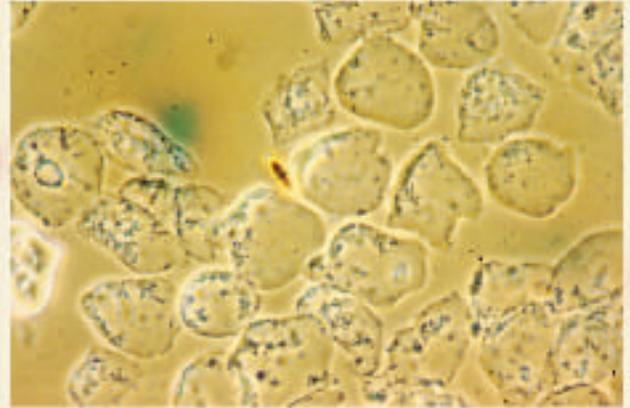


# D MYKOLOGIE FORUM G

Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V.



- Editorial
- Rundbrief
- Der besondere Pilz:  
*Phialophora europaea*
- Bericht der PEG-Tagung
- Zum 75. Geburtstag von Prof. J. Müller;  
Laudatio und Tagungsbericht
- Neues Antimykotikum
- **EXKLUSIV-INTERVIEW** mit  
Prof. Dr. Hans C. Korting, München  
zum Thema: **Onychomykosen**



**Mykologie Forum**  
Mitteilungen der  
Deutschsprachigen  
Mykologischen  
Gesellschaft e.V.

**Ausgabe 2 / 2002**

**DIFLUCAN® 50 mg, 100 mg, 200 mg Kapseln; Saft, Trockensaft 50 mg/5 ml; i.v.-100 mg, i.v.-200 mg, i.v.-400 mg. Wirkstoff: Fluconazol. Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil:** 1 Kapsel Diflucan 50 mg/100 mg/200 mg enthält 50/100/200 mg Fluconazol. 10 ml Saft (1/2 Messl.) enthalten 50 mg Fluconazol. Trockensaft 50 mg/5 ml: 3,05 g Trockensaftsubstanz zur Zubereitung von 5 ml (1/4 Messl.) Suspension enthalten 50 mg Fluconazol. 1 Infusionsflasche Diflucan i.v.-100 mg/i.v.-200 mg/i.v.-400 mg enthält 100/200/400 mg Fluconazol in isotoner wässriger Lösung. **Sonstige Bestandteile:** Diflucan Kapseln: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Titandioxid (E 171), Schellack, Eisenoxid, schwarz (E 172); zusätzlich bei Diflucan 50 mg: Patentblau V (E 131); zusätzlich bei Diflucan 100 mg: Patentblau V (E 131), Erythrosin (E 127); zusätzlich bei Diflucan 200 mg: Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E 132); Diflucan Saft: Saccharose (1,334 g/10 ml, entspr. 0,11 BE), Glycerol, gereinigtes Wasser, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Aromastoffe; Diflucan Trockensaft 50 mg/5 ml: Saccharose (2,88 g/5 ml zubereiteter Suspension, entspr. 0,24 BE), hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid, Xanthan Gummi, Natriumcitrat-Dihydrat, Citronensäure (wasserfrei), Natriumbenzoat, Aromastoffe; Diflucan Infusionslösungen: Natriumchlorid (9 mg/ml), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Behandlung von Mykosen, die durch Hefepilze (Candida und Kryptokokken) hervorgerufen werden, insbesondere: a) Systemcandidosen einschließlich Candidämie, Candidurie, disseminierte und andere invasive Candida-Infektionen, wie z. B. Infektionen des Peritoneums, der Lunge und des Hamtraktes. b) Candidosen oberflächlicher Schleimhäute wie rezidivierende oropharyngeale und ösophageale Candidosen; chronisch-atrophische orale Candidosen (Mundhöhlenkrankungen bei Zahnprothesenträgern, bei denen zahnhygieneische oder lokale Maßnahmen nicht ausreichen); nichtinvasive bronchopulmonale Candidosen. c) Kryptokokken-Meningitis; Behandlungsversuch zur Vorbeugung der Kryptokokken-Meningitis (Rezidivprophylaxe) bei AIDS-Patienten. d) Zeitlich begrenzter Behandlungsversuch zur Vorbeugung von Candidosen bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen während der Chemo- oder Strahlentherapie und bei abwegeschwächten Patienten (z. B. bei AIDS oder Chemotherapie). Zuordnung der Indikationen zu den verschiedenen Darreichungsformen siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Fluconazol oder verwandte Azole, schwere Leberfunktionsstörungen. Aufgrund geringer therapeutischer Erfahrungen Anwendung bei Kindern unter 16 Jahren nur bei fehlender therapeutischer Alternative, bei Kindern unter 1 Jahr, einschließlich Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht nur Diflucan Saft oder Diflucan Trockensaft 50 mg/5 ml verwenden. Die gleichzeitige Gabe von Terfenadin und Fluconazol in Dosierungen von 400 mg/die und höher ist kontraindiziert. Schwangerschaft und Stillzeit: Es liegen Berichte über multiple, kongenitale Anomalien bei Kindern vor, deren Mütter für die Dauer von 3 Monaten oder länger mit Fluconazol in hoher Dosierung (400 mg/die bis 800 mg/die) gegen Coccidioidomykose behandelt wurden (keine zugelassene Indikation). Ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Fluconazol und diesen unerwünschten Ereignissen kann nicht ausgeschlossen werden. Vor Beginn einer Therapie mit Fluconazol sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Bei gebärfähigen Frauen sollte eine Schwangerschaft mittels geeigneter konzeptiver Maßnahmen bis zu 7 Tage nach Behandlungsende verhindert werden. Die Anwendung von Fluconazol bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen, da Fluconazol in der Muttermilch die gleichen Konzentrationen erreicht wie im Plasma. **Nebenwirkungen:** Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen, Hautausschlag, Haarausfall, Kopfschmerzen, Krämpfe, periphere Nervenstörungen, Leukozytopenie, einschließlich Neutropenie und Agranulozytose, Thrombozytopenie. Bei einigen Patienten, insbesondere mit schweren Grunderkrankungen wie AIDS oder malignen Erkrankungen, wurden während der Behandlung mit Diflucan Veränderungen der hepatischen und renalen Laborparameter sowie hämatologische Veränderungen, wie z. B. Leukozytopenie und Thrombozytopenie, beobachtet. Die entsprechenden Laborparameter sind engmaschig zu kontrollieren. In Einzelfällen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, schwere Leberunverträglichkeit einschließlich tödlichem Ausgang ohne Zusammenhang mit Tagesdosis und Therapiedauer von Fluconazol sowie Alter und Geschlecht der Patienten. Die Leberunverträglichkeitssymptome waren nach Absetzen von Fluconazol in der Regel reversibel. Patienten mit Verschlechterung der Leberwerte unter Fluconazol-Therapie sollten sorgfältig überwacht und Fluconazol sollte abgesetzt werden, sobald klinische Symptome einer Leberschädigung auftreten, die mit Fluconazol in Zusammenhang stehen könnte. In Einzelfällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sowie schwere Hautreaktionen insbesondere bei AIDS-Patienten mit Exfoliation wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, sollten sorgfältig beobachtet und Diflucan sollte abgesetzt werden, sobald Blasen entstehen oder sich ein Erythema multiforme entwickelt.

**Wechselwirkungen:** Wirkungsverstärkung von Cumarin-Derivaten, oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ, Theophyllin und Phenytoin; ggf. ist die Dosis dieser Medikamente zu senken. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin können die Fluconazol-Spiegel erniedrigt sein; ggf. Dosiserhöhung von Diflucan. Auch sollten Kontrolluntersuchungen bei gleichzeitiger Gabe von Xanthin-Basen, weiteren Antiepileptika und Isoniazid durchgeführt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Diflucan und Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Rifabutin, Tacrolimus und Zidovudin kann zu einer Erhöhung der Serumspiegel dieser Substanzen führen; Patienten, die gleichzeitig Diflucan und diese Substanzen erhalten, sind sorgfältig zu überwachen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin wird eine routinemäßige Kontrolle der Ciclosporin-Spiegel empfohlen. Pharmakokinetischen Interaktionsstudien zufolge besitzt die Gabe von Diflucan keinen nachteiligen Effekt auf die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva. Gleichzeitige mehrmalige Gabe von Hydrochlorothiazid kann die Plasmaspiegel von Fluconazol erhöhen; eine Dosisanpassung von Diflucan ist jedoch nicht erforderlich. Nahrung, Cimetidin, Antacida oder Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarkstrahlentherapie beeinflussen die Aufnahme von oral gegebenem Fluconazol ins Blut nicht signifikant. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Packungsgrößen und Preise:** Diflucan 50 mg; Packung mit 20 Kapseln (N1) € 127,97; 50 Kapseln (N2) € 317,19; 100 Kapseln (N3) € 629,29. Diflucan 100 mg; Packung mit 20 Kapseln (N1) € 211,27; 50 Kapseln (N2) € 520,68; 100 Kapseln (N3) € 982,02. Diflucan 200 mg; Packung mit 20 Kapseln (N1) € 379,76; Packung mit 50 Kapseln (N2) € 916,47. Packung mit 100 Kapseln (N3) € 1.601,07. Diflucan Saft; 1 Flasche mit 150 ml Lösung (N1) € 85,14. Diflucan Trockensaft 50mg/5ml; 1 Flasche mit 21,34 g Trockensaftsubstanz zur Zubereitung von 35 ml Suspension (N1) € 42,75. Diflucan i.v.-100 mg (Infusionsflaschen mit je 50 ml Infusionslösung): Packung mit 5 Infusionsflaschen (N1) € 143,52. Diflucan i.v.-200 mg (Infusionsflaschen mit je 100 ml Infusionslösung): Packung mit 5 Infusionsflaschen (N1) € 254,10. Diflucan i.v.-400 mg (Infusionsflaschen mit je 200 ml Infusionslösung): Packung mit 5 Infusionsflaschen (N1) € 455,86. Klinikpackungen.

Bitte beachten Sie außerdem unsere Fachinformation.  
PFIZER GmbH, 76139 Karlsruhe

Stand: August 2000  
9V18-0802DF-0-0-B2S1



Risiko Immunsuppression:

# Candida: Die unterschätzte Gefahr



**800 mg/Tag  
Standarddosierung\***

Fluconazol oral / i. v.  
**DIFLUCAN®**

*Weltweiter Maßstab in der Candidose-Therapie*

- Hochaktiv gegen Candida albicans und andere pathogene Hefen
- Vielfach bewährt - breit dokumentiert
- Ausgesprochen günstig im Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Flexibel und einfach: Kapseln, Saft, i.v., nur 1 x tgl.

\* bei lebensbedrohlichen Candida-Infektionen



Prof. Dr. Hans C. Korting,  
München

## Editorial

Das interdisziplinäre Fachgebiet „Medizinische Mykologie“ hat sich in der Mitte des 19. Jahrhunderts in Zentraleuropa entwickelt. Von Anfang an haben hautorientierte Kliniker wesentliche Beiträge hierzu geliefert, orientiert nicht nur an den Krankheitserscheinungen oder der Wirts-Antwort, wie wir heute sagen würden, sondern auch an den Erregern. Dies spiegelt sich u. a. auch in der in der ärztlichen Praxis üblichen Klassifikation der medizinisch relevanten Pilze wider: bei dem verbreiteten Begriff D-H-S-System. Der erste Buchstabe, das D, steht für Dermatophyten, also Erreger von Pilzkrankungen des Hautorgans. Die Dualität der klinischen und laboratoriumsmedizinischen Befassung mit den Mykosen zeichnet bis heute das Fachgebiet der Dermatologie und Venerologie in Deutschland aus. Wenn es denn überhaupt in einer Hautarztpraxis ein ärztliches Laboratorium gibt, so handelt es sich stets zu allererst um ein mykologisches Laboratorium. In der Zukunft wird eine derartige Struktur nur Bestand haben können, wenn auch die wirtschaftlichen Voraussetzungen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherungen gesichert sind. Inwieweit das der Fall ist, wird von Vertretern der niedergelassenen Dermatologen durchaus unterschiedlich dargestellt. Es spricht aber derzeit immerhin vieles dafür, dass mykologische Laboratoriumsdiagnostik zumindest in einigen Teilen Deutschlands auch einen wesentlichen Beitrag zum ärztlichen Berufseinkommen zu leisten vermag.

Unstrittig und überaus beachtlich ist das Interesse der inzwischen über 4000 deutschen Dermatologen an der medizinischen Mykologie. In greifbaren Zahlen schlägt es sich u.a. nieder in der Teilnahme an strukturierten Fortbildungsveranstaltungen mit Zertifizierung gem. der Richtlinie „Dermatomykologische Diagnostik“: hieran haben in den letzten vier Jahren etwa 4000 Dermatologen teilgenommen, rein rechnerisch also im Grunde jeder. Des weiteren nehmen etwa 2000 Dermatologen an den dermatomykologischen Ringversuchen teil, die von der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft unter dem Dach von INSTAND e.V. durchgeführt werden. Dass dieses Engagement der Dermatologen mit einem tatsächlichen medizinischen Bedarf korrespondiert, wurde spätestens bei der Auswertung der im Rahmen der epidemiologischen Studie „Achillesprojekt“ erhobenen Daten deutlich: müssen wir doch davon ausgehen, dass 30% aller Erwachsenen eine Fußmykose aufweisen, davon 2/3 speziell auch oder ausschließlich eine Onychomy-

kose. Lange Zeit, nämlich noch bis zu Beginn der 90er Jahre musste die Onychomykose freilich als weithin unheilbare Erkrankung gelten. Das hat sich seit der Einführung von Itraconazol und Terbinafin in die Therapie der Onychomykose grundlegend geändert. Vor einigen Jahren wurden dann die therapeutischen Optionen noch gemehrt durch die Einführung von wirksamen Topika, speziell Ciclopirox und Amorolfin.

Die neueste Entwicklung auf diesem Sektor stellt die Indikationserweiterung bei Fluconazol dar. Seit einigen Monaten ist es möglich, auch mit einer Fluconazol-Intervalltherapie (150 mg pro Woche über 6-12 Monate) zu behandeln. Die heute exakt zu erfassenden Verordnungszahlen machen deutlich, dass die Behandlung der Onychomykose trotz aller wirtschaftlichen Probleme weithin möglich ist. Dies erscheint umso bedeutsamer, als eine erfolgreiche Behandlung auch zweifelsfrei bei der Mehrzahl der Fälle eine langfristige Heilung verheißt. Eine zentrale Herausforderung der nahen Zukunft wird darin bestehen, die Bevölkerung mit diesen Fakten vertraut zu machen. So besteht eine realistische Chance, die Volkskrankheit Onychomykose flächendeckend zu bekämpfen. Jeder Arzt, der Patienten behandelt, kann zur Lösung dieses Problems wesentlich beitragen, in dem er, sofern er nicht vom Patienten auf eine mögliche Onychomykose angesprochen wird, selbst ggfs. die Problematik gezielt anspricht. Eine wesentliche Unterstützung bei der Aufklärungsarbeit könnten Fachkreise durch die gezielte Bereitstellung von an den Laien gerichteten Informationsschriften erfahren. Die Einbeziehung des Internets erscheint in diesem Zusammenhang ebenfalls beachtlich. Auch wenn jeder einzelne Arzt und Apotheker aufgerufen ist, sich Gedanken zu machen bezüglich der Eradikation der Erreger von Haut- und Schleimhautmykosen, wird es im besonderen Maße in der Verantwortung des Vorstands der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft liegen, die optimale Nutzung der heute gegebenen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sicherzustellen.

H.C. Korting, München,  
Vorsitzender der DMYkG e.V.

**Seite 3: Editorial**

von H. C. Korting, München



**Seite: 12 Frühjahrstagung  
der PEG, Sektion  
Antimykotische  
Chemotherapie**



**Seite: 6 Rundbrief**

**Mitteilungen  
des Vorstandes**

von Claus Seebacher, Dresden



**Seite: 15 Laudatio zu Ehren  
von Professor  
Johannes Müller**

Laudator: Wolf Meinhof



**Seite 9: Lübecker Symposium**

**Mykosen in der operativen  
Medizin und Intensivmedizin**

**Buddenbrookhaus zu Lübeck  
am 29. / 30. Nov. 2002**



**Seite: 17 Tagungsbericht**

**Interdisziplinärer  
Erfahrungsaustausch  
ist unverzichtbar**



**Seite: 10 Der besondere Pilz  
Phialophora europaea**

Peter Mayser, Giessen;  
Gerhard Haase, Aachen;  
Sybren de Hoog, Utrecht

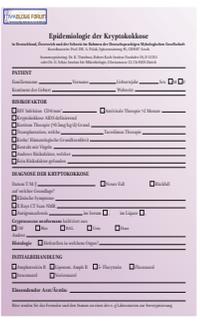


**Seite: 22 Antimykotikum  
Voriconazol**



**Seite: 24 Epidemiologie**

**Epidemiologie der Kryptokokkose im deutschsprachigen Raum**



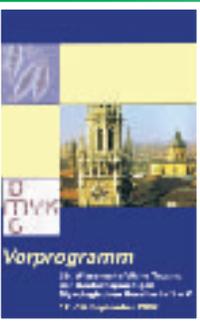
**Seite: 26 Förderinstrumente**

**in der Mykologie**



**Seite: 27 MYK 2002**

**Die MYK in München vom 12. - 14. Sept. 2002**



**Seite: 28 Interview**

**Onychomykosen – systemische Therapie bietet beste Heilungschancen**



## IMPRESSUM

MYKOLOGIE FORUM

Mitteilungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.

Herausgeber:

Vorstand der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. (DMyKG e.V.) H. C. Korting, Vorsitzender; H. Hof, stellv. Vorsitzender; W. Fegeler, Kassenwart; C. Seebacher, Schriftführer.

Wissenschaftlicher Beirat:

Dietrich Abeck, München; Hannelore Bernhardt, Greifswald; Margarete Borg-von Zepelin, Göttingen; Jochen Brasch, Kiel; Norbert H. Brockmeyer, Bochum; Isaak Effendy, Bielefeld; Gabriele Ginter-Hanselmeyer, Wien; J. Hacker, Würzburg; Dag Harmsen, Würzburg; Gerhard Haase, Aachen; Gudrun Just-Nübling, Frankfurt; Ursula Kaben, Rostock; Manfred Knoke, Greifswald; Marianne Kretschmar, Mannheim; Peter Kujath, Lübeck; Peter Mayser, Gießen; Werner Mendling, Berlin; Joachim Morschhäuser, Würzburg; Fritz Mühlshlegel, Würzburg; Frank-Michael Müller, Würzburg; Johannes Müller, Emmendingen; Pietro Nenoff, Leipzig; Jörg Ritter, Münster; Martin Schaller, München; Günter Schwesinger, Greifswald; Hans-Jürgen Tietz, Berlin.

Redaktion:

Gabriele Henning-Wrobel

Tel. 02943 486880 · e-mail: ghwpress@aol.com

Verlag:

PVV Science Publications

Siemensstr. 12 · 40885 Ratingen

Herstellung/Druck:

Preuss GmbH

ISSN-Nr. 1439-5673

Anzeigen:

SENT Science & Entertainment

Im Niederfeld 20 · 59597 Erwitte

Telefon 0 29 43 / 48 68 81

Telefax 0 29 43 / 48 68 82

Das MYKOLOGIE FORUM erscheint 4 x jährlich im April, Juni, September und Dezember

Auflage 5.000

Einzelheftpreis: € 3,- / Sfr. 6,50

Für die Mitglieder der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. ist der Bezug kostenlos.

**Seite: 31 Tagungskalender**



# Rundbrief

## Einladung zur Mitgliederversammlung

**Freitag, den 13. September 2002, 17.00 bis 18.30 Uhr, Ort: Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München**

### Tagesordnung:

- Berichte des Vorsitzenden des stellvertretenden Vorsitzenden
- Bericht des Kassenwartes
- Bericht über das Ergebnis der Kassenprüfung
- Diskussion
- Entlastung des Vorstandes
- Neuwahl des Vorstandes der DMycG
- Beschlußfassung über die Einrichtung einer Stiftung der DMycG

*Der Wortlaut der Satzung über die Stiftung liegt mit Beginn der Tagung in München zur Einsichtnahme im Tagungsbüro (Anmeldung) aus.*

- Verschiedenes
- Schlußwort

Alle Mitglieder der DMycG sind zur Teilnahme an der Mitgliederversammlung herzlich eingeladen. Der Vorstand bittet nochmals, Vorschläge für die zu wählenden Stellvertretende/n Vorsitzende/n, Schriftführer/in und Kassenart/in bis zum 1. August 2002 an den Schriftführer zu senden. Das schriftliche Einverständnis zur Kandidatur muss beigelegt sein.

### Anschrift:

*Prof. Dr. C. Seebacher, Schriftführer der DMycG e. V., Merseburger Straße 5, 01309 Dresden*

Nachdem wir im Mykologie Forum 1/2002 über die Berufung der Abteilung für Bakteriologie der Universitätsklinik Göttingen, Direktor Prof. Dr. med. Uwe Groß, zum Nationalen Referenzzentrum für systemische Mykosen berichtet haben, folgt nun die Mitteilung über weitere Konsiliarlaboratorien.

Im Gegensatz zu den Nationalen Referenzzentren leisten die Konsiliarlaboratorien ihr Beratungsangebot „ehrenamtlich“ und zusätzlich zu ihrem eigenen Aufgabenfeld. Sie ergänzen damit das bestehende Netz der Nationalen Referenzzentren und der Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie der einschlägigen Universitätsinstitute in spezifischer Weise. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass diese Laboratorien gezielt dann anzusprechen sind, wenn Fragen, die über die Routine hinausgehen, einer Lösung zugeführt werden sollen. Hierbei handelt es sich vorwiegend um ein Beratungsangebot und nicht um die Übernahme diagnostischer Leistungen. Für die Beratung oder Interpretation von Laborbefunden werden keine Kosten in Rechnung gestellt.

## Konsiliarlaboratorium für Aspergillus

### Erreger:

Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Aspergillus terreus, Aspergillus nidulans, ca. zehn weitere Aspergillus spp.

### Institution:

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene am Klinikum Erfurt, Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt

### Ansprechpartner:

*Herr Prof. Dr. R. Kappe  
Telefon 03 61 / 7 81 27 10 - Telefax 03 61 / 7 81 27 12  
e-Mail rkappe@labor-diagnostika.de*

### Leistungsübersicht

Mikroskopischer Pilznachweis aus Patientenmaterial mittels Calcofluorweiß-Fluoreszenz Färbung;

Anzucht und/oder Identifizierung der genannten Erreger bis zur Species-Ebene;

## **Förderinstrumente in der Mykologie**

### **I. Von der DMykG vergebene Preise**

#### **Forschungsförderpreis**

Mit finanzieller Unterstützung von Novartis wird dieser Preis mit 5.000,- EUR ausgelobt. Der Preis wird an eine(n) Nachwuchswissenschaftler(in) vergeben, der/die sich bereits durch hervorragende wissenschaftliche Publikationen auf dem Gebiet der medizinischen Mykologie hervorgetan hat und eine zukünftige Tätigkeit auf diesem Gebiet erwarten läßt. Der Preisträger wird durch Stimmenmehrheit von fünf Juroren ermittelt. Dies sind der jeweilige Vorstand der DMykG, der stellvertretende Vorsitzende und die drei letzten Preisträger. Der Preis wird anlässlich der Jahrestagung der Gesellschaft überreicht.

#### **Dr. Manfred Plempel-Stipendium**

Das Dr. Manfred Plempel-Stipendium beträgt 15.000,- EUR und wird alle zwei Jahre an einen jungen Forscher (<40 Jahre) vergeben, der damit einen Forschungsaufenthalt (im Ausland oder an einer auswärtigen Institution in Deutschland) in medizinischer Mykologie (mit Schwerpunkt diagnostische Grundlagenforschung oder diagnostische Fortbildung) finanzieren kann. Bewerbungen sind zu richten an den Vorsitzenden der DMykG. Ein Gremium der DMykG entscheidet über die fachliche Qualifikation der Bewerber.

### **II. In Abstimmung mit der DMykG vergebene Preise**

Ein Nachwuchs-Förderpreis für klinische Mykologie, dotiert mit 2.500,- EUR, wird an junge Personen (<35 Jahre) vergeben, die innerhalb der letzten 12 Monate eine wissenschaftliche Arbeit publiziert haben. Ausgewählt wird der Preisträger von einem Gremium der DMykG unter der Leitung von Prof. H.-J. Tietz (Charité, Schumannstr. 20, 10117 Berlin).

Bewerbungen sollten rechtzeitig an Prof. Tietz gerichtet werden.

Der Hans Rieth-Posterpreis à 500,- EUR für besonders gelungene didaktische Darstellungen sowie drei weitere Posterpreise à 250,- EUR über Epidemiologie/klin. Falldarstellungen, Grundlagenforschung/Diagnostik und Antimykotische Therapie/Antimykotika werden im Rahmen der Jahrestagung von einem Gremium vergeben.

### **III. Sonstige Preise**

#### **Seeliger Stiftung**

Alle drei Jahre wird in Erinnerung an Prof. Dr. med. H.P.R. Seeliger ein Preis, gestiftet von der Witwe Frau Dr. B. Seeliger, von ca. 7 500,- EUR an eine Person vergeben, die sich auf dem Gebiet der medizinischen Mykologie einen Namen gemacht hat. Der Vorstand der Stiftung bestimmt den Preisträger. Bewerbungen sind nicht möglich, jedoch werden Hinweis und Empfehlungen gerne angenommen.

#### **MSD**

Die Fa MSD vergibt jährlich elf Stipendien darunter eines gewidmet der Mykologie. Der Preis ist mit 10.000,- EUR dotiert und soll jungen (<35 Jahren), promovierten Humanmedizinern ermöglichen, im Ausland neue Methoden zu erlernen, die dann zu Hause mit Erfolg eingesetzt werden können. Bewerbungen müssen zum jeweiligen Einsendeschluß an MSD (Frau Dr. Tiebel, Lindenplatz 85540 Haar) eingesandt werden.

#### **Gesellschaft für Mykotoxinforschung e.V. ([www.mykotoxin.de](http://www.mykotoxin.de))**

Der Gedek-Preis (Wissenschaftspreis für Mykotoxinforschung) à 10 000,- EUR wird von einem Kuratorium der Gesellschaft an eine Einzelperson oder an eine Arbeitsgruppe vergeben, die herausragende Leistungen auf dem Gebiet der Mykotoxinforschung erbracht hat in Form von Diplom- oder Doktorarbeiten bzw. Habilitationsschrift oder Publikation. Bewerbungen sind über Mitglieder der Gesellschaft an Prof. Usleber (Milchwissenschaften, Ludwigstr. 21, 35390 Giessen) zu richten.

#### **Deutsche Gesellschaft für Mykologie e.V. (DGfM)**

Seit 1987 wird der Adalbert-Ricken-Preis als Förderpreis für mykologische Freizeitforscher und Nachwuchsmykologen per Vorstandsbeschluß vergeben, was eine 10-jährige Beitragsfreiheit beinhaltet. ■

# **Förderinstrumente in der Mykologie**

## MYKOLOGISCHES JAHRES-HIGHLIGHT

### DIE MYK IN MÜNCHEN

Vom 12.-14. September 2002

Die 36. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. findet in diesem Jahr in München statt. Ein ebenso hochkarätiges wie vielfältiges Programm verspricht das Tagungsleiter-Team (Frau Professor Dr. med. Heidelore Hofmann, Professor Dr. med. Dietrich Abeck und Dr. rer.nat Hans Peter Seidl) und lädt alle mykologisch Interessierten auf das Herzlichste in die Bayerische Landeshauptstadt ein. Angesichts des interdisziplinären Charakters der Mykologie reichen die Themen für weitaus mehr als drei Kongresstage. Die Entscheidung fiel deshalb auf besondere Schwerpunkte, die jeweils im Mittelpunkt eines Tages stehen werden. Den Auftakt bilden die Schimmelpilze und ihr Gefährdungspotenzial. Zu einem Übersichtsvortrag konnte Dr. R.A. Samson, Utrecht, gewonnen werden. Weitere Vorträge befassen sich mit „Mykosen bei immunsupprimierten Patienten“, „Mykotoxinen“ und „Schimmelpilzen in Innenräumen“.

Dermatophyten bilden den Mittelpunkt am zweiten Tag und bieten ein Spektrum, das von den Fortschritten in der Molekularbiologie über „Taxonomie/Systematik“, „Diagnostik“, „Klinik“ bishin zur „Therapie“ führt, für die Antimykotika zur Verfügung stehen, deren individuelle Wirkmechanismen diskutiert werden.

Nicht nur die Übertragungswege der Erreger von Mykosen vom Tier zum Menschen haben dazu geführt, dass die „Dermatomykosen in der Veterinärmedizin“ einen viel höheren Stellenwert gewonnen haben und im Rahmen der Myk ein Forum für Veterinärmediziner bieten, sondern auch das Bewusstsein für eine ökologische Landwirtschaft werfen die Frage nach Ursachen und Bekämpfung von Mykosen in der Tiermedizin auf.

Der dritte und letzte Tag richtet sich auf die durch Hefen verursachten Infektionen und deren Therapie und bietet neben Vorträgen insbesondere für niedergelassene Kollegen auch praktische Kurse für Allgemeinmediziner, Pädiater und Gynäkologen an. Als Vorsitzender der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. bezeichnete Professor Dr. med. Hans Christian Korting das diesjährige Programm als „richtigungsweisend“. Allein die Tat-

sache, dass ein hoher Anteil unheilbarer Mykosen heute heilbar ist, unterstreicht den Fortschritt und bestätigt die Wege, die durch die wissenschaftliche Basisarbeit geebnet werden.

Also herzlich Willkommen zur MYK 2002 in München vom 12.-14. September 2002.

#### Tagungsleitung

Prof. Heidelore Hofmann, Prof. Dietrich Abeck  
Dr. Hans Peter Seidl

#### Informationen / Anmeldungen:

Congress-Organisation: C. Schäfer  
Franz-Joseph-Straße 38, 80801 München  
e-Mail: sandra.heussner@cocs.de

#### Im Internet finden Sie das Vorprogramm unter:

[www.dmykg.de](http://www.dmykg.de)

Sie können sich auch online anmelden.

**Vorprogramm**  
36. Wissenschaftliche Tagung  
der Deutschsprachigen  
Mykologischen Gesellschaft e.V.  
12.-14. September 2002

# Interview

## Onychomykosen – systemische Therapie bietet beste Heilungschancen

Die Onychomykose ist zweifellos als eine äußerst hartnäckige Infektion zu betrachten. Gegenüber einer Behandlung mit Topika erweist sie sich je nach Ausdehnung als widerstandsfähig, deshalb richten sich die Empfehlungen für eine Therapie weithin auf die Gabe eines systemischen Antimykotikums. Das MYKOLOGIE FORUM sprach mit Professor Dr. med. Hans Christian Korting, München, über die modernen und effizienten Methoden der antimykotischen Therapie. Seit der Indikationserweiterung im vergangenen Herbst kann auch das bewährte Fluconazol (Diflucan® Derm 50 mg) zur Therapie der Onychomykose eingesetzt werden.

### Mykologie Forum:

Eine kürzliche Vortragsreihe zum Thema „Therapie der Onychomykosen“ hat Sie quer durch Deutschland geführt. Wie beurteilen Sie den Informationsbedarf in bezug auf diese äußerst weit verbreitete Infektions-erkrankung?

### Professor Korting:

Die Onychomykose ist in der Tat eine Volkskrankheit. Aufgrund der Daten, die durch das Achilles-Projekt gewonnen wurden, müssen wir davon ausgehen, dass ungefähr jeder fünfte Erwachsene in Deutschland eine Onychomykose hat, wobei ältere Menschen gehäuft betroffen sind. Von daher ist es verständlich, dass auch die Ärzte dieser Thematik großes Interesse entgegenbringen. Insbesondere gilt dies für Dermatologen, Internisten und Allgemeinärzte. Die Fragen, die immer wieder gestellt werden, zielen zum einem auf die heute als sinnvoll zu erachtende Diagnostik und zum anderen auf die am meisten erfolgversprechende Therapie. Bei der Diagnostik ist sicherlich auch einzu- beziehen, wie die Laboratoriumsdiagnostik optimal durchgeführt werden kann. Insbesondere ist – außer bei Dermatologen – noch nicht hinreichend bekannt, in welchem Umfang hier ein Qualitätsmanagement in Deutschland bereits implementiert werden konnte.



Prof. Dr. Hans C. Korting, München

### Mykologie Forum:

Sind Ihrer Ansicht nach die Patienten ausreichend über die Erkrankung und die therapeutischen Möglichkeiten informiert?

### Professor Korting:

Höchstwahrscheinlich besteht seitens der Patienten noch größerer Informationsbedarf als bei den Ärzten. Viele sind sich gar nicht der Tatsache bewusst, dass sie an einer Onychomykose leiden. Wenn der Patient Veränderungen am Nagelorgan feststellt, weiß er zudem oft gar nicht, was zu tun ist und er hat auch keine Kenntnis über entsprechende Behandlungsmöglichkeiten. Sicher wäre es sehr gut, durch spezielles Informationsmaterial auch die Patienten selbst auf die heutigen Möglichkeiten zur Diagnostik und Therapie anzusprechen. In diesem Zusammenhang ist daran zu denken, dass Ratgeber, wie sie zum Beispiel die Gesellschaft für Dermopharmazie zum Thema „Nagelpilz“ kürzlich herausgegeben hat, von Ärzten und Apothekern an die Patienten als Serviceleistung abgegeben werden können. Die genannte Broschüre kann übrigens kostenlos angefordert werden (Adresse siehe Infokasten)

### Mykologie Forum:

Manchmal scheint es, als würde die Onychomykose als Erkrankung nicht so recht ernstgenommen und teilweise als kosmetisches Problem nur halbherzig diagnostiziert und therapiert. Wie begründen Sie die Therapienotwendigkeit dieser Infektion?

### Professor Korting:

Grundsätzlich ist die Onychomykose als Infektionskrankheit anzusehen. Das bedeutet, dass wir es mit Krankheitserregern zu tun haben, die von den Nagelorganen aus andere Körperteile befallen können. – zudem stellt der betroffene Fuß eine ständige Infektionsquelle für die Mitmenschen dar.

# Interview

dar –. Es gibt nach heutiger Auffassung keine ausschließliche Besiedlung durch die hauptsächlich als Erreger in Betracht kommenden Dermatophyten. Wenn Dermatophyten auf der Haut des Menschen bzw. auf den Hautanhangsgebilden nachgewiesen werden, dann muss man in der Regel auch von einer Infektionskrankheit ausgehen. Von daher ist klar, dass die Eradikation der Erreger immer ein erstrebenswertes Ziel darstellt. Des Weiteren besteht sicherlich ein enger Zusammenhang zwischen der Erkrankung der Nagelorgane – und hier sind meistens die Füße betroffen – und jener der Zwischenzehen-, weniger der Zwischenfingerräume. Diese Interdigitalmykose, die ja ohnehin schon sehr verbreitet ist, kann schwerwiegende Folgeerkrankungen nach sich ziehen. Es spricht heute vieles dafür, dass eine Beeinträchtigung der epidermalen Barriere im Zwischenzehenraum das Eindringen von Bakterien, wie etwa Streptokokken, begünstigt. Als Folgeerkrankung kann es dann zu einem Erysipel im Unterschenkelbereich kommen, was in der Regel eine stationäre Behandlung mit erheblichem Kostenaufwand nach sich zieht. Stark unterschätzt wird bislang im übrigen im Zusammenhang mit der Onychomykose die heute unstrittig belegte nicht selten erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität.

## **Mykologie Forum:**

Die effektivste Therapie ist offenbar nur mit einem systemischen Antimykotikum möglich. Hierbei ist die Verträglichkeit ein wesentliches Argument, weil Risiko und Nutzen in angemessenem Verhältnis stehen müssen. Welche Substanz erfüllt diese Voraussetzungen?

## **Professor Korting:**

Grundsätzlich muss man feststellen, dass bis vor etwa 10 Jahren die Onychomykose in der Mehrzahl der Fälle nicht heilbar war. Das hat sich glücklicherweise ins Gegenteil verkehrt. Heute können wir mit den verfügbaren systemischen Antimykotika ca. zwei Drittel der betroffenen Patienten heilen. Darüber darf man nicht vergessen, dass in den letzten Jahren auch effektive Mittel zur örtlichen Anwendung in die Therapie mit eingeführt worden sind. Ihr Platz ist aber insbesondere da zu sehen, wo die Befallsfläche vergleichsweise gering ist, wie es z.B. bei einem häufigen Typ der Onychomykose vorkommt, dem sogenannten disto-lateralen Typ. In vielen Fällen kann aber von vornherein auf eine systemische Therapie nicht verzichtet werden.

Dem Patienten sollten beide Therapieformen, die topische und die systemische, als Optionen unter Berücksichtigung der Nutzen/Risiko-Relation dargestellt werden. Bei der örtlichen Behandlung wird ein wesentliches Argument in der Sicherheit zu sehen sein. Umso mehr ist es von Bedeutung, dass auch die Wahl einer systemischen Therapie den Aspekt der sicheren Behandlung im Auge behält. Diesem Ziel ist man mit der erteilten Indikationserweiterung für Fluconazol zur Therapie der Onychomykosen ein Stück näher gekommen. Fluconazol hat sich bislang dank seiner sehr großen therapeutischen Breite auch in hohen Dosierungen bei der Behandlung der verschiedensten Pilzkrankungen als insgesamt gut verträglich gezeigt. Von daher ist es vor allem bei der Onychomykose eine verhältnismäßig sichere Option für die systemische Therapie. Ein weiterer Vorteil von Fluconazol – verglichen mit dem anderen in der Indikation zugelassenen Azol, dem Itraconazol – besteht darin, dass es vermutlich weniger Arzneimittelinteraktionen gibt. Dies ist wichtig, wenn der Patient auf andere Arzneimittel zusätzlich angewiesen ist. Noch ein Vorteil für Fluconazol besteht darin, dass es unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Saurer Magensaft muss nicht zur Verfügung stehen, was ja bekanntermaßen für die Resorption von Itraconazol eine Notwendigkeit darstellt.

## **Mykologie Forum:**

Die Behandlung der Onychomykose erfordert zweifellos Geduld. Wie kann der behandelnde Arzt hierfür seitens des Patienten größtmögliche Motivation erreichen?

## **Professor Korting:**

Unstrittig ist, dass die Behandlung der Onychomykose mindestens drei Monate in Anspruch nimmt. Studien, die sich mit dieser speziellen Thematik der Behandlungsdauer befassen, legen nahe, dass im Grunde noch längere Applikationszeiten wünschenswert sind, wenn man in möglichst großem Umfang einen Heilerfolg erzielen möchte. Von daher ist es beachtlich, dass Fluconazol dem Verordner eine hohe Flexibilität an die Hand gibt, weil er nicht nur die Option hat, eine zeit-

# Interview

lich fixierte Regelbehandlung, hier von sechs Monaten, durchzuführen. Er kann die Behandlungsdauer gezielt der klinischen Situation anpassen und u.U. im Rahmen der Indikation über 12 Monaten behandeln. Hierin besteht ein wesentlicher Unterschied zu Terbinafin und Itraconazol, die nur für eine Anwendung von drei bzw. vier Monate zugelassen sind. Wichtig ist für den Arzt/Patienten-Rapport, dass von Anfang an mit dem Patienten diese langen Behandlungszeiten diskutiert werden. Wenn man die Dreimonatsbehandlung wählt, so ist z.B. bei der Therapie der Onychomykosen der Füße nicht davon auszugehen, dass regelmäßig die vollständige Heilung bereits zum Zeitpunkt des Applikationsendes eingetreten ist. Wenn man den Patienten aber von vornherein gründlich über die Möglichkeiten aufklärt, ist er nach meiner Erfahrung meist gerne bereit, diese langfristige Behandlung durchzuführen. Eine neuere anglo-amerikanische Studie hat im übrigen gezeigt, dass Patienten die systemische Therapie bevorzugen.

## Mykologie Forum:

Das heißt also, die systemische Therapie ist für den Patienten die einfache und bequeme Lösung. Wie genau funktioniert denn so ein Behandlungsschema mit Fluconazol? Wann, wie und wie viel muss der Patient einnehmen?

## Professor Korting:

Nicht zuletzt unter dem Aspekt der Verträglichkeit hat man sich weithin bei der Behandlung der Onychomykose auf eine Intervalltherapie geeinigt. Im Fall von Diflucan® Derm 50 mg (Fluconazol) werden an einem Tag der Woche 1 x 3 Kapseln zu 50 mg eingenommen und dies wöchentlich wiederholt. Die wöchentliche Dosis

von 150 mg hat sich in mehreren Studien als völlig ausreichend erwiesen. Diese Dosierung wird im Regelfall über 6 Monate beibehalten. Wenn der Behandlungserfolg nach dieser Zeit noch nicht hinreichend erscheint, kann weiterbehandelt werden, bis zu insgesamt 12 Monaten.

## Mykologie Forum:

Nun noch zur Kostenfrage. Kann sich eine dermatologische Praxis die Behandlung einer teuren Onychomykose leisten?

## Professor Korting:

Grundsätzlich wird dieses Thema zur Zeit in Deutschland kontrovers diskutiert. Die tatsächlichen Verordnungszahlen, die heute in glaubwürdiger Weise erfasst werden können, machen aber deutlich, dass durchaus im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung die Möglichkeit gegeben ist, die Onychomykose mit den effektivsten Mitteln zu behandeln. Bei der systemischen Behandlung der Onychomykose ergeben sich durch Diflucan® Derm zudem gewisse Einsparmöglichkeiten.

## Vielen Dank für das Gespräch !

## Bestellung - Ratgeber „Nagelpilz“

Der neue Ratgeber „Nagelpilz“ kann auch in größerer Stückzahl (zur Weitergabe an die Patienten) kostenfrei und unverbindlich angefordert werden. Bitte senden Sie einfach ein Fax unter Angabe Ihrer Adresse und der gewünschten Stückzahl an folgende Fax-Nr. 0 29 43 48 68 82 (Stichwort: Nagelpilz) oder senden Sie ein e-Mail an: ghwpress@aol.com Sie erhalten Ihre Exemplare umgehend!

# Tagungskalender

## FORUM DERMATOLOGIE PILZINFEKTIONEN VON A – Z

Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Tietz, Berlin

Neue Erkenntnisse und Behandlungsstrategien machen eine Bestandsaufnahme des eigenen therapeutischen Handelns erforderlich. Diese Möglichkeit besteht im Rahmen der neuen Fortbildungsreihe „Forum Dermatologie“ mit dem Themenschwerpunkt „Pilzinfektionen von A – Z“, wobei insbesondere die Onychomykosen eine besondere therapeutische Herausforderung darstellen. Die Veranstaltungen finden an nachfolgenden Terminen auch in Ihrer Nähe statt und bieten neben einem hochqualifizierten Vortrag viel Raum für Diskussionen und Gedankenaustausch.

### Termin/Ort:

**14. August 2002 in Frankfurt; 4. September 2002 in Schwerin  
16. Oktober 2002 in Magdeburg; 23. Oktober 2002 in München  
30. Oktober 2002 in Kiel; 13. November 2002 in Stuttgart  
20. November 2002 in Dortmund/Essex**

Die Veranstaltungen werden von den jeweiligen Ärztekammern zertifiziert.

Information und Anmeldung:

ASCONEX - Kapellenstr. 18 in 65606 Villmar  
Tel. 06482-911794 - Fax. 06482-911795 - e-Mail: AS@asconex.de

## DIE MYK 2002 IN MÜNCHEN 12.-14. September 2002.

Tagungsleitung:

Prof. Heide Lore Hofmann, Prof. Dietrich Abeck; Dr. Hans Peter Seidl

Informationen / Anmeldungen: Congress-Organisation C. Schäfer  
Tel.: 089 / 3 07 10 11; Fax: 089 / 3 07 10 21;  
e-Mail: sandra.heussner@cocs.de

Im Internet finden Sie das Vorprogramm unter: [www.dmykg.de](http://www.dmykg.de)  
Sie können sich auch online anmelden.

## LÜBECKER SYMPOSIUM: Mykosen in der operativen Medizin u. Intensivmedizin Buddenbrookhaus zu Lübeck, 29./30. November 2002.

Information und Anmeldung:

Professor Dr. med. P. Kujath:  
Telefon: 0451 / 5 00 20 11; Telefax: 0451 / 5 00 20 69

Gabriele Henning-Wrobel:  
Telefon: 02943 / 48 68 80; Telefax: 02943 / 48 68 82  
e-Mail: [ghwpress@aol.com](mailto:ghwpress@aol.com)

DIFLUCAN® Derm 50 mg

Wirkstoff: Fluconazol

**Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil:** 1 Kapsel Diflucan Derm 50 mg enthält 50 mg Fluconazol. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Titandioxid (E 171), Patentblau V (E 131), Schellack, Eisenoxid, schwarz (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Pilzkrankungen (Mykosen) der Haut und Hautanhangsgebilde, nur wenn eine äußerliche Anwendung aufgrund lokaler Besonderheiten (Ausdehnung, Lokalisation, soziale Situation) nicht durchführbar ist, beispielsweise bei Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea unguium, Pityriasis versicolor (Kleimpilzflechte) und als Behandlungsversuch bei Tinea pedis. **Gegegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Fluconazol oder verwandte Azole, schwere Leberfunktionsstörungen, Kinder unter 1 Jahr. Aufgrund geringer therapeutischer Erfahrungen Anwendung bei Kindern unter 16 Jahren nur bei fehlender therapeutischer Alternative. Die gleichzeitige Gabe von Cisaprid und Fluconazol ist kontraindiziert. Schwangerschaft und Stillzeit: Es liegen Berichte über multiple kongenitale Anomalien bei Kindern vor, deren Mütter für die Dauer von 3 Monaten oder länger mit Fluconazol in hoher Dosierung (400 mg/die bis 800 mg/die) gegen Coccidioidomykose behandelt wurden (keine zugelassene Indikation). Ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Fluconazol und diesen unerwünschten Ereignissen kann nicht ausgeschlossen werden. Vor Beginn einer Therapie mit Fluconazol sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Bei gebärfähigen Frauen sollte eine Schwangerschaft mittels geeigneter kontrazeptiver Maßnahmen bis zu 7 Tage nach Behandlungsende verhindert werden. Die Anwendung von Fluconazol bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen, da Fluconazol in der Muttermilch die gleichen Konzentrationen erreicht wie im Plasma. **Nebenwirkungen:** Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Hautausschlag, Haarausfall, Kopfschmerzen, Schwindel, Krämpfe, Störungen des Geschmackssinns, periphere Nervenstörungen, Leukozytopenie, einschließlich Neutropenie und Agranulozytose, Thrombozytopenie, einschließlich Thrombozytopenie, beobachtet. Veränderungen der Leber- und Nierenwerte wurden beobachtet. Die entsprechenden Laborparameter sind engmaschig zu kontrollieren. Von Leberentzündung, Gelbsucht und Leberzellnekrose mit Leberversagen wurde berichtet. In Einzelfällen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, schwere Leberunverträglichkeit einschließlich tödlichem Ausgang ohne Zusammenhang mit Tagesdosis und Therapiedauer von Fluconazol sowie Alter und Geschlecht der Patienten. Die Leberunverträglichkeitssymptome waren nach Absetzen von Fluconazol in der Regel reversibel. Patienten mit Verschlechterung der Leberwerte unter Fluconazol-Therapie sollten sorgfältig überwacht und Fluconazol sollte abgesetzt werden, sobald klinische Symptome einer Leberschädigung auftreten, die mit Fluconazol in Zusammenhang stehen könnte. In Einzelfällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive Angioödem, Gesichtssödem, Juckreiz sowie schwere Hautreaktionen insbesondere bei AIDS-Patienten mit Exfoliation wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Patienten, die einen Hautausschlag entwickeln, sollten sorgfältig beobachtet und Diflucan sollte abgesetzt werden, sobald Blasen entstehen oder sich ein Erythema multiforme entwickelt. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig.

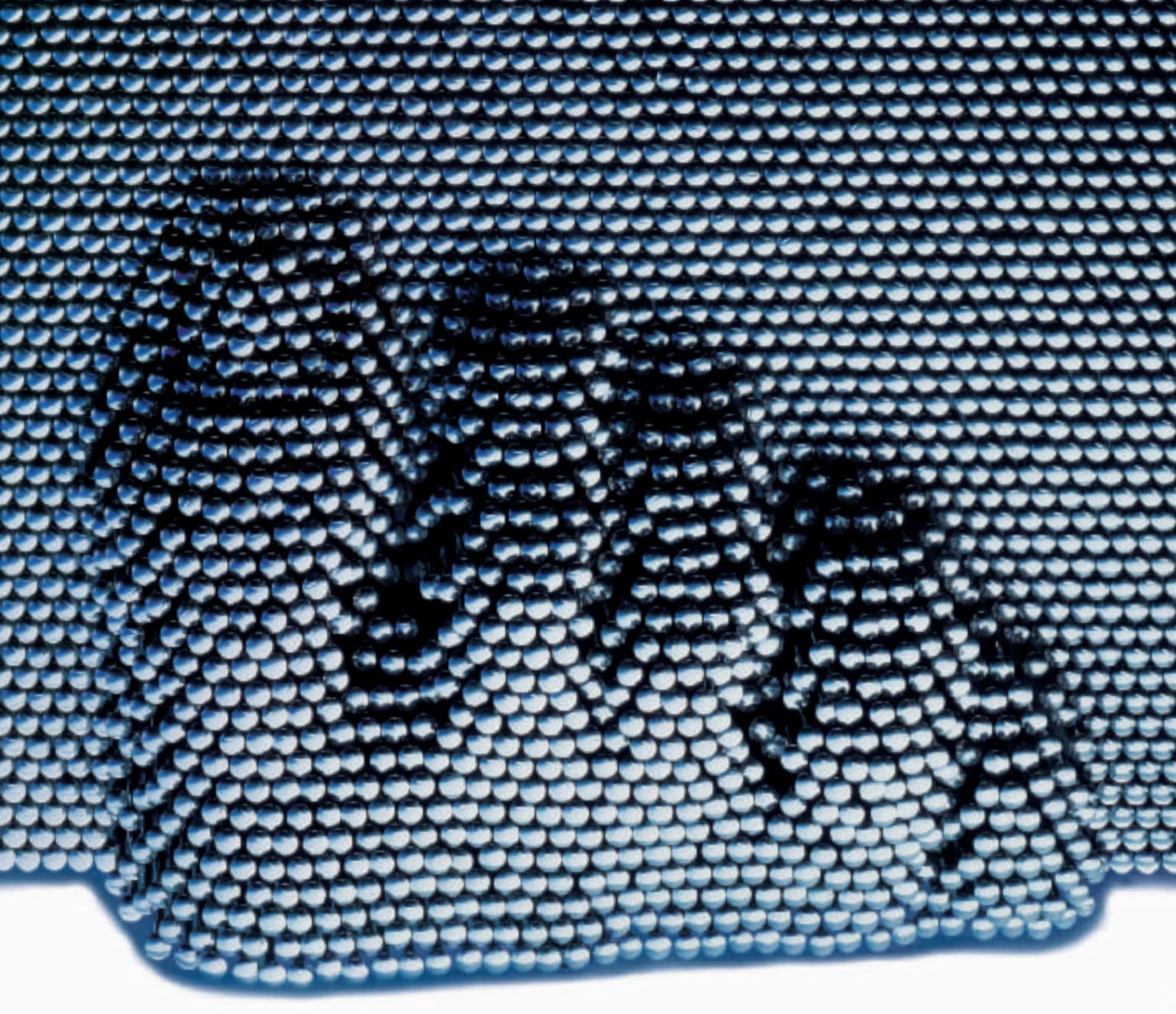
PFIZER GmbH, 76139 Karlsruhe

**Wechselwirkungen:** Wirkungsverstärkung von Cumarin-Derivaten, oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ, Theophyllin, Phenytoin und kurzwirksamen Benzodiazepinen wie Midazolam; ggf. ist die Dosis dieser Medikamente zu senken. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin können die Fluconazol-Spiegel erniedrigt sein; ggf. Dosiserhöhung von Diflucan Derm. Auch sollten Kontrolluntersuchungen bei gleichzeitiger Gabe von Xanthin-Basen, weiteren Antiepileptika und Isoniazid durchgeführt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Diflucan Derm und Terfenadin, Astemizol, Rifabutin, Tacrolimus und Zidovudin kann zu einer Erhöhung der Serumspiegel dieser Substanzen führen; Patienten, die gleichzeitig Diflucan Derm und diese Substanzen erhalten, sind sorgfältig zu überwachen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin wird eine routinemäßige Kontrolle der Ciclosporin-Spiegel empfohlen. Pharmakokinetischen Interaktionsstudien zufolge besitzt die Gabe von Diflucan Derm keinen nachteiligen Effekt auf die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva. Gleichzeitige mehrmalige Gabe von Hydrochlorothiazid kann die Plasmaspiegel von Fluconazol erhöhen; eine Dosisanpassung von Diflucan Derm ist jedoch nicht erforderlich. Nahrung, Cimetidin, Antacida oder Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation beeinflussen die Aufnahme von oral gegebenem Fluconazol ins Blut nicht signifikant.

**Packungsgrößen und Preise:** Diflucan Derm 50 mg: Packung mit 14 Kapseln (N1) 74,10 EUR; 28 Kapseln (N1) 142,30 EUR; 42 Kapseln (N2) 213,52 EUR.

Bitte beachten Sie außerdem unsere Fachinformation.

Stand: September 2001 1V1-0914DD-KP-0,05-B1



MACHT **EINDRUCK** BEI NAGELPILZ



**DIFLUCAN**<sup>®</sup> **Derm**  
Ein systemisches Antimykotikum

Resistenztestung von Aspergillus-Isolaten gegenüber Amphotericin-B, 5-Fluorcytosin und Itraconazol;

Aspergillus-Galactomannan-Antigen-Nachweis mittels Enzymimmunoassay aus Blutserumproben;

Beurteilung histologischer Präparate;

Molekularbiologischer Nachweis von Aspergillus-DNA aus klinischen Untersuchungsmaterialien (bevorzugt aus Sekreten des unteren Respirationstraktes, Gewebeproben, einschließlich paraffinierter Dünnschnitte);

Beratung zur Abgrenzung pulmonale Aspergillosen von anderen pulmonalen Mykosen.

Einsendung von Material nur nach vorheriger telefonischer Absprache mit dem Labor.

Konsiliarlaboratorium für Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii/Scedosporium sp. und Erreger außereuropäischer Systemmykosen.

## **Erreger:**

Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii (teleomorph) bzw. Scedosporium apiospermum (anamorph), Scedosporium prolificans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Penicillium marneffeii.

## **Institution:**

*Robert Koch-Institut Mykologie  
Nordufer 20 - 13353 Berlin*

## **Ansprechpartnerin:**

*Frau Dr. K. Tintelnot  
Telefon 0 18 88.754-22 08 - Telefax 0 18 88.754-26 14  
e-Mail tintelnotk@rki.de*

## **Leistungsübersicht:**

Anzucht und/oder Identifizierung der genannten Erreger, ggf. mittels Gensonden, PCR und Sequenzierung;

Direkter Erregernachweis durch Mikroskopie;

Typisierung von Cryptococcus neoformans-Isolaten;

Antigennachweis von Cryptococcus neoformans;

Antikörpernachweis bei Verdacht auf eine importierte Systemmykose mittels KBR, Immundiffusion, Westernblot;

Beurteilung histologischer Präparate:

Beratung zur gezielten mykologischen Diagnostik und zur Therapie;

Empfindlichkeitsprüfung ausgewählter Erreger nur nach telefonischer Rücksprache.

Empfehlung: telefonische Absprache mit dem Labor.

Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten.

## **Erreger:**

Dermatophyten, Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton floccosum.

## **Institution: NN:**

*Ansprechpartner: NN*

*Telefon - Telefax*

## **Leistungsübersicht:**

Beratung zu Fragen der Therapie und zur Untersuchung von verschiedenen Materialien;

Mikroskopische Untersuchung im Direktpräparat;

Differenzierung auf verschiedenen Nährböden bis zur Artbestimmung;

Resistenzprüfung mit Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration;

Beratung zu Anforderungen an das Untersuchungsmaterial und Versandbedingungen.

Einsendung von Material nur nach vorheriger telefonischer Absprache mit dem Labor.

Konsiliarlaboratorium für Mucormykosen.

## **Erreger:**

Absidia, Cunninghamella, Mucor, Rhizomucor, Rhizopus spezieis.

## **Institution:**

Hygiene Institut der Universität Göttingen, Abteilung Bakteriologie, Schwerpunkt Mykologie, Kreuzberggring 57, 37075 Göttingen.

## **Ansprechpartner:**

*Prof. Dr. R. Rüchel*

*Telefon 05 51/39-58 55 - Telefax 05 51/39-58 60*

*e-Mail rrueche@gwdg.de*

## **Leistungsübersicht:**

Mikroskopische Untersuchung im Direktpräparat;

Anzucht und/oder Identifizierung der genannten Erreger;

Anfertigung und Beurteilung immunhistologischer Präparate;

Beratung zu Anforderungen an das Untersuchungsmaterial und Versandbedingungen.

Einsendung von Material nach vorheriger telefonischer Rücksprache mit dem Labor.

## **Weitere Informationen des Vorstandes**

Die sich an Dermatologen richtende Fachzeitschrift „DERMAforum“ hat in ihrer Ausgabe vom November 2001 umfassend unter der Überschrift: „Pilzkenner“ treffen sich beim [www.mykologieforum.de](http://www.mykologieforum.de) über das „Neue Mykologie-Portal“ berichtet. Der Internet-Auftritt wird als kompaktes Informationsforum mit breiter Angebotspalette dargestellt.

## **Posterpreise auf der Myk'02**

Als Form der wissenschaftlichen Präsentation haben Poster eine zentrale Bedeutung auf allen Kongressen erlangt. Sie ermöglichen einerseits eine fach- und pro-

blemspezifische Diskussion mit den Autoren ohne Zeitdruck und vermitteln andererseits einen Einblick in immer differenziertere und spezialisiertere Bereiche des Fachgebietes.

Die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft möchte Poster als Form der wissenschaftlichen Präsentation bewusst auch weiterhin fördern und schreibt für die wissenschaftlichen Präsentationen auf der Myk'02 in München je einen Posterpreis aus in den drei Schwerpunkten:

*1. Grundlagenforschung / Diagnostik*

*2. Epidemiologie / Klinische Falldarstellung*

*3. Therapie / Antimykotika / Sonstiges*

*sowie 4. den Hans-Rieth-Posterpreis.*

Die Auswahl der Preisträger erfolgt durch eine Fachjury unter der Maßgabe, dass die Voraussetzungen für eine Preisvergabe innerhalb der einzelnen Gruppen auf der Tagung erfüllt sind.

Die entscheidende Grundlage für den Hans-Rieth-Posterpreis ist neben dem wissenschaftlichen Gehalt die redaktionelle und didaktische Gestaltung des Posters.

Der Hans-Rieth-Posterpreis ist mit 500 €, die anderen Posterpreise sind mit je 250 € dotiert.

*Prof. Dr. med. C. Seebacher  
Schriftführer*

## **Lübecker Symposium: Mykosen in der operativen Medizin und Intensivmedizin**



### **Buddenbrookhaus zu Lübeck**

**29. / 30. November 2002**

#### **Information und Anmeldung:**

Professor Dr. med. P. Kujath,

Telefon: 04 51 / 5 00 20 11

Telefax: 04 51 / 5 00 20 69

Gabriele Henning-Wrobel,

Telefon: 029 43 / 48 68 80

Telefax: 029 43 / 48 68 82

e-Mail: [ghwpress@aol.com](mailto:ghwpress@aol.com)

**Lübecker  
Symposium**

### **Tradition und Fortschritt**

Der hohe Stellenwert invasiver Mykosen in der operativen Medizin ist unumstritten. Intensivmedizin und Transplantationschirurgie müssen sich dem ständigen Wandel in der Diagnostik und modernen Therapie von Mykosen stellen.

In der einmaligen Umgebung des Buddenbrook-Hauses (vis á vis der Marienkirche) zu Lübeck, wird der aktuelle Stand der Diagnostik und der Indikation einer antimykotischen Therapie entsprechend des literarischen Charakters von Thomas Mann eingehend und mit wissenschaftlicher Exaktheit präsentiert und diskutiert.

Alle Mykologie-Interessierten möchte ich hiermit recht herzlich zur Teilnahme in das festlich geschmückte vorweihnachtliche Lübeck einladen.

*Professor Dr. med. Peter Kujath*

## Der besondere Pilz *Phialophora europaea*

**Peter Mayser, Giessen**  
**Gerhard Haase, Aachen**  
**Sybre de Hoog, Utrecht**

Arten des Genus *Phialophora* sind durch melanisierte Hyphen und durch die Produktion von schleimigen, einzelligen Konidien aus Phialiden mit gut abgrenzbaren Kollaretten gekennzeichnet. Die Gattung ist polyphyletisch, da sie anamorphe Spezies enthält, die zu unterschiedlichen (perfekten) Ordnungen gehören. *Phialophora*-ähnliche Spezies, die Hautinfektionen des Menschen verursachen, werden meist der Spezies *Phialophora verrucosa* Medlar zugeordnet, einem der klassischen Erreger der Chromoblastomykose. Ähnliches vermuteten wir 1996 zunächst bei der Erkrankung eines 46jährigen Lehrers [1]. Es fiel eine etwa 4 cm große verruköse, teils auch psoriasiform schuppene Hautveränderung am lateralen Anteil der 4. rechten Zehe auf (Abb. 1), Beschwerden. Der Patient



**Abb. 1:** Umschriebener, teils verruköser, teils psoriasiform schuppender Herd im Bereich der 4. Zehe rechts; zentral schwärzlicher Bezirk, keinen Fremdkörper enthaltend.

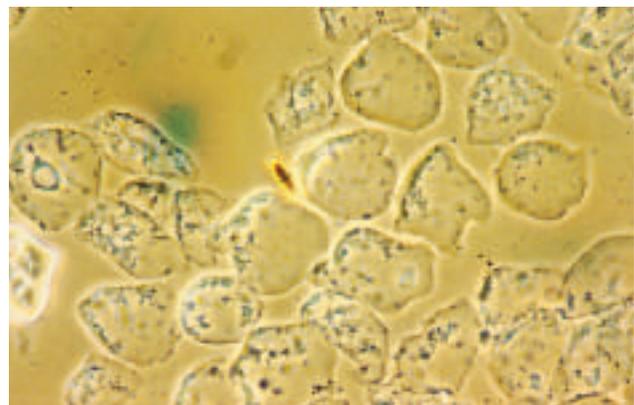
hatte diesen Herd vier Monate zuvor erstmals bemerkt und zunächst als trockene Haut gedeutet. Auf spätere Nachfragen habe er vier Wochen zuvor aus dieser Hautveränderung einen kleinen schwarzen Fremdkörper entfernt; an eine vorangegangene Verletzung könne er sich aber nicht erinnern. Unter der klinischen Verdachtsdiagnose „Tinea pedis“ wurde eine mykologische Untersuchung durchgeführt. Das Nativpräparat wurde als negativ befundet, aber nach etwa zwei Wochen zeigte sich auf Selektivagar für pathogene

Pilze (Merck, Darmstadt, FRG) ein melanisierter Hyphomyzete in Reinkultur, der nach weiteren vier Wochen auf dem dunkelschwarzbraunen, lederartigen Thallus auch samtartiges, teilweise gräulich-weißes Luftmyzel ausbildete (Abb. 2). Da eine sekundäre Ver-



**Abb. 2.:** 8 Wochen alte Subkultur - schwarzbrauner, lederartiger Thallus mit schwach ausgeprägtem Luftmyzel und Abgabe von bräunlichem Pigment in den Nährboden (Selektivagar für pathogene Keime, Merck)

unreinigung bei dieser Lokalisation nicht ausgeschlossen war, wurde vier Wochen nach der Erstuntersuchung erneut Schuppenmaterial gewonnen. Im Nativpräparat konnte nun eine einer muriformen Zelle ähnelnde Struktur (Abb. 3) nachgewiesen und das



**Abb. 3.:** Melanisierte, einer muriformen Zelle ähnelnde Struktur im KOH-Nativpräparat mit erkennbarer Äquatorialteilung (440fach)

erste Kulturergebnis bestätigt werden. Das Wachstumsoptimum der Kultur lag bei 30 °C; bei Inkubation bei 37 °C wurde auch nach acht Wochen kein Wachstum beobachtet. In der Deckglaskultur bildete der Erreger flaschenähnliche, pigmentierte Phialiden, die üppige Konidien trugen. Die Konidien waren elliptisch und dünnwandig bei einer Größe von 1,5-3 µm (Abb.4). Unter der vorläufigen Identifikation „*Phialophora*

mittler eingesetzt. Da dieser Carrier nur zu unter 1 % gastrointestinal absorbiert wird, übt er keine oder lediglich minimale systemische Effekte aus. Er kann aber eine osmotische Aktivität im Magen-Darm-Trakt entfalten.

Als Vorteile von Itraconazol nannte der Referent das breite Spektrum, das neben Hefen und Aspergillen auch Schwärzepilze, dimorphe Pilze und Dermatophyten umfasst, sowie den potentiell fungiziden Effekt gegenüber Aspergillen. Die Substanz kann oral und i.v. verabreicht werden. Sie besitzt eine dokumentierte Wirksamkeit in der Therapie invasiver Aspergillosen; jedoch liegen bei neutropenischen Patienten nur eingeschränkte klinische Daten vor. Problematisch sind die variable Bioverfügbarkeit des Medikaments sowie die dosislimitierende gastrointestinale Intoleranz der oralen Suspension. Die extensive Metabolisierung bedingt eine Reihe signifikanter Arzneimittelinteraktionen, die zur Notwendigkeit eines Drug Monitoring führen können.

Laut Dr. Groll hat Itraconazol sicher einen Platz in der Primärprophylaxe ausgewählter Hochrisikogruppen. Es kann außerdem in der empirischen Behandlung neutropenischer Patienten mit FUO angewendet werden und spielt eine wichtige Rolle in der Konsolidierungstherapie invasiver Schimmelpilz-Infektionen.

## Caspofungin – wirksam und verträglich

Die neue Substanz Caspofungin besitzt – so Dr. Oliver Cornely, Köln – ein breites Wirkspektrum und lässt sich zur Behandlung von Candida- sowie Aspergillus-Infektionen einsetzen. Am ersten Tag wird eine „loading dose“ von 70 mg verabreicht, dann folgt eine Erhaltungsdosis von 50 mg. Die maximal tolerable Dosis ist bisher nicht bekannt.

In Studien zur Candida-Ösophagitis und -Oropharyngitis entsprach die Wirksamkeit des Präparats der von Amphotericin B. Eine Untersuchung bei Patienten mit invasiver Candidiasis zeigte unter Caspofungin eine Response-Rate von 73 %, während auf Amphotericin B 62 % ansprachen. Damit belegt diese Studie die Nicht-unterlegenheit des neuen Medikaments.

Caspofungin zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Da es nicht über Cytochrom P 450 verstoffwechselt wird, sind keine diesbezüglichen Arzneimittelinteraktionen zu erwarten.

## Gute Ergebnisse mit Voriconazol

Voriconazol besitzt laut PD Dr. Markus Ruhnke, Berlin, einen fungistatischen Effekt auf die meisten Hefepilze einschließlich *Candida dubliniensis*. Auf Schimmelpilze wirkt es fungizid, wobei in vitro auch Itraconazol-

resistente Aspergillen erfasst werden. Das Spektrum schließt außerdem seltene Keime ein, z.B. *Cryptococcus neoformans*, Fusarien, *Penicillium marneffei* und *Scedosporium apiospermum*. Die Substanz ist oral und i.v. verfügbar. Die Halbwertszeit beträgt 6 bis 9 Stunden, was eine zweimal tägliche Applikation erforderlich macht. Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem anderer Azole; außerdem treten bei 30 % der Patienten transiente Sehstörungen in Form von Flimmern und veränderten Farbwahrnehmungen auf.

Bei Soor-Ösophagitis zeigte sich unter Voriconazol eine sehr hohe Ansprechrates von 95 %. In einer Studie zur Aspergillose betrug die Response-Rate in Woche 12 unter der neuen Substanz 53 %, unter Amphotericin B



nur 32 %. Am Ende der Studienmedikation war der Unterschied noch größer (53 % vs. 22 %). Auch die Überlebensrate in Woche 12 lag unter Voriconazol signifikant höher.

Aufgrund dieser Ergebnisse bezeichnete Dr. Ruhnke das neue Breitspektrum-Azol als Antimykotikum der Wahl bei Aspergillose. Neben der guten Wirksamkeit gegen *Candida*-Spezies und Aspergillen gibt die Substanz auch Anlass zur Hoffnung, was die Therapie seltener Infektionen wie Scedosporiosen, Phaeo-omykosen und Fusariosen betrifft.

# Antimykotikum Voriconazol

## Neues Präparat mit breitem Spektrum

*Invasive Pilzinfektionen stellen für den behandelnden Arzt nach wie vor eine Herausforderung dar. Mit Fragen und Erkenntnissen zu Diagnose, Therapie und Prophylaxe systemischer Mykosen befasste sich die Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, die am 19. und 20. April 2002 in Gravenbruch bei Frankfurt stattfand. Verschiedene Vorträge waren dem neuen Antimykotikum Voriconazol gewidmet.*

Wie PD Dr. Markus Ruhne, Berlin, erläuterte, übt Voriconazol auf Schimmelpilze, vor allem Aspergillen, einen fungiziden Effekt aus. Auf Hefepilze einschl. *C. krusei* und *C. tropicalis* wirkt die Substanz fungistatisch. Das In-Vitro-Spektrum umfasst außerdem seltene Keime, z.B. Fusarien-Spezies, *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium marneffeii* und *Scedosporium apiospermum*.

## Daten zur Pharmakokinetik

Voriconazol lässt sich sowohl parenteral als auch oral applizieren. Es wird sehr schnell resorbiert, und die orale Bioverfügbarkeit ist mit 96% sehr hoch. Die Eiweißbindung liegt bei 58%. Die Halbwertszeit beträgt 6 bis 9 Stunden, weshalb die Substanz zweimal täglich appliziert werden muss. An Tag 1 ist eine loading dose erforderlich (i.v. 6 mg/kg KG, oral 2 x 400 mg), ab Tag 2 folgt eine Erhaltungsdosis (i.v. 3 mg/kg KG, oral 2 x 200 mg).

Das Medikament weist eine nichtlineare Pharmakokinetik auf; bei Erhöhung der Dosis steigt der Plasmaspiegel exponentiell an. Dabei kann die interindividuelle Variabilität sehr hoch sein. Da gleichzeitige Fettzufuhr den Spiegel verringert, ist Voriconazol nüchtern oder im Abstand zu Mahlzeiten einzunehmen. Die Metabolisierung erfolgt fast ausschließlich über die Leber durch Cytochrom-P450-abhängige Isoenzyme. Die Substanz besitzt eine sehr gute Penetrationsfähigkeit ins Gewebe sowie eine gute Liquorgängigkeit.

## Alternative zu Amphotericin B

Über eine Vergleichsstudie mit Voriconazol versus Amphotericin B in der empirischen Therapie des persistierenden neutropenischen Fiebers berichtete Dr. Oliver Cornely, Köln. Der „composite endpoint“ setzte sich aus fünf Kriterien zusammen, nämlich Überleben bis Tag 7 nach Ende der Studienmedikation, keine Durchbruchinfektion, kein Therapieabbruch, Entfieberung während der Neutropenie und erfolgreiche Behandlung einer Baseline-Infektion. Zwar zeigte sich bezüglich der Durchbruchinfektionen ein Vorteil zugunsten von Voriconazol, aufgrund der Anzahl von Endpunkten gelang es aber insgesamt nicht, die Nichtunterlegenheit des neuen Antimykotikums zu belegen.

Der Referent folgerte, dass Amphotericin B bei persistierendem neutropenischem Fieber nach wie vor als Goldstandard anzusehen ist. Voriconazol vermag aber eine geeignete Alternative zu dieser Substanz darzustellen.

## Bessere Überlebenschance bei invasiver Aspergillose

Prof. Raoul Herbrecht, Straßburg, erläuterte die Daten einer offenen randomisierten Vergleichsstudie an 391



Patienten, in der Voriconazol versus Amphotericin B zur Primärtherapie invasiver Aspergillosen verabreicht wurde. Unter Voriconazol zeigte sich eine signifikant höhere Ansprechrate sowohl in Woche 12 als auch am Ende der initialen randomisierten Behandlung. Darüber hinaus verbesserte die Substanz signifikant das 12-Wochen-Überleben – ein Ergebnis, das erstmals in einer Vergleichsstudie belegt werden konnte. Auch die Verträglichkeit des neuen Azols war erheblich besser als die von Amphotericin B. Insgesamt bedeutet der Einsatz von Voriconazol damit einen deutlichen Fortschritt in der First-line-Therapie invasiver Aspergillosen.

### **Gute Verträglichkeit – auch bei Kindern**

Das Nebenwirkungsprofil von Voriconazol entspricht im wesentlichen dem von Fluconazol und ist damit gut überschaubar. Selten treten leichte Übelkeit, Bauchschmerzen, Flatulenz, Diarrhöe, Hautausschläge und Kopfschmerzen auf; in wenigen Fällen wird ein Transaminasen-Anstieg beobachtet. Unter der neuen Sub-

stanz kommt es außerdem bei etwa 30% der Patienten zu visuellen Veränderungen in Form veränderter Farbwahrnehmungen, die aber rasch vorübergehen.

Über seine Erfahrungen mit Voriconazol bei 14 Kindern, die eine persistierende Immundefizienz aufwiesen, berichtete PD Dr. Andreas Groll, Münster. Bei diesen Patienten, die alle unter einer nachgewiesenen invasiven Pilzinfektion litten, erwies sich das Medikament als gut wirksam und zeichnete sich durch eine akzeptable Langzeitverträglichkeit aus. Hinsichtlich Effektivität und Sicherheit ergaben sich keine offensichtlichen Unterschiede zu Erwachsenen.

Insgesamt bewertete Dr. Ruhnke Voriconazol als effektives neues Breitspektrum-Antimykotikum mit bewiesener Wirksamkeit gegen Candida-Spezies und Aspergillen. Es kommt wahrscheinlich als Medikament der ersten Wahl bei Aspergillosen in Betracht, vielleicht auch bei seltenen Infektionen wie Scedosporiosen und Phaeohiphomykosen. ■

## Epidemiologie der Kryptokokkose im deutschsprachigen Raum

### Zwischenbericht von Annemarie Polak

An der Mitgliederversammlung der DMykG e.V. im Jahre 2000 wurde beschlossen, die epidemiologische Kryptokokkose-Studie, die im Rahmen der ECCM über zwei Jahre hindurch geführt worden war, im deutschsprachigen Raum unter dem Patronat der Gesellschaft weiterzuführen. In den Jahren 2000/2001 wurden 32 Fragebögen eingesandt, 24 aus Deutschland, 4 aus der Schweiz und 4 aus Österreich. Sechs der erfassten Patienten kamen ursprünglich nicht aus Europa: drei aus Asien, zwei aus Südamerika und einer aus Afrika. In diesem Zeitraum war HIV wieder eindeutig der Hauptrisikofaktor. Bei zwei älteren Patienten konnte kein offensichtlicher Risikofaktor bestimmt werden. Die Diagnose erfolgte meistens auf der Basis der klinischen Symptome (24 Fälle) und/oder durch Antigen-

nachweis (19 Fälle). In 31 von 32 Fällen wurde *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, meistens aus dem Liquor, isoliert, wobei der Serotyp A wieder dominant war (in 16 von 22 Fällen). Wie in der letzten Untersuchung, wurde von einem der Patienten *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* isoliert. Als Therapie wird in Deutschland immer noch hauptsächlich die Triplekombination 5FC + Amph B + Fluconazol eingesetzt (in 10 von 24 Fällen), in der Schweiz dagegen wird meistens die Zweierkombination oder sogar nur die Monotherapie mit Amph B oder Fluconazol angewendet. In der Tabelle werden die Daten der drei Epidemiologiestudien (laufende Studie, deutschsprachige Region der ECMM Studie und ECMM Gesamtstudie) miteinander verglichen.

Dies ist nur ein Zwischenbericht und die Koordinatorinnen (K. Tintelnot, G. Schär, Annemarie Polak) würden sich freuen, wenn mehr Fälle gemeldet würden, damit wir ein eindeutiges Bild über die Epidemiologie der Kryptokokkose erarbeiten können.

	Deutschland, Österreich, Schweiz 2000 / 2001	Deutschland, Österreich, Schweiz Juli 1997 – Juni 1999	Europäische Studie Juli 1997 – Juni 1999
<b>Total Patienten</b>	<b>32</b>	<b>62</b>	<b>565</b>
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>	<b>65.5%</b>	<b>66.1%</b>	<b>80%</b>
<b>Weiblich</b>	<b>34.4%</b>	<b>33.9%</b>	<b>20%</b>
<b>Risikofaktoren</b>			
<b>HIV</b>	<b>68.75%</b>	<b>59.7%</b>	<b>77%</b>
<b>Andere</b>	<b>25%</b>	<b>30.6%</b>	<b>18%</b>
<b>Keine</b>	<b>6.25%</b>	<b>9.7%</b>	<b>5%</b>
<b>Kryptokokkose: Aids definierend</b>	<b>37.5%</b>	<b>35%</b>	<b>57.7%</b>
<b>Alter &lt; 20 Jahre</b>		<b>3.2%</b>	<b>3%</b>
<b>21 – 40 Jahre</b>	<b>64.5%</b>	<b>61.3%</b>	<b>51%</b>
<b>41 – 60 Jahre</b>	<b>26%</b>	<b>17.8%</b>	<b>18%</b>
<b>&gt; 61 Jahre</b>	<b>9.5%</b>	<b>17.7%</b>	<b>27%</b>

# Epidemiologie der Kryptokokkose im deutschsprachigen Raum

EINMAL IST EINFACHER



## Vulvovaginal-Mykosen

sind unangenehm, lästig und oft langwierig; ihre Behandlung auch.

**Wieso eigentlich?**

# FUNGATA®

Fluconazol

ONE ORAL DOSE

Einfach, wirksam und verträglich.  
Da freut sich Ihre Patientin.

**FUNGATA® Wirkstoff:** Fluconazol. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Kapsel enthält 150 mg Fluconazol. **Wahre Bestandteile:** Lactose, Maltodextrin, Magnesiumstearat, Indolylcarbazol, Siliciumdioxid, Natriumdioctylsulfat, Gelatine, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Vulvovaginale Candidosen, die auf eine lokale Therapie nicht ansprechen. **Gegenanzeigen:** Lebererkrankung gegen Fluconazol oder verwandte Azole, schwere Leberfunktionsstörungen. Aufgrund geringer therapeutischer Erhöhungen Anwendung bei Kindern unter 16 Jahren nur bei fehlender therapeutischer Alternative; die gleichzeitige Gabe von Cyclosporin und Fluconazol ist kontraindiziert. Schwangerschaft und Stillzeit: Es liegen Befunde über multiple kongenitale Anomalien bei Kindern vor, deren Mütter für die Dauer von 3 Monaten oder länger mit Fluconazol in hoher Dosierung (400 mg/die bis 600 mg/die) gegen Candidakandidose behandelt wurden (keine kausale Kausalität). Ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Fluconazol und diesen unerwünschten Ereignissen kann nicht ausgeschlossen werden. Vor Beginn einer Therapie mit Fluconazol sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Bei gesättigten Frauen sollte eine Schwangerschaft mittels geeigneter kontrazeptiver Maßnahmen bis zu 7 Tage nach Behandlungsende verhindert werden. Die Anwendung von Fungata bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen, da Fluconazol in der Muttermilch die gleiche Konzentration erreicht wie im Plasma. **Nebenwirkungen:** Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Hautausschlag, Haarausfall, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Störungen des Geschmackszins, pelagrische Nervenstörungen, Leukopenie, Anämie, Thrombopenie und Agnatozytose, Thrombozytopenie, Hypochlorämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokaliämie. Bei einigen Patienten, insbesondere mit schweren Grunderkrankungen wie AIDS oder malignen Erkrankungen, werden während der Behandlung mit Fluconazol Veränderungen der hepatischen und der renalen Laborparameter sowie hämatologische Veränderungen, wie z. B. Leukopenie und Thrombopenie, beobachtet. Die entsprechenden Laborparameter sind regelmäßig zu kontrollieren. In Einzelfällen, insbesondere bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen, schwere lebenswichtige ereignisse mit tödlichem Ausgang ohne Zusammenhang mit Tagesdosis und Therapiedauer von Fluconazol sowie Alter und Geschlecht der Patienten. Die Lebenswichtigkeitsmerkmale waren nach Absetzen von Fluconazol

in der Regel reversibel. Patienten mit Verschlechterung der Leberwerte unter Fluconazol-Therapie sollten sorgfältig überwacht und Fluconazol sollte abgesetzt werden, sobald klinische Symptome einer Leberschädigung auftreten, die mit Fluconazol in Zusammenhang stehen könnte. In Einzelfällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive Angiodem, Gesichtsröteln, Juckreiz sowie schwere Hautreaktionen insbesondere bei AIDS-Patienten mit Exfoliation wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Patienten, die einen Hautausschlag entwickelt, sollten sorgfältig beobachtet und Fluconazol sollte abgesetzt werden, sobald Reaktionen auftreten oder sich ein Erythem multiforme entwickelt. **Wirkungsweisen:** Fluconazol ist ein Triazolbromierung und wirkt als spezifischer Hemmstoff der Sterolsynthese von Pilzen. **Dosierung:** 1 Kapsel als Einmalgabe. **Wechselwirkungen:** Wirkungsverstärkung von Gumarin-Derivaten, oralen Antikoagulantien, Sulfonharnstoff-Typ-Tiopyridin, Flunitrazepam und karbamolischen Benzodiazepinen wie Midazolam; ggf. ist die Dosis dieser Medikamente zu senken. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampin können die Fluconazol-Spiegel erniedrigt sein; ggf. Dosiserhöhung von Fluconazol. Auch sollten Kontrolluntersuchungen bei gleichzeitiger Gabe von Karbimazol, weiteren Antikoagulantien und Thiazolidindurchgeführt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Terfenadin, Astemizol, Rifabutin, Tacrolimus und Zidovudin kann zu einer Erhöhung der Serumspiegel dieser Substanzen führen. Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und diese Substanzen erhalten, sind sorgfältig zu überwachen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Cyclosporin wird eine routinemäßige Kontrolle der Cyclosporin-Spiegel empfohlen. Pharmakokinetischen Interaktionen: Eine multiple Gabe von Fluconazol kann nachfolgenden Effekt auf die Verweildauer unter Kontrazeptiva. Gleichzeitige mehrmalige Gabe von Hydrochlorothiazid kann die Plasmaspiegel von Fluconazol erhöhen; eine Dosisanpassung von Fluconazol ist jedoch nicht erforderlich. Nahrung, Öl, Öl, Alkohol oder Ganzkörperlagerbestimmung im Rahmen einer Knochenmarkstherapie beeinflussen die Aufnahme von oral gegebenem Fluconazol ins Blut nicht signifikant. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Packungsgrößen und Preise:** Packung mit 1 Kapsel (N 1) € 17,00. Bitte beachten Sie, dass dies nur eine Preisinformation ist. Stand: Juli 2000. HENRICH MACK NACHF. GmbH & Co. KG, 60627 Frankfurt.



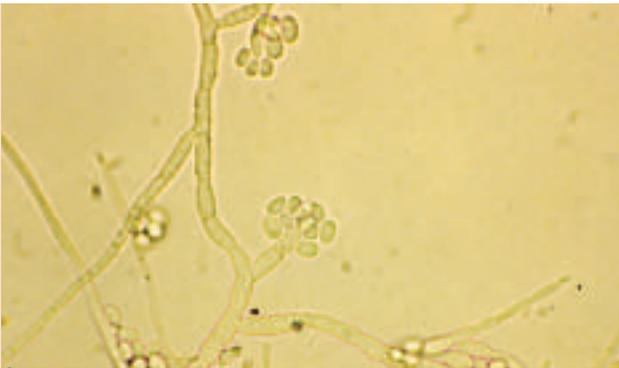


Abb. 4.: Sporulation vom Phialophora-Typ (1200fach)

verrucosa“ (CBS 129.96) ließ sich der Erreger mit molekulargenetischen Methoden (Sequenzierung des ribosomalen Operons) zwar der Gattung *Phialophora* zuordnen, zeigte aber beim Sequenzvergleich in der nukleären 18S rDNA und vor allem im Internal Transcribed Spacer (ITS1/2)-Bereich einige Unterschiede zu bereits bekannten *Phialophora*-Arten. Auch erfüllte das von uns beobachtete Krankheitsbild nicht alle der von McGinnis definierten Kriterien einer „Chromoblastomykose“ [1]. Er definierte das Krankheitsbild als das einer kutan oder subkutan lokalisierten, chronisch verlaufenden Schwärzepilzinfektion, die durch den Nachweis von muriformen Zellen und durch eine pseudo-epitheliomatöse Hyperplasie mit Mikroabszessen in der Epidermis sowie Granulombildung in der Dermis gekennzeichnet ist. Histologisch waren in unserem Fall Abszesse oder Granulome nicht nachweisbar, weswegen wir das Krankheitsbild zunächst als „initiale“ Chromoblastomykose gedeutet haben.

Die Kollektion des Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS) enthielt ähnliche, ebenfalls unbestimmbare Stämme, deren nahe Verwandtschaft mit *P. verrucosa* eine Zuordnung zu den Herpotrichiellaceae wahrscheinlich machte. Sie sind alle aus menschlichen Hautschuppen bzw. Nagelmaterial in Nordwest-Europa isoliert worden. Von *P. verrucosa* unterscheiden sich diese Isolate durch reduzierte, etwas ausgefranste Kollaretten der Phialiden und ihre Unfähigkeit, Melibiose als einzige Kohlenstoffquelle zu verwerten. Eine Analyse der ITS1/2 rDNA von sechs solchen Stämmen zeigte eine deutliche Abgrenzung zu verwandten, bereits beschriebenen Taxa. Wir haben daher den Namen *Phialophora europaea* für diese neue Spezies innerhalb der *P. verrucosa* Gruppe

vorgeschlagen [2]. *Phialophora europaea* ist bisher nur als Erreger oberflächlicher Mykosen des Menschen (Haut, Nägel) insbesondere in gemäßigtem Klima isoliert worden und scheint somit nur eine geringe Virulenz aufzuweisen. Im Falle des Stammes CBS 102391 wurde es bei einer knotigen Veränderung im Wangenbereich bei einem neun Jahre alten Mädchen isoliert. Über die Häufigkeit von *Phialophora europaea* im dermatologischen Untersuchungsmaterial gibt es noch keine genauen Aussagen. In Gießen konnte wir diese Spezies in den letzten zwei Jahren noch dreimal aus einem Gesamtprobenmaterial von 8.000 Einsendungen isolieren, in allen drei Fällen handelte es sich um Probenmaterial von Zehennägeln.

Die Beurteilung von Sporenformation und Sporenstruktur gelingt am besten mikromorphologisch mit der Deckglaskultur. Da die Erreger langsam wachsen, wird empfohlen, bei klinischem Verdacht die Kultur, angelegt auf Sabouraud-Glucose-Agar, Haferflocken oder Kartoffel-Karotten-Agar, ggf. unter Zusatz von Cycloheximid zur Vermeidung eines Überwachsens durch andere Keime, in 100% Feuchte bei 28 °C bis hin zu acht Wochen zu inkubieren. Aktualisierte Schlüssel zur morphologischen, physiologischen und molekularbiologischen Identifizierung von Arten des *Phialophora*-Komplexes finden sich im „Atlas of clinical fungi“ [3]. Vielleicht trägt dieser Beitrag dazu bei, weiterführende Informationen über die Inzidenz und Bedeutung von *Phialophora europaea* zu gewinnen. Deshalb würden sich die Autoren über Zusendungen von entsprechenden Isolaten mit klinischen Angaben freuen.

#### Literatur

Mayser, P., Gründer, K., Qadripur, S., Köhn, F.-M., Schill, W.B., de Hoog, G.S.: Diagnostik, Klinik und Therapie der frühen Chromomykose an einem Fallbeispiel. *Hautarzt* 47: 693-701; 1996

De Hoog, G.S., Mayser, P., Haase, G., Horr , R., Horrevorts, A.M.: A new species, *Phialophora europaea*, causing superficial infections in humans. *Mycoses* 43: 409-416; 2000

De Hoog, G.S., Guarro, J., Gen , J. & Figueras, M.J.: *Atlas of Clinical Fungi*, 2nd ed., Centraalbureau voor Schimmelcultures / Universitat Rovira i Virgili, Utrecht / Reus, 2000

#### Zitierweise dieses Beitrages:

Mayser P., Haase G, de Hoog S.: Der besondere Pilz, *Phialophora europaea*. *Mykologie Forum* 2002, Heft 2: 10-11.

#### Anschrift des Verfassers:

PD Dr. Peter Mayser; Zentrum für Dermatologie; Universität Giessen; Gaffkystraße 14 in 35392 Giessen.

## Frühjahrstagung der PEG, Sektion Antimykotische Chemotherapie

**19. / 20. 4. 2002, Frankfurt / Gravenbruch  
Neue Erkenntnisse in Diagnostik  
und Therapie von Mykosen**

*Die klinische Mykologie ist in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Ein wichtiges Forum für den so notwendigen interdisziplinären Wissensaustausch bietet die Tagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG), die in diesem Jahr am 19. und 20. April in Gravenbruch bei Frankfurt stattfand und ein lebendiges Beispiel für die Dringlichkeit von Diskussionsgremien darstellte.*

### Importierte Mykosen nehmen zu

Ein „Minisymposium“ war den außereuropäischen Pilzinfektionen gewidmet. Laut Dr. Kathrin Tintelnot, Berlin, tritt bei den eingeschleppten Erregern *Histoplasma capsulatum* am häufigsten auf, gefolgt von *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces* und *Penicillium marneffeii*. Während bei Patienten mit HIV-Infektion aufgrund der HAART disseminierte Infektionen abnehmen, ist insgesamt bei fortschreitendem Massentourismus mit einem Anstieg importierter Mykosen zu rechnen.

Hinsichtlich der Diagnostik solcher Erkrankungen bedeutet der Ausbau molekularbiologischer Methoden einen großen Benefit. Prof. Ralf Bialek, Tübingen, berichtete über die Konstruktion einer PCR-Diagnostik, die sich darauf konzentriert, Zielsequenzen in Genen zu wählen, die für ganz bestimmte Proteine kodieren. Auf diesem Weg gelingt es, sensitive und spezifische Verfahren zu erarbeiten.

Endemische Mykosen werden meist durch Inhalation von Sporen aquiriert; die Lunge stellt das primäre Organ dar. Ob eine Dissemination stattfindet, hängt weitgehend vom Immunstatus ab. Wie PD Dr. Gudrun Just-Nuebling, Frankfurt, erläuterte, verläuft die pulmonale Form in den meisten Fällen asymptomatisch; es können aber auch Grippe-ähnliche Symptome auftreten. Bei Abwehrschwäche sind schwere Krankheitsbilder möglich. In der Therapie kommen Amphotericin B und Azole zum Einsatz.

### An seltene Erreger denken

Bei immunsupprimierten Patienten ist zu berücksichtigen, dass Mykosen auch durch seltene Keime auftreten können, die häufig erhebliche Schwierigkeiten in der Therapie bereiten. Dies zeigte Dr. Martin Eichel, Frankfurt, am Fall einer disseminierten *Trichosporon*-Infektion. Hier ist es ratsam, im Verlauf der Behandlung die Diagnose immer wieder zu überprüfen.

Laut PD Dr. Andreas Groll, Münster, weist Amphotericin B gegenüber *Trichosporon* eine variable Aktivität auf; Fluconazol und neuere Triazole scheinen eine bessere Effektivität zu besitzen. Einen Ansatz, den man weiter verfolgen sollte, stellt die Kombination verschiedener Antimykotika dar. Zu den in Zukunft zu evaluierenden Optionen zählt auch die adjuvante Immuntherapie.

Einen Überblick über die Perspektiven der Immuntherapie bei Pilzinfektionen gab Prof. Hermann Einsele, Tübingen. Er verdeutlichte, dass Ansätze in diesem Bereich in Zukunft zumindest ergänzend zur konventionellen Behandlung interessant sein können. So ist z.B. bei Aspergillosen die Effektivität eines Transfers spezifischer CD4-positiver T-Lymphozyten vorstellbar.

### Gefahr der Endophthalmitis beachten

Ein sehr ernstes Krankheitsbild ist die Endophthalmitis, die Studienergebnissen zufolge nach Candidämien in 29% der Fälle auftritt, wie Dr. Baatz, berichtete. Sinnvoll wäre deshalb, bei Patienten mit Candidämie eine Fundoskopie durchzuführen. Wichtig ist die Untersuchung beider Augen, da in 2/3 der Fälle beidseits Herde zu finden sind. Die Symptome der *Candida*-Endophthalmitis sind unspezifisch, nämlich Abnahme der Sehschärfe und Glaskörpertrübungen. Ein schmerzhaftes rotes Auge stellt ein extrem spätes und prognostisch sehr ungünstiges Zeichen dar.

Prof. Herbert Hof, Mannheim, der zwei Kasuistiken zum Thema zeigte, wies auf die therapeutische Problematik hin, ausreichende Konzentrationen von Antimykotika im Auge zu erzielen. Befriedigende Wirkspiegel lassen sich mit Fluconazol erreichen.

### Viele offene Fragen

Ein großes Problem bei neutropenischen Patienten sind invasive pulmonale *Aspergillus*-Infektionen. Hier gilt es – so Dr. Dieter Buchheid, Mannheim –, frühzei-

tig sensitiv und spezifisch zu diagnostizieren und ausreichend antimykotisch zu therapieren. Diagnostik der Wahl ist die Bronchoskopie. Bei Biopsien ist Vorsicht geboten, bergen sie doch die Gefahr einer Perforation ins Mediastinum oder in mediastinale Gefäße.

Die Inzidenz von Kryptokokken-Infektionen bei HIV-Infizierten nimmt in Ländern mit HAART ab, wie Dr. Volker Rickerts, Frankfurt, erläuterte. Die Erstmanifestation einer Kryptokokkose ist aber auch nach Beginn der antiretroviralen Therapie noch möglich, ebenso – bedingt durch das Immunrekonstitutionssyndrom – eine klinische Verschlechterung. Vor einer antiinflammatorischen Therapie sind Differentialdiagnosen sowie ein Rezidiv auszuschließen.

Eine Untersuchung zum Stand der Sekundärprophylaxe invasiver Mykosen führt zur Zeit Dr. Oliver Cornely, Köln, durch. Eine vorläufige Analyse ergab, dass Sekundärprophylaxen häufig eingesetzt werden, aber sehr uneinheitlich erfolgen. Der Referent forderte zur Beteiligung an der noch laufenden Erhebung auf. Unter [www.neutropen.de](http://www.neutropen.de) steht ein Web-Fragebogen bereit.

## Daten zu bewährten Substanzen

Über eine Studie zur Bestimmung der maximal tolerablen Dosis von liposomalem Amphotericin B berichtete PD Dr. Meinolf Karthaus, Bielefeld. Die Untersuchung belegte die Effektivität der Substanz bei nachgewiesenen oder vermuteten Pilzinfektionen und zeigte, dass bei einer Dosierung bis zu 15 mg/kg KG keine dosisbegrenzende Toxizität auftritt. Die Frage der optimalen Dosis ist nach wie vor in der Diskussion.

In einer Studie an 370 Patienten mit hämatologischen Neoplasien hat sich Itraconazol in der empirischen Therapie von FUO als gleich wirksam, aber besser verträglich als Amphotericin B erwiesen, wie PD Dr. Axel Glasmacher, Bonn, ausführte. Auch in der Behandlung nachgewiesener Mykosen war Itraconazol effektiv. Prophylaktisch eingesetzt, vermag die Substanz die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen sowie deren Mortalität um mehr als 50 % zu senken.

## Wirkprofil von Voriconazol

Mit dem oral und i.v. verfügbaren Voriconazol ist laut PD Dr. Markus Ruhnke, Berlin, ein neues Breitspektrum-Azol mit bewiesener Wirksamkeit gegen Candida-Spezies und Aspergillen auf dem Markt. Es

kommt wahrscheinlich als Antimykotikum der ersten Wahl bei Aspergillosen in Betracht, vielleicht auch bei seltenen Infektionen wie Scedosporiosen und Phaeo-hyphomykosen. Die Substanz ist gut gewebe- sowie liquorgängig und weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf, wobei transiente Sehstörungen in Form veränderter Farbwahrnehmungen dominieren.

Wie Dr. Cornely berichtete, gelang es in einer Vergleichsstudie nicht, in der empirischen Therapie des persistierenden neutropenischen Fiebers die Nichtunterlegenheit von Voriconazol gegenüber Amphotericin B zu belegen. Der Goldstandard bei dieser Indikation ist daher nach wie vor in Amphotericin B zu sehen. Voriconazol stellt aber eine geeignete Alternative dar.

In einer von Prof. Raoul Herbrecht, Straßburg, erläuterten Studie erwies sich Voriconazol in der primären Behandlung invasiver Aspergillosen als überlegen gegenüber Amphotericin B, sowohl hinsichtlich der Response-Rate in Woche 12 und am Ende der randomisierten Applikation als auch bezüglich des 12-Wochen-Überlebens. Der Referent bezeichnete die Substanz daher als Fortschritt in der First-line-Therapie invasiver Aspergillosen.

Über seine Erfahrungen mit Voriconazol bei 14 Kindern mit persistierender Abwehrschwäche und invasiven Pilzinfektionen referierte Dr. Groll. Das Medikament war effektiv und zeigte eine akzeptable Langzeitverträglichkeit, wobei sich keine offensichtlichen Unterschiede zu Erwachsenen ergaben.

## Ergebnisse mit Caspofungin

Die neue Substanz Caspofungin besitzt laut Dr. Gertrud Silling, Münster, ein breites Wirkspektrum. Studien erbrachten bei oropharyngealer Candidose und Candida-Ösophagitis Ansprechraten um 80%, bei invasiver Candidiasis um 70%. Diese Resultate sind mit denen von Amphotericin B vergleichbar. Bei invasiver Aspergillose betrug die Gesamtresponse 41%. Das fehlende Interaktionspotential von Caspofungin mit anderen Substanzen lässt hoffen, dass Kombinationen zu noch besserer Effektivität führen.

Über klinische Erfahrungen mit Caspofungin in der Sekundärbehandlung von 21 Patienten nach allogener Stammzelltransplantation berichtete Dr. Rudolf

Trenschel, Essen. Dabei lagen in 11 Fällen Pilzinfektionen vor, zehn Kranke litten unter FUO. Die Substanz erwies sich als gut wirksam in der Second-line-Therapie und war ausgezeichnet verträglich.

## Weitere neue Antimykotika

Micafungin besitzt, wie PD Dr. Frank-Michael Müller, Würzburg, erläuterte, eine fungizide Wirksamkeit gegenüber Candida-Spezies. Auf Aspergillen wirkt es eher fungistatisch. Studien zeigten bei ösophagealer Candidose eine Ansprechrate von 90%, bei invasiver pulmonaler Aspergillose von 60%. Im Dosisbereich bis 200 mg traten keine dosislimitierenden Nebenwirkungen auf.

Posaconazol zeigt laut Dr. Andrew Ullmann, Mainz, eine gute In-vitro-Aktivität als Breitspektrum-Antimykotikum, die sich auch auf resistente Spezies erstreckt. Bei refraktären und invasiven Pilzinfektionen wurde seine Effektivität nachgewiesen. Die Substanz erreicht hohe Gewebekonzentrationen und weist eine gute Verträglichkeit auf. Bisher ist sie aber nur oral verfügbar.

## EORTC-MSG-Kriterien in der Diskussion

PD Dr. Annemarie Boehme, Mannheim, stellte die EORTC-Diagnosekriterien vor, die festlegen, unter welchen Bedingungen eine invasive Mykose als nachgewiesen, wahrscheinlich oder möglich gilt. Wie die Referentin verdeutlichte, unterscheiden sich die Bedürfnisse im klinischen Alltag aber oft von denen in Studiensituationen. In der sich anschließenden lebhaften Diskussion kam klar zum Ausdruck, dass die genannten Kriterien als wichtiger Konsens für die Durchführung von Studien erarbeitet wurden, jedoch keine Richtlinien zur Diagnosefindung und zur Therapieentscheidung im klinischen Alltag darstellen können.

## Forum für neue Studienkonzepte

Ein Ziel der Sektion Antimykotische Chemotherapie ist es, Studien durchzuführen oder zumindest zu erleichtern. Die Tagung bot Gelegenheit, entsprechende Konzepte, die von Mitgliedern der Sektion erwogen bzw. erarbeitet werden, vorzustellen.

Dr. Ruhnke berichtete über einen Untersuchungsvorschlag zur empirischen antimykotischen Therapie bei

nicht neutropenischen Intensivpatienten, ausgehend von der Fragestellung, ob sich hier eine Gruppe definieren lässt, die von dieser Behandlung profitiert. Aufgrund der großen Heterogenität des Krankenguts und der Therapieverfahren soll sich die Studie auf abdominal-chirurgische Patienten konzentrieren. Der Referent unterbreitete außerdem einen weiteren Studienvorschlag, und zwar zur Kombinationsbehandlung invasiver Aspergillus-Infektionen mit Caspofungin und liposomalem Amphotericin B.

Von der Tatsache ausgehend, dass es bei Schimmelpilz-Infektionen immer häufiger nicht gelingt, die Spezies genau zu definieren, zielt ein Studienkonzept von Dr. Just-Nuebling darauf ab, herauszufinden, ob Biopsate einschließlich PCR zur Verbesserung der Diagnostik beitragen können. Prof. Bialek arbeitet an der Etablierung eines Systems in der molekularen Diagnostik, das es erlaubt, auf der Grundlage bioptischen Materials zwischen Zygomyceten und Aspergillen zu differenzieren. Ein Studienvorschlag von Dr. Groll widmet sich der epidemiologischen Fragestellung, wie häufig bei Candidämie ein Sepsissyndrom oder ein septischer Schock auftritt.

## Neuer Vorstand gewählt

Bei der Mitgliederversammlung stand die Wahl des neuen Vorstandes auf der Tagesordnung. Zum 1. Vorsitzenden der Sektion wurde PD Dr. Andreas Groll, Münster, gewählt, zum 2. Vorsitzenden PD Dr. Axel Glasmacher, Bonn. Sie lösen Prof. Jörg Ritter, Münster, und Prof. Reinhard Kappe, Heidelberg, ab, die in sechsjähriger Tätigkeit wichtige Akzente gesetzt haben.

### 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 43 / 48 68 82 · eMail: ghwpress@aol.com



## Laudatio zu Ehren von Professor Johannes Müller

**Laudator: Professor  
Wolf Meinhof**

Es ist mir eine große Freude, diese Laudatio auf Johannes Müller halten zu dürfen, den ich seit einigen Jahrzehnten kenne. Ich erinnere mich gut an eine frühe Begegnung. Er hielt einen Vortrag über elektronenmikroskopische Untersuchungen an *Candida albicans*. Das Besondere daran war, dass Johannes Müller nicht nur die feinsten Strukturen der *Candida-albicans*-Zelle darstellte, sondern dass man Mittel und Wege gefunden hatte, die Wirt-Parasit-Beziehung im elektronenmikroskopischen Bild sichtbar zu machen.

Warum war dies so aufregend? Ein bekannter Mykologe teilte seine Beobachtung mit, dass schon so mancher als medizinischer Mykologe auszog, die Pilze zu bekämpfen, dann aber, beeindruckt von dem Reichtum ihrer Morphologie, von der Vielfalt ihrer biochemischen Sonderwege und auch von der Virtuosität ihrer Überlebenskünste, die Pilze schließlich mehr liebte als die Kranken, die er vor ihnen schützen sollte. Eine derartige Gefahr, nämlich den medizinischen Auftrag wegen völliger Hingabe an die Naturbeobachtung aus dem Blick zu verlieren, bestand bei Johannes Müller keineswegs. Vielmehr wurde durch ihn die morphologische Untersuchung eindeutig in den Dienst der immer wieder neu bewegenden Fragen gestellt: Wie kommt es, dass man durch Pilze krank wird? Was kann man dagegen tun?

Doch blicken wir kurz zu den Anfängen. Als Johannes Müller aus amerikanischer Kriegsgefangenschaft in Südfrankreich nach Deutschland zurückkehrte, hatte er nichts, wovon er leben konnte. Seine Heimatstadt Guben lag weit im Osten. In München fand er Unterschlupf bei seiner Schwester. Um Geld zu verdienen, ging er auf den Bau. Außerdem holte er das Abitur nach, wobei er Französisch zum fremdsprachlichen Hauptfach wählte. Das sollte später reiche Früchte tragen. Dann studierte Johannes Müller Vermessungswesen. Aber nach einigen Semestern schlug die schon früher gehegte Liebe zu den Naturwissenschaften durch, und er wechselte zur Biologie mit Botanik als Schwerpunkt. Dass dieses Studium fast schnurstracks zur Medizin führen sollte, war damals allerdings nicht abzusehen. Aber immerhin handelte seine Dissertation 1956 bereits von Einwirkungen des Penicillins auf

die Nukleinsäuren von *Proteus vulgaris*. Es folgten Forschungsarbeiten am Fachbotanischen Institut München und am Heiligenberg-Institut für Experimentelle Biologie Baden.

Ein altes Problem in der medizinischen Mykologie stellt sich mit der Frage nach der medizinischen Wertigkeit eines im oder am Körper des Patienten gefundenen Pilzes. Der Mykologe neigt dazu, sie sehr hoch anzusetzen. Bei den Nichtmykologen dagegen ist eher das Gegenteil zu beobachten. Wie kommt man aus diesem Dilemma heraus? Johannes Müller hat dieser Frage zahlreiche Studien gewidmet und für wichtige Körperbereiche das Kriterium der Keimzahl eingeführt und präzisiert. Seine Ergebnisse lieferten einen Standard, der weithin akzeptiert und immer wieder zitiert wurde. Aber nicht nur dem Erregernachweis, sondern auch den serologischen Methoden galt seine kritische Aufmerksamkeit. Auch hier haben seine Untersuchungen wichtige Beiträge geleistet.

Die Mykologie war aber bei weitem nicht das einzige Arbeitsfeld von Johannes Müller. Am Freiburger Hygiene-Institut hat er bakteriologisch, virologisch und schließlich sogar parasitologisch gearbeitet. Die Abteilung des Zentrums für Hygiene, deren Leitung er 1975 übernahm, nannte sich „Abteilung Parasitologie und Mykologie“. Bakteriologie und Virologie finden wir auch in den wissenschaftlichen Publikationen wieder, aber sein Hauptinteresse konzentrierte sich doch immer mehr auf die medizinische Mykologie. Das Hygiene-Institut Freiburg wurde neben dem Institut von H.P.R. Seeliger in Würzburg zunehmend das Zentrum für medizinische Mykologie innerhalb der medizinischen Mikrobiologie der alten Bundesrepublik.

Bei der hervorragend organisierten 20. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft im April 1986 in Freiburg wurde sichtbar, wie Johannes Müller in Zusammenarbeit mit seinem Schüler Reinhard Kappe ein medizinisch-mykologisches Problem von grundlegender Bedeutung anpackte. In seinem Grußwort als Tagungsleiter schrieb er: „Daneben ist es uns ein besonderes Anliegen, auch dem klinisch tätigen Arzt die Problematik der tief lokalisierten lebensbedrohlichen Mykosen näher zu bringen.“ Dieser Satz zeigt das Selbstverständnis der medizinisch-mykologischen Arbeit als Hilfeleistung für den klinisch tätigen Arzt. Johannes Müller bemühte sich in ganz besonderer Weise um die Kontakte zu den klinischen Kollegen, um den Informationsaustausch zwischen Labor und Klinik, zwischen Praxis und Labor.

Ein weiterer Aspekt wurde als brillantes Schlusslicht der Tagung von Johannes Müller und Mitarbeitern unter dem Titel „Endomykosen im Raum Freiburg“ vorgetragen. Der weite Einzugsbereich des Freiburger Hygiene-Instituts hatte es ermöglicht, eine statistisch haltbare Aussage über die Häufigkeit des Auftretens von Endomykosen zu machen und diese mittels einer Hochrechnung auf die ganze Bundesrepublik zu übertragen. Die Zahlen waren alarmierend. Sie wurden vielfach abgedruckt und verschafften der medizinischen Mykologie in Deutschland deutlich erhöhte Aufmerksamkeit.

Im Herbst 1986 trat Johannes Müller den Posten des Schriftleiters der Zeitschrift „Mykosen“ an. Durch Einführung des Englischen als einziger Publikationssprache führte er sie auf das angestrebte internationale Niveau. Sehr erfolgreich war auch die kleine Änderung des Titels von „Mykosen“ in „Mycosis“. Durch Johannes Müllers konsequentes Festhalten an dem einmal gesetzten Ziel gelang es ihm, ein Publikationsorgan zu schaffen, welches das Ansehen der medizinischen Mykologie des deutschen Sprachbereichs erheblich gesteigert hat. Noch heute widmet er seine ganze Kraft dieser gewaltigen Aufgabe, intensiv unterstützt von seiner Gattin Hildegard. Beiden gebührt hier ganz besonderer Dank.

Als Johannes Müller im Mai 1960 seine Tätigkeit am Hygiene-Institut Freiburg begann, erleichterte ihm seine Kenntnis des Französischen den Zugang zu Ärzten und Mikrobiologen der dortigen französischen Garnisonen und über sie zu den französischen Mykologen. Er absolvierte einen mykologischen Kurs an dem berühmten Institut Pasteur. 1971 hielt er auf Französisch zwei Vorträge anlässlich der ISHAM-Tagung in Paris. Von da an nahm er immer wieder an den Tagungen der Société Française de Mycologie Médicale teil, oft mit eigenen Beiträgen. Seine frühen Beziehungen zur ISHAM zeigten sich nicht nur in der regelmäßigen Teilnahme an internationalen Kongressen, sondern er wirkte auch frühzeitig und lange Jahre im Vorstand dieser Gesellschaft mit; von 1994 bis 1997 hatte er die Präsidentschaft inne. Auch unserer Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft gab er als stellvertretender Vorsitzender und als Vorsitzender von 1987 bis 1993 entscheidende Impulse. Die beiden letztgenannten Vereinigungen wie auch die British Society for Medical Mycology ernannten ihn zum Ehrenmitglied, die französische Gesellschaft zum Membre Correspondant.

Offenbar ist die langjährige Tätigkeit in wissenschaftlichen Leitungsgremien geeignet, die Aufmerksamkeit für allgemeinere Zusammenhänge und Grundsätzlichkeiten zu wecken. Dieser Tatsache verdanken wir einige sehr wichtige Veröffentlichungen von Johannes Müller, in denen er die Aufgaben und Chancen der medizinischen Mykologie anspricht. Dabei wird deutlich, dass nicht eben geringe Anforderungen an die medizinische Mykologie als Teil des medizinischen Versorgungssystems gestellt werden. Vergleicht man diese aber mit dem Ist-Zustand, so ergibt sich das Zeugnis „lückenhaft“. Diese Sachverhalte festzustellen, zu formulieren und sie immer wieder vorzutragen, ist ein Verdienst von Johannes Müller. Darüber hinaus hat er aber auch deutlich gemacht, dass es nicht ausreicht, den Mangel zu beklagen, sondern dass aktive Abhilfe gefordert ist. Er selbst hat hierzu beispielhaft beigetragen, z.B. durch Nachwuchsförderung, Einrichtung von Stipendien, Weiterbildung nicht nur in Veranstaltungen, sondern auch durch Gewährung von Hospitation und Mitarbeit in seiner Abteilung. In Wort und Tat hat er immer wieder aufgerufen, den Anschluss an die internationale Gemeinschaft der medizinischen Mykologen nicht abreißen zu lassen. Erst durch seine Initiative fand die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft den Anschluss an die European Confederation of Medical Mycology.

Ich hoffe, es ist mir gelungen, ein Bild von den großen Leistungen zu entwerfen, die Johannes Müller im Laufe seines Lebens für die medizinische Mykologie erbracht hat. Dabei sollte deutlich werden, dass er die Tugenden des Naturwissenschaftlers – Exaktheit der Beobachtung, Genauigkeit der Messung und vorurteilsfreie Bewertung der Ergebnisse – immer hochhielt. Aber bei aller naturwissenschaftlichen Korrektheit und Neigung blieb er mit seinem Sinnen und Trachten doch nicht bei der objektiven Befunderhebung stehen, sondern stellte auch die Frage nach der allgemeineren Bedeutung, nach den größeren Zusammenhängen in der Medizin, in der Gesellschaft, im Zusammenhang mit der Frage nach dem Sinn des Lebens. Es bleibt zu hoffen, dass uns aus der geistigen Werkstatt Johannes Müllers noch weitere wertvolle Gaben zuteil werden. Reizvoll wäre es noch, die vielen anderen Aktivitäten und Fähigkeiten des Laudandus anzuführen, z.B. aus dem Bereich verschiedener Künste. An dieser Stelle sei lediglich einer Tatsache gedacht, nämlich dass er die Dichtkunst von Eugen Roth besonders verehrt, ihr nacheifert und einmal sogar einen Preis dafür erhielt.

## **Interdisziplinärer Erfahrungsaustausch ist unverzichtbar**

### **Symposium zu Ehren von Professor Johannes Müller**

*Standort und Perspektiven der antimykotischen Therapie invasiver Mykosen waren Themen eines Symposiums der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und der Sektion Antimykotische Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Die Tagung fand am 26. und 27. April in Berlin statt, unterstützt von der Pfizer GmbH, Karlsruhe. Den Vorsitz führten PD Dr. Wolfgang Fegeler, Münster, und Prof. Reinhard Rüchel, Göttingen. Anlass war der 75. Geburtstag des nicht nur in Deutschland, sondern auch international bekannten und geschätzten Mykologen Prof. Johannes Müller.*

Als Zeichen des Dankes an Prof. Müller wurde nach altem akademischem Brauch ein Symposium in dem Arbeitsgebiet ausgerichtet, in dem der Jubilar ein Leben lang erfolgreich tätig war und dessen Entwicklung er ganz entscheidend beeinflusste, wie Dr. Fegeler betonte. Die Laudatio, deren Zusammenfassung auf S. 15/16 veröffentlicht ist, hielt Prof. Wolf Meinhof, Dormitz. Grußworte der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft überbrachte deren Vorsitzender, Prof. Hans Christian Korting, München. Die Glückwünsche der Sektion Antimykotische Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft sprach Prof. Jörg Ritter, Münster, aus. Im Namen des Vorstandes der International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) gratulierte Dr. Kathrin Tintelnot, Berlin.

### **Mykosen in vielen Bereichen**

In zwei Round-Table-Diskussionen äußerten sich Vertreter verschiedener Fachrichtungen zu mykologischen Problemen und Fragestellungen.

Prof. Th. Büchner, Münster, berichtete über die unbefriedigende Situation bei der akuten myeloischen Leukämie. Bei Patienten über 60 Jahren, die 2/3 aller Fälle ausmachen, sind die Heilungsraten äußerst bescheiden. Während der Neutropenie nach Chemotherapie sind die Kranken zudem durch Infektionen mit opportunistischen Keimen hochgradig gefährdet. Diese Problematik erfordert neue antimykotische Strategien. Eine Möglichkeit zu deren Erarbeitung bietet die Vernetzung und Zusammenarbeit der fünf deutschen AML-Studiengruppen.

Auch in der Inneren Medizin stellen Pilzinfektionen ein vielschichtiges Problem dar. Laut Prof. Manfred Knoke, Greifswald, beträgt die Häufigkeit von Mykosen bei schwerer nekrotisierender Pankreatitis 35%; die Letalität ist erheblich. Die ursprünglich bei Patienten mit Peritonealdialyse sichtbar gewordene Candida-Peritonitis kann auch im Zusammenhang mit enteralen Ernährungs sonden auftreten.

In der Neonatologie erzielt die Intensivmedizin gute Erfolge durch Verbesserung der Beatmungstechnik und der parenteralen Ernährung sowie durch den Einsatz von Kortikoiden und Breitband-Antibiotika. Der Prozentsatz der überlebenden unreifen Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht nimmt ständig zu, wie Prof. Roland Schwarze, Dresden, erläuterte. Die Kehrseite der Medaille ist aber ein Anstieg invasiver Mykosen, wobei *C. albicans* nach wie vor im Vordergrund steht, gefolgt von *C. parapsilosis*.

In so manchem Fall werden Pilzinfektionen zu Lebzeiten eines Patienten gar nicht diagnostiziert und erst vom Pathologen dokumentiert. Diese Tatsache sollte zum Nachdenken anregen, wie Dr. Günther Schwesinger, Greifswald, betonte.



# **Tagungsbericht**

## Mikrobiologische und diagnostische Aspekte

Zur Verteilung der Erreger äußerte sich PD Dr. Gerd Haase, Aachen. Bei den Candida-Spezies sind *C. albicans* und *C. tropicalis* weiterhin führend; an dritter Stelle steht *C. glabrata*. Die Häufigkeit von *C. parapsilosis* und *C. krusei* ist angestiegen. Bei den Schimmelpilzen nimmt *Aspergillus fumigatus* den ersten Platz ein. Bei immunsupprimierten Patienten sind auch Fusarien zu beobachten.

Mit dem Stellenwert der PCR in der Diagnostik beschäftigte sich Dr. Dagmar Rimek, Rostock. Dieses Verfahren hat verschiedene Anwendungsgebiete gefunden, nämlich die Diagnostik der invasiven Mykosen aus Patientenmaterial, die Speziesidentifizierung sowie die Typisierung von Pilzstämmen. Die PCR stellt keinen Ersatz klassischer Methoden dar, vermag diese aber sinnvoll zu ergänzen. In Deutschland sind derzeit zwei PCR-Assays in der Validierung, ein *Aspergillus*-spezifischer und ein universeller.

## Seltene Manifestationen und Keime

Hautveränderungen im Rahmen von Systemmykosen treten zwar selten auf, stellen aber eine diagnostische Herausforderung dar. PD Dr. Hannelore Mittag, Marburg, nannte zwei wesentliche Krankheitsbilder:

- Erytheme, die zentral nekrotisieren oder ulzerieren, findet man vor allem bei Fusarien-Infektionen; sie sprechen für einen ernsten Verlauf der Mykose.
- Erytheme mit Pusteln können im Zusammenhang mit *Malassezia*-Arten auftreten; diese Erkrankungsform ist prognostisch günstig.

Unter den eingeschleppten Erregern nimmt *Histoplasma capsulatum* die erste Stelle ein, gefolgt von *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces* und *Penicillium marneffeii*, wie Dr. Tintelnot erläuterte. Die Hauptursache für die tendenzielle Zunahme importierter Mykosen liegt im steigenden Massentourismus. Nach wie vor besteht eine hohe Dunkelziffer, da z.B. bei der Histoplasmose 90% der Infektionen inapparent verlaufen.

Laut Prof. Peter Kielstein, Jena, spielen zoophile Erregerreservoir im Zusammenhang mit invasiven Mykosen epidemiologisch so gut wie keine Rolle. Bei Erkrankungen durch opportunistische Keime ist es meist sehr problematisch, Tiere bzw. deren Umgebung als Infektionsquelle für den Menschen nachzuweisen. Eindeutig gelingt dies allerdings bei der Kryptokokkose des immungeschwächten Patienten. Hier handelt es sich um eine Saponose durch Erreger, deren Verbreitung an die Ausscheidungen von bestimmten Vogelarten gebunden ist.

## Frühzeitige Therapie erforderlich

Prof. Karl-Siegfried Nolting, Münster, wies auf die bedeutsame Entwicklung der medizinischen Mykologie in den letzten 75 Jahren hin, auf die der Jubilar Johannes Müller großen Einfluss ausübte. Auch betonte er die Bedeutung von Haut und Schleimhaut als Invasions- und Ausgangsstelle von Systemmykosen. Akad. Dir. Detlev Hantschke, Essen, äußerte sich zum Stellenwert der topischen antimykotischen Prophylaxe und machte eindringlich klar, wie wichtig eine rasche Diagnostik invasiver Pilzinfektionen ist, um so früh wie möglich eine entsprechende Therapie einleiten zu können.

Auch chirurgische Patienten sind von Systemmykosen bedroht, wie Prof. Peter Kujath, Lübeck, am Beispiel der Candida-Peritonitis zeigte. Hier spielt neben der medikamentösen Behandlung, die wiederum früh einsetzen muss, die chirurgische Herdsanierung eine wichtige Rolle. Erfreulicherweise ist in den letzten Jahren beim genannten Krankengut ein Rückgang der invasiven Pilzinfektionen zu verzeichnen. Der Referent führte diesen Fortschritt auf die frühzeitige Therapie zurück.

## Bedeutung von Labordaten

Resistenztestungen geben laut Dr. Arno Schmalreck, München, qualitative und quantitative Hinweise auf die Empfindlichkeit von Pilzen gegenüber verschiedenen Antimykotika. Hierzu stehen standardisierte



Verfahren zur Verfügung. Schwierig ist es aber, eine Korrelation zwischen In-vitro-Tests und In-vivo-Daten herzustellen. Die Anzahl der Studien zu dieser Frage ist sehr gering, und in der Literatur sind widersprüchliche Angaben zu finden.

Als essentiellen Schritt für die Infektion bezeichnete PD Dr. Margarete Borg-von Zepelin, Göttingen, die Adhärenz und Kolonisation von Pilzen an Zielzellen. Mit Hilfe einer Mikrottestplatten-Technologie ließ sich an einer Serie von *Candida albicans*-Isolaten zeigen, dass sowohl Fluconazol und Itraconazol als auch Micafungin und Caspofungin in der Lage sind, die Adhärenz und Kolonisation schon in Frühstadien der Infektion zu beeinflussen.

Ziel pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Untersuchungen ist es, die Parameter zu identifizieren, die am besten mit der antimykotischen Wirksamkeit korrelieren, und daraus Dosierungsschemata abzuleiten, die mit optimaler Effektivität und möglichst geringer Toxizität einhergehen. Dies erläuterte PD Dr. Andreas Groll, Münster.

## Therapeutische Strategien

Die Kombination verschiedener Antimykotika lässt mehrere Vorteile erwarten, nämlich Synergismus, ein breiteres Spektrum und eine geringere Resistenzfrequenz. Darüber darf aber ein unter Umständen auftretender Antagonismus nicht vernachlässigt werden, wie Prof. Annemarie Polak, Aesch (Schweiz), betonte. Die meisten geprüften Kombinationen enthalten Flucytosin. In Zukunft dürften Kombinationen von Antimykotika mit Immunmodulatoren immer interessanter werden.

Als Argumente für eine empirische Therapie nannte Dr. Gerda Silling, Münster, folgende:

- Senkung der Morbidität
- Steigerung der Überlebensrate
- mögliche Verkürzung der Behandlungsdauer
- Verkürzung des Klinikaufenthalts mit günstiger Auswirkung auf die Kosten
- Verminderung der Inzidenz fortgeschrittener therapierefraktärer Mykosen

Schwierig ist es aber, den optimalen Zeitpunkt für eine empirische Behandlung zu ermitteln und die Frage der geeigneten Dosis zu klären. Wichtig wäre die Identifizierung eines Kollektivs, das tatsächlich von einer frühen empirischen Therapie profitiert.

Wie PD Dr. Bernhard Hube, Berlin, erläuterte, muss es Ziel der Grundlagenforschung sein, neue „drug targets“ zu identifizieren. Dazu können moderne molekularbiologische Methoden beitragen, indem sie aufklären, welche Faktoren Pilze in die Lage versetzen,

eine Infektion hervorzurufen. Als vielversprechend erweist sich die neue Mikrochiptechnologie.

## Risikofaktoren beachten

Der zweite Tag des Symposiums war verschiedenen wissenschaftlichen Vorträgen gewidmet. Dr. Andreas Glöckner, Greifswald, wies darauf hin, dass auf Intensivstationen ein komplexes Risikoprofil für invasive Mykosen, insbesondere Candidosen, besteht, da einerseits die Kranken immer älter und multimorbider sind, andererseits die Therapiemaßnahmen immer aggressiver werden. Als Risikofaktoren nannte er:

- Kolonisation
- Antibiotikabehandlung
- Kortikosteroidgabe
- Chemotherapie
- Neutropenie
- Nierenersatzverfahren
- sämtliche invasiven Maßnahmen einschließlich Beatmung und Katheter
- Operationen per se

*Candida*-Infektionen erfolgen überwiegend endogen aus dem Darmbereich, sie können sich aber auch exogen über kontaminierte Hände des Personals ent-



wickeln. Als Primärtherapie wird bei *C. albicans*, *parapsilosis* und *tropicalis* Fluconazol empfohlen, bei *C. glabrata* Amphotericin B oder Fluconazol, bei *C. krusei* Amphotericin B. Unbedingt erforderlich ist außerdem ein Katheterwechsel.

## Bessere Verträglichkeit von liposomalem Amphotericin B

Den Goldstandard zur Behandlung bewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen stellt laut Prof. Ritter nach wie vor Amphotericin B dar. Um die hohe Nebenwirkungsrate und insbesondere die Nephrotoxizität dieser Substanz zu senken, wurden liposomale Formulierungen entwickelt.

In der Zulassungsstudie für liposomales Amphotericin B wurden 3 mg/kg KG gegen 0,6 mg/kg KG des konventionellen Medikaments getestet. Die Effektivität erwies sich als gleich; die Verträglichkeit der neuen Form war jedoch wesentlich besser. Die Verminderung der Toxizität konnte in weiteren Untersuchungen belegt werden. Eine holländische Studie erbrachte eine signifikant bessere Wirksamkeit von liposomalem Amphotericin B in einer Dosierung von 5 mg/kg KG versus der konventionellen Therapie. Wie hoch die optimale Dosierung der neuen Formulierung liegt, ist bisher nicht geklärt.

## Kombinationspartner Flucytosin

Da Flucytosin (5-FC) als per se inerte Substanz erst innerhalb der Pilzzelle zum aktiven Prinzip metabolisiert wird, treten häufig Sekundärresistenzen auf. Das Medikament sollte deshalb nur als Kombinationspartner angewendet werden, wie Prof. Polak erläuterte.

Nach Aussage der Referentin ist eine Kombination von 5-FC und Amphotericin B mit ihrem nachgewiesenen synergistischen Effekt nach wie vor der Goldstandard für die akute Phase einer Kryptokokken-Meningitis bei Nicht-AIDS-Patienten. Liegt AIDS vor, plädieren amerikanische Autoren aufgrund einer Studie für eine zweiwöchige Initialtherapie mit der genannten Kombination, gefolgt von einer Konsolidierungsbehandlung mit Fluconazol oder Itraconazol. In Deutschland wird die Dreierkombination von 5-FC plus Amphotericin B plus Fluconazol mit gutem Erfolg eingesetzt.

Bei Chromomykosen durch *Fonsecaea pedrosoi* haben sich 5-FC plus Itraconazol als Behandlung der Wahl erwiesen. Das Candida-Syndrom der Heroinsüchtigen spricht gut auf eine Monotherapie mit Triazolen an, wenn nur die Haut betroffen ist. Liegt zusätzlich eine Endophthalmitis vor, ist eine Kombinationsbehandlung mit 5-FC erforderlich, um das Augenlicht zu retten.

## Fluconazol-Dosis gegebenenfalls erhöhen

Fluconazol, ein Inhibitor der Ergosterol-Biosynthese, besitzt sowohl bei oraler als auch intravenöser Gabe eine hohe Bioverfügbarkeit. Sein Wirkspektrum umfasst *Cryptococcus neoformans* und *Candida* spp., wobei Keime mit einer MHK unter 8 µg/ml als sensibel gelten, solche mit einer MHK zwischen 16 und 32 µg/ml als intermediär empfindlich. Der Resistenzbereich liegt bei MHK-Werten über 64 µg/ml.

Über die Hochdosistherapie mit Fluconazol sprach Dr. Silling. Zwar ist die Datenlage hierzu bisher nicht befriedigend, jedoch sind folgende Indikationen gut vorstellbar:

- frühe Phase der Neutropenie
- oropharyngeale Candidose bei AIDS-Patienten, besonders bei refraktärer Situation mit sehr starker CD4-Zell-Erniedrigung
- als Additivum bei Kryptokokken-Meningitis bei Vorliegen von Nicht-albicans-Spezies
- als Additivum bei Endocarditis

Gute Ergebnisse mit 800 mg Fluconazol zeigte eine Auswertung von 92 chirurgischen Intensivpatienten. Die Ansprechrate betrug fast 60%. Der Konsens geht dahin, mit einer „loading dose“ von 600-800 mg zu beginnen, diese an drei aufeinander folgenden Tagen zu verabreichen und anschließend die Therapie im Kontext der klinischen Situation mit 400 mg pro Tag fortzusetzen. Eine dosislimitierende Toxizität tritt erst bei 1200-1600 mg pro Tag auf.

## Was bringt die Aspergillus-Diagnostik?

Über die retrospektive Analyse einer Serie invasiver Aspergillosen im Zeitraum von acht Jahren berichtete Prof. Reinhard Kappe, Erfurt. Nur etwas mehr als die Hälfte aller 90 Fälle wurde zu Lebzeiten diagnostiziert. Hier stellt sich die Frage, wie sensitiv die verfügbaren Labormethoden zur Erfassung von Aspergillosen sind. Der Referent beantwortete sie so:

- Die Mikroskopie ist recht unempfindlich, wenn auch im positiven Fall sehr schnell und hochspezifisch.
- Die Kultur weist eine Sensitivität von 59% auf.
- Was die PCR betrifft, ist der DNA-Nachweis in pulmonalem Material hochsensibel.
- Latexagglutinationstests zum Antigennachweis sind weniger empfindlich als Enzym-Immuno-Assays.
- Antikörpertests erweisen sich als recht unempfindlich.

## Stellenwert von Itraconazol

Wie Dr. Groll erläuterte, werden in neueren Itraconazol-Formulierungen Cyclodextrine als Löslichkeitsver-