeine Überleben des Patienten. Je besser der initiale Visus, umso besser ist in den meisten Fällen auch der Endvisus [1].

In der Literatur wird ein gutes anatomisches Ergebnis bei 76–100 % der Patienten beschrieben [6, 7], ein funktioneller Erfolg (Endvisus 20/400 oder besser) bei 56 % der Patienten [15, 28] (s. auch **Tab. 5**).

Spätfolgen einer endogenen *Candida*-Endophthalmitis sind z. B. eine Netzhautablösung (Literaturangaben zwischen 26

und 31 %), präretinale Membranen bzw. fibrovaskuläre Proliferationen (die wiederum zur Netzhautablösung führen können) sowie die Entwicklung einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) [15, 28].

Patienten mit Candidämie haben eine Sterblichkeitsrate von 5–71 %, bei einer gleichzeitig vorliegenden Endophthalmitis liegt sie sogar bei 77–80 % [12, 14, 15]. Damit kann eine okuläre Beteiligung bei Candidämie als Prädiktor für die Sterblichkeit angesehen werden. Dem Augenarzt kommt somit eine wichtige Rolle im interdisziplinären Therapiekonzept dieser Patienten zu. Entsprechend den Empfehlungen der S1-Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektionen“ der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) wird „... Aufgrund der Bedeutung einer okulären Beteiligung für die Behandlung ... für alle Patienten mit Candidämie ohne okuläre Symptome die Durchführung einer Fundoskopie spätestens bei Therapieende (nichtgranulozytopenische Patienten) oder nach Rekonstitution der neutrophilen Granulozytose (bei initial granulozytopenischen Patienten) empfohlen“ [17]. Die internationalen Empfehlungen zum Screening von Candidämie-Patienten differieren insbesondere in Bezug auf die Kosteneffizienz und die Ressourcen der ophthalmologisch verfügbaren Untersuchungen. Eine Aufstellung größerer Fallstudien aus den Jahren 2017 bis 2023 mit ihren Empfehlungen ist in **Tab. 5** aufgelistet. Am Universitätsklinikum Halle erfolgt im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit und entsprechend den Empfehlungen der S1-Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektionen“ der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) ein routinemäßiges Screening der Candidämie-Patienten auf eine Augenbeteiligung [17]. Bei allen Patienten mit endogener *Candida*-Endophthalmitis konnte durch die ophthalmologische Therapie eine Besserung des klinischen Befundes und des Visus erzielt werden, weshalb das Screening von uns eindeutig befürwortet wird.

Schlussfolgerung

Die endogene *Candida*-Endophthalmitis wird eine visusbedrohende Erkrankung bleiben. Für die Zukunft ist ein weiterer Anstieg der Inzidenz möglich, z. B. bedingt durch eine zunehmende Resistenzentwicklung auf aktuelle antimykotische Therapien bzw. eine Zunahme der Risikofaktoren (höhere Überlebensraten trotz immunsuppressiver Therapie oder schwerster Erkrankung, zunehmendes Lebensalter, aber auch mehr Frühgeborene mit immer niedrigerem Geburtsgewicht). Während der Corona-Pandemie wurden beispielsweise deutlich erhöhte Inzidenzen für eine Candidämie unter den an COVID-19 erkrankten Patienten beschrieben [45–48], belastbare Langzeitdaten für die gesamte Pandemiezeit fehlen aber derzeit noch. Denkbar ist ebenfalls eine Verschiebung des Erregerspektrums auf aggressivere Keime. Aktuell wird eine weltweite Zunahme an *Candida-auris*-Infektionen beobachtet, die im Gegensatz zu anderen *Candida*-Arten über direkten und indirekten Kontakt übertragen werden können. Die Übertragung aller anderen humanpathogenen *Candida*-Arten von Patient zu Patient ist eine absolute Ausnahme, daher stellen die direkte (Patient-zu-Patient) und indirekte (Patient-verunreinigter Gegenstand/Substanz-Patient) Übertragung ein Alleinstellungsmerkmal des *Candida-auris*-Erregers dar. Dieser Erreger zeigt Resistenzen gegen alle verfügbaren Antimykotikaklassen und wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in der höchsten Priorisierungskategorie gelistet [45, 49].

Fazit für die Praxis

- Das Screening jedes Patienten mit Candidämie auf eine Augenbeteiligung sollte standardmäßig durchgeführt werden.
- Je nach Erkrankungsstadium ist eine effektive Therapie vorhanden.
- Wichtig sind die zeitnahe Diagnostik und Einleitung der Therapie in der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Internisten/Intensivmediziner und dem Augenarzt.
- Eine Leitlinie bzw. Stellungnahme der DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft) könnte eine entscheidende Hilfe und Sicherheit für Augenärzte darstellen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. A. Huth

Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde Halle (Saale), Universitätsmedizin Halle
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale), Deutschland
andrea.huth@uk-halle.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Huth, M. Roth und A. Viestenz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial innerhalb des Manuskripts liegt von den Patienten und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Nentwich M, Kampik A, de Kaspar HM (2008) Chronische endogene endophthalmitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 225(11):929–933
2. Neß T (2018) Endophthalmitis. *Ophthalmologe* 115(8):697–706
3. Durand ML (2017) Bacterial and fungal endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev* 30(3):597–613
4. Pleyer U, Seal DV (2007) Uvea and Retina. In: Seal DV, Pleyer U (Hrsg) *Ocular Infection*, 2. Aufl. Informa Healthcare USA, New York, S 191–237
5. Behrens-Baumann W, Müller J (2006) Diagnostik von Mykosen des Auges und seiner Adnexe. *Mycoses* 49(52):1–8
6. Chhablani J (2011) Fungal endophthalmitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9(12):1191–1201
7. Danielescu C, Stanca HT, Iorga RE, Darabus DM, Potop V (2022) The diagnosis and treatment of

fungal endophthalmitis: an update. *Diagnostics* 12(3):679

8. Das T, Agarwal M, Anand AR, Behera UC, Bhende M, Das AV et al (2022) Fungal endophthalmitis analysis of 730 consecutive eyes from 7 tertiary eye care centers in India. *Ophthalmol Retina* 6(3):243–251
9. Kalkanci A, Ozdek S (2011) Ocular fungal infections. *Curr Eye Res* 36(3):179–189
10. Silvester EJ, Watanabe MMY, Pittet LF, Boast A, Bryant PA, Haeusler GM, Daley AJ, Curits N, Gwee A (2021) Candidemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 40:537–543
11. Smiddy WE (1998) Treatment outcomes of endogenous fungal endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 9(3):66–70
12. Khan FA, Slain D, Khakoo RA (2007) Candida endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 27(12):1711–1721
13. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al (2016) Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 62(4):e1–50
14. Peçanha-Pietrobom PM, Colombo AL (2020) Mind the gaps: challenges in the clinical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis* 33(6):441–448
15. Sallam A, Lynn W, McCluskey P, Lightman S (2006) Endogenous Candida endophthalmitis. *Expert Rev Anti-infe* 4(4):675–685
16. O'Donnell M, Eller AW, Waxman EL, Clancy CJ, Nguyen MH (2022) Screening for ocular candidiasis among patients with candidemia: is it time to change practice? *Clin Infect Dis* 75(6):1092–1096
17. Groll AH, Buchheidt D, Heinz W, Bellmann R, Cornely O, Höhl R et al (2020) S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von Candida Infektionen (AWMF-Register Nr. 082/005). AWMF-Leitlinie
18. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH et al (2001) Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 32:1018–1023
19. Neß T (2007) Endogene Endophthalmitis. *Ophthalmol* 104(11):935–939
20. Anvari P, Mirshahi R, Sedaghat A, Falavarjani KG (2022) "Inverted snowing-cloud" sign in endogenous candida endophthalmitis. *J Ophthalmic Vis Res* 17(2):303–305 (303–305)
21. Zhuang H, Ding X, Gao F, Zhang T, Ni Y, Chang Q et al (2020) Optical coherence tomography features of retinal lesions in Chinese patients with endogenous candida endophthalmitis. *BMC Ophthalmol* 20(1):52
22. Cho M, Khanifar AA, Chan RVP (2011) Spectral-domain optical coherence tomography of endogenous fungal endophthalmitis. *Retin Cases Brief Rep* 5(2):136–140
23. Invernizzi A, Symes R, Miserocchi E, Cozzi M, Cereda M, Fogliato G et al (2018) Spectral domain optical coherence tomography findings in endogenous candida endophthalmitis and their clinical relevance. *Retina* 38(5):1011–1018
24. Breazzano MP (2020) Choroidal origin of endogenous candida endophthalmitis. *BMC Ophthalmol* 20(1):283
25. Ho DCW, Agarwal A, Lee CS, Chhablani J, Gupta V, Khatri M et al (2018) A review of the role of intravitreal corticosteroids as an adjuvant to antibiotics in infectious endophthalmitis. *Ocul Immunol Inflamm* 26(3):461–468
26. Iyer PG, Diaz JD, Liu J, Lazzarini T, Fan KC, Miller D, Flynn HW (2022) Recurrent, bilateral endogenous candida endophthalmitis with multiple focal

- chorioretinal lesions: management with pars plana vitrectomy and focal endolaser. *J Ophthalmol Inflamm Infect* 12:24
27. Gabel-Pfisterer A, Keen M, Liekfeld A Pars-Plana-Vitrektomie bei endogener Candida-Endophthalmitis. In: Jahrestagung der Retinologischen Gesellschaft, Bd. 33. <https://doi.org/10.3205/21rg46>
 28. Haseeb AA, Elhusseiny AM, Siddiqui MZ, Ahmad KT, Sallam AB (2021) Fungal endophthalmitis: a comprehensive review. *J Fungi* 7(11):996
 29. Bhullar GK, Dawkins RCH, Paul RA, Allen PJ (2020) Fungal endophthalmitis: a 20-year experience at a tertiary referral centre. *Clinical Exper Ophthalmology* 48(7):964–972
 30. Breazzano MP, Day HR, Bloch KC, Tanaka S, Cherney EF, Sternberg P et al (2019) Utility of ophthalmologic screening for patients with candida bloodstream infections. *JAMA Ophthalmol* 137(6):698–710
 31. Chen KJ, Sun MH, Chen YP, Chen YH, Wang NK, Liu L et al (2022) Endogenous fungal endophthalmitis: causative organisms, treatments, and visual outcomes. *J Fungi* 8(6):641
 32. Gan LY, Zhou HY, Min HY, Zheng L (2022) Microbial spectrum and risk factors of endogenous endophthalmitis in a tertiary center of Northern China. *Int J Ophthalmol* 15(10):1676–1682
 33. Danieleescu C, Anton N, Stanca HT, Munteanu M (2020) Endogenous endophthalmitis: a review of case series published between 2011 and 2020. *J Ophthalmol* 2020:8869590
 34. Corredores J, Hemo I, Jaouni T, Habot-Wilner Z, Kramer M, Shulman S et al (2021) Endogenous fungal endophthalmitis: risk factors, clinical course, and visual outcome in 13 patients. *Int J Ophthalmol* 14:97–105
 35. Lei B, Jiang R, Gu R, Xu G, Song F, Zhou M (2019) Endogenous fungal endophthalmitis associated with genitourinary procedures. *Ocul Immunol Inflamm* 27(5):747–755
 36. Nagasako Y, Inagaki K, Serizawa S, Hamada M, Echizen N, Takahashi O et al (2017) Risk factors associated with retinal lesions resulting from widespread systemic infection. *Ophthalmol Retina* 1(4):333–338
 37. Phongkhun K, Pothikamjorn T, Srisurapanont K, Manothummetha K, Sanguankeo A, Thongkam A et al (2023) Prevalence of ocular candidiasis and candida endophthalmitis in patients with candidemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*
 38. Priluck AZ, Huang P, Breazzano MP (2023) Outcomes and clinical features predictive of fungal endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 251:104–114
 39. Sakamoto T, Gotoh K, Hashimoto K, Tanamachi C, Watanabe H (2022) Risk factors and clinical characteristics of patients with ocular candidiasis. *J Fungi* 8(5):497
 40. Shin SU, han YY, Kim SS, Oh TH, Kim SE, Kim UJ et al (2020) Clinical characteristics and risk factors for complications of candidaemia in adults: focus on endophthalmitis, endocarditis, and osteoarticular infections. *Int J Infect Dis* 93:126–132
 41. Son HJ, Kim MJ, Lee S, Choi S, Jung KH, Jung J et al (2019) Risk factors and outcomes of patients with ocular involvement of candidemia. *PLoS ONE* 14(9):e222356
 42. Tabatabaei SA, Soleimani M, Mirshahi R, Bohrani B, Aminizade M (2020) Culture-proven endogenous endophthalmitis: microbiological and clinical survey. *Int Ophthalmol* 40(12):3521–3528
 43. Ueda T, Takesue Y, Tokimatsu I, Miyazaki T, Nakada-Motokawa N, Nagao M et al (2019) The incidence

Endogenous *Candida* endophthalmitis

Endogenous *Candida* endophthalmitis is a rare but vision-threatening disease. In most cases, endogenous endophthalmitis caused by *Candida* species has a better prognosis than endogenous endophthalmitis caused by other fungal species or bacteria but the prognosis still depends heavily on the time required for diagnosis and subsequent treatment as well as the initial visual acuity. Suggestions for treatment algorithms have already been made in the past but binding guidelines in ophthalmology only exist sporadically due to the rarity of the disease. This review discusses the current knowledge on endogenous *Candida* endophthalmitis and draws conclusions from the current study situation.

Keywords

Screening · Candidemia · Ophthalmologist guidelines · Adjuvant steroid treatment · Vitrectomy

- of endophthalmitis or macular involvement and the necessity of a routine ophthalmic examination in patients with candidemia. *PLoS ONE* 14(5):e216956
44. Uppuluri A, Zarbin MA, Budoff G, Bhagat N (2021) Risk factors for endogenous endophthalmitis in hospitalized patients with candida fungemia. *Ophthalmol Retina* 5(7):687–695
 45. Tsai CS, Lee SSJ, Chen WC, Tseng CH, Lee NY, Chen PL et al (2023) COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of candida auris infections. *J Microbiol Immunol Infect* 56(4):672–679
 46. Fekri S, Khorshidifar M, Esfahanian F, Veisi A, Nouri H, Abtahi SH (2023) Endogenous fungal endophthalmitis following COVID-19 hospitalization: evidence from a year-long observational study. *J Fr Ophthalmol*
 47. Agarwal M, Sachdeva M, Pal S, Shah H, R MK, Banker A (2021) Endogenous endophthalmitis a complication of COVID-19 pandemic: a case series. *Ocul Immunol Inflamm* 29(4):726–729
 48. Namvar E, Moallem M, Afarid M, Bolkheir A (2022) Comparison of endogenous endophthalmitis in patients with and without COVID-19 infection. *J Ophthalmol* 2022:6284569
 49. Aldejohnann AM, Martin R, Hecht J, Haller S, Rickerts V, Walther G et al (2023) Rise in candida auris cases and first nosocomial transmissions in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 120(27–28):447–478

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.