

Pilzinfektionen

Ein zunehmendes Problem bei abwehrgeschwächten Patienten

Autor: Professor Markus Ruhnke

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Markus Ruhnke

Med. Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Onkologie & Hämatologie

Charité Campus Mitte der Humboldt-Universität zu Berlin

Charitéplatz 1, 10117 Berlin - Germany

Tel.: +4930-450-513102,

Fax.: 030-450-513907,

Email: edeltraud.mauckner@charite.de

Einleitung

Pilzinfektionen können jeden treffen. Erkrankungen durch sogenannte humanpathogene Pilze können harmlos, aber sehr hartnäckig sein, wie zum Beispiel die oberflächlichen Mykosen an Haut und Schleimhäuten beziehungsweise Hand- und Fußnägeln. Insbesondere die Pilzinfektionen an den Fußnägeln oder in den Zwischenräumen der Fußzehen sind eine regelrechte Volkskrankheit geworden. Andere Schleimhautinfektionen, wie eine Mykose in der Vagina bei der Frau, kann bei einem chronischen Verlauf zu erheblichen Beschwerden führen, welche die Frauen manchmal fast verzweifeln lässt. Richtig gefährlich sind allerdings die invasiven Mykosen, welche die inneren Organe befallen, an denen man versterben kann. Insbesondere die lebensbedrohlichen Erkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten sollen hier dargestellt werden.

Was ist eine Mykose?

Unter einer Mykose versteht man jede Form einer Pilzinfektion, sei es oberflächlich an der Haut, den Schleimhäuten oder den Finger- und Fußnägeln, oder innerlich (= Tiefe oder auch systemische Mykose genannt) mit Erkrankung der inneren Organe, die durch einen Pilz regelrecht zerstört werden können und der erkrankte Patient dann verstirbt. Unter einer Mykose versteht man allerdings nicht eine Vergiftung nach dem Verzehr von Giftpilzen, die beispielsweise im Wald gesammelt wurden. Dies ist eine regelrechte Vergiftung durch die Freisetzung eines Giftes (= Toxin) des entsprechenden Pilzes. Das klassische Beispiel hierfür ist die Vergiftung nach Verzehr eines Knollenblätterpilzes im Gegensatz zum Verzehr von Speisepilze (z.B. Champignons). Dies führt in vielen Fällen zu einem Leberversagen und endet dann häufig tödlich. Unter einer Mykose versteht man hingegen die Infektion und Erkrankung durch einen sogenannten „humanpathogenen“ Pilz, wenn eine mehr oder weniger starke Form der Abwehrschwäche besteht. Man spricht hier von einer opportunistischen Infektion. Die eine Gruppe von typischen Erregern sind die Hefepilze, wobei hier die klassischen Vertreter *Candida albicans* oder *Cryptococcus neoformans* heißen. Aus der Gruppe der Candida Spezies gibt es noch zahlreiche weitere Infektionserreger (z.B. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* und andere). Grundsätzlich zählt hierzu auch der Hefepilz *Saccharomyces cerevisiae* (= Bäckerhefe), der Grundlage für den Hefeteig beim Backen darstellt oder auch als obergärrige Bierhefe zum Bierbrauen benötigt wird. Dieser Hefepilz macht hingegen nicht krank und gilt nicht als pathogen. Die andere große

Gruppe besteht aus den Schimmelpilzen, wobei hier der typische Erreger *Aspergillus fumigatus* heißt. Diesen Keim und andere Schimmelpilzerreger (andere *Aspergillus*-Spezies, Zygomyceten, Fusarien) kennt man von verschimmelten Lebensmitteln im Haushalt, die nicht krank machen, solange man keine verschimmelten Lebensmittel verzehrt, außer es handelt sich um „Edelschimmel“ wie bei einigen Käsearten (z.B. Gorgonzola, Camembert), wo Pilze der Gattung *Penicillium* bei der Herstellung benötigt werden. Schimmelpilze setzen typischerweise Sporen frei, die wir alle mit der normalen Atemluft einatmen, uns aber nicht krank machen, solange unser Immunsystem gesund ist. Allerdings kann es bei einer starken Schimmelbelastung (z.B. Biotonnen, starker Feuchtigkeitsansammlung im Wohn- und Kellerräumen) zu Atemwegsproblemen und Asthma kommen.

Oberflächliche Mykosen

Mykosen der Haut und der Hautanhangsorgane sind in der Allgemeinbevölkerung häufig. Man nennt diese Erkrankungen auch Dermatomykosen. Etwa ein Drittel der Bevölkerung ist von Fußpilz betroffen und Nagelpilzinfektionen (=Onychomykose) betreffen circa 15 % der Bevölkerung in unterschiedlicher Häufigkeit weltweit. Damit gehören diese Erkrankungen zu den am weitesten verbreiteten Infektionen unserer Zeit. Das Spektrum der Erreger besteht aus Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilzen (sogenanntes DHS-System). Aufgrund der starken weltweiten Verbreitung von Hautpilzen und dem universellen Vorkommen der wichtigsten prädisponierenden Faktoren in der Gesellschaft sind Mykosen der Haut bei abwehrgeschwächten Personen kaum häufiger als bei Immunkompetenten. Unterschiede bestehen im Verlauf, dem klinischen Bild und der Ausdehnung bestimmter Dermatomykosen. Diese Erkrankungen werden üblicherweise durch den Hautarzt behandelt. Bei den Dermatophyten gibt es Unterschiede zu den Hefe- und Schimmelpilzen, denn einige Erreger sind immer ansteckend, wenn man mit ihnen in Kontakt kommt. Im Unterschied zum opportunistischen Erreger spricht man hier von einem obligat pathogenen Erreger.

Der Erreger der Mikrosporidie (*Microsporum canis*) ist hier der wichtigste Erreger. Wie der Name schon vermuten lässt, kommt es zu einer Hauterkrankung und insbesondere Haarausfall nach einer Infektion über erkrankte Tiere, insbesondere Hunde und andere Haustiere, wenn hier ein sehr enger Kontakt zu diesen erkrankten Tieren besteht und die Erkrankung am Fell der Tiere nicht erkannt wird.

Am häufigsten sind allerdings häufig über Jahre bestehende Fuß- und / oder Nagelmykosen. Die Mykose der Füße manifestiert sich zuerst in den schwer abspreizbaren Zwischenräumen zwischen den Zehen. Es kommt zu starkem Juckreiz, gefolgt von Rötung und Schuppung. Die betroffene Haut erweckt später den Eindruck von rohem Fleisch mit darunter befindlichen Schleimhauteingriffen (=Rhagaden). Im weiteren Verlauf tritt die Infektion auf die Zehenunterseiten, Fersen, Sohlen und Fußseiten über, woraus sich das Bild einer Mykose vom „Mokassin-Typ“ ergeben kann.

Eine andere häufige Form der Hautmykose ist das so genannte intertriginöse Ekzem. Als Intertrigo (lat.= Wundsein vom Reiten) werden Regionen bezeichnet, an denen Haut auf Haut liegt. Hierzu gehören die Achselhöhlen, die Leistengegend und der Afterbereich. Bei Frauen und Männern kommen die Falten am Brustansatz und bei starker Adipositas die Hautfalten am Bauch hinzu. Finger- und Zehenzwischenräume können ebenfalls betroffen sein. Als klassisch gilt die Windeldermatitis beim Säugling oder auch stark pflegebedürftigen Patienten, bei denen keine regelmäßigen Windelwechsel vorgenommen werden.

Neben den genannten Begleitfaktoren ist das feuchtwarme Milieu zwischen den „Speckfalten“ der Haut ein bedeutender disponierender Faktor. Hieraus resultieren für die Erreger ideale Wachstums- und Vermehrungsbedingungen. Hier kann auch schon ein gesunder Mensch betroffen sein, wenn er ständig feuchte Hände oder Füße hat und sich die Zwischenräume zwischen den Fingern nicht gründlich nach dem Waschen abtrocknet.

Systemische Mykosen

Die derzeitigen Daten zur Epidemiologie von invasiven Pilzinfektionen (=Mykosen) zeigen einen kontinuierlichen Anstieg dieser schweren immer noch oft tödlich verlaufenden Erkrankungen über die letzten 20 Jahre in der Klinik. Insbesondere stark abwehrgeschwächte Patienten, wie zum Beispiel Patienten in der Hämatologie / Onkologie mit akuten Leukämien oder die eine intensive Chemotherapie erhalten, beziehungsweise mit einer Knochenmark- oder Stammzelltransplantation behandelt werden, gelten als Hochrisikogruppe. Besonders gefährlich sind lange Phasen mit niedrigeren Leukozytenwerten (Granulozytopenie) nach einer intensiven Chemotherapie. Im Vergleich zu bakteriellen Infektionen treten invasive Pilzinfektionen im Rahmen von nosokomialen Infektionen seltener auf, jedoch ist die erregerbezogene Sterblichkeit insbesondere in der Phase der schweren Granulozytopenie

deutlich höher und kann bis zu 100% betragen. Als weitere Hochrisikopatienten für invasive Pilzinfektionen gelten neben Patienten mit Tumorerkrankungen, Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion, Patienten, bei denen komplizierte abdominalchirurgische Operationen durchgeführt wurden, Patienten mit schweren Verbrennungen, untergewichtige Frühgeborene, Patienten auf der Intensivstation, welche in diesem Rahmen ihrer Behandlung beatmet, dialysiert und/oder hochkalorisch parenteral ernährt werden oder Patienten, die mit einer immunsuppressiven Therapie dauerhaft behandelt werden müssen (insbesondere mit Kortison). Im Unterschied zu den Erkrankungen in den Industrienationen spielt in tropischen Ländern, insbesondere in Afrika, die Hirnhautentzündung (= Meningitis) durch *Cryptococcus neoformans* eine ganz wichtige Rolle. Hier ist es sogar inzwischen so, dass jedes Jahr mehrere 100.000 Menschen an den Folgen einer Kryptokokken-Meningitis versterben, nicht zuletzt auch weil es in den Ländern keine ausreichenden Medikamente gibt.

Grundsätzlich wird zwischen den umweltbezogenen und den patientenbezogenen Risikofaktoren unterschieden. Zu den umweltbezogenen Faktoren werden die Exposition gegenüber Schimmelpilz-Sporen in der Luft (aerogener Übertragungsweg) bei Bautätigkeit oder durch Pflanzerde gezählt, aber auch eine Exposition über Nahrungsmittel (z.B. abgepacktes Brot, Gewürze wie Pfeffer, Nüsse). Hingegen kann eine Exposition gegenüber Hefepilzen durch die direkte (nosokomiale) Übertragung (z.B. durch Krankenhauspersonal bei mangelnder Händedesinfektion) zustande kommen, kann aber auch über Nahrungsmittel erfolgen. Bei den patientenbezogenen Faktoren handelt es sich um ein multifaktorielles Problem, da oft mehrere Risikofaktoren zusammenkommen, die dann zu einer schweren Abwehrschwäche führen.

Insgesamt zeigen die aktuellen Daten weltweit eine Zunahme von Pilzinfektionen und auch einen Anstieg der erregerebezogenen Sterblichkeit durch humanpathogene Pilze.

Erkrankungen

es stehen hier zwei Erkrankungen ganz im Vordergrund: 1. die Sepsis durch Candida-Pilze, die dann auch auf innere Organe übergreifen kann, und 2. die invasive Aspergillose mit Befall von in erster Linie der Lunge, aber auch anderer Organe (z.B. Gehirn).

1. Candidose

Das Spektrum der durch Hefen der Gattung *Candida* verursachten Erkrankungen umfaßt neben den Schleimhauterkrankungen (wie Candidosen von Mundhöhle, Speiseröhre oder Vagina bei der Frau) die akuten und chronisch disseminierten Candidosen (vor allem die Erkrankungen von Leber und Milz) und die Pilz-Sepsis (= Fungämie oder Candidämie). Unter einer Fungämie wird eine Pilz-Sepsis (im weiteren Sinne „Blutvergiftung“) durch *Candida*-Pilze verstanden, die häufig tödlich verläuft. Die Fungämie ist die häufigste systemische Pilzerkrankung im Krankenhaus und wird durch Blutkulturen nachgewiesen. Hier sind verschiedene Erreger verantwortlich, allen voran *Candida albicans* (circa 50 %), sowie *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* und weitere.

Die Sterblichkeit durch eine Candidämie bei Patienten nach Knochenmarktransplantation liegt bei 40% und kann insbesondere bei disseminierter Erkrankung auf 90% ansteigen. Insgesamt wurde in den letzten Jahren ein Erregerwechsel zu Spezies wie *C. glabrata* beobachtet. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang mit der weit verbreiteten Praxis einer Azol-Prophylaxe. Vor allem der Einsatz von Fluconazol wurde mit dem Erregerwechsel hin zu Azol-resistenten *Candida*-Spezies begründet auch wenn die Datenlage nicht eindeutig scheint. Zusätzlich kann auch eine Resistenzentwicklung ein Problem darstellen. Andererseits senkt speziell bei Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation der prophylaktische Einsatz von Fluconazol die Rate an oberflächlichen und systemischen Pilzinfektionen und kann somit lebensrettend sein. Dies trifft auch für das Medikament Posaconazol zu, das bei Patienten mit akuten Leukämien noch wirksamer als Fluconazol das Auftreten von lebensbedrohlichen invasiven Mykosen, insbesondere Aspergillosen, verhindern kann.

2. Aspergillose

Die invasiven Aspergillosen müssen derzeit als die bedrohlichsten Systemmykosen bei Patienten mit Tumorerkrankungen angesehen werden. Die Häufigkeit schwankt je nach lokaler Situation von Klinik zu Klinik und kann bei bis zu 25% liegen. Eine Kolonisation macht zwar noch keine Infektion, aber bei den Hochrisikopatienten in der Hämatologie oder der Transplantationsmedizin liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei über 50%. Auch Patienten, die bereits eine invasive Aspergillose durchgemacht haben, haben ein hohes Rückfallrisiko. Die Aspergillus-Sporen gelangen typischerweise über die Atemluft in die

oberen und tiefen Atemwege und lösen hier eine invasive pulmonale Aspergillose (IPA) aus. Die IPA ist auch die häufigste Erkrankungsform (über 80%) einer invasiven Aspergillose, so dass sich das Augenmerk auf die Früherkennung und insbesondere die Prophylaxe richtet. Die Beseitigung von Aspergillus-Sporen aus der Atemluft ist im häuslichen Alltag oder in der Umwelt nicht möglich, kann aber im Krankenhaus durch spezielle Filter (HEPA-Filter, Laminar-Airflow-Systeme) und die Unterbringung von Hochrisikopatienten in geschlossenen Räumen mit diesen Hochleistungsluftfiltrationssystemen erfolgen. Zu einer Ausbreitung der Infektion kann es über die Lunge als Eintrittspforte in ca. 20% der Patienten in das Gehirn und innere Organe kommen. Die klinischen Symptome einer IPA sind relativ unspezifisch (Husten, Luftnot, Schmerzen beim Atmen, Fieber, ev. Bluthusten), so dass inzwischen bei ersten Anzeichen auf eine pulmonale Infektion die radiologische Untersuchung mittels Computertomographie als Diagnostik der Wahl angesehen wird. Eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Arten von Schimmelpilzerregern erfolgt dann durch die mikrobiologische Kultur. In der Regel muss hierzu eine Bronchoskopie mit einer bronchoalveolären Lavage (BAL) durchgeführt werden und häufig benötigt man zusätzlich eine Gewebeprobe, die mittels Punktion zur histopathologischen Untersuchung gewonnen wird. Zusätzlich zu der mykologischen Kultur, kann man inzwischen auch mit molekularbiologischen Methoden sehr empfindlich die Erreger nachweisen.

Antimykotische Therapie

Eine oberflächliche Infektion der Schleimhaut (Haut, Mundhöhle, Vagina) wird in der Regel lokal mit Lösungen, Cremes oder Zäpfchen behandelt. Zuvor sollte aber in jedem Fall der Erreger auch nachgewiesen werden, damit es zu keiner Fehlbehandlung kommt.

Im Unterschied hierzu muss eine systemische Pilzinfektion sehr rasch intravenös und in ausreichend hoher Dosierung im Krankenhaus behandelt werden. Als systemisch wirksame Antimykotika stehen aus der Arzneimittelgruppe der Azole Fluconazol (Diflucan®), Itraconazol (Sempera®), Voriconazol (Vfend®) und Posaconazol (Noxafil®) zur Verfügung. Aus der Arzneimittelgruppe der Echinocandine sind Anidulafungin (Ecalta®), Caspofungin (Cancidas®) oder Micafungin (Mycamine®) in Deutschland zugelassen. Als dritte Medikamentengruppe unterscheidet man die Polyene, zu denen Amphotericin B, entweder unverkapselt oder in einer Lipidschicht verkapselt, sogenanntes liposomales Amphotericin B = Ambisome® oder in einen Lipidkomplex verkapseltes Amphotericin = Abelcet®, gehört.

Das klassische Amphotericin B ist eines der ältesten antimykotischen Medikamente überhaupt, wird aber wegen der starken und häufigen Nebenwirkungen (zum Beispiel Nierenversagen, Fieber oder Schüttelfrost) immer weniger eingesetzt und gilt nur noch als Reservemedikament.

Bei nachgewiesener invasiver Candida-Infektion sind entweder Fluconazol, Caspofungin oder Anidulafungin die Antimykotika der 1. Wahl. Fluconazol sollte nicht bei Infektionen mit Erregern wie *Candida glabrata* oder *Candida krusei* eingesetzt werden, da hier kaum oder keine Wirksamkeit besteht. Da der Erreger allerdings nicht sofort bekannt ist (die Kultur und Identifizierung dauert bis zu einer Woche!), ist es deshalb am sinnvollsten die Behandlung mit einer breitwirksamen Therapie zu beginnen, wie mit Anidulafungin oder Caspofungin. Diese Medikamente haben den Vorteil, dass die meisten Hefepilze rasch abgetötet werden und zusätzlich nur geringe Nebenwirkungen die Behandlung erschweren. Selbst bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion gelten diese Medikamente als sicher, haben nur ein geringes Nebenwirkungspotenzial und stellen einen großen Fortschritt in der antimykotischen Behandlung dar. Allerdings können diese Medikamente nur intravenös verabreicht werden und sind auch deutlich teurer als beispielsweise Fluconazol, so dass der Einsatz gut überlegt sein muss. Wenn der Einsatz von Anidulafungin oder Caspofungin nicht möglich ist, kann alternativ liposomales Amphotericin B, Voriconazol oder Micafungin gegeben werden. Die Behandlung dauert mindestens 14 Tage und darf erst beendet werden, wenn alle Infektionszeichen verschwunden sind.

Ähnlich wie bei der invasiven Candida-Infektion und der Fungämie muss eine rechtzeitige Einleitung der medikamentösen Therapie bei einer invasiven Aspergillose bereits bei den ersten Anzeichen erfolgen. Hier gilt Voriconazol als die erste Wahl und man kann heutzutage mit einer Ansprechrate von 50%-60 % rechnen, wo dies früher mit Amphotericin B. nur in circa 30 % der Behandlung gelang. Bei einer akuten invasiven Aspergillose sollte das Antimykotikum zunächst mindestens 7-14 Tage intravenös gegeben werden, bevor dann auf Tabletten gewechselt werden kann. Dies ist mit diesem Medikament ein Vorteil, da Voriconazol sowohl intravenös als auch in Tablettenform verabreicht werden kann. Mit den Tabletten ist dann eine ambulante Behandlung möglich. Allerdings muss darauf geachtet werden, dass diese Tabletten auch regelmäßig für einen Zeitraum von teilweise bis zu mehreren Monaten eingenommen werden. Aufgrund der Verstoffwechslung durch die Leberenzyme muss man aber auch auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten achten.

Medikamente wie z.B. eine gleichzeitige Einnahme von u.a. Sirolimus, Rifampicin oder Carbamazepin gelten sogar als kontraindiziert, wenn Voriconazol eingenommen wird. Deshalb muss der behandelnde Arzt alle Medikamente kennen, die der Patient zusätzlich einnimmt. Als Alternativmedikation kann liposomales Amphotericin B (Ambisome®) oder in einen Lipidkomplex verkapseltes Amphotericin (ABLIC; Abelcet®), allerdings nur intravenös, eingesetzt werden. Inzwischen wird bei schweren Erkrankungen auch eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Antimykotika eingesetzt, wie zum Beispiel Voriconazol und Caspofungin bei der invasiven Aspergillose.

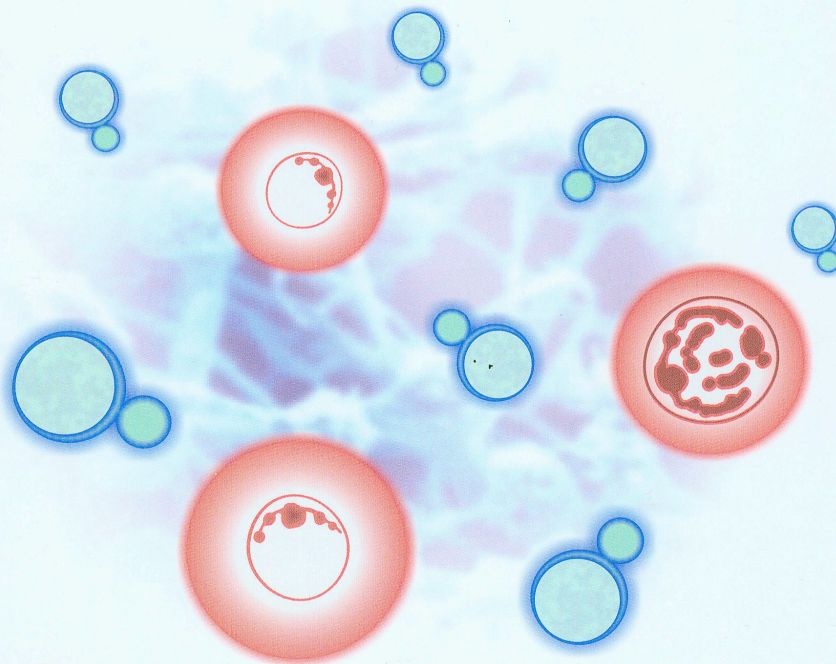
Insgesamt muss die Therapie lang genug sein, um ein komplettes Ansprechen zu gewährleisten und muss sich nach dem Abklingen der (radiologischen) Zeichen und Symptome der Aspergillose richten. Hierzu sind regelmäßige Röntgen-Untersuchungen mit der Computertomographie notwendig, weil die Laborwerte nur unzureichend den Erfolg der Behandlung widerspiegeln.

Durch die neuen Antimykotika wie Anidulafungin, Caspofungin, Voriconazol und Posaconazol ist die Behandlung von schweren invasiven Pilzinfektionen einfacher und auch deutlich effizienter geworden, so dass wir inzwischen bei zahlreichen Patienten aus der einst tödlichen Infektion eine behandelbare Krankheit gemacht haben.

Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten

2. Auflage

Prof. Dr. Markus Ruhnke
unter Mitarbeit von
Prof. Dr. Jörg Beyer
Prof. Dr. Margarete Borg-von Zepelin
Priv.-Doz. Dr. Oliver Cornely
Priv.-Doz. Dr. Claus-Peter Heußel
Dr. Frank Lippek
Prof. Dr. Frank-Michael Müller
Prof. Dr. Iver Petersen
Prof. Dr. Andrea Schmidt-Westhausen
Prof. Dr. Hans-Jürgen Tietz



UNI-MED