

D MYKOLOGIE FORUM G

Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V.

Aus dem Inhalt:

- Editorial
- Der besondere Pilz
- Leitlinien
- Focus on fungal infections
- Forschung
- Kasuistiken
- Antimykotika
- Mycology International



Mykologie Forum
Mitteilungen der
Deutschsprachigen
Mykologischen
Gesellschaft e.V.

Ecalta® bei invasiven Candidosen*:

Gezielt aggressiv – Konsequenterträglich



Ecalta®

- Überlegene Wirksamkeit gegenüber Fluconazol¹⁾²⁾³⁾
- Höhere Eradikationsrate als Fluconazol bei *C. albicans*^{1)**}
- Überzeugendes Verträglichkeitsprofil – vergleichbar mit Fluconazol¹⁾²⁾⁴⁾
- Günstiges Interaktionsprofil^{2)3)4)◇}
- Keine Dosisanpassungen bei Nieren- und Leberinsuffizienz²⁾³⁾⁴⁾

1) Reboli, A. et al., New Engl. J. Med. 2007; 356: 2472-2482

2) EPAR Scientific Discussion Ecalta®, EMEA 2007 (www.emea.europa.eu)

3) Fachinformation Ecalta®, September 2007

4) Vazquez, J. A. Clin. Ther. 2005; 27 (6): 657-673

* Ecalta® ist zugelassen zur Behandlung von invasiver Candidiasis bei erwachsenen, nicht neutropenischen Patienten. Ecalta® wurde hauptsächlich bei Patienten mit Candidämie untersucht und nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit tiefen Candida-Infektionen oder Abszessen.

** 95 % vs. 81 % bei Fluconazol (p=0,01)

◇ EPAR Scientific Discussion Ecalta, EMEA 2007:

„Anidulafungin demonstrated a low potential for drug-drug interactions.“

1 x tägliche Gabe, keine Dosisanpassung


Ecalta®
anidulafungin IV
EINFACH.# WIRKSAM.

ECALTA® 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Anidulafungin. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Anidulafungin. Die rekonstituierte Lösung enthält 3,33 mg Anidulafungin pro Milliliter und die verdünnte Lösung enthält 0,36 mg Anidulafungin pro Milliliter. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Fructose (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Weinsäure (Ph.Eur.), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Wertes). Lösungsmittel: wasserfreies Ethanol (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von invasiver Candidiasis bei erwachsenen, nicht neutropenischen Patienten. ECALTA wurde hauptsächlich bei Patienten mit Candidämie untersucht und nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit tiefen Candida-Infektionen oder Abszessen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Arzneimittel aus der Klasse der Echinocandine. **Nebenwirkungen:** Häufig: Koagulopathie. Konvulsionen, Kopfschmerzen. Durchfall, Erbrechen, Übelkeit. Erhöhte Kreatininwerte. Hautausschlag, Pruritus. Hypokaliämie. Hautrötung. Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Gamma-glutamyltransferase. Gelegentlich: Oberbauchschmerzen. Urtikaria. Hyperglykämie. Hypertonie, Hitzeempfindlichkeit. Schmerzen an der Infusionsstelle. Cholestase. **Warnhinweise:** Dieses Arzneimittel enthält 24 Vol% Ethanol (Alkohol) in der unverdünnten Lösung. Bei Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollte dieses Arzneimittel nicht angewendet werden. Bitte beachten Sie außerdem die Fachinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, 76139 Karlsruhe. **Stand:** September 2007.



www.pfizer.de

Die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft vereinigt eine Reihe unterschiedlicher Fachgruppen wie Dermatologen, Mikrobiologen, Gynäkologen, Internisten und Biologen um nur einige zu nennen. Natürlich sind diese Mitglieder auch in anderen Gesellschaften tätig. Insbesondere für junge Nachwuchswissenschaftler sind interdisziplinäre Tagungen wie die jährlich stattfindende Fachgruppe „Eukaryontische Krankheitserreger“ der Deutschen Gesellschaft für „Hygiene und Mikrobiologie“ wichtig, um sich gegenseitig auszutauschen, ihre Daten zu präsentieren und neue Kontakte zu knüpfen. Die Fachgruppe EK wurde 1997 von einer kleinen Gruppe unter Federführung von Uwe Groß und Jörg Hacker bei der DGHM beantragt und besteht seit dieser Zeit ohne Unterbrechung als sehr aktive wissenschaftliche Gemeinschaft. Die Fachgruppe EK, als einzige der DGHM, die sich über eine Erregergruppe definiert, umfasst klinisch relevante Pilze und Parasiten als Krankheitserreger. Bedingt durch die eukaryontischen Merkmale dieser Krankheitserreger ergeben sich viele Gemeinsamkeiten, die bei prokaryontischen Erregern nicht auftreten. Die Fachgruppe bietet ein Forum für alle Mitglieder, die Interesse an eukaryontischen Krankheitserregern haben. Dies schließt sowohl molekular- und zellbiologische Grundlagenforschung, Forschung über Resistenz und Resistenzmechanismen, immunologische Aspekte, als auch Epidemiologie und Diagnostik von Pilzen und Parasiten mit ein.

Im März 2009 wurde die Fachgruppentagung Eukaryonten gemeinsam vom Institut für Hygiene und Mikrobiologie und der Hautklinik des Universitätsklinikum Tübingen organisiert. Bei diesem Workshop soll, wie bereits bei den vorhergehenden auch, die Möglichkeit des wissenschaftlichen Austausches (vor allem für Diplomanden, Doktoranden und Postdocs) genutzt werden. Dazu werden die Arbeiten und Themengebiete in Vorträgen vorgestellt, und es wird Zeit für intensive Diskussion und wissenschaftlichen Austausch eingeplant. Vom 6. bis 7. März 2009 trafen sich dazu in Tübingen 35 junge Wissenschaftler. Neben zahlreichen Beiträgen zu *Candida albicans* umfasste das Programm auch *Candida glabrata*, *Aspergillus*, *Toxoplasma* und Kryptosporidien und als eingeladener Vortrag Antigenvariationen von *Plasmodium falciparum*. Diese Themenvielfalt ist wichtig um einen das eigene Forschungsgebiet erweiternde Einblick zu erhalten und den Bogen von der Klinik bis zur Grundlagenforschung zu starten.

Gerade die interdisziplinäre Gestaltung – wie sie beispielhaft in der DMykG vorhanden ist – wird zur Stärkung der wissenschaftlichen und klinischen Bereiche der Mykologie in Deutschland beitragen.

*Mit freundlichen Grüßen
Martin Schaller*



PROF. DR. MED.
MARTIN SCHALLER, TÜBINGEN,
STELLV. VORSITZENDER DER
DMYK E.V.

You Can't Afford To Wait.

When It Comes To
**Invasive
Fungal
Infections**

Fungitell® Assay

A rapid, *in vitro* serum test for (1→3)-β-D-Glucan
as an adjunct for diagnosis in at-risk patients.

A positive β-Glucan result is now included as a mycological criterion in
the current EORTC-MSG revised definitions of Invasive Fungal Disease.

Warnings, Precautions and Limitations (see instructions for use for details):

- i. Organisms, yeasts such as *Candida*, *Malassezia* and *Pityrospora* species are known to have false negative (1→3)-β-D-glucan and thus, given it, not detectable using infection with these organisms.
- ii. The tissue location of fungal infection and concentration may affect the serum concentration of this and vice versa.
- iii. Some individuals have a serum level of (1→3)-β-D-Glucan that fall into the intermediate zone of 60 - 75 pg/ml. In such cases, additional testing is recommended.
- iv. Test levels were established in adult subjects. Infant and pediatric normal levels approach those of adults. Data for neonates and infants less than six months are lacking.
- v. Off color or turbid samples such as those that are grossly hemolyzed, icteric, or contain excessive oil may cause interference.
- vi. Samples obtained by heparin finger stick methods are more reliable as the alcohol-ether-glycerol used to prepare the site of skin puncture is evaporated prior to adding the sample.
- vii. Spores, yeasts and yeasts can reach high levels of (1→3)-β-D-Glucan and may contribute to a false or positive result for the Fungitell assay.
- viii. The serum of hospitalized patients may contain high levels of (1→3)-β-D-Glucan when certain of these drugs are administered.
- ix. In performing the test, great care must be taken to avoid contamination.



Specialists in Endotoxin and Glucan Detection
207-860-0741

Corporate Headquarters
Associates of Cape Cod, Inc.
124 Bernard E. Saint Jean Drive,
East Falmouth, MA 02536
T (508) 540-3444
F (508) 540-8680

UK Office
Associates of Cape Cod Int'l Inc.
Deacon Park, Moorgate Road,
Knowsley, Liverpool L33 7RX
United Kingdom
T (44) 151-547-7444
F (44) 151-547-7400

European Office
PYROQUANT DIAGNOSTIK GmbH
Opelstrasse 14,
D-64546 Morfelden-Walldorf,
Germany
T (49) 61 05-96 10 0
F (49) 61 05-96 10 15



Editorial	03
Der besondere Pilz	06
Leitlinien	08
Focus 19 on Fungal Infections	13
Abschlussbericht zum Dr.-Manfred-Plempel-Stipendium	16
Ausschreibung	18
Kasuistiken	20
Symposium	26
Antimykotika	29
Mycology International	39
Geschichte der Medizinischen Mykologie	44
Buchbesprechung	49
Service	51
Consilium Mycologicum	52
Nachrichten	53
Laudatio	54
Nachruf	57
Aufnahmeantrag	59
MYK' 2009 in Köln	61
Impressum	63

Seltene Infektionserreger „unter dem Fungiscope“ – Engyodontium album und Schizophyllum commune

G. Fischer (Prof. Dr. rer. nat. – Juniorprofessur „Umwelthygiene – Mykologie und biogene Umwelttoxene“
 Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Universitätsklinikum, Tel. 0241-8088876,
 Guido.Fischer@rwth-aachen.de)

Anupma J. Kindo, Department of Microbiology, Sri Ramachandra Medical College and Research Institute,
 Sri Ramachandra University, Porur, India

Maria J.G.T. Rüping (1), Claudia Beisel (1), Oliver A. Cornely (1,2)

1 Klinik I für Innere Medizin, Klinisches Studienzentrum 2 - Schwerpunkt Infektiologie

2 Zentrum für Klinische Studien Köln (ZKS Köln) 01KN0706

Beide: Uniklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Tel: 0221-478-6494



BILD 1:
 SCHIZOPHYLLUM COMMUNE AUF
 OA UND MEA BILDET BEREITS NACH
 ZEHN TAGEN FRUCHTKÖRPER AUS.



BILD 2:
 ORIGINALKULTUREN AUS INDIEN,
 „CASE 1“ GANZ LINKS.

Eine der ersten Kulturen, die in die Datenbank „Fungiscope“ aufgenommen wurde, war ein Stamm, der als *Engyodontium album* identifiziert, und uns aus Porur Indien zugesandt worden war (ID 481416/2: isoliert aus dem Sinus frontalis einer 51-jährige Patientin ohne Immunsuppression). Vor der Aufnahme in die Fungiscope-Sammlung wurde das Isolat nachbestimmt.

Nach 7 Tagen Inkubation zeigte sich auf MEA und OA (Difco) ein schnell-wachsendes, weißes Myzel, das keine Sporulation zeigte (steriles Myzel). Nach 10 Tagen Inkubation erschienen dann erste Primordien von Fruchtkörpern auf beiden Nährmedien, die das typische Merkmal zeigten: gespaltene „Lamellen“ (Name!). Bei diesem Isolat handelte es sich um *Schizophyllum commune*. *Schizophyllum commune* gehört zu den Ständerpilzen (Basidiomycota) und ist einer der häufigsten Pilze auf abgestorbenem Buchenholz in unseren Wäldern. Die Art ist weltweit verbreitet, in den letzten 50 Jahren wurden lediglich 37 Fälle von Infektion in der Literatur beschrieben (Baron et al. 2006), in den meisten Fällen handelte es sich um Infektionen der Nase und der Bronchien. Stalpers J.A. (1978) beschreibt in seinem Schlüssel zur kultivierungsabhängigen Identifizierung, dass einige Hyphen dicht mit spinulösen Ausstülpungen besetzt sind und dass die Fruchtkörper innerhalb von 6 Wochen erscheinen. Ungewöhnlich ist für unser Isolat die schnelle Ausbildung von Fruchtkörpern (bereits nach 10 d). Fruchtkörper entstehen bei Basidiomycota nur am dikaryotischen Myzel, monokaryotische Isolate zeigen keine Schnallenbildung (clamp connections) und sind daher schwer zu identifizieren. In der Literatur wird berichtet, dass monokaryotische Isolate von *Schizophyllum* im Nativpräparat keulenförmige Hyphen aufweisen, die an Konidienträger mit Vesikel von *Aspergillus* spp. erinnern.

Das Protokoll der Erstbestimmung in Indien deutete allerdings auf *Engyodontium album* hin: „The conidiogenous cells showed an elongate to subcylindrical, tapering basal part, a well developed rachis with denticles, which had a verticillate arrangement with zig zag rachis in the terminal ends, bearing single celled conidia“ Die eingesandte Kultur war nicht kontaminiert (vgl. Bild 2, Case 1), eine Kontamination während des Versandes bzw. der Bearbeitung in Deutschland ist ausgeschlossen, da die Kultur gut verschlossen versandt wurde (Schrägagar-Kulturen mit Schraubdeckell) und *Schizophyllum* zweimal unabhängig voneinander aus der Originalkultur angezüchtet wurde.

Möglicherweise wurden beide Arten isoliert und in Co-Kultur weitergegeben. Beide Pilzarten sind als seltene Infektionserreger aufgrund ihrer Ökologie von besonderem Interesse. Sie wachsen in Kultur als weißes Myzel. *Engyodontium album* kommt in Deutschland bei Feuchteschäden im Innenraum häufig als typischer Feuchtezeiger insbesondere auf Putz vor und hat damit eine innenraumhygienische Relevanz. *Schizophyllum commune* ist ein weit verbreiteter holzerstörender Pilz (Weiß-

fäule, hohe Laccase und Peroxidase-Aktivität), der ganzjährig vorkommt. Er wächst besonders gerne an sonneexponierten Hölzern, was schon auf seine Thermotoleranz hinweist und ist zudem sehr austrocknungstolerant.

Die Biologie, Ökologie und Physiologie seltener Infektionserreger kann wertvolle Erkenntnisse für die Infektionsprophylaxe und die Resistenzentwicklung liefern. Vor diesem Hintergrund aber auch aufgrund der hohen Anforderungen, die an die verlässliche Identifizierung von seltenen Infektionserregern mit Blick auf mögliche Therapieoptionen gestellt werden, ist es interessant möglichst viele Fälle seltener Infektionserreger zu sammeln, auszuwerten und die Identifizierung zu objektivieren – hierzu will „Fungiscope“ als global fungal registry einen wichtigen Beitrag leisten. ■



Literatur:

Baron, O., Caissang, S. Persodani, J. et al. Nucleotide sequencing for diagnosis of sinus infection by *Schizophyllum commune*, an uncommon pathogenic fungus. *Journal of Clinical Microbiology* 44(8): 3042-3043 (2006).
Stalpers, J.A. Identification of wood-inhabiting *Aphylophorales* in pure culture. *Studies in Mycology* 16 (1978)

Ihr Forum!

Nutzen Sie das neue MYKOLOGIE FORUM als Ihr Forum. Interessante Beiträge sind jederzeit herzlich willkommen!
Senden Sie Ihr Manuskript an:



Redaktion:
Gabriele Henning-Wrobel
Im Niederfeld 20 · 59597 Erwitte
Fax. 0 29 41 / 76 10 10
E-Mail: presse@dmykg.de



Aktuell: Ab sofort möchten wir Sie in dieser Rubrik auf aktuelle Leitlinien zur Therapie von Mykosen aller Fachbereiche aufmerksam machen.

Folgende Leitlinien sind 2009 erschienen:

Cornely OA, Bohme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, Krause SW, Kruger W, Maschmeyer G, Penack O, Ritter J, Ruhnke M, Sandherr M, Sieniawski M, Vehreschild JJ, Wolf HH, Ullmann AJ. **Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in Patients with Hematologic Malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology.** Haematologica 2009; 113-22. Correspondence: Oliver A. Cornely, MD, Klinikum der Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin Zentrum für Klinische Studien (BMBF 01KN0706) 50924 Köln, Germany. [E-Mail: oliver.cornely@ctuc.de](mailto:oliver.cornely@ctuc.de)

Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heinz W, Junghanss C, Karthaus M, Kruger W, Krug U, Kubin T, Penack O, Reichert D, Reuter S, Silling G, Sudhoff T, Ullmann AJ, Maschmeyer G. **Treatment of Invasive Fungal Infections in Cancer Patients—Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (Agiho) of the German Society of Hematology and Oncology (Dgho).** Annals of hematology. 2009 Feb; 88 (2):97-110. Corresponding Author: A. Böhme, ONKOLOGIKUM, Frankfurt am Museumsufer, Schaubstraße 16, 60596 Frankfurt, Germany. [E-Mail: angelika.boehme@onkologikum.de](mailto:angelika.boehme@onkologikum.de)

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. **Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America.** Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48 (5):503-35. Corresponding Author: Dr. Peter G. Pappas, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama 35294-0006, USA. pappas@uab.edu

LEITLINIEN

Antimykotische Therapie – Leitlinien wichtige Orientierungshilfe

Fragen zur empirischen Therapie invasiver Mykosen bei Patienten mit hämato/onkologischen Erkrankungen beantwortete Professor Dr. med. Oliver A. Cornely in einem kürzlich geführten Gespräch. Er betonte darin den Wert von Leitlinien, z. B. der AGIHO, weil sie sich nahe an der klinischen Realität bewegen und die täglich notwendigen Therapieentscheidungen bei konkreten Patienten wesentlich unterstützen. Ausserdem machen sie die Studienlandschaft transparenter und geben eine gute Orientierung für die Behandlungsoptionen der verschiedenen Mykosen.

In der Kölner Klinik I für Innere Medizin tragen die meisten Patienten ein hohes Mykoserisiko, da es sich überwiegend um hämatologische Erkrankungen handelt wie akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatischer Leukämie (ALL) oder myelodysplastische Syndrome. Infolge hochdosierter Chemotherapieregime und länger andauernder Neutropeniephasen ist oftmals mit einer Mykose zu rechnen.

Candidosen und Aspergillosen sind die häufigsten Pilzinfektionen. Zygomycosen werden in letzter Zeit in Fachkreisen zwar häufiger erwähnt, sind jedoch laut Cornely sehr selten. In den letzten 15 Jahren wurde am Kölner Klinikum keine Zygomycose nachgewiesen.

In Bezug auf antimykotische Behandlung plädiert Cornely für die möglichst frühzeitige Intervention. „Wenn wir warten, bis alle diagnostischen Kriterien erfüllt sind, kommen wir mit der Therapie zu spät.“ Bei Hochrisikopatienten ist eine Prophylaxe angezeigt, bei Mykoseverdacht wird frühzeitig empirisch behandelt. Damit wurden laut Studiendaten die besten Ansprechraten erzielt.

Als wichtige Unterstützung für den Klinikalltag empfiehlt der DMykG-Vorsitzende die Orientierung u. a. an den aktuellen deutschen Leitlinien der AGIHO:

Treatment of fungal infections in cancer patients – Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Angelika Böhme et al. (2009)

(Red.)



PROF. DR. MED.
OLIVER A. CORNELY, KÖLN,
VORSITZENDER DER DMYKG E.V.

Quelle:

10 Fragen an den Experten zum Thema

„Die empirische Therapie invasiver Mykosen in der Hämato/Onkologie“ (MSD)

Man denkt, man entscheidet über den ersten Zug, dabei entscheidet man die ganze Partie.

- Breite Wirksamkeit gegen *Aspergillus* und *Candida* spp.¹
- Zulassung zur empirischen Therapie bei Verdacht auf Pilzinfektionen.²
- Schnell und dauerhaft hohe Wirkspiegel.³
- Ausgezeichnetes Interaktionsprofil.

Cancidas
Caspofungin, MSD
Evidenz. Erfahrung. Vertrauen.

NEU
CANCIDAS® jetzt auch für Kinder zugelassen!

MSD **CANCIDAS®**

CANCIDAS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
CANCIDAS® 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Caspofungin (als Acetat). **Zusammensetzung:** *Wirkstoff:* 50 mg Caspofungin (als Acetat)/70 mg Caspofungin (als Acetat). *Sonstige Bestandteile:* Sucrose, Mannitol (Ph. Eur.), Essigsäure 99% und Natriumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von invasiver Candidiasis bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten und von invasiver Aspergillose bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten, die auf Therapien mit Amphotericin B, Lipidformulierungen von Amphotericin B und/oder Itraconazol nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Empirische Therapie bei Verdacht auf Infektionen durch Pilze (wie *Candida* oder *Aspergillus*) bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten mit Fieber und Neutropenie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Caspofungin oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft: Keine klinischen Daten, Anwendung nur wenn unabdingbar. **Stillzeit:** Nicht stillen. **Kinder:** Klinische Daten liegen vor zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 12 Monaten bis 17 Jahren. Begrenzte Daten zu CANCIDAS® in einer Dosierung von 25 mg/m² pro Tag bei Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten und von 50 mg/m² pro Tag bei Säuglingen zwischen 3 und 11 Monaten. **Warnhinweise:** Das Pulver enthält 35,7 mg (CANCIDAS® 50 mg) bzw. 50,0 mg (CANCIDAS® 70 mg) Sucrose. **Nebenwirkungen:** *Erwachsene:* Sehr häufig: Fieber. Häufig: Anämie; Kopfschmerzen; Tachykardie; Phlebitis/Thrombophlebitis, Hitzewallung (Flush); Dyspnoe; Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen; Ausschlag, Pruritus, Schwitzen; Schmerzen, Schüttelfrost, Komplikationen an der Infusionsvene (Erythem, Empfindlichkeit, Juckreiz, Sekretion, brennendes Gefühl); erhöhte Leberwerte (AST, ALT, alkalische Phosphatase, direktes und Gesamt-Bilirubin), erhöhtes Serum-Kreatinin, erniedrigtes Hämoglobin, erniedrigter Hämatokrit, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, erniedrigtes Serumalbumin, Leukozytopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Erythrozyturie, Anstieg der partiellen Thromboplastinzeit, erniedrigte Serumproteine, Proteinurie, Anstieg der Prothrombinzeit, Hyponatriämie, Leukozyturie, Hypokalzämie. Gelegentlich: Hyperkalzämie. Anaphylaxie. Symptome, die möglicherweise histamininduziert waren; darunter Berichte über Hautausschlag, Schwellungen im Gesicht, Pruritus oder Wärmegefühl oder Bronchospasmus. *Lungenödem, ARDS, Infiltrate im Röntgenbild. Pädiatrische Patienten:* Sehr häufig: Fieber. Häufig: Kopfschmerzen. Tachykardie. Hitzewallung (Flush), Hypotonie. Erhöhte Leberenzymwerte (AST, ALT). Ausschlag, Pruritus. Schüttelfrost, Schmerzen an der Einstichstelle. vermindertes Serum-Kalium, Hypomagnesiämie, erhöhte Glucosewerte, erhöhtes und erniedrigtes Phosphat, erhöhte Anzahl der eosinophilen Granulozyten. Bei pädiatrischen Patienten wurden ähnliche, histamininduzierte Symptome wie bei erwachsenen Patienten berichtet. *Erfahrungen nach Markteinführung:* Störung der Leberfunktion. Schwellung und peripheres Ödem. Hyperkalzämie. **Verkehrstüchtigkeit/ Bedienen von Maschinen:** Keine Daten. **Verschreibungspflichtig.**

Stand: 11/2008

Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- bzw. die Gebrauchsinformationen, deren aufmerksame Durchsicht wir empfehlen.

Pharmazeutischer Unternehmer:
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

Deutsche Vertretung:
MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1, 85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202, 85530 Haar

MSD
Infocenter

Tel.: 0800 673 58 38
Fax: 0800 673 673 329
E-Mail: infocenter@msd.de

univadis.de
medical and more
Tel.: 0800 673 0 673 E-Mail: info@univadis.de

11-09-CAN-2008-D-44402-J

1) Anwendungsgebiete s. Fachinformation
2) (wie *Candida* oder *Aspergillus*) bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten mit Fieber und Neutropenie.
3) Stone JA et al. AAC 46, 739-745, 2002

Leitlinien für die Therapie von Candida-Infektionen – IDSA 2009

Teil 1

Die neuen Leitlinien der IDSA wurden von einem internationalen Experten-Gremium erarbeitet und im März 2009 in „CID – Clinical Infectious Diseases“¹ publiziert.

Seit der letzten Ausgabe der Leitlinien im Jahr 2004 hat sich hinsichtlich der antimykotischen Therapie Maßgebliches geändert: Neue Antimykotika wie Echinocandine und Azole mit erweitertem Erregerspektrum, neue Studienergebnisse, neue diagnostische Methoden und mehr klinische Erfahrungen in Bezug auf die bewährten Therapien stehen zur Verfügung. Dass ein frühzeitiger Therapiebeginn den Therapieerfolg deutlich verbessert und maßgeblich zur Reduzierung der Letalität beiträgt ist mittlerweile unumstritten. Da bis zum mikrobiologischen Nachweis einer Mykosen zu viel Zeit vergeht, wird zur unverzüglichen Therapie bei Verdacht auf eine Pilzinfektion geraten. In Bezug auf die Patienten erscheint eine Neubewertung der individuellen Risiken notwendig. Berücksichtigung finden auch besondere Formen invasiver Candidosen, Schleimhautmykosen einschl. oropharyngealer und oesophagealer Candidiasis. Prospektive Daten zur Prävention invasiver Candidosen bei Frühgeborenen und Erwachsenen und zur empirischen Therapie bei Mykoseverdacht wurden hier ebenfalls erfasst.

Die wesentlichen Änderungen in der Behandlung von Candida-Infektionen beziehen sich auf den Einsatz von Echinocandinen und Azolen mit erweitertem Wirkspektrum, selteneren Formen von Candida-Infektionen und Schleimhautcandidosen.

Die erweiterten Therapieoptionen haben die Überlebenschancen für Patienten mit schweren invasiven Pilzinfektionen erheblich verbessert. Die unmittelbare Umsetzung in die klinische Praxis wird deshalb empfohlen.

Entscheidend für eine erfolgreiche Therapie bleibt nach wie vor die Aufmerksamkeit für Mykosen. Es gilt, das Mykoserisiko stets in das diagnostische Spektrum mit einzubeziehen. Erhöhtes Mykoserisiko tragen u. a. Patienten in der Onkologie, in der Intensivmedizin und in der Transplantationsmedizin. Hier sollte auch immer an die Möglichkeit einer Mykose gedacht werden.

Die Empfehlungen der Leitlinien richten sich auf folgende wesentliche Fragestellungen zur antimykotischen Therapie:

Therapie von Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten

- ➔ Als Primärtherapie werden Echinocandine für die meisten erwachsenen Patienten empfohlen (A-I). Insbesondere bei Patienten mit moderater bis schwerer Erkrankung und vorausgegangener Azoltherapie (A-III). Patienten im weniger kritischen Zustand und ohne Azolvorbehandlung können mit Fluconazol behandelt werden (A-III). Gleiches Vorgehen, jedoch in sorgfältig angepasster Dosierung, gilt für die antimykotische Therapie bei Kindern (B-III).

- **Neue Antimykotika**
- **Frühzeitiger Therapiebeginn wichtig**
- **Bewährtes beibehalten**

Leitlinien

- ➔ Dosierungen:
 - Fluconazol initial 800 mg (12 mg/kg), anschl. 400 mg (6 mg/kg/Tag)
 - Caspofungin initial 70 mg, anschl. 50 mg/Tag
 - Micafungin 100 mg/Tag
 - Anidulafungin initial 200 mg, anschl. 100 mg/Tag
- ➔ Bei Patienten in stabilem Zustand und bei Nachweis Fluconazol-empfindlicher Spezies wie z. B. *Candida albicans* kann von einer initialen Echinocandin-Therapie auf Fluconazol umgestellt werden (A-II).
- ➔ Bei *Candida glabrata*-infektionen sind Echinocandine zu bevorzugen (B-III). Eine Umstellung auf Fluconazol oder Voriconazol sollte nur nach vorheriger Empfindlichkeitstestung erfolgen.
- ➔ Bei *C. parapsilosis* bedingter Mykose kann Fluconazol eingesetzt werden (B-III). Nach initialer Therapie mit einem Echinocandin, klinischer Besserung und negativen Folgekulturen, kann die Echinocandin-Therapie fortgesetzt werden (B-III).
- ➔ Amphotericin B (AMB) oder liposomales AMB (LAMB) kommt als Alternative bei Intoleranz gegen andere Antimykotika in Frage. Eine Umstellung von AMB auf Fluconazol ist möglich, wenn Fluconazolempfindlichkeit besteht. Dosierung AMB 0,5-1,0 mg/kg/Tag, LAMB 3-5 mg/kg/Tag.
- ➔ Voriconazol erhielt die A-I Bewertung aufgrund seiner Effektivität bei Candidämie und wird für die orale Therapie (Step-down nach i.v.) und *C. krusei*-bedingter Candidiasis und Voriconazol-empfindlichen *C. glabrata* empfohlen (B-III). Dosierung Voriconazol 400 mg (6 mg/kg) 2 x täglich 2 Dosen, anschl. 200 mg (3 mg/kg) 3 x täglich.
- ➔ Dauer der antimykotischen Therapie – weitere zwei Wochen nachdem im Blut kein *Candida* spp. mehr nachgewiesen konnte und keine klinischen Symptome auf *Candida* hinweisen (A-III).
- ➔ Bei Nicht-neutropenischen Patienten mit Candidämie sollten intravenöse Katheter unbedingt entfernt werden.

Ein frühzeitiger Therapiebeginn spielt die entscheidende Rolle für den Therapieerfolg. Aktuelle Studiendaten konnten zeigen, dass die Letalität bei denjenigen Patienten deutlich höher war, deren Therapie mit zeitlicher Verzögerung eingeleitet wurde.

Quelle:

1. Pappas et al., *Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by Infectious Disease Society of America*, CID 2009;48:503-534

Fortsetzung - Teil 2 - in Ausgabe 2/2009

Die vollständige Zusammenfassung wird in Kürze unter www.dmykg.de unter der Rubrik „Leitlinien“ zur Verfügung stehen.

Redaktion: Gabriele Henning-Wrobel, Dr. Klaus A. Schmidt

Focus 19 on Fungal Infections, 4. bis 6. März 2009 in Fort Myers, Florida

Hannelore Bernhardt, Manfred Knoke
 Apfelweg 4a, 17489 Greifswald, *E-Mail: dmykbern@uni-greifswald.de*

Der 19. Focus on Fungal Infections fand unter der bewährten Leitung von E.J. Anaissie (Little Rock, Arkansas) und M.G. Rinaldi (San Antonio, Texas) in diesem Jahr in Sanibel Harbour, Fort Myers, statt.

Er begann wie immer mit zwei Workshops, die spezielle diagnostische Methoden sowie aktuelle Angaben zur Taxonomie und Nomenklatur der Pilze vermittelten (A.W. Fothergill, San Antonio, Texas, und D.A. Sutton, San Antonio, Texas; G. W. Procop, Cleveland, Ohio, und G. D. Roberts, Rochester, Minnesota).

Die epidemiologischen Trends bei den invasiven Pilzinfektionen (IFI) zeigten die neuen Daten des Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) des CDC, das alle IFIs von 23 US-Transplantationszentren seit 2001 prospektiv erfasst (B.J. Park, Atlanta, Georgia). 1208 gesicherte oder wahrscheinliche Fälle in den letzten 12 Monaten wiesen keinen Anstieg bei den Candida-Infektionen und einen möglichen bei den Aspergillose nach. Bei Candida war eine Zunahme der Resistenz für Fluconazol zu verzeichnen.

Ein weiteres Register PATH Alliance (Prospective Antifungal Therapy) umfasst eine Kohorte von mehr als 6900 Patienten mit IFI aus 25 nordamerikanischen Zentren aus den Jahren 2004-2008 (D. Horn, Philadelphia, Pennsylvania). Darunter waren 4495 Patienten mit invasiver Candidose und 748 Patienten mit invasiver Aspergillose. Die Therapie bei ersterer erfolgte vorwiegend mit Fluconazol, gefolgt von Caspofungin, Micafungin und Voriconazol. Die Speziesverteilung bei 2019 Episoden einer Candidämie wich von der europäischen ab: *C. albicans* 45,6%, *C. glabrata* 26%, *C. parapsilosis* 15,7%, *C. tropicalis* 8,1%, *C. krusei* 2,5%. Die Mortalität nach 12 Wochen betrug 35,2% und war am niedrigsten bei einer *C. parapsilosis*-Candidämie (23,7%) und am höchsten für *C. krusei* (52,9%). Die 12-Wochen-Überlebenszeit war besser bei den invasiven Aspergillose als bei den invasiven Candidosen und am schlechtesten bei den Zygomykosen. 16 Zentren berichteten über 234 Stammzelltransplantierte mit 250 IFIs, bei denen am häufigsten invasive Aspergillose (59,2%) beobachtet wurden, gefolgt von Candidose (24,8%), Zygomykosen (7,2%) und anderen Schimmelpilzen (6,8%). Am häufigsten wurde Voriconazol (68,4%) verabreicht gefolgt von Caspofungin und LF-AMB.

Eine Reihe von Vorträgen wandte sich der Candidose zu. Die unterschiedliche geografische Verteilung der Inzidenz der Candidämie untersuchte A.L. Colombo (São Paulo, Brasilien). Südamerika weist ein erheblich größeres Vorkommen als die USA und Europa auf. Speziell wurde *C. parapsilosis* untersucht, die in Brasilien bis zu 21% vorkommt. Daten sind im ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program (M.A. Pfaller et al.) enthalten.

L. Ostrosky-Zeichner (Houston, Texas) wies auf die Risikofaktoren bei nicht-neutropenischen Patienten hin. Hervorgehoben wurden dabei neben den klassischen Risikofaktoren die anti-anaeroben Antibiotika, Pankreatitis, Sepsis und die linksventrikulären Herzunterstützungssysteme. So kann die Inzidenz der invasiven Candidose bei der Pankreatitis sehr hoch sein. De Waele et al. (2003) fanden bei 37% ihrer Patienten mit akuter schwerer Pankreatitis eine abdominale Pilzinfektion, am häufigsten mit *C. albicans*. 7 von 117 Patienten mit einem Herzunterstützungssystem entwickelten eine Candidämie, davon 5-mal mit *C. parapsilosis*. Die Mortalitätsrate betrug 71% (Shoham et al. 2007).



M.A. Pfaller (Iowa City, Iowa) sprach zur diagnostischen Strategie und den neuen Entwicklungen in der Methodik. Schwerpunkte waren die Blutkulturen, die nicht-kulturellen Methoden zur Diagnose von IFI und die rasche Identifikation von *Candida* bis zum Spezieslevel als Voraussetzung für eine rasch einsetzende Therapie. Verschiedene Blutkultursysteme, Ergebnisse der PNA-FISH-Technik und der Empfindlichkeitstestung von Antimykotika mit verschiedenen Methoden wurden vergleichend vorgestellt. Empfohlen wurden der Platelia *Candida* Mannan/anti-mannan EIA, der Fungitell BG Assay und der *C.albicans/C.glabrata* PNA FISH Assay. Risikofaktoren bei neutropenischen Patienten behandelte C. Rotstein (Toronto, Canada). Unterbrechungen ergaben sich durch eine Reihe von interaktiven Falldemonstrationen.

Beachtenswerte Trends in der Antimykotikaempfindlichkeit von *Candida*-Spezies machte M.A. Ghannoum (Cleveland, Ohio) aus: Bei *C. albicans* keine Zunahme der Fluconazol-Resistenz, für *C. glabrata* hat sich der Anteil der resistenten Stämme fast verdoppelt (8,3% auf 15,2%) und auch für *C. parapsilosis* war eine Zunahme von 0,4% auf 4,2% zu verzeichnen. *C. krusei* wies gegenüber verschiedenen Azolen eine Multidrug-Resistenz auf, doch zeigte sie eine gute Empfindlichkeit der *Candidämie*-isolate gegen Posaconazol, Voriconazol und die Echinocandine Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin. Verschiedene Stämme von *C. parapsilosis* und *C. guilliermondii* zeigten spezies-spezifische Unterschiede in den MIC-Werten oder eine Kreuzresistenz gegen Caspofungin, Micafungin und Fluconazol, nicht aber gegen Anidulafungin oder Voriconazol. Hinsichtlich ihrer Antimykotikaempfindlichkeit sind *C. glabrata* und *C. parapsilosis* besonders zu beobachten.

Auch A.C. Reboli (Camden, New Jersey) wies auf den signifikanten Anstieg der *Candidämie*-Mortalität bei verzögertem Beginn der antimykotischen Therapie hin. Da der Grenzwert bei 12 Stunden liegt, wird auf einen Beginn spätestens nach 6 Stunden orientiert. Die angegebene Prophylaxe richtete sich nach den aktualisierten und jüngst veröffentlichten IDSA-Guidelines. Ein Hauptrisikofaktor für eine fehl geleitete Therapie der *Candidose* ist nach Ergebnissen der PATH Alliance-Studie eine inadäquate Fluconazol-Initialdosis, 400-800 mg/d sind erforderlich (A.J. Olyaei, Portland, Oregon).

Einen breiten Raum nahm die Diskussion über die Notwendigkeit einer Entfernung von venösen Kathetern als Ursache einer *Candidämie* ein (P.G. Pappas, Birmingham, Alabama, vs. M. Nucci, Rio de Janeiro, Brasilien). Letzterer fand in zwei Studien mit insgesamt 908 randomisierten Patienten keinen Effekt der Katheterentfernung auf die Responderate der geprüften Therapieschemata. Zu berücksichtigen sind die generellen klinischen Bedingungen, die Art des Katheters und die wahrscheinliche Ursache der *Candidämie*. Eine Metaanalyse der *Candidämie*-Literatur der Jahre 1965-2000 sprach trotz methodischer Probleme eher gegen die Entfernung. Ein weiterer Vortragsblock widmete sich den Zygomykosen. T.J. Walsh (Bethesda, Maryland) wandte sich den Fallstricken bei ihrer Diagnostik, T.F. Patterson (San

Antonio, Texas) ihrer Behandlung bei Patienten mit einer metabolischen oder immunologischen Dysregulation zu. Ihre Therapie wurde von M. Kleinberg (Baltimore, Maryland) dargestellt, der Posaconazol und liposomales Amphotericin B bevorzugte, oft kombiniert mit einer chirurgischen Behandlung.

Die vierte Falldemonstration leitete das Kapitel Aspergillose ein. K.A. Marr (Seattle, Washington) sprach zu ihrer Epidemiologie. Während der 90iger-Jahre ist es weltweit zu einem Anstieg ihrer Inzidenz gekommen auf 5-15% in einer Hochrisikopopulation. Entsprechende Ergebnisse belegen die TRANSNET- und PATH Alliance-Studien. So ist die invasive Aspergillose mit 59,2% die häufigste IFI, gefolgt von der invasiven Candidose (24,8%) und den Zygomycosen (7,2%) bei 234 erwachsenen Stammzelltransplantierten. In den Jahren 2002-2004 kam es aber in einer Studie von A. Upton et al. bei diesen Patienten zu einem signifikanten Rückgang der Mortalität im Vergleich zu den früheren Jahren (45% vs. 22%; $P < .001$). Das wird auf verschiedene Änderungen in der Transplantationspraxis wie Einsatz von nichtmyeloablativer Konditionierung, von peripheren Blutstammzellen, schnellere Diagnostik der invasiven Aspergillose und den Einsatz von Voriconazol zurückgeführt. *A. lentulus*, *A. udagawae* und andere neu beschriebene Spezies werden oft phänotypisch als *A. fumigatus* missidentifiziert und weisen eine hohe Azolresistenz auch gegen Voriconazol, Ravuconazol u.a. auf. Hingewiesen wurde auf einen Ausbruch von invasiver Aspergillose im letzten Jahr in Straßburg.

Weitere Vorträge befassten sich mit den Risikofaktoren (D.A. Stevens, San Jose, Kalifornien), der Aspergillose bei neutropenischen Patienten (E.J. Bow, Winnipeg, Canada), den Antimykotika zur Prophylaxe und bei gesicherter Aspergillose. Dabei spielten auch die Behandlungskosten eine Rolle. Die therapeutische Überwachung beim Einsatz von Antimykotika wurde an den Beispielen 5-FC, Voriconazol und Posaconazol von P.O. Gubbins (Little Rock, Arkansas) erläutert. J.R. Bariola (Little Rock, Arkansas) wies auf die Updates der IDSA Leitlinien für die Behandlung von Sporotrichose (2007), Blastomykose (2008) und Histoplasmose (2007) hin.

Den Abschluss der Tagung bildete ein Ausblick auf die Zukunft der Pilzinfektionen gegeben von T.J. Walsh (Bethesda, Maryland) und T.M. Hohl (New York, New York).

Eine nicht große Posterausstellung komplettierte die Veranstaltung.

Das eigene Poster trug den Titel:

H. Bernhardt, M. Knoke, G. Schwesinger, A. Glöckner, J. Bufler, J. Bernhardt. Differential effect of voriconazole and anidulafungin on biofilms of *Candida* species in continuous flow culture.

Der nächste Focus 20 on fungal infections findet vom 3. bis 5. März 2010 in New Orleans statt. ■

Abschlussbericht zum Dr.-Manfred-Plempel-Stipendium

Forschungsprojekt: Etablierung des quantitativen Nachweises von Gliotoxin aus biologischen Proben als diagnostischer Marker einer Infektion mit *Aspergillus* spp.

Ergebnisse der Projektarbeiten:

Bezüglich der Vorarbeiten sei auf den Zwischenbericht vom 5. Mai 2008 verwiesen.

Etablierung einer kombinierten HPLC-massenspektroskopischen Methode zum Nachweis von Gliotoxin

Ausgehend von den im Zwischenbericht dargelegten Vorarbeiten konnte mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Gliotoxin Standards ein Protokoll zum quantitativen Nachweis mittels HPLC-MS etabliert werden. Die Nachweisgrenze aus Serum liegt bei unter 10 ng/ml. Die Methode kommt mit einem kurzen isokratischen HPLC-Lauf aus, so dass die Messung einer einzelnen Probe nur ca. 10 min. dauert.

Darüber hinaus wurde noch ein alleiniger HPLC Nachweis für Gliotoxin etabliert. Hierfür wurde die HPLC Methode des HPLC-MS Protokolls deutlich verfeinert. Dafür wurde von den Fördergeldern auch ein geeignetes HPLC-Gerät mit Diode-Array-Detection angeschafft. Hiermit wurden verschiedene Gradientenprotokolle, Laufmittel sowie chemische Modifikationen der Laufmittel (z.B. ph-Wert) evaluiert. Hierdurch konnte die Sensitivität der Methode auf eine untere Nachweisgrenze von ca. 10 ng/ml Serum gesteigert werden. Quantitativ zeigte sich eine sehr gut reproduzierbare Linearität der Methode bei geringer intra- und interassay Variabilität. Allerdings wird hierfür ein Protokoll von 30 min. Länge benötigt sowie danach ein Reinigungslauf von ebenfalls 30 min. Länge. Insgesamt ist diese Nachweismethode also mit deutlich mehr Zeitaufwand verbunden. Die alleinige HPLC Methode hat jedoch den großen Vorteil, dass für das etablierte Protokoll nahezu in jedem Institut für klinische Chemie ein geeignetes HPLC-Geräte zur Verfügung stehen sollte (im Gegensatz zur Massenspektroskopie) und die HPLC-Methodik weniger komplexes Fachwissen erfordert als die Massenspektroskopie. Der apparative und auch personelle Aufwand der alleinigen HPLC Methode ist also deutlich geringer, was eine Einführung des Nachweises von Gliotoxin in die tägliche Routineanalytik erheblich erleichtern würde. Insgesamt konnten somit zwei Methoden zum sensitiven Nachweis von Gliotoxin etabliert werden.

Extraktion von Gliotoxin aus Serum/Vollblut, Bronchiallavage, Urin und Gewebe

Es wurde zunächst eine Extraktionsprotokoll für Serum etabliert. Hierzu wurde Serum eines freiwilligen Spenders mit einem kommerziellen Gliotoxin Standard in verschiedenen Konzentrationen versetzt. In ausführlichen Versuchsreihen zeigte sich eine Fällung von Serum mit Ethylacetat mit anschließender Vakuumaufkonzentrierung und Wiederaufnahme der Proben in 50% MeOH (HPLC-MS) bzw. 50% Acetonitril (HPLC) als sehr gut reproduzierbar bei hoher Spezifität. Auch bei alleiniger HPLC Messung waren unter Verwendung des optimierten HPLC-Protokolls (siehe oben) keine koeluvierenden Substanzen nachweisbar. Unter Verwendung dieser Protokolle konnte eine reproduzierbare Nachweisgrenze von 10 ng/ml Serum mit beiden Methoden erreicht werden.

In der Folge wurde das so etablierte Extraktionsprotokoll auch für Urinproben und Proben von bronchoalveolären Lavagen eingesetzt. Es zeigte sich, dass das Protokoll zur Extraktion unverändert übernommen werden konnte. Dabei ergab sich für die Urinproben eine gleiche Nachweisgrenze wie für Serum, für Proben von bronchoalveolärer Lavage eine geringfügig höhere Nachweisgrenze von ca. 20 ng/ml.

Für die Extraktion von Gliotoxin aus Lungengewebe musste das Protokoll jedoch signifikant verändert werden. Insbesondere war vor der eigentlichen Extraktion eine mechanische und eine chemische Lyse des Gewebes notwendig, welche in Versuchsreihen etabliert werden konnte.

Insgesamt konnte die Extraktion von Gliotoxin in ausreichender Sensivität aus Serum, BAL, Urin und Gewebe erfolgreich etabliert werden.

Messung von Gliotoxin in Lungengewebe und Serum von Mäusen mit experimenteller pulmonaler Aspergillose (Kooperation mit Prof. Brakhage in Jena) Ergebnisse: (siehe auch Zwischenbericht)

Insgesamt konnte durch o.g. Methoden gezeigt werden, dass Gliotoxin von *A. fumigatus* während einer Infektion im Lungengewebe produziert wird.

Ebenso war es möglich, Gliotoxin exemplarisch im Serum der infizierten Mäuse zu detektieren. Auf weitere tierexperimentelle Untersuchungen wurde zunächst verzichtet, da sich der Infektionsverlauf bei dem verwendeten Infektionsmodell signifikant zum üblichen Infektionsverlauf beim Menschen unterscheidet (fulminant verlaufende invasive Aspergillose, die üblicherweise nach 10 d nach Infektion zum Tode führt). Eine Übertragbarkeit der Werte ist von daher nur begrenzt möglich; der Nutzen dieser Experimente bestand folglich vor allem darin zu zeigen, dass Gliotoxin in vivo gebildet wird und das Gefäßsystem erreichen kann.

Zusammenfassung:

Im Projektzeitraum konnten zwei sensitive Nachweise zur Detektion von Gliotoxin in biologischen Materialien vom Stipendiaten in Zusammenarbeit mit den beteiligten Instituten erfolgreich etabliert werden. Es handelt sich hierbei einmal um eine kombinierte HPLC-massenspektroskopische Methode sowie um eine alleinige HPLC-Methode. Extraktionsprotokolle wurden für Serum, Urin, BAL sowie Lungengewebe etabliert. Einen Hinweis auf einen Nutzen des Nachweises von Gliotoxin in biologischen Materialien erbrachten erste tierexperimentelle Untersuchungen in einem Modell der invasiven Aspergillose der Maus. Hier konnte Gliotoxin exemplarisch sowohl im Lungengewebe als auch im Serum unter Verwendung der etablierten Protokolle nachgewiesen werden. Die Ziele des geförderten Projektes konnten somit erreicht werden.

Die Ergebnisse wurden auf der diesjährigen DMykG-Jahrestagung sowie auf der DGHM-Tagung vom Stipendiaten präsentiert.

Ob der Nachweis von Gliotoxin als diagnostischer Marker bei invasiver Aspergillose von Nutzen sein kann, soll nun in einer prospektiven Studie evaluiert werden. Diese Studie hat an der Universität zu Köln unter Leitung von Prof. O.A. Cornely aktuell begonnen. ■

Ausschreibung

Ausschreibung des

Dr. Manfred Plempel-Stipendiums

Die Stiftungssumme beträgt 15.000,00 € und soll einem/r jungen Mykologen/in die Finanzierung eines Forschungs- oder Fortbildungsaufenthaltes in medizinischer Mykologie mit Schwerpunkt auf dem Gebiet der diagnostischen Grundlagenforschung oder diagnostischen Fortbildung für die Dauer eines Jahres an einer angesehenen Institution, insbesondere auch im Ausland ermöglichen.

Der/die Bewerber/in soll zum Zeitpunkt der Bewerbung nicht älter als 40 Jahre sein.

Zur Bewerbung um das Stipendium sind folgende Unterlagen einzureichen:

1. Detaillierte Beschreibung des Forschungsvorhabens und Zielstellung;
2. Lebenslauf;
3. Bisheriger wissenschaftlicher Ausbildungsgang;
4. Zustimmung der Institution, an der das Forschungsvorhaben bzw. die Fortbildung durchgeführt werden soll;
5. Zwei Zeugnisse von Hochschullehrern über die Förderungswürdigkeit des Bewerbers;
6. Publikationsliste.

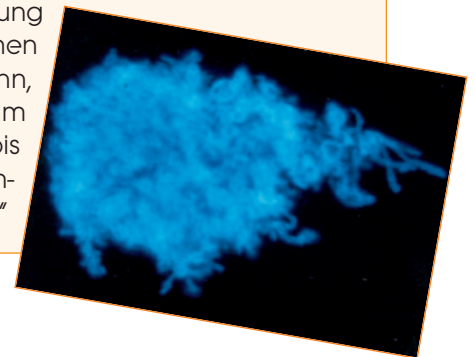
Über die Vergabe des Stipendiums entscheidet ein Kuratorium. Bewerbungen in siebenfacher Ausfertigung (Original und Kopien) sind bis zum 30. Juni 2009 zu richten an den Vorsitzenden der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V., Herrn Prof. Dr. med. Oliver Cornely, Klinik I für Innere Medizin, Klinikum der Universität zu Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln. Das Stipendium wird bei der Jahrestagung der Gesellschaft am 04.09.2009 in Köln vergeben.

Prof. Dr. med. O. Cornely (Vorsitzender)

Vorsitzender der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.

Ausschreibung

Der Vorstand der DMykG bittet um Einsendung von Fotografien von Pilzen. In Frage kommen makroskopische wie mikroskopische Bilder. Bitte fügen Sie neben den üblichen Angaben zu der verwendeten Färbung eine kurze Beschreibung bei. Die Fotos werden auf der Tagung ausgehängt. Das Foto, das die meisten Stimmen der Tagungsteilnehmer auf sich vereinen kann, wird mit 500 € prämiert. Alle Fotos werden im Mykologie Forum publiziert. Einsendung bitte bis 1. August 2009 per E-Mail oder auf CD in unkomprimierter Form an den Schriftführer der DMykG."



Stiftung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.

Ausschreibung

Die Stiftung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. schreibt für 2009 drei Preise für wissenschaftliche Publikationen aus den Gebieten der medizinischen und veterinärmedizinischen Mykologie aus. Die Preise sind mit je 1000,- € dotiert. Teilnahmeberechtigt sind alle Ärzte und Naturwissenschaftler im deutschsprachigen Raum, mit Ausnahme der Mitglieder der Preisauswahlkommission, als Erstautoren der Arbeit. Einzureichen sind nur Originalarbeiten, die in einem Peer-Review-Journal 2008 oder bis Mai 2009 erschienen oder aber zur Publikation angenommen und als elektronische Version bereits abrufbar sind. Bewerbungen sind in Schriftform unter Beifügung von einem Sonderdruck oder Ausdruck einer elektronischen Version an Herrn Prof. Dr. Joachim Morschhäuser, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Röntgenring 11, 97070 Würzburg zu richten. Das Bewerbungsschreiben sollte eine Selbsteinschätzung enthalten, warum die Arbeit für die Mykologie besonders wertvoll ist bzw. welche Ergebnisse besonders hervorzuheben sind. Einsendeschluss ist der 15. Juni 2009. Dem Bewerbungsschreiben ist eine Erklärung des/der Bewerbers/in beizufügen, wonach alle Co-Autoren mit der Bewerbung um den Preis einverstanden sind. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen. Die Preisverleihung erfolgt bei der Jahrestagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. am 4. September 2009 in Köln.

Prof. Dr. Claus Seebacher
Geschäftsführender Vorsitzender der Stiftung



Ausschreibung der Posterpreise 2009

Die Stiftung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. verleiht zur 43. Wissenschaftlichen Tagung der DMykG 2009 in Köln Posterpreise.

Vorgesehen sind:

1. Hans Rieth-Posterpreis (500,00 €)
2. Grundlagenforschung / Diagnostik (250,00 €)
3. Epidemiologie / Klinische Falldarstellung (250,00 €)
4. Antimykotische Therapie / Antimykotika (250,00 €)

Die Auswahl der Preisträger erfolgt durch eine Posterkommission. Sind zu einem Thema keine oder keine preiswürdigen Poster ausgestellt, wird der Preis nicht vergeben.

Prof. Dr. Claus Seebacher
Geschäftsführender Vorsitzender der Stiftung

Candida-Sepsis bei Choledochusleckage – erfolgreiche Therapie mit Anidulafungin

Candida spp. gehören zu den häufigeren Erregern von Blutstrominfektionen und schwerer Sepsis bei Intensivpatienten.^{1,2} Die Candidämie ist insbesondere bei schwerer Sepsis mit einer hohen Mortalität assoziiert, die deutlich höher liegen kann als bei bakterieller Sepsis.^{2,3,4} Eine frühzeitige adäquate Therapie von Candida-Blutstrominfektionen kann entscheidend zur Reduktion der Sterblichkeit beitragen.^{4,5,6}

Wir berichten hier über den Einsatz von Anidulafungin bei einer älteren Patientin, die nach einer Laparotomie mit Choledochusrevision eine Candidämie mit schwerer Sepsis entwickelte.

„Die Candidämie ist insbesondere bei schwerer Sepsis mit einer hohen Mortalität assoziiert...“

Fallbeschreibung

Die Patientin M. H. (78 Jahre, 162 cm, 68 kg) entwickelte Mitte Dezember 2007 einen Ikterus mit Übelkeit und Erbrechen. Ein Choledochuskonkrement wurde mittels ERCP entfernt.

Am 2. Januar 2008 (= Tag 1) wurde die Patientin wegen einer sonographisch diagnostizierten unklaren Raumforderung des Pankreaskopfes stationär aufgenommen. Bei der explorativen Laparotomie am Tag 2 bestätigte sich ein Tumorverdacht nicht. Im Zuge des Eingriffs wurde der Ductus choledochus bei Choledocholithiasis revidiert und ein T-Drain eingelegt, zudem wurde eine Adhäsiolektomie durchgeführt.

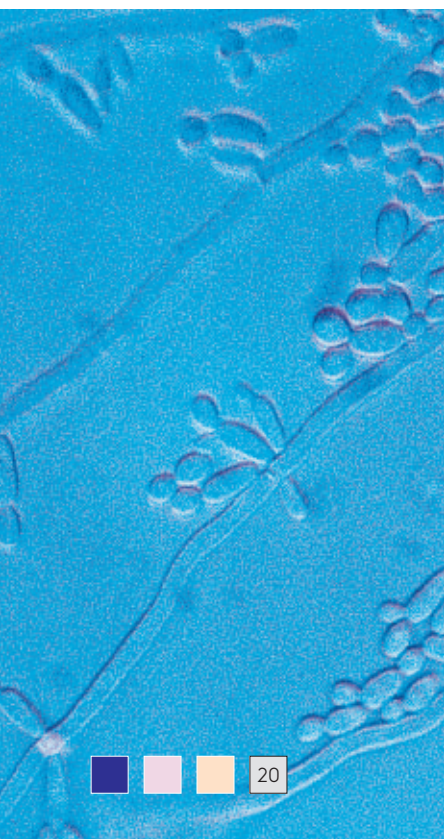
Der postoperative Verlauf gestaltete sich bis Tag 10 zunächst komplikationslos. Am Tag 11 entwickelte die Patientin eine akute respiratorische Insuffizienz mit Schock unklarer Genese. Sie wurde mit Verdacht auf Lungenembolie in die Intensivstation verlegt und dort intubiert und beatmet. Die CT-Angiographie ergab keinen Hinweis auf eine Lungenembolie. Ein akutes Koronarsyndrom wurde ebenfalls ausgeschlossen. Bei Intensivaufnahme zeigte sich ein akutes Nierenversagen und eine metabolische Azidose. Die Diagnose lautete schwere Sepsis mit Schock bei unklarem Fokus und unbekanntem Erreger.

Unter Therapie mit Imipenem (1 g 3x/d ab Tag 12) kam es am Tag 14-15 zur klinischen Besserung mit Entfieberung, rückläufigem Katecholaminbedarf, Abfall der Entzündungsparameter und verminderter Beatmungsintensität. Am Tag 16-17 stieg das Fieber jedoch wieder auf Werte um 39 °C an. Eine erneute hämodynamische Instabilität erforderte die Gabe höherer Katecholamindosen.

Am Tag 12 abgenommene Blutkulturen waren am Tag 15 positiv für Candida spp., die am Tag 16 als C. albicans identifiziert wurden. Alle Blut- und Katheterkulturen waren negativ für bakterielle Erreger. Die am Tag 16 durchgeführte explorative Laparoskopie ergab eine akute gallige Peritonitis, mehrere intraabdominelle Abszesse und eine Leckage des Ductus choledochus. In intraoperativ entnommenen mikrobiologischen Proben wurde Enterococcus faecium nachgewiesen.

Die Candidämie wurde ab Tag 15 mit Anidulafungin (200 mg an Tag 1; dann 100 mg/d) behandelt. Zur Therapie der intraabdominellen Enterokokken-Infektion wurde ab Tag 17 Linezolid (600 mg 2x/d) gegeben.

Unter der erweiterten antimikrobiellen Therapie besserte sich der klinische Zustand der Patientin. Bereits 2 Tage nach Therapiebeginn mit Anidulafungin (Tag 17) waren die Überwachungskulturen negativ für Candida spp.. Die Hämodilution (CVVHF) konnte am Tag 22 beendet werden, ebenso die Katecholamingabe. Am Tag 24 wurde die Patientin extubiert und die antimykotische Therapie auf Fluconazol (400 mg/d) deeskaliert. Imipenem wurde am Tag 25 abgesetzt, Linezolid am



Tag 28. Fluconazol wurde noch bis Tag 31 weitergegeben (14 Tage über die letzte positive Blutkultur hinaus). Am Tag 38 konnte die Patientin auf die Allgemeinstation zurückverlegt werden.

Diskussion

Wegen der häufigen Besiedelung des Gastrointestinaltraktes mit *Candida* spp. zählen Patienten mit intraabdominellen Eingriffen zu den Hochrisikogruppen für invasive *Candida*-Infektionen, insbesondere wenn Anastomoseninsuffizienzen oder Perforationen vorliegen.⁹ Bei der hier beschriebenen Patientin bestand eine Choledochusleckage mit galliger Peritonitis. Sie wies zudem weitere etablierte Risikofaktoren auf: Schwere Sepsis mit Nierenversagen, vorausgegangener operativer Eingriff, Beatmung, zentraler Venenkatheter, Einsatz von Breitspektrumantibiotika, hoher APACHE-II-Score (> 20) und hohes Alter.¹⁰

Die antimykotische Therapie wurde sofort nach Bekanntgabe der *Candida*-positiven Blutkultur in Unkenntnis der Erregerspezies begonnen. Angesichts des Risikoprofils der Patientin und der schweren Sepsis mit hohen Katecholamindosen wäre der Beginn einer Antimykotikatherapie bei Bekanntwerden der Choledochusleckage auch dann angezeigt gewesen, wenn noch kein positives Blutkultur-Ergebnis vorgelegen hätte.^{5,11} Die Mortalität bei Candidämie mit schwerer Sepsis steigt nämlich bei Verzögerung der Initialtherapie binnen weniger Stunden stark an,⁴ das Ergebnis der Blutkultur sollte also bei Hochrisikopatienten mit schwerer Sepsis nicht abgewartet werden.⁵ Zudem ist die Blutkultur als Nachweismethode für *Candida* spp. nur mäßig sensitiv, einzellig negative Blutkulturen sind also zum Ausschluss einer Candidämie nur bedingt geeignet. Eine aktuelle europäische Leitlinie zur Sepsistherapie empfiehlt bei entsprechender Risikokonstellation die Einbeziehung eines Antimykotikums in die initiale kalkulierte Therapie bei schwerer Sepsis.¹¹ Im beschriebenen Fall wurde als Antimykotikum initial Anidulafungin eingesetzt, und zwar aus folgenden Gründen: Übereinstimmend empfehlen aktuelle Leitlinien^{12,13,14} bei schwer kranken Patienten mit invasiver *Candida*-Infektion die initiale Gabe eines Echinocandins. Anidulafungin erzielte in einer randomisierten Vergleichsstudie bei Candidämie eine signifikant höhere Erfolgsrate als Fluconazol.⁷ Die Pharmakokinetik von Anidulafungin ist unabhängig von Organfunktionen (Leber, Niere) und die Substanz zeigt keine bekannten Arzneimittelinteraktionen.¹⁵ Fluconazol war schon wegen der hämodynamischen Instabilität nicht indiziert und ist wegen der komplexen Dosierungsanpassungen bei Patienten mit Nierenversagen und Hämodilution kaum geeignet.¹⁶ Aufgrund des hohen Anteils resistenter oder vermindert empfindlicher Isolate bei den Spezies *C. glabrata* und *C. krusei*, die insgesamt ca. 20% der klinischen invasiven *Candida*-Isolate ausmachen,¹⁷ ist die Substanz zudem für die Initialtherapie bei unbekannter Erregerspezies als nicht adäquat anzusehen.

Die deeskalierende Umstellung der Antimykotikatherapie von Anidulafungin auf Fluconazol erfolgte nach 10 Tagen und erst nachdem mehrere Voraussetzungen erfüllt waren: hämodynamische Stabilität, klinische Besserung, Entfieberung, Erholung der Nierenfunktion und nachgewiesene Fluconazol-Empfindlichkeit des initial aus der Blutkultur isolierten Erregers. In randomisierten Zulassungsstudien mit Echinocandinen war eine Deeskalation auf Fluconazol frühestens nach 10-tägiger Therapie zulässig.^{7,18} Eine frühere Umstellung von Echinocandin auf Azol (ab Tag 5) erscheint unter den genannten Voraussetzungen zwar durchführbar,¹⁹ war allerdings bislang nicht Bestandteil der Studienprotokolle randomisierter Studien.

Der hier vorgestellte Fall illustriert die erfolgreiche Anwendung des neu eingeführten Echinocandins Anidulafungin bei einer intensivmedizinischen Hochrisikopatientin, die aufgrund einer Choledochusleckage mit galliger Peritonitis eine



Candidämie mit schwerer Sepsis entwickelte. Mit Anidulafungin gelang die rasche Eradikation von *Candida* spp. aus dem Blutstrom. Anidulafungin ist aufgrund seines pharmakologischen Profils besonders geeignet für die Anwendung in der Intensivmedizin.

Dr. med. Rainer Höhl

Klinikum Nürnberg Nord · Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Dir.: Prof. Dr. med. Dieter Heuser

Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1 · 90419 Nürnberg

Literatur

- 1 Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):606-18.
- 2 Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug 1;39(3):309-17.
- 3 Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Diekema D. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003 Nov 1;37(9):1172-7.
- 4 Kumar A et al. The high mortality of *Candida* septic shock is explained by excessive delays of initiation of antifungal therapy. *ICAAC 2007; Abstract K-2174.*
- 5 Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Sep;49(9):3640-5.
- 6 Kumar A et al. The impact of initiation of inadequate initial antimicrobial therapy on survival in human septic shock. *ICAAC 2007; Abstract L-477.*
- 7 Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2472-82.
- 9 Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999 Jun;27(6):1066-72.
- 10 Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, Müller E, Putensen C, Rotstein C, Sganga G, Venditti M, Zaragoza Crespo R, Kullberg BJ. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med.* 2008 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 11 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296-327. Erratum
- 12 Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heinz W, Junghans C, Karthaus M, Krüger W, Kubin T, Penack O, Reichert D, Reuter S, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Maschmeyer G. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2008 Oct 14. [Epub ahead of print]
- 13 Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 1; 48(5): 503-35.
- 14 Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. 2007 update of the ECIL-1 guidelines for Antifungal therapy in leukemia patients <http://www.eortc.be/services/unit/idg/>
- 15 Joseph JM, Kim R, Reboli AC. Anidulafungin: a drug evaluation of a new echinocandin. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Sep;9(13):2339-48.
- 16 Pittrow L, Penk A. Dosage adjustment of fluconazole during continuous renal replacement therapy (CAVH, CVVH, CAVHD, CVVHD). *Mycoses.* 1999 Apr;42(1-2):17-9.
- 17 Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Aug;60(2):424-8.
- 18 Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smetana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002 Dec 19;347(25):2020-9.
- 19 Davis SL et al. Impact of an IV/PO Stepdown Program from Echinocandins to Azoles in Patients with Candidemia/ Invasive Candidiasis (C/IC). *ICAAC 2008; Abstract M-2170*

Schwere Sepsis mit Fluconazol-resistenter *Candida* spp. bei nekrotisierender Pankreatitis: erfolgreiche Therapie mit Anidulafungin

Candida-Blutstrominfektionen mit schwerer Sepsis gehören zu den Infektionen mit der höchsten Mortalität bei Intensivpatienten.^{1,2,3} Der unverzügliche Beginn der Therapie mit einem geeigneten Antimykotikum kann die Überlebenschancen signifikant erhöhen.^{3,4,5} Mit der Klasse der Echinocandine wurden die Therapiemöglichkeiten bei diesen noch zu häufig unterschätzten Infektionen entscheidend erweitert. Wir berichten über die Therapie von Anidulafungin bei einer Patientin, die unter Therapie mit Fluconazol eine Candidämie mit schwerer Sepsis entwickelte (Breakthrough-Candidämie).

Fallbeschreibung

In der Vorgeschichte waren bei der Patientin (67 Jahre, 168 cm, 82 kg) eine Cholezystektomie, eine Adnexektomie und eine Hysterektomie vorgenommen worden. Zudem war eine Thyreoiditis und eine Soorösophagitis dokumentiert. Wegen des Verdachts auf eine Choledocholithiasis wurde am 23.10.2007 eine ERCP durchgeführt. Die Patientin entwickelte in der Folge eine zunächst exsudative, dann nekrotisierende Pankreatitis. Am 11.12.2007 wurde eine Pneumonie rechts basal diagnostiziert. Die im Januar 2008 durchgeführten CT-Kontrollen ergaben keinen Hinweis auf eine Infektion der Pankreasnekrosen.

Am 18.2.2008 (= Tag 1) wurde die Patientin mit Fieber bis 40 °C auf die Intensivstation aufgenommen. Es bestand ein septischer Schock mit beatmungspflichtiger respiratorischer Insuffizienz und akutem Nierenversagen, das eine Hämofiltrationsbehandlung (CVWHF) erforderte. Zur Schockbehandlung erhielt die Patientin Hydrocortison und Noradrenalin (max. 2,4 mg/h). Sie wurde mittels PiCCO überwacht.

Eine Computertomographie zeigte Lufteinschlüsse im Bereich der Pankreasnekrosen. Tags darauf (Tag 2) wurde die Patientin laparotomiert: nekrotisches Gewebe wurde entfernt, Abszesse ausgeräumt und nach Einlage mehrerer Robinson-Drainagen mit der Spülbehandlung begonnen. Die Blutkulturen vom Tag 1 waren negativ, aus intraoperativ entnommenen Proben wurden *Staphylococcus epidermidis*, *Bacteroides* sp., *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* kultiviert. Die Blutkultur ergab am Tag 2 *S. epidermidis*. Am Tag 4 wurden erneut operativ Nekrosen und Abszesse aus der Bursa omentalis ausgeräumt. In den mikrobiologischen Kulturen war jetzt *Enterobacter cloacae* nachweisbar. Die antimikrobielle Therapie umfasste die Antibiotika Imipenem (1g 3x/d) und Linezolid (600 mg 2x/d); wegen des hohen Risikos einer invasiven *Candida*-Infektion bei einer Prävalenz von 25% *C. glabrata* auf dieser Station wurde auch Fluconazol 800 mg/d in das Regime einbezogen.

Unter der antimykotischen Therapie wurden am Tag 12 Hefepilze in der Blutkultur nachgewiesen, die am Tag 14 als azolresistente *C. glabrata* identifiziert wurden. Auch in der Robinson-Drainage war *C. glabrata* nachweisbar. In weiteren Kulturen aus Blut, zentralem Venenkatheter, Trachealsekret und Urin wurden *C. albicans* und *C. glabrata* gefunden. Die Antimykotikatherapie wurde am Tag 14 auf Anidulafungin (1 x 200 mg, dann 100 mg/d) umgestellt und bis Tag 30 beibehalten. Am Tag 15

„Der unverzügliche Beginn der Therapie mit einem geeigneten Antimykotikum kann die Überlebenschancen signifikant erhöhen.“



war in den Blutkulturen keine *Candida* mehr nachweisbar. Die Patientin benötigte ab Tag 16 keine Katecholamine mehr und konnte am Tag 22 extubiert werden. Am Tag 40 wurde sie auf die Allgemeinstation verlegt.

Diskussion

Die hier beschriebene Patientin entwickelte im Gefolge einer ERCP eine nekrotisierende Pankreatitis und gehörte damit zu einer klassischen Hochrisikogruppe für invasive *Candida*-Infektionen einschließlich *Candida*-Sepsis. Zusätzlich hatte sie zahlreiche weitere Risikofaktoren für invasive Mykosen, darunter vorausgegangener operativer Eingriff, bakterielle Sepsis, Breitspektrumantibiotikatherapie, Nierenversagen, Beatmung und zentraler Venenkatheter.⁹ In der Anamnese fand sich zudem mit der Soorösophagitis eine Schleimhautcandidose, die gehäuft bei immunkompromittierten Patienten auftritt. Aufgrund dieses Risikoprofils war mit Fluconazol bereits in das initiale antimikrobielle Regime präemptiv ein Antimykotikum integriert worden.

Fluconazol weist für den Einsatz bei Hochrisikopatienten einige Nachteile auf, darunter zahlreiche Arzneimittelinteraktionen, Abhängigkeit der Wirkstoffspiegel von der Nierenfunktion (bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren sind komplexe Dosisanpassungen erforderlich)¹⁰ und ein eingeschränktes Wirkspektrum. Zahlreiche Stämme der Spezies *C. glabrata* (die nach *C. albicans* häufigste Spezies bei invasiven *Candida*-Infektionen)⁹ sind gegen Fluconazol resistent oder eingeschränkt empfindlich,¹¹ die Spezies *C. krusei* ist intrinsisch Fluconazol-resistent. Im vorliegenden Fall entwickelte sich unter Fluconazol eine Sepsis mit einem Fluconazol-resistenten *C. glabrata*-Stamm. Diese Durchbruchinfektion konnte mit Anidulafungin erfolgreich therapiert werden. Bereits einen Tag nach Beginn der Anidulafungin-Gabe waren in der Blutkultur keine *Candida* spp. mehr nachweisbar. Am Folgetag war die Patientin hämodynamisch stabil und benötigte keine Katecholamine mehr. Die Therapie wurde 14 Tage über die erste negative Blutkultur hinaus fortgeführt. Ein Umstellung auf orale Therapie musste unterbleiben, da das initiale Isolat resistent gegen Azolantimykotika war.

Mehrere jüngst aktualisierte internationale Leitlinien empfehlen den bei moderat bis schwer kranken Patienten mit invasiven *Candida*-Infektionen bereits primär Echinocandin-Antibiotika einzusetzen.^{12,13,14} Der Einsatz von Fluconazol wird bei hämodynamisch instabilen Patienten, Nachweis von *C. glabrata* oder *C. krusei* oder Vorexposition gegenüber Azolantimykotika nach generell widerraten.

Anidulafungin ist für den Einsatz in der Intensivmedizin besonders geeignet, da seine Wirkstoffspiegel unabhängig von der Funktion von Leber und Niere sind und keine klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen bestehen. In einer randomisierten Doppelblindstudie zur Therapie invasiver *Candida*-Infektionen erzielte Anidulafungin eine signifikant höhere Therapieerfolgsrate als Fluconazol. Analysen von Subpopulationen dieser Studie ergaben konsistent höhere Erfolgsraten bei Patienten mit akuten Organdysfunktionen (renal, hepatisch, respiratorisch, kardial), besonders ausgeprägt war die Differenz bei Patienten mit multipler Organdysfunktion (64% vs. 35%).⁶

Dr. med. Rainer Höhl
 Klinikum Nürnberg Nord · Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
 Dir.: Prof. Dr. med. Dieter Heuser
 Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1 · 90419 Nürnberg

Literatur

- 1 Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004 Aug 1; 39(3):309-17.
- 2 Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, Herwaldt L, Pfaller M, Diekema D. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003 Nov 1;37(9):1172-7.
- 3 Kumar A et al. The high mortality of *Candida* septic shock is explained by excessive delays of initiation of antifungal therapy. ICAAC 2007; Abstract K-2174.
- 4 Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Sep;49(9):3640-5.
- 5 Kumar A et al. The impact of initiation of inadequate initial antimicrobial therapy on survival in human septic shock. ICAAC 2007; Abstract L-477.
- 6 Kett DH, Cubillos GF. Anidulafungin in the treatment of patients with invasive candidiasis. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Nov;32 Suppl 2:S99-S102.
- 7 Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2472-82.
- 9 Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, Müller E, Putensen C, Rotstein C, Sganga G, Venditti M, Zaragoza Crespo R, Kullberg BJ. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med.* 2008 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 10 Pittrow L, Penk A. Dosage adjustment of fluconazole during continuous renal replacement therapy (CAVH, CVVH, CAVHD, CVVHD). *Mycoses.* 1999 Apr;42(1-2):17-9.
- 11 Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Aug;60(2):424-8.
- 12 Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 1; 48(5): 503-35.
- 13 Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. 2007 update of the ECIL-1 guidelines for Antifungal therapy in leukemia patients <http://www.eortc.be/services/unit/idg/>
- 14 Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heinz W, Junghanss C, Karthaus M, Krüger W, Krug U, Kubin T, Penack O, Reichert D, Reuter S, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Maschmeyer G. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2009 Feb;88(2):97-110.



Antimykotische Therapie im klinischen Alltag: Wann, wie, was?

Breites Wirkspektrum – flexibler Einsatz

Kommt es bei Hochrisiko-Patienten unter einer antimykotischen Prophylaxe zu Antibiotika-refraktärem Fieber, ist aufgrund der Probleme bei der Erregeridentifikation die empirische Therapie Standard. Dies war der Tenor der Experten bei einem Satellitensymposium im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie in Wien. Derzeit zugelassen zur empirischen Therapie von Fieber unbekannter Genese (FUO) bei neutropenischen Patienten ist z. B. AmBisome® (liposomales Amphotericin B), das über ein breites Wirkspektrum verfügt. Es erfasst neben den gängigen Erregern auch Zygomyceten, Kryptokokken sowie Azolresistente Candida-Spezies und ist dabei gut verträglich. Bei einer versagenden Erstlinientherapie bietet die Kombination von liposomalem Amphotericin B mit Caspofungin eine viel versprechende Therapieoption.

Bei Patienten, die ein hohes Risiko für eine invasive Mykose haben, hat sich in den vergangenen Jahren eine antimykotische Prophylaxe zum Beispiel mit oralen Azolen etabliert. Kommt es trotz der Prophylaxe zu persistierendem Fieber, kann das laut Dr. Werner Heinz, Würzburg, folgende Ursachen haben: Zu geringe Plasmaspiegel des Antimykotikums, eine Resistenz der Pilzerreger gegenüber dem Antimykotikum sowie eine Infektion mit Pilzspezies (z. B. Aspergillus non-fumigatus, Zygomyceten oder Fusarien), die durch das Prophylaxe-Antimykotikum nicht erfasst werden. Heinz erklärte weiter, dass seit einiger Zeit Pilzspezies, die früher als „exotisch“ bezeichnet wurden, zunehmen. So ist beispielsweise ein auffälliger Anstieg der mit einer hohen Letalität verbundenen Zygomyceten-Infektionen zu verzeichnen.

Lungeninfiltrate in der Bildgebung: Aspergillus oder Mucor?

Im klinischen Alltag wird das weitere Vorgehen bei Patienten mit Antibiotika-refraktärem Fieber unter antimykotischer Prophylaxe dadurch erschwert, dass der rasche und sichere Nachweis einer invasiven Pilzinfektion trotz verbesserter diagnostischer Verfahren nach wie vor schwierig ist. So erhöhen zwar Infiltrate in der Bildgebung die Wahrscheinlichkeit für eine Fadenpilzinfektion, doch lassen sich Aspergillen als Infektionsverursacher ohne weitere mikrobiologische Hinweise nicht von anderen Fadenpilzen wie Zygomyceten abgrenzen, betonte PD Dr. Andrew Ullmann, Mainz. Sollte es daher keine weiteren mikrobiologischen Hinweise auf den vermuteten Erreger geben, sei der Einsatz eines möglichst breit wirksamen Antimykotikums wie bei der empirischen Therapie angeraten, so Ullmann.

Vorteile durch breites Wirkspektrum

Aufgrund seines breiten Wirkspektrums und des geringen Resistenzpotenzials ist liposomales Amphotericin B für die empirische Therapie geeignet. Es ist hoch effek-

tiv und gut verträglich. Insbesondere treten im Vergleich zu konventionellem Amphotericin B signifikant weniger nephrotoxische Effekte und infusionsbedingte Nebenwirkungen auf ^{1,2}). Diese Aspekte schlagen sich auch in den aktuellen Leitlinien nieder: Für den empirischen Therapieansatz wird in den aktuellen Guidelines der ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) liposomales Amphotericin B mit dem höchsten Empfehlungsgrad A1 bewertet ³). Aufgrund positiver Studiendaten wird es darüber hinaus zur Primärtherapie einer invasiven Aspergillose (ECIL Grad B1, Infectious Diseases Society of America (IDSA) Grad A1) empfohlen ^{4,5}).

Versagen der Erstlinientherapie: Wechsel oder Kombination?

Mögliche Gründe für das Versagen einer antimykotischen Primärtherapie sind Professor Dr. Helmut Ostermann, München, zufolge, zu geringe antimykotisch wirksame Plasmaspiegel, Lücken in den Wirkspektren der verwendeten Antimykotika sowie diagnostische Probleme. Als sinnvolle Sekundärstrategien bei versagender Erstlinientherapie nannte er den Wechsel der Medikation und den Einsatz von Kombinationstherapien. Da bisher kaum prospektive, randomisierte Studien über Kombinationsregime vorliegen, müssen als Entscheidungshilfe für die Praxis Daten aus offenen oder retrospektiven Studien dienen. In einer von Ostermann präsentierten retrospektiven Kohortenstudie ⁶) mit 56 antimykotisch vorbehandelten Hochrisiko-Patienten konnte bei der Hälfte der Patienten eine invasive Mykose nachgewiesen werden (62 Prozent Aspergillus-, 18 Prozent Candida-Spezies). Die antimykotische Kombinationstherapie bestand bei der Mehrheit der Patienten aus liposomalem Amphotericin B und Caspofungin (63 Prozent). Die Ansprechraten lagen auf dem Niveau bisher publizierter Ergebnisse anderer Untersuchungen: 73 Prozent der Patienten sprachen auf die Therapie an. 84 Prozent der Patienten waren nach 30 Tagen noch am Leben, die Zwölf-Wochen-Überlebensrate lag bei 66 Prozent. Die Toxizität der Kombinationsregime war akzeptabel. Aus solchen Praxisdaten lässt sich ein Trend ableiten, der für den Einsatz von Kombinationsregimen spricht, erklärte Ostermann.

(Red.)

Quellen:

Satelliten-Symposium „Antimykotische Therapie im klinischen Alltag – wann, wie, was?“, anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, Wien, 11. Oktober 2008

1) Walsh TJ et al. *NEJM* 1999;340:764-71.

2) Prentice HG et al. *Br J Haematol* 1997; 98:711-8

3) Marchetti O et al. *EJC Supplement*;S5,2007;32-42

4) Herbrecht R et al. <http://www.leukemia-net.org>. Accessed 8.2.2008

5) Walsh TJ et al. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60

6) Rieger C et al. *Ann Hematol* 2008;87:915-922

Gilead Sciences GmbH, Dr. Sarita Chaulal

Fraunhoferstr. 17, 82152 Martinsried

Tel.: 089 899890-12, Fax: 089 899890-49

E-Mail: sarita.chaulal@gilead.com

Invasive Mykosen bei immungeschwächten Patienten: wirksame Prophylaxe mit Posaconazol

Symposium „Evidenzbasierte Vermeidung invasiver Pilzinfektionen bei hämatologischen Hochrisikopatienten“ der Essex Pharma GmbH am 13. März 2009 in Freiburg.

Invasive Pilzinfektionen stellen für hämato-onkologische Patienten mit geschwächtem Immunsystem ein hohes Mortalitätsrisiko dar. So ergab eine retrospektive Studie an fast 12.000 Patienten, dass 42% derjenigen, die eine invasive Aspergillose entwickelt hatten, daran verstarben. Daher ist die antimykotische Prophylaxe bei solchen Hochrisikopatienten besonders wichtig, betonte Dr. Oliver A. Cornely, Köln. Eine gute Therapieoption in diesem Zusammenhang bietet das Breitenspektrum-Antimykotikum Posaconazol (Noxafil®), wie Studienergebnisse, aber auch Erfahrungen aus dem klinischen Alltag belegen.

Unter kontrollierten Studienbedingungen ...

So erhielten im Rahmen einer Multicenter-Studie 302 neutropenische Patienten, die unter akuter myeloischer Leukämie (AML) bzw. myelodysplastischem Syndrom (MDS) litten, mit jedem Chemotherapiezyklus vorbeugend Posaconazol (dreimal täglich 200 mg). Im Vergleich dazu wurden 298 Patienten mit Fluconazol (einmal 400 mg/Tag) bzw. Itraconazol (zweimal 200 mg/Tag) behandelt. Die Auswertung der Daten brachte folgende Ergebnisse: Invasive Mykosen traten während der Zeit der Prophylaxe, also bis zu einer Woche nach Medikamentengabe, unter Posaconazol bei lediglich sieben Patienten (2%), in der Vergleichsgruppe hingegen bei 25 Patienten (8%) auf. Davon wurde bei zwei Patienten (1%) respektive 20 Patienten (7%) eine Aspergillose diagnostiziert. Nach einer Beobachtungszeit von 100 Tagen betrug die Gesamtsterblichkeitsrate unter Posaconazol 14% und war damit signifikant niedriger als unter den Standardazolen mit 21%; die pilzbedingte Mortalität war ebenfalls deutlich geringer (2% gegenüber 5%).

... und im Klinikalltag wirksam

Diese positiven Resultate lassen sich auch in die Praxis übertragen, wie Dr. Cornely anhand einer Untersuchung am Universitätsklinikum Köln darlegte. Hier wird seit Januar 2006 prophylaktisch Posaconazol bei neutropenischen Patienten mit AML und MDS eingesetzt. Ein Vergleich zwischen 68 Patienten, die von 2006 bis 2008 das Azol präventiv erhalten hatten, und 58 Patienten aus den Jahren 2003 bis 2005 ohne diese prophylaktische Behandlung, brachte eindeutige Ergebnisse:

- Mittels CT waren bei insgesamt 38% der Patienten unter Posaconazol-Prävention Lungeninfiltrate nachweisbar; demgegenüber wiesen 67% der Patienten, die keine systemische Prophylaxe erhalten hatten, derartige Veränderungen auf.
- Infiltrate mit typischen radiologischen Zeichen einer invasiven Mykose wurden bei 9% der Patienten unter Posaconazol gefunden, hingegen bei 36% ohne Prophylaxe.
- Gemäß EORTC-Kriterien gesicherte oder zumindest wahrscheinliche Pilzinfektionen konnten letztlich bei 3% bzw. 16% der Patienten festgestellt werden.

Mit Posaconazol steht dem Arzt also ein Antimykotikum zur Verfügung, mit dem er im klinischen Alltag bei immungeschwächten hämato-onkologischen Patienten invasiven Mykosen effektiv vorbeugen und so deren Leben schützen kann. Dementsprechend wurde Ende 2006 die Zulassung für Posaconazol von der Europäischen

Zulassungsbehörde EMEA erweitert, und zwar um die Prophylaxe invasiver Mykosen bei gefährdeten AML- oder MDS-Patienten sowie bei Stammzelltransplantat-Empfängern mit einer Graft-versus-Host-Disease. Auch die aktuellen ²DGHO- und ³ECIL-Leitlinien empfehlen bei diesen Patientengruppen mit höchstem Evidenzgrad den Einsatz von Posaconazol zur antimykotischen Prophylaxe.

Stefan Oetzel, Tübingen

1 European Organisation for Research and Treatment of Cancer

2 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Oncologie

3 European Conference on Infections in Leukaemia

Antimykotika

Die neue Option in der Behandlung und Prophylaxe von Candida-Infektionen

Seit Januar 2009 ist mit Micafungin (Mycamine®) ein neuer Wirkstoff zur intravenösen Behandlung von Candida-Infektionen in Deutschland erhältlich. Zugelassen ist das Präparat für die Therapie systemischer Candidosen, sowie für die Prophylaxe im Rahmen einer Stammzelltransplantation bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen. Die Zulassung erstreckt sich zudem auf die Behandlung ösophagealer Candidosen bei Erwachsenen. Das Breitbandantimykotikum aus der Wirkstoffklasse der Echinocandine, zeichnet sich durch seine hohe Wirksamkeit auch gegenüber resistenten Stämmen und non-albicans Candida-Spezies aus. Der Einführung ging ein umfangreiches klinisches Forschungsprogramm mit rund 3.000 Patienten voraus.

Bis zu 90 Prozent der Infektionen konnten erfolgreich behandelt werden; nach einer Prophylaxe lag die Inzidenz von Durchbruchinfektionen deutlich unter zwei Prozent. In allen durchgeführten Studien war der Behandlungserfolg unter Micafungin dem des Referenzproduktes mindestens gleichwertig. Bei prophylaktischer Anwendung zeigte sich eine signifikant bessere Wirksamkeit: es kam achtmal seltener zu einer Besiedlung mit *C. glabrata*, dem zweithäufigsten Candida-Stamm, als im Rahmen der Vergleichstherapie.

Das Echinocandin wies eine hohe In-vitro-Aktivität gegenüber allen klinisch relevanten Candida- und Aspergillus-Stämmen auf. Unterhalb des in der EU und den USA vorgeschlagenen Breakpoints von 1 µg/ml wurde bei den meisten untersuchten Stämmen eine hundertprozentige Hemmung erzielt.

Bei Applikation von 2 µg/ml wurden alle Stämme vollständig gehemmt. Im Rahmen von In-vitro-Studien war die Inzidenz spontaner Resistenzen gegenüber Micafungin 1000-fach geringer im Vergleich zu funktionell verwandten Wirkstoffen aus der Klasse der Echinocandine. (Red.)

Volltreffer!

Mycamine® erfasst die wesentlichen *Candida* Spezies.¹⁻⁵



Breite Wirksamkeit¹⁻⁵

o Zugelassen zur

- Behandlung und Prophylaxe der invasiven Candidose^{1, a, b}
bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern einschließlich Neugeborenen
- Behandlung der ösophagealen Candidose^{1, a}
bei Erwachsenen und Jugendlichen

o Sehr gutes Interaktionsprofil¹

o Einfache Anwendung¹

1 mal täglich ohne Loading Dose. Keine Dosisanpassung bei Nieren- und leichter/mäßiger Leberinsuffizienz¹

^a Bei der Entscheidung, MYCAMINE® anzuwenden, sollte in Betracht gezogen werden, dass ein Risiko zur Lebertumorbildung besteht. MYCAMINE® ist daher nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht geeignet sind

^b Prophylaxe: Bei einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder wenn eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500/µl) von mindestens zehn oder mehr Tagen zu erwarten ist

1. Mycamine® (Micafungin) Fachinformation. 2. Espinel-Ingroff A. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 121-136. 3. Tawara S et al. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44: 57-62. 4. Kuse ER et al. Lancet 2007; 369: 1519-1527. 5. Pappas PG et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-893.

MYCAMINE® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, MYCAMINE® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Darreichung: Jede Durchstechflasche enthält nach der Rekonstitution pro Milliliter 10 mg bzw. 20 mg Micafungin als Natrium-Salz. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Citronensäure, Natriumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten), Jugendlichen und Kindern (einschließlich Neugeborenen) mit invasiver Candidose, zur Prophylaxe von *Candida*-Infektionen bei einer allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation oder wenn eine Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500/µl) von mindestens 10 oder mehr Tagen zu erwarten ist. Behandlung der ösophagealen Candidose bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten) und Jugendlichen. Die Entscheidung, Mycamine® anzuwenden, sollte in Betracht ziehen, dass ein Risiko zur Lebertumorbildung besteht. Mycamine® ist daher nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht geeignet sind. **Dosierung und Anwendung:** Die Behandlung mit Mycamine® ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung mit der Behandlung von Pilzinfektionen hat. Zur Isolierung und Identifizierung der (des) Krankheitserreger(s) sind vor der Behandlung Pilzkulturen anzusetzen und andere relevante Laboruntersuchungen durchzuführen (einschließlich histopathologischer Untersuchungen). Die Behandlung kann noch vor Bekanntwerden der Ergebnisse solcher Kulturen oder Untersuchungen begonnen werden. Wenn die Ergebnisse bekannt sind, ist die antimykotische Therapie jedoch entsprechend anzupassen. **Dosis:** Zur Behandlung *invasiver Candidose* 100 mg/Tag (Körpergewicht > 40 kg) oder 2 mg/kg/Tag (Körpergewicht ≤ 40 kg); Behandlung *ösophagealer Candidose*: 150 mg/Tag (Körpergewicht > 40 kg) oder 3 mg/kg/Tag (Körpergewicht ≤ 40 kg); *Prophylaxe von Candida-Infektionen*: 50 mg/Tag (Körpergewicht

> 40 kg) oder 1 mg/kg/Tag (Körpergewicht ≤ 40 kg). Dosiserhöhung wegen nicht ausreichendem Ansprechen bei invasiver Candidose auf 200 mg/Tag (Körpergewicht von > 40 kg) und auf 4 mg/kg/Tag (Körpergewicht ≤ 40 kg) möglich. **Behandlungsdauer:** Invasive Candidose: mindestens 14 Tage. Nach zwei aufeinander folgenden negativen Blutkulturen und nach dem Abklingen der klinischen Anzeichen und Symptome der Infektion, Fortsetzung der Therapie noch mindestens 1 Woche lang. Ösophageale Candidose: Die Therapie sollte nach Abklingen der klinischen Anzeichen und Symptome noch mindestens 1 Woche fortgesetzt werden. Prophylaxe von *Candida*-Infektionen: nach Normalisierung der Neutrophilenzahl noch mindestens 1 Woche Therapie. **Spezielle Bevölkerungsgruppen:** Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Nierenfunktionsstörung und leichte/mäßige Leberinsuffizienz erfordern keine Dosisanpassung. Die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wird nicht empfohlen. Nach Rekonstitution und Verdünnung ist die Lösung über ca. 1 Stunde intravenös anzuwenden. Schnellere Infusionen können zu vermehrten histaminabhängigen Reaktionen führen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** **Hepatische Wirkungen:** Nach einer Behandlungsperiode von ≥ 3 Monaten wurden bei Ratten Foci präneoplastischer Hepatozyten und hepatozelluläre Tumore beobachtet und der vermutliche Schwellenwert befand sich in etwa im Bereich der klinischen Exposition. Die Relevanz für die therapeutische Anwendung kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung ist die Leberfunktion sorgfältig zu kontrollieren und ein frühzeitiges Absetzen wird empfohlen, wenn die ALT/AST-Werte signifikant und dauerhaft erhöht sind. Die Behandlung sollte auf Basis einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, insbesondere bei Patienten mit Leberinsuffizienz oder chronischen Lebererkrankungen, welche bekanntermaßen präneoplastische Prozesse darstellen oder bei Patienten, die eine Begleittherapie erhalten insbesondere mit hepatotoxischen und/oder genotoxischen Eigenschaften. Signifikante Beeinträchtigungen der Leberfunktion traten sowohl bei Patienten als auch

gesunden Probanden auf, einschließlich schwerer Störungen und Todesfällen. Kinder < 1 Jahr neigen möglicherweise eher zu Leberschäden. Mycamine® kann auch Nierenprobleme und -insuffizienz verursachen. Anaphylaktische Reaktionen einschließlich Schock können auftreten. Fälle von Hämolyse, einschließlich akuter intravasaler Hämolyse oder hämolytischer Anämie wurden selten berichtet. Patienten mit seltenen angeborenen Problemen von Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Mycamine® nicht einnehmen. **Wechselwirkungen:** Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Micafungin darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn dies ist unbedingt erforderlich. Micafungin kann möglicherweise die Fertilität bei Männern beeinträchtigen. **Nebenwirkungen:** Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, erhöhte ALP im Blut, Plebitis, Erbrechen und erhöhte AST-Werte; **allergieartige Symptome:** Hautausschlag und Rigor wurden ebenfalls berichtet; **hepatische Nebenwirkungen:** die Mehrzahl der Nebenwirkungen waren leichten oder mäßigen Schweregrades. Am häufigsten waren ein Anstieg von AP, AST, ALT, Bilirubin im Blut sowie abnorme LFTs zu beobachten. Fälle von schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen kamen gelegentlich vor; Reaktionen an der Einstichstelle: keine Einschränkung der Behandlung; **Andere häufige Nebenwirkungen:** Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Hypokalämie, Hypomagnesämie, Hypokalzämie, Kopfschmerzen, Diarrhö, Bauchschmerzen, Fieber; **Kinder:** Einige der Nebenwirkungen traten bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen. Kinder < 1 Jahr zeigten ca. zweimal häufiger einen Anstieg von ALT, AST und AP als ältere Kinder. Andere häufige Nebenwirkungen bei Kindern: Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperbilirubinämie, Hepatomegalie, akutes Nierenversagen, erhöhter Harnstoff im Blut. **Weitere Angaben:** siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** **Stand der Information:** Oktober 2008. Astellas Pharma GmbH, Postfach 50 01 66, 80971 München

JETZT im Handel

Erstes zur Behandlung von Kindern UND Neugeborenen zugelassenes Echinocandin



MYCAMINE®
micafungin

Breitspektrum candidizid

 **astellas**
Leading Light for Life

Echinocandine: aktuelle Daten und Erkenntnisse zu Anidulafungin aus der Literatur

Die zellwandaktiven Echinocandine haben sich bei invasiven Candida-Infektionen als hochwirksam erwiesen. Mit Anidulafungin erweiterte sich das Spektrum der verfügbaren Echinocandine jüngst um eine Substanz mit einem pharmakologischen Profil, das eine besondere Eignung für den Einsatz bei Intensivpatienten nahelegt. Der vorliegende Übersichtsartikel referiert Daten und Erkenntnisse zu Anidulafungin, die in dem Jahr seit der hiesigen Markteinführung von Anidulafungin publiziert und präsentiert wurden.

Daten zur klinischen Wirksamkeit

Wie Zaragoza et al. (2008)¹ hervorheben, ist Anidulafungin die einzige Substanz, für die eine therapeutische Überlegenheit gegenüber Fluconazol, der Standardtherapie bei Candidämie, gezeigt werden konnte. Zudem wurde in der Phase-III-Studie eine tendenziell niedrigere Gesamtmortalität (22,8% vs. 31,4%) in der Anidulafungin-Gruppe beobachtet,² wobei die Rate der unmittelbar mykoseassoziierten Todesfälle nach Angaben von Rogers et al. (2008)³ bei 1,6% vs. 4,2% lag. Wie J. Vazquez in einem Vortrag 2008 erläuterte,⁴ ist die Phase-III-Studie zu Anidulafungin zudem die einzige Candidämie-Zulassungsstudie, in der sowohl die Therapieerfolgsrate als auch die Überlebensrate im experimentellen Arm höher war als in der Vergleichsgruppe.

Kett et al. (2008)⁵ publizierten in ihrer Übersichtsarbeit eine Subpopulationsanalyse der Studiendaten. Demnach war Anidulafungin insbesondere bei Intensivpatienten und bei Patienten mit Organdysfunktionen (Niere, Leber, Lunge) deutlich besser wirksam als Fluconazol. Besonders ausgeprägt war der Unterschied in der Subpopulation mit multiplen Organdysfunktionen (64,3% vs. 37,5%; $p = 0,07$) (Abbildung 1a). Die Autoren verweisen auf Daten, die Shorr et al. als Poster präsentiert hatten,⁶ danach lag die Mortalität bei Intensivpatienten nach 14 Tagen in der Anidulafungin-Gruppe bei 8,6%, während in der Fluconazol-Gruppe zu diesem Zeitpunkt bereits über 21,4% der Patienten verstorben waren. Der Trend zu geringerer Mortalität war auch nach 28 Tagen noch deutlich erkennbar (Abbildung 1b). Kett et al. (2008)⁷ berichteten zudem über eine verkürzte Verweildauer der überlebenden Patienten auf der Intensivstation (15 vs. 32 Tage) und im Krankenhaus insgesamt (27 vs. 41 Tage).

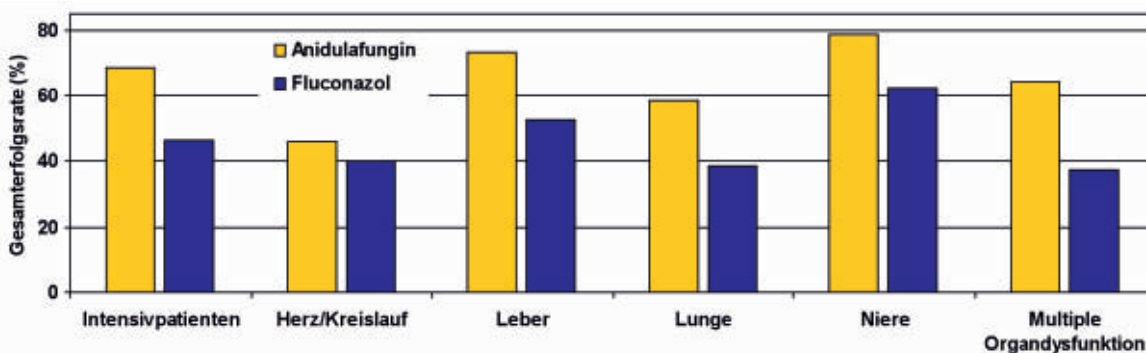


ABBILDUNG 1A: SUBPOPULATIONSANALYSE DER PHASE-III-STUDIE² ZUR THERAPIE INVASIVER CANDIDA-INFESTIONEN MIT ANIDULAFUNGIN VS. FLUCONAZOL. A. THERAPIEERFOLGSRATEN BEI INTENSIVPATIENTEN UND PATIENTEN MIT ORGANDYSFUNKTIONEN (MODIFIZIERT NACH REF. 7)

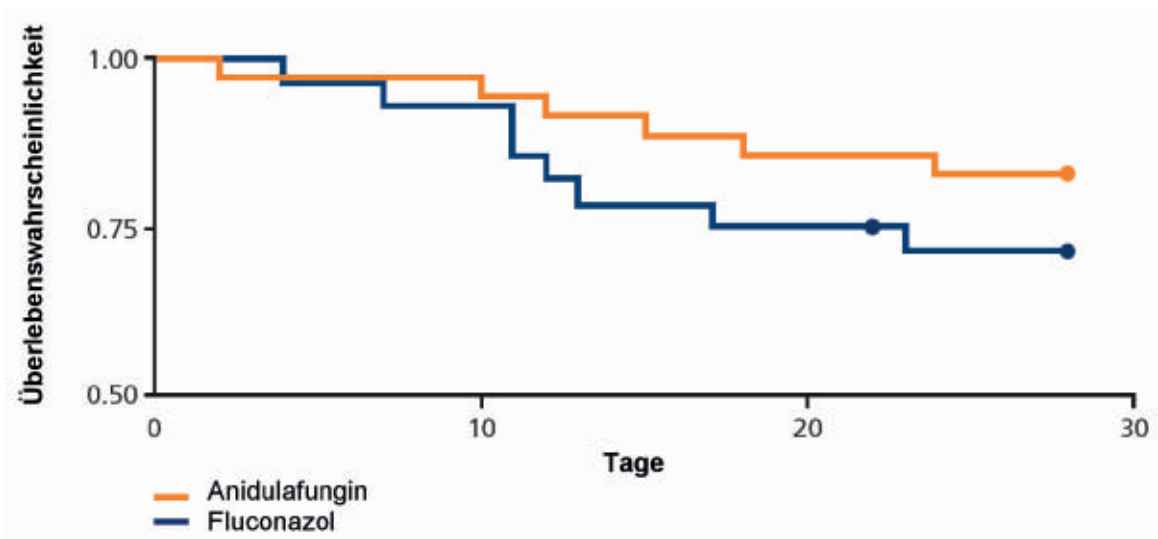


ABBILDUNG 1B: ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT BEI DER SUBPOPULATION DER INTENSIVPATIENTEN IN DER PHASE-III-STUDIE ZUR THERAPIE INVASIVER CANDIDA-INFESTIONEN MIT ANIDULAFUNGIN (NACH REF. 6)

Die klinisch-mikrobiologische Erfolgsrate mit Anidulafungin hatte in der Gesamtpopulation der Phase-III-Studie bei 76% gelegen, gegenüber 60% mit Fluconazol ($p < 0,02$).² Brielmayer et al.⁸ berichteten 2008 über den Einsatz von Anidulafungin in der Routinetherapie und zwar vorwiegend bei Patienten mit hepatischer Dysfunktion, schwerer Sepsis bzw. Organ- oder Stammzelltransplantation. Die Therapieerfolgsrate betrug bei den evaluierbaren Patienten 77%. Als Besonderheit von Anidulafungin diskutieren die Autoren die Eignung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, da für Anidulafungin als einzigem Echinocandin pharmakokinetische Daten für diese Population vorliegen.

Leitlinien zur Therapie invasiver Candida-Infektionen

Die beschriebenen Ergebnisse sind konsistent zu den 2009 publizierten Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) für die Therapie invasiver Candida-Infektionen.⁹ Die IDSA empfiehlt Anidulafungin und andere Echinocandine als Mittel der ersten Wahl in der Erstlinientherapie der Candidämie bei moderat bis schwer kranken nichtneutropenischen Patienten, sowie bei Patienten mit Azolvorexposition oder hohem Risiko für eine Infektion mit *C. glabrata* oder *C. krusei*. Auch bei neutropenischen Patienten sind Echinocandine einschließlich Anidulafungin für die meisten Patienten die bevorzugte Option.

Ähnliche Empfehlungen gibt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO),¹⁰ die in ihren 2009 publizierten Leitlinien ebenfalls Anidulafungin und andere Echinocandine als Primärtherapie der ersten Wahl bei invasiven Candida-Infektionen nennt, und zwar unabhängig vom Neutropeniestatus.

Tierexperimentelle und mikrobiologische Daten

Klinische Daten zur Therapie von *C. krusei*-Infektionen mit Anidulafungin liegen bisher nur in geringem Umfang vor, da in der Phase-III-Studie dokumentierte *C. krusei*-Infektionen ein Ausschlusskriterium waren (intrinsische Resistenz von *C. krusei* gegenüber Fluconazol). Eine aktuelle tierexperimentelle Arbeit von Ostrosky-Zeichner et al. (2009)¹¹ zeigt, dass Anidulafungin gegen diese relativ seltene, aber epidemiologisch mit der höchsten Mortalität (59%) assoziierte Non-albicans-Spezies sehr gut wirksam ist (Abbildung 2).

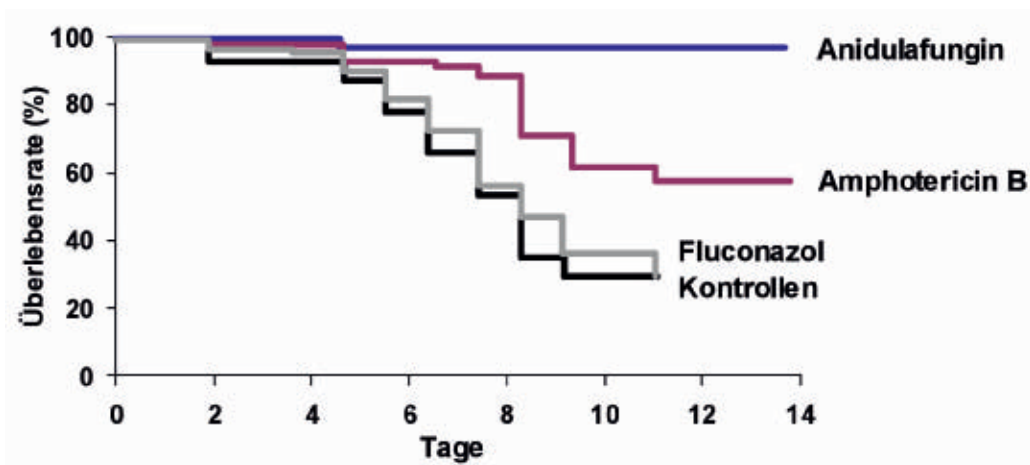


ABBILDUNG 2. ÜBERLEBENS-RATEN BEI NEUTROPENISCHEN RATTEN MIT DISSEMINIERTER C. KRUSEI-INFREKTION BEI THERAPIE MIT ANIDULAFUNGIN UND ANDEREN ANTIMYKOTIKA (NACH REF. 11)

Verschiedene Berichte bestätigen, dass innerhalb der Klasse der Echinocandine relevante Unterschiede im mikrobiologischen Aktivitätsprofil bestehen können. So beobachteten Ghannoum et al. (2009)¹² an 23 C. parapsilosis-Isolaten von Patienten einer Verbrennungsstation deutlich niedrigere MHK-Werte für Anidulafungin als für Caspofungin oder Micafungin (Tabelle 1).

	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin
MHK ₅₀ , µg/ml	1	1	8
MHK ₉₀ , µg/ml	2	8	16
MHK-Bereich, µg/ml	0,03-2	0,125-8	0,03-16

TABELLE 1. MINIMALE HEMMKONZENTRATIONEN VON ECHINOCANDINEN BEI C. PARAPSILOSIS-ISOLATEN VON VERBRENNUNGSPATIENTEN.¹²

In einer Metaanalyse stellten Quindos et al. (2008)¹³ publizierte Daten zur mikrobiologischen Aktivität von Anidulafungin und verschiedenen anderen Antimykotika bei mehreren tausend Candida-Isolaten zusammen. Nach dieser Auswertung weist Anidulafungin für alle untersuchten Candida spp. sehr günstige Werte auf, die zum Teil beträchtlich niedriger liegen, als für andere häufig bei invasiven Candida-Infektionen eingesetzte Antimykotika (Tabelle 2).

Diese Ergebnisse bestätigten Moet und Mitarbeiter (2008),¹⁴ die insgesamt über 1400 Candida-Isolate, vornehmlich aus Blutkulturen, untersuchten. Sie beobachteten, dass Anidulafungin etwa vierfach wirksamer war als Caspofungin (MHK-Bereich 0,002–4 µg/ml bzw. 0,03–16 µg/ml). In der gleichen Untersuchung war Anidulafungin zudem die Substanz mit der besten Wirksamkeit gegen Aspergillus spp. (MHK-Bereich ≤0,001–0,008 µg/ml).

Für Azol-Antimykotika liegen schon seit längerer Zeit klinisch interpretierbare Break-points vor. Das CLSI Antifungal Subcommittee analysierte nun die Korrelation der minimalen Hemmkonzentrationen mit dem klinischem Therapieergebnis auch für

	MHK ₉₀ [µg/ml]			
	Anidulafungin	Caspofungin	Fluconazol	Amphotericin B
<i>C. albicans</i>	0,03	0,25	1	1
<i>C. dubliniensis</i>	0,06	0,5	8	0,5
<i>C. glabrata</i>	0,125	1	32	0,5
<i>C. krusei</i>	0,125	2	≥64	1
<i>C. lusitaniae</i>	0,5	1	2	0,125
<i>C. parapsilosis</i>	2	2	2	1
<i>C. tropicalis</i>	0,125	0,5	8	0,5

TABELLE 2. MINIMALE HEMMKONZENTRATIONEN VON ECHINOCANDINEN BEI KLINISCHEN CANDIDA-ISOLATEN (METAANALYSE).¹³

Echinocandine und publizierte 2008 einen Vorschlag zur Einteilung der Ergebnisse von In-vitro-Empfindlichkeitsprüfungen mit dieser Wirkstoffklasse (Pfaller et al. 2008). Demnach liegt die Grenze des empfindlichen Bereichs für alle Echinocandine bei 2 µg/ml; dieser Bereich umfasst 99-100% der untersuchten Isolate. Die seltenen Isolate mit MHKs von 4 µg/ml und höher finden sich praktisch ausschließlich in den Spezies *C. guilliermondii* und *C. parapsilosis* und gelten als „nicht empfindlich“. Eine Kategorie „resistent“ wurde nicht eingerichtet, da die klinische Daten für Isolate mit Resistenzmechanismen und hohen Echinocandin-MHK auf wenige Fälle beschränkt sind.

Setzt man den vorgeschlagenen CLSI-Breakpoint in Beziehung zu den MHK₉₀-Werten für Anidulafungin, wird erkennbar, dass die weit überwiegende Zahl der Candida-Isolate bereits bei Konzentrationen gehemmt werden, die um 3 log²-Stufen unterhalb des Grenzwertes liegen. So betrug die MHK₉₀ für die Gesamtheit der klinischen Candida-Isolate in der Phase-III-Studie zu invasiven Candida-Infektionen² 0,25 µg/ml. Bei keinem Isolat war die MHK höher als 2 µg/ml.

In einer Untersuchung zur Pharmakodynamik von Anidulafungin in vivo (neutropenische Mäuse) identifizierten Andes et al. (2008)¹⁶ den Quotienten C_{max}/MHK als den Indikator, der am besten mit der Keimzahlreduktion im Gewebe korreliert, dies gilt für alle untersuchten Candida-Arten. Anidulafungin zeigte in dieser Studie einen ausgeprägten postantifungalen Effekt mit Suppression des Erregerwachstums über 56 bis >96 Stunden nach Gabe von Einzeldosen. Hiermit konsistent waren Dosierungsschemata mit längeren Verabreichungsintervallen (bei gleicher Gesamtdosis) besser wirksam als Regime mit Gaben in rascherer Folge.

Antachopoulos et al. (2008)¹⁷ beschreiben pharmakodynamische Untersuchungen zur Wirksamkeit der Echinocandine gegen *Aspergillus* spp., in denen sowohl gekeimte als auch ungekeimte Konidien eingesetzt wurden. Anidulafungin zeigt für beide Inokulumsformen sehr niedrige minimale Hemmkonzentrationen. Der Vergleich der Konzentrations-Effekt-Kurven am Beispiel *A. fumigatus* zeigt ein günstiges Profil für Anidulafungin (Abbildung 3).

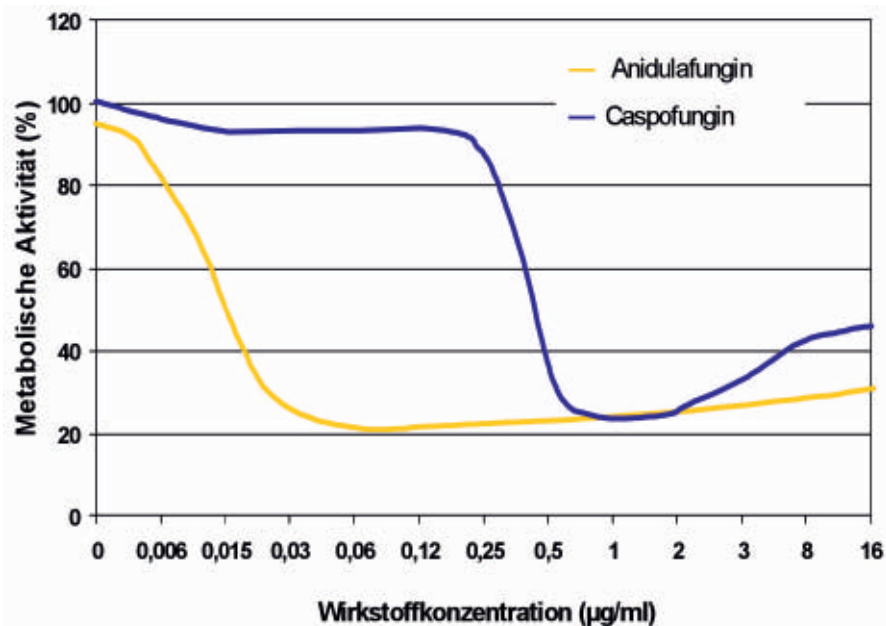


ABBILDUNG 3. KONZENTRATIONS-EFFEKT-KURVE FÜR ANIDULAFUNGIN UND CASPOFUNGIN GEGEN ASPERGILLUS FUMIGATUS (INOKULATION MIT UNGEKEIMTEN KONIDIEN; NACH REF.17)

Wirksamkeit in Biofilmen

Candida spp. bilden in vivo Biofilme auf Fremdmaterialien. Insbesondere intravenöse Katheter können als Quelle bzw. Reservoir einer Candidämie fungieren. Die generell empfohlene Entfernung von intravenösen Verweilkathetern bei Candidämie ist nicht bei allen Patienten sofort durchführbar. Daher erscheint in dieser Situation die Gabe Biofilm-wirksamer Antimykotika angezeigt. Azolantimykotika zeigen gegen biofilmständige *Candida*-Zellen drastisch reduzierte Aktivität, während die antimyzetische Aktivität von Echinocandine auch in Biofilmen weitgehend erhalten bleibt.

Jacobson et al. (2008)¹⁸ verglichen die Wirksamkeit verschiedener Antimykotika gegen planktonische und biofilmständige Zellen der gleichen *C. albicans*-Isolate. Dabei war Anidulafungin das einzige Antimykotikum, dessen MHK_{90} im Biofilm gegenüber der Flüssigkultur nicht erhöht war (Abbildung 4). Dementsprechend wurden in der klinischen Phase-III-Studie² in der Anidulafungin-Gruppe 3 von 4 Patienten, deren Katheter nicht entfernt werden konnten, erfolgreich behandelt, gegenüber 3 von 11 in der Fluconazol-Gruppe.

Pharmakokinetische Daten

Damle et al.¹⁹ publizierten 2009 Untersuchungen zum Abbau- und Eliminationsmechanismus von Anidulafungin. Demnach wird Anidulafungin primär durch nicht-enzymatische Degradation abgebaut, es ist weder ein Substrat noch ein Inhibitor der hepatischen CYP450-Isoenzyme. Die Substanz wird nichtrenal eliminiert. Dieser ungewöhnliche Mechanismus ist die Ursache der Sonderstellung von Anidulafungin im Hinblick auf pharmakokinetische Aspekte, die mehrere 2008 publizierte Übersichtsartikel hervorheben.

Nach Joseph et al. (2008)²⁰ hat Anidulafungin das günstigste pharmakokinetische Profil der Echinocandine: klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen sind nicht be-

Antimykotika

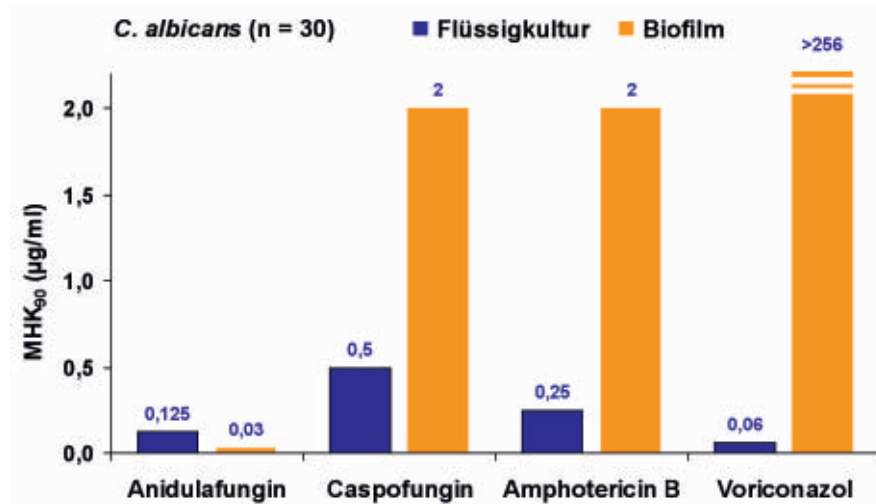


ABBILDUNG 4. WIRKSAMKEIT VON ANTIMYKOTIKA GEGEN *C. ALBICANS* IN FLÜSSIGKULTUR UND IN BIOFILMEN (DATEN AUS REF. 18)

kann, und die Dosierung ist unabhängig von der Funktion der Leber und der Niere sowie dem Körpergewicht. Zudem hat Anidulafungin die längste Halbwertszeit unter den Echinocandinen. Glöckner und Cornely (2008) heben die Praxisrelevanz einfacher Dosierungsregime hervor, die die Wahrscheinlichkeit einer adäquaten Therapie deutlich erhöhen können²¹ und verweisen in diesem Zusammenhang auf eine amerikanische Untersuchung,²² nach der die Vorgaben zu Dosierungsanpassungen für Fluconazol in der klinischen Routine nur in der Hälfte der Fälle eingehalten werden.

Gewebepenetration

Für die Echinocandine liegen bisher keine Humandaten zur Gewebepenetration vor. Damle et al.²³ publizierten 2008 eine Untersuchung zur Gewebeverteilung von Anidulafungin im Tiermodell (intravenöse Gabe bei Ratten). Die Daten lassen eine effektive Penetration in Organe erkennen, die bei invasiven Candida-Infektionen betroffen sein können, darunter Leber, Niere, Lunge und Milz. Eine ähnliche Untersuchung zu Caspofungin ergab eine starke Anreicherung vor allem in der Leber, während die Penetration in die anderen genannten Organen offenbar geringer ausgeprägt ist (Tabelle 3).

	Anidulafungin	Caspofungin
Leber	12 x	16 x
Niere	11 x	3 x
Lunge	10 x	1 x
Milz	9 x	1 x
Skelettmuskel	0,9 x	0,3 x

TABELLE 3. ANREICHERUNG VON ECHINOCANDINEN IM GEWEBE GEGENÜBER DEN PLASMASPIEGELN

Weitere Entwicklung von Anidulafungin in klinischen Studien

Das therapeutische Potential von Anidulafungin wird derzeit in mehreren klinischen Studien zu invasiven Infektionen mit *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. weiter untersucht. Ergebnisse werden voraussichtlich in den nächsten beiden Jahren vorliegen.

Hierzu zählen unter anderem eine randomisierte Studie zum Vergleich vs. Caspofungin bei neutropenischen Patienten mit invasiver *Candida*-Infektion²⁴ und eine einarmige prospektive Studie, in der Intensivpatienten mit invasiver *Candida*-Infektion und zusätzlichen Risikofaktoren mit Anidulafungin behandelt werden.²⁵

Im Indikationsgebiet der invasiven *Aspergillus*-Infektionen wird die kombinierte Anwendung von Anidulafungin plus Voriconazol in einer großen Vergleichsstudie vs. Voriconazol-Monotherapie geprüft.²⁶ Wie Estes et al. (2009)²⁷ in ihrem Übersichtsartikel erörtern, ergaben vorangegangene tierexperimentelle Studien eine erhöhte Wirksamkeit der Kombination gegenüber der Monotherapie. Des Weiteren wird in einer einarmigen Studie²⁸ die Monotherapie mit Anidulafungin bei Patienten mit Unverträglichkeit von Polyen-Antimykotika untersucht.

Dr. med. M. Steinhörst

Quellen:

- 1 Zaragoza R, Pemán J, Salavert M, Viudes A, Solé A, Jarque I, Monte E, Romá E, Cantón E. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008; 4:1-20
- 2 Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007; 356:2472-82.
- 3 Rogers TR, Frost S. Newer antifungal agents for invasive fungal infections in patients with haematological malignancy. *Br J Haematol*. 2009; 144:629-41.
- 4 Vazquez Innsbruck [[QUELLE]]
- 5 Kett DH, Cubillos GF. Anidulafungin in the treatment of patients with invasive candidiasis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32 Suppl 2:S99-S102.
- 6 Shorr AF, Kett DH, Sanchez S, Gasper S. Outcomes in patients with invasive candidiasis treated with anidulafungin or fluconazole: comparison of response to treatment in ICU patients and/or patients with end-organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35(Suppl): Abstract 889.
- 7 Kett DH, Reboli AC, Rotstein C., Shorr AF, Gasper S, Schlamm HT. An Evaluation of Hospital Length of Stay in Intensive Care Patients With Invasive Candidiasis Treated With Anidulafungin Versus Fluconazole. *ECCMID 2008; Poster 1026*.
- 8 Brielmaier BD, Casabar E, Kurtzborn CM, McKinnon PS, Ritchie DJ. Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care medical center. *Pharmacotherapy*. 2008; 28:64-73
- 9 Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:503-35.
- 10 Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heinz W, Junghans C, Karthaus M, Krüger W, Kubin T, Penack O, Reichert D, Reuter S, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Maschmeyer G. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2009; 88:97-110.
- 11 Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, Rodriguez J, Chen E, Sheehan DJ. Activity of anidulafungin in a murine model of *Candida krusei* infection: Evaluation of mortality and disease burden by quantitative tissue cultures and serum (1,3)- β -D-glucan levels. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jan 12. [Epub ahead of print]
- 12 Ghannoum MA, Chen A, Buhari M, Chandra J, Mukherjee PK, Baxa D, Golembieski A, Vazquez JA. Differential in vitro activity of anidulafungin, caspofungin and micafungin against *Candida parapsilosis* isolates recovered from a burn unit. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Feb 4. [Epub ahead of print]
- 13 Quindós G, Eraso E. [In vitro antifungal activity of anidulafungin] *Rev Iberoam Micol*. 2008; 25:83-91.
- 14 Moet GJ, Kirby JT., Messer SA, Jones RN, Fritsche TR; JMI Lab., North Liberty, IA. Activity of Anidulafungin and Other Antifungal Agents: Results from an International Fungal Surveillance Program (2006-2007). *ICAAC 2008; Poster M-2200*.
- 15 Pfaller MA, Diekema DJ, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Alexander BD, Andes D, Brown SD, Chaturvedi V, Ghannoum MA, Knapp CC, Sheehan DJ, Walsh TJ. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against caspofungin, anidulafungin, and micafungin: analysis and proposal for interpretive MIC breakpoints. *J Clin Microbiol*. 2008; 46:2620-9.

- 16 Andes DR, Diekema DJ, Pfaller MA, Marchillo K, Bohrmueller J. In vivo pharmacodynamic target investigation for micafungin against *Candida albicans* and *C. glabrata* in a neutropenic murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:3497-503.
- 17 Antachopoulos C, Meletiadis J, Sein T, Roilides E, Walsh TJ. Comparative in vitro pharmacodynamics of caspofungin, micafungin, and anidulafungin against germinated and nongerminated *Aspergillus conidia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:321-8.
- 18 Jacobson MJ, Piper KE, Nguyen G, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of anidulafungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:2242-3.
- 19 Damle BD, Dowell JA, Walsky RL, Weber GL, Stogniew M, Inskip PB. In vitro and in vivo studies to characterize the clearance mechanism and potential cytochrome P450 interactions of anidulafungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53:1149-56.
- 20 Joseph JM, Kim R, Reboli AC. Anidulafungin: a drug evaluation of a new echinocandin. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9:2339-48.
- 21 Glöckner A, Steinbach A, Vehreschild JJ, Cornely OA. Treatment of invasive candidiasis with echinocandins. *Mycoses.* 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]
- 22 Garey KW, Pai MP, Suda KJ, Turpin RS, Rege MD, Mingo DE, Bearden DT. Inadequacy of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16:919-27.
- 23 Damle B, Stogniew M, Dowell J. Pharmacokinetics and tissue distribution of anidulafungin in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:2673-6.
- 24 [www.clinicaltrials.gov NCT00805740](http://www.clinicaltrials.gov/NCT00805740)
- 25 [www.clinicaltrials.gov NCT00689338](http://www.clinicaltrials.gov/NCT00689338)
- 26 [www.clinicaltrials.gov NCT00531479](http://www.clinicaltrials.gov/NCT00531479)
- 27 Estes KE, Penzak SR, Calis KA, Walsh TJ. Pharmacology and antifungal properties of anidulafungin, a new echinocandin. *Pharmacotherapy.* 2009; 29:17-30.
- 28 [www.clinicaltrials.gov NCT00620074](http://www.clinicaltrials.gov/NCT00620074)

Erratum

Die Geschichte der Gesellschaft für Medizinische Mykologie der DDR (Mykologie Forum Dezember 2008, Seite 43)

Bei der redaktionellen Bearbeitung des o.g. Artikels ist ein bedauerlicher Fehler unterlaufen. Im Gegensatz zum Original (siehe Homepage der DMykG) wurde generell vor die Abkürzung DDR das Wort ehem. gesetzt. Abgesehen davon, dass jeder Leser des Mykologie Forums weiß, dass die DDR Vergangenheit ist und der Hinweis "ehem." überflüssig ist, wird er ärgerlich, wenn er in eingetragenen Eigennamen verwendet wird. So in der Überschrift und mehrfach im Text, im Zusammenhang mit „Gesellschaft für Medizinische Mykologie der DDR“. Auch die Bezeichnung des Gründungsortes, die „Akademie für Ärztliche Fortbildung der DDR“ ist ein eingetragener Eigennamen. Es handelte sich hierbei um eine akademische Einrichtung mit Promotions- und Habilitationsrecht sowie der Berufung von Professoren und Dozenten, die der qualifizierten fachlichen Weiter- und Fortbildung aller Ärzte in der DDR diente. Sie wurde 1990/91 geschlossen.

Wir bitten den Fehler zu entschuldigen.

Severe Infections in South Africa with a special tribute to fungal infections – New organisms or old rulers?

From the view-point of the so-called 1st world, many diseases that castigated humanity for a long time, seem to have been conquered at the beginning of the 21st century. Attention is directed towards increasingly difficult health problems and a large personnel and financial effort is put into the research of these.

But an excursion into the world of the continent hosting the next Soccer World Cup reveals clearly that this is not always the position in some parts of the world.

And in the course of economic globalisation and increasing travelling activity, not least through events such as the Soccer World Cup the large health problems of this world are becoming the problem of everyone to an increasing extent. The country of Nelson Mandela, South Africa, serves as an example: the population structure and living conditions could not be more contrasting, but everyone has one thing in common – great soccer enthusiasm.

The so-called 2nd and 3rd world, but there is only 1 world

Infectious diseases still belong to the main causes of death globally. Community acquired, hospital acquired and opportunistic infections are representing substantial threats as well. There have been controversial statements regarding the commonness and severity, duration and course, as well as the percentage share of infections in the causes of death for a long time. Obviously there are considerable differences between various regions of the world.

While man believed to have conquered these problems by means of constantly new antibiotics, antimycotics and antiviral substances, the current insight is that notwithstanding a large arsenal of therapeutics and increasing improved diagnostics, the problem does not only persist, but is even taking on larger dimensions.

The uncritical use of antibiotics, new organisms, increasing resistance, severe basic diseases and immune suppressive therapeutic measures in oncology, intensive care and transplantation medicine are contributing to the intensification of the situation.

Furthermore the globalisation that is progressing rapidly is also creating problems that were previously limited locally and now occur globally, and are even causing new manifestations of infections.

Thus the next Soccer World Cup with the accompanying vast international travelling activity will probably also “export” numerous infection organisms from the African continent to the whole world and will “import” others to South Africa.

Last but not least large “classic” infectious diseases, such as tuberculosis, diphtheria and others seem to be having a renaissance.

New global dramatic developments, especially HIV, are assuming unknown pandemic proportions in certain regions of the world. Here hunger, poverty and catastrophic hygienic conditions are the driving factors.

The actual outbreak of cholera in Zimbabwe shows very clearly that the striving for power and political conditions reminding of medieval circumstances form the basis. With regard to the aspect of exploitation of resources such as gold or diamonds in Africa, one cannot overlook the fact that the role of the so-called developed western world often remains dubious, and in Asia and Latin America it is probably just as much of a reality. It is frightening that excessive wealth is still going hand in hand with dire poverty and that infections can indeed be regarded as being caused socio-culturally, or even politically.



PRIVATE HOSPITAL IN
CAPE TOWN

Hospital infections

The classic differentiation between hospital and community acquired infections is only given to a certain extent in South Africa, since common hospital infections already occur outside the hospitals in many places due to the difficult hospital situation, especially in the public hospitals. To reduce the infection rates and the mortality rate thereof with a lasting effect, the most urgent task is further improvement of general medical care. Above all, the situation in public hospitals needs to be improved because even in the case of acute illnesses and severe cases, long waiting times are often the order of the day. Fighting of rare infection symptoms, particularly when the diagnosis is difficult and expensive, is not regarded as urgent.

However, the medical care in private hospitals has a remarkably high standard as far as diagnostics and therapy are concerned, while the quality of care is often even higher than the European standard - private insurance, which 15-20% of South Africans have, being a precondition of course.

The most important diseases in South Africa that are not associated with HIV are, besides tuberculosis, with a very high comorbidity with HIV, various helminthic diseases as well as malaria.

In a study on incidence and therapy of helminthiasis it was shown, that the most common causative organisms, *Ascaris spec.*, *Trichuris*, and *Schistosoma* are still very prevalent, but that distinct benefits are achieved by means of therapy.¹⁾

The expectation that malaria would be conquered rapidly was unfortunately not fulfilled in past years; mosquito nets and DDT are still the adequate means chosen, while prophylaxis is probably only feasible for isolated cases and tourists.

Classic hospital infections

Classic bacterial infections only differ slightly from the "European" infections with regard to causative organisms, diagnosis and therapy. Differences associated with skin colour hardly play any role. Differences with regard to resistance can also hardly be ascertained.

Causative organisms such as *Pseudomonas*, MRSA, beta-lactamase producing bacteria are in the centre of interest. Reliable epidemiological data are, however, not available. Scientific research is aimed at the practicability of the medication (rural areas) and at reasonably priced alternative options (poor population). In a study in respect of sexually transmitted diseases the comparison of Azithromycin versus Doxycycline/Ciprofloxacin revealed that the more effective option of Azithromycin is also the more practicable option in the environment of poor populations.²⁾ Oral medication in particular, single dosage and substances with few side effects are in the foreground. But highly effective substances, such as Tygecyclin, Chinolone as well as Beta-lactams were tested as well.

Various studies were concerned with the question of different incidence and antimicrobial effectiveness in HIV and non-HIV patients.

Thus it could be proved for instance that the antibacterial standard therapy of the WHO in respect of severe pneumonia in children is not adequate if they are HIV-infected.³⁾

Studies regarding patients with and without TB are stratified in the same way. The results of all these studies show clearly that just as in Europe and North America the main aim is a speedy diagnosis, well-aimed therapy, isolation of certain special groups of patients, the preventive strategy such as the medical prophylaxis or vaccination and discharge from the intensive care unit as early as possible, or complete discharge from hospital, since these present factors that complicate the prognosis.

"Human" causative organisms, globally

The most recent developments in Zimbabwe demonstrate how dramatic the effect of desolate economic and political conditions can (or even must!!!) be.

The outbreak of cholera is regarded as one of the worst since many years, if not ever.⁴⁾

The number of people who are ill is slowly moving towards 100 000, the number of casualties towards 4000. The mortality is particularly high this time, relief organizations are locked out (like at the earthquake in Myanmar), app. 50% of the population is dependant on international food relief, the inflation is reaching 231 000 000%!! An inconceivable figure!

At the same time the ruler is preparing for his 85th!! Birthday which is to be celebrated with tons of lobster, caviar, salmon, shrimps, prawns, whisky and other delicacies.

The world is horrified that the former "granary" of Africa has become THE poverty-stricken country; pity is preached while mankind is watching nonetheless (or is even looking away!)

A Ukrainian parliamentarian remarked during the outbreak of this disease in his country in 1994 that "the spread of cholera and other infectious diseases are the calling card of an economy in trouble".⁵⁾



CHOLERA OUTBREAK
IN ZIMBABWE

Fungal infections

The rating of severely life-threatening fungal infections can very well be compared to the European and North American situation, while candida also represents the most common cause of invasive fungal infections here.

Peculiarities can, however, be due to e.g. cultural and linguistic differences between patients and hospital staff and can indeed experience consequences during medical treatment, as found amongst patients speaking Xhosa and doctors speaking English.⁶⁾

In a study amongst children it was found that the share of fungal infections in bloodstream infections is 10%, while *Candida parapsilosis* had a higher incidence than in other centres.⁷⁾

In a comparison of the effectiveness of Amphotericin B and Fluconazol in neonatal children it was found that there was not only a lower failure rate of Fluconazol (33% against 45%) but also a lower rate of side effects.⁸⁾

However, the most serious problem by far is HIV. As is known, most cases of oropharyngeal and oesophageal candidosis are caused by candida.⁹⁾

By means of HAART therapy the incidence of symptomatic candidiasis is reduced. According to a retrospective analysis of Ojikutu the occurrence of oral candidiasis is the only predictor for mortality besides the CD 4 cell count under 50/microl.¹⁰⁾

In the use of various prophylaxis schemes for the prevention of oropharyngeal candidosis only Fluconazol proved to be effective in comparison with a placebo, while comparative studies of various substances were not available at the time. However, potential resistance as well as the cost of prophylaxis are factors that could possibly influence the implementation of general prophylaxis.¹¹⁾

Anyhow a comparative study in the year 2008 established that, compared with the highly individualised proceedings in Switzerland, the programmatic HAART proceedings in South Africa culminated in a similar virological outcome - and this at a distinctly higher immunodeficiency than in the Swiss group.

Just as in earlier studies in SA, however, invasive bacterial and fungal infections mostly appear to be the most important causes for higher mortality, while data obtained systematically from South Africa are absent to a large extent.¹²⁾

In a large autopsy study amongst mine workers an incidence of 7,1% cryptococcal pneumonia was determined with a high HIV prevalence in this group. These infections simultaneously had a high accompanying rate of *Pneumocystis jirovecii* and of mycobacterial infections. Once again this shows clearly how serious the problem of HIV as well as TB is due to the very high comorbidity and how they as basic diseases represent the basis for the fatal course of opportunistic infections.¹³⁾

Conclusion and prospects

The subject depicted above shows that with SA having the highest HIV rate globally currently¹⁴⁾, the drastic reduction of the HIV rate is the centre of all efforts.

The stable political situation, the upturn of the economy since the end of Apartheid in 1990 and the firm integration of the country into the international community make it quite plain that the medical situation of the country will also continue to improve, and that no developments similar to those with the current outbreak of cholera in Zimbabwe need to be feared.

In a country such as South Africa that had to suffer from exploitation and later also from the Apartheid regime, remarkable results have been achieved in less than 20 years of democratic development.

Everyone who is going to be here for the Soccer World Cup next year will recognise, when taking this history into consideration, what a wonderful country this is.

If the so-called western world of the states in which extremely high health standards are indeed available as well as affordable for a large number of inhabitants, finally becomes engaged with a lasting effect - both politically and economically-, much better conditions can be achieved in many countries of this continent and the major health scourges of humanity can be fought much more effectively.

Zimbabwe will also prove how able we as human beings are to help ourselves. Each and everyone is needed.

South Africa is on a very good course to overcome this problem after centuries of the most unfair "health distribution".

The globalisation that we wanted and (mis-)used so much will otherwise not be able to achieve global benefits for much longer, but will come back to us as a boomerang of diseases with vast pandemics, because (un-)fortunately we only have this ONE WORLD.

Author:

Peter Kirsten

15, Elphinstone Avenue

7441 Table View

CAPE TOWN

South Africa

E-Mail: peter.kirsten1@gmx.de

- 1) Jinabhai, CC et al. Epidemiology of helminth infections: implications for parasite control programmes, a SA perspective: *Public health nutrition*, Dec 2001, Vol.4(6)1211- 19
- 2) Rustomjee, R. A randomized controlled trial of Azithromycin versus Doxycycline/ciprofloxacin for the syndromic management of sexually transmitted infections in a resource poor setting *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2002, Vol.49, Issue 5, Pages 875-878
- 3) Jeena, P. et al Failure of standard therapy in children aged 3-59 month with mild or asymptomatic HIV infection and severe pneumonia: *Bulletin of WHO* 2006, Vol.84 Issue 4, pp269-75TN.
- 4) WIKIPEDIA
- 5) IRIN NEWS, <http://www.irinnews.org/Report.aspx? ReportId=82608>
- 6) Levin ME, Different use of medical terminology and culture-specific models of disease affecting communication between Xhosa-speaking patients and English-speaking doctors at a South African paediatric teaching hospital *S Afr Med J* 2006, Oct.96(10):1080-84
- 7) van de Wetering, MD, Bacteraemia in a paediatric oncology unit in SA: *Med Pediatr Oncol* 2001, Dec.37(6) :525-31
- 8) Driessen et al. Fluconazole vs. Amphotericin B for the Treatment of Neonatal Fungal Septicemia: A Prospective Randomized Trial) *Pediatric Infectious Disease Journal* :Vol.15(12) December 1996 pp 1107-12
- 9) Pappas et al. Clinical practice for the management of Candidiasis :2009 Update by the Infectious Diseases Society of America in *CID* 2009, 48,503-35
- 10) Ojikutu et al. Predictors of mortality in patients initiating antiretroviral therapy in Durban, SA PMID 18350223 PUBMED
- 11) Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003940. DOI: 10.1002/14651858.CD003940.pub2.
- 12) Keiser O, et al. Public-health and individual approaches to antiretroviral therapy: Township South Africa and Switzerland compared. *PLoS Med* 5(7): e148. doi:10.1371/journal. Pmed.0050148 Received: December 20, 2007
- 13) Wong, ML. et al. Cryptococcal pneumonia in African miners at autopsy, PMID 17439676(PUBMED)
- 14) Health and Related Indicators Authors: Candy Dayi Andy Grayii
In: Barron P, Roma-Reardon J, editors. *South African Health Review 2008*. Durban: Health Systems Trust; 2008.

Ärzte, Forscher, Lehrer – Geschichte der Medizinischen Mykologie im Deutschsprachigen Raum

Einführung

Die medizinische Mykologie als eigenständiges Fach im größeren Rahmen der Medizinischen Mikrobiologie gibt es erst seit den 1950iger Jahren. Die Abgrenzung ist gekennzeichnet durch folgende Marksteine:

- ✓ Umfassende monografische Abhandlungen des Fachgebiets;
- ✓ Gründung wissenschaftlicher Fachgesellschaften weltweit in rascher Folge;
- ✓ Periodische Abhaltung von Fachkongressen;
- ✓ Gründung fachspezifischer Periodika.

Die geistesgeschichtlichen Wurzeln der Medizinischen Mykologie freilich reichen über 170 Jahre weiter zurück und sind sehr wohl mit denen der medizinischen Bakteriologie vergleichbar. Namen wie Johann Lucas Schoenlein, Robert Remak, Bernhard v. Langenbeck, Carl Ferdinand Eichstedt, Rudolf Virchow, Otto Busse und Abraham Buschke – um nur einige zu nennen – belegen dies. Bereits diese Namen zeigen, dass der deutschsprachige Raum zum Aufblühen und Gedeihen der Medizinischen Mykologie wesentlich beigetragen hat.

In der historischen Entwicklung ist das Interesse an Mykosen zunächst unbestreitbar von den Dermatologen gepflegt worden, die in den Dermatomykosen mit einem epidemiologischen Problem ersten Ranges konfrontiert waren. Die endemischen Mykosen der Warmländer wurden von der Tropenmedizin wahrgenommen, wobei die etablierten Kolonialmächte am Anfang des 20. Jahrhunderts eine führende Stellung einnahmen. Diese „Randständigkeit“ der medizinischen Mykologie änderte sich schlagartig, als die Fortschritte der Medizin in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu einer unerwarteten Fülle opportunistischer Mykosen führte: Candidosen, Aspergillosen, Cryptococcosen, Zygomycosen sind die epidemiologisch bedeutsamsten, aber nicht die einzigen. Die opportunistischen Mykosen traten auf als Folge der Verfügbarkeit von Antibiotika, Immunsuppressiva und Kortikoiden, der Entwicklung neuartiger Operationsmethoden, der Transplantations- und Intensivmedizin u.a., Fortschritte, die lebensverlängernd waren, aber auch zu erhöhtem Risiko für lebensbedrohliche, tieflokalisierte Mykosen führten. Jetzt waren die Fächer der inneren Medizin und der Chirurgie mit Mykosen konfrontiert. Mit dieser neuen Herausforderung erst kam die Medizinische Mykologie in die Eigenständigkeit.

In rascher Folge wurden weltweit wissenschaftliche Gesellschaften für Medizinische Mykologie gegründet. 1961 von Hans Götz die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft – DMyG – in Essen, die die Mykologen der Schweiz und Österreichs mit einschloss. Die Mykologen der damaligen DDR waren gehalten, eine eigene Gesellschaft zu gründen (1960 durch Harry Braun und Georg Wildführ), deren Mit-

glieder erst nach der Wende 1989 in corpore der DMyKG beitreten durften. Beide Gesellschaften haben die Leistungen der Mykologen des deutschsprachigen Raumes maßgeblich gebündelt, gefördert und kommunikativ auf vielen Ebenen sichtbar gemacht und sich damit große Verdienste erworben.

Bereits 1954 wurde mit der International Society for Human and Animal Mycology ISHAM eine internationale Fachgesellschaft gegründet, der sich die nationalen und regionalen Gesellschaften zum Zweck eines weltweiten wissenschaftlichen Gedankenaustausches assoziierten. Einem offensichtlichen Bedürfnis folgend wurde auf Initiative französischer Mykologen 1993 in Paris die European Confederation of Medical Mycology EDMM gegründet, deren Existenzberechtigung inzwischen außer Fragen steht.

Etwa gleichzeitig mit der Gründung wissenschaftlicher Gesellschaften erschienen auch fachspezifische Periodika. Mit der „Sabouraudia“, später in „Journal of Medical and Veterinary Mycology“ und schließlich „Medical Mycology“ umbenannt, schuf sich die ISHAM ein Sprachrohr. Aus dem deutschsprachigen Raum erwuchs die Zeitschrift „mykosen“, seit 1987 „mycoses“, 1958 von E. Langer, Heinz Grimmer und Hans Götz gegründet, von einem anfänglichen Beiheft einer dermatologischen Zeitschrift zu einem Publikationsorgan der DMyKG mit weltweitem Ansehen, seit Ende der 80iger Jahre rein englischsprachig.

Organisatorische Rahmenbedingungen allein produzieren freilich noch keine Wissenschaft. Eine zunehmende Zahl medizinischer Mykologen erarbeiteten im 19. und 20. Jahrhundert den heute verfügbaren Kenntnisstand der klinischen Bilder pilzbedingter Infektionskrankheiten, von Einsichten in deren Pathogenese, von einem umfangreichen Repertoire diagnostischer Methoden und von epidemiologischen Daten. Die Möglichkeiten der Chemotherapie von Mykosen hat sich von anfangs nur unzureichenden Möglichkeiten zu einem schlagkräftigen Arsenal hochwirksamer Antimykotika entwickelt. Niedergelassene ebenso wie klinisch tätige Ärzte, Labormykologen, Universitätslehrer und Industrieforscher haben fachübergreifend über Jahrzehnte hinweg der medizinischen Mykologie einen spektakulären Aufschwung verliehen.

In der folgenden Dokumentation soll die historische Entwicklung der medizinischen Mykologie vom frühen 19. Jahrhundert bis zur Gegenwart nachvollzogen werden. Quellen ersten Ranges sind die im Laufe von Jahrzehnten publizierten Laudationes und Nachrufe wissenschaftlich herausragender Persönlichkeiten. Daneben geben Übersichtsartikel Auskunft über wegweisende Entwicklungsbahnungen. Diese Dokumentation soll nicht nur historische Verdienste festschreiben, sondern sie soll auch Anlass geben zur kritischen Strukturdiskussionen, und sie soll die Erarbeitung neuer Zielvorstellungen für nachfolgende Generationen erleichtern. In diesem Sinne bitten wir um die Unterstützung aus dem gesamten Fachkollegenkreis, relevante Informationen für diese Dokumentation zur Verfügung zu stellen.

Johannes Müller, Claus Seebacher

Geschichte der DMyKG e.V.

Dokumente aus „mykosen/mycoses“ in zeitlicher Reihenfolge

- Nicolau, St.G. – mykosen 14, 313, (I. Alteras) 1971
 Grimmer, Heinz – mykosen 17, 22-23 (H. Rieth) 1974
 Kimmig, Joseph – mykosen 17, 39-40, (H. Rieth) 1974
 Götz, Hans – mykosen 17, 215-218, (H. Rieth) 1974
 Rieth, Hans – mykosen 17, 329-331,, (H. Götz) 1974
 Götz, Hans – mykosen 18, 1-3, (R. Vanbreuseghem) 1975
 Sheklakov, Nicolai – mykosen 21, 199-200, (G. Polemann) 1978
 Braun, Harry – mykosen 22, 107-108, (H.A. Koch) 1979
 Alkiewicz, J. – mykosen 22, 221-222, (W. Sowinski) 1979
 Sonck, Carl Eric – mykosen 23, 6011-602, (W. Meinhof) 1980
 Georg, Lucille K.-mykosen 24, 129-130, (L. Ajello) 1981
 Simon, Nikolaus.mykosen 24, 399-400, (W. Meinhof) 1981
 Chmel, Ladislav – mykosen 24, 587-588, (H.A. Koch) 1981
 Iwata, Kazuo – mykosen 24, 647, 1981 – Grußbotschaft 20 Jahre DMyKG
 Stiftung Schönlein-Plakette – mykosen 24, 648-649, (W. Meinhof) 1981
 Götz, Hans – mykosen 24, 650-652, 1981 (O.P. Hornstein)
 Verleihung Schönlein-Plakette
 Kleine-Natrop, Heinz-Egon – mykosen 25, 651-652, (C. Seebacher) 1982
 Preusser, Hans-Jürgen – mykosen 27, 421-422, (mykosen-Redaktion) 1984
 Hajsig, Mladen – mykosen 27, 579-580, (V. Cajkovic) 1984
 Florian, E. – mykosen 28, 357, (I. Pastinszky) 1985
 Balogh, Eva – mykosen 30, 174, (E.Nagy) 1987
 Müller, Hanne-Lene – mycoses 32, 427-428, (J. Müller) 1989
 Loeffler, Wolfgang – mycoses 34, Suppl 1, 13, 1991 (J. Müller)
 Blaschke-Hellmessen, Renate – mycoses 34, Suppl 1, 14, 1991 (J. Müller)
 Adam, Wilhelm – mycoses 34, Suppl 1, 19, 1991 (J. Müller)
 Loeffler, Wolfgang – mycoses 36, 455 (J. Müller) 1993
 Meinhof, Wolf – mycoses 37, 1-2, (J. Müller) 1994
 Rieth, Hans-Heinrich – mycoses 37, 143, (J. Müller) 1994
 Vanbreuseghem, Raymond – mycoses 37, 221, (J. Müller) 1994
 Ziegler-Böhme, Hannelore – mycoses 37, Suppl. 1, 8, 1994 (J. Müller)
 Gemeinhardt, Horst – mycoses 37, Suppl. 1, 11, 1994 (H. Ziegler-Böhme)
 Loeffler, Wolfgang – mycoses 37, Suppl. 1, 12, 1994 (J. Müller)
 Campbell, Charlotte C. – mycoses 38, 171-172 (R.P. Tewari) 1995
 Plempel, Manfred – mycoses 38, 337-338 (J. Müller) 1995
 Rieth, Hans-Heinrich – mycoses 38, Suppl. 1, 6, 1995 (J. Müller)
 Clayton, Yvonne M. – mycoses 39, 1955-156, (J. Müller) 1996
 Jung, Heinz-Dieter – mycoses 39, Suppl. 1, 5-6, 1996 (C. Schirren)
 Ginter, Gabriele – mycoses 39, Suppl. 1, 7, 1996 (U. Kaben)
 Seeliger, Heinz P.R. – mycoses 39, Suppl. 1, 9-10, 1996 (J. Müller)
 Plempel, Manfred – mycoses 39, Suppl. 1, 11, 1996 (J. Müller)
 Staib, Friedrich – mycoses 41, Suppl. 1, 4-5, 1998 (H. Bernhardt)
 Meinhof, Wolf – mycoses 41, Suppl. 1, 6, 1998 (J. Müller)
 Müller, Johannes – mycoses 41, Suppl. 1, 7-8, 1998 (H. Bernhardt)
 Götz, Michael-Hans – mycoses 41, Suppl. 1, 11-12, 1998 (J. Müller)
 Seeliger, Heinz P.R. – mycoses 41, Suppl. 1, 13-14, 1998 (J. Müller)
 Meyer-Rohn, Johannes – mycoses 41, Suppl. 1, 15-17, 1998 (W. Meinhof)

Heite, Hans-Joachim – mycoses 41, Suppl.1, 18, 1998 (J. Müller)
Plempel, Manfred – mycoses 41, Suppl. 1, 20-26, 1998 (J. Müller)
Krempf-Lamprecht, Luise – mycoses 41, Suppl. 2, 6-7, 1998 (H. Bernhardt)
Kaben, Ursula – mycoses 41, Suppl. 2, 7, 1998 (H. Bernhardt)
Polemann, Gerd – mycoses 41, Suppl. 2, 7, 1998 (H. Bernhardt)
Fresenius, Georg – mycoses 41, Suppl. 2, 89-91, 1998 (A. Schmidt)
Bernhardt, Hannelore – mycoses 42, Suppl. 1, 3-4, 1999 (J. Müller)
Drouhet, Edouard – mycoses 42, Suppl. 2, 2, 1999 (J. Müller)
Krempf-Lamprecht, Luise – mycoses 42, Suppl. 2, 6, 1999 (J. Müller)
Böhm, Karl Heinz – mycoses 43, Suppl. 1, 1, 2000 (W. Bisping)
Kielstein, Peter – mycoses 43, Suppl. 1, 2-3, 2000 (J. Müller)
Korting, Hans Christian – mycoses 43, Suppl. 2, 3-4, 2000 (J. Müller)
Male, Otto – mycoses 43, Suppl. 2, 8-9, 2000 (J. Müller)
Hantschke, Detlef – mycoses 43, Suppl. 2, 10-11, 2000 (W. Fegeler)
Kaben, Ursula – mycoses 43, Suppl. 1, 12-13, 2000 (J. Müller)
Seebacher, Claus – mycoses 43, Suppl. 2, 14-15, 2000 (R. Blaschke-Hellmessen)
Knoke, Manfred – mycoses 43, Suppl. 2, 15-16, 2000 (J. Müller)
Blaschke-Hellmessen, Renate – mycoses 45, Suppl. 1, 3-4, 2002 (C. Seebacher)
Nolting, Siegfried – mycoses 45, Suppl. 1, 5-6, 2002 (W. Fegeler)
Büchner, Thomas – mycoses 45, Suppl. 1, 7-8, 2002 (J. Müller)
Müller, Johannes – mycoses 45, Suppl. 3, 1-2, 2002 (H.C. Korting, W. Fegeler)
Müller, Johannes – mycoses 45, Suppl. 3, 3-6, 2002 (W. Meinhof)
Müller, Johannes – mycoses 45, Suppl. 3, 65-66, 2002 (J. Müller)

Zusammenfassende Darstellungen

H. Schadewaldt : Anfänge der Medizinischen Mykologie in Deutschland, mykosen 24, 654-667, 1981

H.P.R. Seeliger: The discovery of *Achorion schoenleinii*. Facts and Stories. mykosen 28, 161-182, 1985

M. Knoke & Schwesinger: One hundred years ago: The history of cryptococcosis in Greifswald. Medical mycology in the nineteenth century. mycoses 37, 229-233, 1994

M. Knoke & G. Schwesinger: Hundert Jahre Cryptococcose. Medizinische Mykologie im 19. Jahrhundert in Greifswald. mycoses 37, Suppl. 1, 28-33, 1984

M. Knoke, H. Bernhardt & G. Schwesinger: Frühe Beschreibung einer pulmonalen Aspergillose 1847 aus Greifswald. mycoses 46, Suppl. 1, 37-41, 2003

C. Seebacher, R. Blaschke-Hellmessen & P. Kielstein: Zur Geschichte der medizinischen Mykologie in der ehemaligen DDR. mycoses 45, Suppl. 3, 7-17, 2002

J. Müller: Die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft: Gestern, heute, morgen. Festansprache. mycoses 34, Suppl. 1, 3-9, 1991

J. Müller: Medizinische Mykologie in Deutschland – eine Bestandsaufnahme zum 40. Geburtstag der DMKG. Festansprache. mycoses 45, Suppl. 1, 9-15, 2002

J. Müller: Erfordernisse für eine flächendeckende Labordiagnostik in medizinischer Mykologie in Deutschland. mycoses 41, Suppl.1, 27-29, 1998

J. Müller: Die ISHAM-Resolution 1997. mycoses 41, Suppl. 1, 30-31, 1998

Geschichte der Medizinischen Mykologie

M. Knoke & H. Bernhardt: The first description of an oesophageal candidosis by Bernhard von Langenbeck in 1839. *mycoses* 49, 283-287, 2006

Laudationes zum Forschungsförderpreis der DMykG

DMykG Satzung: Der Forschungsförderpreis der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft. *mycoses* 34. Suppl. 1, 15-16, 1991

- 1991 Reinhard Rüchel, *mycoses* 34, Suppl 1, 17-18, 1991
- 1992 Annemarie Polak-Wyss
- 1993 Hugo T. Heidemann, *mycoses* 37, Suppl. 1, 6-8, 1994
- 1994 Hans Christian Korting, *mycoses* 38, 4-5, 1995
- 1995 Reinhard Kappe, *mycoses* 39, Suppl. 1, 4-7, 1996
- 1996 Margarete Borg-v. Zepelin, *mycoses* 40, 5-7, 1997
- 1997 Markus Ollert, *mycoses* 41, Suppl. 1, 9-10, 1998
- 1998 Bernhard Hube, *mycoses* 41, Suppl. 2, 2-10, 1998
- 1999 Marianne Kretschmar, *mycoses* 42, Suppl. 2, 5, 1999
- 2000 Friedrich Mühschlegel, *mycoses* 43, Suppl. 2,5, 2000

Die Dokumente werden in Kürze online verfügbar sein:

www.dmykg.de

Ambisome® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Amphotericin B. **Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche mit 1,326 g Trockensubstanz enthält 50 mg in Liposomen verkapseltes Amphotericin B. Sonstige Bestandteile: Hydriertes (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Cholesterol, Distearoylphosphatidylglycerol, all-rac- α -Tocopherol, Sucrose, Natriumsuccinat \cdot 6 H₂O, Natriumhydroxid, Salzsäure. **Anwendungsgebiete:**

Behandlung von schweren systemischen oder tiefen Mykosen bei Patienten, bei denen konventionelles Amphotericin B wegen einer Nierenschädigung oder aus Unverträglichkeitsgründen kontraindiziert ist. Empirische Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten mit Fieber. Sekundärtherapie der viszeralen Leishmaniose (*Leishmania donovani*) bei immunkompetenten Patienten und bei Patienten mit geschädigtem Immunsystem. Bei Patienten mit geschädigtem Immunsystem muss mit Rezidiven gerechnet werden. Es liegen keine Erfahrungen zur Rezidivprophylaxe vor. **Gegenanzeigen:**

Nachgewiesene Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile, außer wenn der Zustand des Patienten lebensbedrohlich ist und ausschließlich durch Ambisome® verbessert werden kann. Frühere schwere anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion unter Ambisome®. **Nebenwirkungen:** Fieber und Schüttelfrost als häufigste infusionsbedingte Reaktion. Seltenerere Infusionsreaktionen: Rückenschmerzen, Engegefühl in der Brust oder Brustschmerzen, Dyspnoe, Bronchospasmus, Erröten (Flushing), Tachykardie und Hypotonie. Diese Nebenwirkungen klingen nach Absetzen der Infusion rasch ab und treten möglicherweise nicht bei jeder weiteren Dosis erneut auf oder können ausbleiben, wenn die Infusion mit niedriger Infusionsrate (über zwei Stunden) verabreicht wird. Dennoch können schwere Infusionsreaktionen einen dauerhaften Abbruch der Therapie mit Ambisome® erforderlich machen. Folgende Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit Ambisome® beobachtet: *Sehr häufig* ($\geq 1/10$): Hypokaliämie, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schüttelfrost. *Häufig* ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Hypomagnesiämie, Hypokalziämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Kopfschmerzen, Tachykardie, Vasodilatation, Hypotonie, Erröten (Flushing), Dyspnoe, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Erhöhung des Kreatininwerts und des Blutharnstoffs, auffällige Leberwerte, Hyperbilirubinämie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Exanthem, Brust- oder Rückenschmerzen. *Gelegentlich* ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$): Thrombozytopenie, anaphylaktoide Reaktion, Konvulsionen, Bronchospasmus. *Häufigkeit nicht bekannt:* Anämie, anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit, Herzstillstand, Arrhythmie, Nierenversagen, Niereninsuffizienz, angioneurotisches Ödem. Unter der Therapie mit konventionellem Amphotericin B wurden in seltenen Fällen vorübergehender Hörverlust, Tinnitus, Sehstörungen und Doppeltsehen beobachtet. Nach Infusion von konventionellem Amphotericin B trat in Einzelfällen erhöhter Blutdruck auf.

Aufbewahrungshinweis: Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren. (Stand: August 2008) **Verschreibungspflichtig GILEAD Sciences GmbH, Fraunhoferstr. 17, 82152 Martinsried b. München**

Antibiotika und Antimykotika

Substanzen - Krankheitsbilder – erregerspezifische Therapie

Der richtige antimikrobielle Einsatz eines Therapeutikums erfordert Fachwissen und Fingerspitzengefühl, denn die Therapie soll effektiv, kostengünstig und gut verträglich sein. Experten verschiedener Fachdisziplinen aus Labormedizin, Medizinische Mikrobiologie, Mykologie, Pädiatrie, Pulmologie, Dermatologie und Pharmazie haben durch ihre interdisziplinäre Zusammenarbeit ein den aktuellen Ansprüchen gerecht werdendes Werk geschaffen, das auf Grund seiner klaren Einteilung hervorragend geeignet ist für das Nachschlagen bei Fragestellungen

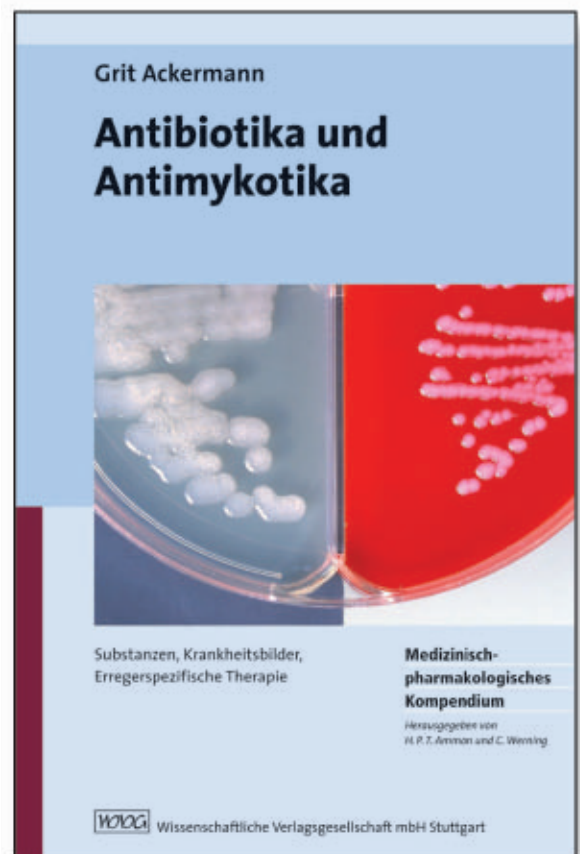
- zur Wirkstoffklasse und Substanzen,
- zu einzelnen Erregern,
- zur Behandlung von Krankheitsbildern.

Klar gegliedert werden Daten zur Dosierung und Pharmakokinetik der Wirkstoffe, Wirkungsspektren und Resistenzprofile und Therapieregimes bei den verschiedenen Infektionskrankheiten angeführt. So kann dieses Buch Ärzten und Apothekern eine Orientierung in der immer umfangreicher werdenden Zahl antimikrobieller Wirkstoffe und deren effektiver Verwendung geben.

Im Teil I werden in 30 Kapiteln die einzelnen Substanzklassen ausführlich besprochen. Neben den einzelnen Antibiotika werden auch Antituberkulotika, Antimykotika und Antiseptika detailliert dargestellt. Teil II geht auf die erregerspezifische Behandlung von Bakterien und Pilzen ein. Klinik- bzw. organbezogen wird die antiinfektiöse Therapie in Teil III behandelt. Die Therapie spezieller Patientengruppen – Schwangere, Neu- und Frühgeborene, Kinder und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird in Teil IV beschrieben. Zahlreiche Tabellen erleichtern einen kompakten und übersichtlichen Zugriff auf die wichtigsten Informationen.

Manch ein Leser mag sich fragen, brauche ich wirklich dieses Buch, da es doch den „Stille“ (Antibiotische Therapie) gibt. Ich meine ja, denn das hier zu besprechende Buch ist nicht nur um 5 Jahre aktueller, sondern handelt zusätzlich noch die Antiseptika und deren gezielte Anwendung ab, wichtig für die unspezifische lokale Behandlung der Haut und Schleimhaut (Autor Prof. Pietro Nenoff). Außerdem wird die Therapie der erregerbedingten Infektionen - ausführlich in 22 Kapiteln gegliedert - bis auf Gattungs-, und da wo es Sinn macht sogar auf Speziesebene besprochen.

Die Substanzen (Antibiotika, Antituberkulotika, Antimykotika) werden in ihrem chemischen Aufbau auch als Strukturformel dargestellt, in tabellarischer Übersicht die wesentlichen Merkmale zusammengefasst, die Pharmakokinetik, das Wirkungsspektrum, Indikationen, Besonderheiten, Resistenzen, Kontraindikationen, Dosierung, Nebenwirkungen, Interaktionen diskutiert und abschließend eine Beurteilung gegeben. Der Teil „Erregerbedingte Therapie“ ist ebenfalls klar gegliedert. Zunächst wird der Keim bzw. die Keimgruppe charakterisiert, dann die wesentlichen Infektionen und die aktuellen Behandlungsrichtli-



VON GRIT ACKERMANN (HRSG.),
3. VÖLLIG NEU BEARBEITETE UND ERWEITERTE
AUFLAGE 2009, 560 SEITEN, 293 TABELLEN,
27 STRUKTURFORMELN, KART.,
2009 WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH,
BIRKENWALDSTRASSE 44, 70191 STUTTGART,
ISBN 978-3-8047-2494-5,
EUR 64,00, EUR(A) 65,80, sFR 108,80.

Buchbesprechung

nien diskutiert. Häufig schließen sich Absätze zu Alternativen, Prophylaxe und Kommentar an. In letzterem spiegelt sich neben dem aktuellen Wissensstand auch die Erfahrung des jeweiligen Fachexperten wider. Auch in diesem Buchteil geben die Tabellen eine kompakte Übersicht. Die aktuelle Therapie der Infektionen durch Spross- und Schimmelpilze wird jeweils für sich in zwei Kapiteln gattungsbezogen aufgeführt. Das sind im Einzelnen die klinisch wichtigsten 7 Sprosspilz- und 6 Schimmelpilzgattungen. Bei der Therapie der speziellen Krankheitsbilder werden diese zunächst kurz dargestellt, dann abschnittsweise die Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, klinische Symptome und Befunde, Diagnostik, Differentialdiagnosen, Therapie, Verlauf, ggf. Prognose und Prophylaxe besprochen. Der Kinderarzt und medizinische Mikrobiologe Prof. Werner Handrick beschreibt im Teil „Antimikrobielle Therapie spezieller Patientengruppen“ die Therapie Neu- und Frühgeborener, außerdem von Kindern jenseits der Neonatalperiode und von Schwangeren. In knapper Darstellung wird ganz aktuell alles Wesentliche gesagt.

Wer sein Wissen weiter vertiefen möchte, kann die umfangreichen Literaturangaben nutzen, die im Literaturanhang zusammengestellt sind. Der Preis des Buches ist angemessen. So kann der neue „Ackermann“ all denjenigen empfohlen werden, die in ihrer täglichen Arbeit etwas mit mikrobiellen Erkrankungen und deren Behandlung zu tun haben.

Dr. Jürgen Herrmann, Mölbis

Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

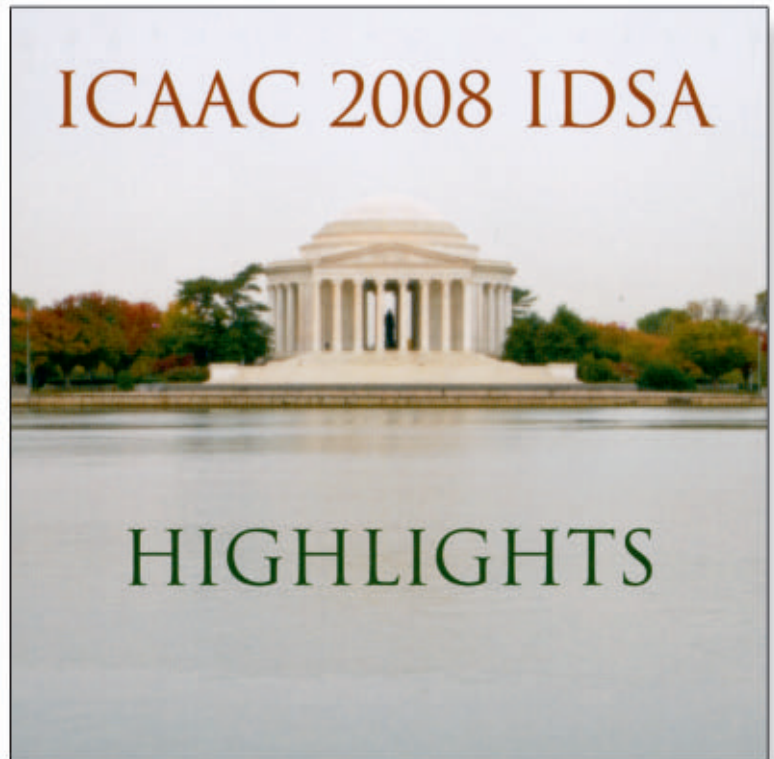
Highlights der ICAAC 2008 auf CD

Für infektiologisch interessierte Ärzte ist die ICAAC einer der wichtigsten Kongresse. Die CD „Highlights ICAAC/IDSA 2008“ fasst Beiträge zusammen, die von einem Gremium infektiologischer Experten aus den deutschsprachigen Ländern ausgewählt und kommentiert wurden. Dabei wurde besonderer Wert auf die praktische Relevanz der Ergebnisse gelegt. Die Präsentationen auf der CD können zur eigenen Information und für Fortbildungszwecke genutzt werden.

Die Highlight-CD enthält Beiträge zu folgenden Themen:

- Bakterielle Infektionen
- Respiratorische Infektionen
- Rationaler Antibiotikaeinsatz
- Infektionskontrolle
- Mykobakterien
- Pilzinfektionen
- HIV-Infektion
- Virusinfektionen
- Infektionen in der Pädiatrie
- Vakzine
- Neue Antiinfektiva
- Resistenzen und Empfindlichkeitsprüfung

Zusammenstellung und Verbreitung der CD werden von infektiologischen Fachgesellschaften wie der AGIHO (DGHO), DAIG, DGI, DGP Sektion Infektiologie, DMykG, PEG und DGPI unterstützt.



Auf Anforderung schickt Ihnen die Redaktion des MYKOLOGIE FORUMs gerne eine CD zu.

Bitte schicken Sie einfach eine Mail mit dem Stichwort „ICAAC CD“ an:
ghwpress@aol.com

Bitte nennen Sie uns Ihren Namen und Ihre Postadresse.
 Die CDs werden innerhalb weniger Tage verschickt.



Invasiven Mykosen – eine ständige Herausforderung

Das mit gezielter Diagnostik auch bestmögliche Therapieerfolge zu erreichen sind trifft insbesondere für invasive Mykosen zu. Der Weg dorthin ist jedoch nicht immer gerade; Zeit, Kosten und Know-How lassen die mykologische Diagnostik und Therapie nicht selten zu einer Gratwanderung werden, an deren Ende eine kurzfristige aber sichere Therapieentscheidung stehen muss. Im Rahmen des Consilium Mycologicums, das am 13. und 14. März 2009 bereits zum 7. Mal in Berlin stattfand wurden diese Fragen wie immer klar und deutlich diskutiert. Mit einer Gedenkminute ehrte das Consilium Mycologicum sein am 2. November 2008 verstorbenes Mitglied Prof. Dr. Heinz Spitzbart (Erfurt). Einen Nachruf auf den verdienten Mykologe finden Sie auf Seite 57-58.

J. Müller (Emmendingen) stellte pathobiologische Überlegungen zur Definition der Candidämie an, die den möglichen quantitativen Mannanfall im Blut aus den Candida-Zellen, die Clearance durch Milz und Leber, den Gradienten zu den Blutentnahmeorten im oberen Körper einbezogen. B. Willinger (Wien) sprach sich für eine unbedingt notwendige Speziesdiagnostik aus, wobei der Zeitfaktor eine wichtige Rolle spielt. Sie bewertete die verschiedenen modernen chromogenen Verfahren wie Glabrata RTT und Bichro-Dubli (Fumouze), die PNA-Fish-Technik, verschiedene PCR-Techniken, einen multifungalen DNA-Microarray und schließlich den Light cycler Septifast von Roche zum Nachweis bei Pilzsepsis mit einem Ergebnis in 6 Stunden. Bemängelt wurde das Fehlen ausreichender Standards. Zwei positive Nachweise bringen eine höhere Diagnosesicherheit. Drei Antigentests in der serologischen Candidose-Diagnostik wurden von R. Rüchel (Bovenden) verglichen, nämlich CandTec®, Platelia®-Candida und der Virion-Serion-Test. Am besten schnitt der letztere Test ab, die Leistungsfähigkeit des CandTec® wurde als gering erachtet. Eine Differenzierung von Schleimhaut- und invasiver Candidose konnte naturgemäß von keinem der genannten Verfahren erzielt werden. Auch A. Haas (München) berichtete über ihre positiven Erfahrungen mit dem Candida-Ag-Elisa von Virion-Serion. R. Kappe (Nordhausen) und D. Rimek (Bad Langensalza) stellten die verschiedenen Methoden zur serologischen Aspergillose-Diagnostik vor. So ist der Platelia®-Aspergillus-EIA inzwischen in den USA zugelassen und auch Bestandteil der Kriterien der EORTC für eine invasive Aspergillose. Für die schnelle Serodiagnostik wurde von C.R. Thornton (2008) ein immunochromatographic lateral-flow device entwickelt.

Die Empfindlichkeitstestung der Antimykotika in der Routinediagnostik war Thema der Beiträge von W. Fegeler (Münster) und A. Schmalreck (München) sowie von A. Haas (München). G. Haase (Aachen) setzte sich mit der Zeit- und Kosteneffizienz in der mykologischen Diagnostik auseinander. In Zeiten der GOÄ und EMB müssen die Gesamtkosten ins Auge gefasst werden, was gewöhnlich nicht geschieht. Pro Patient sind für die mikrobiologische Diagnostik 16,85 €, für die EDV-Kosten jedoch 48,- € anzusetzen. Ähnlich kritische Gedanken äußerte C. Seebacher (Dresden), der in der Weiterbildungsordnung der Landesärztekammern von 2005 für die Mykologie zahlreiche Unmöglichkeiten aufdeckte. So kann die Weiterbildung nur durch befugte Ärzte, nicht aber durch Naturwissenschaftler erfolgen. In mehreren Fachgebieten sind die Mykologie und selbst Infektionen überhaupt nicht enthalten, was beispielsweise für die Frauenheilkunde / Geburtshilfe voll, für die Labormedizin teilweise zutrifft. Nur im Fachgebiet Mikrobiologie ist die Mykologie voll vertreten. Das hat vor allem Konsequenzen für die Zusatzweiterbildung.

Als Fallbeispiele berichteten R. Rüchel (Bovenden) über die chronisch nekrotisierende pulmonale Verlaufsform der Aspergillose und C. Hipler (Jena) über den Fall einer Fusariose. Aktuelle Aspekte der Prophylaxe und Therapie von invasiven Mykosen wurden im Rahmen der Pfizer CME Academy dargestellt. M. Ruhnke (Berlin)

warb für das neue Register für systemische Mykosen ReSyMe. Es fehlt im Unterschied zu anderen Ländern immer noch eine Meldepflicht für diese Krankheitsgruppe, und es sind bisher keine epidemiologischen Daten erfasst. Deshalb wird jetzt von der DMykG und der PEG ein Gemeinschaftsregister erstellt. Seit April 2008 ist über die Website der Charité ein Online-Fragebogen abrufbar, der zunehmend angefordert wird.

J.J. Vehreschild (Köln) berichtete zur Prophylaxe mykotischer Infektionen, besonders mit *Candida*, *Aspergillus* und *Pneumocystis*. Die Kosten für die Behandlung einer invasiven Pilzinfektion belaufen sich auf etwa 21.800,- €, während die Prophylaxe mit 2.801 – 3.650,- € veranschlagt werden kann. Der sogen. „Aplasielast“ wurde eine Absage erteilt. Sie erbrachte keinen Unterschied zur üblichen Krankenhauskost.

Einen großen Raum nahm die leitliniengerechte Therapie ein. A. Glöckner (Greifswald) referierte zur Candidämie/invasive Candidiasis, M. Karthaus (München) zur invasiven Aspergillose. R. Höhl (Nürnberg) setzte sich mit der Bedeutung von indikationsgerechter Therapie und Deeskalationstherapie auseinander, und A.H. Groll (Münster) verglich Therapieoptionen bei invasiver Candidiasis und invasiver Aspergillose. A. Schmalreck (München) und Mitarb. gab einen aktuellen Überblick über die Antimykotika-Resistenz. Die Empfindlichkeitstestung bei den Pilzen hat durch standardisierte Bedingungen inzwischen den gleichen Stand wie für die Bakterien erreicht.

B. Schulz (Jena) stellte an Hand der Zahlen der Jenenser Universitätsapothek die Verbrauchstendenzen für Antimykotika dar, wobei die Azole 88%, die Echinocandine nur 1,1% und die Polyene 11% ausmachten. G. Schwesinger (Groß Schoritz) machte deutlich, dass eine Sektion mit ca. 130,- € billig ist, wenn man bedenkt, dass etwa 40-60% aller klinischen Diagnosen nicht richtig sind. Trotzdem wird gerade hier zunehmend gespart. Abschließend stellte C. Warnke (Greifswald) den sehr eindrucksvollen Fall einer rezidivierenden Candidämie nach sonographisch sichtbarer Schrittmachersondeninfektion vor. Die Frau konnte erfolgreich antimykotisch behandelt werden.

H. Bernhardt, M. Knoke

Professor Dr. med. Herbert Hof –

Fortbildungsbeauftragter der Deutschsprachigen Mykologische Gesellschaft e.V. (DMykG)

Der Anspruch an die mykologische Fortbildung der Zukunft ist hoch. Kaum ein medizinisch-wissenschaftliches Fach ist so interdisziplinär und differenziert wie die Mykologie. Und kaum ein Fach erfordert mehr Flexibilität und Anpassungsfähigkeit. Dem trägt die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft Rechnung und beruft Herrn Professor Dr. med. Herbert Hof, Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Uni Mannheim/Heidelberg, mit sofortiger Wirkung zu ihrem Fortbildungsbeauftragten.

Professor Hof ist der DMykG bzw. der Mykologie seit Jahren eng verbunden. Von 1999 – 2005 war er stellvertretender Vorsitzender bzw. Vorsitzender der Gesellschaft. Die MYK' 2003 in Heidelberg fand unter seiner Federführung statt und die Institution der Pilzseminare in Mannheim ist seit Jahren für Mikrobiologen eine Konstante in der mykologischen Fortbildung. Zukünftig wird dieses Seminar in die MYK integriert und ab 2010 mit ihr am jeweiligen Tagungsort der MYK stattfinden.

Professor Hof wird mit seiner langjährigen Expertise und Erfahrung die Mykologie und insbesondere die Fortbildung auch nach seinem Abschied aus dem aktiven Berufsleben Ende September 2009 weiterhin begleiten und maßgeblich unterstützen. ■

Nachrichten



PROF. DR. MED. HERBERT HOF,
MANNHEIM

Hannelore Bernhardt zum 75. Geburtstag

Der Vorsitzende der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, Herr Prof. Dr. Oliver Cornely, bat mich, zum 75. Geburtstag von Frau Prof. Dr. rer. nat. habil. Hannelore Bernhardt, Greifswald, Ehrenmitglied der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, am 25. Januar 2009 eine Laudatio für unsere Homepage und das Mykologieforum zu schreiben. Dieser Bitte will ich gern nachkommen, habe aber das Problem, bereits zum 70. Geburtstag im Mykologieforum 4/2003 eine solche veröffentlicht zu haben und zusätzlich hat Prof. Dr. Johannes Müller eine ausführliche Laudatio für die Jubilarin, die alle Seiten ihres umfangreichen Wirkens eingehend würdigt, 1999 in MYCOSES 42 (Suppl. 1), 3-4 veröffentlicht. Um mich nicht zu wiederholen, will ich nachfolgend einige Facetten ihres Lebenswerks, überwiegend aus eigenem Erleben, beleuchten.

Hannelore Bernhardt legte bereits mit ihrer Dissertation „Untersuchungen zur Bakterien- und Pilzflora der Mundhöhle und des Sputums und zur Frage ihrer Beeinflussbarkeit durch antibiotisch wirksame Substanzen“, mit der sie 1961 zum Doktor der Naturwissenschaften promovierte, die Richtung ihrer erfolgreichen wissenschaftlichen Tätigkeit fest. 1957 wurde sie Assistentin an der Medizinischen Universitätsklinik in Greifswald. Ihr damaliger Chef, Prof. Dr. Friedrich Müller, schrieb hierzu 1977 folgendes: „Vor 20 Jahren stieß bald nach beendetem Studium die junge Mikrobiologin Frau Bernhardt zu unserem Klinikteam. Ich bat sie, die normale, im allgemeinen nichtpathogene Mikroflora des Menschen von der Mundhöhle bis in den Dünndarm hinein systematisch zu erfassen sowie die mikroökologische Situation an definierten Standorten des menschlichen Organismus unter verschiedenen Milieubedingungen zu studieren.“ Mit diesem klaren Arbeitsauftrag baute sie innerhalb der Medizinischen Klinik ein leistungsfähiges mikrobiologisches Forschungslabor auf und konnte so unmittelbar am Patienten Untersuchungen durchführen, natürlich in enger Kooperation mit Ärzten. Aus diesem Labor entwickelte Frau Bernhardt später die Abteilung für Klinische Biologie, deren Leitung ihr übertragen wurde. Eine solche Konstellation dürfte in Deutschland einmalig gewesen sein, sie hat aber reiche wissenschaftliche Früchte gebracht. Noch heute lohnt es sich, in dem gemeinsam mit Manfred Knoke herausgegebenen und im Akademie-Verlag Berlin 1985 erschienenen Buch „Mikroökologie des Menschen - Mikroflora bei Gesunden und Kranken“ nachzulesen. In diesem Buch wird dokumentiert, wie die Jubilarin den oben zitierten Arbeitsauftrag mit Bravour erfüllt hatte. Für den klinisch tätigen Arzt wird deutlich, dass Grundkenntnisse in der Mikroökologie des Menschen erforderlich sind, um das komplizierte Zusammenspiel von Mikroorganismen und Makroorganismus auch nur ansatzweise zu verstehen.



PROF. DR. H. BERNHARDT,
GREIFSWALD

Von 1977 bis 1987 führten Hannelore Bernhardt und Manfred Knoke vier Symposien „zur Gastrointestinalen Mikroflora des Menschen“ in Greifswald bzw. Stralsund durch. Hier wurden die neuesten Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet dargestellt und diskutiert. Die internationale Reputation, die sich Hannelore Bernhardt und ihre Arbeitsgruppe trotz der bekannten Restriktionen und Schwierigkeiten in der DDR erworben hatte, zeigen allein die Zahl und Herkunft internationaler Gäste, die zu diesen Symposien nach Greifswald kamen, darunter international renommierte Wissenschaftler aus der UdSSR, Litauen (damals noch UdSSR), CSSR, Ungarn, England, Schweden, Norwegen, Niederlande, USA, Australien, Neu Seeland und Japan. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, dass in der DDR Tagungen und Kongresse nicht großzügig von der Industrie gesponsert wurden. Als sehr beachtlich muss gewertet werden, dass Kollegen aus dem sowjetischen Institut für die medizinische Weltraumforschung Vorträge, u.a. zur Auswirkung der Langzeitisolation

auf die Zusammensetzung der Darmflora, halten durften, da viele Forschungsergebnisse der Geheimhaltung unterlagen. Allein zur ersten Tagung wurden 12 von 47 Vorträgen von Mitgliedern der Greifswalder Arbeitsgruppe gehalten. Welche Schwierigkeiten zu überwinden waren und welche Kreativität dann doch zu Ergebnissen führte, zeigten Bernhardt und Mitarb. mit einer selbst gebauten Anaerobierbox nach der Glove-Box-Technik. Zum Zeitpunkt des 4. Symposiums stand dann die „Continuous-flow-culture-Technik“ zur Verfügung. Auch diese, für die DDR typischen Probleme, für die Forschung benötigte Geräte und Chemikalien nicht oder nur mit größten Schwierigkeiten beschaffen zu können, behinderten viele Forschungsvorhaben. Umso höher ist die unter diesen Bedingungen erzielte Arbeitsleistung von Hannelore Bernhardt zu bewerten.

Bei diesen Symposien trafen sich auch viele Mykologen der DDR, da auch Hefen, als Bestandteil der gastrointestinalen Mikroflora, in Vorträgen behandelt wurden. Diese Symposien waren für den Kliniker sehr interessant und anregend. Während des ersten Symposiums 1977 war ein Vortrag „Bedeutung der Gattung Hafnia und Yersinia als Erreger von Darminfektionen“ für mich der Anlass, eine intensive Zusammenarbeit mit den Berliner Autoren des Vortrags zur Untersuchung der Bedeutung von Yersinia enterocolitica für das Erythema nodosum und andere dermatologische Krankheiten zu beginnen. Einen Teil dieser Ergebnisse haben wir auf dem 4. Symposium 1987 in Stralsund vorgetragen.

Die Tatsache, dass Hannelore Bernhardt Infektionserreger des Menschen, die vom Orintestinaltrakt her ihren Ausgangspunkt nehmen, nicht als Einzelerreger betrachtete, sondern immer als Teil eines gesamten Ökosystems, das im Falle einer Infektion gestört sein kann, prägte auch ihre besondere Sicht zur Rolle von Candida albicans als Krankheitserreger. Nicht der Nachweis dieses Keimes, selbst im strömenden Blut, beweist das Vorliegen einer Candidose, sondern die Zusammenschau mehrerer Parameter und hier besonders die Situation des Patienten. Dadurch, dass sie mit ihrer Abteilung in die Medizinische Klinik integriert war, hatte sie die Möglichkeit, bei Visiten die Kranken selbst zu sehen und am Bett mit den behandelnden Ärzten zu sprechen. Dieser unschätzbare Vorteil für die Patienten aber auch für den medizinischen Erkenntnisgewinn, geht durch die derzeitige Organisation der Abläufe im Krankenhaus, zumindest in Deutschland, zunehmend verloren.

Als wir 1994/5 die Jahrestagung der DMyKG in Dresden vorbereiteten, hatten Publikationen zu Mykosen des Verdauungstraktes in der Boulevardpresse, aber vereinzelt auch in medizinischen Publikationen, Hochkonjunktur. In einem gesonderten Symposium mit vier Vorträgen wurden die wissenschaftlich unhaltbaren Thesen der Apologeten dieser „Pilze im Darm-Bewegung“ eingehend unter wissenschaftlichem Blickwinkel dargestellt und diskutiert. Hier konnten wir keine kompetentere Referentin als Hannelore Bernhardt für das Hauptreferat „Candida im Ökosystem des Orintestinaltraktes“ gewinnen. Die vier Vorträge sind in MYCOSES 1996, 39 (Suppl. 1) 30-47 abgedruckt. Eine ausführliche und sehr lesenswerte Publikation zu diesem Thema haben Hannelore Bernhardt, Manfred Knoke und Bernhard Hube in der Reihe Mitteilungen der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ des Robert Koch-Instituts unter dem Titel „Pathogenetische Bedeutung der intestinalen Candidabesiedelung“ im Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2004; 47: 587-600 publiziert. Wer im Internet bei www.ncbi.nlm.nih.gov unter dem Stichwort Bernhardt H sucht, findet von 1999, dem Jahr ihrer Emeritierung, bis 2008 18 weitere Publikationen aufgeführt, die ihre ungebrochene wissenschaftliche Arbeitslust dokumentieren. Diese zeigt sich auch in den anspruchsvollen wissenschaftlichen Programmen der 6 bisher durchgeführten

Laudatio

Workshops des Consilium Mycologicum, die sie gemeinsam mit Manfred Knoke zusammengestellt und organisiert hat. Der 7. Workshop ist Hannelore Bernhardt zu Ehren gewidmet.

Hannelore Bernhardt kann auf ein sehr erfolgreiches und erfülltes Arbeitsleben zurückblicken. Sie hat Maßstäbe gesetzt und nationale und internationale Anerkennung erfahren. Unvergessen bleibt ihr Einsatz für die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft, nicht zuletzt als Vorsitzende der Gesellschaft, der in der Laudatio von Johannes Müller besonders gewürdigt wurde.

Dir liebe Hannelore wünsche ich, auch ausdrücklich im Namen des Vorstandes der DMykG und vieler seiner Mitglieder, zum 75. Geburtstag alles erdenklich Gute, Gesundheit und noch viele schöne Jahre gemeinsam mit Manfred, den Kindern und Enkelkindern. Wir danken Dir für alles, was Du für die Wissenschaft und speziell für die medizinische Mykologie geleistet hast.

Dein Claus Seebacher

Prof. Dr. med. habil. Heinz Kurt Spitzbart,
geb. 30. November 1930, verstorben 2. Dezember 2008.

Heinz Spitzbart wurde am 30. November 1930 in der Universitäts-Frauenklinik Leipzig geboren, die später auch für viele Jahre sein Arbeitsplatz werden sollte. Ein langjähriges Leiden des Vaters soll letztlich den Wunsch geweckt haben, Arzt zu werden.

Nach der auf dem Land in der Umgebung Leipzigs absolvierten Grundschule legte Heinz Spitzbart 1949 in Leipzig das Abitur ab und begann an der Medizinischen Fakultät der Karl-Marx-Universität Leipzig das Medizinstudium. Im Jahr 1955 erfolgte die Approbation und am 1. April 1955 die Promotion mit dem Titel „Über den Faktor P und das Vorkommen des Anti-P-Gehaltes im normalen menschlichen Serum“.

Es folgten die sogenannte Pflichtassistentenzeit an den Kreiskrankenhäusern Annaberg und Olbernhau, ein wichtiges wegweisendes Jahr am Bezirkshygiene-Institut Leipzig unter Prof. Wildführ, einige Monate Assistenzarzt-Tätigkeit an der Universitäts-Frauenklinik in Rostock sowie von August 1957 bis September 1958 an der Frauenklinik der damaligen medizinischen Akademie Erfurt.

Ab September 1958 erfolgte die Ausbildung an der Universitäts-Frauenklinik Leipzig unter Prof. Arresin. Dort wurde Heinz Spitzbart zunächst Oberassistent, 1961 Oberarzt und später 1. Oberarzt.

Am 29. April 1964 habilitierte sich Heinz Spitzbart mit dem Thema „Die sogenannten antibiotischen Substanzen der normalen Scheidenkeime und ihr Einfluss auf die pathologische Scheidenflora“. So wurde er am 1. Juli 1964 Dozent und am 1. September 1971 Ordentlicher Professor für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universität Leipzig. Seit dem 8. April 1971 leitete Heinz Spitzbart nach dem Ableben seines Chefs Prof. Arresin die Universitäts-Frauenklinik Leipzig kommissarisch bis zum 1. April 1974.

Heinz Spitzbart stand im Jahr 1973 als Bewerber für den Lehrstuhl an der Medizinischen Akademie Dresden in der engeren Wahl, hospitierte im Jahr 1974 an der Universitäts-Frauenklinik Halle sowie am Institut für Mikrobiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, um dann am 1. Februar 1976 als Ordentlicher Professor für Gynäkologie und Geburtshilfe an die Frauenklinik der Medizinischen Akademie Erfurt unter ihrem damaligen Direktor Prof. Dr. med. F. Wagner berufen zu werden. Dort wurde er 1980 in den wissenschaftlichen Rat berufen und behielt diese ehrenvolle Mitgliedschaft auch nach der Wende nach geheimer Wahl im Jahr 1990.

Im Jahr 1985 wurde Heinz Spitzbart der Titel „Medizinalrat“ verliehen.

Vom 1. April 1993 bis zum 1. September 1993 war Heinz Spitzbart nach dem Ausscheiden seines Chefs Prof. Wagner Geschäftsführender Leiter der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe im Rahmen einer C 3-Professur.

Am 31. März 1996 schied Heinz Spitzbart altersbedingt aus dem jetzt zum Klinikum Erfurt GmbH umbenannten Klinikum aus, behielt dort aber im Rahmen eines Honorarvertrages unter der neuen Leitung der Klinik durch Prof. Dr. med. Udo Hoyme seine gynäkologische Sprechstunde bis ins Jahr 2008 hinein.

Außerdem hat Heinz Spitzbart während der gesamten Zeit seines Ruhestandes an der Ludwig-Maximilian-Universität München im Klinikum Großhadern zusammen mit seinem Freund Prof. E. R. Weissenbacher bei praktisch wöchentlichen Besuchen Doktoranden betreut und an Studien, Leitlinien und Publikationen mitgewirkt.

Heinz Spitzbart ist über Jahrzehnte hinweg „die“ Instanz für gynäkologische Infektionen in der damaligen DDR gewesen, wo er etwa 36 Jahre lang Vorsitzender der



PROF. DR. MED. HABIL.
 HEINZ KURT SPITZBART, LEIPZIG

Nachruf

Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Mikrobiologie der Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe der DDR war und außerdem in zahlreichen anderen Arbeitsgemeinschaften mitwirkte, z.B. in der Arbeitsgemeinschaft Staphylokokken, der Gesellschaft für Seuchenschutz, der Arbeitsgemeinschaft Trichomonaden, der Deutschen Gesellschaft für Mykologie, der Parasitologischen Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Zell- und Gewebezüchtung und der Medizinisch-Wissenschaftlichen Gesellschaft an der Medizinischen Akademie Erfurt.

Dementsprechend groß ist der wissenschaftliche Nachlass von Heinz Spitzbart mit etwa 250 Veröffentlichungen und Buchbeiträgen und etwa 400 wissenschaftlichen Vorträgen.

Zu seinen Ehren stiftete die Europäische Gynäkologisch-Urologische Gesellschaft für Infektionen im Jahr 1996 den „Prof. Dr. Heinz Spitzbart-Preis“, der von der Firma Cytochemia mit 10.000,- DM dotiert wurde und seitdem jährlich vergeben wird.

Die Zusammenführung der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe der Bundesrepublik Deutschland mit der entsprechenden Arbeitsgemeinschaft der DDR war wesentlich von ihm geprägt und führte dazu, dass er zum 2. Vorsitzenden gewählt wurde. Außerdem ist er Ehrenmitglied in der bulgarischen Gesellschaft der Frauenärzte der Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe der CSFR sowie seit 1992 in der daraus hervorgegangenen Slowakischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Nach der politischen Wende setzte sich Heinz Spitzbart mit großer Energie für die bisher nur auf dem Schriftweg existierenden freundschaftlich kollegialen und wissenschaftlichen Kontakte mit den Fachkollegen im westlichen In- und Ausland ein und wurde aufgrund seiner bescheidenden Seriosität überall hoch geschätzt. Er trug seine nach der Emeritierung in Erfurt und München durchgeführten wissenschaftlichen Untersuchungsergebnisse auf Kongressen der European und der American Infectious Disease Society überall in der Welt vor.

In Erfurt betätigte er sich berufspolitisch zu den verschiedensten Themen, vertrat mit großem Engagement, aber immer ausgewogen, das Anliegen, dass es nicht zu einer Trennung zwischen niedergelassenen Kassenärzten und Klinikärzten komme und wurde auch deshalb bei klinischen Studien, zu denen es der Mitarbeit von niedergelassenen Frauenärztinnen und Frauenärzten in Erfurt bedurfte, stets unterstützt. Wegen seines Taktgefühls und Verständnisses für die Belange von jungen Kolleginnen und Kollegen war Heinz Spitzbart ein hervorragender Lehrer und Vorbild. Er wurde von seinen Schülern, Assistenz- und Oberärzten sowie den Krankenschwestern seiner Klinik verehrt.

Ich lernte Heinz Spitzbart im Jahre 1989 kennen und schätzen. Sein 1981 herausgegebenes Buch „Vulvitis/Kolpitis“ zeugte von hervorragender klinischer Beobachtungsgabe, großer Erfahrung und Fleiß. Ich habe die 17-jährige schöne Zusammenarbeit im Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ebenso geschätzt wie die kollegiale Arbeit an verschiedenen Leitlinien.

Über dem Schreibtisch von Heinz Spitzbart stand ein gerahmter Leitspruch: „Charakter haben, ist Klugheit auf lange Sicht“.

Die deutsche gynäkologische Infektiologie verliert mit Prof. Dr. med. Heinz Spitzbart eine wichtige Persönlichkeit.

Unser Anteilnehmendes Mitgefühl gilt seiner lieben Frau Christa und seiner Familie.

Wir werden Herrn Spitzbart in ehrenvoller Erinnerung behalten.

Werner Mendling

- AUFNAHMEANTRAG -

Bitte deutlich lesbar in Druckbuchstaben ausfüllen!

Ich möchte Mitglied der Deutschesprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. werden:

Name: _____ Titel: _____

Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Beruf: _____

Anschrift dienstlich:

Klinik / Praxis / Institut _____

Straße: _____ PLZ: _____ Ort: _____

Telefon: _____ Telefax: _____ E-Mail: _____

Anschrift privat:

Straße: _____ PLZ: _____ Ort: _____

Telefon: _____ Telefax: _____ E-Mail: _____

Vereinspost bitte an die Anschrift:

dienstlich

privat

Ich bin damit einverstanden, dass die hier aufgeführten Angaben EDV-mäßig gespeichert werden und meine Anschrift im Rahmen der Vereinsarbeit (z.B. Postversand) an Dritte weitergegeben wird.

Der Mitgliedsbeitrag von zur Zeit 40,00 € / jährlich beinhaltet ermäßigte Kongressgebühren für die wissenschaftlichen Tagungen der DMykG, den kostenlosen Bezug des MYKOLOGIE FORUMs sowie ein online-Abonnement der wissenschaftlichen Publikation MYCOSES.

Ich ermächtige die Gesellschaft, den Mitgliedsbeitrag von meinem Konto einzuziehen.

Geldinstitut: _____ BLZ: _____ Konto-Nr.: _____

Kontoinhaber (falls abweichend vom Antragsteller): _____

Ort / Datum: _____ **Unterschrift:** _____



- - - Aufnahmeantrag bitte an den Kassenswart (Adresse umseitig) senden! - - -

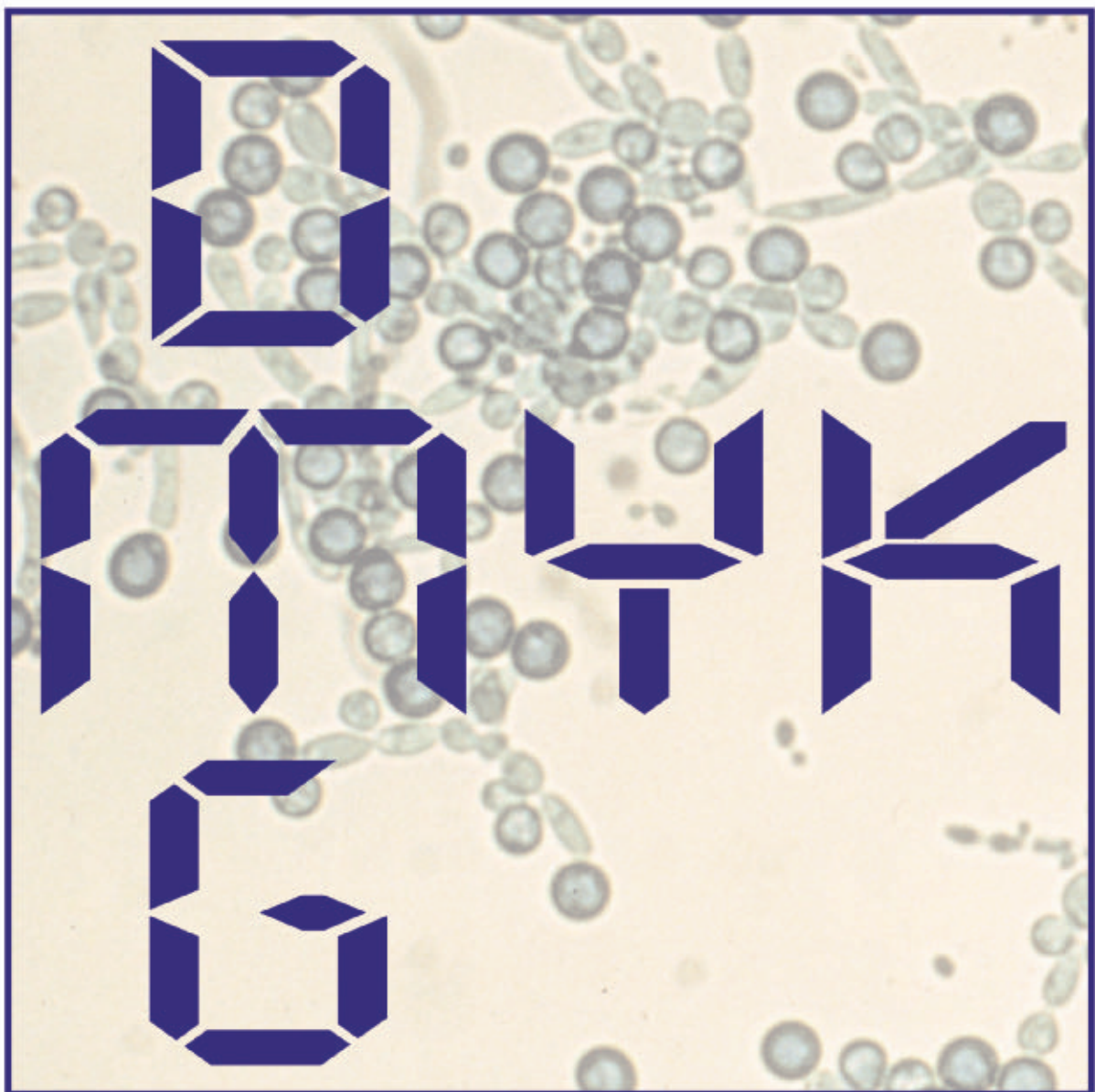
Frau

Dr. Ute-Christina Hipler

Kassenwartin der DMykG
Klinik für Dermatologie
und Allergologie

Erfurter Straße 35

D - 07743 Jena



Herzliche Einladung zur MYK' 2009 nach Köln

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Tagungsteilnehmer,

wir möchten Sie ganz herzlich zur 43. Jahrestagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft nach Köln einladen. Die MYK wird vom 3. bis 5. September 2009 im Herzen der Stadt im Maternushaus stattfinden.

Erneut soll sich die gesamte Vielfalt unseres facettenreichen Faches im Programm abbilden. Dabei spannt sich der Bogen von den Grundlagendisziplinen bis hin zur klinischen Anwendung. Zahlreiche mykologische Berührungspunkte ergeben sich zwischen den Disziplinen z. B. zwischen Dermatologie, Allergologie und Umweltmykologie. Oder zwischen Transplantation, Hämatologie und Intensivmedizin. Letztere ist in diesem Jahr stärker vertreten, um neuen Entwicklungen gerecht zu werden. In den letzten Jahren hat sich ja gerade für Intensivpatienten ein differenziertes Vorgehen in Diagnose und Behandlung invasiver Mykosen erst entwickelt.

Den zahlreichen Beiträgen der Tagung ist selbstverständlich auch in diesem Jahr der traditionelle Mikroskopierkurs am Donnerstag vorgeschaltet. Er konzentriert sich erneut ganz auf klinische Isolate. Aber auch neue Elemente sind vertreten; so wird ein Konsensus-Panel brennende medizinische Fragen beleuchten und versuchen, Entscheidungshilfen in praktische klinische Fragen zu erstellen.

Die Preisträger der vergangenen Jahre werden die Tagung in 2009 erneut mit tragen und sicherlich werden hervorragende Beiträge unserer Jahrestagung erneut eine hohe Attraktivität verleihen. Nicht zuletzt möchten wir auf die Preise und Auszeichnungen für die besten Beiträge des mykologischen Jahres aufmerksam machen, deren Ausschreibungen im beiliegenden Programmheft dargestellt sind.

Wir freuen uns auf anregende Diskussionen, die in uns allen neue Ideen und Fragestellungen entstehen lassen.

Im Namen des lokalen und des wissenschaftlichen Organisationskomitees

Mit herzlichen Grüßen

Professor Dr. med. Oliver A. Cornely

www.dmykg.de

NEU IM PROGRAMM DER MYK' 2009

Die MYK' 2009 geht neue Wege und hat zweifellos Besonderes zu bieten:

Eine KONSENSUS-KONFERENZ zu INVASIVEN MYKOSEN beschäftigt sich am 3. September 2009 ab 12:15 Uhr bis 13:45 Uhr mit AKTUELLEN KLINISCHEN FRAGENSTELLUNGEN.

Ein neues SCHWERPUNKTTHEMA ist die INTENSIVMEDIZIN. Dazu findet ein Symposium statt am 3. September 2009 von 15:00 Uhr bis 16:30 Uhr.

In das REICH DER PILZE ausserhalb des menschlichen Körpers führt am 5. September 2009 eine EXKURSION unter der Leitung von Prof. Guido Fischer, Aachen. Von 14:00 Uhr bis 18:30 Uhr wird ein entspannender Pilzspaziergang angeboten. Hierzu wird rechtzeitige Anmeldung empfohlen. Die Teilnehmerzahl ist auf 20 begrenzt.

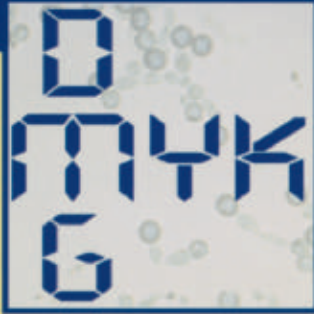
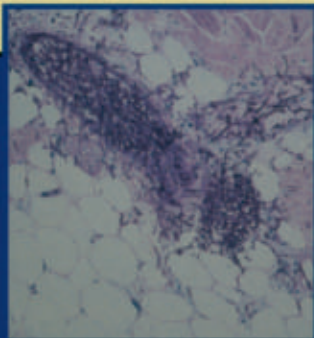


Foto: Dierk Lünke



**43. Wissenschaftliche Tagung
der Deutschsprachigen
Mykologischen Gesellschaft e. V.**

Vorprogramm

**3. – 5. September 2009
in Köln, Maternushaus**

IMPRESSUM

MYKOLOGIE FORUM

Mitteilungen der Deutschsprachigen
Mykologischen Gesellschaft e.V.
DMykG e.V., www.dmykg.de

Herausgeber:

Vorstand der Deutschsprachigen
Mykologischen Gesellschaft e.V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely
Stellv. Vorsitzender: Prof. Dr. med. Martin Schaller
Kassenwartin: PD Dr. rer. nat. Uta-Christina Hipler
Schriftführer: Prof. Dr. rer. nat. Peter-Michael Rath

Redaktion:

Gabriele Henning-Wrobel
Tel. 02943 486880 – *E-Mail:* presse@dmykg.de

Verlag:

SENT Science News

Layout:

Uwe Rosendahl, Ratingen

Herstellung / Druck:

Druckerei Preuß GmbH, Ratingen

ISSN-Nr. 1439-5673

Anzeigen (Kontakt und Anfragen):

Brigitte Lippsmeier
Tel.: 02941 76100 – Fax: 02941 761010
info@businesscenter-lp.de

Einzelheftpreis:

Euro 4,50 / Sfr. 7,30

Titelbild:

Siehe Bericht auf Seite 6

Den aktuellen Tagungskalender
finden Sie auf der Homepage
der Deutschsprachigen
Mykologischen Gesellschaft unter:

www.dmykg.de







www.dmykg.de

Vfend® bei invasiven Aspergillosen*



VERTRAUEN

Setzen Sie auf den Goldstandard

-  Höhere Wirksamkeit^{**}: Ansprechrate Vfend: 53 % vs. Am B: 32 %
-  Verbesserte Überlebensraten^{**}: Vfend 71 % vs. Am B: 58 %
-  Gute Verträglichkeit⁽⁶⁾
-  Einziges Antimykotikum mit AI-Empfehlung bei invasiver Aspergillose in ECIL-Guidelines⁽⁷⁾

Überlebensvorteil^{**} als Maßstab für Erfolg



¹⁾ Angelika Böhme et al. Ann Hematol (2003) 82 (Suppl 2): S133-S140 ²⁾ Segal, B. H., Walsh, T. J. Am J Respir. Crit. Care Med. 2006; Vol 173, pp 707-717 ³⁾ Karthaus, M., Cornely, O. A. Mycoses 2006, 49 (Suppl. 1), 23-26 ⁴⁾ Perfect, J. R. Medical Mycology Supplement 1 2005, 43: S271/S276 ⁵⁾ Wingard, J. R., Leather, H. L. Current Treatment Options in Infectious Diseases 2003, 5: 517-527 ⁶⁾ Patterson, T. F. et al.; Clin. Inf. Dis. 2005; 41: 1448-1452 ⁷⁾ Herbrecht, R. et al. EJC Suppl. 2007, 49-59
* Vfend® ist zur Behandlung von invasiven Aspergillosen, Candidämien bei nicht neutropenischen Patienten, Fluconazol-resistenten, schweren invasiven Candida-Infektionen (einschließlich durch *C. krusei*) sowie zur Behandlung schwerer Pilzinfektionen durch *Scedosporium* und *Fusarium* zugelassen.
^{**} in der Therapie invasiver Aspergillosen im Vergleich zu Amphotericin B; Herbrecht, R. et al.: N. Eng. J. Med. 2002; 347, (6)

VFEND 50 mg, 200 mg Filmtabletten. VFEND 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. VFEND 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Wirkstoff: Voriconazol. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 50 mg/200 mg Voriconazol. Pulver (Infusionslösung): 1 ml enthält nach Rekonstitution 10 mg Voriconazol. Nach der Rekonstitution ist, bevor appliziert werden kann, eine weitere Verdünnung nötig. Eine Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol. Pulver (Suspension): Nach Rekonstitution mit Wasser enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 40 mg Voriconazol. Jede Flasche enthält 3 g Voriconazol. **Sonstige Bestandteile:** Filmtabletten: Lactose-Monohydrat (50 mg; 63,42 mg; 200 mg; 253,675 mg), vorverkleisterte Stärke aus Mais, Croscarmellose-Natrium, Povidon K 30, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin. Pulver (Infusionslösung): Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBECD), Wasser für Injektionszwecke. Eine Durchstechflasche enthält 217,6 mg Natrium. Pulver (Suspension): Sucrose (0,54 g/ml Suspension), hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171), Xanthan-Gummi, Natriumcitrat, Natriumbenzoat (E 211), Citronensäure, natürlicher Orangengeschmack. **Anwendungsgebiete:** invasive Aspergillosen; Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten; Fluconazol-resistente, schwere invasive Candida-Infektionen (einschl. *C. krusei*); schwere Pilzinfektionen durch *Scedosporium spp.* und *Fusarium spp.* In erster Linie für Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Voriconazol oder einen der sonst. Bestandteile; gleichzeitige Behandlung mit Terfenadin, Astemizol, Pimozid, Chinidin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, hoch dosiertem Ritonavir, Ergot-Alkaloiden (wie Ergotamin u. Dihydroergotamin), Sirolimus, Johanniskraut. Die Filmtabletten enthalten Lactose und sollten Patienten mit dem seltenen, erblichen Krankheitsbild der Galactose-Intoleranz, einem Lactase-Mangel oder einer gestörten Glucose-/Galactoseresorption nicht verabreicht werden. Die Suspension zum Einnehmen enthält Sucrose und darf nicht an Patienten verabreicht werden, die an dem seltenen, erblichen Krankheitsbild einer Fructose-Intoleranz, einem Sucrase-Isomaltase-Mangel oder einer gestörten Glucose-/Galactoseresorption leiden. In der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation, ggf. wirksame Verhütungsmaßnahmen; bei zwingender Indikation in der Stillzeit: abstillen. Kinder unter 2 Jahren. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: periphere Ödeme; Kopfschmerzen; Sehstörungen (einschließlich verschwommenen Sehens, Chromatopsie und Photophobie); Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; Hautausschlag; Fieber. Häufig: erhöhte Leberwerte (einschließlich ASAT, ALAT, alkalische Phosphatase, GGT, LDH, Bilirubin). Erhöhung der Kreatininspiegel; Panzytopenie, Knochenmarkdepression, Leukopenie, Thrombozytopenie, Purpura, Anämie; Benommenheit, Verwirrtheit, Tremor, Unruhe, Parästhesie; akutes Atemnotsyndrom, Lungenödem, Atemnot, Brustschmerzen; akute Niereninsuffizienz, Hämaturie; exfoliative Dermatitis, Gesichtssödem, vermehrte Lichtempfindlichkeit der Haut, maculopapulöser Hautausschlag, maculärer Hautausschlag, papulärer Hautausschlag, Cheilitis, Pruritus, Alopezie, Hautrötung; Rückenschmerzen; Hypoglykämie, Hypokaliämie; Gastroenteritis, Grippe-symptome; Hypotonie, Thrombophlebitis, Phlebitis; Reaktionen/Entzündung an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Asthenie; Sinusitis; Gelbsucht, cholestatische Gelbsucht; Depressionen, Angstlichkeit, Halluzinationen. Gelegentlich: QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, Erhöhung der Harnstoffwerte im Blut, Hypercholesterinämie; Kammerflimmern, ventrikuläre Arrhythmien, Synkope, Vorhoffarrhythmien, supraventrikuläre Tachykardie, Tachykardie, Bradykardie, Verbruchskoagulopathie, Agranulozytose, Lymphadenopathie, Eosinophilie; Hirnödeme, Ataxie, Doppeltsehen, Schwindel, Hypästhesie; Papillenödem, Störungen des Sehens (einschließlich optische Neuritis), Nystagmus, Skleritis, Bлеpharitis; Pankreatitis, Peritonitis, Duodenitis, Gingivitis, Glossitis, Zungenödem, Dyspepsie, Verstopfung, Nephritis, Proteinurie; Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, allergische Dermatitis, Urtikaria, Arzneimittel-exanthem, Psoriasis; Arthritis; Nebennierenrindendinsuffizienz; anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktionen; Leberinsuffizienz, Hepatitis, Lebervergrößerung, Cholecystitis, Gallensteine. Selten: Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, kompletter AV-Block, Schenkelblock, AV-Rhythmus; Krampfanfall, Enzephalopathie, Guillain-Barré-Syndrom, extrapyramidal motorisches Syndrom; Netzhautblutungen, N. opticus-Atrophie, okulogväre Krisen, Hornhauttrübungen; Hypoakusis, Tinnitus; Geschmacksstörungen; Nierentubulusnekrose; toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, diskoider Lupus erythematoses; Hypertonus; Hyperthyreose, Hypothyreose; pseudomembranöse Colitis; Lymphangitis; hepatisches Koma; Schlaflosigkeit. In seltenen Fällen und in Zusammenhang mit schweren Grunderkrankungen: schwere Lebertoxizität, Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen mit Todesfolge. Nach der Markteinführung wurden Fälle von Pankreatitis bei pädiatrischen Patienten berichtet. **Warnhinweise:** Die Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Das Pulver (Suspension) enthält Sucrose. Das Pulver (Infusionslösung) enthält Natrium. Bitte beachten Sie außerdem die Fachinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, 76139 Karlsruhe. **Stand:** Juni 2008.

