

Pentamidin-Behandlung der kongenitalen generalisierten Candidiasis

Von

G. TÓTH, G. MIKLÓS, A. KERÉKES, J. KATONA und D. SZARVAS

Städtisches Krankenhaus, Kecskemét, Ungarn

Eingegangen am 23. Januar 1977

Es wird über die Pentamidin-Behandlung von 7 an kongenitaler generalisierter Candidiasis und von 1 an Candida-Sepsis leidenden Neugeborenen berichtet. Das Mittel wurde sechs Tage lang in Dosen von 4 mg/Tag i. m. verabreicht. Mit dieser Therapie konnte eine rasche Heilung der auf Lokalbehandlung nicht reagierenden Hauterscheinungen erzielt werden. Nach 7-Stägiger stationärer Behandlung wurden die Patienten in geheiltem Zustand entlassen.

Die durch *Candida albicans* verursachte und sich beim Neugeborenen generalisiert manifestierende Krankheit ist keine Seltenheit. Die durch die Krankheit im allgemein betroffene Mundschleimhaut und Glutealgegend reagieren auf die Lokalbehandlung gut [1, 18]. Diese Form der Candidiasis entsteht als Folge einer intra- oder postpartalen Schädigung [5, 6, 11, 25, 38].

Die Häufigkeit der vaginalen Candidiasis schwankt zwischen 20–50% [19, 23, 26]. Der Aszension zufolge kann es, meistens nach frühem Blausprung, zu einer intrauterinen Infektion kommen [2, 4, 5, 7, 20, 23]. Bei den auf diese Weise infizierten Neugeborenen erscheinen generalisierte Symptome innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt. Mit der kongenitalen Hautcandidiasis befaßt sich nur eine geringe Zahl der Mitteilungen [7, 9, 17, 18, 21, 24, 27, 28]. Die Krankheit tritt charakteristischerweise generalisiert auf und verbreitet sich auf die Flexuren, auf den Rumpf, den Kopf und auch auf die Extremi-

täten. Die Hautausschläge erscheinen in Form makulo-papulöser, stecknadelkopf- bis halblinsengroßer Blasen und Pusteln, die ein entzündlicher Hof umringt. Sobald die Blasen platzen, kann Exfoliation beobachtet werden. Der Nachweis des Erregers aus dem Vesikelinhalt bietet eine wesentliche Hilfe zur Feststellung der Diagnose.

Obwohl der antifungale Effekt von Pentamidin wohlbekannt ist, wird von einigen Autoren die per os bzw. lokale Anwendung von Nystatin und bei Candida-Sepsis die Verabreichung von Amphotericin B, Clotrimazol und Flucytosin empfohlen [8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 39]. Unsere mit Pentamidin gewonnenen vorteilhaften Erfahrungen veranlaßten uns zur Erläuterung unserer Beobachtungen.

MATERIAL UND METHODIK

An unserer Neugeborenen-Abteilung wurden zwischen 3.10.1974 und 31.10.1976 insgesamt 5250 Neugeborene behandelt.

In 7 dieser Fälle konnte generalisierte Candidiasis registriert werden und in einem weiteren Fall meldeten sich die klinischen Symptome 2 Wochen nach der Geburt.

In Fällen mit charakteristischen Symptomen gelang es uns, die Hyphenfaden mit Gram-Weigertscher Färbung in den Vesikeln ausnahmslos nachzuweisen. Zu Beginn kam eine lokale Behandlung zur Anwendung, wenn aber die Krankheit progredierte, wurde Pentamidin sechs Tage hindurch in Tagesdosen von 4 mg/kg i. m. verabreicht.

Im Interesse der Feststellung der wirksamen Dosis wurden in vitro Untersuchungen vorgenommen: Pentamidin wurde in verschiedenen Konzentrationen (1, 10, 50, 100, 150, 200, 250 und 500 $\mu\text{g/ml}$ und 1, 2, 4 mg/ml) dem Sabouraud-Nährboden beigemischt und der Nährboden mit *Candida albicans* infiziert. Die Kulturen wurden 24 Stunden lang bei 37 °C inkubiert und dann weitere 48 Stunden lang bei Zimmertemperatur gehalten, das Ablesen erfolgte nach 72 Stunden. Die Untersuchungen führten zur Feststellung, daß Pentamidin eine von der Konzentration abhängige, wachstumshemmende Wirkung entfaltet, die bei 100 $\mu\text{g/ml}$ erkennbar aber noch nicht ausgeprägt ist, während bei einer Konzentration von 2 mg/ml die Vermehrung der Pilze praktisch aufhört.

FALLDARSTELLUNGEN

Fall Nr. 1. N. L. Der Knabe kam aus einer durch Blasensprung bedingte Frühgeburt zur Welt. Die Mutter litt an Scor-Vaginitis. Plazenta und Nabelschnur zeigten keine makroskopischen Veränderungen. 10 Stunden nach der Geburt erschienen vorne und hinten am Rumpf und an den Händen stecknadelkopf- bis linsengroße Flecke und Blasen. Die Blasen konnten nur schwer aufgerissen

werden. Bepinselung mit Resorcinsalicylat blieb erfolglos, der Prozeß zeigte eher eine Progression. Aus dem Blaseinhalt wurde *Candida albicans* gezüchtet, die Pilzfäden konnten deutlich beobachtet werden (Abb. 1). Hiernach wurde Pentamidin in Tagesdosen von 4 mg/kg i. m. verabreicht. Vom 2. Behandlungstag an meldeten sich keine neuen Eruptionen und am 5. Tag zeigte die Haut nurmehr eine kleingradige Exfoliation. Am 7. Lebenstag wurde der Säugling entlassen. Die übrigen sechs Fälle zeigten einen ähnlichen Krankheitsverlauf.

Fall Nr. 2. Zs. V. Der neugeborene Knabe wurde im Alter von 2 Wochen wegen disseminierter Hautveränderungen, mit der Diagnose bullöse, generalisierte Urtikarie in unsere Abteilung eingewiesen (Abb. 2); bei der Aufnahme konnte auch mäßiger Soor oris beobachtet werden. Hämokultur auf flüssigem Sabouraud-Agar: *Candida albicans*; im Blaseinhalt Pilzfäden (Abb. 3); Züchtung des Blaseninhalts; *Candida albicans*. Da die Krankheit nach 2tägiger lokaler Behandlung mit Boraxglyzerin, und Resorcinsalicylat eher progredierte, gingen wir auf 4 mg/kg/Tag Pentamidin über. Der Zustand des an Candida sepsis leidenden Neugeborenen war am 6. Tag fast normalisiert; nach 8tägiger stationärer Behandlung wurde das Kind in geheiltem Zustand entlassen.

BESPRECHUNG

Pentamidin ist ein allgemein anerkanntes Mittel bei der Behandlung der interstitiellen, plasmazelligen



ABB. 1. *Candida albicans* im aus dem Blaseninhalt verfertigten Ausstrich. Gram-Weigert-Färbung, Ölimmersion, Vergr.: $16 \times 100/1,25$

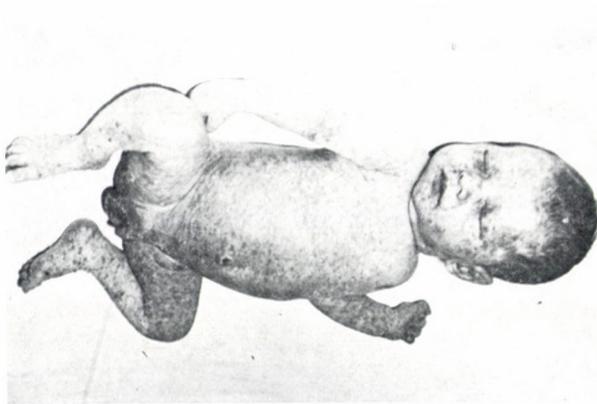


ABB. 2. Zs. V. zweiwöchiger Säugling bei der Aufnahme

Pneumonie [3, 16, 34], bei kongenitaler, generalisierter Candidiasis bzw. Candida-Sepsis fand es jedoch keine Anwendung. Die sich mit der Behandlung dieser Krankheiten befassenden neuesten Mitteilungen empfehlen die Verabreichung von Amphotericin-B, Clotrimazol und Flucytosin [8, 9, 10, 11, 13, 14, 18, 22, 26, 27, 32, 33, 35]. Die Anwendung dieser Mittel ist aber wegen ihrer unerwünschten Nebenwirkungen riskant. Die Nebenwirkungen

von Pentamidin melden sich seltener, sie sind größtenteils reversibel und weniger schwer [12, 36, 37]. Unsere in vitro Untersuchungen ergaben den Beobachtungen von IVÁDY und FRIEDRICH [15] und STENDERUP und Mitarb. [30, 31] nahestehende Ergebnisse. Einerseits diese, andererseits die befriedigende, rapide Wirkung, ohne Nebenwirkungen, die wir im Laufe der Behandlung unserer Fälle beobachteten sprechen dafür, daß Penta-

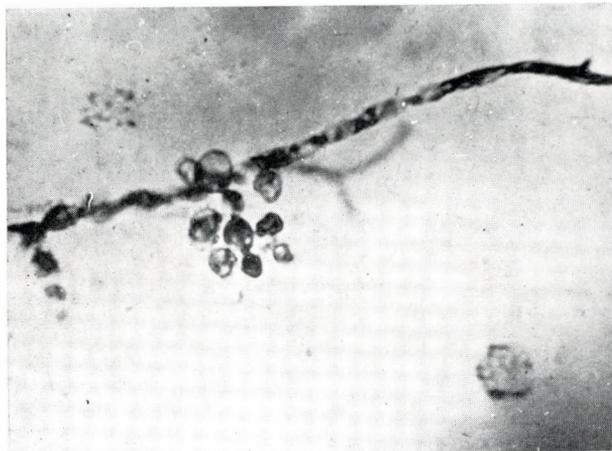


ABB. 3. *Candida albicans* im aus dem Blaseninhalt verfertigten Ausstrich. Gram-Weigert-Färbung, Ölimmersion, Vergr.: $16 \times 100/1,25$

midin in der Therapie der kongenitalen generalisierten Candidiasis und der Candida-Sepsis eine erfolgreiche Anwendung finden kann.

LITERATUR

1. ANDERSON, N. A., SEGE, D. N., SPANDLING, E. H.: Oral moniliasis in newborn infants. *Amer. J. Dis. Child.* **67**, 450 (1944).
2. BLANC, W. A.: Amniotic infection syndrome. *Clin. Obstet. Gynec.* **2**, 705 (1959).
3. BLATTNER, R. J.: Pneumocystis carinii infection: Treatment with pentamidine isothionate. *J. Pediat.* **67**, 332 (1965).
4. BENIRSCHKE, K.: Routes and types of infection in the fetus and the newborn. *Amer. J. Dis. Child.* **99**, 714 (1960).
5. BORDERON, J. C., GULLON, M., SOUTOUL, J. H., LANGIER, J., DROUHET, E.: Fréquence de la contamination mère-enfant par *Candida albicans* lors de l'accouchement. *Arch. franç. Pédiat.* **33**, 477 (1976).
6. BRET, J., COUP, C.: Vaginites et infection néonatale. *Presse méd.* **66**, 937 (1958).
7. DVORAK, A. M., GAVALLÉR, B.: Congenital systemic candidiasis. *New Engl. J. Med.* **274**, 540 (1966).
8. FOSS, R. J., PERKINS, R. L.: 5-fluorocytosine in the treatment of cryptococcal and *Candida* mycoses. *Ann. intern. Med.* **74**, 535 (1971).
9. FEINGOLD, G.: Congenital cutaneous candidiasis. *Amer. J. Dis. Child.* **130**, 292 (1976).
10. HILL, H. R., MITCHELL, T. G., MATSEN, J. M., QUIE, P. G.: Recovery from disseminated candidiasis in a premature neonate. *Pediatrics* **53**, 748 (1974).
11. HOLTORFF, J., BLASCHKE-HELLMESSEN, R., BOTTGER, D.: Mykologische Untersuchungen zur Frage der Gefährdung des Neugeborenen durch die Hefepilzflora der Mutter. *Zbl. Gynäk.* **82**, 137 (1970).
12. HUGHES, W. T., PRICE, R. A., KIM, H. K., COBURN, T. P., GRIGSBY, D., FELDMAN, S.: Pneumocystis carinii pneumonia in children with malignancies. *J. Pediat.* **82**, 404 (1973).
13. IANNINI, P. B., EVERETT, E. D., PAPPAS, G., LAFORCE, M.: *Candida precipitin* as a diagnostic aid in candida endocarditis. *J. Amer. med. Ass.* **236**, 2518 (1976).
14. ISAACSON, M., NOAH, Z., FABER, J., HERISHANO, Y., GOTTFRIED, L.: Use of 5-fluorocytosine in systematic candidiasis in infancy. *Arch. Dis. Childh.* **17**, 871 (1969).
15. IVÁDY, GY., FRIEDRICH, E.: Vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit von Pentamidin, Solustibosan und Neostibosan gegen *Candida albicans*. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **15**, 2130 (1960).
16. IVÁDY, GY., PÁLDY, L., UNGER, G.: Weitere Erfahrungen bei der Behandlung der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie mit Pentamidin. *Mshr. Kinderheilk.* **111**, 297 (1963).

17. JAHN, CL., CHERRY, J. D.: Congenital cutaneous candidiasis. *Pediatrics* **33**, 440 (1964).
18. KAM, L. A., GIACOIA, G.: Congenital cutaneous candidiasis. *Amer. J. Dis. Child.* **129**, 1215 (1975).
19. KOZIM, P. J., TASCHDJIAN, C. L., WIENER, H.: Incidence and pathogenesis of neonatal candidiasis. *Pediatrics* **21**, 421 (1958).
20. LOPEZ, E., ATERMAN, K.: Intrauterine infection by *Candida*. *Amer. J. Dis. Child.* **115**, 663 (1968).
21. NEZEILOF, C., SARRUT, S.: Infections mortelles à *Candida* chez le nouveau-né et le nourrisson: six observations anatomo-histologiques. *Sem. Hôp. Paris* **33**, 531 (1957).
22. PERRUCHOD, A., KOBZA, K., KOPP, C., MIHATSCH, M., HERZOG, H.: Klinik und Therapie der Candidiasis bei pneumologischen Patienten. *Schweiz. med. Wschr.* **107**, 192 (1977).
23. ORIEL, J. D., PARTRIDGE, B. M., DENNY, J. M., COLEMAN, J. C.: Genital yeast infections. *Brit. med. J.* **4**, 761 (1972).
24. RHATIGAN, R. M.: Congenital cutaneous Candidiasis. *Amer. J. Dis. Child.* **116**, 545 (1968).
25. SCHMIDT, F.: *Candida*-Vorkommen bei Neugeborenen von Müttern mit *Candida*-positivem Befund aus der Scheide. *Kinderärztl. Praxis.* **35**, 189 (1967).
26. SCHIRAR, A., RENDU, C., VIELH, C., GAUTRRAY, J. P.: Congenital mycosis. *Biol. Neonate* **24**, 273 (1974).
27. SONNENSCHNEN, H., CLARK, H. J., TASCHDJIAN, C. L.: Congenital cutaneous candidiasis in a premature infant. *Amer. J. Dis. Child.* **99**, 81 (1960).
28. SONNENSCHNEN, H., TASCHDJIAN, C. L., CLARK, D. H.: Congenital cutaneous candidiasis. *Amer. J. Dis. Child.* **107**, 260 (1964).
29. SCHOENBACH, E. B., MILLER, J. M., LONG, H. P.: The treatment of systemic blastomycosis with stilbamidine. *Ann. intern. Med.* **37**, 31 (1952).
30. STENDERUP, A.: Effect of diamine on *Candida albicans* in vitro. *Acta path. microbiol. scand.* **36**, 361 (1955).
31. STENDERUP, A., BICHEL, J., KISSMEYER-NIELSEN, F.: Moniliasis treated with pentamidine. *Lancet* **1**, 20 (1956).
32. STEER, P. L., MARKS, M. I., KLITE, P. D., EICKHOFF, T. C.: 5-Fluorocytosine: An oral antifungal compound. *Ann. intern. Med.* **76**, 15 (1972).
33. SUTLIFF, W. D., KYLE, J. W., HOBSON, J. L.: North American blastomycosis: Clinical forms of the disease and treatment with stilbamidine and 2-hydroxystilbamidine. *Ann. intern. Med.* **41**, 89 (1954).
34. TÓTH, GY., BALOG, E., BÉLAY, M.: Tracheal smear in pentamidine-treated plasma-cell pneumonia. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **7**, 339 (1966).
35. VANDEVELDE, A. G., MAUCERI, A. A., JOHNSON, J. E.: 5-Fluorocytosine in the treatment of mycotic infections. *Ann. intern. Med.* **77**, 43 (1972).
36. WALZER, P. D., PERL, D. P., KROGSTAD, D. J., RAWSON, P. G., SCHULTZ, M. G.: *Pneumocystis carinii* pneumonia in the United States. *Ann. intern. Med.* **80**, 83 (1974).
37. WANG, J. J., FREEMAN, A. I., GAETA, J. F., SINKS, L. F.: Unusual complications of pentamidine in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J. Pediat.* **77**, 311 (1970).
38. WOODRUFF, P. W., HESSELTINE, H. C.: Relationship of oral thrush to vaginal mycosis and the incidence of each. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **36**, 467 (1938).
39. WOLFF, O. H., PETTY, B. W., ASTLEY, R. SMELLIE, J. M.: Thrush oesophagitis with pharyngeal incoordination. *Lancet* **1**, 991 (1955).

Chefarzt Dr. G. TÓTH

Megyei kórház

H-6001 Kecskemét, Ungarn