



Invasive Mykosen

Invasive Mykosen sind schwerwiegende, durch humanpathogene Pilze ausgelöste Infektionen. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten zählen sie zu den Hauptursachen von Morbidität und Mortalität. Der Infektionsverlauf ist hierbei im Wesentlichen von der Virulenz und vom individuellen Risikoprofil abhängig.

Einleitung

Innerhalb der vergangenen Jahre konnte weltweit eine Zunahme invasiver Pilzinfektionen beobachtet werden. Zeitgleich stieg die Zahl resistenter Erreger. Schätzungsweise kommt es jährlich zu mehr als 150.000.000 Neuinfektionen weltweit. Die Sterblichkeitsrate wird stellenweise mit 30-90% angegeben. In Deutschland liegt die jährliche Inzidenzrate für invasive Pilzinfektionen bei 6 Fällen je 100.000 Einwohner, in anderen europäischen Ländern sogar bei 20 Fällen, in Amerika bei 27 Fällen je 100.000 Einwohner. Vergleichbare epidemiologische Daten sind jedoch kaum vorhanden. Abweichungen in den Häufigkeitsangaben invasiver Pilzinfektionen sind unter anderem durch sozioökonomische und geökologische Unterschiede sowie durch die Heterogenität gefährdeter Patientengruppen bedingt.

Zu den wichtigsten humanpathogenen Pilzen zählen neben *Candida* und *Aspergillus* spp. unter anderem *Cryptococcus* spp. und *Mucorales*, wobei der Fokus dieser Übersicht auf *Candida* und *Aspergillus* liegen soll.

Candida-Infektionen

Die häufigsten Erreger invasiver Mykosen sind Hefepilze der Gattung *Candida*. Weitere klinisch relevante Hefen sind *Cryptococcus*, *Trichosporon* und *Malassezia* spp. In mehr als 90% der Fälle manifestiert sich eine invasive Candidiasis als Blutstrominfektion (Candidämie). In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse wurde die Häufigkeit für Candidämien europaweit mit 3,88 Fällen je 100.000 Einwohner p.a. angegeben. Andere Studien berichten von 2 – 21 Fällen je 100.000 Einwohner. In Deutschland

beträgt die jährliche Inzidenz etwa 5 Fälle je 100.000 Einwohner. Schätzungen zu Folge kommt es täglich zu 79 Neuinfektionen. *Candida* spp. sind die vierthäufigste Ursache für nosokomiale Blutstrominfektionen. Die Mortalitätsrate beträgt 30–

55% und ist mit denen schwerwiegender bakterieller und viraler Blutstrominfektionen vergleichbar. Die Hefepilze der Gattung *Candida* gehören zur mikrobiellen Flora von Haut und Schleimhäuten. Folglich sind *Candida*-Infektionen primär endogener Genese, die im Wesentlichen durch Störungen und Schädigungen der natürlichen Barriere sowie Veränderungen in der Immunabwehr bedingt sind. Eintrittspforten sind häufig zentrale Venenverweilkatheter oder der Gastrointestinaltrakt. Zu den zentralen Risikogruppen zählen Patienten in immunkompromittierter Situation mit Zytopenien oder Immundefekten, beispielsweise im Zuge einer neoplastischen oder infektiösen Grunderkrankung oder Patienten in intensivmedizinischer Betreuung. Generell ist eine invasive Candidiasis auch bei immunkompetenten Menschen möglich.

Von den 150 bekannten *Candida* spp. sind rund ein Dutzend klinisch relevant. Die auslösende Spezies bedingt sich durch Infektionsstelle, patientenbezogene Risikofaktoren und Geographie. Den mit Abstand häufigsten Erreger in Europa stellt *Candida albicans* dar. Weltweit traten innerhalb der vergangenen Jahre zudem häufiger Infektionen mit non-*Albicans Candida* spp. (NAC) auf. NAC sind häufig intrinsisch Azol-resistent und mit einer höheren Mortalität assoziiert. In den meisten Fällen einer Infektion mit NAC wird *C. glabrata* isoliert. Als Kommensale der intestinalen Schleimhäute kann sie häufig bei nicht-neutropenen Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden, zeigt sich aber auch in einer Vielzahl



Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal



Dr. med. Maria Rührich

hämatologischer Patienten mit Candidämien. Weitere relevante NAC sind *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, und *C. krusei*. Als ursächlich für die steigende Zahl der non-*Albicans* Stämme wird der Selektionsdruck durch den Einsatz von Azolen in Therapie und Prophylaxe diskutiert. Invasive *Candida*-Infektionen können sich klinisch asymptomatisch, mit Fieber und Schmerzen oder mit hochakutem septischem Krankheitsbild manifestieren.

Klinisch relevante Schimmelpilze / Aspergillosen

Nach *Candida*-Infektionen spielen Infektionen durch die Schimmelpilz-Gattung *Aspergillus* eine zunehmende Rolle. Lag das Verhältnis invasiver Mykosen durch *Candida* und *Aspergillus* spp. vor einigen Jahren noch bei 15:1, wird es aktuell mit 4-5:1 angegeben. Die Gattung *Aspergillus* umfasst weit mehr als 200 Arten, welche allgegenwärtig, unter anderem in Boden, Pflanzen und Lebensmitteln zu finden sind. Zu den wichtigsten humanpathogenen Arten zählen *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* und *A. nidulans*. Unter ihnen stellt *A. fumigatus* den häufigsten Erreger invasiver Aspergillosen dar. Weitere klinisch relevante Schimmelpilze sind *Fusarium* spp. und die *Mucorales*. Bei *Aspergillus*-Infektionen handelt es sich meist um exogene Infektionen. Die Sporenaufnahme erfolgt inhalativ. Täglich werden hunderte Pilzsporen über die Atemluft aufgenommen, welche aufgrund ihrer kleinen Größe bis in die Alveoli der Lunge gelangen können. Zu den exogenen und klinisch bedeutsamen Streuungsquellen gehören unter anderem Baumaßnahmen, kontaminiertes Dusch- oder Waschwasser, Topf- und Zimmerpflanzen sowie verschimmelte oder kontaminierte Nahrungsmittel. Bei immunkompetenten Patienten sind Schimmelpilzinfektionen sehr selten. Sie treten vornehmlich als lokale Infektionen oder Absiedlungen, sog. Aspergillome, bei Patienten mit Mukoviszidose als *Aspergillus*-Bronchitiden oder *Aspergillus*-assoziierte allergische Syndrome auf. Insbesondere im Falle einer strukturell vorgeschädigten Lunge, beispielsweise bei vorbestehenden Hohlräumen, sog. Kavernen, welche im Rahmen einer Tuberkulose beobachtet werden, kann es auch bei Immungesunden zur Ausbildung von Aspergillomen kommen. Bei immunsupprimierten Patienten manifestieren sie sich primär als invasive pulmonale Aspergillose (IA). Infolge der unzureichenden Immunabwehr kommt es zur Keimung der Pilzsporen, zu Gewebedestruktion, Gefäßinvasion und ggf. Systembefall. Schätzungsweise kommt es jährlich zu 200.000 bis 300.000 lebensbedrohlichen IA weltweit. Die Mortalität ist abhängig von Virulenz und prädisponierenden Faktoren und wird mit 30-90% angegeben. Neben der hämato- oder onkologischen Grunderkrankung sowie der Transplantation solider Organe, sind wesentliche Risikofaktoren anhaltende Kortikosteroidtherapien und Funktionsdefekte der Granulozyten. Ferner weisen auch Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen sowie

intensivmedizinisch betreute Patienten eine erhöhte Inzidenz auf. Zu den wichtigsten Risikofaktoren hämatologischer Patienten zählen Dauer und Grad der Neutropenie, Graft versus Host Disease (GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation sowie stattgehabte invasive Mykosen. Klinisch stellt sich die IA unspezifisch mit Fieber, Husten, Auswurf sowie pleuritischen Beschwerden, als Pneumonie ohne Erregernachweis dar.

Diagnostik

Die frühzeitige und sichere Diagnose einer invasiven Pilzinfektion ist für die zügige Einleitung einer ziel- und resistenzgerechten Therapie obligat. Nach initialem Verdacht basiert die Diagnose, unter Berücksichtigung der lokalen Epidemiologie und individueller Risikofaktoren, auf einer Kombination aus mikrobiologischen, klinischen und bildgebenden Kriterien. Zu den wesentlichen prädisponierenden Faktoren zählen hierbei die prolongierte (>10 Tage) Neutropenie ($<0,5 \times 10^9/L$), Zustand nach allogener Stammzelltransplantation, eine angeborene Immundefizienz, die medikamentöse Immunsuppression sowie die Therapie mit Prednisolon (äquivalent mindestens 0,3 mg/kg/d über mindestens 3 Wochen). Mit dem direkten mikrobiologischen Nachweis von Hefe- und Schimmelpilzen aus primär sterilen Materialien gilt die Verdachtsdiagnose einer invasiven Mykose als bestätigt. Auch der Nachweis von *Candida* spp. in der Blutkultur ist als sicherer Nachweis einer invasiven Pilzinfektion, einer Candidämie zu werten. Der Nachweis von *Aspergillus* spp. aus der Blutkultur hingegen gilt infolge des natürlichen Vorkommens seiner Sporen in der Umgebungsluft als Kontamination. Mittels indirekter Testverfahren können spezifische Bestandteile der Pilzellwand detektiert und zur Diagnostik herangezogen werden. So ist der Nachweis von Beta-D-Glucan spezifisch für invasive Pilzinfektionen. Da die Pilzart jedoch nicht abgeleitet werden kann, sind weitere Untersuchungen notwendig. Ein negatives Testergebnis ist nicht mit dem Ausschluss einer invasiven Mykose gleichzusetzen. Aufgrund fehlender Daten werden serologische *Candida*-Antigen-/ Antikörper-Nachweise in aktuellen Leitlinien



Der labordiagnostische Nachweis basiert auf Kultivierung oder Mikroskopie, wobei vor allem die Anzucht nur in ca. 50 % der Infizierten gelingt. Als zusätzliche Untersuchung hat sich der Nachweis von Aspergillus-Antigenen aus Körperflüssigkeiten etabliert. Dieser ermöglicht die sensitive Detektion bereits früher Aspergillosen. Aus diesem Grund wurde der Nachweis von Aspergillus-Antigenen in den Richtlinien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und des National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG) als Kriterium einer wahrscheinlichen („probable“) invasiven Aspergillose aufgenommen. Der Mechanismus etablierter Testsysteme basiert auf dem Nachweis von Polysacchariden aus der Zellwand.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal
Dr. med. Maria Rührich
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena
onkologie@med.uni-jena.de

■ Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal
Nationales Zentrum für invasive Mykosen
Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie - Hans-Knöll-Institut
Adolf-Reichwein-Straße 23
07745 Jena
www.nrz-myk.de

■ EUROIMMUN AG
Wissenschaftlicher Informationsdienst
Aspergillus-Antigen-ELISA
Seekamp 31
D-23560 Lübeck
www.euroimmun.de

nicht empfohlen. Für *Aspergillus* spp. hingegen ist es möglich die Aspergillus-spezifischen Antigene Galactomannan und Galaktomannoprotein aus Serum, BAL oder Liquor zu detektieren und zu quantifizieren. Beide Nachweisverfahren sind in Sensitivität und Spezifität vergleichbar und können zudem zur Abschätzung des Infektionsverlaufes unter antifungaler Therapie herangezogen werden. Falsch-negative Ergebnisse werden bei nicht-neutropenen Patienten und bei Patienten unter Therapie mit Azolen beobachtet. Zusätzlich ist eine molekulare Infektionsdiagnostik möglich. Die Kombination verschiedener Nachweisverfahren wird für eine frühzeitige und möglichst genaue Diagnostik empfohlen. Aufgrund unterschiedlicher artspezifischer Resistenzprofile ist die Identifizierung der Pilzart obligat. So traten bei *Candida* spp., insbesondere *C. glabrata*, neben der bereits bekannten Fluconazol-Resistenz nunmehr zunehmend Resistenzen gegenüber Echinocandinen auf. Der Anteil Fluconazol-resistenter *Candida*-Isolate liegt bei 7%. In den USA konnte über einen Zeitraum von 10 Jahren ein Anstieg Echinocandin-resistenter *C. glabrata* um 10% beobachtet werden. In Dänemark zeigte sich eine Zunahme resistenter *Candida* spp. von 0,9 auf 3,1% (2008 – 2013). Von Azol-resistenten *A. fumigatus*-Stämmen wurde erstmals Mitte der 90er Jahre in den Niederlanden berichtet. Mittlerweile werden sie weltweit in steigender Inzidenz beobachtet. Zeitgleich zeigt sich eine Zunahme der Mortalitätsrate um 21–31%. Der Anteil resistenter Stämme variiert abhängig von Grunderkrankung und Geographie. So wurde die Resistenzrate in den USA für Patienten nach allogener Stammzelltransplantation mit 7% angegeben. Das Referenzzentrum für Pilzinfektionen in Manchester (Mycology Reference Centre Manchester) ermittelte eine Rate von 28% und ein Anstieg der Jahresprävalenz von 5 auf 20% innerhalb von 6 Jahren. In den Niederlanden zeigten sich Azol-Resistenzraten von 5–10% in der Gesamtbevölkerung, von 29% in der Risikogruppe hämato-onkologischer Patienten. In Deutschland wurde erstmals 2012 von Azol-Resistenzen berichtet. Die Rate schwankt auch hier erheblich und wurde bei Patienten nach Stammzelltransplantation mit bis zu 30% angegeben. Als Ursache für die Zunahme resistenter Erreger werden unter anderem der Gebrauch von Fungiziden in der Landwirtschaft und der Einsatz von Antimykotika in Therapie und Prophylaxe diskutiert. Eine Resistenztestung wird bei invasiven Pilzinfektionen sowie bei unzureichendem Therapieansprechen empfohlen.

Therapieoptionen

Die frühe Einleitung einer antimykotischen Therapie geht mit einem verbesserten Gesamtüberleben einher. Da die Diagnostik invasiver Mykosen komplex ist, sollte bei Risikopatienten bereits bei dringendem Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion die Therapie begonnen werden. Für Hochrisikopatienten mit einer malignen hämatologischen Grunderkrankung (AML/MDS) unter Induktionstherapie

oder nach allogener Stammzelltransplantation wird zudem die Pilzprophylaxe empfohlen. Die Datenlage für andere Risikogruppen ist weniger klar, wird aber insbesondere für Patienten mit kompliziert verlaufenden abdominalchirurgischen Eingriffen, für intensivpflichtige Patienten und für Patienten nach Lungentransplantation diskutiert. Eine klare Empfehlung gibt es nicht. Grundsätzlich werden in der Therapie invasiver Pilzinfektionen Substanzen aus drei Antimykotikaklassen genutzt: Polyene, Echinocandine, Azole. In der Erstlinientherapie invasiver *Candida*-Infektion sind Echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin) Mittel der Wahl. Fluconazol sollte in der Primärtherapie nur bei nicht kritisch kranken Patienten ohne Vorbehandlung mit Azolen oder in der oralen Weiterbehandlung nach einer erfolgreichen Primärtherapie mit Echinocandinen eingesetzt werden. Die Therapie sollte mindestens 14 Tage über den Zeitpunkt der letzten positiven Blutkultur hinaus fortgesetzt werden, bei anhaltender Symptomatik länger. Im Falle einer disseminierten invasiven Candidiasis oder einer Resistenz ist die Therapie mit L-AmphB indiziert. Da *Candida* spp. an Kunststoffoberflächen haften und einen Biofilm bilden, sollten zudem zentralvenöse Gefäßzugänge entfernt werden. Um *Candida*-Absiedlungen im Auge auszuschließen ist noch während der Therapie die augenärztliche Vorstellung empfohlen. In der Primärtherapie der invasiven Aspergillose wird der Einsatz von Voriconazol oder Isavuconazol empfohlen. Im Falle einer Vortherapie mit Azolen, einer unter Einbezug der lokalen Epidemiologie vermuteten oder nachgewiesenen Azol-Resistenz ist L-AmphB Mittel der Wahl. Zusätzlich sollte eine operative Infektsanierung erwogen werden. Die Therapiedauer umfasst in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf sowie den individuellen Risikofaktoren 6–12 Wochen.

Fazit

Invasive Mykosen stellen eine häufig übersehene Infektion und unterschätzte Gefahr für hospitalisierte und immunsupprimierte Patienten dar. Die initial häufig unspezifischen Symptome erschweren eine frühzeitige Diagnose. Um die Sterblichkeit zu reduzieren und möglichst zeitnah die Therapie einleiten zu können, ist die zügige Diagnosesicherung notwendig. Diese basiert auf klinischen, radiologischen, mikrobiologischen und molekularen Untersuchungen. Infolge der Zunahme intrinsischer und auch erworbener Resistenzen wird neben der Speziesidentifizierung die Resistenztestung empfohlen. Neue antifungale Substanzen und Kombinationstherapien sind Gegenstand verschiedener Studien. Insgesamt sollte die Therapie von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen interdisziplinär, in Kooperation mit erfahrenen Spezialisten erfolgen. Zudem ist es notwendig, diagnostische Algorithmen und therapeutische Strategien regelmäßig kritisch zu überprüfen und gemeinsam mit Fachvertretern Leitlinien, angepasst an die lokale Epidemiologie und Risikogruppen, zu erarbeiten.