

# Was von der Antibiotika-Therapie übrig bleibt .... – opportunistische Pilzinfektionen durch Candida

E. Presterl

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, Medizinische Universität Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

## Schlüsselwörter:

Candida, invasive Infektion, Therapie

## Zusammenfassung

Längst betreffen opportunistische Pilzinfektionen durch *Candida* species nicht nur Patienten mit Leukämie und Knochenmarkstransplantation, sondern auch Patienten mit langem Intensivstationsaufenthalt, nach großen Operationen und anderen das Immunsystem beeinträchtigenden Systemerkrankungen. Ein Nachweis von *Candida* ist nicht aussagekräftig, weil *Candida* Haut und Schleimhäute kolonisieren. Beweisend sind der kulturelle Nachweis aus sonst sterilem Material (Blutkulturen, Punktate) und der Nachweis von invasivem Wachstum in biotisch gewonnenem Material. Da das nicht bei allen Patienten möglich

ist, müssen auch andere Kriterien für die Diagnose und Behandlung herangezogen werden.

## Key-words:

Candida, invasive infection, therapy

## Summary

Invasive fungal infections in immunocompromised patients are associated with high morbidity and mortality. The pathogens most frequently isolated are *Candida*. Invasive candidiasis are not only confined to haematological patients with leukaemia and bone marrow transplantation. Patients requiring multiple invasive treatment and long-term intensive care, undergoing large surgery and other systemic diseases compromising

the immunsystem are equally prone to invasive fungal infections. As *Candida* is frequently colonizing skin and mucous membranes, isolation from superficial areas is not diagnostic. For definite diagnosis of invasive fungal infection, the fungus must be isolated from "relevant" specimens, i.e. normally sterile sites (blood, abscesses etc.), or demonstration of invasive growth of the fungus in a biopsy. Unluckily, this procedures are not always feasible in the severely ill patients, thus other criteria can be included for forming the diagnosis of a probable or possible fungal infection caused by the opportunistic pathogens *Candida*, *Aspergillus* and other fungi. This article is on the diagnosis and the clinical management, including antifungal therapy.

## Einleitung

Invasive *Candida*-Infektionen treten bei schwer kranken und immunsupprimierten Personen auf [1]. Infolge Fortschritten in der Transplantationsmedizin, der Intensivmedizin und der verbesserten Therapiemöglichkeiten in der Hämatonkologie haben diese Patienten zahlenmäßig zugenommen, und somit auch die invasiven Pilzinfektionen. Im Gegensatz zu den bakteriellen Infektionen gibt es bei Pilzinfektionen in der Diagnostik und in der Therapie einige Besonderheiten zu beachten. Generell sind klinische Zeichen und Symptome unspezifisch, weswegen die Diagnose sowohl viel Erfahrung wie auch pragmatisches Vorgehen erfordert.

## Diagnostik

Bei klinischem Verdacht, der sich aus den klinischen Symptomen, Befunden in bildgebenden Verfahren zusammen mit der Grundkrankheit des Patienten und Risikofaktoren ergibt, sollten diagnostische Schritte zur Sicherung der Pilzinfektion unternommen werden. Bei einer klinischen Verdachtsdiagnose wird Material aus verdächtigen Läsionen zur mikroskopischen Untersuchung und zur Kultur entnommen. Da die häufigsten invasiven Mykosen durch opportunistische Pilze (*Candida*, *Aspergillus*), die überall in der Umwelt oder als Teil der Normalflora vorkommen, verursacht werden, ist ein kultureller Nachweis aus oberflächlichem, nicht steril entnommenem Material (Abstriche, Spu-

tum, Bronchialsekret) nicht aussagekräftig. Damit kann lediglich eine Kolonisation bewiesen werden. Daher spricht man von „relevantem Material“, das primär steril sein sollte und eine Aussage für eine invasive Pilzinfektion zulässt. Relevantes Material ist Blut, Liquor, Punktat eines Abszesses oder Gewebe. Eine invasive Mykose kann aber im histologischen Schnitt durch invasiv ins Gewebe wachsende Pilzelemente nachweisbar sein. In der Kultur werden Sprosspilze auf Spezialnährböden (z.B. Sabouraud-Glukose-Agar) angelegt. Aufgrund des langsamen Wachstums erfolgt die definitive Bewertung erst nach 2-3 Tagen.

Eine routinemäßige Resistenzbestimmung aller *Candida*-Isolate wird der-

zeit aufgrund der aufwändigen Methodik nicht durchgeführt und ist aufgrund der geringen Resistenzraten nicht angezeigt, die, wie in einer rezenten Untersuchung festgestellt, bei circa 7% der untersuchten *Candida*-Stämme liegt (persönliche Mitteilung, B. Willinger, Wien).

Eine andere Möglichkeit der Diagnose ist die serologische Bestimmung von Oberflächen-Bestandteilen im Blut, z.B. mittels des Galactomannan-Tests (ELISA) für *Aspergillus* oder mittels des 1,4-Beta-D-Glucan-Tests [2]. Diese Tests sind vor allem bei wiederholten Untersuchungen aussagekräftig und eignen sich auch zur Verlaufskontrolle. Eine neue Methode ist der Nachweis von Pilz-DNA aus dem Blut oder anderen Materialien. Es gibt in der Literatur eine Vielzahl von beschriebenen Methoden, die sich bezüglich der Wahl der Ziel-DNA unterscheiden. Derzeit gibt es aber noch keine kommerziellen PCR-Tests zum Nachweis von Pilz-DNA. Ergebnisse von unterschiedlichen Methoden sind noch kontroversiell und schlecht vergleichbar [3]. Wenn aber ein Labor eine solche Methode etabliert und evaluiert, so können bei entsprechender Expertise in klassischer Mykologie diese Ergebnisse sicherlich in die Entscheidung bezüglich Diagnostik und Therapie einbezogen werden.

## Prinzipien der antimykotischen Therapie

Aus den in der Einleitung angesprochenen Gründen hat es auch in der Entwicklung von neuen Antimykotika Fortschritte gegeben: Man kann nun zwischen Azol (Triazol)-Antimykotika (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol), Polyenen (Amphotericin B und seinen Lipid-assoziierten Darreichungsformen) und Echinocandinen (Caspofungin, Micafungin) wählen [4]. In der Tabelle 3 wird ein kurzer Überblick über Dosis und Einsatz

**Abbildung 1a:** *Candida albicans* – Kultur



gegeben. Die Wahl eines Antimykotikums ist von der Art der Mykose, dem Erreger und den pharmakologischen Besonderheiten der Substanz abhängig. Die Antimykotika haben auch ein bestimmtes Wirkungsspektrum, aber auch – was noch wichtiger ist – bestimmte pharmakologische Eigenschaften oder verursachen bestimmte Interaktionen mit anderen Medikamenten, worauf auch bei der Wahl zu achten ist. Zusätzlich kann es zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen kommen, die bei Amphotericin B – Fieber, Schüttelfrost, Nephrotoxizität – bekannt sind. Aufgrund der vor allem bei invasiven Schimmelpilz-Erkrankungen doch eher mäßigen Ansprechrate um die 50% wird immer wieder eine Kombinationstherapie überlegt. Kontrollierte Vergleichstudien, ob eine Kombinationstherapie, die neben dem doppelten Risiko auf Unverträglichkeit auch doppelte Kosten verursacht, auch zu einem deutlich besseren Ansprechen führt, liegen derzeit nicht vor. Gerade diese Studien sollten im Hinblick auf die Morbidität, Letalität und eingeschränkten Diagnose-Möglichkeiten in nächster Zeit durchgeführt werden.

## Candida-Infektionen (Candidiasis)

*Candida albicans* ist einer der häufigsten Erreger systemischer Mykosen, der beim Menschen isoliert wird. *Candida sp.* ist ein Sprosspilz, der

**Abbildung 1b:** *Candida albicans* – Mikroskopisches Präparat



sich durch Sprossung und nicht über Sporen vermehrt (Abbildung 1a und 1b). *Candida albicans* gehört zu einem geringen Prozentsatz zur normalen endogenen Flora des Menschen. Durch lokale und systemische Faktoren kann es zu einer Vermehrung von *Candida* bei gleichzeitiger Reduktion der normalen bakteriellen Flora kommen und zu entsprechender Symptomatik führen [5]. „Nicht-albicans“-*Candida*-Arten wurden in den letzten 10 Jahren häufiger isoliert als zuvor, was unter anderem auf der besseren Methodik zur Bestimmung und möglicherweise auf der vermehrten Verwendung von Azol-Antimykotika beruht. Vor allem bei *Candida glabrata* und bei *Candida lusitanae* kann eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol vorliegen. *Candida krusei* ist immer resistent gegenüber Fluconazol.

Neben der systemischen Candidiasis sieht man die **Candida-Dermatitis**

**Abbildung 2:** Candida dermatitis



häufig bei schwer kranken und bettlägerigen Patienten. Daher muss gerade bei chronisch kranken Patienten die Genital- und die Analregion wie auch die gesamte Haut auf ein hellrotes, pustulöses, eventuell nässendes Exanthem mit Mazeration untersucht werden (Abbildung 2). Der **Mundsoor** kommt bei über einem Drittel der Zahnprothesenträger vor. Bei Patienten mit HIV-Infektion ist massiver Mundsoor ein Zeichen von stark reduzierter zellulärer Immunität und AIDS. Häufig ist Mundsoor auch bei Patienten mit zytostatischer Chemotherapie oder bei Patienten mit einer länger dauernden Antibiotika-Therapie. Neben den typischen weißlichen Belägen auf geröteter Schleimhaut gibt es eine atrophe Form ohne weißliche Beläge, aber mit Rötung und Mazeration der Schleimhaut. Der Patient klagt über Mundbrennen, pelzigen Geschmack und Schmerzen beim Schlucken. Gelegentlich sieht man in den Mundwinkeln Rhagaden, die so genannte Candida-Perlèche. Üblicherweise ist eine orale Therapie mit einem Azol-Antimykotikum mit einer Suspension insofern sinnvoll,

weil diese Suspension auch einen topischen Effekt hat. Zur Diagnose reicht der Aspekt, eine Kultur ist bei Nicht-Ansprechen auf die Therapie bzw. bei Rezidiv sinnvoll. Durch die antimykotische Therapie kann ein weniger empfindlicher Candida-Stamm selektiert worden sein, der mit einem anderen Antimykotikum behandelt werden muss.

### **Candida-Oesophagitis**

Die Candida-Oesophagitis ist eine Zwischenform von superfizieller Mykose und invasiver Mykose, da es bei schwerem Befall zur Invasion der Schleimhaut kommen kann. Die Symptome sind retrosternale Schmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen. Die Patienten verweigern die Nahrungsaufnahme, fiebern und sind exsikkiert. Die Diagnose kann eigentlich nur endoskopisch gestellt werden, bei Vorliegen von Mundsoor und entsprechender Prädisposition (Tabelle 1) kann klinisch darauf geschlossen werden. Üblicherweise wird mit einer antimykotischen parenteralen Therapie begonnen. Bei Nichtansprechen bzw. bei Rezidiv der Beschwerden ist eine Oesophago-Gastroskopie mit mykologischer Kultur zur Erregeridentifizierung angezeigt.

### **Invasive Candidiasis (Invasive Candidose)**

Invasive Candida-Infektionen sind entweder Organmykosen oder – weit aus häufiger – mit einer Candidämie einhergehende **Katheterinfektionen**. Der Patient hat Fieber (septische Fieberzacken oder subfebrile Temperaturen) trotz breiter antibakterieller Therapie, allgemeine Verschlechterung,

**Tabelle 1:** Prädisponierende Faktoren

<ul style="list-style-type: none"><li>• Immunsuppression<ul style="list-style-type: none"><li>– Leukämie / Neoplasma</li><li>– Neutropenie</li><li>– Steroide / Immunsupp.</li><li>– Radiatio</li><li>– Cytotox. Chemotherapie</li><li>– AIDS</li><li>– Transplantation</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sonstige<ul style="list-style-type: none"><li>– Operation</li><li>– Venenkatheter</li><li>– Parenterale Ernährung</li><li>– Hospitalisierungsdauer</li><li>– Polymikrob. Infektionen</li><li>– Antibiotika</li><li>– Hyperkolonisation</li><li>– Lokale Faktoren</li><li>– Diabetes mellitus</li></ul></li></ul>
---	--



**Tabelle 2:** Risikofaktoren für Candida-Infektionen bei Intensivpatienten

<ul style="list-style-type: none"><li>• Hohes Risiko<ul style="list-style-type: none"><li>– Bakt. Infekt., Antibiotika</li><li>– Candida-Kolonisation</li><li>– Isolation von &gt; 2 Stellen</li><li>– Immunosuppression</li><li>– Hämodialyse</li><li>– Operationen</li><li>– Verbrennungen &gt; 50%</li><li>– Schweres Trauma</li><li>– Severity-Score hoch</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Weitere Risikofaktoren<ul style="list-style-type: none"><li>– Alter</li><li>– Tunnelierter Katheter</li><li>– Harnkatheter</li><li>– Mehrere IV-Katheter</li><li>– Diarrhoe</li><li>– Parenterale Ernährung</li><li>– Beatmung</li><li>– Aufenthalt &gt; 7 Tage</li><li>– Neoplast. Grundkrankheit</li></ul></li></ul>
---	--

Leukozytose, Erhöhung der Akut-Phasen-Proteine, eventuell oberflächliche Candida-Infektionen. Aufgrund des Vorliegens von Risiko- und prädisponierenden Faktoren (Tabelle 1 und 2) kann bei entsprechender Symptomatik und Nichtansprechen auf eine Breitband-Antibiotikatherapie auf eine mögliche invasive Pilzinfektion geschlossen werden. Vor Beginn der antimykotischen Therapie müssen zur Sicherung der Diagnose eine mykologische Untersuchung (Mikroskopie, Kultur) von relevantem Material (Blut, Abszess-Punkate, Liquor, Pleuraflüssigkeit), eventuell eine Gewebebiopsie mit histologischer Aufarbeitung und/oder bildgebende Verfahren (Computertomographie) durchgeführt werden.

**Abbildung 3:** Hepatale Abszesse nach Candidämie



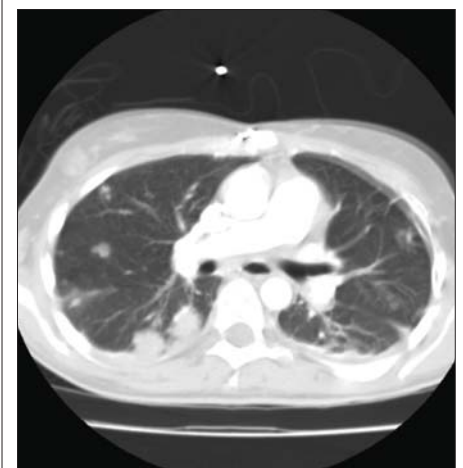
Eine **Candidämie** (Nachweis von *Candida spp.* im Blut) ist nur in ca. einem Drittel aller Fälle mit invasiver Candidiasis nachweisbar. Häufig findet man wiederholt positive Blutkulturen bei Patienten mit Infektion des zentralvenösen Katheters oder bei Endocarditis. Der zentralvenöse Katheter muss immer entfernt werden. Nach Entfernung des Katheters muss eine antimykotische Therapie für 10 Tage durchgeführt werden, da es infolge von Candidämie zur Absiedelung von Candida ins Gewebe, auch ins Auge (Candida-Endophthalmitis) kommen kann. Klinisch werden diese metastatischen Infektionen oft Wochen bis Monate nach der ursprünglichen Candidämie manifest. Bei neutropenischen Patienten kommt die hepatosplenale Candidiasis vor, die schleichend mit Fieber und erhöhten Leberwerten einhergeht. Eine Abszessbildung sieht man initial nicht, weil die Größen der Abszesse unter der Auflösungsgrenze der Sonographie oder sogar der Computertomographie sind (Abbildung 3). Bei Verdacht auf eine **hepatosplenale Candidiasis** sollte daher die bildgebende Untersuchung von Leber und Milz regelmäßig wiederholt werden. Metastatische Infektionen können sich im ganzen Körper absiedeln, so kann

man neben der Candida-Endophthalmitis, Candida-Spondylodiscitis, Candida-Arthritis auch Hautläsionen finden. Obwohl *Candida spp.* sehr häufig – und auch in hohen Keimzahlen – in Material aus dem Respirationsstrakt (Tracheal-, Bronchialsekret) nachweisbar ist, ist das kein Beweis für eine Candida-Pneumonie. Eine Candida-Pneumonie ist sehr selten und üblicherweise durch hämatogene Streuung bedingt (Abbildung 4). Eine definitive Diagnose kann nur durch Biopsie der Läsion mit histologischer und kultureller Aufarbeitung mit Identifikation der Candida-Art gestellt werden, da auch Abszesse vom Aspekt her bakteriellen Abszessen ähneln.

## Therapie

Therapie der Wahl bei Infektion mit *Candida albicans* und auch mit *Candida tropicalis* ist Fluconazol. Die Dosierung beträgt 10 (bis 15) mg/kg/Tag. Bei so genannten „Nicht-albicans“-Candida-Arten kann eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol vorliegen, sodass bei einem schwer kranken Patienten eine antimykotische Therapie mit sicherer Wirksamkeit gegen „Nicht-albicans“-Candida, wie z.B. Caspofungin oder Voriconazol zum Einsatz kommen sollte. Bei Vorliegen einer Resistenz

**Abbildung 4:** Lungenabszesse durch Candida nach Candidämie durch einen zentralvenösen Katheter



**Tabelle 3:** Antimykotika, Dosierung für die Therapie invasiver Mykosen

Antimykotikum	Dosis	Indikation	Bemerkungen
Fluconazol	10-15 mg/kg	Infektionen durch <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	iv = po
Itraconazol	3 x 100-200 mg/Tag	Soor-Oesophagitis	Nur perorale Darreichungsform
Voriconazol	Ladungsdosis 6 mg/kg/12h am Tag 1, dann 3-4 mg/kg/Tag	Invasive Aspergillose, Scedosporium, Fusarium	Interaktionen mit anderen Arzneimitteln beachten
Amphotericin B	1 mg/kg iv	Mucoraceae (Zygomyceten), alle invasiven Mykosen, ausser Scedosporium, <i>C. guilliermondii</i>	Als kontinuierliche Infusion [6]
Lipid-assoziiertes Amphotericin	5-7 (max. 10) mg/kg	Siehe Amphotericin B	Bei Nierenbeeinträchtigung, ambulante Therapie
5-Flucytosin	100-150 mg/kg in 4 Einzeldosen	Harnwegsinfekt durch <i>C. glabrata</i> Kombinationstherapie bei Cryptococcus	Dosisanpassung bei Nierenversagen! Resistenzentwicklung bei Monotherapie möglich
Caspofungin	70 mg/Tag 1 50 mg ab Tag 2	<i>Candida spp.</i> nicht- albicans, Vortherapie mit Fluconazol, Aspergillose	
Micafungin	200 mg/Tag	<i>Candida spp.</i> nicht-albicans	

gegen Fluconazol oder Auftreten einer *Candida*-Infektion unter Fluconazol-Therapie ist eine Resistenztestung gegen Voriconazol aber angezeigt. Bei schwer immunsupprimierten Patienten, bei denen eine Infektion durch Schimmelpilze, d.h. *Aspergillus* oder – selten – auch *Mucoraceae* möglich ist, ist nach wie vor – nach Ausschöpfen aller diagnostischer Möglichkeiten – eine Therapie mit Amphotericin B, bei beeinträchtigter Nierenfunktion als Lipid-assoziierte Darreichungsform, indiziert.

**Literatur:**

1. Clark T.A., Hajjeh R.A.: „Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses.“ *Curr. Opin. Infect. Dis.* 15(6) (2002) 569-74.
2. Obayashi T., Yoshida M., Mori T., Goto H., Yasuoka A., Iwasaki H., et al.: „Plasma (1->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes.“ *Lancet* Jan 7;345(8941) (1995) 17-20.
3. Lass-Flörl C., Günsilius E., Gastl G., Bonatti H., Freund M.C., Gschwendtner A., et al.: „Diagnosing invasive aspergillosis during antifungal therapy by PCR analysis of blood samples.“ *J. Clin. Microbiol.* 42(9) (2004) 4154-7.
4. Graninger W., Presterl E.: „Schwere Pilzinfektionen.“ *Österreichische Ärztezeitung* (11) (2004) 52-5.
5. McCullough M.J., Ross B.C., Reade P.C.: „*Candida albicans*: a review of its history,

taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation.“ *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 25(2) (1996) 136-44.

6. Imhof A., Walter R.B., Schaffner A.: „Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study.“ *Clin. Infect. Dis.* 15;36(8) (2003) 943-51.

**Anschrift der Verfasserin:**

Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl  
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt.  
für Infektionen und Chemotherapie  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20  
E-Mail: elisabeth.presterl@meduniwien.ac.at