

Dr. Stefan Esser

Mykosen bei HIV-Infizierten

Pilzinfektionen sind bei HIV-Infizierten klinisch wegweisend. Die orale Candidose führt häufig zur HIV-Erstdiagnose. Systemische Pilzkrankungen wie die *Pneumocystis jiroveci* (früher *carinii*) Pneumonie und die Soorösophagitis gehörten vor Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) in Westeuropa zu den häufigsten AIDS-definierenden Erkrankungen. Heute dominieren kutane und unguale Mykosen, die zwar nicht lebensbedrohlich sind, aber durchaus hartnäckig und schwer zu behandeln sein können.

Die Häufigkeit von Mykosen korreliert mit der Helferzellzahl. Je später im klinischen Verlauf die HAART erfolgt, desto zahlreicher werden Mykosen beobachtet. Zudem zeigen Pilzinfektionen bei HIV-Infizierten häufig einen atypischen Verlauf, erweisen sich öfter als therapieresistent und neigen zu Rezidiven.

HIV-stadiendefinierende Pilzinfektionen

***Pneumocystis jiroveci* Pneumonie**

Die *Pneumocystis jiroveci* Pneumonie (PCP) war die häufigste lebensbedrohliche opportunistische AIDS-definierende Erkrankung in Europa. *Pneumocystis jiroveci* (früher *carinii*) gehört zu den Archiascomyzeten und damit zu den Pilzen mit protozoenähnlichen Eigenschaften. 75% der HIV-positiven Patienten mit <200 CD4/ μ l ohne Prophylaxe und ohne HAART entwickelten mindestens eine PCP während ihrer HIV-Infektion, entsprechend 20 Fällen pro 100 Personenjahre. Die Einnahme von Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Cotrim forte®, Generika) als Prophylaxe senkt die Häufigkeit der PCP auf 4,9 Fälle pro 100 Personenjahre, eine erfolgreiche HAART auf 0,3 Fälle pro 100 Personenjahre. 11% der HIV-positiven Patienten, die eine nur eingeschränkt wirksame Salvage-Therapie bei mutiresistenten HIV erhalten, entwickeln selbst in der HAART-Ära AIDS-definierende Erkrankungen.

Die klinische Trias Belastungsdyspnoe, trockener Husten und Fieber sowie die interstitielle Zeichnungsvermehrung im Röntgen-Thorax, der Anstieg der LDH, der Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im Blut, vor allem nach Belastung bei der Blutgasanalyse, und der Erregernachweis aus provoziertem Sputum oder der bronchioalveolären Lavage führen zur Diagnose. Therapie der ersten Wahl ist über drei Wochen Cotrimoxazol mit

Prednison. Resistenzen gegen Cotrimoxazol entstehen durch Mutationen im Dihydropteroate-Synthase-Gen von *P. jiroveci*. Bei Resistenzen oder schwerer Sulfonamidallergie stehen alternativ Pentamidin oder Atovaquon (Wellvone®) zur Verfügung. Helferzellabhängig (<200 CD4-Zellen/ μ l) wird eine Sekundärprophylaxe durchgeführt.

Candida-Infektionen

Candida-Infektionen (Hefepilze wie *C. albicans*, aber auch *C. glabrata*, *C. krusei* und *C. tropicalis*) sind die häufigsten Mykosen bei HIV-Infizierten. In der Prä-HAART-Ära entwickelten 80% der Patienten eine oder mehrere oropharyngeale Kandidosen während ihrer HIV-Infektion. Rauchen und schlecht sitzende Zahnprothesen sind weitere unabhängige Risikofaktoren. Die Klinik reicht vom Angulus infectiosus mit von Krusten bedeckten Einrissen im Mundwinkel (DD z.B. Perleche bei atopischer Diathese) über die akute pseudomembranöse Candidose, bei der weißliche, abwischbare Beläge auf gerötetem Grund auftreten, bis hin zur chronischen Candidose entweder als atropische Form, die weit schlechter zu diagnostizieren ist, da sich auf der dunkelrot verfärbten Schleimhaut meist kein weißli-

cher Belag findet, oder als hyperplastische Form, die der Candidaleukoplakie entspricht. Symptome sind Geschmacksstörungen und Brennen (Abb. 1 und 2).

Dysphagie, Übelkeit und retrosternale Schmerzen weisen auf eine Soorösophagitis hin. Patientinnen mit vulvovaginaler Candidose stellen sich mit Juckreiz, Brennen, Erythem im Introitus und weißlichem Fluor vor. Die Candida-Sepsis wird nur selten selbst bei massiver Immunschwäche beobachtet.

Candida-Infektionen bei HIV-Infizierten zeigen häufiger Resistenzen gegenüber Antimykotika als HIV-negative Patienten. Schon bei klinischer Candida-Erstinfection im Rahmen der HIV-Infektion ist die Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol (Diflucan®, Generika) bei mehr als 5% der Candida-Isolate in der MIC-Testung deutlich vermindert. Dennoch bleibt Fluconazol Mittel der Wahl. In Abhängigkeit von der Candidaspezies und von der Empfindlichkeit werden unterschiedliche Fluconazol-Dosierungen (100-800mg/d) eingesetzt. Gerade bei HIV-Infizierten ist das Anlegen einer Pilzkultur vom Abstrich vor Therapiebeginn indiziert, um bei nicht ausreichendem Ansprechen auf die Behandlung eine Therapieanpassung vorzunehmen.



Abb. 1 und 2: Oropharyngeale Candidose



Abb. 3: Kutane Kryptokokkose

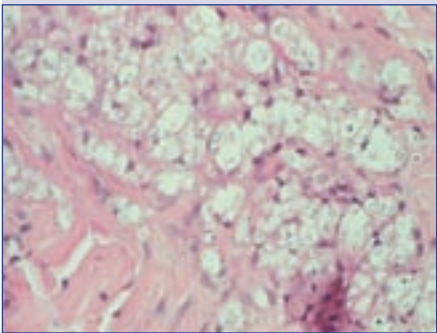


Abb. 4: Histologie

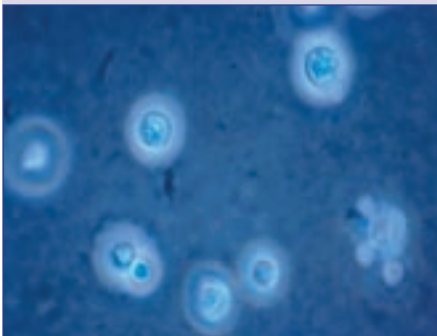


Abb. 5: Tuschepreparat

Kryptokokkose

Der Hefepilz *Cryptococcus neoformans* wird vor allem durch Inhalation von infiziertem Staub (Taubenkot) von Haustieren und Vögeln auf den Menschen übertragen. Kryptokokkosen sind in Afrika neben der Tuberkulose die häufigsten opportunistischen Infektionen bei HIV-Infizierten. Nach Befall der oberen Luftwege und der Lunge kann bei Immunsupprimierten die hämatogene Streuung in andere Organe erfolgen. An Haut- und Schleimhäuten entwickeln sich gelegentlich akneiforme Papeln und Pusteln ähnlich wie *Mollusca contagiosa* aussehend, abzedierende Knoten und Ulzerationen mit Granulombildung, die eine vegetierende Pyodermie vortäuschen können. Bei entsprechenden Herden ist dringend eine rechtzeitige Hautbiopsie und angemessene Erregerdiagnostik indiziert.

Die Kryptokokkenmeningitis bzw. -meningoenzephalitis beginnt zunächst mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber häufig ohne meningeale Reizsymptomatik, verläuft rasch progredient mit Bewusstseins-, Gang-, Hör- oder Visusstörungen sowie Paresen, Krampfanfällen und endet im Koma oder mit dem Tod. Die Diagnose wird durch den direkten Erregernachweis z.B. im Tuschepreparat vom Liquor oder durch den positiven Nachweis von Kryptokokken-Antigen in einer Körperflüssigkeit gesichert. Die Akuttherapie erfolgt über mindestens sechs Wochen intravenös mit Amphotericin B (AmBisome®, Generika), Fluconazol und Flucytosin (Ancotil®). Anschließend erfolgt eine helferzellabhängige Erhaltungstherapie mit Fluconazol oder Itraconazol (Sempera®, Generika) (Absetzen bei >200 CD4-Zellen/µl >6 Monaten möglich).

Pilzinfektionen der Haut und der Hautanhangsgebilde bei HIV-Infizierten

Durch die Beeinträchtigung der lokalen Immunabwehr der Haut und der Schleimhäute infolge der HIV-Infektion können sich hier schon vor Entwicklung einer systemischen Immundefizienz Mykosen manifestieren. Verschiedene Pilzarten gehören zur residenten Mikroflora des Menschen. Selbst diese als „harmlos“ eingestuft Saprophyten der Körperoberflächen und Follikelöffnungen wie z.B. die *Malassezia*-Hefen können sich durch die zelluläre Immunschwäche invasiv ausbreiten und zu Erkrankungen führen.

Unter den zehn häufigsten Hauterkrankungen im HAART-Zeitalter bei HIV-Infizierten befinden sich die *Tinea pedis*, unverändert die seborrhoische Dermatitis sowie die oropharyngeale Candidose und die vulvovaginale Candidose. Verschiedene Kohortenstudien zeigen für Onychomykosen eine höhere Prävalenz bei HIV-Infizierten (30%) selbst unter HAART im Vergleich zu HIV-Negativen (12,6%).

Neben den systemischen Prädispositionsfaktoren für Mykosen wie der Defizienz der zellulären Immunabwehr, Stoffwechselstörungen (z.B. HAART-induzierter Diabetes mellitus) und iatrogenen Einflüssen (z.B. langfristige Einnahme

von Antibiotika) spielen auch bei HIV-positiven Patienten auch lokale Voraussetzungen eine wesentliche Rolle. Hierzu gehören chronische Hautmazerationen (z.B. Intertrigo), Durchblutungsstörungen, zu enges, geschlossenes Schuhwerk, mangelnde Hygiene und Traumata.

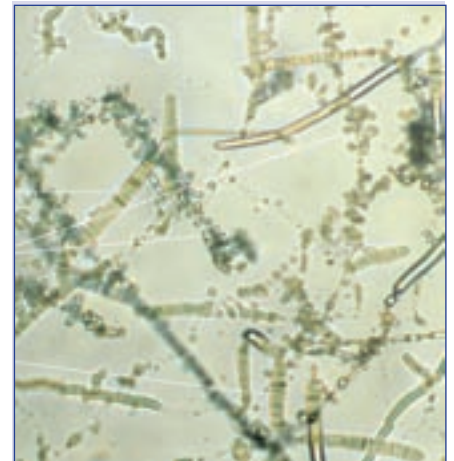


Abb. 6: Pilzpräparat

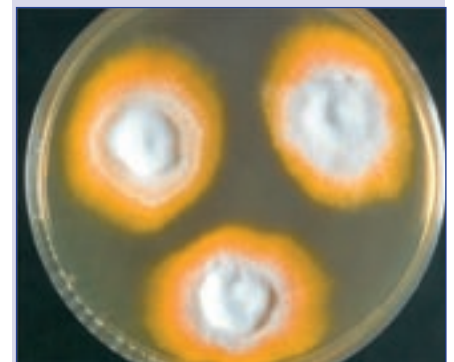


Abb. 7 und 8: Pilzkulturen

Bei den dermatologischen Pilzinfektionen unterscheidet man Dermatophyten, Hefepilze und Schimmelpilze, was vor allem für die Wahl einer wirksamen Therapie entscheidend ist. Anthropozophile Pilze sind sowohl für Menschen als auch für Tiere ansteckend, so dass bei einigen Mykosen die betroffenen Haustiere mitbehandelt oder entfernt werden >

müssen. Die Klinik von Pilzinfektionen der Haut und der Hautanhangsgebilde ist bei HIV-Infizierten häufig atypisch. Aus den genannten Gründen sollte vor Beginn einer antimykotischen Therapie eine angemessene Diagnostik erfolgen. Von der einfachen Mikroskopie eines Nativpräparates über die kulturelle Anzucht auf verschiedenen Nährböden bis hin zur biochemischen Differenzierung werden zahlreiche Methoden eingesetzt. Für die Beurteilung wird viel Erfahrung benötigt. **Ein Mykologe oder Dermatologe, der einen Schwerpunkt für immunsupprimierte Patienten betreut, ist der Experte der Wahl.**



Abb. 11: Onychomykose



Abb. 9: Tinea corporis



Abb. 12: Seborrhoisches Ekzem



Abb. 13: Pityriasis versicolor



Abb. 10: Interdigitalmykose

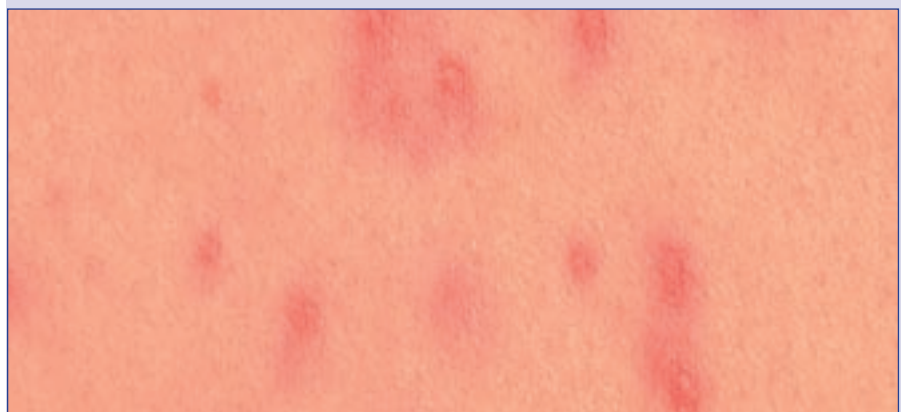


Abb. 14: Follikulitiden

Dermatophyten verursachen vor allem die Tinea pedis, Tinea corporis, seltener die Tinea manuum, Tinea capitis und Tinea profunda, sie sind die häufigsten Erreger bei Onychomykosen.

Bei HIV-positiven Patienten sind das seborrhoische Ekzem, die Pityriasis versicolor sowie die Pityosporum Follikulitis, verursacht durch Malassezia-Infektionen, häufiger als bei nicht Immunsupprimierten. Diese lipophilen

Hefen bevorzugen seborrhoische (talgdrüsenreiche) Areale. Neben den zuvor genannten Kandidosen wird besonders bei Übergewichtigen, Diabetikern und Pflegebedürftigen die Candida-Intertrigo beobachtet.

Schimmelpilzinfektionen der Haut und der Hautanhangsgebilde sind selbst bei HIV-Infizierten eher selten.

Beim Nagelpilz (Tinea unguium) wird nach vorsichtiger Abtragung Ciclopiroxolamin (fungizid, sporozid) (Batrafen®) als Lack oder Imidazol („Breitbandantimykotikum“) (Mycospor Nagelset®) gemeinsam mit einem Keratolytikum lokal auf die betroffenen Nägel über mehrere Wochen aufgetragen. Wenn die Lokaltherapie nicht ausreicht (d.h. mehr als ein Drittel der Nagelplatte und/oder das Nagelbett betroffen ist), sollte eine Systemtherapie mit Terbinafin (fungizid, 1. Wahl bei Dermatophyten, Lamisil®, Generika) oder Itraconazol oder Fluconazol über mindestens drei Monate ergänzt werden. Ciclopiroxolamin wird in verschiedenen Formulierungen (Creme, Puder...) für die Lokalbehandlung von Dermatophyten-Infektionen der Haut angeboten und ist erstattungsfähig.

Lokale Candidosen

Gegen Hefepilzinfektionen werden lokal Polyen-Antimykotika, Imidazole/Azole und Morpholine eingesetzt. Die Kosten für die lokalen Antimykotika werden in der Regel nicht von den Krankenkassen übernommen (Ausnahme: Ciclopiroxolamin).

Häufig muss die antimykotische Lokaltherapie bei HIV-Infizierten mit Pilzinfektionen der Haut oder Schleimhäute länger angewendet oder bei therapieresistenten Verläufen sogar systemisch behandelt werden. Jede Therapie einer Pilzinfektion sollte die Behandlung der Prädispositionsfaktoren und die Eliminierung möglicher Ansteckungsmöglichkeiten mit einschließen.

Systemmykosen

Für Systemmykosen oder die systemische Therapie von Mykosen stehen Azole, Allylamine, Polyene, Pyrimidine und Echinocandine zur Verfügung. Bekannte und unbekannte Interaktionen zwischen den verschiedenen Antimykotika und antiretroviralen Substanzen komplizieren ebenso wie sich potenzierende Nebenwirkungen die gemeinsame Systemtherapie von Pilzinfektionen und HIV. Resistenzen gegen Antimykotika sind unter HIV-Infizierten verbreitet. Neue Substanzen wie Caspofungin (Candidas®), Voriconazol (Vend®) oder



Abb. 15:
Candida-Intertrigo

Empfindlichkeit verschiedener Pilze gegenüber Antimykotikagruppen

Substanzgruppe	Dermatophyten	Hefepilze	Schimmelpilze
Griseofluvin	+	-	-
Pyridone (Ciclopiroxolamin, Batrafen®)	+	-	-
Polyene (Nystatin, Amphotericin B)	-	+	(+)
Allylamine (Terbinafin, Lamisil®)	+	-	-
Imidazole/Azole (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol)	+	+	+
Morpholine	+	+	-/(+)
Ecinocandine (Caspofungin)	?	+	+
Pyrimidine (Flucytosin)	-	+	-

Micafungin (sic) erweitern in diesen Fällen die therapeutischen Möglichkeiten.

Für die Lokaltherapie und die systemische Behandlung von Pilzinfektionen stehen zahlreiche Antimykotika zur Verfügung, die überwiegend die Synthe-

se der Plasmamembran von Pilzzellen hemmen.

Dr. med. Stefan Esser
Universitätsklinikum Essen
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Hufelandstraße 55 · 45122 Essen
Email: stefan.esser@uni-essen.de