

ROBERT KOCH INSTITUT



Originally published as:

Mischnik, A., Klein, S., Tintelnot, K., Zimmermann, S., Rickerts, V.
Cryptococcosis: Case reports, epidemiology and treatment options [Kryptokokkose:
Kasuistiken, Epidemiologie und Therapiestrategien]
(2013) Deutsche Medizinische Wochenschrift, 138 (30), pp. 1533-1538.

DOI: 10.1055/s-0033-1343285

This is an author manuscript.

The definitive version is available at: <http://www.thieme-connect.de/>

1 Kryptokokkose – Kasuistiken, Epidemiologie und Therapiestrategien

2 Cryptococcosis – case reports, epidemiology and treatment options

3

4 Dr. Alexander Mischnik^{1*}, Dr. Sabrina Klein¹, Dr. Kathrin Tintelnot², Dr. Stefan Zimmermann¹,

5 Dr. Volker Rickerts²

6

7 ¹Department für Infektiologie, Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum

8 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg

9 ²Robert Koch-Institut, FG 16, Mykologie, Nordufer 20, 13353 Berlin

10

11 *Korrespondenz

12 **Dr. Alexander Mischnik**

13 Department für Infektiologie, Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum

14 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg

15 Tel. 06221/56-36905

16 Fax 06221/56-5857

17 eMail alexander.mischnik@med.uni-heidelberg.de

18

19 Zahl der Zeichen incl. Abbildungen und Tabellen: 27.138 (ohne Leerzeichen)

20

1 **Zusammenfassung**

2 Die Kryptokokkose ist eine Pilzinfektion, die meist durch *Cryptococcus neoformans* verur-
3 sacht wird. Neben den seltener werdenden Erkrankungen bei HIV-Infizierten werden zuneh-
4 mend Fälle bei anderen Patientenkollektiven wie Organtransplantierten, Patienten mit chro-
5 nischen Organerkrankungen oder selten auch bei Patienten ohne Immundefekt diagnosti-
6 ziert. Das Krankheitsbild reicht von lokalisierten Infektionen der Atemwege oder der Haut, bis
7 hin zur typischen Meningoencephalitis nach hämatogener Dissemination. Da aber auch alle
8 anderen Organe beteiligt sein können, resultiert eine vielgestaltige Präsentation der Erkrän-
9 kung und die Kryptokokkose muss daher oft in die differentialdiagnostischen Überlegungen
10 einbezogen werden. Aufgrund sensitiver Labortests kann die Erkrankung bei disseminierter
11 Infektion rasch gesichert werden. Für therapeutische Entscheidungen sind Patientenfaktoren
12 und die jeweilige Organbeteiligung ausschlaggebend. Während in der ersten Therapiephase
13 bei disseminierten oder schweren lokalen Erkrankungen in der Regel Amphotericinderivate
14 und 5-Flucytosin in Kombination eingesetzt werden, ist nach dieser Induktionstherapie oder
15 bei leichten lokalisierten Infektionen eine Therapie mit Fluconazol indiziert. Echinocandine
16 sind bei der Kryptokokkose nicht wirksam.

17

18

19 **Summary**

20 Cryptococcosis is a fungal infection that is usually caused by *Cryptococcus neoformans*.
21 Given the decreasing number of cases in HIV-infected patients in developed countries, infec-
22 tions in other patient populations, such as solid organ transplant recipients, patients with
23 chronic organ diseases or even patients without immunodeficiency gain more attention. Due
24 to a possible involvement of many organs, the clinical presentation varies from localized in-
25 fections of the respiratory tract and the skin, to the characteristic meningoencephalitis or oth-
26 er organs after hematogenous dissemination. Sensitive laboratory tests allow a rapid diagno-
27 sis in patients with disseminated infection. Crucial therapeutic decisions depend on the un-
28 derlying patient condition and the particular organ involvement. The induction therapy of
29 disseminated infections or severe localised infections is based on amphotericin B in combina-
30 tion with 5-flucytosine. In non severe localised infections and after induction therapy, antifun-
31 gual treatment with fluconazole is indicated. Echinocandins are not effective in cryptococcosis.

31

32 Schlüsselwörter: Cryptococcus; Kryptokokkose; Meningoencephalitis; Therapie

33 Keywords: Cryptococcus; cryptococcosis; meningoencephalitis; treatment

34

1 **Einleitung**

2 Die Kryptokokkose ist eine weltweit auftretende, meist opportunistische Pilzinfektion, über-
3 wiegend verursacht durch *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*). Dagegen sind Infekti-
4 onen durch *Cryptococcus gattii* (*C. gattii*) seltener und werden häufiger bei Patienten ohne
5 bekannten Immundefekt diagnostiziert.

6 In den Hochendemiegebieten der Kryptokokkose, Südostasien und dem südlichen Afrika,
7 erliegen der Erkrankung mehr Menschen - in der Regel HIV-Infizierte - als der Tuberkulose.

8 In entwickelten Ländern ist dagegen sowohl die Inzidenz als auch die Letalität der Krypto-
9 kokkose deutlich geringer [14]. In entwickelten Ländern erlangen seit dem Rückgang HIV-
10 assoziierter Kryptokokkosefälle mit Einführung wirksamer antiretroviraler Medikamente Er-
11 krankungen bei nicht HIV-Infizierten zunehmend Aufmerksamkeit. Oft kommt es bei diesen
12 Patienten zunächst zu unspezifischen Symptomen, und die im Vergleich zur Kryptokokkose
13 bei AIDS-Patienten meist niedrigere Erregerlast erschwert die Diagnostik bei diesen Patien-
14 ten.

15 Im Folgenden stellen wir anhand von zwei Kasuistiken bei nicht HIV-infizierten das Krank-
16 heitsbild der Kryptokokkose dar, fassen die derzeitige Epidemiologie in Deutschland zusam-
17 men und geben einen Überblick über die Diagnostik und aktuelle Therapieempfehlungen.

18

19 **Kasuistik A**

20 Ein 51-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Retino-, Nephropathie, pAVK und Z.n.
21 Nieren- und Inselzelltransplantation mit chronischer Transplantatniereninsuffizienz stellte
22 sich mit Fieber, Meningismus und Vigilanzminderung vor. Seit zwei Monaten war der Patient
23 zunehmend desorientiert. Unter dem Verdacht auf eine bakterielle Meningitis erfolgten eine
24 Liquorpunktion, die Abnahme von Blutkulturen und eine kalkulierte antibakterielle Therapie
25 mit Meropenem. In der Liquordiagnostik zeigte sich ein erhöhter Eiweißgehalt von 3,69 g/l
26 (Normwerte <0,4 g/l), ein erniedrigter Glucosegehalt von <1,0 mg/dl (Normwerte 49-75
27 mg/dl), ein erhöhter Laktatgehalt von 13,1 mmol/l (Normwerte 1,7-2,6 mmol/l) sowie eine

1 erhöhte Zellzahl von 1248/μl (Normwerte <5/μl). Am Folgetag wurde eine Kryptokokkenme-
2 ningitis durch ein positives Tuschepräparat aus dem Liquor gesichert. Die mikrobiologische
3 Labordiagnostik ergab keinen Hinweis auf weitere Infektionserreger. Eine HIV-Infektion wur-
4 de serologisch ausgeschlossen. *Cryptococcus*-Antigen im Liquor wurde mit einem Titer von
5 1:1024 bestimmt. Im weiteren Verlauf konnte *C. neoformans* var. *grubii* aus Liquor, Urin- und
6 Blutkultur angezüchtet werden. Die antimikrobielle Therapie wurde an Tag 3 nach Aufnahme
7 um liposomales Amphotericin B (3 mg/kg), 5-Flucytosin (1x2,5g) und Fluconazol (200 mg)
8 erweitert. Die Immunsuppression mit Tacrolimus und Prednisolon wurde fortgeführt. Im MRT
9 des Schädels fanden sich cerebritische Herde, Zeichen eines Hirnödems sowie Infarkte in
10 den Stammganglien. Unter der antimykotischen Therapie kam es zu einer Panzytopenie und
11 einer Einschränkung von Leber- und Nierenfunktion, so dass die Therapie mit 5-Flucytosin
12 beendet wurde und mit liposomalem Amphotericin B plus Fluconazol, im weiteren Verlauf mit
13 liposomalem Amphotericin B plus Voriconazol behandelt wurde. Es kam zu einem nicht-
14 konvulsiven Anfallsstatus, der sich durch Levetiracetam nicht bessern ließ. Aufgrund der
15 Vorerkrankungen und der Schwere der Infektion wurden die therapeutischen Maßnahmen
16 nicht ausgedehnt und der Patient verstarb an Tag 15.

17 Zusammenfassend kam es bei diesem Patienten zu einer disseminierten Infektion, die nach
18 länger bestehenden neurologischen Symptomen als Meningoencephalitis diagnostiziert wur-
19 de. Die Präsentation mit Vigilanzminderung, parenchymatösen Herden und hohem Antigenti-
20 ter im Liquor sind prognostisch ungünstig. Es konnten keine mikrobiologischen Untersu-
21 chungen durchgeführt werden um das Therapieansprechen zu evaluieren. Aufgrund von
22 Toxizitäten der antiinfektiven Therapie bei vermutlich vorbestehenden Organfunktionsein-
23 schränkungen konnte der Krankheitsverlauf nicht mehr positiv beeinflusst werden. Eine Au-
24 topsie wurde nicht durchgeführt. Der Patient verstarb am ehesten im Multiorganversagen,
25 ausgelöst durch eine disseminierte Kryptokokkeninfektion.

26

27 **Kasuistik B**

1 Ein 59-jähriger Patient mit Leberzirrhose bei chronisch aktiver Hepatitis C und insulingeführ-
2 tem Diabetes mellitus Typ 2, stellte sich mit Symptomen einer dekompensierten Leberzirrho-
3 se vor. Bei erhöhter Zellzahl im Aszitespunktat erfolgte unter dem Verdacht auf eine spontan
4 bakterielle Peritonitis eine kalkulierte antibakterielle Therapie mit Ceftriaxon. In den mikrobi-
5 ologischen Kulturen des Punktats wurde wiederholt *C. neoformans* var. *grubii* angezüchtet
6 und der Patient wurde nach 10 Tagen zur weiteren Therapie in unser Haus verlegt. Die anti-
7 infektive Therapie wurde am Aufnahmetag um Fluconazol (200 mg) erweitert. *In der Aszites-*
8 *punktion bei Aufnahme wurden 200 Zellen/µl (22% Granulozyten) nachgewiesen* Eine Infek-
9 tion mit HIV konnte ausgeschlossen werden. Im CT Thorax und der zerebralen Bildgebung
10 waren weder pulmonale Herde noch Zeichen eines Hirndrucks nachweisbar. Eine Lumbal-
11 punktion wurde nicht durchgeführt. Bei ausbleibender klinischer Besserung wurde die an-
12 timykotische Therapie um liposomales Amphotericin B (5 mg/kg) erweitert. Erst im Verlauf
13 der Therapie wurde das *Cryptococcus*-Antigen im Aszitespunktat (1:10), im Heparin-Plasma
14 (1:5) und im Urin (negativ) bestimmt. Es kam zu einer progredienten Verschlechterung der
15 Leberfunktion und der Patient verstarb im fulminanten Leberversagen an Tag 15. Eine Au-
16 topsie wurde nicht durchgeführt

17 Zusammenfassend bestand hier eine Infektion untypischer Lokalisation mit niedrigem *Cryp-*
18 *tococcus*-Antigenspiegel im Blut bei einem Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes melli-
19 tus. Unter der antimykotischen Therapie wurden progrediente Störungen der Leberfunktion
20 prognosebestimmend.

21

22 **Erreger, Pathogenese und Symptome**

23 Die Gattung *Cryptococcus* umfasst etwa 70 Arten. Kryptokokken sind in der Umwelt weit
24 verbreitet, insbesondere im Zusammenhang mit verschiedenen Bäumen, in Vogelkot und
25 damit verschmutzter Erde. Infektiöse Partikel der Hefen gelangen durch Inhalation in die
26 Lunge, meist ohne im Primärstadium der Erkrankung Krankheitssymptome zu verursachen.
27 Die Inkubationszeit der Kryptokokkose kann Wochen bis über ein Jahr dauern. Die Erreger

1 können nach Erstkontakt im Körper persistieren und bei Alterationen des Immunsystems
2 auch noch nach Jahren reaktivieren. Meist bei Immunkompetenten können pulmonale Rund-
3 herde, sog. Kryptokokkome, radiologisch nachweisbar sein und als Neoplasien fehlgedeutet
4 werden. Gerade bei Immunsupprimierten sind aber auch progrediente Pneumonien mit alve-
5 olären Infiltraten und Ergüssen als primäre Infektion oder Reaktivierung möglich (Abb.1).
6 Nach hämatogener Dissemination kann es zu Absiedlungen von Kryptokokken in allen Or-
7 ganen kommen (siehe Kasuistik B). Die Kryptokokkose führt häufig erst nach Absiedlung ins
8 ZNS zu charakteristischen klinischen Symptomen. Diese zerebralen Absiedlungen sind für
9 die Diagnostik, die Wahl der antimykotischen Therapie und die Prognose von entschei-
10 der Bedeutung. Infektionen durch *C. neoformans*, unterteilt in die Variationen *grubii* und *neo-*
11 *formans* führen am häufigsten zu subakuter bis chronischer Meningoencephalitis (siehe Ka-
12 suistik A). Klinisch können sich die Patienten mit Fieber, Kopfschmerzen, psychischen Alte-
13 rationen oder Meningismus vorstellen. Diese Symptomtrias wird bei nicht HIV-Infizierten nur
14 in der Hälfte der Patienten dokumentiert [5]. Seltener als zentralnervöse Absiedlungen im
15 Rahmen einer disseminierten Infektion sind Hautherde, meist Papeln, Knoten und Ulzera.
16 Bei Patienten nach Organtransplantation wurden Infektionen der transplantierten Organe,
17 der Lunge, und Leber sowie Wundinfektionen beschrieben, die in Ausnahmefällen bereits
18 wenige Tage nach der Transplantation auftreten und im Verlauf disseminieren können [22].
19 Infektionen durch *C. gattii* werden in Europa seltener nachgewiesen [8]. Die Erreger be-
20 treffen häufiger immunkompetente Personen. Die Unterscheidung dieser Erreger von *C. neo-*
21 *formans* ist sinnvoll, da Infektionen durch *C. gattii* klinisch different, als Pneumonie, oder mit
22 Kryptokokkomen der Lunge oder des ZNS, verlaufen können. Von einigen Autoren werden
23 bei diesem Erreger länger andauernde antimykotische Therapien für notwendig erachtet [3].
24 Neben diesen Haupterregern der Kryptokokkose werden Infektionen durch Hybride zwischen
25 *C. neoformans* und *C. gattii* nachgewiesen. Diese genetische Vielfalt der Erreger könnte zu-
26 sammen mit Patientenfaktoren Variationen im Krankheitsbild, in der Diagnostik und im The-
27 rapieansprechen erklären. In seltenen Fällen können *Cryptococcus laurentii*, *Cryptococcus*

1 *albicus* oder *Cryptococcus adeliensis* aus klinischen Materialien isoliert werden. In der Regel
2 handelt es sich um lokalisierte Infektionen der Haut, z.B. nach traumatischer Inokulation oder
3 um eine Kolonisation der Atemwege.

4

5 kurzgefasst:

6 Infektionen durch *Cryptococcus* species können von lokalen, meist Atemwegs-, oder Hautin-
7 fektionen bis zu disseminierten Infektionen, meist mit Beteiligung des ZNS reichen. *C. gattii*
8 wird in Europa selten isoliert, betrifft aber häufiger immunkompetente Personen.

9

10 **Abb.1** Computertomogramm der Lunge bei histologisch gesicherter Kryptokokkose der Lun-
11 ge. Neben alveolären Infiltraten mit Erguss, hier bei einem symptomatischen Patienten mit
12 idiopathischer CD4-Lymphopenie, können auch Rundherde der Lunge als Zufallsbefund-
13 nachweisbar sein, die mit Neoplasien verwechselt werden können.

14

15 **Epidemiologie**

16 Die Kryptokokkose ist keine meldepflichtige Erkrankung. Daher basieren viele Annahmen zur
17 Epidemiologie auf einzelnen epidemiologischen Studien. Die extrapulmonale Kryptokokkose
18 zählt zu den AIDS definierenden Erkrankungen. Die Zahl der weltweiten Erkrankungsfälle bei
19 HIV-Infizierten wird auf jährlich 0,37-1,5 Millionen geschätzt. Etwa 4% der HIV-Infizierten im
20 südlichen Afrika erkranken an einer Kryptokokkose, die dort mit einer Letalität von 70% as-
21 soziiert ist. In Mitteleuropa erkranken nur etwa 0,1% der HIV-Infizierten, häufig Immigranten
22 aus Afrika und Südostasien, in der Regel ohne vorherige antiretrovirale Therapie, bei weni-
23 ger als 100 T-Helferzellen. In entwickelten Ländern verläuft die mit HIV assoziierte Krypto-
24 kokkose in 9% letal [14]. Globale Schätzungen zur Epidemiologie bei nicht HIV-Infizierten
25 liegen nicht vor. Daten des statistischen Bundesamtes belegen, dass in Deutschland pro
26 Jahr zwischen 45 und 60 Hospitalisierungen wegen Kryptokokkose erfolgen. Das Konsiliar-
27 labor für Kryptokokkose dokumentiert mikrobiologische und epidemiologische Daten von
28 Patienten mit Kryptokokkose, deren Isolate durch mikrobiologische Laboratorien zur Identifi-

1 zierung eingeschendet werden. Haupterreger der Kryptokokkose ist weltweit, so auch in den
2 ans RKI eingeschendeten Isolate aus Deutschland, *C. neoformans* var. *grubii* (66% der ein-
3 geschendeten Isolate zwischen 2004 und 2010). Ein bedeutender Teil von Infektionen in
4 Deutschland wird durch *C. neoformans* var. *neoformans* und Hybride verursacht (19%), *C.*
5 *gattii* wird in Deutschland nur selten als Infektionserreger identifiziert (3%). Durch die Ab-
6 nahme HIV-assoziiierter Kryptokokkosefälle nach Einführung aktiver antiretroviraler Thera-
7 pien stammt die Hälfte der an das Konsiliarlabor aus Deutschland eingeschendeten Isolate von
8 nicht HIV-Infizierten. Erkrankungen werden bei Patienten mit hämatologischen und rheuma-
9 tischen Erkrankungen v.a. unter immunsuppressiven Therapien, nach Organtransplantatio-
10 nen sowie bei chronischen Organerkrankungen wie COPD, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz
11 und Diabetes mellitus, selten auch bei Patienten ohne Grunderkrankung diagnostiziert. Be-
12 merkwürdig ist die bei diesen Patienten hohe Letalität von 20% im Vergleich zu 9% bei HIV-
13 Infizierten [19]. Diese erhöhte Letalität bei nicht HIV-infizierten wird auch in anderen Kohor-
14 tenstudien bestätigt [13].

15

16 kurzgefasst:

17 Nach Abnahme HIV-assoziiierter Kryptokokkosefälle durch antiretrovirale Kombinationsthe-
18 rapien stammt die Hälfte der an das Konsiliarlabor aus Deutschland eingeschendeten Isolate
19 von nicht HIV-Infizierten.

20

21 **Diagnostik**

22 Die Auswahl des klinischen Untersuchungsmaterials bei Verdacht auf eine Kryptokokkose
23 erfolgt in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik. Bei Verdacht auf eine disseminierte
24 Infektion sollten auch Blut und Liquor untersucht werden. Ein Erregernachweis ist auch in
25 Urin, Lymphknoten, Biopsien, Punktaten, Abstrichen oder BAL möglich. Standardpräparat für
26 den Direktnachweis aus Liquor ist das Tuschepräparat. Die meist 4-10 µm großen Hefezel-
27 len lassen sich hiermit indirekt durch Aussparung der Zellen mit der umgebenden Kapsel

1 darstellen (Abb.2). Dieser Direktnachweis gelingt in Abhängigkeit von der Erregerlast etwa
2 bei der Hälfte der Patienten mit Meningoencephalitis, häufiger bei HIV-Infizierten als bei nicht
3 HIV-Infizierten. Hochsensitiv und spezifisch für eine Kryptokokkose ist der Nachweis von
4 *Cryptococcus*-Antigen mittels kommerzieller Assays. Mit Hilfe mono-, oder polyklonaler Anti-
5 körper lassen sich Kapsel-Polysaccharide (Glucuronoxylomannane) mittels Latex-
6 Agglutination oder als ELISA nachweisen. Ein fehlender Antigennachweis im Liquor schließt
7 eine disseminierte Infektion nicht aus. Daher sollte parallel zum Liquor immer auch Serum
8 untersucht werden. Allerdings sind negative Resultate in Liquor oder Serum auch bei kultu-
9 rell bestätigter Kryptokokkose möglich, insbesondere bei niedriger Erregerlast wie sie vor
10 allem bei nicht HIV-infizierten gefunden wird [4, 24]. Eine französische Kohortenstudie do-
11 kumentierte einen positiven Serum-Antigennachweis in 84 % disseminierter, kulturell gesi-
12 cherter Infektionen bei HIV negativen, während der Serum-Antigennachweis bei HIV-
13 Infizierten zu 100% aus Serum bei kulturell gesicherter disseminierter Kryptokokkose gelang
14 [5].

15 Ein „dipsticktest“ zum Nachweis des *Cryptococcus*-Antigens wurde kürzlich eingeführt. Auf-
16 grund guter Sensitivität und Spezifität sowie einfacher Handhabung spielt der Test in Hoch-
17 endemiegebieten eine wichtige Rolle als Grundlage präemptiver Therapiestrategien [10]. Der
18 Antikörpernachweis ist diagnostisch nicht richtungsweisend.

19 Die kulturelle Anzucht dient zur Bestätigung der Diagnose und ist Voraussetzung für die Re-
20 sistenztestung. Kryptokokken wachsen auf gängigen Nährmedien wie Blut- oder Sabouraud-
21 Agar. Spezialmedien wie der Indikator-Agar nach Staib (*Guizotia-abyssinica*-Kreatinin-Agar
22 [syn. Nigersaat- oder Birdseed-Agar]) helfen, *C. neoformans* bzw. *C. gattii* von anderen He-
23 fen abzugrenzen. Die Pilze sind nach einer Inkubation von i.d.R. 48-72h bei 26 – 37°C auf
24 Sabouraud-Agar als weiße-mukoide Kolonien, auf Staib-Agar im weiteren Verlauf als braune
25 Kolonien nachweisbar. Kommerzielle biochemische Verfahren können nicht immer sicher
26 zwischen Isolaten von *C. neoformans* und *C. gattii* unterscheiden. Molekulargenetische Un-
27 tersuchungen erlauben diese Unterscheidung und die Eingruppierung in die häufigsten Se-

1 quenztypen. Als eine interessante alternative Methode zur Identifizierung von Pilzen der Gat-
2 tung *Cryptococcus* könnte sich MALDI-TOF entwickeln. Hiermit ist die Unterscheidung zwi-
3 schen *C. neoformans* und *C. gattii* sowie die Differenzierung der häufigsten Sequenztypen
4 möglich [6, 12]. Eine Routineempfindlichkeitstestung ist bei kultivierten Primärisolaten von *C.*
5 *neoformans* und *C. gattii* nicht indiziert; sie wird bei Therapieversagen oder Rezidiven, sowie
6 bei Patienten, die eine Langzeit-antimykotische Therapie mit Azolen erhalten haben, sowie
7 bei Nachweis seltener Arten empfohlen.

8 Bis auf weiteres bietet das Konsiliarlaboratorium für Kryptokokkose am RKI als kostenfreien
9 Service an, klinische Isolate der Gattung *Cryptococcus* zu identifizieren, sofern Angaben zur
10 Herkunft der Isolate gemacht werden. In Verbindung mit Erregertypisierungen helfen diese
11 Angaben die Epidemiologie der Kryptokokkose in Deutschland einzuschätzen.

12
13 kurzgefasst:

14 Der mikroskopische Nachweis von *Cryptococcus* aus Liquor gelingt in Abhängigkeit von der
15 Erregerlast etwa bei der Hälfte der Patienten mit Meningoencephalitis. Der Serumantigen-
16 nachweis gelingt zu 100% bei HIV infizierten mit disseminierter, kulturell gesicherter Infekti-
17 on, aber nur bei 84% HIV-negativer.

18
19 **Abb.2** Nachweis von *Cryptococcus neoformans* im Tuschepräparat aus Liquorsediment (RKI
20 08-0571). Die Größe der Hefezellen (hier Mutter und Tochterzelle) und der Kapsel kann
21 deutlich variieren. Der Balken entspricht 20 µm.

22 23 **Therapieoptionen**

24 Eine umfangreiche Darstellung der Therapieoptionen bei Kryptokokkose bei verschiedenen
25 Patientenkollektiven und Organmanifestationen findet sich in einer kürzlich aktualisierten
26 Leitlinie der amerikanischen infektiologischen Gesellschaft (IDSA) [15]. Amphotericinderi-
27 vate, 5-Flucytosin und Azole kommen als Therapeutika in Betracht. Echinocandine sind in

1 vivo nicht wirksam gegen *Cryptococcus* spp. und stellen daher keine Therapieoption dar [13].
 2 Für die neueren Azolantimykotika wie Voriconazol und Posaconazol liegen publizierte Erfah-
 3 rungen von Patienten mit Unverträglichkeit oder Progredienz unter der Standardtherapie vor.
 4 Sie belegen, dass beide Medikamente klinisch erfolgreich eingesetzt werden können, z.B.
 5 wenn unter Fluconazoltherapie Isolate mit eingeschränkter in vitro Empfindlichkeit für Fluco-
 6 nazol kultiviert werden [16, 17].
 7 Die antimykotische Therapie muss aufgrund von Toxizitäten häufig im Verlauf individuell an-
 8 gepasst werden. Adjunktive Maßnahmen können helfen, die Verträglichkeit zu verbessern
 9 (Tab.1). Nichtmedikamentöse Maßnahmen sind ein wichtiger Bestandteil der Therapie. So
 10 werden wiederholte Liquor-Punktionen zur Senkung des intrakraniellen Druckes bei erhöh-
 11 tem Liquor-Eröffnungsdruckes empfohlen. Operative Maßnahmen können indiziert sein falls
 12 sich im Verlauf ein Hydrocephalus entwickelt oder falls größere Kryptokokkome unter an-
 13 timykotischer Therapie nicht rückläufig sind. Die behutsame Reduktion zugrundeliegender
 14 Immunsuppression sollte erwogen werden wenn dies möglich ist. Ihr Nutzen muss gegen die
 15 Möglichkeit der Verstärkung eines Immunrekonstitutionssyndromes (IRIS) abgewogen wer-
 16 den. Bei IRIS kann u.U. der temporäre Einsatz von Immunsuppressiva notwendig werden.
 17 Daher sollte die Betreuung von Patienten mit Kryptokokkose interdisziplinär unter Einbezie-
 18 hung von in der Behandlung der Kryptokokkose erfahrenen Infektiologen erfolgen. Maßgeb-
 19 lich für die Wahl der initialen antimykotischen Therapie ist, ob eine disseminierte Kryptokok-
 20 kose mit Beteiligung des ZNS oder eine extrameningeale, nicht disseminierte, leichte Orga-
 21 ninfektionen vorliegt.
 22

A. ZNS-Infektion		Dauer
Induktionstherapie	Amphotericin B (0,7-1,0 mg/kg)* plus 5-Flucytosin (100 mg/kg)**	≥ 2 Wochen***
Konsolidierungstherapie	Fluconazol 400-800 mg/Tag	8 Wochen

Erhaltungstherapie	Fluconazol 200-400 mg/Tag	12 Monate****
B. Lokalisierte Infektion*****	Fluconazol 200-400 mg/Tag	6-12 Monate

Tab. 1 Antimykotische Therapie der Kryptokokkose nach [15] und [9] modifiziert.

* Prähydratation mit Kochsalzlösung und engmaschige Kontrolle von Serumkalium und Nierenfunktion empfohlen. Bei Nierenfunktionseinschränkung, Unverträglichkeit oder Koapplikation anderer nephrotoxischer Medikamente liposomales Amphotericin B (3-4 mg/kg) oder ABLC (5 mg/kg).

** Dosisangabe für orale Therapie, bei iv. Gabe können 75 mg/kg ausreichend sein. Spiegelkontrollen beginnend nach 3-5 Tagen: Ziel 30-80 µg/ml 2h nach Gabe dringend empfehlenswert. Bei Unverträglichkeit alternativ Fluconazol 400-800mg/Tag oder längere Gabe von Amphotericinderivaten.

*** längere Induktionstherapie (4-6 Wochen) bei persistierend positiven Kulturen nach 2 Wochen Therapie, bei Infektionen durch *C. gattii* oder suboptimalem klinischen Ansprechen erwägen.

**** bei HIV-Infektion bis CD4 > 100/µl und supprimierter HIV RNA PCR für mehr als 3 Monate.

***** bei Immunsupprimierten nach Ausschluss disseminierter Infektion (Antigen und Kultur aus Blut und Liquor). Bei schwerer Pneumonie Therapie wie ZNS-Infektion.

Disseminierte, zentralnervöse Kryptokokkose

Die antimykotische Therapie kann in eine Induktions-, eine Konsolidierungs- und eine Erhaltungphase unterteilt werden. Therapieoptionen sowie Dosierungen und Therapiedauer sind in **Tab.1** zusammengefasst.

Ziel der Induktionsphase ist die rasche Abtötung der Kryptokokken durch eine Kombinationstherapie aus Amphotericinderivaten und 5-Flucytosin für zwei oder mehr Wochen [2, 25].

Während dieser Induktionsphase sind engmaschige Kontrollen des Blutbildes wegen der Hämatotoxizität des 5-Flucytosin zwingend, Spiegel von 5-Flucytosin sollten nach 3-5 Tagen bestimmt werden (Tab.1). Die in den amerikanischen Leitlinien genannte Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht bezieht sich auf die in Deutschland unübliche orale Therapie. Experten empfehlen hier eine geringere Dosierung um 75 mg/kg. Bei Hämatotoxizität kann 5-

1 Flucytosin durch Fluconazol (10-12 mg/kg oder 800 mg) ersetzt werden oder die Dauer der
2 Induktionstherapie mit Amphotericinderivaten sollte auf 4-6 Wochen verlängert werden. Bei
3 Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz, weiteren nephrotoxischen Medikamenten
4 oder zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion unter konventionellem Amphotericin B
5 werden die weniger nephrotoxischen Amphotericin-B-Formulierungen angewendet [9].
6 Mit der gleichzeitigen Gabe von Amphotericin B, 5-Flucytosin und Fluconazol wurden in
7 Deutschland gute Erfahrungen mit schneller Sterilisierung des Liquors und gutem klinischen
8 Ansprechen bei Patienten mit AIDS assoziierter Kryptokokkose gemacht. Eine Überlegenheit
9 gegenüber der Zweierkombination ist jedoch nicht belegt.
10 Bei Therapiebeginn sollte der Liquor-Eröffnungsdruck kontrolliert werden, wenn keine Kont-
11 raindikationen für eine Liquorpunktion bestehen. Bei erhöhtem Liquoreröffnungsdruck von >
12 25 cm H₂O und damit vereinbaren Symptomen (Kopfschmerz, Erbrechen, Stauungspapille
13 oder Bewusstseinsstörungen) werden wiederholte Punktionen zur Drucksenkung empfohlen
14 [15]. Eine Verlängerung der Induktionstherapiedauer sollte bei persistierendem kulturellen
15 Nachweis von Kryptokokken im Liquor nach 14 Tagen, bei Nachweis von Kryptokokkomen
16 oder unzureichendem klinischen Ansprechen erwogen werden.
17 Das Konzept der Konsolidierungstherapie wurde vor allem bei HIV-Infizierten untersucht. Sie
18 wird mit Fluconazol für ein Jahr durchgeführt [18]. Bei reduzierter Empfindlichkeit gegen Flu-
19 conazol können hier ggf. Voriconazol oder Posaconazol eingesetzt werden. Der Beginn einer
20 antiretroviralen Therapie wird 2-10 Wochen nach Beginn der antimykotischen Therapie emp-
21 fohlen.
22 Im Verlauf der antimykotischen Therapie kann bei HIV-Infizierten aber auch Transplantat-
23 Empfängern ein sog. IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) auftreten [7]. Da-
24 runter versteht man eine Verschlechterung von Symptomen wie Fieber und Kopfschmerzen
25 und Zunahme von Organbefunden (Lymphadenopathie, Verschlechterung Transplantatfunk-
26 tion) [23]. Andere Ursachen müssen zur Diagnosestellung ausgeschlossen werden. Die
27 Kenntnis dieses Krankheitsbildes ist insbesondere bei der HIV-Therapie wichtig und sollte

1 nicht zu einem Therapieabbruch führen. Dieses Phänomen beruht auf einer Verbesserung
2 der zellulären Immunität durch Beeinflussung der Grunderkrankung z.B. durch antiretrovirale
3 Therapie oder Senkung der Immunsuppression bei Transplantationspatienten [21]. Das IRIS
4 tritt bei bis zu 33% der Patienten mit HIV-Infektion, Tuberkulose, Kryptokokkenmeningitis
5 oder CMV-Retinitis auf [20]. Die Therapie bei IRIS ist nicht standardisiert. Leichte Symptome
6 können spontan im Verlauf von Wochen reversibel sein. Bei ausgeprägter Inflammation z.B.
7 mit Zeichen von Hirndruck können Corticosteroide indiziert sein.

8

9 kurzgefasst:

10 Eine ZNS-Kryptokokkose wird initial mit Amphotericinderivaten und 5-Flucytosin für mindes-
11 tens zwei Wochen behandelt. Engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion, des Blutbildes,
12 des Serumkalium sind notwendig. Spiegelbestimmungen von 5-Flucytosin sollten ab Tag 3-5
13 durchgeführt werden.

14

15 *Nichtmeningeale Kryptokokkose*

16 Bei den lokalisierten nichtmeningealen Kryptokokkosen handelt es sich um primäre Hautin-
17 fektionen nach traumatischer Inokulation oder pulmonale Manifestationen, aber auch andere
18 Organmanifestationen sind möglich (siehe Kasuistik B).

19

20 **Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer
21 Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma,
22 die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

23

24 **Literatur**

25 1. *Bratton EW, El Hussein N, Chastain CA et al.* Comparison and temporal trends of
26 three groups with cryptococcosis: HIV-infected, solid organ transplant, and HIV-
27 negative/non-transplant. PLoS One 2012; 7: e43582

- 1 2. *Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W et al.* Combination antifungal therapies for
2 HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1764-1767
- 3 3. *Byrnes EJ, 3rd, Bartlett KH, Perfect JR et al.* *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal
4 pathogen infecting humans and animals. *Microbes Infect* 2011; 13: 895-907
- 5 4. *Currie BP, Freundlich LF, Soto MA et al.* False-negative cerebrospinal fluid
6 cryptococcal latex agglutination tests for patients with culture-positive cryptococcal
7 meningitis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2519-2522
- 8 5. *Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O et al.* Determinants of disease
9 presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoAD study. *PLoS Med* 2007; 4:
10 e21
- 11 6. *Firacative C, Trilles L, Meyer W.* MALDI-TOF MS enables the rapid identification of
12 the major molecular types within the *Cryptococcus neoformans/C. gattii* species complex.
13 *PLoS One* 2012; 7: e37566
- 14 7. *French MA, Price P, Stone SF.* Immune restoration disease after antiretroviral
15 therapy. *AIDS* 2004; 18: 1615-1627
- 16 8. *Hagen F, Colom MF, Swinne D et al.* Autochthonous and Dormant *Cryptococcus*
17 *gattii* Infections in Europe. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1618-1624
- 18 9. *Jarvis JN, Bicanic T, Harrison TS.* Management of cryptococcal Meningoencephalitis
19 in both developed and developing countries, in Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung et al.
20 *Cryptococcus: From human pathogen to model yeast.* ASM 2011:
- 21 10. *Jarvis JN, Percival A, Bauman S et al.* Evaluation of a novel point-of-care
22 cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated
23 cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1019-1023
- 24 11. *Litvintseva AP, Carbone I, Rossouw J et al.* Evidence that the human pathogenic
25 fungus *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* may have evolved in Africa. *PLoS One* 2011; 6:
26 e19688
- 27 12. *McTaggart LR, Lei E, Richardson SE et al.* Rapid identification of *Cryptococcus*
28 *neoformans* and *Cryptococcus gattii* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of
29 flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3050-3053
- 30 13. *Messer SA, Moet GJ, Kirby JT et al.* Activity of contemporary antifungal agents,
31 including the novel echinocandin anidulafungin, tested against *Candida* spp., *Cryptococcus*
32 spp., and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program
33 (2006 to 2007). *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1942-1946
- 34 14. *Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ et al.* Estimation of the current global burden
35 of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009; 23: 525-530
- 36 15. *Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F et al.* Clinical practice guidelines for the
37 management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of
38 america. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 291-322
- 39 16. *Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ et al.* Voriconazole treatment for less-common,
40 emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1122-1131
- 41 17. *Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR et al.* Activity of posaconazole in the treatment
42 of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 745-755
- 43 18. *Powderly WG, Saag MS, Cloud GA et al.* A controlled trial of fluconazole or
44 amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired
45 immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study
46 Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 793-798
- 47 19. Robert-Koch-Institut. Epidemiologie der Kryptokokkose in Deutschland von 2004 bis
48 2010. *Epid Bull* 2012. p. 275.
- 49 20. *Schulze K, Schmiedel S, van Lunzen J.* [Immune reconstitution inflammatory
50 syndrome in cryptococcal meningitis: a rare phenomenon?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;
51 137: 834-837
- 52 21. *Singh N, Lortholary O, Alexander BD et al.* An immune reconstitution syndrome-like
53 illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin*
54 *Infect Dis* 2005; 40: 1756-1761

- 1 22. Sun HY, Alexander BD, Lortholary O et al. Unrecognized pretransplant and donor-
2 derived cryptococcal disease in organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2010; 51: 1062-
3 1069
- 4 23. Sungkanuparph S, Filler SG, Chetchotisakd P et al. Cryptococcal immune
5 reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with
6 cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. Clin Infect Dis 2009; 49: 931-934
- 7 24. Tintelnot K, Adler S, Bergmann F et al. Case reports. Disseminated cryptococcoses
8 without cryptococcal antigen detection. Mycoses 2000; 43: 203-207
- 9 25. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA et al. Treatment of cryptococcal meningitis
10 associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and
11 Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med
12 1997; 337: 15-21