

OPPORTUNISTISCHE INFEKTION

Penicillium marneffeii

Penicillium marneffeii ist ein Pilz, der bei Aids-Patienten in Südostasien zu den wichtigen opportunistischen Erregern zählt. Zur Diagnosestellung ist die kulturelle Isolierung erforderlich. Für die Prognose ist die frühzeitige systemische Gabe von Antimykotika sowie die Immunrekonstitution unter antiretroviraler Therapie entscheidend.

EPIDEMIOLOGIE

Penicillium marneffeii ist ein dimorpher Pilz der endemisch in Südostasien auftritt. Er kann bei HIV-positiven und gelegentlich bei anderweitig immunsupprimierten Personen zu einer opportunistischen Infektion führen¹. Die erste Infektion eines Menschen wurde 1973 dokumentiert². Im weiteren Verlauf wurden Infektionen in ganz Südostasien sowie in China in der Provinz Guangxi, in Hong Kong und in Taiwan beschrieben. Dabei gibt es starke regionale Unterschiede bezüglich der Inzidenz. Im Norden Thailands (der Heimat der beschriebenen Patientin) tritt *Penicillium marneffeii* bei 7% der AIDS-Patienten auf, im Süden des Landes hingegen nur bei rund 1%³. Außerhalb der Endemiegebiete wurden seit 1988 lediglich 35 HIV-assoziierte Fälle beschrieben. Hierbei handelte es sich praktisch ausschließlich um Reiserückkehrer aus den Endemiegebieten in Asien⁴.

PATHOGENESE

Penicillium marneffeii wurde aus Bambusratten und aus der Erde der Erdlöcher dieser Tiere isoliert. Die einzigen bekannten Wirte sind Menschen und Bambusratten. Der Infektionsweg ist noch nicht sicher

aufgeklärt. Die Infektion wird anscheinend nicht durch direkten Kontakt mit den Ratten erworben, sondern erfolgt möglicherweise durch Inhalation, Inokulation über Hautwunden und orale Aufnahme der Erreger^{5,6}.

PENICILLIUM MARNEFFEII

Bei immunsupprimierten Menschen kann sich eine disseminierte *Penicillium-marneffeii*-Infektion entwickeln. Gefährdet sind vor allem HIV-Patienten, Transplantatempfänger und Personen mit erworbenen Defekten der zellulären Immunabwehr (hämatologische Erkrankungen, Steroidbehandlung oder andere immunsuppressive Therapie, Chemotherapie usw.). Zu den häufigsten Symptomen und klinischen Zeichen einer disseminierten *Penicillium-marneffeii*-Infektion gehören Fieber, Gewichtsverlust, schmerzhafter unproduktiver Husten, Hepatosplenomegalie, generalisierte Lymphadenopathie und Hautläsionen. Die Hautläsionen treten an Gesicht, Nacken, oberer Extremität und Oberkörper auf. Sie bestehen aus Papeln oder Knötchen mit nekrotisiertem Zentrum und können gelegentlich an Molluscum contagiosum erinnern (Abb. 1). Eine

Penicillium marneffeii

Abb. 1: Die *Penicillium-marneffeii*-Infektion ist nach der Kryptokokkose und der Extrapulmonalen Tuberkulose die dritthäufigste opportunistische Infektion bei HIV-Patienten in Teilen Südostasiens. In Thailand gehört diese Infektion zu den AIDS-definierenden Erkrankungen. Sie tritt in der Regel bei deutlich eingeschränktem Immunstatus mit einer CD4-Zellzahl von <math><50/\mu\text{l}</math> auf.

disseminierte *Penicillium-marneffeii*-Infektion kann aber, wie im beschriebenen Fall, auch ohne Hautbeteiligung auftreten. Patienten mit Leberbeteiligung haben Fieber, abdominale Schmerzen, eine Hepatomegalie und eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase. Bei pulmonaler Beteiligung zeigen sich radiologisch interstitielle Infiltrate, Abszesse oder Kavernen. Weiterhin sind *Penicillium-marneffeii*-Infektionen mit Perikarditis, Pleuritis, Osteomyelitis und Arthritis beschrieben worden. Die häufigste Laborveränderung ist eine Anämie⁷.

DIAGNOSTIK

Die Diagnose einer *Penicillium-marneffeii*-Infektion kann nur durch den Nachweis des Pilzes in der Kultur von Blut, Hautbiopsie, Knochenmark oder Lymphknoten gesichert werden. Der Erreger konnte auch aus Kulturen von Stuhl, Urin, Liquor und Gelenkflüssigkeit isoliert werden. Es stehen derzeit keine etablierten Antigentests oder andere diagnostische Verfahren auf dem Boden einer PCR zur Verfügung³.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen gehört die Tuberkulose, Melioidose (bakterieller Erreger: *Burkholderia pseudomallei*) und die Histoplasmose.

THERAPIE

Therapie der Wahl ist Amphotericin B oder Itraconazol. Für Patienten mit disseminierter Erkrankung wird eine initiale Therapie mit Amphotericin B über zwei Wochen und nachfolgender oraler Erhaltungstherapie mit Itraconazol empfohlen. Leichtere Verläufe können nur mit Itraconazol alleine behandelt werden. Der Pilz ist ebenfalls empfindlich für Voriconazol, die Empfindlichkeit für Fluconazol ist unsicher^{8,9}. Da es sich in der Regel um HIV-Patienten mit deutlich eingeschränktem Immunstatus handelt, wird die Einleitung oder Optimierung einer antiretroviralen Therapie empfohlen.

ANTIMYKOTIKA BIS CD4 >200/μl

Die Erhaltungstherapie mit Itraconazol muss bis zu einer immunologischen Rekonstitution fortgeführt werden, da ansonsten ein Rezidiv sehr wahrscheinlich ist. In einer kleinen Studie konnte gezeigt werden, dass bei den meisten Patienten wahrscheinlich bereits eine CD4-Zellzahl >95/μl ausreichend ist, um die Rezidivprophylaxe absetzen zu können. Die Empfehlung hierfür richtet sich jedoch nach den Behandlungsrichtlinien anderer opportunistischer Infektionen: die Itraconazol-Prophylaxe soll erst nach Erreichen einer CD4-Zellzahl von 200/μl unter antiretroviraler Therapie abgesetzt werden¹⁰.

CAVE INTERAKTIONEN

Bei der Auswahl der antiretroviralen Therapie ist auf pharmakokinetische Interaktionen mit den gleichzeitig verabreichten Antimykotika zu achten. Durch die gemeinsamen Abbauwege von Antimykotika und Proteaseinhibitoren bzw. Nicht-Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs) über das Cytochrom-Enzymsystem der Leber kommt es zu klinisch relevanten Plasmaspiegelveränderungen, und zwar insbesondere bei Voriconazol und Itraconazol. Proteaseinhibitoren oder NNRTIs können zu einer dramatischen Spiegelabsenkung von Voriconazol führen, so dass diese Kombination nicht sinnvoll erscheint.

Informationen über mögliche Interaktionen mit den Antimykotika findet man in den Fachinformationen der einzelnen Substanzen oder im Internet (z.B. <http://www.hiv-druginteractions.org>).

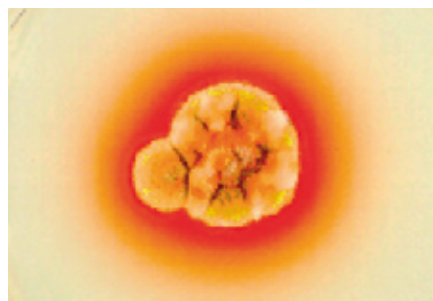


Abb. 2: *Penicillium marneffeii*

PROGNOSE

Die Mortalität der spät oder nicht adäquat behandelten *Penicillium-marneffeii*-Infektion ist hoch. Die Ansprechraten auf die Therapie liegen in der Literatur bei ca. 60-80%.

Dr. Thomas Sternfeld

Infektionsambulanz · Medizinische Poliklinik

Klinikum Innenstadt · Ludwig-Maximilians-Universität München · Pettenkoferstr. 8a · 80336 München

Email: thomas.sternfeld@med.uni-muenchen.de

Literatur:

- Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect.* Mar 2004;10 Suppl 1:48-66.
- DiSalvo AF, Fickling AM, Ajello L. Infection caused by *Penicillium marneffeii*: description of first natural infection in man. *Am J Clin Pathol.* Aug 1973;60(2):259-263.
- Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffeii* infection in southeast Asia. *Lancet.* Jul 9 1994;344(8915):110-113.
- Antinori S, Gianelli E, Bonaccorso C, et al. Disseminated *Penicillium marneffeii* infection in an HIV-positive Italian patient and a review of cases reported outside endemic regions. *J Travel Med.* May-Jun 2006;13(3):181-188.
- Deng Z, Ribas JL, Gibson DW, Connor DH. Infections caused by *Penicillium marneffeii* in China and Southeast Asia: review of eighteen published cases and report of four more Chinese cases. *Rev Infect Dis.* May-Jun 1988;10(3):640-652.
- Imwidthaya P. Update of *Penicillium marneffeii* in Thailand. Review article. *Mycopathologia.* Sep 1994;127(3):135-137.
- Heath TC, Patel A, Fisher D, Bowden FJ, Currie B. Disseminated *Penicillium marneffeii*: presenting illness of advanced HIV infection; a clinicopathological review, illustrated by a case report. *Pathology.* Jan 1995;27(1):101-105.
- Al-Abdely HM. Management of rare fungal infections. *Curr Opin Infect Dis.* Dec 2004;17(6):527-532.
- Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffeii* infection in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* May 1998;26(5):1107-1110.
- Sun HY, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Hung CC, Chang SC. Endemic fungal infections caused by *Cryptococcus neoformans* and *Penicillium marneffeii* in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with highly active anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect.* Apr 2006;12(4):381-388.