

## Candidosen in der Chemotherapie

# Frühzeitig und konsequent behandeln

PIETRO NENOFF

Bei einer Chemotherapie von soliden urologischen Tumoren muss sowohl mit oberflächlichen als auch mit disseminierten tiefen Candidosen gerechnet werden. Abhängig von Manifestation und Ausprägung sind gezielte Maßnahmen gefordert. Vor allem bei immunsupprimierten Patienten ist eine systemische antimykotische Behandlung unumgänglich.

Infektionen durch Hefepilze werden überwiegend durch Candida-Arten hervorgerufen, am häufigsten durch Candida (*C.*) *albicans*, ein zu den Ascomyceten zählender Sprosspilz [31]. *C. albicans* ist ein fakultativ-pathogener Spross- oder Hefepilz, der auf der Schleimhaut warmblütiger Tiere sowie des Menschen als transienter Besiedler anzutreffen ist. Wahrscheinlich findet sich *C. albicans* über Jahre oder sogar lebenslang (resident) auf der Schleimhaut des Orointestinaltraktes, was aber keinen Krankheitswert hat [31]. Erst wenn Symptome im Sinne eines Soors auftreten, spricht man von einer manifesten Infektion der Schleimhaut durch den Hefepilz. Darüber hinaus ist die Besiedlung mit *C. albicans* ein relevantes endogenes Reservoir für tiefe (systemische) Infektionen durch *C. albicans* bei immunsupprimierten Personen. Bislang ist wenig bekannt über die Mechanismen, durch welche die lokale Abwehr der Schleimhaut in der Lage ist, *C. albicans* einerseits als saprophytären Besiedler zu tolerieren, andererseits jedoch auf die invasive Hyphenbildung desselben Mikroorganismus mit einer massiven Abwehrreaktion zu antworten [10].

### Virulenzfaktoren und Biofilme

Schon länger wird die absolute CD4+-T-Lymphozytenzahl als entscheidender Risikofaktor für den Switch von einer asymptomatischen Hefepilzbesiedlung hin zu einer oropharyngealen Candidose bei HIV-Patienten und sonstigen Immunsupprimierten angesehen. Man geht davon aus, dass ein gesteigertes Risiko ab einer CD4+-T-Lymphozytenzahl < 200 Zellen/µl besteht. Darüber hinaus spielen beim Wechsel vom harmlosen Kommensalen zum virulenten Erreger bei gestörter Wirtsabwehr wahrscheinlich bei Bedarf exprimierte Virulenzfaktoren der Hefepilzzellen wie Phospholipasen und Proteinasen eine entscheidende Rolle. In einer aktuellen Studie wurden bei allen *C. albicans*-Stämmen, die von Patienten mit Candidämie isoliert wurden, Phospholipasen nachgewiesen, jedoch nur bei einem von 12 *C. parapsilosis*-Stämmen [9]. Saure Proteinase bildeten 48 % der Isolate von *C. albicans*, jedoch kein Nicht-*C. albicans*-Stamm.

Ein pathogenetischer Faktor für Candidosen ist die neuerdings in den Fokus gerückte Biofilm-Bildung von *C. albicans* [11]. Mykotische Biofilme sind ein relevantes klinisches Prob-

lem, zum Beispiel bei zentralvenösen Kathetern oder oropharyngealen Candidosen. Biofilme vermitteln eine „natürliche“ Resistenz gegenüber Antiinfektiva und Antiseptika. Schlüsselfaktoren für die Resistenzmechanismen des Biofilms sind extrazelluläre Matrix, Effluxpumpenaktivität, Persistenz, Zelldichte, Überexpression von Zielstrukturen der Antimykotika („drug targets“), Stress-Response und allgemeine zelluläre Physiologie der Zellen [40].

### Resistenzen

Resistenzen von *C. albicans* gegenüber Fluconazol sind seit Jahren bekannt. Bei Krebspatienten steigt das Risiko für das Auftreten einer Fluconazol-resistenten Candidämie infolge einer vorherigen Exposition zu Fluconazol [44]. Ein geringer Prozentsatz der Isolate von *C. albicans* und anderer Candida-Arten – vor allem *C. glabrata* – haben schon seit Jahren eine verminderte In-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Triazolantimykotika. Diese korreliert im Einzelfall mit einem Therapieversagen. *C. krusei* ist intrinsisch resistent gegenüber Fluconazol.

### Erregerreservoir und Übertragungsmodus

Der Orointestinaltrakt des Menschen ist als endogenes Erregerreservoir der Ausgangspunkt für eine Infektion der Schleimhaut, aber auch der Haut durch *C. albicans*. Von der Schleimhaut werden durch Autoinokulation oder Schmierinfektion am eigenen Körper zunächst die disponierten Hautareale etwa in den Intertriginen besiedelt. Im weiteren Verlauf kann es zur kutanen Candidose kommen, die sich bei bettlägerigen Patienten exanthematisch auf das gesamte Integument ausbreiten kann. Häufig ist die Haut bei entzündlichen Dermatosen ausschließlich mit *C. albicans* besiedelt zum Beispiel bei Psoriasis vulgaris inversa.

Hefepilze werden im Krankenhaus auch durch Schmierinfektion infolge unzureichender hygienischer Maßnahmen (Händedesinfektion) übertragen [2, 37, 45]. Bei immunsupprimierten Patienten gelangen die Hefepilzzellen mittels Persorption durch die intakte Schleimhaut des Darmes in das Lymph- und Blutkreislaufsystem. Für vaginale Candidosen ist in der Regel der eigene Orointestinaltrakt der Frau die Infektionsquelle. Bis zu 30 % der Frauen sind vaginal mit Hefepilzen kolonisiert [26]. Vulvovaginale Mykosen entstehen selten infolge

einer Schmierinfektion nach orogenitalem Kontakt oder durch Präputialsekret oder Sperma des Sexualpartners.

### Disponierende Faktoren für Candidosen

Neben den Virulenzfaktoren von *C. albicans* sind die disponierenden Faktoren des Wirtsorganismus entscheidend für das Auftreten einer oberflächlichen oder systemischen Infektion durch fakultativ-pathogene Hefepilze. Die wichtigsten Faktoren sind in **Tabelle 1** zusammengefasst [20, 49]. Bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie unter Induktionstherapie sind ein höheres Lebensalter ( $\geq 50$  Jahre), weibliches Geschlecht und Nieren- sowie Leberfunktionsstörungen mit der höchsten Mortalität an invasiven Mykosen assoziiert [35].

### Manifestationen

**Klinische Formen der Schleimhaut-Candidose:** Klinische Formen der Schleimhaut-Candidose sind die hochrote (chronisch) atrophische orale Candidose der Zunge und Mundschleimhaut, außerdem die hyperplastische Schleimhautinfektion durch *C. albicans*, die der rhomboidalen Glossitis oder Glossitis rhombica mediana entspricht. Die pseudomembranöse Candidose der Zunge und bukkalen Mundschleimhaut ist mit weißen weg-schiebbaren Belägen assoziiert (Soor, **Abbildung 1**). Subjektive Symptome sind Brennen und Schmerzen. Die Candida-Leukoplakie betrifft sowohl die Zunge als auch die bukkale Mundschleimhaut. Differenzialdiagnostisch sind andere mit weißen Belägen oder Hyperkeratosen der Schleimhaut einhergehende

Erkrankungen abzugrenzen, zum Beispiel die orale Leukoplakie (Präkanzerosen) und Lichen ruber mucosae. Im Zweifelsfall ist eine Probeexzision und histologische Untersuchung zu empfehlen. Perlèche oder Angulus infectiosus („Faullecke“ am Mundwinkel) kann ein klinisches Zeichen einer immunsupprimierenden Erkrankung sein. Sehr selten tritt eine Candida-Cheilitis auf. Bei immunsupprimierten Patienten kann sich die orale Candidose bis in den Ösophagus ausbreiten. Bei der Soor-Ösophagitis (z.B. unter einer Chemotherapie) kommt es zu Brennen bis hin zu massiven Schluckbeschwerden.

**Kutane Candidosen:** *C.-albicans*-Infektionen der Haut betreffen überwiegend die intertriginösen Areale wie Leisten, Bauchfalten, submammäre Haut (**Abbildung 2**), aber auch Finger- und Zehenzwischenräume (Candidosis interdigitalis). Zweithäufigster Erreger einer kutanen Candidose ist *C. parapsilosis*, seltener wird *C. guilliermondii* isoliert. Typisch für die kutane Candidose sind erythematöse (hochrot bis livid-rote), randbetonte, erosive, trockene, schuppende, nässende, pustulöse sowie mazerierte Läsionen. Charakteristisch sind erythroscquamöse Läsionen mit Colerette- („Halskrausen“-) artiger Schuppung.

Eine Sonderform der kutanen Candidose ist die Windeldermatitis (Candidosis genito-glutealis infantum). Hier stehen Mazeration und Erosion, jedoch auch die weißen Beläge und Schuppung im Vordergrund. Disponierend ist das feucht-warme Milieu, dazu kommt als irritierender Faktor der Urin. Gleichartig sind die Hautveränderungen bei Windeldermatitis

Dispositions-faktoren für oberflächliche und invasive Sprosspilzinfektionen (oft kombiniert)		Tabelle 1
<b>immunsupprimierende Erkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Hämoblastosen, u.a. akute myeloische Leukämie, weitere Leukämie-Formen</li> <li>— Lymphome</li> </ul>	
<b>Immunsuppression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Zytostatika-induzierte Neutropenie mit Mukositis, Neutropenie: Abhängig vom Ausmaß steigt das Risiko für eine invasive Mykose, ein hohes Risiko besteht bei Neutrophilenzahlen von <math>&lt; 0,1</math> Gpt/l für <math>&gt; 3</math> Wochen oder <math>&lt; 0,5</math> Gpt/l für <math>&gt; 5</math> Wochen</li> <li>— Stammzell- und Knochenmarktransplantation, Ganzkörperbestrahlungen, Organtransplantationen (v.a. Pankreas- und Leber), Dünndarmtransplantation bei Kindern</li> <li>— GvH („graft versus host disease“-) Reaktion, gelegentlich gleichzeitig mit einer Zytomegalie-Virus-Infektion</li> </ul>	
<b>T-zelluläre Abwehrschwäche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— angeborene Immunsuppression, u.a. Di George-Syndrom, SCID („severe combined immune deficiency“)</li> <li>— erworben (u.a. AIDS)</li> </ul>	
<b>unspezifische Abwehrschwäche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Diabetes mellitus, Autoimmunendokrinopathiesyndrom, Kollagenosen (z.B. Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom)</li> </ul>	
<b>medikamentöse Immunsuppression (iatrogen)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— u.a. systemisch applizierte Glukokortikosteroide: hohes Risiko für eine invasive Mykose bei Kortikosteroiden <math>&gt; 1</math> mg/kg KG sowie Neutropenie <math>&lt; 1</math> Gpt/l für <math>&gt; 1</math> Woche oder Kortikosteroide <math>&gt; 2</math> mg/kg KG für <math>&gt; 2</math> Wochen</li> <li>— Ciclosporin A, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus</li> </ul>	
<b>weitere Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— zentraler Venenkatheter, arterielle Katheter</li> <li>— i.v.-Hyperalimentation</li> <li>— lang dauernde Behandlung mit Breitspektrumantibiotika</li> <li>— Kolonisation mit <i>Candida tropicalis</i>, Hefepilzkolonisation an <math>\geq 2</math> Lokalisationen</li> <li>— Intensivstationsbehandlung <math>\geq 9</math> Tage, künstliche Beatmung,</li> <li>— Hämodialyse, akutes Nierenversagen, komplizierte chirurgische Eingriffe im Bereich des Abdomens mit Darmöffnung oder nach Darmperforation</li> <li>— i.v. Drogen-Abusus</li> <li>— Diabetes mellitus</li> <li>— unreife Frühgeborene (<math>\leq 1000</math> g Geburtsgewicht), alte Menschen, niedriger Body-Mass-Index</li> <li>— Verbrennungen</li> <li>— Zahnprothesen</li> <li>— Einnahme von Magensäureproduktionshemmern (Protonenpumpeninhibitoren) vor stationärer Aufnahme</li> </ul>	
nach [28]		



© Pietro Nenoff; mit freundl. Genehmigung des ecomed Medizin-Verlags [29]

**Abbildung 1:** Pseudomembranöse Candidose der Zunge bei einer 61-jährigen Patientin mit metastasierendem, inoperablem Nierenkarzinom und zytostatischer Chemotherapie (a). Typische, leicht wegweisbare weiße Beläge der Mundschleimhaut bei einer Candidose/Gingivitis durch *C. albicans* bei derselben Patientin (b).

bettlägeriger und inkontinenter älterer Patienten. Differenzialdiagnostisch sind Kontaktdermatitiden, Ekzeme und Psoriasis inversa zu bedenken [12].

**Sekundäre kutane Candidose durch hämatologische Streuung:** Im Rahmen von systemischen Candidosen oder Candidämien kann es zur sekundären Absiedlung von Sprosspilzen in die Haut mit Ausbildung makulopapulöser oder nodulärer Läsionen kommen.

**Soor-Balanitis:** Die Candida- oder Soor-Balanitis (*Balanitis candidomycetica*) ist eine Form der *Candidosis genitalis* und tritt bei Patienten mit Diabetes mellitus, aber auch bei immunsupprimierten Patienten unter einer Tumorchemotherapie auf [34]. Die Candida-Balanitis oder Balanoposthitis findet sich bei circa 2,5% der männlichen Patienten einer urologischen Klinik. Symptome sind Rötung, leichte Schwellung, Juckreiz, Brennen, Papeln mit weißlichen, manchmal randbetonten, wegweisbaren Belägen. Die erosive Form der Candida-Balanitis hat keine weißen Beläge, jedoch Erosionen und Ulzerationen.

**Vulvovaginale Mykose:** Typische Symptome sind starker Juckreiz und Brennen im Bereich der Vulva, weißlicher, cremiger oder krümeliger Ausfluss (*Fluor vaginalis*), Erythem, weiße Beläge an Vulva und Vagina, Schwellung der Schleimhaut, manchmal Dyspareunie, Harndrang oder Dysurie.

**Candidurie:** *Candida* spp. sind bei mindestens 10–15% aller nosokomial erworbenen Harnwegsinfektionen nachweisbar [16, 23]. Das mikrobiologische Kriterium für eine Candidurie ist eine Keimzahl von  $\geq 10^4$  KBE (Kolonie-bildende Einheiten) *Candida*-Sprosszellen pro ml Urin. Eine persistierende Candidurie besteht per definitionem, wenn mehr als zweimal hintereinander *Candida* im Urin nachweisbar ist. In einer Studie

wurde eine Candidurie häufiger bei Männern (61,4%) als bei Frauen (38,6%) nachgewiesen [15]. Das Risiko, eine Candidurie zu erleiden, war am höchsten bei einem Aufenthalt von 13 Tagen auf einer Intensivtherapiestation, und elf Tage nachdem ein Blasenkatheter eingesetzt wurde. Antibiotika-Gabe war der wichtigste Risikofaktor. Diabetes mellitus fand sich bei 38% der Patienten. Die Leukozytenzahl war nicht hilfreich für die Unterscheidung zwischen bloßer *Candida*-Kolonisierung der Harnwege und einer Infektion. Eine gleichzeitige Candidämie trat bei 3,4% der 70 Patienten circa 3–5 Tage nach der Candidurie auf. In Frankreich fand sich *C. albicans* mit 60% als häufigste Spezies bei einer Candidurie [13]. Risikofaktoren für Harnwegsinfektionen durch *Candida* waren wiederum Immunsuppression, Diabetes mellitus, hohes Lebensalter, Harnwegkatheter und Eingriffe an den Harnwegen.

Eine Candidurie ist meist asymptomatisch und muss dann nicht behandelt werden. Lediglich 4–14% der Patienten mit Candidurie haben Symptome einer Harnwegsinfektion.

**Pilzbezoare der Blase:** Bei einem 67 Jahre alten Patienten entwickelte sich nach Laserablation einer benignen Prostat hypertrophie ein großer, mit der Blasenwand verwachsener *Candida*-Pilzball. Nach Entfernung mittels Diathermieschlinge kam es trotz systemischer Gabe von Fluconazol und intravesikaler Amphotericin B-Instillation zu einem Rezidiv des Bezoars. Letztlich war erst die chirurgische Entfernung mit partieller Zystektomie erfolgreich [46].

**Pilzaneurysma der Arteria iliaca nach Nierentransplantation:** Bei einem 47-jährigen asymptomatischen Patienten wurde circa drei Monate nach Nierentransplantation sonografisch zufällig ein Aneurysma der Beckenarterie diagnostiziert [19]. Das Aneurysma wurde reseziert und die Beckenarterie rekonstruiert. Die pathologische und mikrobiologische Untersu-

chung des Arteria iliaca erbrachte den überraschenden Befund einer mykotischen Arteriitis durch *C. albicans*. Das Zentrum, in dem die kontralaterale Spenderniere transplantiert worden war, hatte zuvor die Kontamination der Transportlösung für die Nieren mit *C. albicans* entdeckt.

**Candidämien und systemische Candidosen:** Invasive Sprosspilzinfektionen durch *Candida*-Arten entwickeln sich bei oder nach einer Fungämie. Eine Streuung von *C. albicans* oder anderen *Candida*-Spezies ist in der Regel Katheter-assoziiert (Zentralvenenkatheter, gelegentlich Blasen Katheter). In der Folge kommt es zur Organabsiedlung der Hefepilze im Sinne einer Organmykose bis hin zur Sepsis. Alle Organe können potenziell betroffen sein, häufig die Nieren, Leber, Lungen, Herz, Augen und das Zentralnervensystem, selten Knochen und Prostata. Erreger einer Candidämie und systemischen Candidose sind neben *C. albicans* auch *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. famata*, *C. kefyr* und *C. dubliniensis*.

Die Symptome einer invasiven oder Organ-Candidose sind unspezifisch, vor allem ist eine bakterielle Sepsis klinisch von der invasiven Pilzinfektion kaum zu unterscheiden. Bei folgenden Zeichen ist an eine invasive Candidose zu denken und eine weiterführende Labor- und bildgebende Diagnostik durchzuführen oder empirisch zu behandeln: Verschlechterung des Allgemeinzustands, Fieber (vor allem „antibiotikaresistentes“ Fieber), Unruhe, ZNS-Symptome unklarer Genese, Tachykardie, Tachypnoe, hämorrhagische, infarzierte, papulöse oder noduläre Hautläsionen, Thrombophlebitis an der Katheter-Eintrittsstelle, Funktionsstörung des Zentralvenenkatheters (Functio laesa).

**Peritonitis durch *Candida albicans* bei Peritonealdialyse:** Die Peritonitis durch Pilze ist eine seltene, aber schwere Komplikation bei Patienten, die sich einer Peritonealdialyse unterziehen müssen. Die Morbidität (Krankheitshäufigkeit bezogen auf eine bestimmte Bevölkerungsgruppe, d.h. die Prävalenz und die In-

zidenz) und Mortalität (Sterblichkeit) der Pilzperitonitis bei Peritonealdialyse wird mit 20% beziehungsweise 30% (von den erkrankten 20%, das entspricht absolut 6% der Patienten) angegeben [24]. Erreger sind vornehmlich *C. albicans* und *C. parapsilosis*, neuerdings auch *C. glabrata*, seltener Schimmelpilze wie *Aspergillus*, *Paecilomyces* und *Zygomyceten*.

### Diagnostik der Candidosen

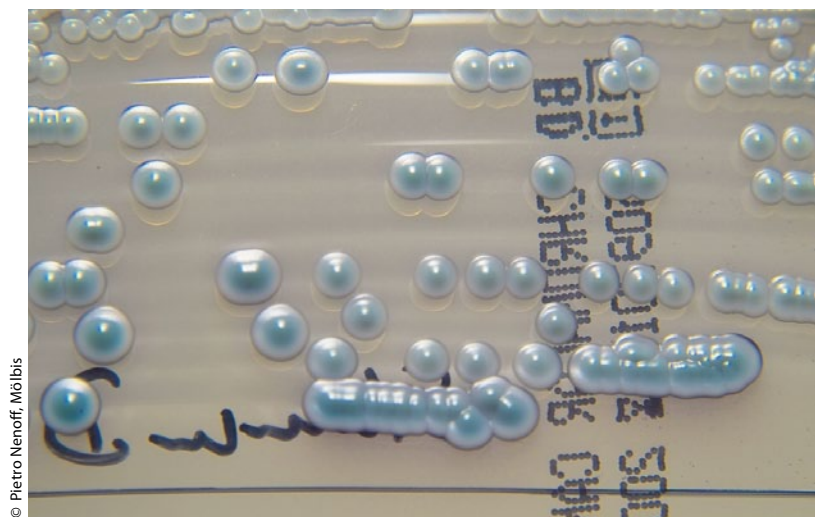
Die Diagnosestellung einer invasiven Candidose stützt sich auf die zwar unspezifischen, aber bei disponierten oder Risikopatienten signifikanten klinischen Symptome und Befunde. Darüber hinaus ist die bildgebende Diagnostik (Sonografie, Computertomografie, Magnetresonanztomografie, konventionelles Röntgen) heranzuziehen. Auffällige Befunde am Augenhintergrund oder im Glaskörper (Cotton-Wool-Patches, Retinohoroiditis mit für *Candida* typischen weißen Infiltraten im Glaskörper, Uveitis posterior durch *Candida* spp.) sind diagnoseführend. Bei Tumorpatienten und Patienten unter Neutropenie können diese Augensymptome fehlen. Mittels Endoskopie lässt sich eine Ösophagus-Candidose diagnostizieren.

**Labordiagnostik:** *Candida*-Arten sind passagere, eigentlich residente Schleimhaut-Besiedler, sodass das eigentliche Problem der Labordiagnostik ist, zwischen einer *C.*-Infektion und einer Kolonisierung zu unterscheiden. Ein einzelner mikroskopischer, kultureller oder molekularbiologischer *Candida*-Nachweis beweist somit keine *Candida*-Infektion. Je höher die Keimdichte der Hefepilze ist und abhängig von der Zahl verschiedener Körperlokalisationen, von denen *C. albicans* isoliert wird, muss im Einzelfall auf die klinische Relevanz geschlossen werden.

Wenn *Candida* spp. in der Blutkultur nachgewiesen werden, besteht zumindest eine Candidämie beziehungsweise ist beim immunsupprimierten Patienten eine invasive Candidose möglich. Beides ist gleichbedeutend mit einer Indikation für die



**Abbildung 2:** sekundäre *Candida albicans*-Infektion bei intertriginöser Entzündung des submammären Bereiches bei einer 44-jährigen Patientin mit Psoriasis inversa.



**Abbildung 3:** BBL-Chromagar-Candida: Artspezifische Färbung der als Subkultur auf das Differenzierungsmedium aufgetragenen Hefepilze. *Candida tropicalis* wächst mit blau gefärbten Kolonien

systemische Antimykotikagabe. Wenn der Patient einen zentralvenösen Zugang hat, muss über dessen Entfernung oder Wechsel entschieden werden, da der Katheter oft Ausgangspunkt einer Candidämie ist. Prinzipiell gilt, dass Blutkulturen auf *Candida* spp. diagnostisch nur gering empfindlich sind [25]. Es muss damit gerechnet werden, dass bei 50–75 % der Patienten die Blutkultur auf *Candida* spp. negativ bleibt [38].

Im Einzelfall, vor allem bei Candidämien, Organmykosen, jedoch auch bei chronisch-rezidivierenden Vaginalmykosen, kann sich eine In-vitro-Empfindlichkeitsbestimmung des *C. albicans*-Isolates anschließen. Eine populationsbasierte Labor-Surveillance-Studie in den USA hat bei Patienten mit Candidämie eine Fluconazol-Resistenz von 7 % gezeigt. Gegenüber Echinocandinen waren 1 % der Isolate resistent, darüber hinaus gab es neun Isolate (acht davon *C. glabrata*), die multiresistent gegen Fluconazol und Echinocandine waren [6].

**Mikroskopischer Nachweis von Pilzen:** Schnell durchführbar ist die Methylenblaufärbung eines Ausstriches vom Schleimhaut- oder Hautabstrich, Urin, Stuhl, Tracheal- oder Bronchialsekret. Sprosspilzzellen färben sich tiefblau, sie sind mit einem Durchmesser von 3–10 µm größer als Bakterien. Die Blastosporen des Hefepilzes sind oval oder rund, charakteristisch ist die meist unipolare, selten bipolare Sprossung von Tochterzellen aus der Mutterzelle. Eine Alternative ist die Gramfärbung. Sprosspilzzellen sind grampositiv. Neben Blastosporen (Sprosszellen) finden sich mikroskopisch Pseudomyzel und Chlamydo-sporen (bei *C. albicans*) [30].

**Kultureller Pilznachweis:** Standardnährmedium für mykologische Untersuchungen ist der Sabouraud-Glukose-Agar, der Pepton und Glukose (2 % oder 4 %) enthält. Der Ansatz wird bei 37°C (Systemmykosen) oder bei 26–32°C (Haut- und Schleimhautmykosen) für zwei bis vier Tage inkubiert.

**Differenzierung der Hefepilze:** Die Hefepilze unterscheiden sich anhand makromorphologischer (Kolonieober- und -unterseite, sowie Pigmentierung) und mikroarchitektonischer Charakte-

ristika (Ausbildung von Blastosporen, Pseudomyzel, Chlamydo-sporen) sowie biochemischer Eigenschaften. Bewährt hat sich die Differenzierung mittels chromogener Nährmedien (z.B. BBL Chromagar Candida). Eine Hefepilzkolonie wird auf den chromogenen Agar ausgestrichen, inkubiert wird bei 37°C über Nacht. Differenziert wird entsprechend der Koloniefarbe: grün = *C. albicans*, blau = *C. tropicalis*, violett = *C. glabrata*, violette und raue, ausstrahlende Kolonien = *C. krusei* (**Abbildung 3**). Auf dem Chromagar CAN2 zeigt *C. albicans* nach vier Stunden Bebrütung bei 37°C dagegen blaue Kolonien. Auf ChroMedium Candida zum selektiven Nachweis von *C. albicans* färben sich die Kolonien dieses Pilzes, jedoch auch von *C. dubliniensis*, tiefblau. Auf CandiSelect 4-Agar ist *C. albicans* rosa bis violett, *C. tropicalis* dagegen wie auf BBL Chromagar blau.

Die biochemische Differenzierung beruht auf der Fähigkeit der Hefepilze zur Assimilation (Verwertung) und Fermentation (Spaltung) von Kohlehydraten (Glukose, Galaktose, Saccharose, D-Xylose, Inosit u.a.) sowie von Stickstoff-Quellen (Pepton, KNO<sub>3</sub>). Zum manuellen und apparativen Einsatz sind kommerzielle Identifizierungssysteme verfügbar, zum Beispiel ID 32 C, Api 20 C Aux und Vitek Yeast Biochemical Card, Microcandida und Rapid Yeast plus Panel Hefen.

**Galaktomannanbestimmung:** Der Nachweis von Candida-Antigen im Serum ist eine wesentliche Ergänzung der Labordiagnostik von invasiven Candidosen, das Ergebnis muss jedoch immer im Kontext mit den klinischen und radiologischen Befunden gesehen werden [8]. Mannan ist immunogener Bestandteil der äußeren Zellwand von Candida, aus der sie sich während der Infektion lösen und im Blut zirkulieren. Mittels des monoklonalen Antikörpers EB-CA1 werden α-verbundene Oligomannosid-Antigene von *C. albicans* mit einem Mikroplatten-Enzymimmunoassay (Bio-Rad, München) nachgewiesen. Die Nachweisgrenze wird mit 0,25 ng Mannan pro ml Serum angegeben, die Spezifität mit 98 % und die Sensitivität mit 40 %.

**Candida-Antikörpernachweis:** Der Antikörpernachweis gegenüber *C. albicans* aus dem Serum spielt keine Rolle, da nicht zwischen einer oberflächlichen Haut- und vor allem Schleimhaut-Candidose und einer invasiven Mykose unterschieden werden kann.

**In-vitro-Empfindlichkeitstestung:** Eine In-vitro-Empfindlichkeitstestung von *C. albicans* sollte mittels reproduzierbarer, standardisierter und klinisch relevanter Methoden verfügbar sein. Die antimykotische Aktivität der zur Therapie eingesetzten Substanzen basiert auf der isolierten Candida-Spezies und deren bekannter In-vitro-Empfindlichkeit und (intrinsic) Resistenzsituation. Trotzdem liegt beim konkret isolierten Stamm nicht immer zwingend dieses theoretisch zu erwartende Muster vor. In solchen Fällen oder bei initialem Therapieversagen ist die In-vitro-Empfindlichkeitstestung des Isolates notwendig. Neben Fluconazol werden die weiteren Azole Itraconazol, Voriconazol, aber auch 5-Flucytosin, Amphotericin B und die Echinocandine getestet [44]. Grenzwerte für die Resistenz verschiedener Antimykotika gegenüber *C. albicans* entsprechend der EUCAST-Methode sind in **Tabelle 2** aufgelistet.

Tabelle 2

**Breakpoints der minimalen Hemmkonzentrationen für *C. albicans* gegenüber systemischen Antimykotika**

Antimykotikum	S ≤	R >
Amphotericin B	1	1
Anidulafungin	0,03	0,03
Caspofungin	aktuell nicht angegeben aufgrund zu großer Inter-Labor-Schwankungen	
Fluconazol	2	4
Itraconazol	iV	iV
Micafungin	0,016	0,016
Posaconazol	0,06	0,06
Voriconazol	0,12	0,12

*In-vitro-Empfindlichkeit in µg/ml; in Anlehnung an EUCAST 2013 [Breakpoint tables 2013]; S = sensibel/empfindlich, R = resistent, iV = in Vorbereitung*

## Behandlung

**Kutane Candidosen:** Die kutane intertriginöse Candidose kann mit lokalen Antimykotika behandelt werden [22]. Dazu zählt Nystatin als Polyen, aber auch die Azole mit ihrem breiten antimykotischen Spektrum [43]. Eingesetzt werden Clotrimazol, Bifonazol oder Miconazol. Gut wirksam ist ebenfalls das Hydroxypyridon Ciclopirox. Antimykotika werden als Creme, Salbe, Gel, Lösung und Spray verwendet, in intertriginösen Arealen als Puder oder im Windelbereich als Paste (Zinkpaste). Die Therapiedauer beträgt bei Hefepilzinfektionen der Haut ein bis zwei Wochen.

Alternativen sind Antiseptika wie Hydroxychinolinsulfuricum, Octenidin und Polihexanid. Eine Kombination des Antimykotikums oder Antiseptikums mit einem mittelstarken Glukokortikoid, zum Beispiel Dexamethason 0,05 % oder Betamethason 0,5 % ist bei entzündlichen Dermatomykosen, etwa bei intertriginösen Hefepilzinfektionen, sinnvoll. Beispiele dafür sind Miconazol und Fluprednidonacetat oder Clotrimazol und Betamethason (Creme oder Salbe).

Bei ausgeprägtem und großflächigem Befall der Haut, vor allem bei immunsupprimierten Patienten, kommen Fluconazol oder Itraconazol zur systemischen Behandlung infrage [18]. Die Dosierung für Fluconazol beträgt bei kutaner Candidose 50 mg/d für zwei bis sieben Wochen oder bis zur Heilung. Alternativ kann Itraconazol 100–200 mg/d für ein oder zwei Wochen oder bis zur Heilung eingesetzt werden.

**Schleimhaut-Candidosen:** Die orale Candidose wird in der Regel lokal antimykotisch mit Nystatin (als Suspension), Amphotericin B (als Suspension oder Lutschtabletten) oder Natamycin (Lutschtabletten) behandelt [41]. Alternativ ist Miconazol verfügbar (z.B. als Mundgel oder Bukkaltabletten). Bei ausbleibendem Erfolg oder ausgeprägtem Soor wird systemisch mit Triazol-Antimykotika behandelt, bevorzugt mit Fluconazol 1 x 50 (oder 100) mg für 7–14 Tage, bei immunsupprimierten Patienten bis 30 Tage. Eine Alternative ist Itraconazol (als Lösung), eine Woche lang 200 mg Itraconazol (zwei Messbecher = 20 ml) pro Tag, auf zwei Einnahmen verteilt oder alternativ einmalig. Falls nach einer Woche keine Besserung eingetreten ist, sollte die Behandlung eine weitere Woche fortgeführt werden. Posaconazol ist als Mittel der ersten Wahl zugelassen, wenn es sich um eine schwere Infektion handelt und eine topische Behandlung wahrscheinlich nicht anspricht sowie bei immunsupprimierten Patienten. Die Einleitungs-dosis beträgt 200 mg Posaconazol = 5,0 ml am ersten Tag, dann 100 mg = 2,5 ml einmal täglich für 13 Tage jeweils zu einer Mahlzeit.

**Vulvovaginalcandidose:** Eine Kolonisation oder eine latente Candidose bedarf keiner Therapie. Topische und systemisch applizierbare Antimykotika sind ebenbürtige Therapieformen bei akuten Formen der vulvovaginalen Mykose. Das Polyendderivat Nystatin wird kaum resorbiert, weshalb (nahezu) keine Nebenwirkungen auftreten. Nystatin eignet sich zur Behandlung der vulvovaginalen Candidose in der Schwangerschaft. Darüber hinaus vermindert Nystatin, oral eingesetzt, die Besiedlungsdichte von *Candida* im Darm. Das Imidazol Clotrimazol wird topisch in Ovula- und in Salbenform angewendet.

Die Heilungsrate der Azole beträgt über 90 %. Das Hydroxypyridon-Antimykotikum Ciclopirox-Olamin ist als Vaginalcreme und -zäpfchen zur Verfügung. Ciclopirox wirkt auch gegen *C. glabrata* und *C. krusei*.

Vorteil der oralen antimykotischen Therapie ist die hohe Akzeptanz der Patientinnen. Die Einmalgabe von Fluconazol oder Itraconazol bei unkomplizierter akuter Vulvovaginalcandidose ist gleichwertig in Bezug auf die Wirksamkeit und die Sicherheit der Behandlung [39]. Die unkomplizierte Vulvovaginalcandidose wird einmalig mit 150 mg Fluconazol behandelt. Bei kompliziertem Verlauf oder ausgeprägter Symptomatik kann Fluconazol 1 x 150 mg/d für 7–14 Tage eingesetzt werden. Itraconazol ist in der Dosierung von 2 x 200 mg als Eintages-therapie ein effektives und sicheres Medikament der akuten Vulvovaginalcandidose.

**Candidurie:** Wenn eine Candidurie mikrobiologisch nachgewiesen wurde, sollte eine Kontamination ausgeschlossen werden, indem man eine zweite Urinprobe auf Hefepilze untersucht. Sinnvoll ist zudem, Katheter und andere künstliche Materialien zu entfernen, welche die Besiedlung mit Pilzen befördern. Damit wird die Dauer der Candidurie halbiert. Als Mittel der ersten Wahl bei einer Zystitis durch *Candida* spp. gilt nach wie vor Fluconazol (400 mg am Tag 1, danach 200 mg täglich für 7–14 Tage) [13]. Eine Pyelonephritis ohne Candidämie wird ebenfalls mit Fluconazol (Erstlinie 3–6 mg/kg/d) für 14 Tage behandelt, alternativ mit Amphotericin B (0,5–0,7 mg/kg/d), gegebenenfalls kombiniert mit 5-Flucytosin (Resistenztestung des Isolates notwendig).

**Candidämie:** Zur Primärtherapie von Candidämien durch *C. albicans* und *C. glabrata* werden heute bei nicht neutropenischen, mäßig- bis schwerkranken Patienten Echinocandine, an erster Stelle Caspofungin, aber auch Anidulafungin oder im Einzelfall Micafungin verabreicht [7, 27, 50]. Für Micafungin gilt die Einschränkung, dass es zur Therapie invasiver Candidosen nur bei Patienten eingesetzt werden sollte, bei denen eine intravenöse Behandlung angebracht ist. Bei weniger kritisch kranken Patienten wird, wenn zuvor keine Azoleexposition bestanden hat, Fluconazol empfohlen. Letzteres ist auch bei Infektionen durch *C. parapsilosis* wirksam. Bei Unverträglichkeit anderer Antimykotika kommt als Alternative konventionelles oder liposomal verkapseltes Amphotericin B in Betracht [30]. Auch neutropenische Patienten mit Candidämie werden mit Echinocandinen (Caspofungin, Anidulafungin oder Micafungin) behandelt, insbesondere wenn *C. glabrata* oder *C. krusei* nachgewiesen wurden. Liposomal verkapseltes Amphotericin B wird für *C. glabrata*, *C. parapsilosis* oder *C. krusei* empfohlen. Voriconazol ist eine weitere Therapieoption bei Candidämie, vor allem *C. krusei* liegt im Wirkspektrum dieses modernen Azolderivates. Voriconazol wirkt gleichzeitig präventiv gegen eine potenzielle Schimmelpilzinfektion [47]. Fluconazol wurde über lange Zeit an erster Stelle bei Candidämie eingesetzt, heute allenfalls bei *C. parapsilosis*-Infektionen und bei weniger kritisch kranken Patienten. Es sollte zudem vorab keine Azoleexposition bestanden haben.

Faktoren, die bei Krebspatienten mit Candidämie zu einer erhöhten Mortalität führen, sind Aufnahme auf eine Intensivstation, invasive apparative Beatmung, Nierenversagen, Alter > 65 Jahre und vorhergehende Exposition zu Glukokortikoiden und zu Triazol-Antimykotika. Die Entfernung des zentralvenösen Zugangs (Katheter) vermindert dagegen die Mortalität [44].

### Prophylaxe

Die Prävention von Schleimhautinfektionen durch Candida und vor allem von invasiven Candidosen bei immunsupprimierten Patienten ist von immenser Bedeutung. Es gibt diverse Empfehlungen zur Gabe von topischen und systemischen Antimykotika, auch abhängig von der Art der Immunsuppression (z.B. während der Stammzell- und Knochenmarkstransplantation, bei Chemotherapie und Hämoblastosen etc.). Prinzipiell werden Polyenantimykotika (Nystatin und Amphotericin B) eingesetzt, um die Besiedlungsdichte von *C. albicans* zu reduzieren und Schleimhaut-Candidosen im Orointestinaltrakt zu verhindern. Fluconazol, Itraconazol oder Voriconazol, auch liposomal verkapseltes Amphotericin B, werden in bestimmten Prophylaxe-Situationen verwendet [36], am häufigsten Fluconazol. Relativ neu ist, dass Posaconazol zur Prophylaxe invasiver Mykosen zugelassen ist, insbesondere bei Patienten, die eine Remissions-induzierende Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie

oder myelodysplastischen Syndromen erhalten, und bei denen mit einer längerfristigen Neutropenie zu rechnen ist, sodass ein hohes Risiko für invasive Mykosen besteht [5].

### Literatur unter [www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de)

#### Prof. Dr. med. Pietro Nenoff

Haut- und Laborarzt/Allergologie, Andrologie  
Labor für medizinische Mikrobiologie  
Straße des Friedens 8  
04579 Mölbis  
E-Mail: [nenoff@mykologie-experten.de](mailto:nenoff@mykologie-experten.de)

#### Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Der Autor legt folgenden potenziellen Interessenkonflikt offen: Aktienbesitz und Tagungsunterstützung von der Firma Pfizer. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.



Top bewertet in der e.Akademie



## Urologie

- ▶ **Hautkrankheiten des männlichen Genitale**  
aus: Uro-News 2/2013  
von: Walter Krause  
Zertifiziert bis: 5.2.2014  
Medienformat: e.CME, e.Tutorial
- ▶ **Peniskarzinom – Diagnose und Therapie**  
aus: Der Urologe 1/2013  
von: Chris Protzel, Oliver W. Hakenberg  
Zertifiziert bis: 31.1.2014  
Medienformat: e.CME, e.Tutorial
- ▶ **Update Nephrologie 2013**  
aus: MMW - Fortschritte der Medizin 9/2013  
von: Christoph Schmaderer, Uwe Heemann, Philipp Moog  
Zertifiziert bis: 14.5.2014  
Medienformat: e.CME, e.Tutorial

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in die Suche auf [www.springermedizin.de/eAkademie](http://www.springermedizin.de/eAkademie) eingeben.

#### Teilnahmemöglichkeit:

#### Exklusiv im e.Med-Paket

Mit e.Med können Sie diese und alle übrigen Fortbildungskurse der e.Akademie von Springer Medizin nutzen.

In der e.Akademie werden neben dem Medienformat e.CME (Beitrags-PDF plus CME-Fragebogen) zahlreiche Kurse auch als e.Tutorial angeboten. Dieses Medienformat ist speziell für die Online-Fortbildung konzipiert und didaktisch optimiert. e.Tutorials stehen ausschließlich im e.Med-Paket zur Verfügung.

Weitere Informationen zum e.Med-Paket und Gratis-Testangebot unter

[www.springermedizin.de/eMed](http://www.springermedizin.de/eMed)



# CME-Fragebogen

FIN UN1307vp

gültig bis 21.7.2013

Teilnehmen und Punkte sammeln, können Sie

- als e.Med-Abonnent an allen Kursen der e.Akademie,
- als Abonnent einer Fachzeitschrift an den Kursen der abonnierten Zeitschrift oder
- als Leser dieses Magazins – zeitlich begrenzt – unter Verwendung der FIN.

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme ist nur online unter [www.springermedizin.de/eAkademie](http://www.springermedizin.de/eAkademie) möglich.
- ausführliche Erläuterungen unter [www.springermedizin.de/info-eakademie](http://www.springermedizin.de/info-eakademie)



Diese CME-Fortbildungseinheit ist von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei bzw. drei Punkten zur zertifizierten Fortbildung anerkannt.

## Candidosen in der Chemotherapie

Welche der folgenden Methoden ist bei der Candida-Diagnostik unbrauchbar?

- mikroskopische Untersuchung
- kommerzielles Identifizierungssystem
- Pilzkultur
- Antikörpernachweis
- Galaktomannanbestimmung

Was ist das Standardnährmedium für Pilzkulturen?

- MacConkey-Agar
- Müller-Hinton-Agar
- Sabouraud-Glukose-Agar
- CLED („cystine lactose electrolyte deficient“)-Agar
- Mannit-Kochsalz-Agar

Welche Farbe zeigt Candida albicans auf dem Chromagar CAN2 nach der Bebrütung?

- blau
- rosa bis violett
- grün
- tiefrot
- gelblich-weiß

Bei welcher Candida-Spezies ist eine Fluconazol-Gabe wegen intrinsischer Resistenz sinnlos?

- Candida krusei
- Candida tropicalis
- Candida albicans
- Candida rugosa
- Candida parapsilosis

In welcher Form werden Antimykotika bei Candidosen in Intertriginen appliziert?

- Gel
- Spray
- Paste
- Lösung
- Puder

Welches Organ ist eher selten von einer systemischen Candidose betroffen?

- Auge
- Niere
- Prostata
- Herz
- Leber

Welche Aussage zur Candidurie trifft zu?

- Frauen haben häufiger eine Candidurie als Männer.
- Kriterium für eine Candidurie ist eine Keimzahl von  $\geq 10^5$  KBE
- Häufigste Spezies bei einer Candidurie ist *C. krusei*.
- Circa 70 % aller Patienten mit Candidurie haben Symptome einer Harnwegsinfektion.
- Um eine Kontamination auszuschließen, müssen mindestens zwei Urinproben untersucht werden.

Was ist die korrekte Dosierung bei einer Therapie einer Zystitis durch Candida spp.?

- Fluconazol 150 mg/d für 7–14 Tage
- Fluconazol 400 mg an Tag 1, danach 200 mg/d für 7–14 Tage
- Fluconazol 2 x 200 mg als Eintagestherapie

- Fluconazol 50–100 mg/d für 14 Tage
- Fluconazol 200 mg/d für 7–10 Tage

Was ist die Primärtherapie von Candidämien durch *C. albicans*?

- Fluconazol
- Caspofungin
- Amphotericin B
- Nystatin
- Ciclopirox

Welche Aussage zu Nystatin ist falsch?

- Nystatin zählt zur Substanzklasse der Polyenderivate.
- Oral eingesetzt vermindert Nystatin die Candida-Besiedlungsdichte im Darm.
- Nystatin wird im Darm kaum resorbiert.
- Schwangeren sollte Nystatin nicht verabreicht werden.
- Nystatin eignet sich zur Prophylaxe bei Immunsupprimierten.

Bitte beachten Sie:

Diese zertifizierte Fortbildung ist zwölf Monate auf [Springermedizin.de/eAkademie](http://Springermedizin.de/eAkademie) verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeschluss.

Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit (Richtig- oder Falschaussage) zutreffend. Sowohl die Fragen als auch die zugehörigen Antwortoptionen werden im Online-Fragebogen in zufälliger Reihenfolge ausgespielt, weshalb die Nummerierung von Fragen und Antworten im gedruckten Fragebogen unterbleibt. Prüfen Sie beim Übertragen der Lösungen aus dem Heft daher bitte die richtige Zuordnung.