

mykosen

Herausgeber und Schriftleiter: Hans Götz, Essen, Heinz Grimmer, Wiesbaden
Detlev Hantschke, Essen, Wolf Meinhof, München, Hans Rieth, Hamburg



9/1970

1. September

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. O. BRAUN-FALCO)

Mykologische Komplikationen bei immunsuppressiver Behandlung

W. MEINHOF

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. Lins er zum 75. Geburtstag

Die immunsuppressive Wirkung von Corticosteroiden und Cytostatica auf die Infektabwehr ist seit langem bekannt. Ebenso ist geläufig, daß unter der Therapie mit diesen Medikamenten gehäuft Mykosen auftreten. Dennoch ergeben sich bei der immunsuppressiven Therapie im engeren Sinne einige neue mykologische Probleme, die heute noch wenig beachtet werden, obwohl sie den Therapieerfolg maßgebend beeinflussen können.

Unter immunsuppressiver Therapie im engeren Sinne verstehen wir in Anlehnung an ZENKER und PICHLMAYR (19) eine chemische, biologische oder physikalische Unterdrückung der immunologischen Abwehrreaktion, die sich gegen körperfremdes Gewebe oder gegen nicht mehr als körpereigen erkanntes autologes Gewebe richten. Die Liste der Indikationen für eine immunsuppressive Behandlung ist mit der Erkenntnis, daß bei vielen Krankheiten Autoaggressionsphänomene vorliegen, in den letzten Jahren beachtlich gewachsen. Der Indikationsbereich wird außerdem dadurch erweitert, daß eine Reihe von immunsuppressiven Medikamenten auch bei Erkrankungen wirksam sind, die nicht als Autoaggressionskrankheiten gedeutet werden können, bei denen jedoch eine nicht-maligne gesteigerte Zellproliferation vorliegt.

Bei der immunsuppressiven Therapie im engeren Sinne liegt ein wesentlicher Unterschied zu der cytostatischen Therapie maligner Tumoren darin, daß es sich meist um Patienten handelt, deren Infektabwehr nicht bereits von der Grundkrankheit geschädigt ist. Für diese Patienten bestehen weit höhere Überlebenschancen, wenn nicht bedrohliche Komplikationen eintreten, zu denen auch die Mykosen gehören. Ein weiterer Unterschied ist in der Auswahl der immunsuppressiven Medikamente gegeben. Die Tendenz in der Entwicklung neuer immunsuppressiver Therapieformen geht dahin, möglichst Maßnahmen zu finden, die isoliert die zellulären Abwehrmechanismen treffen, da diese in erster Linie für Organabstoßung und Autoaggression verantwortlich sind. Zwar ist dieses Ziel der selektiven Immunsuppression heute noch nicht erreicht, aber dennoch kann bereits gesagt werden, daß selbst wenn ein derartiges Idealmedikament gefunden würde, auch weiterhin die Gefahr mykologischer (und Virus-)Infektionen bestehen bleiben wird. Durch Untersuchungen an thymektomierten Tieren und an Kindern mit Defekten der zellgebundenen Immunität ist bekannt, daß die immunologische Abwehr gegen Pilz- und Virusinfekte in erster Linie an die zellulären Immunsysteme gebunden zu sein scheint (1, 3).

Die heute verwendeten Immunsuppressiva schädigen fast alle die immunologische Reaktionsfähigkeit in ihrer Gesamtheit (19). Bisher ist nur wenig Genaues darüber bekannt, in welchem Umfang die immunsuppressive Therapie zu manifesten Mykosen führt. Versucht man, aus der Literatur Angaben darüber zu gewinnen, wie häufig Mykosen als Komplikation unter einer derartigen Behandlung auftreten, so ergibt sich ein uneinheitliches Bild: Zahlreiche Arbeiten, in denen über Erfolge mit der immunsuppressiven Behandlung berichtet wird, erwähnen kaum jemals eine Mykose als Komplikation (z. B.: 2, 5, 7, 11, 13). CRUCHAUD stellte die an fast 300 Patienten gewonnenen Behandlungsergebnisse verschiedener Autoren zusammen und erwähnt keine Mykose als Nebenerschei-

nung (2). REES und JACOBITZ nennen unter den ersten Nebenwirkungen bei 3000 mit Methotrexat behandelten Psoriasis-Patienten ebenfalls keine Mykose (13).

Mykologische Kontrolluntersuchungen			
nicht durchgeführt		durchgeführt	
keine Mykosen beobachtet : (davon 5 Todesfälle ohne Sektion)	31	Pilzkulturen negativ :	3
Mykosen : (Candidiasis)	5	Pilzkulturen positiv : (davon 1 manifeste Candidiasis)	5
zusammen :	36	zusammen :	8

Tabelle 1: Mykologische Befunde bei Patienten mit innerlicher Corticosteroidtherapie*)

Mykologische Kontrolluntersuchungen			
nicht durchgeführt		durchgeführt	
keine Mykosen beobachtet : (1 Todesfall ohne Sektion 1 Todesfall mit Sektion ohne Histologie)	12	Pilzkulturen negativ :	1
Mykosen : (Candidiasis)	5	Pilzkulturen positiv :	3
zusammen :	17	zusammen :	4

Tabelle 2: Mykologische Befunde bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie (Methotrexat, Azathioprin, 6-Mercaptopurin**)

**) Bei den Kontrollen wurden in den Tabellen positive Kulturbefunde nur dann aufgeführt, wenn vor Beginn der immunsuppressiven Therapie kein Pilzbefall vorlag.

In unserer Klinik wurden in den vergangenen beiden Jahren 65 Patienten wegen dermatologischer Autoimmunkrankheiten oder schweren Psoriasisformen langfristig mit Corticosteroiden oder Antimetaboliten behandelt. Bei zwölf Patienten führten wir regelmäßige mykologische Kontrolluntersuchungen der Mundhöhle, des Stuhles, des Urins, der Genitalregion und der großen Hautfalten durch. Bei den übrigen Patienten wurden allenfalls sporadische Einzeluntersuchungen vorgenommen. **Tabelle 1 und 2** zeigen die Ergebnisse, aus denen hervorgeht, daß Mykosen häufiger vorkommen, als die erwähnten Übersichtsarbeiten erkennen lassen. Unter der Behandlung mit immunsuppressiven Antimetaboliten muß nach diesen Ergebnissen offenbar noch eher mit mykotischen Komplikationen gerechnet werden als bei der Corticosteroid-Therapie.

Da die verstorbenen Patienten aus unserer Untersuchungsreihe in den meisten Fällen nicht obduziert werden konnten, muß die Frage offen bleiben, inwieweit Organmykosen an der Todesursache beteiligt waren. Berichte aus pathologischen Instituten zeigen, daß bei immunsuppressiv behandelten Patienten überraschend häufig Mykosen innerer Organe gefunden werden. So fanden HILL et al. (4) bei 26 von 32 Todesfällen Lungeninfektionen, die zur Todesursache in Beziehung standen. Dabei handelte es sich in 10 Fällen um eine pulmonale Candida-Mykose und einmal um eine Aspergillose. RIFKIND et al. (14) beschrieben bei 51 sezierten Patienten mit immunsuppressiver Therapie 21 systemische Mykosen (12mal Candida-Mykose, fünfmal Aspergillose, einmal Histoplasmose, außerdem Kombinationen von Aspergillosen mit Candida-Mykose oder Histoplasmose). WOODRUFF stellte bei 68 von 95 Todesfällen bakterielle oder mykotische Infekte als Todesursache fest (18). KOPPEL et al. berichteten über schwere Infektionskrankheiten, die bei 51 Patienten zum Teil bereits in vivo diagnostiziert wurden. In zwei Fällen bestand eine disseminierte Coccidioidomykose, in einem Fall eine Cryptococcus-Septicaemie (6). In den erwähnten Untersuchungsreihen handelte es sich um Patienten mit transplantierten Nieren. Die verwendeten Medikamente entsprachen jedoch der immunsuppressiven Behandlung bei Autoimmunkrankheiten (mit Ausnahme des nur gelegentlich gegebenen Actinomycin C). Diese Untersuchungen zeigen, daß mykotische Infekte unter der immunsuppressiven Behandlung keineswegs selten sind, jedoch häufig erst zu spät erkannt werden. In dem gleichen Sinne sprechen auch Einzelmitteilungen über das Auftreten schwerer lokalisierter oder systemischer Mykosen unter immunsuppressiver Therapie. Diese Mykosen werden nicht nur von den in Europa seltenen Erregern der Histoplasmose (9, 10) und der Coccidioidomykose (15) hervorgerufen, sondern auch von Cryptococcus neoformans (8, 10, 16), Aspergillus-Arten (16, 17) sowie vor allem von Candida albicans (12, 16).

Der beste Schutz gegen mykotische Komplikationen bei der immunsuppressiven Therapie ist die rechtzeitige Erkennung einer beginnenden Pilzbesiedlung, noch vor dem Einsetzen invasiven Pilzwachstums. Die von uns beobachteten Fälle, bei denen unter der immunsuppressiven Therapie Candida albicans in der Mundhöhle, im Stuhl, an der Haut und im Genitalbereich auftrat (**Tabelle 1 und 2**), sollen nicht ohne weiteres als Candida-Mykosen eingestuft werden. Da jedoch nicht vorausgesagt werden kann, wann aus der oberflächlichen Besiedlung mit Hefen eine sehr viel schwerer zu behandelnde Organmykose wird, scheint es uns empfehlenswert, Patienten mit immunsuppressiver Therapie regelmäßig mykologischen Kontrolluntersuchungen zu unterziehen und auch dann antimykotisch zu behandeln, wenn nur eine Pilzbesiedlung und noch keine manifeste Mykose vorliegt.

Zusammenfassung

Mit der immunsuppressiven Therapie werden auch die gegen Pilze gerichteten Abwehrsysteme unterdrückt. Über die Häufigkeit mykotischer Komplikationen unter einer derartigen Therapie liegen bisher keine genauen Angaben vor. Während in klinischen Be-

richten Mykosen kaum jemals erwähnt werden, beobachten die Pathologen bei immunsuppressiv behandelten Patienten einen hohen Prozentsatz schwerer Organmykosen, die oft zur Todesursache in direkter Beziehung stehen. Eigene Untersuchungen an dermatologischen Patienten mit immunsuppressiver Therapie lassen erkennen, daß unter dieser Behandlung nicht selten manifeste Candida-Mykosen oder Candida-Besiedlungen auftreten.

Summary

Immunosuppressive therapy lowers resistance against fungal infections. No exact data are available on the incidence of mycotic complications in patients with immunosuppressive treatment. Clinical reports hardly ever mention mycoses as side effects. Autopsies, however, reveal a high incidence of severe systemic mycoses. In this study a remarkable incidence of *Candida albicans* infections was observed in dermatological patients under corticosteroid or antimetabolite treatment.

Literatur

1. BARANDUN, S.: Immunologische Defektsyndrome. Ther. Umschau 26, 684—688 (1969).
2. CRUCHAUD, A.: Traitements immunosuppressifs des maladies dites du collagène. Ther. Umschau 26, 697—702 (1969).
3. HESS, M. W.: Thymus und Entwicklung der immunbiologischen Reaktionsfähigkeit beim Menschen. Therap. Umschau 26, 680—684 (1969).
4. HILL, R. B., D. T. ROWLANDS and D. RIFKIND: Infectious pulmonary disease in patients receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation. New. Engl. J. Med. 271, 1021—1026 (1964).
5. JUBIN, E.: Über die Wirksamkeit von Methotrexate zur Behandlung der Psoriasis. Dermatologica (Basel) 132, 76—88 (1966).
6. KOPPEL, M. H., A. DAVIS, A. SOKOL, J. H. SHINABERGER, M. NIMS, J. W. COBURN and M. E. RUBINI: Severe infections in renal homotransplant patients: Ann. Intern. Med. 70, 1094 (1969).
7. LEVER, W. F. and H. S. GOLDBERG: Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate. Arch. Derm. 100, 70—78 (1969).
8. MACGILLIVRAY, J. B.: Two cases of cryptococcosis. J. Clin. Path. 19, 424—428 (1966).
9. MURAY, P. J. S. and R. A. SLADDEN: Disseminated histoplasmosis following long-term steroid therapy for reticulosarcoma. Brit. Med. J. (1965) II, No. 5462, 631—632.
10. PARK, R. K., R. W. GOLTZ and T. B. CAREY: Unusual cutaneous infections associated with immunosuppressive therapy. Arch. Derm. 95, 345—350 (1967).
11. PHILIPPEN, R., K. SCHUMACHER, R. GROSS u. M. EDER: Vergleichende Untersuchungen zur konventionellen und immunsuppressiven Therapie der chronischen Hepatitis unter Anwendung von Chlorambucil. Klin. Wschr. 47, 524—532 (1969).
12. RAVINA, A. and H. PESTEL: The clinical applications and methods of administration of actinomycin in the treatment of different tumors. Ann. N. Y. Acad. Sci. 89, 463—473 (1960).
13. REES, R. B. u. J. D. JACOBITZ: Methotrexat und Psoriasis. Fortschr. Med. 83, 663—666 (1965).
14. RIFKIND, D., TH. L. MARCHIORO, ST. A. SCHNECK and R. B. HILL: Systemic fungal infections complicating renal transplantation and immunosuppressive therapy. Am. J. Med. 43, 28—38 (1967).
15. ROBERTS, P. L., J. H. KNEPESHIELD and R. F. WELLS: Coccidioides as an opportunist. Arch. intern. Med. 121, 568—570 (1968).
16. SCHUMACHER, H. R., D. A. GINNS and W. J. WARREN: Fungus infection complicating leukemia. Am. J. Med. Sc. 247, 313—323 (1964).
17. SPENS, N. and W. H. TATTERSALL: Fungal infection of central nervous system supervening during routine chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Brit. Med. J. (1965) II, No. 5466, 862.
18. WOODRUFF, M.: Immunosuppression and its complications. Proc. Roy. Soc. Med. 62, 411—416 (1969).
19. ZENKER, R. u. H. PICHLMAIER: Ergebnisse und Probleme der Organtransplantationen. Bayer. Ärztbl. 25, 6—24 (1970).

Anschrift des Verf.: PD Dr. med. W. MEINHOF, Dermatol. Univ.-Klinik, 8000 München 15, Frauenlobstraße 9