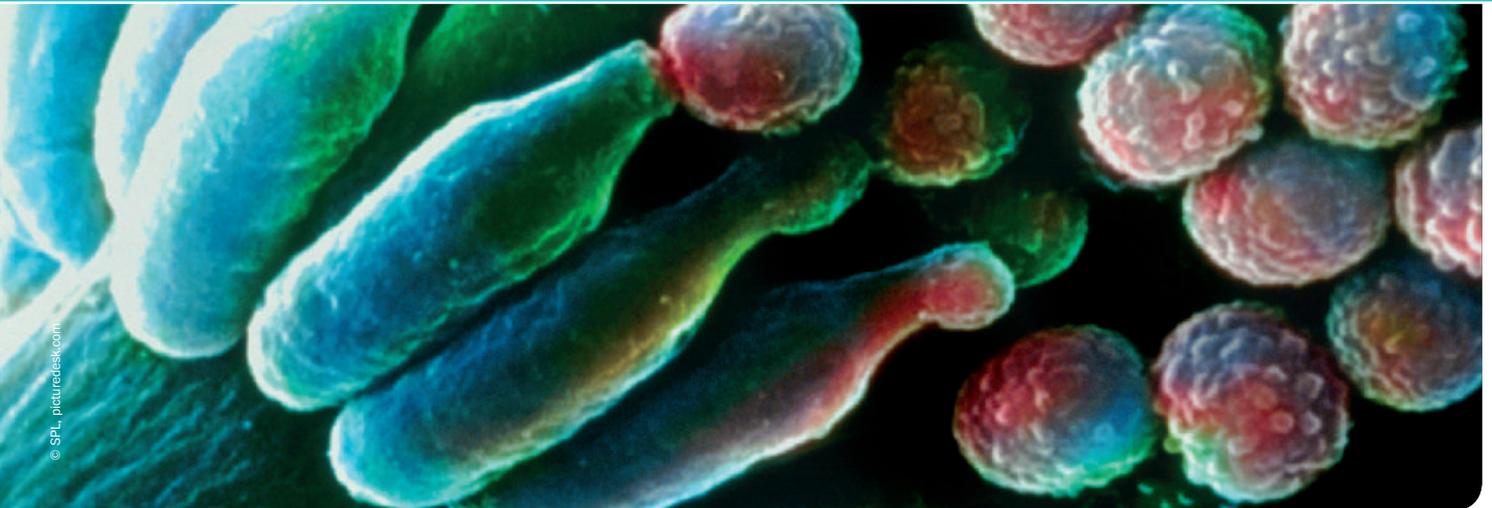


# Pilzkrankungen: Diagnose



Von der weltweit existierenden eine Million Pilzarten werden rund 150 Arten als primäre Krankheitserreger für den Menschen eingestuft. Entscheidend für die Prognose ist eine frühzeitige Therapie; Verzögerungen können - etwa bei Candidämie - die Letalität verdreifachen.

## Von Cornelia Lass-Flörl\*

### Aktuelle Entwicklungen

Infektionskrankheiten zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit; lebensbedrohliche Pilzinfektionen bei schwerkranken Patienten haben dabei in den letzten Jahren dramatisch an Bedeutung gewonnen. Ein Grund dafür ist die steigende Zahl stark immungeschwächter Patienten, denen durch die Fortschritte der Medizin ein längeres Überleben ermöglicht wird. Weltweit existiert mindestens eine Million Pilzarten, beim Menschen werden rund 150 Arten als primäre Krankheitserreger eingestuft. Die wichtigsten Pilze mit medizinischer Bedeutung werden entsprechend dem DHS-System (Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze) dargestellt (siehe Tab. 1).

Pilzinfektionen werden nach oberflächlichen versus systemischen Mykosen

eingeteilt. Opportunistische Mykosen entstehen durch das Vorhandensein von prädisponierenden Faktoren beispielsweise wenn das Gleichgewicht der natürlich auf und im Menschen vorkommenden Pilze zum Beispiel durch Antibiotikagabe verschoben wird. Primäre Mykosen werden durch die Übertragung von Sporen pathogener Pilze verursacht (siehe Tab. 2). Opportunistische Pilzinfektionen hervorgerufen durch *Candida* (Hefepilze)- und *Aspergillus* (Schimmelpilze)-Spezies stellen ein weltweites Problem dar und verursachen rund zehn Prozent aller nosokomialen Infektionen. Primäre Systemmykosen (zum Beispiel verursacht durch Pilze der Gattungen *Histoplasma* und *Coccidioides*) und subkutane Mykosen (zum Beispiel *Sporothrix*) spielen in Mitteleuropa eine untergeordnete Rolle. So bestimmen die bestehende Grunderkrankung, der Grad der Immunsuppression und der Aufenthaltsort

eines Patienten (die geographische Lage) das Angehen von Pilzinfektionen.

Die Letalität von invasiven, opportunistischen Mykosen ist hoch und kann nur durch eine frühzeitige adäquate Therapie gesenkt werden. Nachdem diagnostische Schwierigkeiten die Früherkennung oftmals erschweren, wird die prophylaktische Gabe von Antimykotika bei Hochrisikopatienten empfohlen. Bewährt hat sich die Prophylaxe beispielsweise mit Fluconazol und Posaconazol bei neutropenischen Patienten nach Knochenmarktransplantation oder unter zytostatischer Therapie sowie bei Lebertransplantation. Hier konnte die Inzidenz von invasiven Mykosen von über 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*-wirksam) führt wahrscheinlich zum vermehrten Auftreten von invasiven Infektionen mit Mucormyzetten, die Aspergillose nimmt ab.

In den letzten Jahren mehren sich vor allem aus den Niederlanden und Großbritannien, aber auch aus anderen Ländern Berichte über den Nachweis von Azol-resistenten Isolaten von *Aspergillus fumigatus*

# und Therapie für die Praxis

aus klinischen Materialien. Wenn sich die epidemiologische Situation weiterhin so ungünstig entwickelt, wird dies Kollateralschäden mit sich bringen, da die Wirksamkeit der Antimykotika nicht mehr gegeben ist. Zwei unterschiedliche Mechanismen werden diskutiert: Einerseits kann sich Resistenz unter Triazoltherapie entwickeln; andererseits korreliert der Einsatz von Azolen in der Umwelt wie zum Beispiel in der Landwirtschaft mit einer Zunahme der Triazol-Resistenz in Umweltpilzen.

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 auf 100.000 Personen.

## 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 zugrunde liegenden 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 bietet eine adäquate Therapie innerhalb von zwölf Stunden die beste Prognose. Verzögerungen um 24 bis 48 Stunden können die Letalität verdreifachen.

### *Candida albicans* und Non *C. albicans*

*Candida albicans* sind die häufigsten Erreger invasiver Mykosen und Candidämien (mehr als 90 Prozent) machen den

größten Anteil aus. Eintrittspforten sind vorwiegend intravasale Katheter oder der Gastrointestinaltrakt. Bei akuter disseminierter invasiver Candidiasis können Leber, Milz oder Niere betroffen sein. Eine hepato lienale Candidiasis findet sich fast nur bei hämatologischen Patienten mit langer Aplasiephase.

*Candida glabrata* ist der zweithäufigste Erreger, kolonisiert bevorzugt Harnwege und Darm und verursacht Infektionen bei Patienten mit viszeralchirurgischen 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.

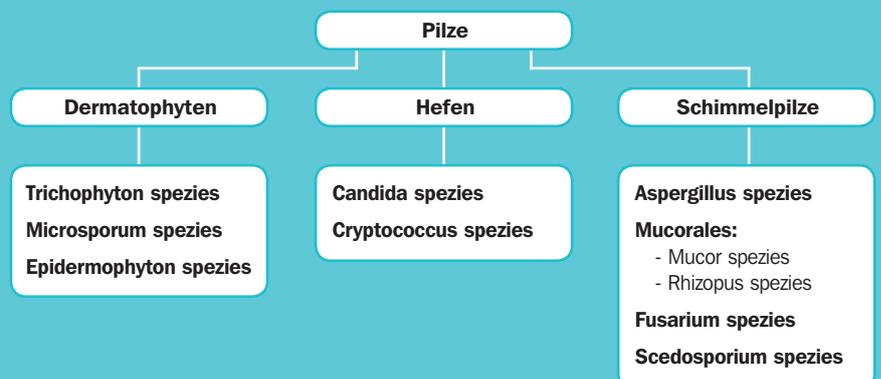
*Candida tropicalis* gilt als virulenter Vertreter bei hämatologischen Patienten und geht mit einer höheren Letalität einher (60 Prozent).

*Candida krusei* wird etwas seltener isoliert und wenn, dann bevorzugt bei hämatologisch-onkologischen Patienten mit Neutropenie.

### *Cryptococcus neoformans*

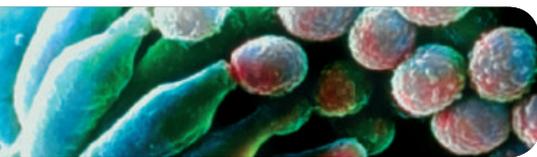
Kryptokokken sind Hefepilze, die in Erde, Staub, sowie vor allem in Vogelkot von Tauben vorkommen. In Europa erworbene Kryptokokkosen werden meist durch die Hefe *Cryptococcus neoformans* verursacht; die Erkrankung kommt vor allem bei Abwehrschwäche vor. Mit einer Mortalitätsrate von 25 Prozent tritt neuerdings *Cryptococcus gattii* auf; diese Vertreter sind hochvirulent und befallen Gesunde. Die Infektion erfolgt durch Inhalation der hitze- und austrocknungsresistenten 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 zum Beispiel <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, Patienten klagen oft über Kopfschmerzen, Persönlichkeitsveränderung, Schwindelgefühl, Fieber, Lichtscheue und Benommenheit. ►►

## Einteilung nach DHS-System\*



\*klinisch wichtige Beispiele

Tab. 1



►► **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. Aspergillussporen kommen ubiquitär in der Umwelt vor, insbesondere in der Luft und am Boden. Die Infektion erfolgt gewöhnlich durch das Inhalieren der Konidien (Fruchtkörper), die wegen ihrer geringen Größe von zwei bis drei  $\mu\text{m}$  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 Pleura-beteiligung thorakale Schmerzen oder Pleurareiben einher.

**Mucormyzetten, Fusarien, Scedosporien**

In den letzten beiden Jahren kommt es zum vermehrten Auftreten von Infektion mit Mucormyzetten bei immunsupprimierten Patienten. Die Genera der Mucorales (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces* und *Saksenaia*) 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 Deferroxamin behandelt werden. Bei Immunkompetenten ist eine Mucormykose sehr selten und tritt dann meistens nach Trauma auf.

Diese Fadenpilze sind ubiquitär verbreitet, eine Infektion erfolgt über aerogene Aufnahme oder über traumatische Inokulation. Gefürchtet sind Disseminationen ins ZNS; invasive Infektionen treten gehäuft als Durchbruchinfektionen unter einer Therapie mit Aspergillus-wirksamen Medikamenten (Azole, Candine) auf. Infektionen zeigen sich aber auch unter einer Therapie mit Posaconazol, einem Breitbandazol mit Aktivität gegenüber Mucormyzetten. Die Ursache hierfür ist bislang unklar. Es kann sich um eine

bestehende Resistenz handeln beziehungsweise wird ein nicht effektiver Posaconazol-Serumspiegel aufgrund von Resorptionsproblemen als Ursache diskutiert.

*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. Die Infektion hat 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 Infektion erfolgt exogen über die Atemwege durch Inhalation von Pilzsporen, die ubiquitär in der Umwelt vorkommen.

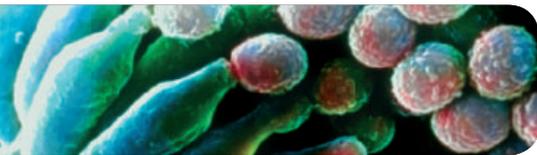
**Pneumocystis jirovecii**

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. Eine Disseminierung kann in Leber, ►►

**Vergleich: echte vs. opportunistische Pilzinfektionen**

Charakteristik von Pilz/Erkrankung	Infektionen durch „echte Pathogene“	Opportunistische Infektionen
Vertreter	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Candida</i> spezies
Pathogenitäts-/Virulenzfaktoren	Stark ausgeprägt	Limitiert
Immunitätslage/Infektabwehr	Gut	gestört
Eintrittspforte	Atemwege	Atemwege, mukokutan
Art der Infektion	Üblicherweise erst pulmonal und systemisch; oft asymptomatisch	variiert von hautoberflächlich bis pulmonal und systemisch; üblicherweise symptomatisch
Infektion	Primär Konidien	Konidien oder Myzel
Immunität	Spezifisch	Schwach ausgeprägt
Dimorphismus	Höchst charakteristisch	Fehlend
Lebensraum des Pilzes	Erde	Variiert von Erde zu Flora von Mensch und Tier
Geographischer Standort	Beschränkt auf endemische Gebiete	Weltweit verbreitet

Tab. 2



►► 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 histologische Untersuchungen (siehe Tab. 3). Die Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen ist schwierig, insbesondere ist die Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion nicht immer eindeutig zu treffen. Kulturelle mikrobiologische Ergebnisse liegen frühestens nach zwei bis vier Tagen vor und histologische Untersuchungen erfordern invasive Maßnahmen.

Der kulturelle Nachweis von Sprosspilzen 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. Bei der Blutabnahme ist wegen der geringen Keimzahlen auf ein ausreichendes Blutvolumen zu achten (Angaben des jeweiligen Herstellers).

Eine Besiedelung des Bronchialsekrets mit Candida tritt bei beatmeten Patienten 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 (bronchoalveoläre Lavage) von beatmeten Traumapatienten ohne antimykotische Therapie keine erhöhte Candidämie-Inzidenz- oder Letalitätsrate. 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 (Blasen Katheter, Drainagen) hat nur eine geringe diagnostische Relevanz, eine Kolonisation des Materials ist wahrscheinlich. Eine Candidurie (>10<sup>4</sup> 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 Erre-

gern. Bei Vorliegen einer Candidurie sollte der Blasen Katheter gewechselt werden.

Die Anforderung eines Pilznachweises im Stuhl ist diagnostisch unsinnig.

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

Candida-Antigen-Nachweise, die Erregerbestandteile in Blut oder Körperflüssigkeiten nachweisen, können zum Screening verwendet werden. Vorwiegend eignen sich Antigentests zum 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, ist also nicht spezifisch für Candida-Infektionen. Kryptokokken und Mucormyzen 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 Antigen-test 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.

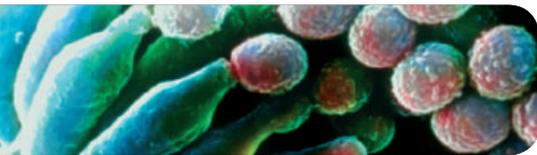
Der Galaktomannan-Antigentest weist ein zirkulierendes Aspergillus-spezifisches Zellwand-Polysaccharid nach. Zur Steigerung der Sensitivität wird eine wiederholte Durchführung empfohlen. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Patientenpopulation zeigt der Test eine Sensitivität und Spezifität von 85 Prozent und 95 Prozent.

### Abklärung von Pilzinfektionen: diverse Untersuchungsmethoden

Untersuchungen	Methoden
Klinisch	Temperatur
Laborwerte	CRP, Leukozyten
Mikrobiologische Laborwerte/Befunde	Kultur, Mikroskopie
Serologie	Antigen-Tests, PCR
Bildgebung	Röntgen, Ultraschall, Computer-Tomographie
Histologie (Biopsie)	Erregernachweis, Gewebereaktion

Tab. 3





►► 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 pilzserologische Überwachungsuntersuchungen sind außer bei Patienten mit schweren Immundefekten nicht zu empfehlen. Ausnahmen (zum Beispiel nach Organtransplantationen) sind individuell zu entscheiden. Bei komplexen Fragestellungen sollte immer Kontakt mit einem mikrobiologischen Labor aufgenommen werden.

Die Diagnose von selteneren Schimmelpilzinfektionen (Mucormyketen, Fusarium und Scedosporium spezie) ist nur durch eine genaue Speziesdiagnose 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 Resistenzprüfung durchgeführt werden. 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 molekularer Verfahren ist zukünftig eine Beschleunigung der Diagnostik von Pilzinfektionen in Aussicht. Zur Zeit sind diese Methoden aber noch keine Routineverfahren. Mittels Polymerase-chain-reaction können diverse Pilze zeitnah in Blut, Punktaten, Geweben und BAL nachgewiesen werden. Im Blut können mittels eines kommerziellen Systems (SeptiFast, Roche Diagnostics) PCR-basiert Hefepilze und Aspergillus fumigatus etwa 24 Stunden schneller nachgewiesen werden als in herkömmlichen Blutkulturen. In positiven Proben (zum Beispiel mikroskopisch positiven Blutkulturen) kann innerhalb weniger Stunden durch in-situ-Hybridisierung mit fluoreszenzmarkierter Nukleinsäure eine Spezies-Identifizierung erfolgen. Klinisch validiert sind bislang nur ganz wenige molekularbiologische Tests.

### Bildgebende Verfahren

Radiologische Verfahren sind vor allem bei pulmonalen Pilzinfektionen von Bedeutung. Konventionelle Thorax-Röntgen-Bilder ergeben eher unspezifische

Befunde. Zum Nachweis von Pilzherden in Leber und Milz liefern Ultraschall, Computertomographie oder MRT wertvolle Hinweise. Das Thoraxröntgen bei Aspergillose zeigt 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 Prozent). Diese Zeichen können aber auch bei Pilzinfektionen durch Mukormyketen, bei Pseudomonas oder Nokardien-Infektionen auftreten. Bei Verdacht auf Aspergillose sollte eine bronchoalveoläre Lavage mit entsprechender mikrobiologischer Untersuchung durchgeführt werden.

### Spiegelung des Augenhintergrundes

Bei bis zu 40 Prozent der Patienten mit Candida-Sepsis finden sich typische Veränderungen des Augenhintergrundes durch metastasierende Pilzabsiedelungen.

### Therapie von Candida-Infektionen

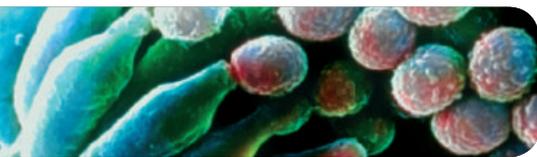
Für die Wahl eines geeigneten Antimykotikums sind die nachgewiesene Erregerspezies, der Schweregrad der Erkrankung, das individuelle Risiko des Patienten, seine Organfunktionen, die Vorbehandlungen mit Antimykotika sowie die lokale Resistenzsituation von Bedeutung. Die beiden Consensus-Statements Antimykotische Therapie und Pilzprophylaxe stellen basierend auf den Leitlinien der European Society of Clinical Microbiology (ESCMID) und Infectious Diseases Society of America (IDSA) entsprechende österreichische Empfehlungen zur Verfügung. Für die Therapie stehen im Wesentlichen drei Substanzklassen zur Verfügung: Polyene (konventionelles Amphotericin B und Lipidpräparationen), Azole (Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol, Itraconazol) und Echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin, Micafungin) - siehe Tab. 4. 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

### Therapie von invasiven Mykosen\*

Substanzen	Dosierung
Amphotericin-B-Desoxycholat	1-1.5 mg/kg KG/d
Liposomales Amphotericin B	1 x 3-5 mg/kg KG/d
5-Flucytosin	4 x 25-37 mg/KG/d
Fluconazol	1 x 10(20) mg/KG/d
Itraconazol	1-2 x 200 mg/d
Voriconazol	i.v. 1. Tag: 2 x 6 mg/kg KG/d; Erhaltungsdosis 2 x 4 mg/kg KG/d p.o. 2 x 400 mg/d, Erhaltungsdosis 2 x 200 mg/d
Posaconazol	2 x 400 mg/d mit Nahrung
Caspofungin	1. Tag 70 mg, danach 50 mg/d
Anidulafungin	1. Tag 200 mg/d, danach 1 x 100 mg/d
Micafungin	1 x 100 mg/d

\*bei Erwachsenen

Tab. 4



►► in vitro-Empfindlichkeiten gegenüber den Antimykotika aufweisen.

### 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 (siehe Tab. 5). 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 ein Amphotericin B.

### Candidämie bei neutropenischen Patienten

Bei den meisten Patienten ist ein Echinocandin oder lipidformuliertes Amphotericin B zu bevorzugen (siehe Tab. 5). 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 er-

halten haben oder bei denen empfindliche Erreger (*C. parapsilosis*, *C. albicans*) nachgewiesen wurden. Die Therapie sollte nach der ersten negativen Blutkultur noch mindestens 14 Tage fortgeführt werden.

### Kryptokokken-Infektionen

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

### Aspergillus-Infektionen

Für die Primärtherapie der invasiven pulmonalen Aspergillose wird Voriconazol oder liposomales Amphotericin B empfohlen (siehe Tab. 6). Zur Zweitlinien- (Salvage)-Therapie existieren Caspofungin, Micafungin oder Posaconazol. Bei ZNS-Aspergillose sollte vorzugsweise Voriconazol wegen seiner guten Penetration ins ZNS zumindest als Kombinationspartner eingesetzt werden. In Einzelfällen oder bei Therapieversagen sind Kombinationen möglich wie 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* spezie 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 den Therapieerfolg sind neben der antimykotischen Therapie die Rekonstitution des Immunsystems und eine eventuelle chirurgische Herdsanierung wichtig.

### Pneumocystis-Pneumonie

Zur Therapie wird Trimethoprim/Sulfamethoxazol intravenös hochdosiert (20/100 mg/kg KG) verabreicht. Initial kann ein Steroid durch Verminderung der Entzündungsreaktion die Symptomatik verbessern. Als Alternativen gelten Pentamidin i.v.; Trimethoprim plus Dapson; Atovaquon oder Clindamycin plus Primaquin; Primaquin plus Dapson. Bei hämatologischen Patienten, nach Organtransplantation oder bei HIV mit CD4-Zellen <200/μl wird eine Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (tg. 80/400 mg oder 160/800 mg dreimal/Woche) oder die Inhalation von Pentacarin empfohlen. Der Stellenwert der Candine muss noch abgeklärt werden.

### Antifungale Medikamente: Übersicht

- Fluconazol ist für die Prävention und Behandlung von Candidose wirkungsvoll, aber seine Wirklücke gegen Schimmel und die zunehmende Resistenz gegenüber *Candida sp.* limitieren den Einsatz.
- Voriconazol 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.

## Initialtherapie bei invasiver Candidose

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

AmB = Amphotericin B

Tab. 5

- Echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin und Micafungin) haben eine gute Wirksamkeit gegen Candida speziez und teilweise Aspergillen. Echinocandine sind generell gut verträglich; unerwünschte Wirkungen können Blutdruckabfall und Hitzegefühl infolge von Histaminausschüttung bei zu schneller Infusion sein. Zwischen Micafungin und Caspofungin besteht im therapeutischen Outcome von invasiven Candida-Infektionen kein Unterschied.
- Amphotericin B wird aufgrund der weniger guten Verträglichkeit nur noch selten eingesetzt. Die Nephrotoxizität ist bei den lipidassoziierten 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.
- Für die Prophylaxe stehen entsprechend dem Zulassungsstatus bei hämatologischen und onkologischen Indikationen - unter Ausklammerung der SCT (stem cell transplantation) - Fluconazol, Posaconazol und Micafungin zur Verfügung. Rezente Daten zeigen, dass bei Patienten mit AML oder MDS, die eine intensive Chemotherapie erhalten, auch Voriconazol erfolgreich als antimykotische Prophylaxe eingesetzt werden kann. Daten für die Verwendung von liposomalem Amphotericin B entweder als Aerosol oder auch niedrig dosiert i.v. bei Patienten mit verlängerter Neutropenie liegen ebenfalls vor.
- Für Voriconazol aber insbesondere für Posaconazol wird empfohlen, die Plasmaspiegel zu bestimmen. Durchbruchinfektionen sind zwar selten, aber fast immer mit niedrigen Posaconazol-Plasma-Spiegeln assoziiert.

## Fallgruben

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. Bei symptomatischen Patienten mit einem hohen Risiko für eine invasive Mykose wie zum Beispiel prolongierter Intensivaufent-

## Therapie der invasiven Aspergillose\*

Primärtherapie	Salvagetherapie
Voriconazol	Caspofungin
Amphotericin B (liposomal)	Amphotericin B (liposomal) Posaconazol

Therapieversagen  
Alternatives Präparat zB Posaconazol, oder Caspofungin oder Kombinationstherapie zB Voriconazol plus Caspofungin oder plus Amphotericin B.

\* bei hämato-onkologischen Patienten (IDSA-Leitlinien)

Tab. 6

## Voriconazol und Posaconazol: erwünschte Plasmaspiegel

Substanz	Ziel-Plasmaspiegel
Voriconazol	≥ 1,5 µg/ml, aber ≤ 5,5 µg/ml (ev. 4,5 µg/ml)
Posaconazol	> 0,5 µg/ml

Tab. 7

halt und mehrere Risikofaktoren (etwa intraabdominelle Operation, Therapie mit Breitbandantibiotika, intravasale Katheter, Kolonisation an mehreren Körperstellen, oder bei Fieber, für das andere Ursachen fehlen) kann eine antimykotische Therapie empirisch begonnen werden.

Zur Initialtherapie bei klinisch stabilen Patienten ohne Organdysfunktion oder Vorbehandlung mit Azolen kann Fluconazol 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 Peritonealabstrichen muss die Notwendigkeit einer antimykotischen Therapie im Einzelfall abgeklärt werden. 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.

## 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 gegenüber Monotherapien in Studien keine Vorteile bezüglich der Letalität gezeigt.

## Zusammenfassung

Infektionen durch Pilze haben bei Risikopatienten zunehmend an Bedeutung erlangt. Risikopatienten sind hämatologisch/onkologische Patienten mit Neutropenie. 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. Für die Therapie stehen neben Fluconazol und dem herkömmlichen Amphotericin B-Desoxycholat beziehungsweise den höher dosierbaren liposomalen Amphotericin-B-Aufbereitungen gut verträgliche, aber teurere Wirkstoffgruppen wie Echinocandine zur Verfügung. ◀◀

### Literatur bei der Verfasserin

\*) **Univ. Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl**,  
Medizinische Universität Innsbruck/Sektion  
für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie,  
Schöpfstraße 41/III, 6020 Innsbruck;  
Tel.: 0512/9003 70700;  
E-Mail: cornelia.lass-floerl@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 und Medizinische Mikrobiologie/Medizinische Universität Innsbruck

