

Invasive fungal infections in critically-ill patients

R. Füssle

Invasive Pilzinfektionen bei kritisch kranken Patienten



Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Universitätsklinikum Gießen und Marburg –
Standort Gießen
(Direktor: Prof. Dr. T. Chakraborty)



PIN-Nr. 091012

Zusammenfassung

Invasive Pilzinfektionen stellen für schwerstkranke Patienten ein zunehmendes und hohes Risiko dar. Die häufigsten Erreger sind Candida-Spezies. Gefährdet sind vor allem hämatologisch-onkologische Patienten mit Neutropenie, insbesondere Leukämie-Patienten, bei denen neben Candida- auch Aspergillus-Spezies und andere, seltene Pilze relevant sind. Auch nicht-neutropenische Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren sind durch nosokomiale Candida-Infektionen gefährdet. Wichtige Risikofaktoren sind große operative Eingriffe, intravasale Katheter, lange Behandlung auf der Intensivstation, längere Beatmungsdauer, ausgedehnte Therapie mit Breitbandantibiotika und die Kolonisation mit Candida-Spezies. Die Klinik invasiver Pilzinfektionen ist unspezifisch. Die Labordiagnostik basiert auf mikrobiologischen, laborchemischen und histologischen Untersuchungen; die Früherkennung der Infektionen ist jedoch oft schwierig. Da eine frühzeitige adäquate Therapie die Prognose verbessert, soll bei Patienten mit hohem Risiko eine präemptive oder empirische antimykotische Therapie erwogen werden. Die Wahl des Antimykotikums orientiert sich an der klinischen Situation des Patienten und der Erregerspezies. Speziesidentifizierung und Resistenztestung sollen routinemäßig erfolgen. Zur Therapie sind neben den älteren Azol-Präparaten (Fluconazol, Itraconazol) und lipidformuliertem Amphotericin B gut verträgliche neue Wirkstoffgruppen wie die Echino-

candine (Caspofungin, Anidulafungin, Micafungin) oder neuere Azole wie Voriconazol verfügbar, deren Wirkspektrum neben fast allen Candida-Spezies auch Aspergillus fumigatus erfasst.

Summary

Invasive fungal infections are a growing problem in critically-ill patients. The most common pathogens involved are Candida species. Patients at high risk are neutropenic haematological-oncological patients, in particular those with leukaemia. In these patients, in addition to Candida, and Aspergillus species, other fungi are also relevant pathogens. Nosocomial fungal infections can also be found in non-neutropenic patients with relevant risk factors. Leading risk factors are major surgical interventions, intravascular catheters, prolonged treatment in the Intensive Care Unit, prolonged ventilation, use of wide-spectrum antibiotics, and colonisation with Candida species. Clinical manifestations of fungal infections are non-specific. Laboratory diagnosis is based on clinical, microbiological, biochemical and histological investigations. Since prompt appropriate therapy improves outcome, and the early diagnosis of mycosis is often difficult, pre-emptive or empirical antimycotic therapy should be considered in high-risk patients. The choice of an antimycotic drug will depend on the causal agent and the patient's clinical situation. Identification of the species and susceptibility testing should be a matter of routine. Therapeutic agents are

Schlüsselwörter

Pilzinfektionen – Pilzdiagnostik –
Candida – Aspergillus – Anti-
mykotika

Keywords

Fungal Infections – Fungal
Diagnostic – Candida –
Aspergillus – Antifungal Agents

conventional Azole derivatives (Fluconazole, Itraconazole) and Amphotericin B with its derived lipid formulations. Well-tolerated new substances are Voriconazole and Echinocandins (Caspofungin, Anidulafungin, Micafungin), which are highly active against most *Candida* species as well as *Aspergillus fumigatus*.

Einleitung

Die häufigsten Erreger invasiver Pilzinfektionen des Menschen gehören zur Gruppe der Spross- oder Hefepilze (z.B. *Candida*-Spezies) sowie zur Gruppe der Faden- oder Schimmelpilze (z.B. *Aspergillus*-Spezies). Lebensbedrohliche Pilzinfektionen durch diese Erreger haben bei schwerkranken Patienten in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Als Ursache wird der steigende Anteil älterer multimorbider oder immungeschwächter Patienten gesehen, denen die Fortschritte der Medizin bessere Überlebenschancen ermöglicht haben [1,2].

Pilze sind opportunistische Erreger. Sie verfügen über wenige Virulenzfaktoren und können invasive Infektionen nur bei Patienten auslösen, bei denen sie „die Gelegenheit“ dazu haben – entweder weil deren Abwehrmechanismen wesentlich beeinträchtigt sind oder weil sie iatrogene Risikofaktoren aufweisen, die das Eindringen der Erreger begünstigen. Das größte Risiko tragen Patienten mit Neutropenie oder unter immunsuppressiver Therapie.

Hämatologisch-onkologische Patienten sind eine Hochrisikogruppe, dies insbesondere bei allogener Stammzelltransplantation innerhalb der ersten 30 Tage, sowie Patienten nach Organtransplantation, vor allem Leber- und Herz-Lungen-Transplantation [3-5]. Bei diesen Patienten verursachen nicht nur *Candida*-Spezies lebensbedrohliche Infektionen, sondern auch Schimmelpilze (überwiegend *Aspergillus*) sowie seltener andere Fadenpilze (*Zygomyceten*, *Fusarien* etc.).

Auch nicht-neutropenische Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren sind durch nosokomiale *Candida*-Infektionen gefährdet.

Als Folge schwerwiegender Grunderkrankungen finden sich auch bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten komplexe Veränderungen der Immunfunktion. Darüber hinaus erhöhen viele intensivmedizinische Maßnahmen das Risiko für systemische Mykosen; dazu zählen intravasale Katheter sowie Haut- oder Schleimhautdefekte als Eintrittspforten für die Erreger, ausgedehnte Therapie mit Breitbandantibiotika, Chemotherapie, prädisponierende Grunderkrankungen sowie die Langzeitbeatmung, wobei die meisten *Candida*-Infektionen nach 8-10 Tagen Beatmung auftreten [6-8]. Das Risiko für eine Pilzinfektion steigt mit der Anzahl und der Dauer der Einwirkung der in Tabelle 1 angegebenen Risikofaktoren [9,10].

Invasive *Candida*-Infektionen gehen meist von Besiedelungen der Schleimhäute aus. Obwohl eine Kolonisation nicht zwangsläufig zur Infektion führen muss, steigt mit der Kolonisation mehrerer Körperstellen das Infektionsrisiko [9,10].

Pilze, insbesondere *Candida*-Spezies, verursachen in Deutschland 7-15% aller nosokomialen Infektionen; bei Septikämien von Intensivpatienten gehören sie zu den fünf häufigsten Erregern [11,12]. Bei Intensivpatienten beträgt die Prävalenz schwerer *Candida*-Infektionen 2-20 pro 1.000 Aufnahmen auf Intensivstationen (in Europa wie in den USA). Die Inzidenz von Candidämien, die den Hauptanteil der nosokomialen invasiven Pilzinfektionen bei nicht-neutropenischen Patienten ausmacht, liegt bei 1 pro 1.000 Patiententagen auf Intensivstationen [13].

Die Symptome von Pilzinfektionen sind unspezifisch und unterscheiden sich klinisch nicht von bakteriellen Infektionen: Fieber über 38,5°C oder Hypothermie unter 36°C, klinische Symptome der schweren Infektion (bei fehlender Re-

Tabelle 1

Risikofaktoren für invasive Mykosen. APACHE = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; ZVK = zentraler Venenkatheter.

Risiko	Prädisponierende Faktoren
Grund- erkrankung	Neutropenie
	Immunsuppression
	Maligne Tumoren
	Gastrointestinale Perforation (Eintrittspforte für Pilze)
	APACHE-Score >20
	Akute Niereninsuffizienz
	Diabetes mellitus, Pankreatitis, Leberzirrhose
Maß- nahmen	Alter (erhöhtes Risiko durch Haut- und Schleimhautveränderungen)
	Antibiotikatherapie >2 Wochen (Störung bakterieller Flora, Pilz-Kolonisation)
	Aufenthalt auf der Intensivstation >8 Tage
	Chemotherapie (Immunsuppression, Schädigung des Darmepithels)
	ZVK, peripherer Venenkatheter (Eintrittspforte für Pilze)
	Viszeralchirurgische Eingriffe
	Beatmung >10 Tage
	Totale parenterale Ernährung
	Hämodialyse
	Kortikoide (Immunsuppression)
Besiedelungen	Kolonisierung mit <i>Candida</i> an mindestens 2 Körperstellen

aktion auf Antibiotika), evtl. septischer Schock, Multiorganversagen und Gerinnungsstörungen.

Bei Intensivpatienten mit multiplen Risikofaktoren und einem septischen Krankheitsbild, das durch adäquate Therapie mit Breitspektrumantibiotika nicht gebessert wird, muss an eine invasive Pilzinfektion gedacht werden.

Invasive Pilzinfektionen verschlechtern die Prognose, erhöhen die Letalität oder haben einen verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus oder auf der Intensivstation

zur Folge [8]. Die Letalitätsrate systemischer Candidosen wird mit 20-50% angegeben [10,14]. Da invasive Mykosen nur schwerstkranken Patienten betreffen, ist es oft jedoch schwierig zu unterscheiden, ob die Candida-Infektion oder die Grunderkrankung die eigentliche Todesursache war [8,15]. In Studien wird die direkt der Pilzinfektion zugeschriebene Letalität mit 4,4-7,2% beziffert [16].

Entscheidend für die Prognose ist die frühzeitige antimykotische Therapie [17-19]. Bei Candidämie haben Patienten, die innerhalb von 12 Stunden eine adäquate Therapie erhalten, die beste Prognose. Verzögerungen um 24-48 Stunden können die Letalität verdreifachen [16,18].

Candida-Infektionen

Epidemiologie und Pathogenese

Candida-Spezies sind die häufigsten Erreger invasiver Mykosen des Menschen (>90%). Ausgangsquelle sind oft

Besiedelungen des Oropharynx oder des Intestinaltraktes, die bei 30-50% aller gesunden Erwachsenen vorliegen. Vor allem intestinale Besiedelungen sind eine wichtige Infektionsquelle, dies insbesondere bei gestörter Integrität der Darmmukosa.

Candida albicans

Der häufigste Erreger von Candida (C.)-Infektionen ist *C. albicans*. Studien zeigen, dass die Erreger von Candidämien fast ausschließlich Stämme sind, die zuvor als Besiedelungskeime nachgewiesen wurden. Die Übertragung von Patient zu Patient ist dagegen eher selten. Epidemiologische Untersuchungen belegen, dass an einen Wirt adaptierte Stämme nur schwer durch exogene Stämme verdrängt werden können [20].

In den letzten Jahren fand eine Verschiebung zugunsten von Candida-Non-albicans-Stämmen statt, was auf die Selektion dieser Stämme durch Azole wie Fluconazol oder Itraconazol zurückgeführt wird. Nach Untersuchungen des

Nationalen Referenzzentrums für systemische Mykosen wurde *C. albicans* bei Candidämie in Deutschland nur noch bei 58,4% als Verursacher nachgewiesen, gefolgt von *C. glabrata* (18,7%), *C. parapsilosis* (9,3%), *C. tropicalis* (6,3%), *C. kefyr* (2,1%) und *C. krusei* (1,6%). Ähnliche Ergebnisse zeigt eine europäische Studie [12,13]. In manchen Untersuchungen wird die Letalität durch Candida-Non-albicans-Stämme höher als für *C. albicans* angegeben [21].

Candida-Non-albicans

C. glabrata, der zweithäufigste Erreger, kolonisiert bevorzugt Harnwege und Darm und verursacht daher häufiger Infektionen bei Patienten mit viszeralchirurgischen Eingriffen. Ein besonderer Selektionsfaktor für *C. glabrata* ist die Vorbehandlung oder Prophylaxe mit Azolen, da Fluconazol und Itraconazol gegen diese Erreger nur schwach wirksam sind [21].

C. parapsilosis tritt vermehrt in der pädiatrischen Intensivmedizin auf. Diese

Pilze haben eine besondere Fähigkeit zur Biofilmproduktion an Kathetern, was zu einem verminderten Ansprechen auf die antimykotische Therapie führt. Für *C. parapsilosis* werden exogene Übertragungen, z.B. über die Hände des Personals angenommen [22].

C. tropicalis gilt als die virulenteste aller *Candida*-Spezies; auch hier wird häufiger die exogene Übertragung diskutiert. Candidämien mit *C. tropicalis* sind bei hämatologischen Patienten häufiger als bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten und sind mit einer höheren Letalität verbunden [23].

C. krusei wird seltener isoliert, dann bevorzugt bei hämatologisch-onkologischen Patienten mit Neutropenie. Durch Primärresistenz gegen Fluconazol und ein oft reduziertes Ansprechen auf Amphotericin B sind diese Infektionen mit einer erhöhten Letalität verbunden [21].

Klinik

Candidämien machen den Hauptanteil invasiver Mykosen aus (>90%). Wichtige Eintrittspforten sind intravasale Katheter oder Portsysteme [3,4,12]. Fieber ist das häufigste Symptom.

Klinisch manifestieren sich invasive *Candida*-Infektionen in verschiedener Form:

- Eine **akut-disseminierte Candidiasis** mit Fungämie, hämodynamischer Instabilität und septischer Absiedelung in mehreren Organen tritt bei onkologischen Patienten mit prolongierter Granulozytopenie auf.
- Eine **chronisch-disseminierte Candidiasis** (hepatolienale Candidiasis) findet sich fast ausschließlich bei hämatologischen Patienten mit längerer Aplasie-Phase (überwiegend bei akuter Leukämie). Die Erkrankung ist durch persistierendes Fieber während der Neutropenie-Phase gekennzeichnet; eventuell treten abdominelle Schmerzen sowie ein Anstieg von C-reaktivem Protein (CRP) und alkalischer Phosphatase (AP) auf. In bildgebenden Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Mag-

netresonanztomographie) finden sich multiple Herde in Leber und Milz [12].

- Bei **systemisch-invasiven Infektionen** einzelner Organe (Peritonitis, Endokarditis, Osteomyelitis, Meningoenzephalitis usw.) hängen die Symptome vom befallenen Organ ab. Eine primäre *Candida*-Pneumonie durch Aspiration *Candida*-haltiger oropharyngealer Sekrete ist bei nicht-neutropenischen Patienten selten [17,24].

Diagnose und Interpretation der Befunde

Allgemeines

Die Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen stützt sich in der Regel auf mehrere Hinweise aus mikrobiologischen, radiologischen, laborchemischen und evtl. histologischen Untersuchungen, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind [25-27].

Mikrobiologische Diagnostik

Der **mikroskopische Nachweis** von Pilzen in Blutkulturen oder anderen sterilen Materialien ist ein sicherer Hinweis auf eine Infektion. Negative mikroskopische Präparate schließen eine Infektion jedoch nicht sicher aus, da die Keime in relativ hoher Zahl (mindestens 10^4 /ml) vorliegen müssen, um detektiert zu werden.

Der **kulturelle Nachweis** von *Candida*-Spezies erfolgt auf Spezialnährmedien

und dauert in der Regel 24-48 Stunden (Abb. 1).

Abbildung 1



Kultur von *Candida albicans*.

Der Nachweis in sterilen Materialien wie Blutkulturen ist beweisend für eine Infektion. Schwieriger ist die Interpretation der Befunde in Material, das häufig mit Pilzen besiedelt ist:

- Beim Nachweis von *Candida*-Spezies in Materialien wie Bronchialsekret, Urin oder intraabdominellen Proben muss zwischen Kolonisation und Infektion unterschieden werden. Eine Interpretation ist nur in Zusammenhang mit dem klinischen Bild möglich.
- Hohe Keimzahlen (>1 Million/ml) machen eine Infektion wahrscheinlicher. Der gleichzeitige Nachweis von Leukozyten im Untersuchungsmaterial (ohne das Vorliegen von Bakterien) weist auf eine Entzündungsreaktion hin.

Tabelle 2

Diagnostik von invasiven *Candida*-Infektionen.

BAL = bronchoalveoläre Lavage; **CRP** = C-reaktives Protein; **CT** = Computertomographie; **ZVK** = zentraler Venenkatheter.

Untersuchungen	Methoden
Klinik	Klinische Untersuchung, Körpertemperatur
Laborwerte	Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten usw.)
Mikrobiologie	Erregernachweis in Blutkulturen, ZVK, Punktaten, Gewebe. Bei <i>Candida</i> -Nachweis in Trachealsekret, BAL, Urin, Stuhl, intraabdominellen Abstrichen: Unterscheidung Kolonisation/Infektion
Serologie	Antigennachweis im Serum
Bildgebende Verfahren	Röntgen Thorax, Sonographie Abdomen, CT Lunge und Abdomen, Spiegelung Augenhintergrund
Histologie	Histologischer Erregernachweis im Gewebe

Der Nachweis von Candida-Spezies in mehreren Blutkulturen oder sterilen Flüssigkeiten (z.B. Liquor) gilt als sicherer Nachweis einer invasiven Pilzinfektion und ist eine absolute Therapieindikation [12,17,19,27].

Die Sensitivität zum Nachweis von Candida-Spezies in Blutkulturen bei systemischen Infektionen liegt bei 50-60%. Bei der Abnahme ist wegen der geringen Keimzahlen auf ein ausreichendes Blutvolumen zu achten (Herstellerangaben beachten).

Eine Besiedelung des Bronchialsekrets mit Candida-Spezies (auch in hohen Keimzahlen) ist bei Beatmungspatienten häufig, ohne dass dies bei immunkompetenten Patienten eine Therapie erfordert. In Studien zeigte sich beim Nachweis von Candida-Spezies (bis zu 10^5 KBE/ml; KBE = koloniebildende Einheiten) in der bronchoalveolären Lavage (BAL) beatmeter Traumapatienten ohne antimykotische Therapie keine erhöhte Candidämie-Inzidenz- oder Letalitätssrate [24]. Bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation sowie bei septischen Komplikationen nach abdominalchirurgischen Eingriffen besteht jedoch die Gefahr der hämatogenen Streuung mit sekundärer Pneumonie [7].

Eine **Candidurie** ($>10^4$ KBE/ml von Candida im Urin) ist bei Intensivpatienten häufig und meist mit einem Blasenkateter assoziiert. Die Unterscheidung von Kolonisation und Infektion muss im Einzelfall erfolgen. Eine Harnwegsinfektion ist wahrscheinlich, wenn hohe Keimzahlen, eine Leukozyturie und klinische Symptome vorliegen. Bis zu 30% der nosokomialen Harnwegsinfektionen bei Intensivpatienten werden durch Candida-Spezies verursacht, aber nur 8% der Patienten mit Candidurie entwickeln in der Folge eine Candidämie mit demselben Erregern [28]. Bei Candidurie soll der Blasenkateter gewechselt werden [12].

Da Candida-Spezies bei vielen gesunden Personen im Darm vorkommen, werden sie häufig als Besiedelungskeime aus **intraabdominellen Abstrichen** isoliert – sie können aber auch die Erreger einer Pilz-Peritonitis sein, die mit hoher Letalität einhergeht [29].

Speziesidentifizierung und Resistenztestung

Da die Wirksamkeit von Antimykotika gegen verschiedene Candida-Spezies unterschiedlich ist, soll von allen klinisch bedeutsamen Candida-Isolaten möglichst rasch eine Speziesidentifizierung und Resistenzprüfung durchgeführt werden.

Moderne Verfahren wie die Massenspektrometrie (MALDI TOF = Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization) ermöglichen (nach vorangehender Kultivierung) innerhalb von 20-30 Minuten eine Speziesidentifizierung. Die Resistenztestung der Isolate mit Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) erfolgt nach Standards, die von der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST) oder vom Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) erarbeitet wurden.

Sekundäre Resistenzentwicklungen sind bei Pilzen nicht so häufig wie bei Bakterien [12].

Serologie

Der Nachweis Candida-spezifischer **Antikörper** kommt für akute Infektionen zu spät, ist bei Immundefizienz unzuverlässig und erlaubt keine Unterscheidung zwischen Besiedelung oder Infektion, da auch bei Besiedelungen Antikörper auftreten [26].

Antigen-Nachweise, die Erregerbestandteile in Blut oder Körperflüssigkeiten nachweisen, werden nicht durch den Immunstatus beeinflusst und liefern schnell Ergebnisse. Verschiedene kommerzielle Tests weisen Mannan oder 1,3- β -D-Glucan nach.

Candida-Antigentests eignen sich vor allem zum Ausschluss einer Mykose. Eine Differenzierung zwischen Schleimhaut- und invasiver Mykose ist nicht zu erwarten. Die serielle Untersuchung konsekutiver Seren bringt bessere Resultate als Einzeluntersuchungen [31,32].

Mannane sind Glykoproteine aus der Zellwand von Candida-Spezies. Ein ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), der monoklonale Anti-Mannan-Antikörper vom Kaninchen verwendet (Platelia Candida, Fa. BioRad, München), zeigte in Studien bei hämatologisch-onkologischen Patienten eine Sensitivität und Spezifität von 62,6 bzw. 75%; bei chirurgischen Risikopatienten betrug die Sensitivität 79,3% und die Spezifität 99,5% [30]. Der Test erkennt verschiedene Candida-Spezies mit Ausnahme von *C. krusei* und *C. parapsilosis*. Ein anderer Test [31], der polyklonale Anti-Mannan-Antikörper verwendet (Serion Elisa antigen Candida, Fa. Virion, Würzburg), erkennt alle Candida-Spezies (Sensitivität 77,5% und Spezifität 94,7% bei hämatologisch-onkologischen Patienten; bei chirurgischen Patienten 94,5% bzw. 97,2%).

1,3- β -D-Glucan ist ein Wandbestandteil vieler Spross- und Fadenpilze [25,32]; die Substanz kann bei invasiven Infektionen durch Candida-, Aspergillus- und Fusarium-Spezies im Plasma nachgewiesen werden und ist nicht spezifisch für Candida-Infektionen. Kryptokokken und Zygomyceten werden nicht erfasst. Sensitivität und Spezifität werden für Candida-Infektionen mit 69,9% bzw. 87,1% angegeben [32]. Bei Kolonisation oder oraler Candidose fällt der Test negativ aus. Ein Problem sind falsch positive Reaktionen, die bei Patienten mit Hämodialyse, Leberzirrhose oder nach abdominalchirurgischen Eingriffen auftreten können [26].

Ein Latex-Agglutinationstest (Cand-Tec[®], Ramco Laboratories, Houston, USA) weist ein bislang nicht näher charakterisiertes Antigen nach; als Sensitivität werden 30-77% und als Spezifität 70-88% genannt [12,30,26].

Molekularbiologische Methoden

Mittels der **Polymerase-Kettenreaktion** (PCR; polymerase chain reaction) können Pilze wie Candida- und Aspergillus-Spezies innerhalb weniger Stunden in Blut, Punktaten, Geweben und im Material der BAL nachgewiesen werden. Durch die Vervielfältigung erregerspezifischer Genomabschnitte ist die Methode hochsensitiv; die nachfolgende Identifizierung der Pilze erfolgt durch Hybridisierungssonden oder DNA-Sequenzierung [10,26].

Mit einem kommerziellen PCR-System (SeptiFast, Roche Diagnostics) können Hefepilze und Aspergillus fumigatus im Blut nachgewiesen werden [10]. In positiven Proben (z.B. mikroskopisch positiven Blutkulturen) kann innerhalb weniger Stunden durch In-situ-Hybridisierung mit fluoreszenzmarkierter Nukleinsäure (FISH; Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) eine Speziesidentifizierung erfolgen.

PCR-basierte Untersuchungen bieten den Vorteil, dass sie sehr sensitiv sind und wesentlich schneller Ergebnisse liefern als kulturelle Verfahren – die Resultate liegen innerhalb weniger Stunden vor. Es gibt aber auch Nachteile. Durch die weite Verbreitung von Pilzen und hohe Sensitivität molekularer Methoden besteht das Risiko falsch positiver Proben infolge Kontamination. Auch ist der Nachweis von Pilz-DNA nicht mit dem Vorhandensein lebender, vermehrungsfähiger Mikroorganismen gleichzusetzen, und bei Nachweis von Pilz-DNA in nicht-sterilen Materialien kann nicht zwischen Infektion und Besiedelung unterschieden werden [2].

Insgesamt ist durch die Anwendung molekularer Verfahren zukünftig eine Beschleunigung der Diagnostik von Pilzinfektionen zu erwarten. Derzeit sind diese Methoden aber noch keine Routineverfahren, und ihre Wertigkeit in der klinischen Routine wird noch in klinischen Studien geprüft.

Sonstige Methoden

Neben den bereits genannten Verfahren tragen weitere Befunde zur Diagnostik bei:

- Bei systemischen Infektionen durch Candida-Spezies steigen – wie bei bakteriellen Infektionen – bestimmte **Entzündungsparameter** (z.B. Leukozytenzahl, CRP, Procalcitonin, Interleukin 6) abhängig vom Schweregrad der Erkrankung an. Eine sichere Abgrenzung mykologischer Infektionen von bakteriell bedingten Erkrankungen ist damit nicht möglich [2,26].
- Der **histologische Nachweis** einer Gewebeeinvasion gilt noch immer als „Goldstandard“. Dabei wird die Morphologie der Pilze (Sprosspilze, Hyphen, Septen, Verzweigungen) nach Spezialfärbung – z.B. Silber-Grocott-Gomori- oder Perjodsäure-Schiff-Färbung – beurteilt. Eine Bestimmung der Pilzgattung, z.B. die Unterscheidung von Aspergillus und Fusarien, erfordert große Erfahrung.
- Unter den **bildgebenden Verfahren** sind konventionelle Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane vor allem bei pulmonalen Pilzinfektionen bedeutsam, auch wenn die Befunde oft unspezifisch sind. Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) können wertvolle Hinweise auf Herde in Leber und Milz liefern [12,25].
- Auch die **Spiegelung des Augenhintergrundes** ist im Einzelfall relevant. Bei bis zu 40% der Patienten mit Candida-Sepsis finden sich typische Veränderungen durch metastasierende Pilzabsiedelungen (Cotton-Wool-Exsudate im Fundus).
- Da in manchen Studien kein erhöhtes Risiko durch alleinige Besiedelung festgestellt werden konnte [7], werden im Candida-Score (CS) Kolonisationen und andere Risikofaktoren nach einem Punktsystem bewertet, z.B. parenterale Ernährung (1 Punkt), intraabdominelle Operation (1 Punkt), Sepsis (2 Punkte), multifokale Besiedelung (1 Punkt). Ab 3 Punkten wird wegen des erhöhten Risikos eine Therapie bereits bei Verdacht empfohlen [34].
- Andere Autoren empfehlen nach Analyse von Patienten in Europa und USA zur Risikoeinschätzung eine Kombination des Kolonisationsindex mit klinischen Parametern wie Fieber, Hypothermie, Hypotension, Leukozytose, Vorhandensein intravasaler Katheter, Beatmung, Antibiotikatherapie, parenteraler Ernährung, Operation, Dialyse, Pankreatitis und Kortikoidtherapie bzw. Immunsuppression [35].

Das Risiko einer invasiven Pilzinfektion wird durch Kolonisation an mehreren Körperstellen erhöht. Daneben sind für die Risikobewertung weitere Risikofaktoren wie invasive Maßnahmen, Therapie mit Breitbandantibiotika, Immundefizienz und insbesondere intraabdominelle Operationen zu berücksichtigen.

Therapie und Prophylaxe

Grundlagen

Da ein früher Therapiebeginn die Prognose verbessert und die Diagnostik von Candida-Infektionen oft schwierig ist, soll bei Risikopatienten nicht nur bei sicher nachgewiesener Infektion, sondern bereits bei dringendem Verdacht (präemptive Therapie) und bei Hochrisikopatienten empirisch mit einer antimykotischen Therapie begonnen werden [12,17,36-38].

Auch bei nicht-neutropenischen Risikopatienten ist eine invasive Pilzinfektion

wahrscheinlich, wenn klinische, radiologische oder laborchemische Hinweise auf eine Pilzinfektion vorliegen.

Für die Wahl eines geeigneten Antimykotikums sind ausschlaggebend

- die nachgewiesene Erregerspezies,
- der Schweregrad der Erkrankung,
- das individuelle Risiko des Patienten,
- die Organfunktionen einschließlich Hämodynamik,
- eine eventuelle Vorbehandlung mit Antimykotika (z.B. Azol-Prophylaxe) und
- die lokale Resistenzsituation.

Zur Therapie invasiver Mykosen geben die Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften – Infectious Diseases Society of America (IDSA), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

(AGIHO-Leitlinie), American Thoracic Society, Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft – die nachstehenden Empfehlungen [12,17,27,36-38].

Candidämie bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten

Hier gelten folgende Empfehlungen (Tab. 3):

- Bei unbekanntem Erreger oder Nachweis von Candida-Non-albicans (*C. glabrata*, *C. krusei*) sowie bei Vorbehandlung mit Azolen, schwerer Erkrankung und bei instabilen Patienten sollen Echinocandine oder lipidformuliertes Amphotericin B bevorzugt werden.
- Bei Nachweis von Fluconazol-empfindlichen Erregern kann in der Folge entsprechend deesakaliert werden.

- Bei Nachweis von *C. albicans* oder *C. parapsilosis* kann meist (abhängig von der lokalen Resistenzsituation) mit Fluconazol behandelt werden.
- Bei ZNS-Beteiligung soll wegen der guten ZNS-Gängigkeit Voriconazol oder eine Kombination mit Voriconazol bevorzugt werden.
- Die Therapie soll nach der letzten positiven Blutkultur und dem Verschwinden der Symptome noch mindestens 14 Tage fortgeführt werden [26].

Da Candida-Spezies an Plastikoberflächen haften und durch Produktion eines Biofilms die Wirksamkeit von Antimykotika reduzieren, ist die Entfernung bzw. der Wechsel von intravasalen Kathetern erforderlich [12,27].

Tabelle 3

Initialtherapie bei invasiver Candidose [12,17,27,37,38].
AmB = Lipidformuliertes Amphotericin B.

Mykose	Patienten	Standardtherapie	Alternative
Candidämie	Neutropenie	Echinocandin oder AmB Bei Erregernachweis: C. glabrata: Echinocandin; C. parapsilosis: Fluconazol; C. krusei: Echinocandin oder AmB	Fluconazol (ohne Azol- Prophylaxe)
	Keine Neutropenie	Echinocandin (bei schwerer Erkrankung, hämodynamischer Instabilität, Azol-Anamnese, Nachweis von C. glabrata, C. krusei) Bei Nachweis von C. albicans, C. parapsilosis: Fluconazol	AmB Voriconazol
Verdacht auf invasive Candida-Infektion	Neutropenie	Echinocandin; AmB	Voriconazol Fluconazol (ohne Azol- Anamnese)
	Keine Neutropenie	Echinocandin (bei schwerer Erkrankung, Azol-Exposition oder Risiko von C. glabrata, C. krusei); Fluconazol	AmB Voriconazol

Verdacht auf invasive Candidose bei nicht-neutropenischen Patienten

Hier gelten folgende Empfehlungen (Tab. 3):

- Zur Initialtherapie bei klinisch stabilen Patienten ohne Organdysfunktion oder Vorbehandlung mit Azolen kann Fluconazol verwendet werden.
- Bei kritisch kranken Patienten mit hämodynamischer Instabilität, früherer Azol-Exposition oder hohem Risiko für C. glabrata oder C. krusei soll ein Echinocandin bevorzugt werden.
- Bei Patienten mit Peritonitis und Nachweis von Candida in Peritonealabstrichen ist die Notwendigkeit einer antimykotischen Therapie im Einzelfall anhand der klinischen Situation zu klären.

Bei Nachweis von Candida-Spezies im Bronchialsekret nicht-neutropenischer Intensivpatienten handelt es sich regelmäßig um Kolonisationen. Eine Candida-Pneumonie ist bei immunsuffizienten Patienten eine absolute Rarität und eine antimykotische Therapie daher nicht indiziert.

Candidämie bei neutropenischen Patienten

Hier gelten folgende Empfehlungen (Tab. 3):

- Bei den meisten Patienten ist ein Echinocandin oder lipidformuliertes Amphotericin B zu bevorzugen [12, 17,27,37].
- Bei Infektion mit C. glabrata sind Echinocandine gut wirksam, bei C. krusei Echinocandine oder lipidformuliertes Amphotericin B.
- Fluconazol ist indiziert bei Patienten, die nicht kritisch krank sind, keine Azol-Vorbehandlung erhalten haben oder bei denen empfindliche Erreger (C. parapsilosis, C. albicans) nachgewiesen wurden.
- Die Therapie soll nach der letzten positiven Blutkultur und dem Verschwinden der Symptome noch mindestens 14 Tage fortgeführt werden [26].

Verdacht auf invasive Candidose bei neutropenischen Patienten

Hier gelten folgende Empfehlungen (Tab. 3):

- Zur empirischen Therapie werden Echinocandine, lipidformuliertes Am-

photericin B oder Voriconazol empfohlen.

- Bei Patienten ohne vorherige Prophylaxe mit Azolen ist Fluconazol eine Alternative.

Prophylaxe

Eine antimykotische Prophylaxe (z.B. mit Fluconazol oder Posaconazol) wird für Hochrisikopatienten (wie neutropenische Patienten nach Knochenmarktransplantation oder unter zytostatischer Therapie sowie bei Lebertransplantation) empfohlen. Damit konnte die Inzidenz invasiver Mykosen von >10% auf unter 5% gesenkt werden [39]. Eine Folge der Prophylaxe ist allerdings die Verschiebung des Erregerspektrums durch Selektion von Non-albicans-Stämmen. Bei sonstigen Intensivpatienten konnte durch prophylaktische Gabe von Fluconazol zwar die Infektionshäufigkeit, nicht aber die Letalität gesenkt werden [40].

Aspergillus-Infektionen

Epidemiologie und Pathogenese

Bei nicht-immunsupprimierten Patienten sind Aspergillus (A.)-Infektionen selten und treten nur als lokale Infektionen (Otitis externa, Sinusitis), bei vorgeschädigter Lunge als Aspergillom (Pilzknoten in der Lunge) oder als allergisch-bronchopulmonale Aspergillose auf. Lebensbedrohliche invasive Infektionen betreffen vorwiegend hämatologische, neutropenische oder chronisch immunsupprimierte Patienten. Über 80% der Infektionen treten bei hämatologischen Patienten mit allogener Stammzelltransplantation insbesondere bei akuter myeloischer Leukämie auf, gefolgt von Patienten mit lymphatischer Leukämie oder nach Organtransplantation (insbesondere Lungen-, Leber- und Herztransplantation) und mit Kortikoidtherapie [26,38]. Bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten sind Aspergillus-Infektionen selten und kommen z.B. bei pulmonalen Grunderkrankungen vor. Der häufigste Erreger ist A. fumigatus (>50%), seltener sind A. niger, A. flavus, A. nidulans, A. terreus und andere.

Die Infektion erfolgt exogen über die Atemwege durch Inhalation von Pilzsporen, die ubiquitär in der Umwelt vorkommen (Erde, Staub, Biomüll, schimmelndes Holz), oder sie geht von einer Besiedelung der Nasennebenhöhlen aus.

Die Sporenkonzentration in der Umwelt ist ein entscheidender Risikofaktor für Aspergillus-Infektionen. Alle Umstände, die zu einer Anreicherung von Pilzsporen führen (Baustaub, Topfpflanzen, Bioabfälle, Begrünung von Fassaden), sollen in der Umgebung von Risikopatienten vermieden werden.

Klinik

Aspergillus-Infektionen betreffen in 90% die Atemwege. Generalisierte Infektionen mit Streuung in andere Organe, insbesondere in das ZNS, sind mit hoher Letalität verbunden (bis 90%). Die Symptome der pulmonalen Aspergillose sind unspezifisch und unterscheiden sich nicht von anderen Infektionen: Fieber (meist vor Auftreten von pulmonalen Infiltraten), Husten, Hämoptoe, bei Pleurabeteiligung thorakale Schmerzen oder Pleurareiben [26].

Diagnose

Bildgebende Verfahren

Röntgenbilder der Thoraxorgane zeigen unspezifische Infiltrate ähnlich einer atypischen Pneumonie. In der Computertomographie weisen sog. Halo-Zeichen (unscharf begrenzte Rundherde) mit

hoher Spezifität (93%) auf eine Aspergillus-Infektion hin. Dieses Zeichen kann aber auch bei Pilzinfektionen durch Zygomyceten und bei Pseudomonas- oder Nocardien-Infektionen auftreten [25,38]. Bei Verdacht auf Aspergillose soll eine BAL mit entsprechender histologischer und mikrobiologischer Untersuchung erfolgen (Tab. 4).

Mikrobiologische Diagnostik

Bei Hochrisikopatienten ist der Nachweis von Pilzmycel im mikroskopischen Präparat ein wichtiger Hinweis; eine Färbung mittels optischer Aufheller steigert die Sensitivität [41]. Der kulturelle Erregernachweis auf Spezialnährmedien ist sensitiver; er dauert aber mindestens 24-72 Stunden, was für eine frühzeitige Therapie bei Hochrisikopatienten häufig zu lang ist. Bei beatmeten Intensivpatienten ist der Nachweis von Schimmelpilzen in tiefen respiratorischen Sekreten mit Vorsicht zu bewerten, da es sich um eine Kontamination handeln kann.

PCR-basierte Methoden zum Nachweis von Aspergillus-DNA in Blut, Material der BAL oder Biopsien sind in Erprobung. Sie sind sehr sensitiv und erlauben einen schnellen Nachweis der in Kultur nur sehr langsam wachsenden Erreger [2,26].

Serologie

Der Galaktomannan-Antigentest weist ein zirkulierendes Aspergillus-spezifisches Zellwand-Polysaccharid nach; der Test ermöglicht schnelle Ergebnisse und eine frühe Diagnose. Im Plasma wird der Test nur positiv, wenn Aspergillus-

Antigen in die Blutbahn gelangt ist; zur Steigerung der Sensitivität wird hier die wiederholte Durchführung empfohlen [42]. Falsch positive Reaktionen sind möglich bei gleichzeitiger Therapie mit Penicillinen (Kontamination mit Galaktomannanen in der Produktion) oder bei allogener Stammzelltransplantation (Resorption von Galaktomannan aus dem Darm bei Mukositis). Der Test kann – außer im Plasma – auch mit BAL-Material sowie Liquor und Punktaten angesetzt werden, wobei ein positives Ergebnis in BAL-Material frühzeitig auf eine pulmonale Aspergillose hinzuweisen scheint [43]. Die besten Studienergebnisse lieferten täglich durchgeführte Tests, die auch zur Therapiekontrolle dienen können. Bei Hochrisikopatienten soll der Test zum Screening mindestens zweimal pro Woche durchgeführt werden [43].

Der 1,3-β-D-Glucan-Test (siehe Candida-Infektionen) weist auch Bestandteile von Aspergillus und anderen Schimmelpilzen nach. Bei hämatologischen Patienten zeigte dieser Test zur Detektion von Pilzinfektionen einschließlich Aspergillus-Infektionen eine höhere Sensitivität als der Galaktomannan-Test [44].

Histologie

Der sicherste Nachweis invasiver Schimmelpilzinfektionen gelingt durch den mikroskopischen Nachweis der Erreger in Gewebeproben. Bei Patienten mit Thrombopenie ist eine Materialgewinnung aber häufig nicht möglich.

Therapie und Prophylaxe

Wegen der hohen Letalität der invasiven Aspergillose bei Hochrisikopatienten muss die Therapie möglichst frühzeitig und – wegen der Unsicherheit der Diagnostik – bereits bei Verdacht begonnen werden [17, 37,38].

Zur Primärtherapie der invasiven pulmonalen Aspergillose wird Voriconazol oder lipidformuliertes Amphotericin B empfohlen. Zur Zweitlinien- oder Salvagetherapie kommen Caspofungin (wirkt nicht gegen andere Schimmelpilze) oder

Tabelle 4

Diagnostik bei Verdacht auf Aspergillus-Infektionen.

BAL = bronchoalveoläre Lavage; **CT** = Computertomographie; **PCR** = Polymerase-Kettenreaktion.

Methode	Hinweis
Röntgen Thorax	Größe und Lokalisation der Infiltrate
CT Thorax	Halo-Zeichen
Mikrobiologische Untersuchung BAL	Mikroskopie: Geringe Sensitivität Kultur: Dauer 24-72 Stunden PCR: In Erprobung
Antigen-Test (Galactomannan) im Serum	Wiederholte Durchführung steigert die Sensitivität Zum Screening mindestens 2 x pro Woche
Histologie in Biopsie	Bei Thrombopenie Blutungsrisiko

Tabelle 5

Therapie der invasiven Aspergillose bei hämatologisch-onkologischen Patienten nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (AGIHO) [37,38].

Primärtherapie	Zweitlinien- / Salvagetherapie
Voriconazol	Caspofungin
Amphotericin B (lipidformuliert)	Posaconazol
Bei Therapieversagen: Umsetzen auf alternatives Präparat z.B. Caspofungin oder Kombinationstherapie z.B. mit Voriconazol plus Caspofungin oder plus Amphotericin B; evtl. Posaconazol	

Posaconazol in Frage [37,45]. Bei ZNS-Aspergillose soll – wegen der guten ZNS-Gängigkeit – vorzugsweise Voriconazol eingesetzt werden, zumindest als Kombinationspartner (Tab. 5). Im Einzelfall oder bei Therapieversagen sind Kombinationen möglich, z.B. Voriconazol plus Caspofungin oder lipidformuliertes Amphotericin B [45].

Bei Hochrisikopatienten (allogene Stammzelltransplantation, Chemotherapie bei myeloischer Leukämie oder Abstoßungsreaktion bei Organtransplantation) wird eine Prophylaxe mit Posaconazol empfohlen [39]. Sofern keine antimykotische Prophylaxe erfolgt, wird bei neutropenischen Patienten mit persistierendem Fieber (>38,5°C über mindestens 4 Tage unter Antibiotika) eine frühzeitige

empirische Therapie empfohlen; eine präemptive Verdachtstherapie wird empfohlen, sobald Hinweise auf eine Pilzinfektion (z.B. positiver Antigentest, radiologische Zeichen, Erregernachweis) vorliegen [37,38].

Seltene Schimmelpilzinfektionen

Infektionen mit seltenen Schimmelpilzen (Zygomyceten, Fusarien, Scedosporium) sind mit hoher Letalität verbunden, da die Diagnose oft zu spät erfolgt und die Erreger schwer therapierbar sind.

Zygomyceten (Mucor-, Rhizopus- und Rhizomucor-Spezies) sind schnell wach-

sende ubiquitär verbreitete Fadenpilze, die nur bei schwerst immunsupprimierten Hochrisikopatienten (mit Leukämie, Neutropenie, Lymphom usw.) Infektionen auslösen können. Die Aufnahme erfolgt über die Schleimhäute des Respirationstraktes und der Nasennebenhöhlen, selten über die Haut (z.B. bei Verbrennungen). Gefürchtet sind Disseminationen in das ZNS. In der Lunge befallen die Pilze bevorzugt die Gefäße und führen zu Thrombosen und Infarkten des Lungengewebes. Die Pilzfäden lassen sich im histologischen Präparat zwar nachweisen, sind aber schwer von anderen Schimmelpilzen zu unterscheiden. Eine genaue Speziesdiagnose ist nur durch kulturellen Erregernachweis möglich. Zygomyceten sind gegen die meisten Antimykotika nur wenig empfindlich; wirksam sind nur Posaconazol oder lipidformuliertes Amphotericin B [26].

Fusarien und Scedosporium sind Schimmelpilze, die auf Pflanzen vorkommen und bei Immunsuppression (Organtransplantation usw.) Infektionen auslösen können. Eintrittspforten sind die Nasennebenhöhlen, die Lunge oder Haut- und Schleimhautverletzungen. Gegen Fusarien ist Amphotericin B nur schwach wirksam (Tab. 6); die beste Wirkung zeigen Voriconazol und Posaconazol [46]. Für einen Therapieerfolg ist neben

Tabelle 6

Wirkspektrum von Antimykotika. **AmB** = Amphotericin B; **Fluco** = Fluconazol; **Itra** = Itraconazol; **Vori** = Voriconazol; **Posa** = Posaconazol; **Casp** = Caspofungin; **Anid** = Anidulafungin.

Pilze	Polyene		Azole			Echinocandine	
	AmB	Fluco	Itra	Vori	Posa	Casp	Anid
C. albicans	++	++	++	++	++	++	++
C. parapsilosis	++	++	++	++	++	++	++
C. tropicalis	++	++	++	++	++	++	++
C. glabrata	++	+	+	++	++	++	++
C. krusei	++	0	0	++	++	++	++
Aspergillus fumigatus	++	0	+ / ++*	++	++	++	++
Cryptococcus neoformans	++	++	++	++	++	0	0
Fusarien	+	0	0	++	++	0	0
Zygomyceten (Mucor, Rhizopus)	++	0	0	0	++	0	0
Scedosporium	0	0	0	++	+	0	0

*) nur bei leichten Fällen anwenden / ++ = gut wirksam / + = schwach wirksam / 0 = unwirksam

der antimykotischen Therapie die Rekonstitution des Immunsystems und eine evtl. chirurgische Herdsanierung wichtig [26].

Cryptokokken-Infektionen

Epidemiologie und Pathogenese

Cryptococcus neoformans sind Hefepilze, die in Erde, Staub und Vogelkot vorkommen. Die Infektion erfolgt durch Inhalation von Pilzsporen. In der Lunge entstehen nur sehr diskrete Läsionen, die meist unbemerkt bleiben.

Grundsätzlich sind nur Patienten mit T-Zell-Defekten durch eine generalisierte Cryptokokkose gefährdet. Dazu zählen HIV-Infizierte mit geringer Zahl an CD4-positiven T-Lymphozyten (z.B. <100/μl), Patienten unter Kortikoidtherapie oder nach Organtransplantation sowie seltener hämatologische Patienten.

Bei Generalisierung streuen die Erreger vorzugsweise in die Meningen (90%), siedeln sich aber auch in anderen Organen (Haut, Lymphknoten, Prostata) ab. Die *Cryptokokken-Meningitis* verläuft subakut über Wochen. Symptome sind Kopfschmerzen, Persönlichkeitsveränderungen, Schwindelgefühl, Fieber, Lichtscheu und Benommenheit [17,26].

Diagnose

Die Erreger oder ihre Bestandteile sind im Liquor gut nachweisbar. Im mikroskopischen Tuschepräparat finden sich bekapselte runde Hefepilze. Die Kultur auf Spezialnährmedien ist unproblematisch, dauert aber mindestens 24-48 Stunden. Mittels Antigennachweis können Cryptokokken-Bestandteile rasch in Liquor oder Serum nachgewiesen werden. Der Test dauert nur ca. 30 Minuten, hat eine hohe Sensitivität und Spezifität (99%) und kann auch zur Therapiekontrolle angewendet werden [26].

Therapie

Zur Initialtherapie wird lipidformuliertes Amphotericin B plus 5-Flucytosin oder Fluconazol empfohlen, zur anschließen-

den Erhaltungstherapie bzw. Rezidivprophylaxe bei anhaltendem Immundefekt Fluconazol [17,46].

Pneumocystis-Pneumonie

Epidemiologie und Pathogenese

Pneumocystis-Spezies werden aufgrund von DNA-Sequenzhomologien zu den Pilzen gezählt, obwohl sie viele morphologische Eigenschaften von Protozoen besitzen. Ihre Zellwand enthält kein Ergosterol, weshalb Antimykotika wie Amphotericin B oder Azole nicht wirken. Beim Menschen verursacht *Pneumocystis jirovecii* bei Immundefizienz – hier insbesondere bei HIV-Infizierten (CD4-positive T-Lymphozyten <200/μl), nach Organtransplantation oder bei hämatologischen Patienten – eine interstitielle Pneumonie. Die Erreger reichern sich in den Alveolen an, und ihre Schleimmassen behindern den Gasaustausch. Eine Disseminierung kann auch in Leber, Milz, Lymphknoten oder Knochenmark erfolgen. Ohne Therapie endet die Erkrankung tödlich [17].

Diagnose

Die Erkrankung ist durch trockenen Husten, Atemnot und Fieber oder subfebrile Temperaturen gekennzeichnet. Sie kann akut verlaufen, bei AIDS auch langsam progredient über Wochen.

Im Röntgenbild und im CT der Lunge zeigen sich typische, meist beidseitige Infiltrate. Im Material der BAL können die Erreger durch Spezialfärbung (Grocott-Silber, Giemsa) oder PCR nachgewiesen werden.

Therapie und Prophylaxe

Zur Therapie wird Trimethoprim-Sulfamethoxazol hochdosiert intravenös verabreicht. Alternativen sind Pentamidin intravenös, Trimethoprim plus Dapson, Atovaquon oder Clindamycin plus Primaquin sowie Primaquin plus Dapson [46]. Bei hämatologischen Patienten, nach Organtransplantation oder bei HIV-Infektion (CD4-positive T-Lymphozyten <200/μl) wird eine Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder die Inhalation von Pentacarin empfohlen [46].

Systemische Antimykotika

Grundlagen

Pilzzellen verfügen nur über wenige Angriffsziele für selektiv wirksame Medikamente, die in menschlichen Zellen nicht vorkommen, dazu zählen Ergosterol in der Zytoplasmamembran und Glukan in der Pilzwand. Zur Therapie systemischer Mykosen sind vier Wirkstoffgruppen verfügbar: Polyene, Azole, Echinocandine und Basenanaloga.

Polyene

Polyene binden in der Zytoplasmamembran von Pilzen an Ergosterin und bilden Poren. Damit erhöht sich die Membranpermeabilität, intrazelluläre Bestandteile treten aus und es kommt zum Zelltod. Als Sekundäreffekt ist eine oxidative Zellschädigung möglich.

Amphotericin B ist gegen die meisten Pilze gut wirksam. Das Wirkspektrum umfasst *Candida*- und *Aspergillus*-Spezies, *Cryptococcus neoformans*, *Mucor*-, *Rhizopus*- und *Absidia*-Spezies sowie außereuropäische Pilze wie *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* und *Blastomyces dermatitidis*. Resistenz oder schlechte Wirksamkeit besteht bei *Pneumocystis jirovecii* (weil sie kein Ergosterin besitzen), *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*, Fusarien und *Scedosporium* (Tab .6).

- **Amphotericin-B-Desoxycholat** hat eine hohe Nebenwirkungsrate. Die Bindungsaffinität zu Pilz-Ergosterin ist zwar wesentlich höher als zu menschlichem Cholesterin; trotzdem werden auch menschliche Zellen geschädigt. Eine ausreichend hohe Dosierung wird vor allem durch die Nephrotoxizität begrenzt; darüber hinaus können häufige infusionsassoziierte Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Kopfschmerzen und Thrombophlebitis den Einsatz limitieren [17,37,46].
- **Lipidformulierte Amphotericin-B-Präparate** sind gegen *Candida*- und *Aspergillus*-Spezies ebenso wirksam wie Amphotericin-B-Desoxycholat, sie können aber wegen ihrer geringeren Nephrotoxizität und besseren Verträglichkeit höher dosiert werden. Bei liposomalem Amphotericin B

(z.B. AmBisome®) ist Amphotericin B in Liposomen (Lipidkugeln) integriert. Bei Amphotericin-B-Lipidkomplex (ABLC; z.B. Abelcet®) ist die Substanz in Dimyristol-phosphatidylcholin bzw. phosphatidylglycerol eingelagert. Bei Amphotericin-B-Kolloidaler-Dispersion (ABCD) liegt Amphotericin B in einer äquimolaren Mischung mit Cholesteryl-sulfat vor.

Indikationen für (regelmäßig lipidformuliertes) Amphotericin B sind nachgewiesene oder vermutete invasive Infektionen durch Candida- oder Aspergillus-Spezies, Mucormykose, Cryptokokken-Meningitis, Coccidioidomykose, Blastomykose und Histoplasmose. Wegen der Nebenwirkungen sollen die Nieren- und Leberfunktion, das Blutbild und die Plasma-Elektrolyte während der Therapie sorgfältig überwacht werden.

Das ebenfalls zu den Polyenen zählende **Nystatin** ist nur lokal anwendbar, z.B. zur Lokaltherapie des Soor.

Azole

Azole hemmen die Ergosterolsynthese von Pilzen durch Hemmung der 14- α -Demethylase. Gegen Pilze, die kein Ergosterol besitzen (z.B. Pneumocystis), sind Azole unwirksam. Im Gegensatz zu Fluconazol sind Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol nicht nur gegen Sprosspilze, sondern zusätzlich auch gegen Aspergillus-Spezies wirksam (Tab. 6). Da Azole mehr oder weniger stark über das Cytochrom-P-450-System verstoffwechselt werden, ist auf Interaktionen mit Medikamenten zu achten, die ebenfalls auf diesem Weg abgebaut werden.

- **Fluconazol** wirkt gut gegen die meisten Candida-Spezies und Cryptococcus neoformans, aber nur mäßig gegen *C. glabrata* und gar nicht gegen *C. krusei*, Aspergillus-Spezies und Zygomyceten. Indikationen sind oberflächliche und invasive Candida-Infektionen durch Fluconazol-empfindliche Spezies [46,47], darüber hinaus Infektionen durch Coccidioides immitis, die Erhaltungstherapie sowie Primär- und Sekundärprophylaxe bei Infektionen durch Cryptococcus neoformans bei Immundefizienz sowie die Prophylaxe von

Candida-Infektionen bei Hochrisikopatienten mit akuter Leukämie oder nach allogener Stammzell- oder Lebertransplantation.

- **Itraconazol** ist zusätzlich zum Spektrum von Fluconazol auch wirksam gegen Aspergillus-Spezies. Es kann daher auch zur Zweitlinientherapie bei Aspergillus-Infektionen (leichtere Fälle) oder zur antimykotischen Prophylaxe bei Hochrisikopatienten angewendet werden. Die enterale Resorption ist allerdings sehr variabel, und es besteht ein hohes Interaktionspotential mit anderen Substanzen. Im ZNS werden nur geringe Konzentrationen erreicht, so dass die Substanz nicht zur Therapie von ZNS-Infektionen geeignet ist. Mit Fluconazol besteht eine Kreuzresistenz.
- **Voriconazol** besitzt im Vergleich mit Fluconazol eine höhere Wirkstärke mit erweitertem Wirkspektrum [48]. Es ist wirksam gegen Candida (inklusive *C. glabrata*, *C. krusei*), Cryptococcus neoformans, Aspergillus-Spezies, Scedosporium, Fusarium-Spezies und Pseudallescheria. Gegen Zygomyceten wirkt die Substanz nicht (Tab. 6). Indikationen sind invasive Aspergillose, invasive refraktäre Candidose, ösophageale Candida-Infektionen, Infektionen durch Fusarium- oder Scedosporium-Spezies sowie die Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten, darüber hinaus die empirische antimykotische Therapie bei Granulozytopenie und Fieber.
- **Posaconazol** kann nur oral gegeben werden und wirkt gegen Candida-, Aspergillus-, Fusarium- und Mucor-Spezies. Posaconazol ist hauptsächlich zur Prophylaxe von Spross- und Schimmelpilzinfektionen bei Neutropenie, Leukämie, Myelodysplasie, Graft-versus-host-Reaktionen und nach allogener Stammzelltransplantation indiziert; darüber hinaus ist die Substanz zur Therapie von Aspergillus-Infektionen bei Unverträglichkeit oder Therapieversagen anderer Medikamente zugelassen.

Echinocandine

Echinocandine sind semisynthetische Lipopeptide. Sie hemmen die Synthese

von 1,3- β -D-Glucan, eines wichtigen Zellwandbausteins vieler Pilze. Bei Candida-Spezies führt das zur Lyse der Pilzzelle, so dass Echinocandine hier fungizid wirken. Bei Aspergillus-Spezies ist der 1,3- β -D-Glucan-Komplex dagegen nur an den Hyphenspitzen und Verzweigungsstellen lokalisiert, so dass Echinocandine bei ihnen nur morphologische Veränderungen induzieren und fungistatisch wirken [49].

Alle Echinocandine zeigen eine gute Wirksamkeit gegen *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis* und *C. krusei*, und sekundäre Resistenzen gegen diese Erreger sind derzeit selten. Gegen *C. parapsilosis* und *C. guilliermondii* sind sie schwächer wirksam, die MHK liegt hier höher als für andere Candida-Spezies [12]. Gegen Aspergillus-Spezies wirken Echinocandine schwächer als Azole; gegen Zygomyceten-, Fusarium- und Scedosporium-Spezies sowie Cryptococcus neoformans sind sie unwirksam.

Echinocandine sind gut verträglich und haben (mit Ausnahme von Micafungin) nur geringe Nebenwirkungen; die Tagestherapiekosten sind jedoch hoch und liegen im Bereich der lipidformulierten Amphotericin-B-Präparate. Die erwähnten Leitlinien [12,17,27,37,38] empfehlen Echinocandine zur gezielten oder empirischen Therapie von Candidämien, bei Infektionen durch unbekannte Candida-Spezies, *C. krusei* oder *C. glabrata* sowie zur empirischen Therapie bei Patienten mit schwerem Krankheitsbild oder einer vorausgegangenen Therapie mit Azolen.

- **Caspofungin** ist zur Therapie invasiver Candida-Infektionen oder zur empirischen Therapie bei Verdacht auf Pilzinfektionen bei Patienten mit Neutropenie zugelassen. Bei Aspergillose wird es nur zur Sekundärtherapie empfohlen.
- **Anidulafungin** ist zur Therapie invasiver Candida-Infektionen bei Erwachsenen zugelassen.
- **Micafungin** ist zur Therapie und Prophylaxe invasiver Candida-Infektionen zugelassen. In Tierversuchen an Ratten wurde bei einer Behandlungsdauer von über drei Monaten die Neubildung hepatozellulärer Tumore beobachtet. Während der Be-

handlung mit Micafungin muss die Leberfunktion kontrolliert werden und eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Es gibt Empfehlungen, Micafungin nur bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit anderer Antimykotika anzuwenden [49].

Basenanaloga

5-Flucytosin ist eine Prodrug, die im Zytoplasma der Pilze zum Zystostatikum 5-Fluorouracil umgebaut wird und als Antimetabolit von Cytosin wirkt. Die Substanz ist nur zur Kombinationstherapie geeignet, da bei Monotherapie eine rasche Resistenzentwicklung eintritt. Es sind primär resistente *Candida*-Spezies (8-20%) und Cryptokokken bekannt. Eine Resistenztestung ist zu empfehlen [46].

Kombinationstherapien

Kombinationen von Amphotericin B mit 5-Flucytosin zeigen einen synergistischen Effekt, z.B. bei der Therapie von *Candida*- oder Cryptokokken-Infektionen [46,47]. In-vitro-Untersuchungen konnten bei *Candida*-Infektionen auch einen synergistischen Effekt der Kombination von Amphotericin B mit Echinocandinen nachweisen, während die Kombination von Azolen mit Amphotericin B oder Echinocandinen keine Vorteile zeigte [10]. Auch bei Aspergillus-Infektionen haben Kombinationstherapien gegenüber Monotherapien keine Vorteile bezüglich der Letalität gezeigt [50].

Literatur

- Borg von-Zepelin M, Kunz I, Rüchel R, Reichard U, et al: Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* spp to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:424-28
- Grabein B, Kurzai O, Lichtenstern C, Petersen I, Ruhnke M, Weigand M (Hrsg): Diagnostik invasiver Mykosen. Stuttgart: Ligatur-Verlag; 2011
- Bader O, Kuhns M, Borg von-Zepelin M, et al: Epidemiologie der invasiven Candidose in Deutschland. *Mikrobiologie* 2010;20:129-34
- Rommelsheim K, Höhl R: *Candida*-Mykosen auf der Intensivstation. Stuttgart: Ligatur-Verlag; 2009
- Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-63
- Petri MG, König J, Moecke HP, et al: Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med* 1997;23:317-25
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al: Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical Intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001;33:177-86
- Müller-Löbnitz C: Mykosen auf der Intensivstation. Aktuelle diagnostische und therapeutische Aspekte. *Chemother J* 2010;7:13-17
- Ostrosky-Zeichner I, Pappas P: Invasive Candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-63
- Lichtenstern C, Swoboda S, Hirschburger M, Domann E: Update: Invasive Pilzinfektionen. Diagnose und Therapie in der operativen Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2010;59:30-52
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al: Epidemiology of Sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter Study. *Intensive Care Med* 2007;33:606-18
- Groll AH, Buchheidt D, Cornely O, Glöckner A, et al: Diagnose und Therapie von *Candida*-Infektionen. Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). *Chemother J* 2011;20:67-93
- Tortorano AM, Kibbler C, Peman, J, Bernhardt H, et al: Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Intern J Antimicrob Ag* 2006;27:359-66
- Labelle AJ, Micek ST, Roubinian NA, Kollef M: Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008;36:2967-72
- Leroy O, Gagneux JP, Montravers P, Mira JP: Epidemiology, management and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612-18
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al: Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-29
- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, et al: On behalf of the American Thoracic Society Fungal Working Group. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:96-128
- Lam SW, Eschenauer GA, Carver PC: Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37:1580-93
- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, et al: Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med* 2009;35:206-14
- Taylor BN, Harter T, Pscheidl E, Schweizer M, et al: Surveillance of nosocomial transmission of *Candida albicans* in an intensive care unit by DNA fingerprinting. *J Hosp Infect* 2003;55:283-89
- Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armagandis A: *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg* 2008;106:523-29
- Kuhn DM, Mikherjee PK, Clark TK, et al: *Candida parapsilosis* characterization in an outbreak setting. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1074-81
- Chowdhary A, Becker K, Fegeler W, Gughani HC, et al: An outbreak of candidemia due to *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit. *Mycoses* 2003;46:287-92
- Wood GC, Müller EW, Croce MA, et al: *Candida* sp. Isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med* 2006;32:599-603
- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, et al: Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009;35:55-62
- Hof H, Heinz W (Hrsg): Kompendium Medizinische Mykologie. Ein Ratgeber für Klinik, Praxis und Labor. Linkenheim-Hochstetten: Aesopus-Verlag; 2010
- Pappas PG, Kauffman CA, Anders D, et al: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35
- Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, et al: Candidemia and Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008;34:292-99
- Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al: *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006;34:646-52
- Rüchel R, Debusmann F: Serologie in der Diagnostik von Mykosen. *Chemotherapie Journal* 2008;17:264-66
- Debusmann F, Schaffrinski M, Rüchel R: Serologische Candidose-Diagnostik: Vergleich von drei Antigenests. *Mikrobiologie* 2008;18:261-62

32. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, et al: Multicenter clinical evaluation of the 1,3 beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-59
33. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al: Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004;32:2443-49
34. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al: A bedside scoring system (Candida score) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730-37
35. Ostrosky-Zeichner L, Sade C, Sobel J, et al: Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care unit setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:271-76
36. DePauw B, Walsh TJ, et al: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21
37. Böhme A, Runke M, Buchheidt D, et al: Treatment of invasive fungal infections in cancer patients - Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008;88:97-110
38. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, et al: Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Europ J Cancer* 2009;45:2462-72
39. Cornelly OA, Böhme A, Buchheidt DT, et al: Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology. *Haematologica* 2009;94:113-22
40. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, et al: Fluconazol prophylaxis in critically ill surgical patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:1928-35
41. Rüchel R, Schaffrinski M: Optische Aufheller: Universelle Hilfsmittel der Mykose-Diagnostik. *Mikrobiologie* 2008;18:159-62
42. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE, et al: Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57
43. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al: Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27-34
44. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, et al: 1-3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008;46:878-85
45. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW: Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60
46. Stille W, Brodt HR: Antibiotika-Therapie, Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung. 12. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2012
47. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al: A randomized trial comparing fluconazole with Amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute. N Engl J Med* 1994;331:1325-30
48. Schaeffer-Kurepkat M, Korting HC: Voriconazol. TCDM 01. The critical Drug Monograph. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2005
49. Lebert C, Scherbel G, Rodloff C: Echinocandine. *Chemotherapie Journal* 2009;18:126-37
50. Caillet D, Thiebaut A, Herrecht R, et al: Liposomal Amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer* 2007;110:2740-46.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr.
Roswitha Füssle**

Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universitätsklinikum Gießen und
Marburg – Standort Gießen
Schubertstraße 81
35392 Gießen, Deutschland
Tel.: 0641 9941271
Fax: 0641 9941259
E-Mail: Roswitha.Fuessle@
mikrobio.med.uni-giessen.de

TEILNAHMEBEDINGUNGEN an der zertifizierten Fortbildung

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **091012**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte.

Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben.

Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Einsendeschluss: 01.10.2013

Weitere Informationen: E-Mail: atanasovska@dgai-ev.de, Tel.: 0911 933780.

www.my-bda.com



MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN

CME 10/2012

1. **Invasive Pilzinfektionen sind eine große Gefahr für schwerkranke Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren. Welcher der nachstehenden Befunde zählt nicht zu den hauptsächlichsten Risikofaktoren für opportunistische Pilzinfektionen?**
 - a. Neutropenie
 - b. Zentraler Venenkatheter in situ
 - c. Ausgedehnte Therapie mit Breitbandantibiotika
 - d. Übergewicht
 - e. Kolonisation mit Candida an mehreren Körperstellen
2. **Pilze können bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen gefährliche invasive Infektionen verursachen. Welche der nachstehenden Angaben ist in diesem Zusammenhang der häufigste Befund bei schwerkranken nicht-neutropenischen Intensivpatienten?**
 - a. Candidämie
 - b. Hepatolienale Candidiasis
 - c. Primäre Candida-Pneumonie
 - d. Aspergillose
 - e. Akute disseminierte Candidiasis mit Absiedelung in mehrere Organe
3. **Antimykotika sind gegen verschiedene Candida-Spezies unterschiedlich wirksam. Für die Wahl eines Antimykotikums ist daher die Speziesidentifizierung wichtig. Welche der nachstehenden Candida-Spezies sind die häufigsten Erreger von Candida-Infektionen?**
 - a. Candida glabrata
 - b. Candida albicans
 - c. Candida parapsilosis
 - d. Candida tropicalis
 - e. Candida krusei
4. **Invasive Candida-Infektionen bei Risikopatienten sind lebensbedrohlich und müssen daher möglichst frühzeitig erkannt und therapiert werden. Welche der nachstehenden diagnostischen Maßnahmen ist nicht zum frühzeitigen Nachweis einer akuten invasiven Candida-Infektion geeignet?**
 - a. Mikroskopischer Erregernachweis in sterilen Materialien
 - b. Kultureller Erregernachweis in Blutkulturen
 - c. Histologischer Erregernachweis im Gewebe
 - d. Pilznachweis mittels PCR (Polymerase chain reaction)
 - e. Nachweis spezifischer Antikörper im Plasma
5. **Bei der Wahl eines adäquaten Antimykotikums müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Welcher der nachfolgenden Faktoren trifft in diesem Zusammenhang nicht zu?**
 - a. Schweregrad der Erkrankung
 - b. Individuelles Risiko des Patienten
 - c. Erhöhte Cholesterinspiegel des Patienten
 - d. Vorbehandlung mit Azolen
 - e. Nachgewiesene Erregerspezies
6. **Die prophylaktische Gabe eines Antimykotikums (z.B. von Posaconazol) zur Vermeidung von Pilzinfektionen wird bei bestimmten Risikopatienten empfohlen. Für welche der nachfolgend genannten Patientengruppen trifft diese Empfehlung zu?**
 - a. Alle Intensivpatienten
 - b. Neutropenische Patienten nach Knochenmarktransplantation oder unter zytostatischer Therapie sowie Patienten mit Lebertransplantation
 - c. Alle Patienten, die an einer Körperstelle eine Kolonisation mit Candida-Spezies aufweisen
 - d. Nicht-neutropenische Beatmungspatienten mit kulturellem Nachweis von Candida-Spezies im Bronchialsekret
 - e. Intensivpatienten mit einer Beatmungsdauer von drei Tagen
7. **Aspergillus fumigatus kann bei Hochrisikopatienten lebensbedrohliche systemische Infektionen verursachen. Welcher der nachstehenden Infektionswege ist in diesem Zusammenhang der häufigste Infektionsweg?**
 - a. Inhalation von Pilzsporen
 - b. Fäkal-orale Schmierinfektion
 - c. Eintritt der Erreger über intravasale Katheter
 - d. Disseminierung urogenitaler Infektionen
 - e. Eintritt der Erreger über Hautläsionen oder Wunden
8. **Fusarien sind ubiquitär vorkommende Fadenpilze, die bei Hochrisikopatienten schwer zu therapierende Infektionen verursachen können. Welche der nachstehenden Antimykotika sind regelmäßig am besten gegen Fusarien wirksam?**
 - a. Caspofungin oder Anidulafungin
 - b. Fluconazol
 - c. Amphotericin B
 - d. Voriconazol und Posaconazol
 - e. Itraconazol
9. **Cryptococcus neoformans kann bei Patienten mit T-Zell-Defekten eine Meningitis verursachen. Mit welcher der nachstehenden Methoden kann eine Cryptokokken-Infektion schnell und zuverlässig diagnostiziert werden?**
 - a. Computertomographie des Schädels
 - b. Antikörper-Nachweis im Serum
 - c. Spiegelung des Augenhintergrundes
 - d. Histologischer Nachweis der Erreger in Gewebeproben
 - e. Antigennachweis in Liquor oder Serum
10. **Antimykotika können durch verschiedene Mechanismen Pilzzellen selektiv schädigen. Welcher der nachstehenden Wirkmechanismen ist für die Schädigung von Candida-Spezies durch Echinoandine verantwortlich?**
 - a. Hemmung der Ergosterol-Synthese
 - b. Permeabilitätsstörung der Pilzzellmembran
 - c. Hemmung der Synthese von 1,3- β -D-Glucan
 - d. Wirkung als Folsäureantagonist
 - e. Wirkung als Antimetabolit von Cytosin.

Antworten CME

Heft 10/2011

FRAGE

1 a	2 d	3 c	4 c	5 b
6 e	7 e	8 d	9 a	10 b