

Welche Bedeutung haben Infektionen durch Schimmelpilze?

Werner J. Heinz

Korrespondenzadresse: Dr. Werner J. Heinz, Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt für Infektiologie, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg; E-Mail: heinz_w@klinik.uni-wuerzburg.de

Zusammenfassung

Schimmelpilzinfektionen zeigen in den letzten drei Jahrzehnten eine steigende Inzidenz. Diese Entwicklung ist vor allem durch eine Zunahme an invasiven Aspergillosen zu erklären, zugleich wird auch eine wachsende Anzahl an Infektionen durch seltene Fadenpilze berichtet. Insbesondere Zygomycosen, hervorgerufen durch Spezies der Vertreter *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor* werden vermehrt diagnostiziert. Sporen dieser Pilze sind allgegenwärtig und die meisten Menschen sind mehr oder weniger regelmäßig exponiert. Ein besonders hohes Erkrankungsrisiko beschränkt sich jedoch auf spezifische Patientengruppen mit fortgeschrittener Immunsuppression. Trotz diagnostischer und therapeutischer Verbesserungen ist eine manifeste Infektion weiterhin mit einer Letalität von mindestens 30% assoziiert. Die epidemiologischen Entwicklungen von Schimmelpilzinfektionen und deren mögliche Ursachen sollen im Folgenden erläutert und Patienten mit besonders hohem Infektionsrisiko definiert werden. Die klinische Bedeutung von Schimmelpilzen wird unter Beachtung der infektionsbedingten Letalität und weiterer Faktoren untersucht.

Schlagwörter: Invasive Pilzinfektionen, Aspergillosen, Zygomycosen, Letalität

Suchen wir die häufigsten Todesursachen in der Bevölkerung, finden sich hier sicherlich nicht Schimmelpilzinfektionen, sondern vor allem kardiovaskuläre und Tumorerkrankungen. Bei einer Betrachtung der häufigsten Todesursachen durch Infektionserkrankungen fällt jedoch bereits auf, dass Pilzinfektionen allgemein unter den Top Ten liegen und an Bedeutung zunehmen. Schimmelpilzinfektionen spielen hier eine immer wichtigere Rolle. Da bestimmte Patientengruppen besonders betroffen sind, ist es wichtig, die Epidemiologie und klinische Bedeutung zu kennen.

1 INZIDENZ UND EPIDEMIOLOGIE

Bei einer Analyse der infektionsbedingten Todesursachen in den USA nach dem ICD-9-Code standen Pilzinfektionen im Jahr 1980 noch an 10. Stelle, 1998 waren sie mit 2.370 erfassten Fällen bereits an die Position 7 aufgestiegen (McNeil et al. 2001). Sind hier noch Pneumocystis-, Kryptokokken- und Hefepilzinfektionen enthalten, so ist zu be-

Abstract

Mould infections play an increasing role in the last three decades. This trend is mainly driven by a rising number of invasive aspergillus diseases, but also more and more rare fungal infections by other moulds have to be recognized. Especially zygomycosis by *rhizopus* spp., *rhizomucor* spp. and *mucor* spp. have been increasingly diagnosed. Spores of moulds are all over detectable and most people are more or less constantly exposed to them. But a high rate of infection only can be found in specific patient populations with severe immune suppression. Despite improved diagnostic and therapeutic opportunities the diseases is still associated with a mortality of at least 30%. Here we describe current epidemiological developments and their possible explanations. In addition we try to define the patient population most vulnerable for this disease. The clinical impact of moulds is addressed by looking on infection related mortality and other factors.

Keywords: Invasive fungal infections, aspergillosis, zygomycosis, mortality

achten, dass gegenläufig zur Bedeutung der Pilzinfektionen, die Inzidenz an Hefeinfektionen in den neunziger Jahren abgenommen hat. Auch die Zahl der Kryptokokkosen ist seit Einführung der antiretroviralen Therapie bei HIV-Infektion regredient. Im Kontrast hierzu müssen wir eine Zunahme an Schimmelpilzinfektionen seit den achtziger Jahren registrieren. Dieses betrifft in erster Linie die Aspergillosen, welche den weit überwiegenden Teil der Fadenpilzinfektionen ausmachen. Wenn auch weiterhin *Aspergillus fumigatus* der am häufigsten isolierte Erreger ist, werden zunehmend non-fumigatus-Spezies nachgewiesen. Hier ist insbesondere die lokale Epidemiologie zu beachten. So finden sich deutliche Unterschiede in der Inzidenz und Erregerverteilung, beispielsweise wurde auch die Amphotericin resistente Spezies *A. terreus* gehäuft beobachtet (Lass-Flörl et al. 2005).

Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren eine Zunahme der seltenen Schimmelpilze beschrieben. Hier sind insbesondere die Zygomycosen beteiligt, welche daher in der aktuellen Literatur gerne auch als "Emerging infection" bezeichnet werden (Kauffman und Malani 2007, Meis und Chakrabarti 2009).

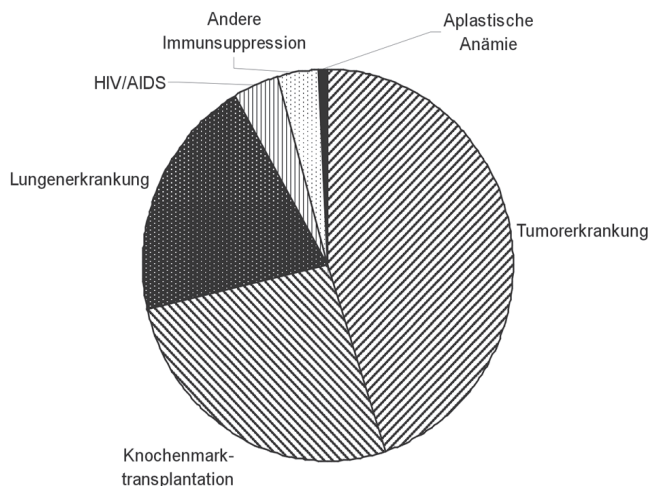


Abb. 1: Grunderkrankungen bei invasiver Aspergillose (nach Lin et al. 2001)

Welches sind nun die Gründe für die Zunahme dieser Schimmelpilzinfektionen? Hierfür ist es zunächst wichtig zu wissen, welche Personen oder besser Patienten an diesen Erregern erkranken. Dabei fällt sofort auf, dass dies Vorerkrankte und ganz überwiegend schwer immunsupprimierte Patienten sind. Bei einer Betrachtung der Grundkrankheit von 1.940 Patienten mit invasiver Aspergillose aus 50 Studien seit dem Jahr 1995 dominieren mit 44,2% die Tumorerkrankungen. Differenziert man diese weiter, handelt es sich ganz überwiegend um Lymphome und vor allem Leukämien (858). Weitere 500 Patienten sind Empfänger von Stammzelltransplantationen, sodass letztlich 70% aller Patienten mit einer invasiven Aspergillose unter einer hämato-onkologischen Grunderkrankung leiden (Lin et al. 2001). Bei den weiteren Ausgangsbefunden handelt es sich in der Reihenfolge um Patienten mit Lungenerkrankung, Organtransplantierte, HIV-Infizierte, anderweitig Immunsupprimierte und Personen mit Aplastischer Anämie (► Abb. 1).

In zwei großen retrospektiven italienischen Analysen konnte bei hämato-onkologischen Patienten gezeigt werden, dass eine akute myeloische Leukämie (AML) mit der höchsten Inzidenz an invasiven Pilzinfektionen (etwa 12%) und den meisten Schimmelpilzinfektionen (etwa 8%) vergesellschaftet ist. Diese wird gefolgt von der akuten lymphatischen Leukämie (etwa 4%). Alle anderen Lymphome, Leukämien und Neoplasien haben ein deutlich niedrigeres Risiko. Hierbei handelt es sich um die Patienten mit der im Durchschnitt längsten therapieinduzierten schweren Leukopenie. Bei den Prozeduren ist die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloSZT) mit einer sehr hohen Inzidenz an Pilzinfektionen assoziiert. Diese kann mit über 10% die Rate bei AML-Patienten noch deutlich übersteigen. Für die Inzidenz bei akuten Leukosen und ebenso nach alloSZT existieren erhebliche Schwankungen. Diese sind zum Teil zentrumsabhängig, werden aber auch wesentlich von den spezifischen Risikofaktoren der jeweiligen Patienten bestimmt. So sind bei alloSZT die HLA-Kompatibilität des Spenders und die Art des Transplantats relevant. Insbesondere steigt bei diesen Patienten die Rate der Schimmelpilzinfektionen bei CMV-Reaktivierung, in Abhängigkeit der Schwere einer Abstoßungsreaktion (GvHD) und bei steigender Intensität einer immunsuppressiven Therapie (Marr et al. 2002). Nach Inzidenz der Infektion und Verteilung der Risikofaktoren können hier eine frühe Phase nach Transplantation, welche etwa 30-40 Tage anhält und in den meisten Fällen den Zeitraum des stationären Aufenthaltes für die Transplantation umfasst, und der sich anschließenden späten Phase untergliedert werden (vgl. ► Tab. 1).

Eine Zunahme der Aspergillosen ist nun auf eine Reihe von Faktoren zurückzuführen, welche gemeinsam die Anzahl der Patienten mit besonders hohem Infektionsrisiko steigern. Im Einzelnen sind dies:

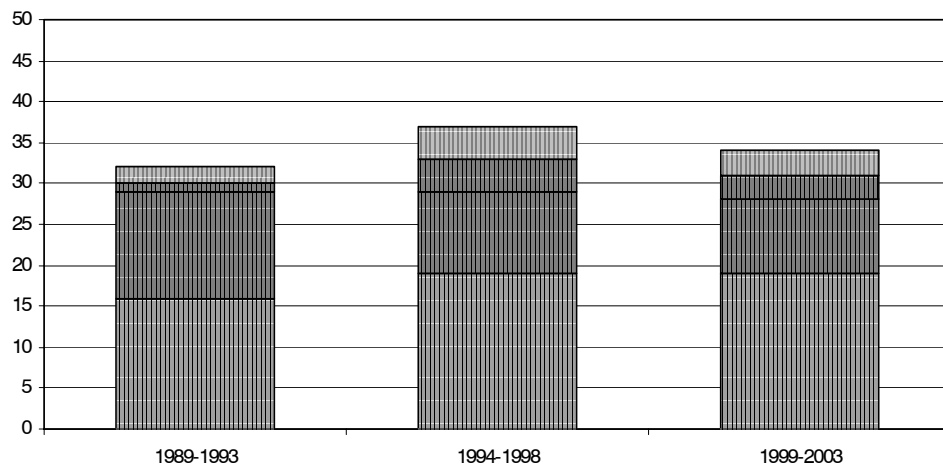


Abb. 2: Rate der Pilzinfektionen bei Autopsie (nach Chamilos et al. 2006)

Tabelle 1: Risikofaktoren für eine Schimmelpilzinfektion in Abhängigkeit der Zeit nach allo SZT (mod. nach Marr et al. 2002)

Frühe Phase (bis Tag 40 nach alloSZT)	Späte Phase (nach Tag 40 nach alloSZT)
Dauer der Neutropenie Alter (> 40 LJ) Grunderkrankung <ul style="list-style-type: none"> • Aplastische Anämie • Myelodysplastisches Syndrom Art des Stammzelltransplantats z.B. Nabelschnurtransplantation CMV Erkrankung	Grunderkrankung <ul style="list-style-type: none"> • Chronisch myeloische Leukämie • Multiples Myelom Art des Stammzelltransplantats : <ul style="list-style-type: none"> • T-Zell depletiert • CD 34 selektioniert CMV Serostatus <ul style="list-style-type: none"> • Donor positiv; Empfänger negativ • Donor negativ; Empfänger positiv • (Donor positiv; Empfänger positiv) Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> • Längere Neutropenie • Längere T-Lymphozytopenie • Acute GvHD (Grad 2-4) • CMV Erkrankung • Respiratorische Virus Infektionen

- Eine zunehmende Zahl an immunsupprimierten Patienten, insbesondere an Personen, welche eine intensive Chemotherapie zur Behandlung einer hämatologischen Neoplasie erhalten.
- Eine solche Therapie wird vermehrt auch älteren Patienten angeboten.
- Im Besonderen ist in Deutschland ein Anstieg an allo-SZT festzustellen, von 1.198 im Jahr 1998 auf 2.060 im Jahr 2005 (Ottinger et al. 2006).
- Längere persistierende Phasen mit schwerer Leukopenie und anderweitiger Immunsuppression führen dazu, dass Patienten mehr Komplikationen einschließlich einer Schimmelpilzinfektion erleben. Dieses kann bedingt sein durch:
 - Andere und intensivere Chemotherapien,
 - Behandlung mit neuen Therapeutika, inklusive Antikörpern,
 - Verbesserung der supportiven Therapie bei Infektionen und anderen Komplikationen.

Weitere Faktoren, wie genetische Disposition, scheinen für die Verteilung oder die Inzidenz eine Rolle zu spielen. Intensive Forschungen bemühen sich aktuell um die Identifikation praedisponierender Polymorphismen, z.B. im Toll-like Rezeptor-Gen (Bochud et al. 2008, Pamer 2008). Eine eigene monozentrische Untersuchung zeigt eine signifikante jahreszeitliche Schwankung mit Zunahme der infektionsbedingten Therapien in den Wintermonaten. Hier sind jedoch weitere Studien erforderlich.

Deutlich seltener als Aspergillosen sind Infektionen durch Schimmelpilze der *Alternaria* spp, Fusarien oder Zygomyceten.

Insbesondere Letztere finden jedoch eine deutlich zunehmende Aufmerksamkeit, Infektionen werden häufiger berichtet und in kleinen meist monozentrischen Untersuchungen ist die Inzidenz steigend. Wichtigste Vertreter der Zygomyceten sind Rhizopus, Rhizomucor, Mucor, Absidia und Cunninghamella. Von einem internationalen Register des Universitätsklinikums Köln (Fungiscope) wurden aktuell 41 Patienten mit Zygomycosen publiziert, davon hatten 26 ein Malignom, 7 Diabetes und 4 zuvor eine Organtransplantation erhalten (Ruping et al. 2009). Typische Risikofaktoren für eine Zygomycose sind in ► **Tabelle 2** aufgelistet. In der Hämatologie des MD Anderson Instituts in Texas war von 1989-2005 ein Anstieg der Zygomycosen von praktisch keinem Fall auf 8-14 Infektionen pro 100.000 Patiententage zu verzeichnen, wiederum 4-7 davon traten bei alloSZT-Empfängern auf (Chamilos et al. 2008).

Dass die erfassten Inzidenzen keine Übertreibung, sondern eher die Spitze des Eisberges darstellen, verdeutlichen eine

Tabelle 2: Typische Risikofaktoren für eine Zygomycose

Ketoazidotische Stoffwechsellage
Maligne Neoplasie
Allo SZT
Solide Organtransplantation
Eisenüberladung
Intravenöser Drogenabusus

Reihe von Autopsiestudien. In diesen findet sich durchgehend eine höhere Rate an invasiven Pilzinfektionen. So zeigten sich in einer Untersuchung bei Verstorbenen mit hämatologischer Erkrankung von 1989-2003 etwa 30% Pilzinfektionen (Chamilos et al. 2006). Besonders erstaunlich ist hierbei, dass die Rate der praemortal nicht erkannten Infektionen, trotz der in diesem Zeitraum erfolgten Verbesserung und Intensivierung der Diagnostik mit beispielsweise zunehmender Anzahl an hochauflösenden CT-Untersuchungen und Galactomannan-Screening, konstant blieb. So wurden zweidrittel der Diagnosen erst bei der Autopsie gestellt, und dies obwohl für dreiviertel ein Zusammenhang mit dem Tod vermutet wurde.

2 LETALITÄT BEI INVASIVER SCHIMMELPILZ-INFESTION

Auch wenn durch die Einführung neuer Antimykotika die Therapie der invasiven Aspergillose verbessert und mit Voriconazol 2002 ein neuer Standard etabliert werden konnte, ist das Ansprechen in vielen Fällen unzureichend. In der Zulassungsstudie von Voricoanzol zur Behandlung der Aspergillose konnte nur bei 53% der 144 Patienten eine erfolgreiche Therapie, definiert als komplettes oder partielles Ansprechen, erzielt werden, weitere 5,6% der Patienten waren im Verlauf stabil, aber es gab auch 40% Therapieversager (Herbrecht et al. 2002). Viele Infizierte erhalten im Fall von unzureichendem Therapieansprechen oder bei Unverträglichkeit des Antimykotikums eine oder mehrere Folgebehandlungen, zum Teil auch als Kombination mehrere Antimykotika gleichzeitig. Doch trotz langfristiger intensiver Therapien verstirbt ein relevanter Anteil der Patienten an der mykologischen Komplikation. Die Letalität der Schimmelpilzinfektion ist abhängig von einer möglichst frühzeitigen und effektiven Therapie. So ist die Erfolgsrate besser wenn bei Diagnosestellung das Halo-Zeichen als frühes radiologische Kriterium noch nachweisbar ist (Greene et al. 2007). Darüber hinaus richtet sich die Letalität nach der Pilzspezies, der Ausbreitung und Lokalisation der Infektion bei Diagnosestellung und der Grunderkrankung bzw. der vorliegenden Immunsuppression. Die schlechteste Prognose haben Empfänger einer alloSZT mit fast 90% Letalität in einzelnen Untersuchungen (Hamza et al. 2004). Gefolgt werden diese von Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion im Stadium AIDS und jenen nach solider Organtransplantation. An nächster Stelle stehen Patienten mit akuter Leukämie (Lin et al. 2001). Die Lebenserwartung ist auch dann besonders eingeschränkt, wenn zum Zeitpunkt der Diagnose eine maligne Neoplasie nicht in Remission ist (Cornely et al. 2007). Beschränkt sich die Ausbreitung der Aspergillose entsprechend des inhalativen Infektionsweges auf lokalisierte Infiltrate der Lunge, so überleben

etwa 70% der Patienten. Bereits bei einer diffusen pulmonalen Streuung kann sich dies auf 40% reduzieren. Die höchste Letalität mit etwa 90% ist bei extrapulmonal, disseminierten Infektionen und insbesondere bei Manifestationen im Gehirn zu erwarten. Lin und Kollegen untersuchten in ihrer Arbeit auch das Risiko durch unterschiedliche Schimmelpilze. So verstarben etwa 40% der AML- und ALL-Patienten bei einer Infektion durch *Aspergillus* spp. Die deutlich seltenere Fusariose war mit einer Letalität von 50% und eine Zygomycose mit ca. 60% assoziiert. Dabei konnte für die sicher schwer verlaufende Infektion durch Zygomyceten in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Verbesserung erzielt werden. In anderen Untersuchungen wird bei kleinen Kollektiven auch ein Überleben von bis zu 60% der Patienten berichtet (Roden et al. 2005, Chamilos et al. 2008). Neben einer frühzeitigen und intensiven antimykotischen Medikation ist hier eine chirurgische Fokussanierung entscheidend. Dieses kann erhebliche ästhetische Beeinträchtigungen verursachen, insbesondere, da viele Infektionen im Bereich rhino-cerebral lokalisiert sind. Zusätzlich verursacht die Behandlung einer Schimmelpilzinfektion meist einen langen stationären Aufenthalt, insbesondere wenn eine Zweitlinien-Therapie mit meist täglicher intravenöser Infusion erforderlich ist. Auch können medikamenten-induzierte Nebenwirkungen Lebensqualität und Gesundheit der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Eine erste Verbesserung stellt hier die Abkehr von konventionellem Amphotericin B dar, da es hierunter zu schwerer Niereninsuffizienz und -versagen mit Notwendigkeit einer dauerhaften Dialyse kommen kann.

3 PHARMAKO-ÖKONOMISCHE EFFEKTE INVASIVER PILZINFESTIONEN

Zusätzlich zu den zum Teil fatalen gesundheitlichen Folgen führt eine Schimmelpilzinfektion auch zu einer ökonomischen Belastung des Gesundheitssystems. Neben den direkten Medikamentenkosten und den Aufwendungen für eine stationäre Behandlung sind es gerade die therapiebedingten Nebenwirkungen, welche die Kosten für die Behandlung einer Schimmelpilzinfektion in die Höhe treiben können. Pharmako-ökonomische Untersuchungen hierzu unterscheiden sich erheblich, nicht nur nach dem zugrunde liegenden Gesundheitssystem und den Marktpreisen, sondern auch nach den berücksichtigten Behandlungsfaktoren. Bereits die durchschnittlichen Kosten zur empirischen antimykotischen Therapie bei Fieber in Aplasie beliefen sich in einer australischen Untersuchung auf fast 50.000 AU\$ pro Patient (Al-Badriyeh et al. 2009). In einer niederländischen Analyse konnte gezeigt werden, dass die Kosten des stationären Aufenthaltes bei AML-Patienten durch die Diagnose einer Aspergillose um etwa 25.000 € steigen (Slobbe et al. 2008).

4 FAZIT

Die Rate und klinische Bedeutung an Schimmelpilzinfektionen hat in den letzten Jahrzehnten weiter zugenommen. Insbesondere invasive Aspergillosen stellen eine erhebliche Gefährdung für die Patienten dar, doch müssen nun zusätzlich auch die selteneren Fadenpilze berücksichtigt werden. Eine hohe Inzidenz findet sich bei spezifischen Patientengruppen mit persistierender oder schwerer Immunsuppression. Hierzu zählen vor allem die wachsende Zahl der Personen mit hämatologischer Erkrankung, insbesondere akuter Leukämie und nach alloSZT sowie Empfänger von soliden Organtransplantationen. Für die Behandlung dieser Patienten ist daher eine besondere Berücksichtigung des Risikos einer Schimmelpilzinfektion sowie Strategien zur Prophylaxe (der Exposition oder medikamentös), der frühzeitigen Diagnostik und der Therapie von Erkrankungen erforderlich. Hier ist insbesondere eine intensive und qualitative klinisch-infektiologische Betreuung gefordert. Dieses wird besonders deutlich, wenn man neben den erheblichen Kosten und den therapiebedingten Auswirkungen für Patienten mit einer solchen Infektion die anhaltend hohe Letalität berücksichtigt. Weitere Untersuchungen, insbesondere zur besseren Erkennung von Patienten mit hohem Risiko, zur frühzeitigen Therapie und zur Prävention einer Infektion sind wünschenswert.

5 LITERATUR

- Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K, Kong DC (2009): Cost-effectiveness evaluation of voriconazole versus liposomal amphotericin B as empirical therapy for febrile neutropenia in Australia. *J Antimicrob Chemother* 63 (1): 197-208
- Bochud PY, Chien JW, Marr KA et al. (2008): Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 359 (17): 1766-1777
- Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP (2008): Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 47 (4): 503-509
- Chamilos G, Luna M, Lewis RE et al. (2006): Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 91 (7): 986-989
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M et al. (2007): Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 44 (10): 1289-1297
- Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW et al. (2007): Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 44 (3): 373-379
- Hamza NS, Ghannoum MA, Lazarus HM (2004): Choices aplenty: antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 34 (5): 377-389
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. (2002): Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347 (6): 408-415
- Kauffman CA, Malani AN (2007): Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep* 9 (6): 435-340
- Lass-Flörl C, Griff K, Mayr A et al. (2005): Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol* 131 (2): 201-207
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM (2001): Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 32 (3): 358-366
- Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L (2002): Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 100 (13): 4358-4366
- McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA et al. (2001): Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* 33 (5): 641-647
- Meis JF, Chakrabarti A (2009): Changing epidemiology of an emerging infection: zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 15 Suppl 5: 10-14
- Ottinger H, Müller C, Beelen DW et al. (2006): Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. *Deutsches Ärzteblatt* 103 (37): 2381-2386
- Pamer EG (2008): TLR polymorphisms and the risk of invasive fungal infections. *N Engl J Med* 359 (17): 1836-1838
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al. (2005): Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 41 (5): 634-653
- Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ et al. (2009): Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother*
- Slobbe L, Polinder S, Doorduijn JK et al. (2008): Outcome and medical costs of patients with invasive aspergillosis and acute myelogenous leukemia-myelodysplastic syndrome treated with intensive chemotherapy: an observational study. *Clin Infect Dis* 47 (12): 1507-1512