

Update: Pilzkrankungen

Infektionskrankheiten zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Lebensbedrohliche Pilzinfektionen bei schwerkranken Patienten haben in den letzten Jahren dramatisch an Bedeutung gewonnen. Ein Grund dafür ist die steigende Zahl von stark immungeschwächten Patienten, denen der Fortschritt in der Medizin ein längeres Überleben ermöglicht.

Cornelia Lass-Flörl*

Aktuelle Entwicklungen

Weltweit existiert mindestens eine Million Pilzarten; beim Menschen werden circa 150 Arten als Krankheitserreger eingestuft. Klinisch unterscheidet man zwischen primären und opportunistischen Pilzinfektionen - hervorgerufen durch echte oder obligat pathogene Pilze. Primäre Mykosen werden durch pathogene Pilze verursacht, die in Nord- und/oder Südamerika oder Afrika vorkommen wie etwa *Histoplasma capsulatum* (Histoplasmose), *Coccidioides immitis* (Kokzidiomykose) und *Sporothrix schenckii* (Sporotrichose). Diese Mykosen werden auch als außereuropäische Mykosen bezeichnet; sie infizieren in der Regel gesunde Menschen. Die Erreger gelangen über die Atemluft oder über Hautverletzungen in den menschlichen Organismus. Das natürliche Habitat ist das Erdreich von Hühnerställen, Fledermaushöhlen oder verrottenden Bäumen.

Die häufigsten importierten Histoplasmosen bei Immunkompetenz beobachtet man nach dem Besuch von Fledermaushöhlen in Endemiegebieten. Opportunistische Mykosen entstehen durch das Vorhandensein von prädisponierenden Faktoren beziehungsweise wenn das Gleichgewicht der humanen Pilzflora etwa durch Antibiotikagabe verschoben ist. Die wichtigsten opportunistischen Pilzinfektionen werden hierzulande durch *Candida* (Hefepilze)- und *Aspergillus* (Schimmelpilze)-Spezies hervorgerufen (fakultativ pathogene Pilze). Aufgrund ihrer niedrigen Virulenz entfalten diese Erreger ihr pathogenes Potential nur bei herabgesetzter Immunsituation. Bei einer aktuellen Bevölkerungszahl von 8,2 Millionen liegt die Rate an Candidämien bei 2,6/100.000 Einwohner in Österreich. Dies betrifft in zwei Drittel der Fälle Intensivpatienten und in einem Drittel Malignom- oder Transplantationspatienten. Die Dunkelziffer dürfte etwas höher liegen. Das Ereignis einer wiederkehrenden Candida-Vaginitis wird mit 2,1/100.000 Einwohner hochgerechnet.

Trotz des generell weltweiten Anstieges von Pilzinfektionen sind große regionale Unterschiede betreffend Erkrankungshäufigkeit und Pilzpathogene festzustellen. Typischerweise kämpfen Entwicklungsländer gegen Pilzinfektionen, welche mit HIV/AIDS oder unkontrolliertem Diabetes mellitus assoziiert sind; es dominieren orale und ösophageale Candidiasis, die Kryptokokkose und Pneumocystis-Pneumonien. Diese Variabilität findet ihren Ausdruck in der sogenannten lokalen Epidemiologie wieder. Diese kann von Land zu Land, von Krankenhaus zu Krankenhaus aber sogar von Abteilung zu Abteilung einer medizinischen Einrichtung variieren. Die Ursachen hierfür sind mannigfaltig und ergeben sich aus der Tatsache von unterschiedlichen Prädispositionen, Infektionsrisiken, multiplen Komorbiditäten. Sie reflektieren zum einen das nicht uniforme klinische Management und zum anderen das Vorhandensein von lokalen Umgebungsfaktoren wie Klima und Vegetation

einer Region. Die bestehende Grunderkrankung, der Grad einer Immunsuppression und der Aufenthaltsort eines Patienten (die geographische Lage) bestimmen weitgehend das Angehen von Pilzinfektionen.

Die Letalität von invasiven opportunistischen Mykosen ist prinzipiell hoch (30 bis 50 Prozent), hat aber in den letzten Jahren durch eine verbesserte Diagnostik und gezielte Therapie abgenommen. Nachdem diagnostische Schwierigkeiten die Früherkennung einer Pilzinfektion oftmals erschweren, wird die prophylaktische Gabe von Antimykotika bei Hochrisikopatienten empfohlen. Bewährt hat sich die Prophylaxe zum Beispiel mit Fluconazol oder Posaconazol bei neutropenischen Patienten nach Knochenmarktransplantation oder unter zytostatischer Therapie sowie bei Lebertransplantation. Hier konnte die Inzidenz von invasiven Mykosen von > zehn Prozent auf unter fünf Prozent gesenkt werden. Eine Folge der Prophylaxe ist allerdings die Verschiebung des Erregerspektrums durch Selektion von *Non-C. albicans* beziehungsweise von *Non-Aspergillus*. Der breite Einsatz der Candine und Azole (*Aspergillus*-wirksame Therapie) führt wahrscheinlich zum vermehrten Auftreten von invasiven Infektionen mit Mucormyzeteten; die invasive Aspergillose bei Hochrisikopatienten nimmt tendentiell ab. In Europa werden sieben bis 15 Prozent aller nosokomialen Infektionen durch Pilze - vorwiegend *Candida* - verursacht. Bei Septikämien von Intensivpatienten gehören sie zu den fünf häufigsten Erregern. Die Inzidenz von Schimmelpilzinfektionen, die den Hauptanteil der nosokomialen invasiven Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten ausmachen, liegt bei 2,36 Fällen/100.000 Personen. Exakte Angaben für Österreich sind schwierig, da es keine flächendeckenden Angaben gibt.

Weltweit hat sowohl die Anzahl als auch Heterogenität von Risikopatienten und Pilzarten zugenommen. Epidemiologisch beschäftigt derzeit das vermehrte Auftreten von Infektionen mit *Candida auris*, azol-resistenten *Aspergillen*, *non-Aspergillus fumigatus* wie *Fusarium*-Spezies und Influenza-assoziierte *Aspergillose*. Die seit Mitte der 1990-iger Jahre auftretenden Azol-resistenten *Aspergillen* scheinen allerdings in Österreich eine untergeordnete Rolle zu spielen; zumindest findet man derartige Isolate im Rahmen der österreichweiten Surveillance nicht. Das Auftreten von Echinocandin-resistenten *Candida*-Spezies zeigt mit einer Rate von 0,7 ebenso keine drastische Entwicklung. Im Jahre 2018 konnte in Kärnten ein erster Fall von *C. auris* (Ohrabstrich) identifiziert werden, ein nachfolgender Ausbruch blieb allerdings aus. Die neu auftretenden Pilzarten (emerging pathogens) zeigen zahlreiche unterschiedliche Resistenzmuster auf, es handelt sich hier um primäre (natürliche) Resistenzen. Dieser epidemiologische Trend basiert auf zwei wesentlichen Faktoren, nämlich einer verbesserten mikrobiologischen Diagnostik und einer Antimykotika-induzierten Selektion. Die Verfügbarkeit von »

» sehr guten Candida- und Aspergillus-wirksamen Medikamenten fördert das Auftreten von anderen Pilzarten. Bei Letzteren können Pilzinfektionen dann als persistierende oder refraktäre Mykosen, als Relapse oder Durchbruchsmykosen auftreten. Die Wahl der zielgerichteten Therapie erfordert eine korrekte Artbestimmung mit Resistenz-Testung.

Krankheitsbilder und Symptome

Die klinischen Symptome von Pilzinfektionen sind unspezifisch und unterscheiden sich vielfach nicht von bakteriellen Infektionen. Abhängig von der Grunderkrankung des Patienten und den zugrundeliegenden Manifestationen dominieren Fieber über 38,5°C oder Hypothermie unter 36°C, Nicht-Ansprechen auf Antibiotika, eventuell septischer Schock, Multiorganversagen und Gerinnungsstörungen. Entscheidend für die Prognose ist eine frühzeitige Therapie. Bei Candidämie hat eine adäquate

Therapie innerhalb von zwölf Stunden die beste Prognose. Verzögerungen von 24 bis 48 Stunden können die Letalität verdreifachen. Kommensale wie *Candida albicans* besiedeln vor allem den Nährstoff-reichen Verdauungstrakt des Menschen, ohne dabei ins Gewebe einzudringen. Kommt es zu einer Schwächung der menschlichen Immunabwehr auf Grund von schwerwiegenden Erkrankungen oder medikamentös durch die Gabe von Steroiden, kann der Pilz zum Krankheitserreger werden und ins Gewebe eindringen. Tab. 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Erreger, Risikofaktoren und Übertragungsmechanismen.

Candida albicans, non C. albicans & Candida auris

Candida albicans ist der häufigste Erreger von invasiven Mykosen und Candidämien (>90 Prozent). Eintrittspforten sind vorwiegend intravasale Katheter oder der Gastrointestinaltrakt. *Candida glabrata* ist der zweithäufigste Erreger, kolonisiert bevorzugt Harnwege und Darm und verursacht Infektionen bei Patienten mit viszeral-

Tab. 1: Die wichtigsten Pilze im Überblick: Übertragung und Epidemiologie

	Hefen		Schimmel			Kommentare
Pathogen	C. albicans C. glabrata C. parapsilosis Candida spezies	Cryptococcus neoformans	A. fumigatus A. terreus A. flavus Aspergillus spezies	Mucorales (Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Absidia spezies)	Scedosporium spezies* Fusarium spezies**	
Natürl. Habitat	Boden, Obst, Pflanzen Gastrointestinaltrakt Haut (Mikroflora)	Taubenkot Erdreich Staub Gräser		Luft Erde Bioabfall Bauarbeiten		** Vorkommen in wärmeren Gebieten
Übertragung	Endogene Infektion	Inhalation		Inhalation Inokulation (Wunde) Beinahe-Ertrinkungsunfälle (Scedosporien)*		* ZNS Befall * Kolonisation bei CF Patienten
Organ	Candidämie (Blutstrominfektion)	Meningitis Pneumonie	Pneumonie	Rhino-orbito-zerebragastrointestinal-kutan; Pneumonie	Pneumonie Blutstrominfektion** (Kutane Formen)	Fusarium kann in Blut nachgewiesen werden
Verlauf	lokal → disseminiert		lokal → disseminiert			
Risikofaktoren	Hämatologische Neoplasie	T Zell Defekte (HIV)	Stammzelltransplantation			
	Abdominalchirurgie		Organtransplantation			
	ICU	Steroidtherapie	Akute myeloische Leukämie	Diabetes mellitus	Akute myeloische Leukämie	
	Dialysepflicht		Akute myeloische Leukämie	Neutropenie	Akute myeloische Leukämie	
	ZVK und parenterale Ernährung		COPD	Aspergillus-wirksame Therapie***	Chronische Immunsuppression	***Klassische Durchbruchinfektion unter zB Voriconazol oder Caspofungin
	Steroidtherapie		Influenzapneumonie	Einsatz von Deferoxamin	Verletzung bei Gartenarbeiten	
	Antibiotika		Multiple Kolonisation			
	Multiple Besiedelung		Erhöhte exogene Exposition (Bauarbeiten)			
	Genetische Disposition für Toll-Like Rezeptoren		Chronische Granulomatose	Chronische metabolische Azidose	HIV / AIDS	
TH17-Defekte und Dektin- 1 Signalwege		Genetische Disposition für Toll-Like Rezeptoren		Steroide		

CF = cystische Fibrose; ZNS = zentrales Nervensystem

Quelle: Lass-Flörl C.

chirurgischen Eingriffen. *Candida parapsilosis* wird häufiger bei pädiatrischen Intensivpatienten nachgewiesen. Diese Spezies neigt zur Biofilm-Produktion an Kathetern; eine exogene Übertragung durch mangelhafte Händehygiene wird diskutiert. *Candida tropicalis* gilt als virulenter Vertreter bei hämatologischen Patienten und geht mit einer höheren Letalität (60 Prozent) einher. *Candida krusei* wird etwas seltener isoliert und wenn, dann bevorzugt bei hämatologisch-onkologischen Patienten mit Neutropenie. *Candida auris* wurde erstmals 2009 in Asien bei einer Otomykose nachgewiesen. Seitdem breitet sich *Candida auris* weltweit aus. Zuletzt wurden in den USA, Großbritannien und Indien zahlreiche Erkrankungen und schwer beherrschbare Ausbrüche erfasst. In Österreich wurde bislang ein Isolat detektiert; der Patient brachte diesen Erreger vermutlich aus dem Ausland mit. Dieser Hefepilz ist gegen viele Antimykotika resistent; er kann zu Harnwegs- und Wundinfektionen sowie Sepsis führen. *Candida auris* hat eine starke Tendenz, an Oberflächen zu haften und Patienten zu kolonisieren.

Cryptococcus neoformans

Kryptokokken sind Hefepilze, die in Erde, Staub sowie vor allem in Vogelkot von Tauben vorkommen. In Europa erworbene Kryptokokkosen werden meist durch die Hefe *Cryptococcus neoformans* verursacht; die Erkrankung kommt vor allem bei Abwehrschwäche vor. Mit einer Mortalitätsrate von 25 Prozent tritt *Cryptococcus gattii* auf; diese Vertreter sind hochvirulent und befallen Gesunde. Die Infektion erfolgt durch Inhalation der Hitze- und Austrocknungs-resistenten Erreger. Wichtigster Manifestationsort neben der Lunge ist nach hämatogener Streuung das ZNS. Die Kryptokokkose erfolgt durch Inhalation von Pilzsporen; in der Lunge entstehen oftmals nur diskrete Läsionen. Gefährdet sind Patienten mit T-Zell-Defekten (HIV mit geringen CD4-Zahlen z.B. <100/µl, Cortisontherapie, Organtransplantation). Bei Generalisierung kommt es häufig zur Dissemination in die Meningen (90 Prozent); es kann aber auch zur Absiedelung in andere Organe wie Haut, Lymphknoten und Prostata kommen. Die Kryptokokken-Meningitis verläuft subakut über Wochen. Die Patienten klagen oft über Kopfschmerzen, Persönlichkeitsveränderung, Schwindelgefühl, Fieber, Lichtscheue und Benommenheit.

Schimmelpilze

Saprotrophe Pilze besiedeln Lebensräume wie Boden, Holz, abgestorbene Pflanzenteile, Lebensmittel usw. und gehören damit zur natürlichen Umgebung des Menschen. Über Luft-getragene Sporen oder über Verletzungen gelangen sie zufällig in den menschlichen Organismus. Infektionen durch diese Pilzgruppe betreffen überwiegend Menschen mit stark eingeschränktem Immunsystem. Wichtige Vertreter opportunistischer Pathogene finden sich in den Gattungen *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucormyces* (*Rhizopus*, *Lichtheimia* und *Mucor* Spezies) sowie *Scedosporium* (*Lomentospora prolificans*).

Aspergillus-Spezies

Die wichtigste Spezies unter den Aspergillen ist *Aspergillus fumigatus*, der ungefähr 90 Prozent aller Infektionen verursacht.

In Abhängigkeit von der örtlichen Epidemiologie können auch *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* und *Aspergillus terreus* auftreten. Eine Infektion erfolgt gewöhnlich durch das Inhalieren der Konidien (Fruchtkörper), die wegen ihrer geringen Größe von zwei bis drei µm bis zu den Bronchiolen vordringen. *Aspergillus*-Infektionen bei nicht-immunsupprimierten Patienten sind selten und treten nur als lokale Infektionen (*Otitis externa*, *Sinusitis*), bei vorgeschädigter Lunge als Aspergillom oder als allergisch-bronchopulmonale Aspergillose auf. Die invasive Aspergillose manifestiert sich zumeist pulmonal; in Abhängigkeit der Immunitätslage sind Disseminationen möglich. Die Klinik der pulmonalen Aspergillose ist unspezifisch und geht mit Fieber (meist vor Auftreten von pulmonalen Infiltraten), Husten, Hämoptoe, bei Pleurabeteiligung thorakale Schmerzen oder Pleurareiben einher.

Mucormyzenen, Fusarien, Scedosporien

In den letzten Jahren kam es zu vermehrtem Auftreten von Infektion mit Mucormyzenen bei immunsupprimierten Patienten. Die Genera der Mucorales (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces* und *Saksenaea*) verursachen angioinvasive Infektionen und präsentieren sich klinisch als rhino-orbito-zerebrale, pulmonale, disseminierte, kutane oder gastrointestinale Infektionen. Die Mortalität kann abhängig von der Grundkrankheit des Patienten nahezu 100 Prozent betragen. Gefährdet für Mucormykosen sind Patienten, die immunsupprimiert sind, an Diabetes mellitus leiden, Steroide einnehmen oder wegen Eisenüberladung mit Deferroamin behandelt werden. Bei Immunkompetenten ist eine Mucormykose sehr selten und tritt dann meistens nach Trauma auf. Diese Fadenpilze sind ubiquitär verbreitet; die Infektion erfolgt über aerogene Aufnahme oder über traumatische Inokulation. Invasive Infektionen treten gehäuft als Durchbruchinfektionen unter einer Therapie mit *Aspergillus*-wirksamen Medikamenten (*Voriconazol*, *Caspofungin*) auf. Infektionen zeigen sich aber auch unter einer Therapie mit *Posaconazol* oder *Isavuconazol*, *Breitbandazole* mit Aktivität gegenüber Mucormyzenen. Die Ursache hierfür ist bislang unklar; es kann sich um eine bestehende Resistenz beziehungsweise um fehlende effektive Wirkspiegel handeln.

Fusarium- und *Scedosporium*-Spezies sind Schimmelpilze, die in der Umwelt vorkommen und auch Infektionen bei Immunsuppression auslösen können. Eintrittspforten sind Nasennebenhöhlen, Lunge oder Verletzungen von Haut- oder Schleimhäuten. Infektionen haben eine hohe Letalität zur Folge, da die Diagnose oft zu spät erfolgt und die Erreger schwer therapierbar sind. *Fusarium* sind angiotrop und angioinvasiv und verursachen daher Infarkte mit Gewebenekrosen. Mehr als 50 *Fusarium*-Spezies sind bekannt, aber nur ein paar wenige haben eine medizinische Bedeutung.

Lebensbedrohliche invasive Schimmelpilzinfektionen betreffen vorwiegend hämatologische, akut neutropenische oder chronisch »

- » immunsupprimierte Patienten. Die wichtigsten Vertreter der Scedosporien sind *S. apiospermum* und *Lomentospora prolificans*.

Eine Pilzkeratitis, die durch Schimmelpilze der Gattung *Fusarium* verursacht wird, ist eine besonders schwerwiegende Form der Hornhautentzündung, die schwer zu behandeln ist. In letzter Zeit berichten europäische Referenz-Zentralen über einen Anstieg solcher *Fusarium*-Keratiden. Betroffen waren Patienten ohne zugrundeliegende systemische Grunderkrankungen; vielmehr korrelierte eine Infektion des Auges mit dem Tragen von weichen Kontaktlinsen.

Pneumocystis jirovecii

Einzellige Pilze dieser Gattung sind opportunistische, extrazelluläre Pathogene mit ausgeprägter Wirtsspezifität für Menschen und bestimmte Säugetiere. Bisher konnte kein natürliches Reservoir gefunden werden. 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. Die Dissemination kann in Leber, Milz, Lymphknoten oder Knochenmark erfolgen. Ohne Therapie endet die Erkrankung tödlich; die pilzliche Zellwand enthält kein Ergosterol, weshalb Antimykotika wie Polyene oder Azole keine Wirkung haben. Die einzelligen Erreger kommen ubiquitär vor; die Übertragung erfolgt dabei aerogen von Mensch zu Mensch. Eine *Pneumocystis*-Infektion ist gekennzeichnet durch trockenen Husten, Atemnot und Fieber oder subfebrile Temperaturen. Sie kann akut verlaufen; bei AIDS auch langsam progredient über Wochen.

Diagnostik und Differentialdiagnose

Die Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen stützt sich in der Regel auf klinische, mikrobiologische, radiologische, laborchemische und eventuell histologische Untersuchungen. Die Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen ist schwierig; besonders die Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion ist nicht immer eindeutig möglich. Kulturelle mikrobiologische Ergebnisse liegen frühestens nach zwei bis vier Tagen vor und histologische Untersuchungen erfordern invasive Maßnahmen.

Der kulturelle Nachweis von Spross-Pilzen aus primär sterilen Materialien (zum Beispiel Liquor, Blutkultur, Pleurapunktat, Aszites) ist mit großer Wahrscheinlichkeit Ausdruck einer Infektion. Die Sensitivität zum Nachweis von *Candida* in Blutkulturen bei systemischen Infektionen liegt bei 50 bis 60 Prozent.

Eine Besiedelung des Bronchialsekrets mit *Candida* tritt bei Patienten, die beatmet werden, 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 105 KBE/ml) in der BAL von beatmeten Traumatpatienten ohne antimykotische Therapie keine erhöhte Candidämie-Inzidenz- oder Letalitäts-

rate. Bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation sowie bei septischen Komplikationen nach abdominalchirurgischen Eingriffen besteht jedoch die Gefahr einer sekundären Pneumonie nach hämatogener Streuung.

Die Anzucht von Sprosspilzen aus Dauerkathetern (Blasenkathe- ter, Drainagen) hat nur eine geringe diagnostische Relevanz; die Kolonisation des Materials ist wahrscheinlich. 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 Prozent der nosokomialen Harnwegsinfektionen bei Intensivpatienten werden durch *Candida* verursacht. Aber nur acht Prozent der Patienten mit Candidurie entwickeln in der Folge eine Candidämie mit denselben Erregern. Bei Vorliegen einer Candidurie sollte der Blasenkatheter gewechselt werden. Die Anforderung eines Pilznachweises im Stuhl ist diagnostisch unsinnig.

Pilz-serologische Untersuchungen (Antigen-Test) unterstützen die klassische Diagnostik (Kultur und Mikroskopie) und stellen sogenannte „add-on Tests“ dar. Der Nachweis von Antikörpern gegen Pilze wird für die Akut-Diagnostik nicht empfohlen.

Candida-Antigen-Nachweise, die Erregerbestandteile in Blut oder Körperflüssigkeiten nachweisen, können zum Screening verwendet werden. Antigen-Tests eignen sich vorwiegend für den Ausschluss einer Mykose. Kommerzielle Tests basieren auf dem Nachweis von Mannan oder 1-3 β -D-Glucan und weisen unterschiedliche Sensitivität und Spezifität auf. Falsch positive wie auch falsch negative Testergebnisse kommen vor.

1,3 β -D-Glucan kann bei invasiven Infektionen durch *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* im Serum nachgewiesen werden und ist nicht spezifisch für *Candida*-Infektionen. Kryptokokken und *Mucormyzet*en werden nicht erfasst. Sensitivität und Spezifität werden für *Candida*-Infektionen mit 70 Prozent beziehungsweise 87 Prozent angegeben. Ein Problem sind falsch positive Reaktionen, die bei Patienten mit Hämodialyse, Leberzirrhose oder nach abdominalchirurgischen Eingriffen auftreten können.

Kryptokokken können mittels Antigentest in Liquor oder Serum gut nachgewiesen werden. Der Test hat eine hohe Sensitivität und Spezifität (99 Prozent) und kann auch zur Therapiekontrolle angewendet werden. Ein negatives Ergebnis im Liquor schließt eine Kryptokokkenmeningitis weitgehend aus; ein positives Ergebnis macht eine Infektion sehr wahrscheinlich.

Der Galaktomannan-Antigentest weist ein zirkulierendes *Aspergillus*-spezifisches Zellwand-Polysaccharid nach. Zur Steigerung der Sensitivität wird eine wiederholte Durchführung empfohlen - allerdings nur bei Patienten, die keine antimykotische Prophylaxe erhalten. In Abhängigkeit der zugrundeliegenden Patientenpopulation zeigt der Test eine Sensitivität und Spezifität von 85 Prozent und 95 Prozent. Falsch positive Reaktionen sind bei gleichzeitiger

Antibiotikatherapie mit Penicillinen (durch Kontamination dieser Antibiotika mit Galaktomannan) oder bei allogener Stammzelltransplantation durch Resorption von Galaktomannan aus dem Darm bei Mukositis möglich. Neben dem Nachweis im Serum wird der Test auch zum Nachweis in BAL, Liquor und Punktaten verwendet. Besonders der Nachweis in BAL scheint frühzeitig auf eine pulmonale Aspergillose hinzuweisen.

Routinemäßige Pilz-serologische Überwachungsuntersuchungen sind außer bei Patienten mit schweren Immundefekten nicht zu empfehlen; individuelle Ausnahmen (zum Beispiel nach Organtransplantationen) sind möglich. Bei komplexen Fragestellungen sollte immer Kontakt mit einem mikrobiologischen Labor aufgenommen werden.

Die Diagnose von selteneren Schimmelpilzinfektionen (Mucormyeten, Fusarium- und Scedosporium-Spezies) ist nur durch eine genaue Spezies-Diagnose mittels kulturellem Erregernachweis möglich.

Speziesbestimmung und Resistenztestung

Die Wahl eines Antimykotikums ist von der Pilz-Gattung/-Spezies abhängig; daher sollte von allen klinisch bedeutsamen Candida-Isolaten möglichst rasch eine Spezies-Identifizierung und Resis-

tenzprüfung durchgeführt werden. Einen Überblick über die wichtigsten Resistenzmuster gibt Abb. 1. Bei Isolation von Schimmelpilzen aus klinisch relevantem Material (zum Beispiel Lungenbiopsie oder BAL) muss die Pilzgattung bestimmt werden. Die großflächige Bedeutung der Resistenztestung für Schimmel ist bislang ungeklärt.

Molekularbiologische Methoden

Durch die Anwendung von molekularen Verfahren ist künftig eine Beschleunigung der Diagnostik von Pilzinfektionen zu erwarten; validierte Verfahren stehen noch aus.

Therapie von Candida-Infektionen

Für die Wahl eines geeigneten Antimykotikums ist die nachgewiesene Erregerspezies, der Schweregrad der Erkrankung, das individuelle Risiko des Patienten, seine Organfunktionen, Vorbehandlungen mit Antimykotika sowie die lokale Resistenz-Situation von Bedeutung. Für die Therapie von invasiven Mykosen geben die Leitlinien der European Society of Clinical Microbiology (ESCMID) oder Infectious Diseases Society of America (IDSA) entsprechende Empfehlungen (Abb. 2). Für die Therapie stehen im Wesentlichen drei Substanzklassen zur Verfügung: Polyene (konventionelles Amphotericin B und Lipidpräparationen), Azole (Fluconazol, Vorico- »

Abb. 1: Die wichtigsten Resistenzphänotypen im Überblick

	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Isavuconazol	Polyene	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin	Kommentar
<i>Candida</i>										* keine Zulassung für Therapie von Candida-Infektionen
• <i>albicans</i>	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ*	Ⓢ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	
• <i>glabrata</i>	Ⓢ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ*	Ⓢ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	** Wirksamkeitsbestimmung durch Testung und Speziesbestimmung
• <i>krusei</i>	Ⓢ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ*	Ⓢ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	
• <i>parapsilosis</i>	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ*	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	*** zur Gruppe der Mucorales gehören <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Rhizomucor</i> und <i>Absidia</i> Spezies
• andere Spezies				Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ**				
<i>Aspergillus</i>										**** <i>S. apiospermum</i> und <i>Lomentospora prolificans</i> . Gehören zu den Phäohyphomykosen. <i>L. prolificans</i> ist häufig multiresistent
• <i>fumigatus</i>		Ⓢ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓢ				
• <i>flavus</i>		Ⓢ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓢ				
• <i>terreus</i>		Ⓢ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓢ				
• andere Spezies				Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ**				
Mucorales***		Ⓢ	Ⓢ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓢ				
<i>Fusarium</i> spezies		Ⓢ	Ⓡ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓡ	Ⓢ	Ⓢ	Ⓢ	
<i>Scedosporium</i> Spezies****			Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ				
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Ⓢ		Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ				

Quelle: Lass-Flörl C.

» nazol, Posaconazol, Itraconazol, Isavuconazol) und Echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin, Micafungin). Da eine verspätete Diagnose mit einer hohen Sterblichkeit einhergeht, sollte die Therapie einer invasiven Mykose bereits vor dem gesicherten Nachweis empirisch (prä-emptiv) begonnen werden. Die exakte Bestimmung der zugrundeliegenden Erreger ist zunehmend von großer klinischer Bedeutung, da die einzelnen Pilzgattungen und Pilzarten unterschiedliche in vivo- und in vitro-Empfindlichkeiten gegenüber den Antimykotika aufweisen. Abb. 3 gibt einen Überblick über die Substanzen und deren Indikationen.

Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten

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 ein Echinocandin oder Amphotericin B bevorzugt werden. Bei ZNS-Beteiligung sollte Voriconazol oder eine Kombination mit Voriconazol bevorzugt werden. Bei Therapieversagen und Vorbehandlung mit Azolen wird ein Echinocandin oder Amphotericin B empfohlen; bei Vorbehandlung mit einem Echinocandin Amphotericin B.

Candidämie bei neutropenischen Patienten

Bei den meisten Patienten ist ein Echinocandin oder Lipid-formuliertes Amphotericin B zu bevorzugen. Bei Infektion mit *C. glabrata* sind Echinocandine gut wirksam; bei *C. krusei* Echinocandine oder Lipid-formuliertes 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 und, dem Verschwinden der Symptome noch mindestens 14 Tage fortgeführt werden.

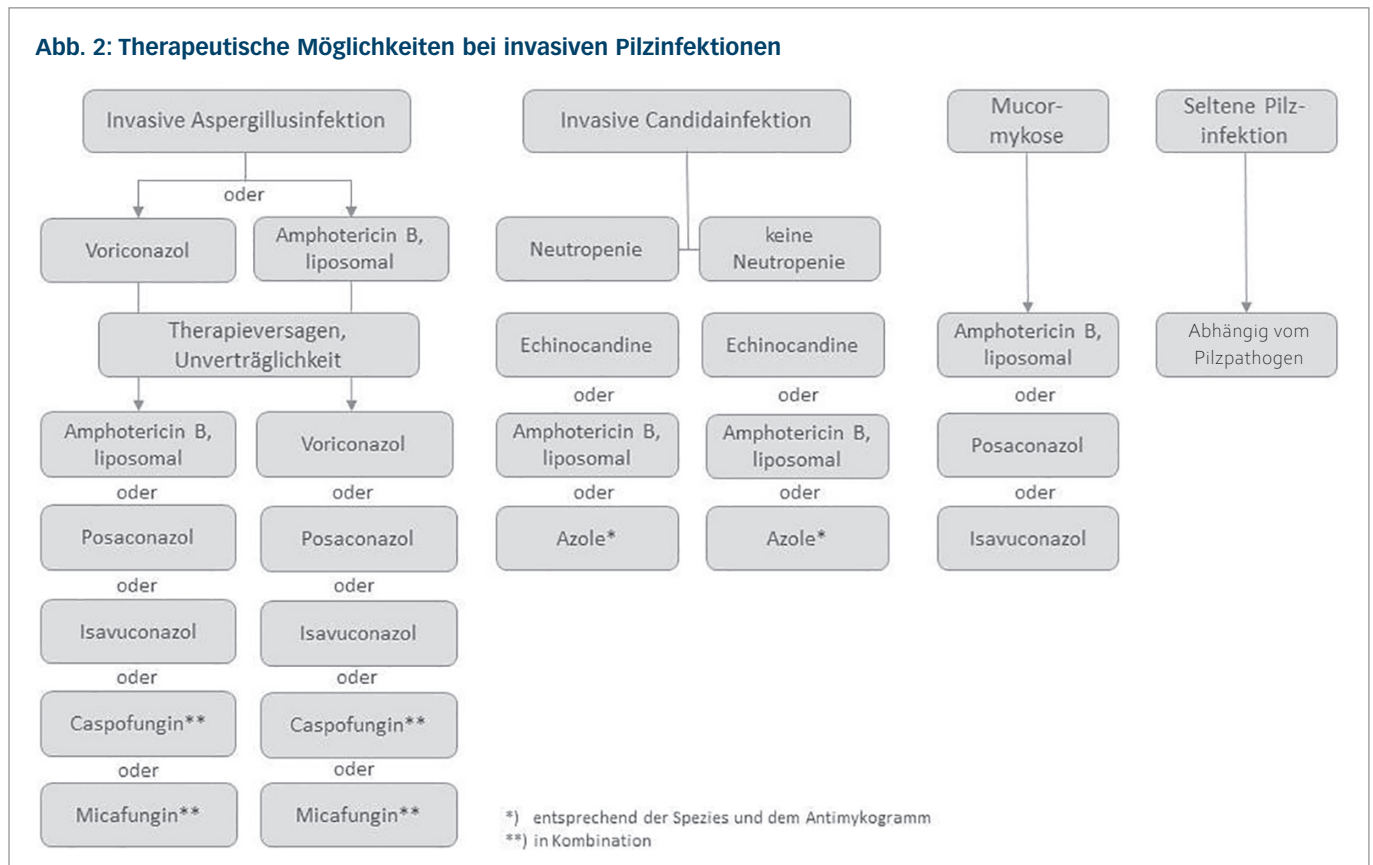
Cryptokokken-Infektionen

Zur Initialtherapie wird liposomales Amphotericin B plus 5-Fluocytosin oder Fluconazol empfohlen, zur anschließenden Erhaltungstherapie beziehungsweise Rezidivprophylaxe bei anhaltendem Immundefekt Fluconazol.

Aspergillus-Infektionen

Für die Primärtherapie der invasiven pulmonalen Aspergillose wird Voriconazol, Isavuconazol oder liposomales Amphotericin B empfohlen. Für die Zweitlinien (Salvage)-Therapie existieren Caspofungin, Micafungin oder Posaconazol. Bei ZNS-Aspergillose sollte vorzugsweise Voriconazol wegen seiner guten Pene-

Abb. 2: Therapeutische Möglichkeiten bei invasiven Pilzinfektionen



Quelle: Lass-Flörl C.

tration ins ZNS zumindest als Kombinationspartner eingesetzt werden. In Einzelfällen oder bei Therapieversagen sind Kombinationen möglich, zum Beispiel Voriconazol plus Caspofungin oder liposomales Amphotericin B.

Seltene Schimmelpilz-Infektionen

Die Therapie von Mucormyketen-Infektionen wird durch die Resistenz dieser Erreger gegen die meisten Antimykotika erschwert. Wirksam sind nur Posaconazol oder liposomales Amphotericin B. Die Infektionen mit Fusarium- und Scedosporium-Spezies 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; die beste Wirksamkeit zeigen Voriconazol und Posaconazol. Für einen Therapieerfolg sind neben der antimykotischen Therapie die Rekonstitution des Immunsystems und eine eventuelle chirurgische Herdsanierung wichtig.

Pneumocystis-Pneumonie

Als Therapie wird Trimethoprim/Sulfamethoxazol intravenös hochdosiert (20/100 mg/kg KG) verabreicht. Initial kann ein Steroid durch Verminderung der Entzündungsreaktion die Symptomatik verbessern. Alternativen gelten Pentamidin i.v.; Trimethoprim plus Dapson; Atovaquon oder Clindamycin plus Primaquin; Primaquin plus Dapson. Bei hämatologischen Patienten, nach Or-

gantransplantation oder bei HIV mit CD4-Zellen <200/µl wird eine Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (tgl. 80/400 mg oder 160/800 mg dreimal/Woche) oder die Inhalation von Pentacarin empfohlen.

Antifungale Medikamente; Übersicht

Fluconazol ist für die Prävention und Behandlung von Candidose wirkungsvoll. Aber seine fehlende Wirkung gegen Schimmel und die zunehmende Resistenz gegenüber Candida-Spezies limitieren den Einsatz.

Voriconazol, Isavuconazol und Posaconazol haben ein erweitertes Wirkspektrum und umfassen die wichtigsten Candida-, Aspergillus-, Fusarium-Arten, Kryptokokken, dimorphe Pilze sowie Mucormyketen. Nachdem Azole in der Leber metabolisiert werden, muss man auf Interaktionen mit anderen Medikamenten achten.

Itraconazol ist ab sofort mit neuer verbesserter Resorbierbarkeit auf dem Markt erhältlich und zeigt in der Therapie und Prophylaxe bei invasiver Aspergillose gute Erfolge. Das Azol ist in ein Polymer eingebettet; diese als SUBA (super bioavailability)-Technologie eingeführte Methode steigert die Löslichkeit, Bioverfügbarkeit und Resorption des Antimykotikums. Das Medikament wird in Österreich unter dem Namen Myratis® erhältlich sein. »

Abb. 3: Therapeutische Möglichkeiten bei invasiven Pilzinfektionen (EU-Zulassungen, Stand 2019)

Interventionen	Substanzklassen und Substanzen										
	Polyene		Azole					Candine			Fluocytosin
	Ampho B ¹	L-Ampho ²	Isavuconazol	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Posaconazol	Caspofungin	Anidulafungin	Micafungin	Fluocytosin ³
Ampho B Deoxycholat [®]	Ambisome [®]	Cresemba [®]	Diflucan [®]	Vfend [®]	Sporanox [®] SUBA ⁵	Noxafil [®]	Cancidas [®]	Ecalta [®]	Mycamine [®]	Ancotil [®]	
Prophylaxe											
• Candidose	-	-		+	+ ⁴	-	+	-	-	+	-
• Aspergillose	-	-	+	-	+ ⁴	-	+	-	-	-	-
Empirische Therapie	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
First Line											
• Candidose Neutropenie	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+
• Candidose Nicht-Neutropenie	+	+*	-	+	+	+	-	+	+	+**	+
• Aspergillose	+	+*	+*	-	+	+	+*	-	-	-	-
• Andere invasive Mykosen	+ schwere Organmykosen	+ Kryptokokken, Mucormykose	+* Mukormykosen	-	+ Fusariose Scedosporiose	+ Dermatomykosen	+* Fusariose Chromoblastomykose Kokzidiodomykose				+ Kryptokokken
Second und/oder Salvage-Therapie**	+	+		+ Dermatomykose	-	+ IA	+ IA, Fusariose	+ IA	-	+ Candida Nicht-Neutropenie	+ Candida Nicht-Neutropenie

¹ Konventionelles Amphotericin B, ² Liposomales Amphotericin, ³ Nur in Kombination, ⁴ Prophylaxe bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, ⁵ SUBA Technologie
* Inkludiert die Zulassung bei Unverträglichkeiten gegenüber der Standardmedikation, ** oropharyngeale Candidose

Quelle: Lass-Flörl C.

» Echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin und Micafungin) haben eine gute Wirksamkeit gegen Candida-Spezies und teilweise Aspergillen. Echinocandine sind generell gut verträglich; unerwünschte Wirkungen können Blutdruckabfall und Hitzegefühl infolge von Histamin-Ausschüttung bei zu schneller Infusion sein. Zwischen Micafungin und Caspofungin gibt es keinen Unterschied im therapeutischen Outcome von invasiven Candida-Infektionen.

Amphotericin B wird aufgrund der weniger guten Verträglichkeit nur noch selten eingesetzt. Die Nephrotoxizität ist bei Lipid-assoziierten Darreichungsformen von Amphotericin B deutlich vermindert. Alle Amphotericin B-Verbindungen haben ein sehr breites Spektrum und wirken gegen die wichtigsten Hefen, Schimmel und andere Pilze.

Fallgruben

Wegen der Schwierigkeiten bei der Diagnostik lassen sich lebensbedrohliche Pilzinfektionen nicht immer sicher diagnostizieren. Abb. 4 zeigt mögliche Faktoren eines Therapieversagens auf. Es ist sinnvoll, bei Risikopatienten nicht nur bei nachgewiesener Infektion, sondern bereits bei dringendem Verdacht auf eine Infektion mit einer Therapie zu beginnen.

Für die Initialtherapie bei klinisch stabilen Patienten ohne Organ-dysfunktion oder Vorbehandlung mit Azolen kann Fluconazol in

geeigneter Dosierung verwendet werden. Bei kritisch kranken Patienten beziehungsweise 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 Peritoneal-Abstrichen muss im Einzelfall geklärt werden, ob eine antimykotische Therapie erforderlich ist. Da es sich beim Nachweis von Candida in Bronchialsekret von nicht-neutropenischen Patienten in den meisten Fällen um Kolonisationen handelt, ist meist keine systemische Therapie erforderlich. In Abb. 5 werden die Möglichkeiten der Therapieanpassung bei Nicht-Ansprechen erläutert.

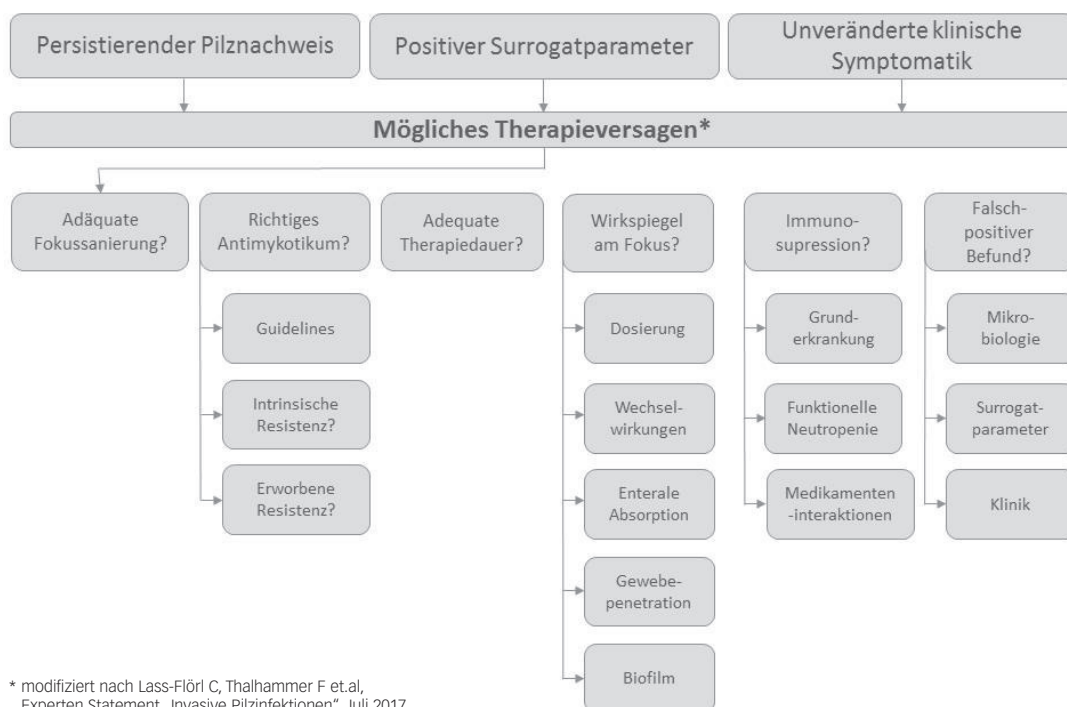
Kombinationstherapien

Kombinationen von Amphotericin B mit 5-Flucytosin zeigen einen synergistischen Effekt zum Beispiel bei der Therapie von Kryptokokken-Infektionen. Kombinationstherapien bei Aspergillus-Infektionen haben in Studien keine Vorteile bezüglich der Letalität gegenüber Monotherapien gezeigt.

Zusammenfassung

Infektionskrankheiten durch Viren und Bakterien zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit; dass auch von Pilzinfektionen eine teils lebensbedrohliche Gefahr ausgehen kann, wird

Abb. 4: Mögliche zugrundeliegende Faktoren eines Therapieversagens



häufig unterschätzt. Risikopatienten sind hämatologisch/onkologische Patienten mit Neutropenie beziehungsweise chronisch Kranke. Die Letalität von invasiven Mykosen ist hoch und kann nur durch frühzeitige adäquate Therapie gesenkt werden. Diagnostische Schwierigkeiten erschweren jedoch oft die Früherkennung dieser Infektionen.

Zur Therapie stehen neben Azolen und dem liposomalem Amphotericin B gut verträgliche Echinocandine zur Verfügung.

Derzeit sind Infektionen mit resistenten und exotischen Pilzvertretern auf dem Vormarsch. Hierbei handelt es sich zumeist um schwierige Durchbruchinfektionen beziehungsweise Infektionen mit sogenannten emerging pathogens wie etwa *Candida auris*.

Die wichtigsten Fakten sind:

- Das Fortschreiten einer Grunderkrankung und die mangelnde Erholung aus einer Phase der Immunschwäche begünstigen das Ausbleiben des Behandlungserfolges.
- Mangelnde Fokus-Sanierung und die Ausbildung von Biofilmen machen eine effektive Behandlung von *Candida*-Infektionen schwierig, auch wenn mikrobiologische Testungen einen therapeutischen Effekt vorhersagen.
- Intrinsische Resistenzen wie bei *C. krusei*, *C. glabrata* oder *A. terreus* sollten bekannt sein und beim Therapiekonzept beachtet werden.

- Echinocandine besitzen keine gute Wirksamkeit in tiefen Kompartimenten und sind deshalb zum Beispiel bei Augeninfektionen oder Meningitis nicht indiziert.
- Der Einsatz einer chirurgischen Intervention ist im Rahmen des Infektionsmanagements abzuklären. ☉

Literatur bei der Verfasserin

***) Univ. Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl**

Medizinische Universität Innsbruck; Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie; Schöpfstraße 41, 6020 Innsbruck; Tel.: 0512/9003-70703; E-Mail: cornelia.lass-flörl@i-med.ac.at

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Florian Thalhammer; Medizinische Universität Wien/Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin

Univ. Prof. Dr. Robert Krause; Medizinische Universität Graz/Sektion Infektiologie und Tropenmedizin

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Sektion für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

Abb. 5: Therapeutisches Management bei Therapieversagen

