

# Pilze in der Intensivmedizin - was gibt den Pilzen ihre Chance?

## Warum sind immungeschwächte Patienten gefährdet?

Markus A. Weigand

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen

Pilzinfektionen sind in der Intensivmedizin nicht selten. Epidemiologische Beobachtungen weisen auf einen Anstieg schwer therapierbarer Pilzinfektionen im Bereich der operativen Intensivmedizin hin. Pilze sind in Europa in bis zu 20% der Fälle an einer im Intensivbereich erworbenen Sepsis beteiligt. Besonders in der operativen Intensivmedizin wächst das Risiko von opportunistischen Infektionen, da sich die frühe perioperative Letalität auch nach ausgedehnten Eingriffen reduzieren ließ. Hierbei gilt der stetig steigende Anteil immungeschwächter Patienten als eine der Hauptursachen. Zusätzlich steigt die Zahl der aus medizinischen Gründen medikamentös immunsupprimierten Patienten weiter an. Kritisch kranke Patienten bieten komplexe Veränderungen ihrer Immunfunktion, die durch eine Funktionseinschränkung der zellulären Immunität („Immunoparalyse“) als Folge einer schwerwiegenden Grunderkrankung gekennzeichnet sind, und Pilzinfektionen ohne klassische Risikofaktoren möglich machen. Auch Hyperglykämie oder der Einsatz von Kortikosteroiden können die Immunfunktion negativ beeinflussen. Für den Intensivpatienten sind Infektionen durch *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. am bedeutsamsten. *Candida* spp. bilden dabei den Großteil der pilzlichen Erreger, wobei insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Lungenerkrankungen auch auf die Entstehung einer pulmonalen Aspergillose zu achten ist.

Candidainfektionen treten zumeist als nosokomiale Infektionen auf. Im Krankenhaus machen Candidämien bis zu 10% aller Septikämien aus und liegen damit an vierter Stelle der auslösenden Mikroorganismen. Morbidität und Letalität sind in der Population der Patienten, die eine invasive Mykose entwickeln per se hoch, da diese opportunistischen Infektionen in der Regel bedeutsam erkrankte, immungeschwächte Personen betreffen. Das Auftreten einer Pilzinfektion führt dann zusätzlich zu einer Verschlechterung des Outcomes. So ergibt sich aus den verschiedenen prospektiv durchgeführten multizentrischen Zulassungsstudien der letzten Jahre für die Candidämie eine direkt zuschreibbare Letalität von etwa 10%. Als Ausgangspunkt der Infektion gilt zumeist eine Invasion über den besiedelten Darmtrakt bei Störung seiner Barrierefunktion oder entlang (zentral-) venöser Zugänge direkt in die Blutbahn. Infektionen durch *Candida* spp. treten etwa 7-10 mal häufiger auf als invasive Aspergillosen.

*Aspergillus* spp. verursachen bekannterweise lebensgefährliche Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie, fortgeschrittener HIV Infektion, erblicher Immunschwäche, nach allogener Stammzelltransplantation und nach Transplantation solider Organe, insbesondere nach Lungen- und Lebertransplantation. Aber auch außerhalb dieser Risikogruppen besitzt die

invasive Aspergillose eine steigende Relevanz für Intensivpatienten. Immerhin 6,7% der Patienten einer nicht-operativen Intensivstation zeigten mikrobiologische oder

histopathologische Hinweise für eine *Aspergillus*-Infektion, wobei knapp 64% der Patienten keine hämatoonkologische Erkrankung hatten. Besonders die intravenöse Kortikosteroidbehandlung von COPD-Patienten ist mit einer steigenden Inzidenz der invasiven Aspergillose assoziiert. Zusätzlich stellt der Einsatz von Breitspektrumantibiotika einen Risikofaktor dar. Spezifische prädisponierende Faktoren sind eine chronische Lungenerkrankung, ein akutes Leberversagen bzw. eine fortgeschrittene Leberzirrhose, ein Diabetes mellitus und eine terminale Niereninsuffizienz. Die klassische Aufnahme der Pilzsporen geschieht nach Aufwirbelung aus dem Erdboden, sie können aber auch bei Baumaßnahmen an Mauerwerk und Putz bzw. über Belüftungssysteme und Wasserinstallationen verbreitet werden. Patienten mit einer invasiven Aspergillose weisen eine hohe Letalität (65-80%) auf, wobei die zuschreibbare Sterblichkeit bei 20 - 30% liegt. Insgesamt erscheint das Outcome mehr vom Immunstatus des infizierten Individuums als von der Virulenz der auslösenden Aspergillen abzuhängen. Der Nachweis von *Aspergillus* spp. aus Materialien des Respirationstrakts von Intensivpatienten sollte auch ohne sichere Infektionsanzeichen therapiert werden, da diese Patienten eine höhere Krankenhaussterblichkeit aufweisen.

Der frühzeitige Beginn der adäquaten antimykotischen Therapie ist entscheidend für den Erfolg. Dabei ist eine Risikoabschätzung notwendig, die anhand von individuellen Patientenmerkmalen den Zeitpunkt des Behandlungsbeginns festlegt. Im Falle einer Candidainfektion des klinisch stabilen Intensivpatienten ohne Organdysfunktion, der im Vorfeld kein Azol erhielt, bleibt Fluconazol das Mittel der Wahl, sofern die lokale Epidemiologie nicht dagegen spricht. Für instabile Intensivpatienten mit Organdysfunktionen stellen die Echinocandine aufgrund ihres breiten Wirkspektrums und ihrer guten Verträglichkeit die erste Wahl dar. Empfindlichkeitstestungen werden aufgrund des relevanten Anteils azol-resistenter *Candida* spp. empfohlen. Abhängig vom nachgewiesenen Erreger ist ein Umsetzen der Therapie auf ein Azol nach klinischer Stabilisierung möglich. Eine Aspergillose wird primär mit Voriconazol behandelt.