

Die Blutkultur als klassisches Verfahren zum Nachweis disseminierender Infektionen hat sowohl bei der Candidose als auch bei der Aspergillose trotz methodischer Verbesserungen (Lyse von Leukozyten) nur begrenzte Bedeutung erlangt.

Ein relativ sicherer Weg zur Diagnose der Mykosen führt über Biopsien. Derartige Gewebeproben können einem Kulturversuch unterworfen werden oder nach Kalilaugen-Mazeration einer direkten Fluoreszenzfärbung mit einem Weißmacher, z. B. Fungiquil® oder Fungi-Fluor® unterworfen werden. Die Färbung läßt vor allem filamentöse Pilzelemente gut erkennen, und erlaubt es, die Diagnose oft innerhalb einer Stunde zu stellen [6]. Die Methode ist damit den klassischen Pilzfärbungen von Gewebeschnitten überlegen. Erhältlich sind Weißmacher-Lösungen für die Mykologie von Reinehr & Rembold Chemikalien, D-79400 Kandern bzw. von Polysciences, D-69214 Eppelheim.

Wo keine Biopsien oder auch Bronchiallavagen verfügbar sind, können diagnostische Tests an Serum und anderen Körperflüssigkeiten durchgeführt werden. Testkits zum Antikörper- oder Antigen-Nachweis stehen zur Verfügung.

Antikörper-Tests sind bei jenen mykosegefährdeten Patienten hilfreich, die zu einer humoralen Immunantwort befähigt sind. Das gilt vor allem für polytraumatisierte oder operierte Intensivpatienten. Antikörper-Einzeltiter sind jedoch auch bei diesen Patienten kaum aussagekräftig, da Candida- und Aspergillus-Antikörper auf Grund von asymptomatischer Kolonisierung (Candida) oder respiratorischer Exposition (Aspergillus) bei jedem Erwachsenen zu erwarten sind; verwertbar sind hingegen Titerkinetiken.

Bei Patienten mit defekter Abwehr ist mit einer verzögerter Immunantwort zu rechnen. Gerade bei diesen Patienten können aber Aspergillose oder Candida-Mykosen einen foudroyanten Verlauf nehmen, und zwar vor allem dann, wenn eine ausgeprägte Neutropenie vorliegt. Bei diesen Hochrisikopatienten sollte deshalb versucht werden, Pilzantigene nachzuweisen, die einen von der Immunantwort unabhängigen Hinweis auf Mykose geben können [3, 4, 7].

Drei Latex-Agglutinationstests sind hier besonders zu erwähnen, von denen zwei dem Nachweis der Candidose dienen: 1. Der Pastorex-Candida Test (Sanofi-Pasteur, Freiburg) dient dem Nachweis von Mannan. Dieses thermostabile Candida-Antigen kann aus Immunkomplexen befreit werden. Trotzdem leidet der Test an unzureichender Empfindlichkeit. Seine Spezifität ist jedoch gut, so daß die Anwendung als Bestätigungstest gerechtfertigt erscheint.

2. Ähnlich ist der entsprechende Test aus Aspergillose zu bewerten, der dem Nachweis von thermostabilem Galactomannan-Antigen dient (Pastorex-Aspergillus). Auch dieser Test ist ausreichend spezifisch, doch ist vor allem bei granulomatöser Aspergillose mit falsch-negativen Ergebnissen zu rechnen.

3. Anders ist der Cand-Tec® Test (H. Biermann, Bad Nauheim) zu bewerten. Dieser Test weist ein nicht identifiziertes, thermolabiles Antigen nach, bei dem es sich wahrscheinlich um ein Neoantigen handelt, das bei Candida-Befall entsteht, aber vermutlich auch bei Aspergillose auftreten kann.

Das Cand-Tec Antigen ist offenbar von Leukozyten abhängig und ist nur im Serum nachweisbar. Niedrige Antigentiter sind deshalb bei Granulozytopenie bereits verdächtig. Bei normalem Blutbild reflektieren Cand-Tec Titer bis einschließlich 1:8 hingegen nur einen invasiven Soor (z. B. eine Candida-Ösophagitis) [5].

Trotz seiner zweifelhaften Spezifität ist der Cand-Tec Test nach meiner Erfahrung zur Überwachung von Risikopatienten geeignet, weil er frühzeitig anspricht, so daß gezielte Untersuchungen veranlaßt werden können. Da die Ergebnisse des Cand-Tec Test für bestimmte Patientengruppen unterschiedlich interpretiert werden müssen, sollte der Test nur von erfahrenen und in Rücksprache mit den zuständigen Klinikern angewandt werden.

Eine eingehende Bewertung der mykologischen Antigentests ist für die Zeitschrift *Hematology* in Vorbereitung.

Neben den immunologischen Tests ist für die Diagnose der Aspergillose und der Candida Mykose der Nachweis von Pilz-Metaboliten in Serum und Urin vorgeschlagen worden. Im Fall der Candidose handelt es sich um Arabinitol, im Fall der Aspergillose um Mannitol, das mittels Gas-Flüssigkeitschromatographie nachweisbar wird [7]. Das Verfahren ist jedoch zu aufwendig für eine breite und häufige Anwendung, und es läßt im Fall von Candida offenbar auch keine Unterscheidung von Kolonisation und invasiver Mykose zu [1].

Die Polymerase-Kettenreaktion zum Nachweis pilzspezifischer Nukleinsäuren befindet sich noch im experimentellen Stadium. Es bleibt abzuwarten, ob diese hochempfindliche Methode im Fall von Candida eine diagnostische Differenzierung von Kolonisation und Invasion zuläßt, und ob z. B. eine aerogene Kontamination an der PCR Ergebnisse verfälscht.

Literatur:

1. Bougnoux, M. E., Hill, C., Moissenet, D., et al. (1990) *J. Clin. Microbiol.* 28, 905-909.
2. Fraser, V. J., Jones, M., Dunkel, J., et al. (1992) *Clin. Infect. Dis.* 15, 414-421.
3. Jones, J. M. (1990) *Clin. Microbiol. Revs.* 3, 32-45.
4. Kurup, V. P. & Kumar, A. (1991) *Clin. Microbiol. Revs.* 4, 439-456.
5. Rüchel, R. (1989) *Mycoses* 32 (Suppl. 2) 18-22.
6. Rüchel, R., *Mycoses* (im Druck).
7. Tang, C. M. & Cohen, J. (1992) *J. Clin. Pathol.* 45, 1-5.

Klinik, Diagnostik und Therapie bei Kryptokokken-Infektionen

G. Just-Nübling, G. Gänger, W. Stille

Zentrum der Inneren Medizin der Universitätsklinik Frankfurt

Einleitung

Vor Beginn der AIDS-Epidemie war das Vorkommen einer Infektion mit dem Sproßpilz-Cryptococcus neoformans in Europa eher selten. Kryptokokken-Infektionen konnten vor allem im Zusammenhang mit Grunderkrankungen wie Lymphogranulomatose, Lymphome, Sarkoidose, Kollagenosen, Diabetes mellitus, unter systemischer Glucocorticoid-Therapie und nach Organtransplantationen gesehen werden. Es wurden jedoch auch Erkrankungsfälle ohne bekannte Grunderkrankung beobachtet [7]. Mit dem Auftreten von AIDS hat die Kryptokokken-Infektion weltweit an Bedeutung gewonnen. Die Infektion mit Cryptococcus neoformans ist nunmehr die häufigste lebensbedrohliche Pilzinfektion bei AIDS in Europa [11].

Auch in Frankfurt konnte diese epidemiologische Entwicklung beobachtet werden. Im Zeitraum von 1982 bis September 1992 erkrankten 18 AIDS-Patienten an einer Kryptokokken-Infektion.

fektion. Demgegenüber wurde innerhalb von 36 Jahren (1956–1991) nur bei 8 Patienten ohne HIV-Infektion eine Kryptokokken-Infektion diagnostiziert.

Kryptokokken-Infektion bei AIDS-Patienten verlaufen deutlich anders als bei Patienten ohne Grunderkrankung. Im Folgenden werden Manifestation, Diagnostik und Therapie der Kryptokokken-Infektion unter besonderer Berücksichtigung der Besonderheiten bei AIDS-Patienten beschrieben.

Erreger und Standort

Cryptococcus neoformans kommt beim Menschen als hefeähnlicher Sproßpilz vor, der von einer Polysaccharidkapsel umgeben ist. Die Kapsel spielt bei der Pathogenese eine bedeutende Rolle und ist gleichzeitig das typische Merkmal zur Erkennung der *Cryptococcus*-Zelle. Der Begriff *Cryptococcus neoformans* umfaßt die zwei Species *C. neoformans* var. *neoformans*/Serotypen A/D) und *C. neoformans* var. *gattii* (Serotypen B/C). Jedoch werden selbst in Gebieten mit endemischen Vorkommen der var. *gattii*-Erkrankungen nahezu ausschließlich durch die var. *neoformans* verursacht. Getrocknete Vogelfäkalien, besonders von Tauben, gelten als wichtiges Erregerreservoir.

Pathogenese

Kryptokokken-Infektionen sind weitgehend exogene Infektionen; die Infektion erfolgt durch Inhalation von Sporen. Die klinischen Manifestationen sind stark mit einer verminderten T-Zellfunktion assoziiert. So werden in der Regel auch bei AIDS-Patienten Erkrankungen erst bei CD4⁺-Zellen (Helferzellen) <100/µl beobachtet. Patienten mit bestehender Granulozytopenie bzw. Agammaglobulinämie haben offenbar keine Disposition zu einer Kryptokokken-Infektion. Bei AIDS-Patienten erleichtert möglicherweise die gestörte Makrophagenfunktion die Invasion durch den Sproßpilz und Dissemination mit hohen Titern von zirkulierendem Antigen.

Bei der Pathogenese der Kryptokokken-Infektion sind noch viele Fragen offen. Trotz häufiger Exposition sind Erkrankungen ausgesprochen selten. Die natürliche Resistenz gegenüber einer Infektion beruht offenbar auf keiner nachweisbaren Immunität, sondern ist assoziiert mit einer funktionierenden zellulären Abwehr.

Klinisches Bild und Diagnostik

Als Primärstadium wird die Kryptokokken-Infektion der Lunge angesehen, die meist einen schleichenden und symptomarmen Verlauf zeigt und deshalb häufig übersehen wird. Unspezifische Symptome sind Fieber, Dyspnoe und pleuritische Beschwerden. Relativ häufig entwickelt sich in der Lunge ein Rundherd, ein Kryptokokkum bzw. multiple kleinere knötchenförmige Rundherde. Seltener sind Pleuraergüsse und Lymphknotenvergrößerungen. Im Gegensatz zu Patienten ohne Abwehrschwäche gehört ein typisches Kryptokokkum bei AIDS-Patienten offenbar nicht zum klinischen Bild. Bei AIDS-Patienten manifestieren sich die Kryptokokken-Infektionen der Lunge mit einem interstitiellen Bild, lokalen und diffusen Infiltraten, die differentialdiagnostisch an eine Reihe anderer opportunistischer Erreger denken lassen. In vielen Fällen sind die Röntgenthorax-Aufnahmen trotz kulturellem bzw. histologischem Nachweis von Kryptokokken sogar völlig unauffällig. Auf Grund der langen Phase einer relativen Symptomarmut ist bei AIDS-Patienten davon auszugehen, daß beim Nachweis einer Kryptokokken-Infektion der Lunge bereits eine septische Streuung (vor allem ins. ZNS) stattgefunden hat.

Im Sekundärstadium können durch hämatogene Streuung praktisch alle Organe befallen sein. Dabei besteht ein starker Tropismus zur Infektion der Meningen. Daher ist die häufigste klinische Manifestation der Kryptokokken-Infektion bei immunsupprimierten Patienten die Kryptokokken-Meningitis bzw. Meningoenzephalitis. Auch bei 15 von unseren 18 AIDS-Patienten mit Kryptokokken-Infektion lag eine ZNS-Beteiligung vor. Eher selten ist das Vorkommen eines cerebralen Kryptokokkoms.

Andere klinische Manifestationen sind u. a. der Befall von Knochen (Osteomyelitis) und Haut u. a. in Form von Molluscum-contagiosum-ähnlichen oder herpetiformen Läsionen; aber auch Papeln, Pusteln und makulopapulären Rötungen. Die Infektion der Prostata bei der *Cryptococcus*-Infektion von AIDS-Patienten spielt offenbar als Erregerreservoir eine wichtige Rolle; von dort kann es zu späten Rückfällen nach zunächst erfolgreicher antimykotischer Therapie kommen. Das Auftreten einer Kryptokokken-Choreoretinitis ist bei AIDS-Patienten relativ häufig. Differentialdiagnostisch muß bei einer Retinitis neben der viel häufigeren CMV-Infektion bzw. Toxoplasmose auch an eine Kryptokokken-Infektion gedacht werden.

Charakteristisch für eine disseminierte Kryptokokken-Infektion bei AIDS ist der massive Befall unterschiedlicher Organe ohne klinisches Korrelat. Anhaltendes Fieber ist oftmals das einzige klinische Symptom. Deshalb sollte bei jedem HIV-positiven Patienten mit Helferzellen <200/µl und Fieber unklarer Genese neben Entnahmen von Blutkulturen auch eine Serumuntersuchung zum Nachweis von *Cryptococcus*-Antigen durchgeführt werden. Im Falle eines positiven Tests bzw. dem Nachweis des Erregers in der Kultur muß eine Liquor- und Urinuntersuchung angeschlossen werden, auch wenn keine Meningitiszeichen vorliegen.

Kryptokokken-Meningitis

Das Spektrum der Symptome und Befunde bei AIDS-Patienten mit Kryptokokken-Meningitis unterscheidet sich nicht wesentlich von dem, das auch bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen beobachtet wird [19]. Charakteristisch ist jedoch bei AIDS-Patienten eine relative Armut an Symptomen bis in späte Erkrankungsstadien hinein. Deshalb kann ein ZNS-Befall leicht übersehen werden. Ein extraneuraler Kryptokokken-Nachweis (u. a. Blut, Bronchialsekret, Urin, Haut) bei AIDS-Patienten ist immer ein Anlaß für eine Liquoruntersuchung. Trotz „Überschwemmung“ des Liquor mit Kryptokokken kann nur in ca. 50% der Fälle ein Meningismus festgestellt werden.

Fieber und Kopfschmerzen sind die Leitsymptome bei Non-AIDS- und AIDS-Patienten. Bewußtseinsstörungen, Nervenaußfälle, Hirndruckzeichen (Übelkeit, Erbrechen, Papilloedem), Lichtscheu und Krampfanfälle sind weitere klinische Zeichen, die jedoch meist erst auftreten, wenn im Liquor hohe Keimzahlen zu finden sind. Fokalneurologische Symptome sind sehr selten und lassen insbesondere bei AIDS-Patienten an eine zweite Erkrankung (z. B. Toxoplasmose, Lymphom) denken. Die Diagnose wird durch Nachweis von Kryptokokken im Liquor gestellt. Der Liquor zeigt bei Patienten ohne Immunsuppression das Bild einer chronischen lymphozytären Meningitis mit Pleozytose, Eiweißerhöhung und Glucoseerniedrigung. Diese Entzündungsparameter sind bei Patienten mit Abwehrschwäche deutlich seltener zu finden. Bei AIDS-Patienten wird trotz hoher Keimzahlen im Liquor meist nur eine schwache Entzündungsreaktion gefunden; nur etwa die Hälfte der Patienten haben Leukozyten (meist Lymphozyten) von mehr als $30 \times 10^6/l$ [12]. Im Vergleich zu anderen Patienten können bei AIDS z. T. extrem hohe Antigentiter im

Liquor und auch im Blut gefunden werden; auch im Verlauf bleiben die Titer positiv.

Die Diagnostik der Kryptokokken-Infektion und die spezielle Labordiagnostik gehen aus Tabelle 1 und 2 hervor.

Therapie der Infektion mit *Cryptococcus neoformans*

Bei der Auswahl des Antimykotikums ist das Stadium der Kryptokokken-Infektion sowie die Abwehrlage des Patienten von großer Bedeutung. Generell sollten alle Patienten mit Abwehrschwäche beim Nachweis einer Kryptokokken-Infektion behandelt werden. Dabei ist zu unterscheiden, ob eine auf die Lunge beschränkte Infektion (Primärstadium) vorliegt, oder ob bereits eine disseminierte Infektion (Sekundärstadium) mit bzw. ohne ZNS-Befall besteht. Ohne antimykotische Therapie führt eine disseminierte Kryptokokken-Infektion immer zum Tod.

Derzeit werden Amphotericin B, liposomales Amphotericin B, Flucytosin, Fluconazol und Itraconazol zur Behandlung der Kryptokokken-Infektion eingesetzt.

Bei Patienten ohne Grunderkrankung bzw. bei immunsupprimierten Patienten ohne HIV-Infektion war die Standardtherapie der disseminierten Kryptokokken-Infektion bisher die Kombination von Amphotericin B und Flucytosin [1, 13]. Auf Grund der Seltenheit der Erkrankung bei diesen Patienten liegen nur einige Fallbeschreibungen mit den neuen Triazolderivaten Fluconazol und Itraconazol zur Behandlung disseminierter Kryptokokken-Infektionen vor [2, 6, 18]. Nach dem heutigen Kenntnisstand ist die Therapie der extraneuralen Kryptokokken-Infektion bzw. die lokalisierte Hautinfektion (Primärinfektion der Haut) mit Fluconazol bzw. Itraconazol durchaus denkbar. Eine Monotherapie mit einem Triazolderivat bei Patienten mit Kryptokokken-Meningitis erscheint uns, unabhängig von der Grunderkrankung, jedoch zu unsicher.

Bei AIDS-Patienten ist die Therapie der disseminierten Kryptokokken-Infektion, insbesondere der Kryptokokken-Meningitis, wegen des andauernden schweren Immundefektes problematisch. Bei später Diagnosestellung ist die Letalität hoch; eine Heilung ist in den meisten Fällen nicht möglich. Nach Beendigung einer zunächst erfolgreichen Therapie kommt es häufig und schnell zu einem Rezidiv. Die Notwendigkeit einer Rezidivprophylaxe gilt als gesichert [3]; geeignete Substanzen sind Fluconazol und Itraconazol. In den letzten Jahren wurde über eine Vielfalt verschiedener Therapiekonzepte zur Initialtherapie der Kryptokokken-Meningitis berichtet: Amphotericin als Monotherapie [16], Amphotericin B in Kombination mit Flucytosin [10], Fluconazol als Monotherapie [8, 10, 16], Itraconazol als Monotherapie [5, 6], Itraconazol in Kombination mit Flucytosin [20] und liposomales Amphotericin B [4, 15].

In unserem Zentrum wird seit 1987 das Konzept einer Kombinationstherapie mit Amphotericin B, Flucytosin und Fluconazol zur intensiven Initialtherapie der Kryptokokken-Meningitis und anschließender lebenslanger Suppressionstherapie mit Fluconazol erfolgreich eingesetzt. Im Tierversuch konnte mit dieser Dreifachkombination ein Synergismus gegenüber *Cryptococcus neoformans* gefunden werden [14].

Eine endgültige Beurteilung ist derzeit über die optimale Therapie bei AIDS-Patienten mit disseminierten Kryptokokken-Infektionen mit den zur Verfügung stehenden Substanzen noch nicht möglich. Die bisher vorliegenden Therapieergebnisse sind jedoch bei schweren Kryptokokken-Infektionen noch weit von akzeptablen Resultaten entfernt.

Tab. 1: Diagnostik der Infektion mit *Cryptococcus neoformans*

Bildgebende Verfahren:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Röntgen-Thorax, evtl. Tomographie und CT der Lunge CT, evtl. MNR-Schädel (Hydrocephalus, Herde) Abgrenzung zu anderen ZNS-Komplikationen wie Toxoplasmose und Lymphom ■ Sonographie Abdomen, evtl. CT-Abdomen (septische Streuung)
Invasive Methoden:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bronchialbiopsie ■ Biopsie z. B. Haut, Lymphknoten ■ Lumbalpunktion zur Bestimmung von Zellzahl, Eiweiß, Glukose, Mikroskopie, Kultur, Serologie
Augenhintergrund:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hirndruckzeichen, Papillenödem, Chorea-retinitis
Labordiagnostik:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mikroskopie, Kultur, Serologie verschiedener Materialien (s. dort)

Spezielle Labordiagnostik

Tab. 2: Spezielle Labordiagnostik zum Nachweis einer Infektion mit *Cryptococcus neoformans*

Mikroskopie:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tuschepräparat zur schnellen Diagnosestellung vor allem im Liquor (Darstellung der typischen Kapsel, gute Abgrenzung zu Lymphozyten möglich) ■ Nativpräparat (für Geübte) von Sputum und Bronchoskopie-Materialien ■ histologische Präparate: HE, PAS, Grocott
Kultur:	<ul style="list-style-type: none"> ■ unspezifische Nährböden wie Blut- und Sabouraud-Glucose-Agar für primär sterile Materialien, ■ Einsatz von <i>Guizotia abyssinica</i>-Kreatinin-Agar als Selektivnährboden (<i>Cryptococcus</i>-Kolonien färben sich im Gegensatz zu <i>Candida</i> spp. braun an) [17], besonders für Materialien mit Begleitflora (z. B. Sputum, Bronchialsekret, Urin) geeignet, Inkubationszeit mindestens 8 Tage, teilweise bis 21 Tage bei 26°C geeignete Materialien: vor allem Liquor, Bronchialsekret- und Lavageflüssigkeit, Sputum, Pleuraflüssigkeit, Urin (zentrifugiert). Bei Kulturversuchen sollten immer Subkulturen angelegt werden!
Serologie:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antigen-Nachweis mit Hilfe eines Latex-Agglutinationstest (wichtigster Test) geeignete Materialien: Liquor, Serum, Urin, Pleura- und Perikardsekret, Bronchoskopiematerial

Literatur:

1. Bennett, J. E., Dismukes, W. E., Duma, R. J., Medoff, G., Dande, M. A., Gallis, H. L., Fields, B. T., Bradshaw, H., McGee, Z. A., Cate, T. R., Cobbs, G., Warner, J. F., Alling, D. W. (1979) A comparison of Amphotericin B alone and combined with Flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.* 301, 126-131.
2. Bolignano, G., Chindemi, G., Criseo, H. (1991) cryptococcal meningoencephalitis in a patient with Hodgkin's lymphoma: successful treatment with Fluconazole. *Mycoses* 34, 63-65.
3. Bozzette, S. A., Larsen, R. A., Chiu, J., Leal, M. A., Jacobsen, J., Rothman, P., Robinson, P., Gilber, G., McCutchan, J. A., Tilles, J., Leedom, J. M., Richman, D. D. and the California Collaborative Treatment Group (1991) A placebo-controlled trial of maintenance therapy with Fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in AIDS. *N. Engl. J. Med.* 324, No. 9, 580-584.

4. Coker, R., Tomlinson, D., Harris, J. (1991) Successful treatment of cryptococcal meningitis with liposomal Amphotericin B after failure of treatment with fluconazole and conventional Amphotericin B. *AIDS* 5, 231-232.
5. De Gans, J., Portegies, P., Tiessens, G., Eeftink Schattenkerk, J. K. M., Van Bostel, C. J., Van Ketel, R. J., Stam, J. (1992) Itraconazol compared with Amphotericin B plus Flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. *AIDS* 6, 185-190.
6. Denning, D. W., Tucker, R. M., Hanson, L. H., Hamilton, J. R., Stevens, D. A. (1989) Itraconazol therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch. Intern. Med.* 149, 2301-2308.
7. Drouhet, E., Dupont, B. (1990) Cryptococcosis. In: *Antifungal Drug Therapy*. Edited by P. H. Jacobs and L. Nall. Marcel Dekker Inc., pp. 143-164.
8. Dupont, B., Drouhet, E. (1987) Cryptococcal meningitis and fluconazole. *Ann. Intern. Med.* 106, 778.
9. Just-Nübling, G., Stille, W. (1991) Therapie von Systemmykosen bei Abwehrschwäche. *Immun. Infekt.* 19, 116-120.
10. Larsen, R. A., Leal, M. A. E., Chan, L. S. (1990) Fluconazole compared with Amphotericin B plus Flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. *Ann. Intern. Med.* 113, 183-187.
11. Meyer, R. D., Holmberg, K. (1989) Fungal infections in HIV-infected patients. In: *Diagnosis and Therapy of Systemic Fungal Infections*. Edited by K. Holmberg and R. Meyer. Raven Press Ltd., pp. 79-100.
12. Patterson, T. F., Andriole, V. T. (1989) Current concepts in cryptococcosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* May, pp. 457-465.
13. Perfect, J. R. (1989) Cryptococcosis. *Infect. Dis. Clin. M. Am.* 3, No. 1, 77-102.
14. Polak-Wyss, A. (1989) Die antimykotische Chemotherapie opportunistischer Pilzinfektionen. Habilitationsschrift, Editiones „Roche“ Basel.
15. Ruf, B. (1990) Cryptococcosis with AIDS: therapeutic strategies. *Mycoses* 33 (Suppl. 1), 755-764.
16. Saag, M. S., Powderly, W. G., Cloud, G. A., Robinson, P., Grieco, M. H., Sharkey, P. K., Thompson, S. E., Sugar, A. M., Tuazon, C. U., Fisher, J. F., Hyslop, N., Jacobson, J. M., Hafner, R., Dismukes, W. E. and the NIAID Mycosis Study Group and the AIDS Clinical Trial Group (1992). Comparison of Amphotericin B with Fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated Cryptococcal Meningitis. *N. Engl. J. Med.* 326, No. 2, 83-89.
17. Staib, F. (1987) Kryptokokkose bei AIDS aus mykologisch-diagnostischer und -epidemiologischer Sicht. *AIFO*, Heft 7, 1-20.
18. Van't Wout, J. W., De Graeff-Meeder, E. R., Paul, L. C., Kuis, W., Van Furth, R. (1988) Treatment of two cases of cryptococcal meningitis with Fluconazole. *Scand. J. Infect. Dis.* 20, 193-198.
19. Vandepitte, J. (1990) Clinical aspects of cryptococcosis in patients with AIDS. In: *Mycoses in AIDS Patients*. Edited by H. V. Bossche, D. W. R. Mackenzie, G. Cauwenbergh, J. van Cutsem, E. Drouhet and B. Dupont. Plenum Press, pp. 115-122.
20. Viviani, M. A., Tortorano, A. M., Langer, M., Almaviva, M., Negri, C., Christina, S., Scoccia, S., De Maria, R., Fiocchi, R., Ferrazzi, P., Goglio, A., Gavazzeni, G., Faggian, G., Rinaldi, R., Cadrobbi, P. (1989) Experience with itraconazole in cryptococcosis and aspergillosis. *J. Infect. Dis.* 158, 151-165.

Klinische Diagnostik von Pseudomonas-Infektionen bei cystischer Fibrose

K. Magdorf

Krankenhaus Zehlendorf, Bereich Heckeshorn,
Kinderabteilung, Berlin

Der Pseudomonas-Infektion der Lungen bei CF-Patienten wird seit Jahren in der Literatur, vor allem in prognostischer Hinsicht große Bedeutung beigemessen. Nach wie vor ist aber unbekannt, warum und in welchem zeitlichen Zusammenhang sich ein CF-Patient mit Pseudomonas aeruginosa infiziert. Trotz vieler prophylaktisch-hygienischer Maßnahmen im letzten Jahrzehnt, sind heute 70-80% der erwachsenen CF-Patienten mit Pseudomonas aeruginosa infiziert. Bislang wurde, insbesondere von der skandinavischen Gruppe um Hoiby [1] aus Kopenhagen, der Zeitpunkt einer erstmaligen Pseudomonas-Infektion bei CF-Patienten mit einer dann beginnenden, wesentlich schlechteren Prognose verbunden, im Vergleich zur Prognose der nicht pseudomonasinfizierten CF-Patienten. Eine sehr exakte, von 1975-1988 dauernde Studie von Kerem [2] aus Toronto hat im Gegensatz zu den skandinavischen Arbeitsgruppen gezeigt, daß zwar die lungenfunktionellen Einstiegswerte bei chronisch pseudomonasinfizierten Patienten um etwa 10% niedriger liegen als bei nicht pseudo-

monasinfizierten Patienten, daß aber die jährliche Verschlechterungsrate parallel linear zu den nicht pseudomonasinfizierten Patienten verläuft. Diese Untersuchung steht im Widerspruch zu den Angaben von Hoiby, die aussagen, daß vom Zeitpunkt der Pseudomonasinfektion an ein CF-Patient eine mittlere Überlebenszeit von nur noch 3,5 Jahren hat.

Ob - wie es seit Jahrzehnten getan wird - der Pseudomonas aeruginosa als Hauptverantwortlicher für die Verschlechterung des Verlaufs eines CF-Patienten anzusehen ist, oder ob die Pseudomonasinfektion als Epiphänomen und Ausdruck eines wenig beeinflussbaren Fortschreitens der CF-Erkrankung anzusehen ist, bleibt weiter unklar.

Die klinische Erfahrung hat jedoch gezeigt, daß die antibiotische Behandlung einer chronischen Pseudomonasinfektion bei CF-Patienten eine jeweilige Besserung der lungenfunktionellen und klinischen Daten der Patienten bewirkt. Unklar bleibt weiter, ob die intensive, regelmäßige pseudomonas-spezifische, antibiotische Behandlung (3-4x/Jahr) der Exazerbationsbehandlung wirklich überlegen ist.

Die Entdeckung der Hauptmutation der CF auf dem langen Arm des 7. Chromosoms (delta-F 508) hat hinsichtlich der prognostischen Verlaufsbeurteilung bisher keine wesentliche Hilfe gebracht [3].

Aus diesem Grunde ist es nach wie vor notwendig, daß jedes CF-Zentrum zur klinischen Diagnostik der Pseudomonasinfektion bei CF-Patienten ein diagnostisches Programm anbietet. Dieses sollte wie folgt strukturiert sein:

1. Vom Zeitpunkt der CF-Diagnosestellung an sollte jeder CF-Patient alle 3 Monate hinsichtlich einer Infektion des Respirationstraktes bakteriologisch untersucht werden (Sputumuntersuchung resp. Untersuchung des tiefen Rachenabstrichs).
2. Einmal pro Jahr sollten Pseudomonas-Antikörper untersucht werden, um möglichst frühzeitig Hinweise auf eine Infektion zu erhalten.
3. Einmal pro Jahr sollte auch bei unauffälligem klinischen Verlauf eine Röntgenkontrolle (Chrispin-Norman-Score) erfolgen, um den röntgenologischen Verlauf objektiver beurteilen zu können.
4. Bei klinischer (Schwachman-Score) und/oder lungenfunktioneller Verschlechterung muß eine engmaschigere, bakteriologische und serologische Kontrolle erfolgen.
5. Bei erstmaligem Nachweis von Pseudomonas aeruginosa im Sputum oder Rachenabstrich sind zwei weitere Kontrollen in wöchentlichem Abstand zu veranlassen. Liegt eine dreimalige Bestätigung dieses Befundes vor, muß eine pseudomonas-spezifische, antibiotische Frühtherapie eingeleitet werden, um den Versuch zu machen, die Pseudomonaden wieder zu irradiieren.
6. Bei chronischer Pseudomonas-Infektion sollte, um eine jeweilige Besserung der lungenfunktionellen und klinischen Daten der Patienten zu erreichen, eine intensive, pseudomonas-spezifische i. v.-Therapie, 3-4x pro Jahr, durchgeführt werden.

Literatur

1. Pedersen, S., Jensen, T., Hoiby, N. et al. (1987) *Acta Ped. skand.* 76, 955-961.
2. Kerem, G. et al. (1990) *J. Pediatr.* 116, 714-719.
3. Tizzano, E. F. (1992) *J. Pediatr.* 120, 337-349.