

# mykosen

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



1/1970

1. Januar

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenkrankheiten (Komm. Direktor: Prof. Dr. WAGEMANN) und dem Institut für Mediz. Mikrobiologie (Direktor: Prof. Dr. LINZENMEIER) des Klinikum Essen der Ruhruniversität

## Der Einfluß von Amphotericin B auf den Candida-Befall der Mundhöhle und des Darmes bei Tetracyclin-Therapie

H. CHÜDEN, ELSA HARALAMBIE und G. LINZENMEIER

Sproßpilze, vor allem der Candida-Gruppe, werden recht regelmäßig in der Mundhöhle und im Darm gefunden. Als fakultativ pathogene Keime können sie bedeutsam werden, wenn das ökologische Gleichgewicht zwischen Bakterien und Pilzen gestört ist, z. B. bei reduzierter Abwehrlage oder nach antibakterieller Chemotherapie (11). Eine solche Störung kann dadurch vermieden werden, daß Antibiotika mit einem fungistatischen Mittel kombiniert werden (12). Obwohl eine Soormykose unter oder nach Antibiotikagaben in der Allgemeinpraxis nicht sehr häufig beobachtet wird, sieht man diese in der Klinik keineswegs so selten, vor allem bei Patienten mit chronischen Leiden, vielfach solchen, denen wegen einer Langzeitbehandlung mit Corticosteroiden, immun-suppressiven Substanzen oder Cytostatica Antibiotika gegeben werden müssen (11).

Über den Mechanismus der Schädigung durch Sproßpilze gehen die Ansichten auseinander; GEDEK (6) weist auf Pilztoxine hin. Bei einer massiven oralen Pilzinfektion, wie sie kürzlich in einem Selbstversuch mit vielen Gramm Pilzmasse beschrieben worden ist (10), schien die Intoxikation ebenso wichtig zu sein, wie die Aufnahme von Sproßpilzzellen durch die Darmwand im Sinne der enteralen Persorption nach VOLKHEIMER. KÖRTE ebenso wie BÜTTNER (2) bezweifeln die Rolle einer möglichen intestinalen Persorption mit nachfolgender Streuung.

Da Amphotericin B bei oraler Applikation im wesentlichen lokal auf die Darmflora wirken kann, ist eine Pilzreduktion im Darm wohl, in der Mundhöhle kaum zu erwarten. Ob aber die Reduktion der Pilzbesiedlung im Darm die Möglichkeit einer Persorption verhindert und damit auch indirekt die Pilzbesiedlung der Mundhöhle vermindert, soll im folgenden geprüft werden.

### Eigene Untersuchungen

Es wurden 60 Patienten vom 1. bis 7. Lebensjahrzehnt (37 männlichen und 23 weiblichen Geschlechts), die mit Tetracyclin behandelt werden sollten, für diese Untersuchungen herangezogen. Es handelte sich vorwiegend um Patienten mit akut entzündlichen oder tumorösen Prozessen im Bereiche des Halses, der Nase und der Ohren, aber auch um solche, bei denen eine Chemoprophylaxe vor plastischen Operationen indiziert war (Tab. 1). Zwei Tabletten Mysteclin (250 mg Tetracyclin und 50 mg Amphotericin B) wurden zweimal täglich eine Stunde nach dem Essen verabreicht. Sieben Patienten waren bereits mit Penicillin oder Tetracyclin vorbehandelt. Die Mysteclin-Behandlung wurde meist 10 Tage lang, in einigen Fällen bis zu 23 Tage lang, durchgeführt. Bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12 Tagen wurden dann 12 g Tetracyclin und 600 mg Amphotericin B insgesamt verabreicht.

Die Untersuchung auf Sproßpilze der Candida-Gruppe wurde aus Rachenspülwasser und Stuhlproben vorgenommen.

Zur Gewinnung von Rachenspülwasser wurden 10 ml Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung (8) steril in 50 ccm Kölbchen zur Verfügung gestellt. Fallende Verdünnungen des Rachenspülwassers

**Tab. 1: Anzahl der behandelten Patienten und Diagnose**

Krankheiten	Anzahl der Fälle
Nasennebenhöhlenaffektion	22
Kehlkopftumor	10
Parotistumor	4
Tympanoplastik	9
Nasenseptumkorrektur	4
Plastische Operation	3
Zungentumor	3
Halstumor	2
Ohrabsceß	1
Oesophagusdivertikel	2
	60

wurden unverzüglich nach Gewinnung auf einem Selektivnährboden für Pilze aufgebracht. Nach 48stündiger Bebrütung bei 37° C wurden die Sproßkolonien ausgezählt.

Von den Stuhlproben wurde jeweils 1 g abgewogen, in einen Kolben mit 100 ml Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung gebracht und unter Zusatz von Glasperlen in einem Magnetrührer 10 Minuten lang homogenisiert. Je 0,1 ml von Verdünnungen zwischen 10<sup>-3</sup> bis 10<sup>-6</sup> wurden auf dem gleichen Spezialmedium aufgebracht und nach Bebrütung — wie oben — ausgezählt. Von einer genaueren Differenzierung der Candida-Kolonien wurde bewußt Abstand genommen, da in der vorliegenden Arbeit lediglich allgemein geprüft werden sollte, inwieweit Amphotericin B einen Einfluß in oben skizzierten Sinne zeigt.

Selektiv-Nährböden für Hefe und Pilze nach HAENEL und MÜLLER-BEUTHOW.

Pepton	1 %	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,2 %
Fleischextrakt	0,3 %	NaCl	0,3 %
Hefeextrakt	0,4 %	Tween 80	0,1 %
Dextrose	0,6 %	Agar	2 %

Der Nährboden wird mit 10 % Salzsäure auf pH 3,5 bis 4 eingestellt. Er ist sehr weich und eignet sich nur für das Aufbringen des Materials im Tropfverfahren.

## Ergebnisse

Aus äußeren Gründen konnten nur bei 48 Personen vor und nach 10tägiger Behandlung die mykologischen Untersuchungen voll durchgeführt und ausgewertet werden.

Vor Mystecilin-Therapie waren in 62 % der Stuhlproben und 56 % der Rachenabstriche mehr oder minder zahlreich Sproßpilze nachzuweisen (**Abb. 1 und 2**). Nach der kombinierten antibiotischen und antimykotischen Therapie nahmen die Pilzbefunde aus dem Rachenspülwasser zu, so daß 72 % dieser Proben positiv wurden, dagegen nahmen die Pilzbefunde im Stuhl ab; nur 37 % der Proben wiesen noch Pilze auf (**Tab. 2**). Die Analyse der Rachenflora in **Abb. 1** zeigt die Relation zwischen dem auf der Ordinate festgehaltenen Candida-Befund vor Einsetzen der Therapie zu dem auf der Abszisse eingetragenen Befund nach der Therapie. Es ist entweder eine ausgesprochene Zunahme der bereits vorhandenen Pilzflora oder überhaupt erst deren Auftreten nach Therapie zu bemerken, erkenntlich an der Häufung der Befunde unterhalb der Diagonalen. Auf der **Abb. 2** ist das umgekehrte Verhalten der Stuhlflora zu erkennen: Die zu Beginn oft recht reichlichen Candida-Befunde mit 10<sup>4</sup> bis 10<sup>6</sup> Keimen verschwinden nach Therapie oder werden quan-

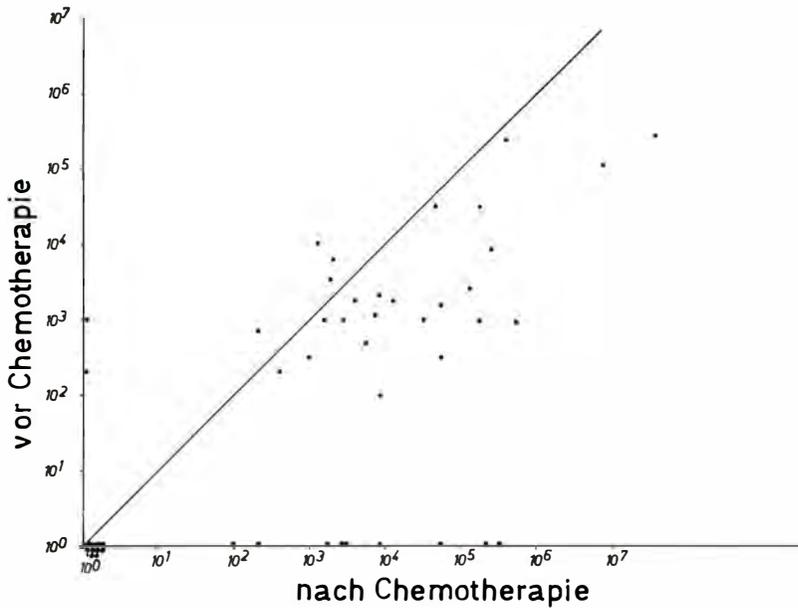


Abb. 1: Beziehung zwischen der Keimzahl an Sproßpilzen im Rachen vor und nach Gabe von Amphotericin B

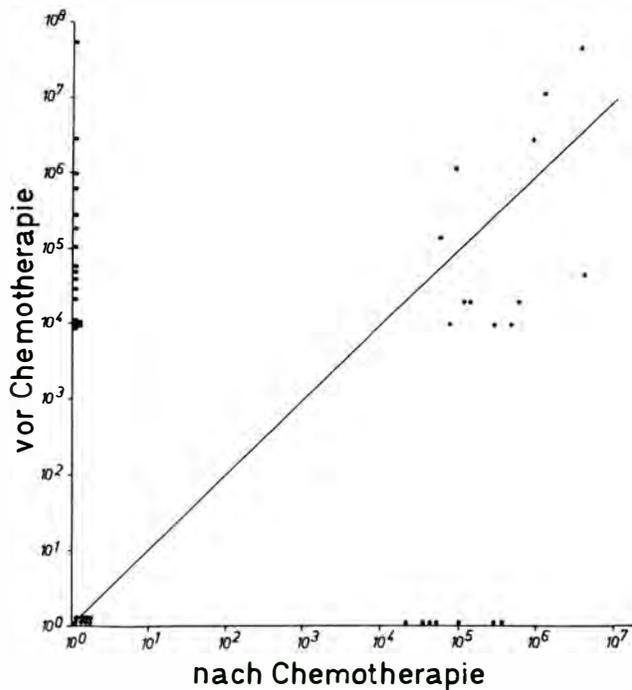


Abb. 2: Beziehung zwischen der Keimzahl an Sproßpilzen im Stuhl vor und nach Gabe von Amphotericin B

titativ geringer, so daß die Mehrzahl der Befundpunkte oberhalb der Diagonalen eingetragen ist. Nur in ganz wenigen Fällen treten Pilze überhaupt erst nach der Therapie auf.

**Tab. 2: Verhältnis der Pilzbefunde vor und nach 10 Tagen Amphotericingabe in Rachen und Stuhl bei 48 Patienten**

	Zunahme	Abnahme/Verschwinden
Rachen	32	6
Stuhl	14	22

$P < 0,001$  ( $\chi^2 = 16,14$ )

### Diskussion

Auffallend ist der hohe Prozentsatz von Pilzbefunden vor Einsetzen der Mysteclin-Therapie. Dies dürfte nicht nur mit der antibiotischen Vorbehandlung einiger Patienten, sondern auch mit der Anwendung des Spezialnährbodens zusammenhängen, der sich uns bei Stuhluntersuchungen von Patienten mit Leukämie im Life-island auf Sproßpilze als günstig erwiesen hatte (15). Andererseits dürfte der Pilzbefund bei hospitalisierten Patienten unter besonderen Aspekten zu betrachten sein (2); an Stühlen von 50 gesunden Personen konnten mit diesem Spezialnährboden derart hohe Keimzahlen nur ausnahmsweise beobachtet werden. Des weiteren sind bei Patienten über 50 Jahren größere Pilzzahlen als bei jüngeren bekannt (Tab. 3), was sich auch hier statistisch sichern ließ, überdies in gleicher Weise für die Pilzbefunde im Stuhl wie im Rachen.

**Tab. 3: Candidabefunde im Rachen und Stuhl vor der Therapie — abhängig vom Alter — bei 47 Patienten**

	Rachen		Stuhl	
	+	—	+	—
Patienten unter 50 J.	13	17	13	17
Patienten über 50 J.	13	4	15	2

$P < 0,05$  ( $\chi^2 = 4,844$ ) Rachen

$P < 0,001$  ( $\chi^2 = 19,11$ ) Stuhl

Das vermehrte Auftreten von Candida-Infektionen nach Antibiotika-Therapie ist vielfältig beschrieben worden, so von CROSS (4) und GARRAHAN (5) im Bereich der Mundhöhle oder anderer Organe von KEYE (9). MCVAY (11) fand nach 7tägiger Antibiotika-Therapie Sproßpilze in 63% aller Stuhlproben, SHARP (13) schon am 5. Tage nach einer derartigen Behandlung, insbesondere aber nach Tetracyclin-Therapie (14); die gleichzeitige Gabe von Amphotericin B führte zu einer Reduktion der Pilze.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß es zwar mit Hilfe eines oralen Antimykotikums ähnlich wie in früheren Arbeiten mit Nystatin (1, 11) gelingt, die Pilzbesiedlung des Darmes zu verringern oder sogar voll zu unterdrücken, es aber natürlich unmöglich ist, die Pilzbefunde im Rachen zu beeinflussen. Das war von vornherein nicht anders zu erwarten, da die eine Komponente des Mysteclins nur im Darm auf Pilze wirksam ist. Die

Ausschaltung der bakteriellen Standortflora im Rachen oder auch nur ihre Störung bereitet, wie bei jeder Tetracyclin-Therapie, den vorhandenen Sproßpilzen die Möglichkeit zu freier Entfaltung. Die experimentellen Ergebnisse bestätigen die Erwartungen; bei 17 Patienten mit vollkommener Unterdrückung der Pilzflora im Stuhl, waren die Pilze im Rachen keineswegs verschwunden, sondern hatten vielmehr zugenommen.

Gaben eines Mykostatikums wie Amphotericin B in Zusammenhang mit einer Antibiotika-Therapie haben daher nur eine Bedeutung zur Verhütung einer Soormykose im Darm, nicht aber zur Verhinderung eines Mundsoors. In der Klinik wird man bei älteren Patienten, die zu einer Candida-Besiedlung neigen und bei solchen, deren Abwehrlage schlecht ist, von der Unterdrückung der Pilzbesiedlung im Darmlumen gerne Gebrauch machen. Jeder unter irgendeiner Antibiotika-Therapie stehende Patient ist in gewissem Sinne ein „Selektiv-Medium“ für Keime, die gegen das betreffende Antibiotikum resistent sind. Das trifft für Sproßpilze bei antibakterieller Chemotherapie in der Regel zu.

### Zusammenfassung

Quantitative Bestimmungen der Keimzahl an Sproßpilzen der Candida-Gruppe im Stuhl zeigen, daß unter Tetracyclin-Therapie bei Zugabe von Amphotericin B die Pilzflora des Darmes stark reduziert wird oder vollkommen verschwindet. Ein Einfluß auf die Pilzbesiedlung im Rachenraum war — wie erwartet — nicht festzustellen, auch nicht bei solchen Patienten, deren Stuhlflora frei von Sproßpilzen wurde.

### Literatur

1. BJURWILL, B. und FRISK, A.: Gastrointestinale Störungen und Vorkommen von Hefen bei oraler Tetracyclin-Nystatin-Therapie. Nord. Med. 80, 1695—1698 (1968).
2. BÜTTNER, D. W. und MATTHIESSEN, BENEDICTA: Gelangen lebende Hefezellen bei Gesunden regelmäßig aus dem Darmlumen in die Blutbahn? Mykosen 12 (6) : 387—390 (1969).
3. CLAYTON, M. a. NOBLE, W. C.: Observations on the epidemiology of *Candida albicans*. J. clin. Path. 19, 76—78 (1966).
4. CROSS, W. G.: Oral reactions to penicillin. Brit. med. J. 1, 171 (1949).
5. GARRAHAN, J. P. et al.: Acción de los antibióticos y quimoterápicos sobre la incidencia del género *Candida* en el tracto gastrointestinal. Efectos de la nistatina. Rev. Asoc. med. argent. 71, 27 (1957).
6. GEDEK, B.: Bakteriologische Faecesanalysen bei mit Milchaustauschern ernährten Kälbern. Zbl. f. Bakt. I Orig. 209, 244—261 (1969).
7. HAENEL, H. u. MÜLLER-BEUTHOW, W.: Untersuchungen an deutschen und bulgarischen jungen Männern über die intestinalen Eubiose. Zbl. f. Bakt. I Orig. 188, 70—80 (1963).
8. HENNEBERG, G. u. KÖHLER, H.: Praktikum der Virusdiagnostik, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1961.
9. KEYE, J. D. u. MAGEE, W. E.: Fungal diseases in a general hospital. A study of 88 patients. Am. J. clin. Path. 26, 1235 (1956).
10. KRAUSE, W., MATHEIS, H. und WULF, K.: Exp. Fungämie und Fungurie durch orale Verabreichung großer Mengen von *Candida albicans* beim gesunden Menschen. (Selbstversuch). Arzneimittel-Forsch. 19, 85—91 (1969).
11. McVAY, I. V. Jr. u. SPRUNT, D. H.: A study of moniliasis in Aureomycin therapy. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 78, 759 (1951).
12. SEELIG, M. S.: Über die Bedeutung der Antibiotika bei der Entstehung von *Candida*-Infektionen. Am. J. of Med. 40, 887—917 (1966).
13. SHARP, J. L.: The growth of *Candida albicans* during antibiotic therapy. Lancet 1, 390 (1954).
14. STOUGH, A. R. et al.: Amphothericin B, a new antifungal agent for the prophylaxis of antibiotic-induced Moniliasis. A.M. & C.T. Vol. 6, 11, 653 (1959).
15. WENDT, F. und LINZENMEIER, G.: im Druck.

Anschrift der Verf.: Prof. Dr. G. LINZENMEIER und Dr. E. HARALAMBIE: Institut f. Med. Mikrobiologie, Dr. H. CHÜDEN, HNO-Klinik, 43 Essen, Hufelandstraße 55