

# D MYKOLOGIE FORUM 6

Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V.



#### Aus dem Inhalt:

- Editorial  
„Hefe ist nicht gleich Hefe“
- DMykG Rundbrief
- MYK 2003
- PEG-Frühjahrstagung
- Neue Antimykotika  
„Voriconazol“
- *Stachybotrys chartarum*

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

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

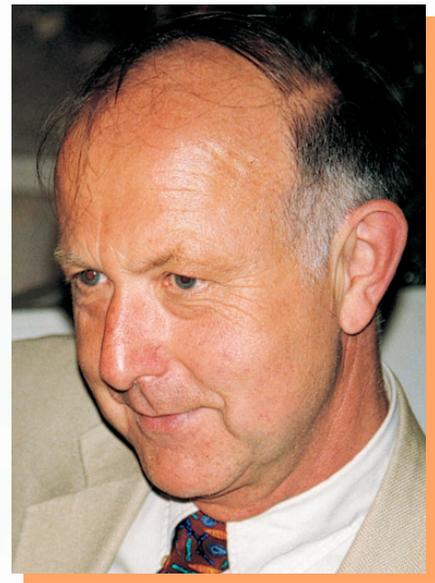
**Ausgabe 2/2003**

## Hefe ist nicht gleich Hefe!

### Auftreten von Hefen fast im gesamten Bereich der Mycota

Laien, Bäcker, Bierbrauer, Lebensmitteltechnologe und Mediziner, zumal wenn sie der Mykologie fern stehen, verwenden den Begriff „Hefe“ und verstehen darunter solche Pilze, die eben - im Gegensatz zu den Fadenpilzen (Hyphen) - sich durch Sprossung teilen. Im strengen wissenschaftlichen Sinne der Botanik ist dies jedoch kein festes, zuverlässiges Einteilungsprinzip, denn die Hefe ist nur eine Erscheinungsform von ganz unterschiedlichen Pilzen. Es kann nämlich sein, dass ein und derselbe Pilz in Hefe- **und** Hyphenform vorkommt. Ein Hefe / Hyphen Dimorphismus ist in der Tat recht geläufig in allen Klassen von Asco- und Basidiomyceten. Einige Pilze jedoch kommen bislang entweder nur in der Hefeform vor, z. B. *C. glabrata* - bis auf wenige Stämme - und *C. famata*, oder nur in der Fadenform, z. B. *Aspergillus fumigatus*.

Allenfalls den älteren, primitiveren Pilzen aus der Gruppe der Zygomyceten fehlt diese Fähigkeit prinzipiell.



Prof. Dr. H. Hof,  
 (Vorsitzender der  
 DMycG e.V.)

Hefen sind also untereinander nicht unbedingt nahe verwandt! Im Gegenteil, die phylogenetische Verwandtschaft einzelner Hefen kann recht groß sein. (Tabelle 1).

Medizinisch relevante Hefen sind also verstreut auf ganz verschiedene Klassen und Gruppierungen.

**Tabelle 1: Phylogenetische Verwandtschaft einzelner medizinisch relevanter „Hefe“ pilze.**

Deuteromyceten ●	Ascomyceten	Basidiomyceten	Zygomyceten
<i>C. albicans</i>	<b>a) Euascomyceten</b>	a) Ustilaginomyceten	überhaupt keine Hefen
<i>C. tropicalis</i>	Histoplasma	■	
<i>C. parapsilosis</i>	Blastomyces	<b>b) Hymenomyceten</b>	
	Coccidioides	Cryptococcus	
	Aureobasidium	Trichosporon	
	(„schwarze Hefe“)	Malassezia	
	Hortaea	Agaricales	
	<b>b) Hemiascomyceten</b>	<b>c) Urediniomyceten</b>	
	<i>C. albicans</i>	■	
	<i>C. tropicalis</i>		
	<i>C. parapsilosis</i>		
	<i>C. lipolytica</i>		
	<i>C. krusei</i>		
	<i>S. cerevisiae</i>		
	<i>C. glabrata</i>		
	Geotrichum		
	<b>c) Archiascomyceten</b>		
	Pneumocystis		

- Die Gruppe der Deuteromyceten ist keine wirklich existierende Klasse, vielmehr werden dort willkürlich alle diejenigen Pilze eingereiht, deren sexuelle Stadien bislang nicht bekannt sind und deswegen anderen Klassen nicht sicher zugeordnet werden können
- keine medizinisch relevanten Hefen aber andere

Für den Laien ist der Begriff Hefe ziemlich deckungsgleich mit der Bäckerhefe bzw. Weinhefe oder Bierhefe **Saccharomyces cerevisiae**. Die so genannte Art **Saccharomyces boulardii**, die als Therapeutikum bei Diarrhoen eingesetzt wird, ist genetisch kaum von *Saccharomyces cerevisiae* zu unterscheiden. Dagegen ergibt sich beim Vergleich der Genomsequenzen mit **Candida albicans**, der medizinisch wichtigsten Hefe, ca. 20% genetische Diversität. Beide Pilze sind also relativ nahe miteinander verwandt.

## Candida albicans und non-albicans

Die „Gattung“ *Candida* enthält ca. 200 verschiedene Arten, die auf Grund von morphologischen und biochemischen Charakteristika mehr oder weniger gut voneinander abzugrenzen sind. Verwirrend ist jedoch, dass in den letzten Jahren einige Namensänderungen erfolgt sind; so wird heute der Pilz, der früher *C. pseudotropicalis* genannt wurde, unter der Bezeichnung *C. kefyr* geführt.

Aber nach der genetischen Verwandtschaft und der darauf beruhenden rein wissenschaftlichen, botanischen Klassifikation sind die „*Candida*-Arten“ nicht monophyletisch, sondern gehören ganz verschiedenen Genera an (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Heterogenität von Candida Arten**

<b>Teleomorph</b>	Anamorph
<b>Arxiozyma telluris</b>	<i>Candida pintolopesii</i>
<b>Citeromyces matritensis</b>	<i>Candida globosa</i>
<b>Clavispora lusitaniae</b>	<i>Candida lusitaniae</i>
<b>Debaryomyces hansenii</b>	<i>Candida famata</i>
<b>Hansenula anomala</b>	<i>Candida pelliculosa</i>
<b>Issatchenkia orientalis</b>	<i>Candida krusei</i>
<b>Kluyveromyces marxianus</b>	<i>Candida kefyr</i> ( <i>C. pseudotropicalis</i> )
<b>Metschnikowia pulcherrima</b>	<i>Candida pulcherrima</i>
<b>Pichia guilliermondii</b>	<i>Candida guilliermondii</i>
<b>P. fermentans</b>	<i>Candida lambica</i>
<b>P.jadinii</b>	<i>Candida utilis</i>
<b>P. norvegensis</b>	<i>Candida norvegensis</i>
<b>Stephanoscytus ciferri</b>	<i>Candida ciferri</i>
<b>Yarrowia lipolytica</b>	<i>Candida lipolytica</i>

Die Heterogenität der *Candida*-Arten wird eigentlich schon offenbar, wenn man die erheblichen Unterschiede in der Mikromorphologie beachtet (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Mikromorphologische Unterschiede zwischen verschiedenen Hefen**

<b>Mit Keimschlauch und Chlamydosporen</b>	<b>mit Keimschlauch aber ohne Chlamydosporen</b>	<b>ohne Keimschlauch</b>
<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>
<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. famata</i>
<i>C. stellatoidea</i>	<i>Trichosporon</i>	
(Typ 1)		

Auch bezüglich ihrer Antimykotika-Empfindlichkeit gibt es offensichtlich Gruppierungen (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Differenzen in der Empfindlichkeit von Hefen**

resistent	intermediär	empfindlich
<b>Fluconazol</b>		
<i>Candida krusei</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. norvegensis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. guilliermondii</i>
<i>C. inconspicua</i>	<i>C. parapsilosis</i> <i>Trichosporon</i>	<i>C. lusitaniae</i>
<b>Amphotericin B</b>		
<i>Trichosporon asahii</i>	<i>C. lusitaniae</i> <i>C. krusei</i>	übrige
<b>Caspofungin</b>		
keine	<i>Cryptococcus</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>Trichosporon</i>	übrige

Die biologischen Unterschiede zeigen sich auch in der Organisation des genetischen Materials in den Zellkernen. Während einige Hefepilze in der Blastosporenform haploid sind, z.B. *C. glabrata*, liegen andere in einer diploiden Form vor.

Vor allem aber unterscheiden sich die *C. albicans*-Stämme und die *Non-albicans*-Stämme ganz erheblich in ihrer pathogenetischen Potenz für den Menschen und in ihrer Häufigkeit in pathologischem Material. Folglich ist es heute unabdingbar, die sog. *Candida*-Isolate zu differenzieren (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Verteilung der Candida Arten**  
(Mannheim 2001)

C. albicans	3 056	70%
C. glabrata	999	20%
C. tropicalis	156	3%
C. krusei	101	2%
C. parapsilosis	84	2%
C. dubliniensis	2	
C. famata	6	
C. lusitaniae	4	
C. guilliermondii	2	
C. spp.	54	1%

## C. albicans

Aber auch innerhalb der Art *Candida albicans* unterscheiden sich die isolierten Stämme ganz erheblich; mit Hilfe von Antisera lassen sich die Stämme in die Serogruppen A und B unterteilen, was allerdings nicht routinemäßig erfolgt. Auch auf Grund biochemischer Merkmale lassen sich 3 distinkte Gruppen unterscheiden. Klinische Isolate von *C. albicans* differieren auch ganz erheblich z. B. in ihrer Virulenz. Die Aggressivität eines Stammes hängt von ganz stark von verschiedenen Virulenzfaktoren ab, die spontan vorhanden sein können oder auch nicht, oder aber nur nicht genügend exprimiert werden. Vor allem aber bei genetisch manipulierten Stämmen machen sich die Unterschiede deutlich bemerkbar.

Als ein Beispiel sei das Switching Phänomen erwähnt, das je nach genetischer Fixation bei verschiedenen Stämmen in ungleicher Frequenz und Beständigkeit zum Vorschein kommt.

Je nach dem Phänotyp opaque/white werden dann als Folge auch unterschiedliche SAP-Muster exprimiert (Tabelle 6)

**Tabelle 6: Abhängigkeit der Expression von Virulenzfaktoren von „switching“**

<i>opaque</i>	<i>white</i>
SAP 1	---
SAP 2	SAP 2
SAP 3	---

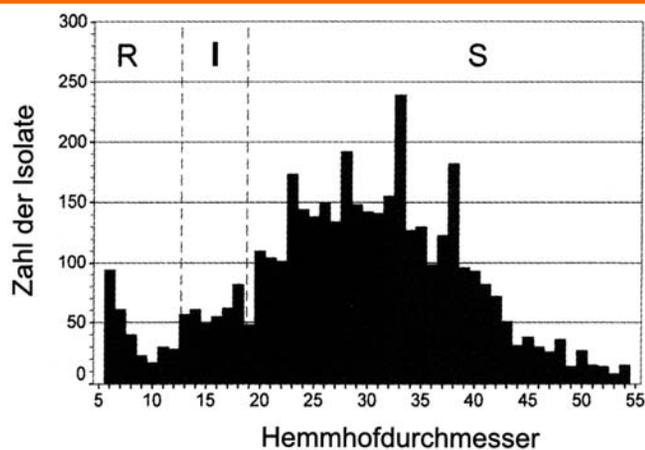
Die genetischen Unterschiede einzelner Isolate können vermutlich in der Zukunft mit Hilfe der „microarray-technique“ analysiert werden, was die Bewertung der kulturellen Befunde erheblich steigern würde.

Neben der Virulenz können medizinisch relevante Isolate von *C. albicans* sich möglicherweise auch in ihrer Resistenz unterscheiden. Das Verteilungsmuster der MHK-Werte von Fluconazol für klinische Isolate ähnelt einer Gauss'schen-Kurve, d. h. die Population ist keineswegs ganz homogen. Die allermeisten Stämme liegen im empfindlichen Bereich, aber eben breit gestreut weit darunter oder eben gerade eben noch empfindlich (Abbildung 1).

## Fazit

Der Begriff „Hefe“ wird von Laien wie von Mykologen häufig verwendet und suggeriert irreführenderweise eine enge Verwandtschaft; dabei sind Hefen aber ganz unterschiedlicher Natur und unterscheiden sich ganz wesentlich in ihrer pathogene Potenz.

**Abbildung 1: Verteilung der Empfindlichkeit von *Candida albicans* gegenüber Fluconazol**



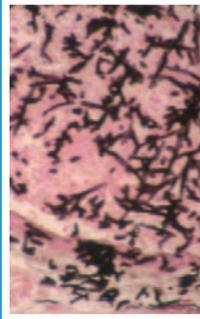
**Seite 3: Editorial**



**„Hefe ist nicht gleich Hefe“**

H. Hof

**Seite: 14 Neue Antimykotika**



**Voriconazol**

**Seite: 8 Rundbrief**



**Mitteilungen des Vorstandes**

von H. C. Korting

**Seite: 22 Der besondere Pilz**



**Stachybotrys chartarum**

M. Kretschmar

**Seite 9: Mykologisches Jahres-Highlight**



**Einladung zur MYK 2003 nach Heidelberg**

**Seite: 25 Interview**



**„Dermatologische Infektiologie“**

**Seite: 10 Tagungsbericht**



**PEG Frühjahrstagung in Bonn**

**Seite: 28 Kurz notiert**



**Seite: 29 Buchbesprechung**

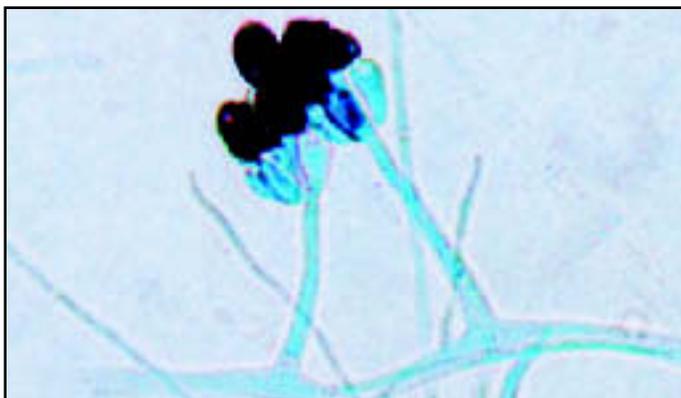


**„Sport und Mykosen“**

**Seite: 30 Tagungs-  
Kalender 2003**

2003 20  
03 2003  
3 2003 2  
2003 20  
03 2003  
2003 20

**Seite: 30 10 Jahre Verein  
„Ärzte helfen  
hautkranken  
Kindern“**



**IMPRESSUM**

**MYKOLOGIE FORUM**

Mitteilungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.

Herausgeber:

Vorstand der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.

(DMyKG e.V.) Vorsitzender: H. Hof; stellv. Vorsitzender:

M. Ruhnke; Kassenwart: P. Mayser; Schriftführer: H. C. Korting.

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

Titelbild: *Stachybotrys chartarum*

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.

## Informationen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e. V.



### Forschungsprojekt

„Entwicklung von Resistenzen humaner Mykosen gegenüber Azol-Antimykotika und eventueller Wechselwirkungen mit den als Fungizide eingesetzten Azol-Pflanzenschutzmitteln.“

Mit Datum vom 4.3.2003 hat die Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung, eine Anstalt des Öffentlichen Rechts mit Sitz in Bonn, dem Schriftführer der Gesellschaft mitgeteilt, dass ein Forschungsprojekt gestartet werden soll.

Mit der Ausschreibung ist demnächst zu rechnen.



### Weiterbildungsordnung für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Mit seinem Schreiben vom 27.5.2003 hat sich der Vorstand der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, vertreten durch ihren Vorsitzenden und ihren Schriftführer, als Herrn Prof. Dr. Hof, Mannheim, sowie Herrn Prof. Dr. H.C. Korting, München, an die Bundesärztekammer, vertreten durch Herrn Dr. H.H. Koch gewendet betreffend Änderung der derzeit vorliegenden Fassung der (Muster-) Weiterbildungsordnung in Bezug auf das Fachgebiet Haut- und Geschlechtskrankheiten. Aus der Sicht der Gesellschaft erscheint es dringend geboten, dass eingehende Kenntnisse der dermatomykologischen Laboratoriumsdiagnostik auch künftig Gegenstand der Weiterbildungsordnung für Haut- und Geschlechtskrankheiten sind. Schon seit vielen Jahren ist es erklärte Haltung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, dass angesichts der Besonderheiten der Diagnostik von Pilzkrankungen der Haut und der hautnahen Schleimhäute die einschlägige Labordiagnostik in der Hand des Kliniklers liegen soll.

*H. C. Korting*  
Schriftführer der DMyG e.V.

## Mykologisches Jahres-Highlight in Heidelberg

### 37. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft 4. - 6. September 2003

Es gibt mindestens drei gute Gründe dafür, die dies-jährige MYK nicht zu verpassen:

Erstens ist Heidelberg immer ein Reise wert, zweitens bietet das wissenschaftliche Programm der MYK 2003 im interdisziplinären Spagat die aktuellsten Entwicklungen aus der Mykologie und drittens verspricht der Gesellschaftsabend im Rokokotheater des Schwetzingen Schlosses ein kulturelles Ereignis der besondern Art zu werden.

Das wissenschaftliche Programm findet im Kommunikationszentrum des Deutschen Krebsforschungszentrum statt, das sich auf dem Campus der Universität im Neuenheimer Feld befindet. Wie Professor Dr. med. Herbert Hof als Vorsitzender der Gesellschaft und diesjähriger Tagungspräsident betont, wird es dem genius loci entsprechend zwei besondere Schwerpunkte geben. Diese beinhalten beispielsweise die Frage, inwieweit Pilze an der Entstehung von Krebs und anderen kompromittierenden Erkrankungen beteiligt sind? Welche Rolle spielen dabei die Mykotoxine und auf welche Weise begünstigen Krebserkrankungen und Abwehrschwäche die Pilzinfektion?

Weitere Themen sind die Belastungen der Luft und vor allem der Lebensmittel mit Mykotoxinen. Ihre Bedeutung für die Entstehung von Krankheiten ist jedoch noch weithin unbekannt und unterschätzt. Mit Sorge betrachtet Hof die mit der Zahl der Krebspatienten gleichermaßen wachsende Bedrohung durch systemische Pilzinfektionen aufgrund immer aggressiver werdender Chemo- und Strahlentherapeutischer Maßnahmen. Die Vielfalt der diversen potentiellen Erreger, darunter auch viele Pilze mit geringer Virulenz, ist verwirrend groß und nimmt weiter zu. Umso wichtiger ist nach Einschätzung Hofs' der kontinuierliche Austausch von mykologischen Erfahrungen. Dies solle dazu führen, dass „Raritäten“ nicht vernachlässigt, sondern als besondere Herausforderung besser gemeistert werden. Die

Fortschritte in der Diagnostik und vor allem in der Therapie von Mykosen, die gerade in allerletzter Zeit erzielt wurden, sind erheblich. Das Arsenal an Antimykotika, das noch bis vor wenigen Jahren sehr begrenzt war, ist heute deutlich gewachsen. Dazu gehört aber auch, so Hof, dass alte und neue Substanzen sehr gut bekannt sind, damit die Fortschritte zum unmittelbaren Nutzen der Patienten optimal umgesetzt werden können. Dies fordert alle medizinischen Disziplinen!

Angesichts des breiten Spektrums der pathogenen Potenz von Pilzen, versteht die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft ihre Jahrestagung auch als ein Forum für den Austausch mit wissenschaftlichen Gesellschaften, die sich ebenfalls mit der Mykologie beschäftigen wie z.B. die Gesellschaft für Mykotoxinforschung und die Deutsche Gesellschaft für Mykologie. Deshalb sind Vertreter und Gäste dieser Gesellschaften ebenfalls herzlichst eingeladen. ■

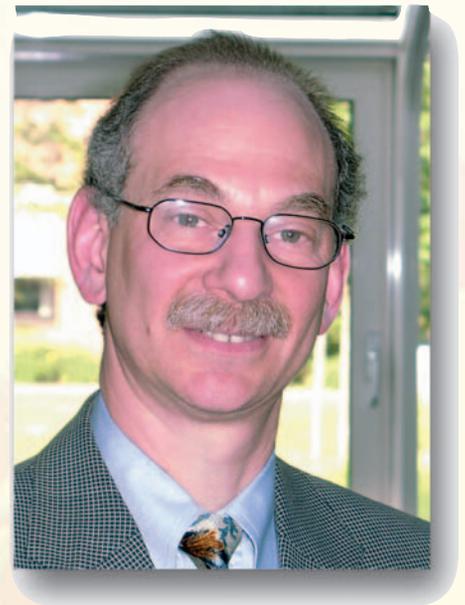


## Frühjahrstagung der PEG-Sektion Antimykotische Chemotherapie

Bonn (kas) - Invasive Pilzinfektionen verursachen erhebliche Morbidität und Mortalität, wenngleich bakterielle und virale Infektionen häufiger vorkommen. In Nordamerika liegt die Inzidenz invasiver Candidainfektionen in der Bevölkerung im Jahr bei 5-9 pro 100.000 Einwohner. Auch in der europäischen EPIC-Studie waren Sprosspilze der vierthäufigste Auslöser von Septikämien. Insbesondere bei Patienten auf Intensivstation nehmen invasive Candidiasis und Candidämien zu. Dies sagte Prof. Coleman Rotstein (Foto) aus Hamilton, Canada, bei der PEG-Lecture zur invasiven Candidiasis auf der diesjährigen, von MSD gesponsorten Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie.

### Auf der Intensivstation nicht nur an bakterielle Erreger sondern auch an Candida denken

Das eigentliche Problem besteht in der hohen Mortalität dieser Infektionen, die laut Rotstein mit 40% angegeben wird. Umso wichtiger ist es im Klinikalltag an die Risikofaktoren zu denken. Häufigster Risikofaktor für invasive Candidainfektionen ist der Zusammenbruch der zellulären Abwehr, vor allem der Neutrophilen, die die wichtigste Verteidigung gegen pathogene Pilze darstellen. Auch extrinsische Faktoren prädisponieren für Mykosen, etwa die Gabe von mehr als zwei Breitpektrumantibiotika, die die normale Flora beeinträchtigen, was zum Überwachsen mit Candida führt. Große chirurgische Eingriffe im Abdomen oder Thorax sowie lange Aufenthalte auf der Intensivstation sind oft mit Breitspektrumantibiose verbunden. Großflächige Verbrennungen zerstören die Hautbarriere, was eine Kolonisierung mit Bakterien und Candida zur Folge hat. Zentrale Venenkatheter (ZVK) sind ein Risikofaktor für invasive Candidosen, weil Candida am Kathetermaterial adhären und sich mit einem schützenden Biofilm umgeben kann. Nierenversagen ist ein Risikomarker, da diese Patienten oft ZVK für die Dialyse tragen. Patienten nach Transplantation sind nicht nur wegen der Neutropenie gefährdet, sondern, insbesondere nach Leber-Tx, auch weil hier eine Ana-



Prof.  
Coleman Rotstein  
Hamilton, Canada

stomose in den Gastrointestinaltrakt hergestellt wird, der ein Candida-Reservoir darstellt.

In der großen Gruppe der Patienten auf Intensivstation gefährdet sind vor allem solche mit akutem Nierenversagen, größeren chirurgischen Eingriffen, Diabetes, Verbrennungen, Krebserkrankungen, insbesondere solche mit Neutropenie, Zustand nach Transplantation oder andere Immunschwächung.

### Welche Candida-Spezies findet man bei Candidämie-Patienten?

Seit Jahren wird eine Zunahme von non-albicans-Spezies als Erreger invasiver Candida-Infektionen beobachtet. Bei Candidämie-Patienten wurde in zwei jüngeren Studien in Europa und den USA ein gleich hoher Anteil von non-albicans-Spezies (46%) gefunden. Das ist relevant, weil einige dieser Spezies, insbesondere *C. glabrata*, gegen Azole nicht allzu sensibel sind.

Tab.: Verteilung der häufigsten Spezies bei Candidämie

	USA (Pfaller)	EU (Luzzati)
<i>C. albicans</i>	54%	54%
<i>C. glabrata</i>	16%	7%
<i>C. parapsilosis</i>	15%	23%
<i>C. tropicalis</i>	10%	5%

## Behandlung der invasiven Candidiasis / Die IDSA-Guideline

Die Leitlinie der IDSA zur Therapie der Candidiasis (Rex, CID 2000) empfiehlt bei stabilen Patienten Fluconazol, bei instabilen Patienten Amphotericin-B, um alle möglichen Spezies abzudecken, sowie bei Nachweis von *C. albicans*, *tropicalis* oder *parapsilosis* Fluconazol oder Amphotericin-B (0,6 mg/kg/Tag) bzw. bei Nachweis von *C. glabrata* höhere Fluconazol-Dosen (erst 1200, dann 800 mg/Tag) oder höhere Dosen Amphotericin-B. Bei Nachweis von *C. lusitaniae* ist Fluconazol vorzuziehen. *C. krusei* bereitet besondere Schwierigkeiten, weil Fluconazol nicht und auch Amphotericin-B nicht sonderlich wirksam ist. Die Therapie soll nach der letzten positiven Blutkultur noch zwei Wochen fortgesetzt werden.

## Amphotericin: angestrebter Gold-Standard

Im antimykotischen Armentarium stand Amphotericin-B lange an erster Stelle. Für Rotstein ist es jedoch ein etwas angelaufener Goldstandard, dem es sowohl an Verträglichkeit als auch gelegentlich an Wirksamkeit mangelt. Vor allem Nephrotoxizität und Infusionsbedingte Toxizität limitieren die Dosis und damit die Wirksamkeit. Hinzu kommen momentan Probleme mit der Verfügbarkeit dieser Substanz, sowohl in Nordamerika als auch hierzulande, wie auf der PEG-Tagung zu hören war. Die weniger toxischen Lipid-Formulierungen erlauben höhere Dosierungen, sind aber sehr teuer. Azol-Antimykotika, wie das neue Voriconazol, sind weniger toxisch als das Polyen sowie inzwischen sämtlich per os und parenteral verabreichbar. Probleme bestehen jedoch infolge der Resistenz von *C. glabrata*, *C. krusei* und anderen non-*albicans*-Arten.

## Echinocandin überlegen bei invasiver Candidiasis

Mit den Echinocandinen, die die Glucan-Synthese und damit den Zellwandaufbau hemmen, ist erstmals seit Jahren ein neuer antimykotischer Wirkansatz in die Klinik gelangt. Zu Caspofungin, bislang einzig zugelassener Vertreter der neuen Gruppe, ist Ende letzten

Jahres eine randomisierte Doppelblindstudie bei 224 Patienten mit klinischer und mikrobiologischer Evidenz für eine invasive Candidiasis publiziert worden (Mora-Duarte, 2002). Die Therapie erfolgte gemäß der IDSA-Leitlinie. Nach 10 Tagen parenteraler Behandlung mit 50 mg/Tag Caspofungin (1. Tag: 70mg) oder Amphotericin-B durfte auf Fluconazol oral umgesetzt werden, außer bei Patienten mit Neutropenie, *C. glabrata* oder *C. krusei*.

Caspofungin war in der klinischen und mikrobiologischen Ansprechrate sowohl am Ende der i.v.-Therapie (81 vs. 65%) als auch am Ende jeglicher antimykotischer Therapie (80 vs. 65%) Amphotericin-B statistisch signifikant überlegen. Rotstein zufolge hat sich damit erstmals ein Antimykotikum bei invasiver Candidiasis als besser wirksam als Amphotericin-B erwiesen.

## „Caspofungin did very well“

Die Verträglichkeit und Sicherheit von Caspofungin waren hervorragend, so Rotstein. Nebenwirkungen, die eine Änderung der Medikation erforderten, traten unter Caspofungin bei 2,8% der Patienten auf, unter Amphotericin-B aber bei 16,5%. Hier lag der Hauptgrund für die unterschiedliche Versagerrate. Unter Amphotericin-B kam es signifikant häufiger zu infusionsbedingten Nebenwirkungen, Hypokaliämie und Nephrotoxizität.

Über 80% aller Patienten hatten eine Candidämie. Auch in diesem Kollektiv erzielte Caspofungin eine höhere Heilungsrate (80 vs. 65%) als Amphotericin-B. An Tag 4 wiesen in beiden Armen 19-20% noch eine Candida-positive Blutkultur auf; an Tag 9 noch 6-7%, vermutlich bedingt durch die Produktion eines Biofilms auf dem Kathetermaterial.

## Überlegen trotz höherem Anteil an non-*albicans* Candida / Keine Resistenzprobleme

Im Amphotericin-B-Arm waren signifikant mehr Patienten mit *C. albicans* (54 vs. 36%) infiziert und demnach im Caspofungin-Arm die Mehrheit mit non-*albi-*

cans-Spezies. Caspofungin hat diese Nagelprobe jedoch bestanden, da das outcome für non-albicans in beiden Armen vergleichbar war. Besonders interessant ist das Ergebnis bei Patienten mit C. parapsilosis-Infektion. Obwohl Caspofungin gegen diese Spezies in-vitro nicht so wirksam ist, war die Heilungsrate mit 63% nicht niedriger als unter Amphotericin-B (58%).

Dieser Studie zufolge ist Caspofungin dem Amphotericin-B vorzuziehen, sagte Rotstein. Bei non-albicans-Infektionen biete sich Caspofungin als Therapie der Wahl an. Auch wenn man mit Caspofungin begonnen hat, könne man problemlos umsetzen, falls es sich nur um C. albicans handelt.

### **Itraconazol – was gibt es neues?**

Die Sitzung „Update und Perspektiven der antimykotischen Chemotherapie II“ war aktuellen Azol-Antimykotika gewidmet.

Mit der in diesem Jahr erscheinenden Arbeit von Glasmacher et al. liegt neben der von Bow (2002) nun eine zweite Metaanalysen zum Einsatz von Itraconazol in der Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten mit Leukämie oder anhaltender Neutropenie nach myelosuppressiver Chemotherapie, nach allogener Stammzell- oder Herz/Lungen-Transplantation vor. Erfasst wurden insgesamt über 2000 Patienten mit Itraconazol- und etwa 4000 Patienten mit Fluconazol-Prophylaxe.

Die Inzidenz nachgewiesener invasiver Mykosen wurde durch Fluconazol um 60% und durch Itraconazol-Lösung (oral oder i.v.) um 50% gesenkt. Allerdings waren in den Studien zur Fluconazol-Prophylaxe weniger Aspergillus-Gefährdete, wie PD Dr. Axel Glasmacher aus Bonn betonte. In der Stichprobe von Patienten mit nachgewiesener Aspergillus-Infektion zeigte Fluconazol keine prophylaktische Wirkung, wohingegen Itraconazol-Lösung (nicht aber die Kapseln!) die Inzidenz fast halbiert hat.

### **Mykose-Prophylaxe mit Itraconazol nur wirksam wenn richtig dosiert**

Entscheidend ist aber eine ausreichend hohe Dosierung unter Berücksichtigung der bei neutropenischen Patienten eingeschränkten Bioverfügbarkeit von Itraconazol von nur 22% für die Kapseln und 55% für die orale Lösung (Sempera Liquid®). Den Metaanalysen

# Tagungsbericht

zufolge war Itraconazol in einer bioverfügbaren Dosis von bis 110 mg/Tag nahezu wirkungslos, während eine bioverfügbare Tagesdosis von über 200 mg (also z.B. 400 mg als orale Lösung) die Inzidenz nachgewiesener invasiver Pilzinfektionen um 60% verringerte. Der Unterschied war statistisch signifikant. Es sei heute nicht mehr gerechtfertigt, so Glasmacher, zur Mykoseprophylaxe Itraconazol in einer verfügbaren Dosis von unter 200 mg zu verabreichen. Dies gilt gleichermaßen für die Prophylaxe von Aspergillusinfektionen und die Mortalität durch nachgewiesene invasive Mykosen. Eine Verringerung um 55 bzw. 60% wurde in den metaanalysierten Studien nur bei Patienten beobachtet, die eine bioverfügbare Dosis von mindestens 200mg/Tag erhalten hatten.

Itraconazol sei das bislang einzige Antimykotikum, für das in randomisierten Studien ein prophylaktischer Effekt auf invasive Aspergillusinfektionen nachgewiesen ist – eine ausreichend hohe Dosierung vorausgesetzt.

### **Update zu Voriconazol**

Das jüngste auf den Markt gekommen Azol, Voriconazol (Vfend®), hat sich in großen randomisierten Studien gegen Candida-Ösophagitis bei AIDS-Patienten als äquivalent zu Fluconazol (Diflucan®), in der empirischen Therapie bei neutropenischem Fieber laut Walsh als äquieffektiv zu liposomalem Amphotericin-B und bei invasiver Aspergillose als überlegen zum konventionellen Amphotericin-B erwiesen. Die 2002 von Herbrecht et al. veröffentlichte Studie war die erste, in der eine gegenüber Amphotericin-B signifikant verbesserte Überlebensrate (71 vs. 58%) beobachtet wurde, wie Dr. Gertrud Silling aus Münster erklärte.

### **Neue Therapieoption bei schwierigen Mykoselokalisationen und -erregern**

Abseits der Hauptindikationen wird Voriconazol aufgrund der breiten in-vitro-Aktivität auch bei Pilzinfektionen mit ungewöhnlicher Lokalisation oder durch resistenterer Subspezies eingesetzt. Positive Krankheitsverläufe hat es gegeben bei Aspergillose des ZNS

und der Knochen, bei Candida-Myokarditis, bei Infektionen durch *Aspergillus terreus* und *ustus*, *Candida glabrata* und *krusei*. Voriconazol wurde auch bei selteneren Mykosen eingesetzt, für die es noch keine Standardtherapie gibt: Fusarien-Infektion am Auge, disseminierte Infektion mit *Trichosporon asahii*, Endophthalmitis durch *Paecilomyces lilacinus* und nicht-endemischer Histoplasmosis des Myelon. Auch bei disseminierter oder zerebraler Infektion durch *Pseudoallescheria boydii*/*Scedosporium apiosp.* könnte Voriconazol eine neue Therapieoption darstellen.

## **Offene Fragen / Noch Forschungsbedarf**

Noch offen ist die optimale Voriconazol-Dosis bei invasiven Candidainfektionen. In Studie 150-302 bei HIV-Patienten mit oropharyngealer Candidiasis ergaben 50 mg/Tag zwar eine niedrigere mykologische Ansprechrate als höhere Dosen, der Anteil von Salvage-Patienten war in diesem Kollektiv aber überproportional hoch.

Walsh (ICAAC, 2000) hat bei Kindern mit invasiven Mykosen eine Ansprechrate von 44% beobachtet. Die Pharmakokinetik ist bei Kindern aber noch ungeklärt, weil sie einen anderen Leberstoffwechsel aufweisen und das hepatisch metabolisierte Voriconazol möglicherweise schneller ausscheiden als Erwachsene.

Noch unerforscht ist Voriconazol in der Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen nach allogener Stammzelltransplantation, obwohl es Silling zufolge hier einfacher zu handhaben wäre als die Itraconazol-Suspension, die bei diesen Patienten Geschmacksirritationen bereitet. Zum Stellenwert von Voriconazol in der Sekundärprophylaxe gibt es bislang nur erste Hinweise.

## **Update zu Posaconazol**

Das noch in Entwicklung befindliche Azol-Antimykotikum Posaconazol (SCH 56592) ist in-vitro nicht nur

gegen Candida - incl. Fluconazol-resistente - und Aspergillen aktiv, sondern auch gegen *Mucor* und *Zygomyceten*. Posaconazol scheint weniger als andere Azole für Resistenzmutationen der 14-alpha-De-methylase anfällig zu sein, wohl aber für Efflux-bedingte Resistenz, wie Dr. Andrew Ullmann aus Mainz sagte.

Das nur oral verfügbare Antimykotikum erreicht hohe Gewebekonzentrationen, unterliegt aber einem Sättigungsmechanismus. Bei Einnahme von 800 mg erreicht der Plasmaspiegel ein Plateau. Die Exposition kann nicht durch höhere Dosen, jedoch durch Aufteilung der Dosis über den Tag gesteigert werden. Im Nüchternzustand ist die Bioverfügbarkeit erniedrigt. Posaconazol wird in der Leber glucuronidiert und hauptsächlich faekal ausgeschieden. Es wird zwar nicht über Cytochrom-P450 abgebaut, hemmt jedoch das 3A4-Subenzym, weshalb es Interaktionen mit Cyclosporin-A und Clarithromycin gibt.

## **Gut am Tiermodell, aber kaum klinische Daten**

Bei Mäusen mit disseminierter Aspergillose verringerte Posaconazol die Organbelastung stärker als Itraconazol. Bei Kaninchen erzielte hoch dosiertes Posaconazol vergleichbare Sterilisationsraten wie Amphotericin-B. Bei Mäusen mit invasiver Candida-Infektion hatte Posaconazol einen größeren Effekt auf die Überlebensrate als Amphotericin-B.

Ein Manko sieht Ullmann darin, dass kaum Daten zur klinischen Effektivität von Posaconazol vorliegen, die letzten stammen aus 1999. Das Nebenwirkungsprofil hingegen sei vielversprechend. Posaconazol ist weniger hepatotoxisch als ältere Azole. Leberwertveränderungen hat Ullmann meist erst nach mehrmonatiger Therapie beobachtet. Bereits abgeschlossen sind Studien zur Therapie von neutropenischem Fieber und refraktären Pilzinfektionen, sowie eine Phase 3-Studie zur antimykotischen Prophylaxe bei Transplantationspatienten mit schwerer GvHD. Derzeit läuft eine Phase 3-Studie zur primären Prophylaxe bei AML-Patienten. ■

## Neue Antimykotika

### Voriconazol (Vfend®) – Symposium in Berlin 2003

#### - Abstracts -

Mittlerweile ist seit der Zulassung des neuen Azolan-  
antimykotikums VFEND® (Voriconazol) in Europa mehr  
als ein Jahr vergangen. Anlässlich der Einführung von  
VFEND® fand im vergangenen Herbst ein Symposium  
in Berlin statt, zu dem sich zahlreiche Mykologen  
zusammenfanden, um die Möglichkeiten der antimy-  
kotischen Therapie unter Berücksichtigung alter bzw.  
bewährter und neuer Substanzen zu diskutieren.  
Zusammengefasst wurden die einzelnen Fragestellun-  
gen in den nachfolgenden Textbeiträgen der Referenten.



## Voriconazol - pharmako- logisches Profil eines verträg- lichen und hochwirksamen Antimykotikums

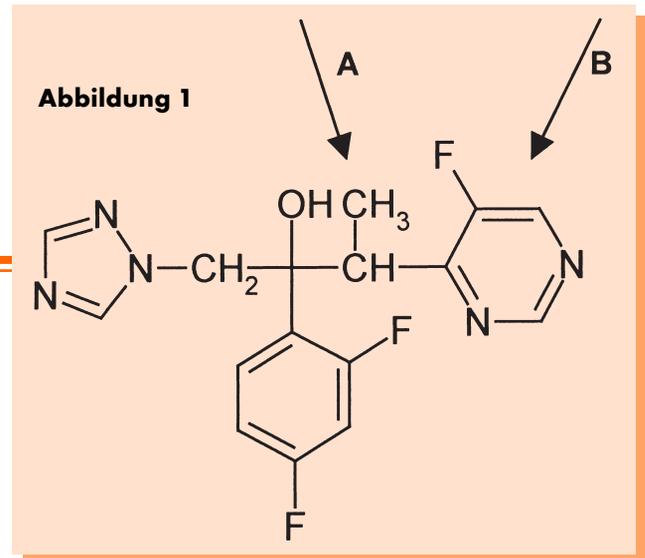
Ralf Stahlmann

**Synopsis:** Voriconazol ist ein neues Azol zur The-  
rapie invasiver Mykosen. Es leitet sich vom Fluco-  
nazol ab, besitzt aber eine deutlich höhere Aktivität  
gegen *Aspergillus niger*. Es wird zweimal täglich  
oral oder intravenös verabreicht. Im direkten Ver-  
gleich mit Amphotericin B erwies es sich als thera-  
peutisch gleichwertig oder überlegen. Die Substanz  
verursacht häufig Sehstörungen, die nach bishe-  
riger Kenntnis nur kurzfristig auftreten und voll-  
ständig reversibel sind. Die übrigen unerwünschten  
Wirkungen und Interaktionen entsprechen weitge-  
hend denen der anderen Azole. Insbesondere die  
im Vergleich zu Amphotericin B fehlende Nephro-  
toxizität ist als wichtiger Vorteil anzusehen.

## Pharmakologische Aspekte

Seit Jahrzehnten gilt Amphotericin B als die Standard-  
substanz zur Therapie systemischer Mykosen, obwohl  
die Behandlung mit gravierenden unerwünschten Wir-  
kungen assoziiert ist. Nun steht mit Voriconazol ein  
vielversprechendes neues Antimykotikum zur Verfö-  
gung, das Anlass für Hoffnung auf eine grundlegende  
Änderung bei den Empfehlungen zur Therapie syste-  
mischer Mykosen gibt. Voriconazol gehört zu den Tria-  
zolen und besitzt eine ähnliche chemische Struktur  
wie Fluconazol (Abbildung 1).

## Strukturformel Voriconazol (Pfeile markieren Unterschiede zu Fluconazol)



## Hemmkonzentration der Azole für die 14- $\alpha$ -Lanosterol-demethylase aus *A. fumigatus*

Substanz	IC50 ( $\mu$ M)
Fluconazol	4,8
Methylfluconazol	0,48 (Pfeil A)
Voriconazol	0,05 (Pfeil A + B)

Alle Azole, also Imidazole und Triazole, besitzen offenbar den gleichen Wirkungsmechanismus: sie hemmen die Umwandlung von Lanosterol in Ergosterol, einem essentiellen Bestandteil der Pilzzellmembran. Eine geringe Änderung des Fluconazolmoleküls in Form einer zusätzlichen Methylgruppe bewirkt jedoch bereits eine etwa zehnfach ausgeprägtere Hemmung der Lanosteroldemethylase aus *A. fumigatus* (s. Abbildung). Eine nochmalige Aktivitätssteigerung konnte durch den Ersatz eines Triazolrestes durch einen fluorierten Pyrimidinring erreicht werden. So ergibt sich schließlich beim Vergleich von Fluconazol und Voriconazol eine Senkung der IC50 (= Konzentration, bei der die Enzymaktivität um 50% gehemmt wird) von 4,8  $\mu$ M auf 0,053  $\mu$ M.

Azole verhindern durch Hemmung des Cytochrom-P450-Enzyms Lanosterol-14 $\alpha$ -Demethylase (= CYP51A1) die Abspaltung einer Methylgruppe vom Kohlenstoffatom 14 des Lanosterols. Die MHK90-Werte von Voriconazol sind gegenüber einer Vielzahl von Pilzisolaten, darunter pathogene Hefen, Fadenpilze und dimorphe Pilze ermittelt worden. Bei Hefen zeigt Voriconazol nur eine relativ geringe Wirkungssteigerung im Vergleich zu Fluconazol, ein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Triazolen besteht jedoch in der fungiziden Wirkung von Voriconazol gegen *Aspergillus*-Spezies.

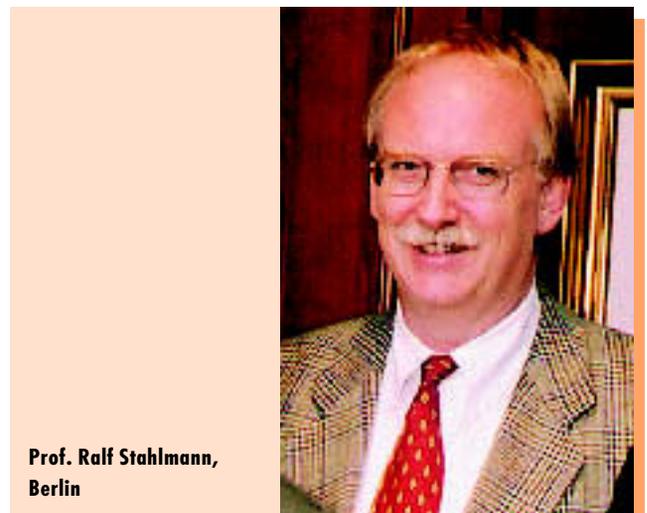
Voriconazol steht zur oralen und parenteralen Therapie zur Verfügung. Die Substanz wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert; da Nahrungsaufnahme die Resorption beeinflusst, sollte das Arzneimittel frühestens 1 bis 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei kontinuierlicher Einnahme von 2 mal täglich 200 mg wurden Spitzen-

spiegel von etwa 2 mg/l gemessen, bei höherer Dosierung steigen die Spiegel überproportional.

Das Arzneimittel wird durch mehrere hepatische Cytochrom-P450-abhängige Monoxygenasen metabolisiert (CYP2C29, CYP2C9, CYP3A4). Für CYP2C19 sind genetische Polymorphismen bekannt, bei Patienten mit geringer metabolischer Kapazität können die Plasmakonzentrationen etwa vierfach erhöht sein. Bei schwerer hepatischer Insuffizienz ist eine Dosisanpassung notwendig, bei Niereninsuffizienz kann die Dosierung der Tabletten unverändert bleiben, eine intravenöse Therapie sollte bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion nicht erfolgen, da das Vehikel der Infusionslösung, ein Cyclodextrinderivat, renal eliminiert wird.

## Indikationen und unerwünschte Wirkungen

Voriconazol ist zur Therapie von systemischen Infektionen durch *Aspergillus* und einigen anderen, seltenen Pilzarten, zugelassen. Unter anderem wurde das Azol bei 277 Patienten mit invasiven *Aspergillus*-Infektionen mit Amphotericin B verglichen: 53% der Patienten hatten nach 12 Wochen zufriedenstellend auf Voriconazol angesprochen, jedoch nur 32% in der Vergleichsgruppe; auch der Anteil der überlebenden Patienten war in der Voriconazol-Gruppe deutlich höher als in der Amphotericin B - Gruppe. Auch bei neutropenischen Patienten mit Fieber erwies sich Voriconazol in einer umfangreichen Vergleichsstudie als ähnlich wirksam wie Amphotericin B. Die Standarddosierung beträgt 2 mal täglich 200 mg oral oder 2 mal



Prof. Ralf Stahlmann,  
Berlin

täglich 3 mg/kg als intravenöse Kurzinfusion, am ersten Behandlungstag wird mit beiden Applikationsarten die doppelte Dosis verabreicht, um rasch ausreichende Wirkspiegel zu erhalten.

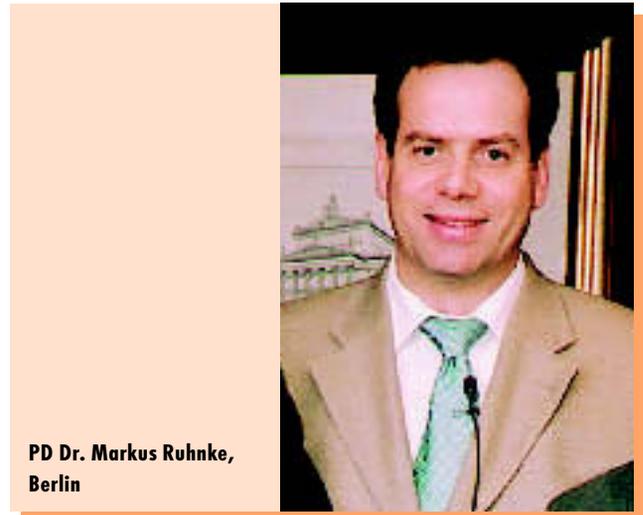
Bei etwa einem Drittel aller Patienten, die mit Voriconazol behandelt werden, treten vorübergehende Sehstörungen auf. Es kommt zu verschwommenem Sehen, zu Störungen des Farbsehens, zur Photophobie oder anderen Veränderungen, die als alleiniges Symptom oder in Kombination auftreten können. Der Mechanismus dieser unerwünschten Wirkung ist unklar, nach den bisherigen Erfahrungen sind die Veränderungen rasch reversibel. Darüber hinaus wurden im Rahmen der klinischen Prüfung ähnliche unerwünschte Wirkungen beobachtet wie sie von anderen Azolen bereits bekannt sind: gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit und Erbrechen, Exantheme und Anstieg der Transaminasen. Im direkten Vergleich zu Amphotericin B war vor allem die signifikant bessere renale Verträglichkeit des Voriconazol von Bedeutung.

Da die Elimination von Voriconazol über hepatische Monooxygenasen verläuft, sind zahlreiche Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, die über den gleichen Weg metabolisiert werden, möglich. Die gleichzeitige Gabe von Sirolimus, Terfenadin, Pimozid, Mutterkornalkaloiden und einigen anderen Substanzen ist kontraindiziert, da Voriconazol deren Plasmaspiegel erhöhen kann. Andererseits können Rifampicin, Carbamazepin und ähnliche Arzneistoffe mit Induktionspotential zu einer Reduktion der Voriconazol-Spiegel führen. Auch diese Pharmaka sind kontraindiziert während einer Voriconazol-Behandlung. Ausführliche Tabellen über mögliche Interaktionen zwischen Azolen und anderen Medikamenten stehen im Internet, zum Beispiel unter [www.zct-berlin.de/interaktionen](http://www.zct-berlin.de/interaktionen), zur Verfügung.

## Neue Antimykotika

### „State-of-the-art“ der Diagnostik und Therapie bei invasiver Aspergillose, Candidose und Antibiotika-refraktärem Fieber

In den letzten 10 Jahren hat die Bedeutung invasiver Mykosen und deren Behandlung erheblich zugenommen. Eine Zunahme von Mykosen wird weltweit beobachtet, was teilweise daran liegen mag, daß die bakteriellen Infektionen besser beherrschbar geworden sind, aber auch die Gruppe der Patienten mit Immunsuppression (Tumorerkrankung, nach Organtransplantation oder aggressive intensivmedizinische



Behandlung) stetig zunimmt. Hier ragen zwei Infektionen deutlich heraus: die Candidosen und Aspergillosen. Candida Spezies gehören inzwischen zu den wichtigsten Sepsiserregern im Krankenhaus und die invasiven Aspergillosen vor allem der Lungen gehören zu den nosokomialen Infektionen mit der höchsten Letalität bei neutropenischen Patienten. Die Bedeutung dieser Infektionen spiegelt sich auch darin wieder, die bislang unbefriedigende Diagnostik zu verbessern. Das Überleben der Patienten hängt ganz entscheidend von einer frühzeitigen Erkennung der Mykose, Erstellung einer spezifischen Diagnose (Erreger) und schnellen (u.U. prä-emptiven) Einleitung einer wirksamen antimykotischen Therapie ab. Als wesentlicher diagnostischer Aspekt hat die radiologi-

sche Untersuchung mit der Computertomographie der Lungen mit hochauflösender Technik (HR-CT) einen wichtigen Stellenwert gewonnen, nachdem gezeigt werden konnte, daß in der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme die frühen Stadien einer invasiven Aspergillose nicht zu erkennen sind, während es in der CT-Aufnahme ein charakteristisches Bild gibt („Halo-Zeichen“). Darüberhinaus ist vor mit der Verbesserung der serologischen Testsysteme für Aspergillosen, leider noch weniger für Candidosen, ein Fortschritt bei indirekten Erregerdiagnostik gelungen. Schließlich werden intensiv diagnostische Ansätze mit molekularbiologischen Methoden verfolgt, welche die bisher angewandten mykologisch-kulturellen und histo-pathologischen Untersuchungsmethoden ergänzen oder vielleicht ablösen werden. Letztlich entscheidend für das Überleben des Patienten ist der Einsatz der bestmöglichen antimykotischen Therapie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Infektion. Im Idealfall sollte dieses Antimykotikum ein möglichst breites Wirkungsspektrum besitzen verbunden mit geringer Nebenwirkungsrate, großer therapeutischer Breite, kalkulierbarer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und unkomplizierten Einsatzmöglichkeiten bei Organdysfunktion wie Nieren- und Leberinsuffizienz. Das bisherige Standardantimykotikum Amphotericin B-Desoxycholat ist diesem Ziel nicht sehr nahe gekommen, sondern zeichnet sich insbesondere bei Patienten mit Neutropenie durch eine unzureichende Wirksamkeit und hohe Toxizität aus. Verbesserungen konnten hier durch die Einführung des liposomal verkapselten Amphotericin B erreicht und vor allem durch die neuen Substanzen Caspofungin und Voriconazol, die nach langen Jahren des Entwicklungsstillstand neu in den Markt eingeführt wurden.

Mit Voriconazol (Vfend®) steht ein Antimykotikum aus der Gruppe der Triazole mit sehr breitem Wirkungsspektrum zur Verfügung. Voriconazol ist ein Antimykotikum aus der Reihe der Triazole mit breiter Wirksamkeit gegen eine Vielzahl von humanpathogenen Pilzen, einschließlich Candida-Arten, Aspergillus-Arten sowie *Cryptococcus neoformans* nachgewiesen werden. Ferner besteht eine fungizide Wirksamkeit gegenüber Phäohyphomyzeten. Auch gegen Erreger endemischer Mykosen wie *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis* und *Histoplasma capsulatum*, sowie *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp., *Penicillium*

spp., *Pseudallescheria boydii* ist eine Wirksamkeit nachgewiesen worden. Am besten ist die Wirksamkeit bei invasiven Aspergillosen untersucht. In einer offenen nicht-randomisierten Studie lag die Gesamtansprechrate bei 48% (CR+PR) wobei die Primärtherapie in 59% und die „Salvage“-Therapie in 38% erfolgreich war. Bedeutsam sind die Daten einer prospektiv randomisierten Studie (Amphotericin B-Desoxycholat versus Voriconazol) bei 391 Patienten mit bewiesener (N=277) oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose. Hier konnte ein signifikanter Vorteil für Voriconazol gegenüber Amphotericin B nach 12 Wochen Behandlung (52,8% vs. 31,6%) als auch für das Gesamtüberleben gezeigt werden.

Die drei Falldarstellungen, die im Verlauf der Veranstaltung vorgestellt werden, sollen gängige Szenarien von Erkrankungen durch invasive Mykosen bei Patienten mit unterschiedlicher Art der Abwehrschwäche darstellen. Die Grunderkrankungen der Patienten (akute Leukämie, Knochenmarktransplantation, chirurgische Intensivstation) unterscheiden sich und die Wege zur Diagnose und der Therapie werden individuell entschieden. Diskutiert werden in und nach den einzelnen Kasuistiken das derzeitige „State-of-the-art“ der Diagnostik und Therapie, was durchaus von der täglichen Praxis am Krankenbett abweichen kann. An drei Beispielen von „echten“ Patienten mit invasiver Aspergillose, Candidose und Antibiotika-refraktärem Fieber soll die Zuhörer in interaktiven Frage / Antwort-Sitzungen zu ihrer Vorgehensweise in den dargestellten Fällen befragt werden und über das „Schicksal“ der Patienten entscheiden können.

---

## Nutzen von Voriconazol bei invasiven Candidosen und seltenen Erregern

### P. Kujath

In den letzten Jahren konnten vielfache Risikofaktoren für das Auftreten invasiver Pilzinfektionen identifiziert werden. Zum Teil ließ sich eine mathematische Signifikanz errechnen. Auf den Intensivstationen

zeigte sich im Verlauf des letzten Dezenniums eine kontinuierliche Zunahme der wesentlichen Risikofaktoren (antibiotische Therapie, Tumorleiden, große chirurgische Eingriffe, Immunsuppression, Langzeitbeatmung, intavasale Katheter). Während 1992 der durchschnittliche Apache-Score der Patienten auf der eigenen chirurgischen Intensivstationen noch 15,1 betrug, so lag er im Jahr 2001 bei 20,6 Punkten. Diese zunehmende Risikokonstellation für die Patienten erklärt die kontinuierliche Zunahme invasiver Mykosen auf den Intensivstationen. Klinisch relevant sind neben den Candidämien die Candidosen, die mit dem Magen-Darm-Trakt assoziiert sind, insbesondere nach Perforationen am Magen-Darm-Trakt mit Ausbildung einer Candidaperitonitis. Von zunehmender Bedeutung sind invasive Pilzinfektionen besonders bei langzeitbeatmeten Patienten, bei denen auch invasive Aspergillosen und tracheale Candidosen von wesentlicher Bedeutung sind. Ferner zeigt sich, daß bei Langzeitverläufen der schweren nekrotisierenden Pankreatitis in über 50% der Patienten Pilzinfektionen auftreten. Auch für die Bereiche der Gynäkologie, der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Ophthalmologie und der Urologie wird eine Zunahme von Pilzinfektionen berichtet.

Von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist die hohe Inzidenz und die damit einhergehende Letalität invasiver Pilzinfektionen nach Organtransplantationen. Dabei zeigt sich, daß nach Nieren-, Pankreas- und Dünndarmtransplantationen vermehrt mit invasiven Candidosen zu rechnen ist, hingegen treten nach Herztransplantationen und Lungentransplantationen vermehrt Aspergillus-Infektionen auf. Bei der Lebertransplantation ist sowohl mit dem Auftreten von *Candida* spp. als auch *Aspergillus* spp. zu rechnen.

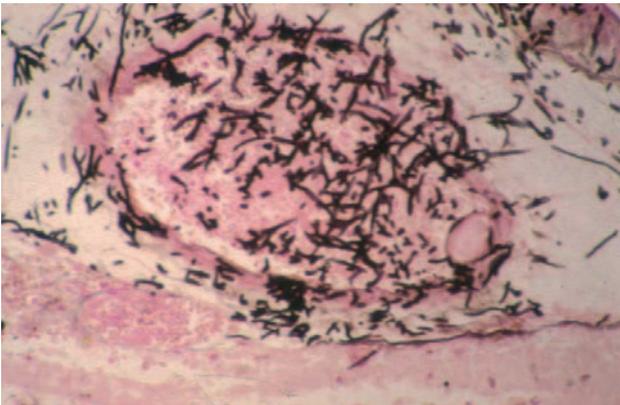
In den letzten Jahren hat sich eine Veränderung des Infektionsmilieus in bezug auf die Verteilung differenter Pilzspezies ergeben. Während in den Siebziger- und Achtzigerjahren etwa 80% der Pilzinfektionen durch *Candida albicans* verursacht wurden, so beträgt der Anteil jetzt nur noch um 60%. Diese Entwicklung geht weltweit nahezu konform und es werden vermehrt Stämme von *Candida glabrata*, *Candida krusei* und *Candida tropicalis* nachgewiesen. Weiterhin wird eine Zunahme von Aspergillusinfektionen beobachtet.

Die Indikation zum Einsatz eines Antimykotikums ist abhängig davon, inwieweit ein invasives Wachstum der Pilze vorliegt. Am einfachsten und sichersten kann die Pilzinfektion durch den histologischen Nachweis bewiesen werden. Bei gesicherter invasiver Mykose besteht immer eine Indikation zur antimykotischen Behandlung. Bei Patienten, bei denen in der mikrobiologischen Kultur Pilze nachgewiesen werden können, ist es oft schwierig zu entscheiden, ob eine invasive Pilzinfektion, oder lediglich eine oberflächliche Kontamination vorliegt. Man orientiert sich deshalb an den Risikofaktoren des Patienten. Ist der Patient derartig immunkomprimiert, daß sein Immunsystem die Pilzinfektion nicht beherrschen wird, so ist auch bei oberflächlicher Mykose eine antimykotische Behandlung indiziert. Dies gilt insbesondere für Patienten nach Organtransplantationen; hier gilt es, frühzeitig jegliche Pilzinfektion und die Entwicklung einer tiefen Mykose zu verhindern. Derzeit besteht weitgehend Übereinkunft, daß bei Nachweis von Pilzen in sterilen Kompartimenten und dem Nachweis von mehr als zwei Risikofaktoren die Indikation zur Behandlung besteht. Bei Nachweis einer Candidämie besteht die absolute Indikation zur antimykotischen Therapie außer Frage.

In den letzten Jahren wurden die neue Antimykotika mit verbessertem Wirkspektrum entwickelt. Unlängst wurde Voriconazol ein Azol-Präparat zugelassen. Für dieses Präparat konnte eine Überlegenheit gegenüber Amphotericin B nachgewiesen werden. Von 144 Patienten mit invasiver Aspergillose, die mit Voriconazol behandelt wurden, konnte nach 12-wöchiger Behandlung bei 52,8% ein Behandlungserfolg registriert werden. Hingegen kam es bei Patienten, die mit Amphotericin B behandelt wurden, nur in 31,6% zu einem klinischen Ansprechen ( $p = 0,02$ , Herbrecht R. et al. *New Engl. J Med.* 347, 408). Insbesondere zeigte sich bei diesen Patienten eine gute Verträglichkeit des Präparates.

**Neue  
 Antimykotika**

Auch bei Patienten mit nachgewiesener Mykose durch Non albicans-Stämme besteht die Indikation zum Einsatz von Voriconazol. Von großem Vorteil für Voriconazol ist, daß es die Bluthirnschranke gut penetriert und somit auch eine cerebrale und meningiale Pilzinfektion therapiert werden kann. Diese cerebralen Pilzinfektionen führen meist zum Tode des Patienten (Abb. 1). Bei schweren Pilzinfektionen ist eine antimykotische Langzeitbehandlung erforderlich, bei denen Voriconazol auch oral eingesetzt werden kann.



**Abb. 1**  
Histologisches Sektionspräparat einer Aspergillusinfektion, die beim Patienten zum Tode führte.

## Aktueller Stellenwert von Voriconazol aus klinischer Sicht

Wolfgang Graninger

Invasive Pilzinfektionen stellen immer häufigere Ursachen für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem dar. Die Ursachen dafür sind der steigende Gebrauch von intravaskulären Kathetern, der häufige Einsatz von Breitspektruman-tibiotika, die Implementierung einer aggressiven che-motherapeutischen Behandlung von Tumorpatienten, die steigende Zahl an Knochenmarks- und Organ-transplantationen, sowie das Aufkommen von HIV/AIDS. Die häufigsten Erreger von invasiven Pilz-infektionen sind *Candida* und *Aspergillus* spp., aber auch andere Erreger, wie *Fusarium* und *Scedosporium*

spp. gewinnen zunehmend an Bedeutung. Die Behand-lung dieser lebensbedrohenden systemischen Pilzinf-ektionen wird erschwert durch die Tatsache, dass zur Diagnose meist eine invasive Vorgangsweise gewählt werden muss. Eine Thrombozytopenie schließt eine diagnostische Biopsie aus; aber selbst wenn Gewebe-proben gewonnen werden können, ist es immer noch sehr schwierig, eine Aussage über die Identität des Pil-zes zu treffen.

In den letzten Jahren wurden Fortschritte in der The-rapie von systemischen Mykosen gemacht, aber bis jetzt hat es kein Breitbandantimykotikum gegeben, das ein optimales pharmakokinetisches- bzw. Sicherheits-Profil aufweist. Die am Markt befindlichen Antimykot-ika sind meist mit hohen Kosten verbunden, und auch die Resistenzproblematik nimmt zu. Voriconazol ist ein neues Breitbandantimykotikum aus der Klasse der Triazole, das wirksam gegen *Candida*, *Aspergillus* und andere seltenere Schimmelpilze wie *Fusarium* und *Scedosporium* spp. ist. In einer großen Aspergillose-Studie konnte gezeigt werden, dass Voriconazol dem bisherigen Goldstandard in der Therapie von invasiven Aspergillose, Amphotericin B, überlegen ist in Bezug auf Ansprechrate (53 vs.32%), Überlebensrate (71 vs. 58%) und Nebenwirkungen<sup>(1)</sup>. Voriconazol unterscheidet sich vom bisher bei schweren invasiven Pilzinfek-tionen so wichtigem Amphotericin B durch seine bes-sere Ansprech- und Überlebensrate und bessere Ver-träglichkeit. Voriconazol ist auch für Kinder zugelassen. Außerdem hat Voriconazol den großen Vorteil, dass es parenteral und oral verabreicht werden kann. Dadurch kann nach einer initialen parenteralen auf eine orale Applikation gewechselt werden, und somit kann der Patient früher aus der stationären Behandlung entlassen werden. Vorikonazol gilt als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel. Die häu-figsten Nebenwirkungen sind Sehstörungen, die pas-sager und reversibel sind, selten Fieber, Hautausschlag, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen, peri-phere Ödeme und Bauchschmerzen. Voriconazol wird durch die hepatischen Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert. Bei Dosis-Empfehlungen müssen diese Wechselwirkungen berücksichtigt werden.

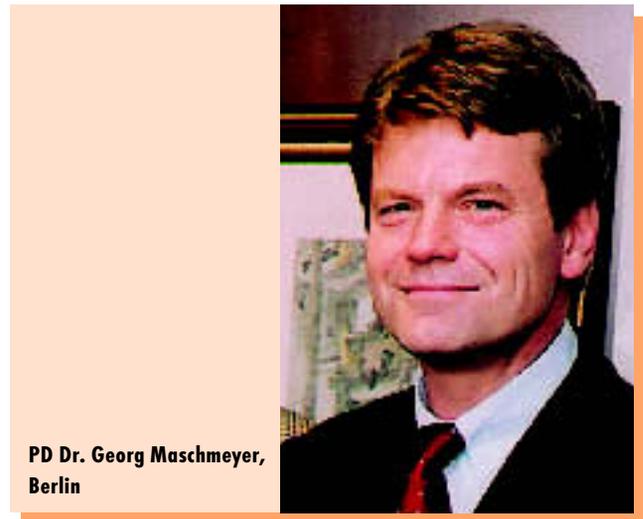
(1) R. Herbrecht et al., *N Engl J Med* 2002, 347 (6):408-15

## Voriconazol in der empirischen Therapie: Sind alle Fragen beantwortet?

**Georg Maschmeyer**

Immunsupprimierte Patienten mit einer infektionsbedingten Komplikation benötigen eine prompte, breit wirksame antimikrobielle Therapie. Insbesondere die körperliche Untersuchung und die bildgebende Diagnostik keinen wegweisenden Befund erbringen, erfolgt die Auswahl dieser antimikrobiellen Medikamente empirisch, d. h. auf Grundlage epidemiologischer Daten aus Infektionsepisoden mit Erregernachweis sowie eigener klinischer Erfahrungen und den aus klinischen Studien bekannten Ansprechraten. Lässt die Diagnostik jedoch einen Infektionsfokus erkennen, beispielsweise Lungeninfiltrate, Entzündungszeichen am Venenkatheter oder abdominelle bzw. perianale Infektionszeichen, kann die antimikrobielle Therapie auf die hier jeweils typischen Infektionserreger fokussiert werden. Insbesondere die Erfassung pulmonaler Infiltrate ist hierbei von herausragender Bedeutung. Neben charakteristischen Infiltratmustern, die auf Erreger wie Pneumokokken, *Pneumocystis carinii* oder Zytomegalievirus hinweisen, lassen sich in der Computertomographie der Lungen häufig Infiltrate nachweisen, die (weitaus früher als in der konventionellen Thoraxröntgenaufnahme) eine invasive Pilzinfektion signalisieren. In diesen Fällen ist der möglichst frühzeitige Einsatz eines gegen *Aspergillus* spp. wirksamen Antimykotikums angezeigt. Hiermit wird die rein empirisch gestaltete Behandlung zu einer präemptiven (kalkulierten) antimikrobiellen Therapie.

Bei langfristig neutropenischen Patienten mit Fieber ohne Erreger- oder Fokusnachweis, die nicht auf eine breit wirksame Antibiotikatherapie ansprechen, hat sich die empirische Zugabe eines Antimykotikums als wirksamer im Vergleich zu einer Modifikation allein der antibakteriellen Therapie erwiesen. Auch durch zwei doppelblind-randomisierte Studien, die in dieser Konstellation keinen Vorteil der Eskalation der antibakteriellen Therapie in Form der Zugabe eines Glykopeptids im Vergleich zu Placebo gezeigt haben, ist der Nutzen einer frühen, empirischen antimykotischen Therapie noch einmal unterstrichen worden. Diese Datenlage signalisiert, dass bei diesen Hochrisi-



**PD Dr. Georg Maschmeyer,  
 Berlin**

kopatienten, die nicht auf Breitspektrum-Antibiotika ansprechen, zu einem erheblichen Prozentsatz okkulte Pilzinfektionen vorliegen.

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage lassen sich die publizierten Ergebnisse klinischer Studien zur Effektivität verschiedener Antimykotika zur empirischen Therapie febriler immunsupprimierter Patienten kritisch bewerten. Ein Teil dieser Studien hat sowohl Patienten mit tatsächlich unerklärtem Fieber als auch Patienten mit Nachweis eines Infektionsfokus eingeschlossen, somit auch Patienten mit Lungeninfiltraten. Bei diesen Patienten kann nicht von rein empirischer Therapie bei unerklärtem Fieber gesprochen werden. Als entscheidender Parameter zur Beurteilung des Ansprechens wurde unter anderem das Auftreten einer gesicherten Pilzinfektion unter der „empirischen“ antimykotischen Therapie verwendet. In der von Walsh et al publizierten Studie zum Vergleich von Voriconazol und liposomalem Amphotericin zur empirischen Therapie wurden auch solche „Durchbruchmykosen“ als Versagen der gewertet, die bereits am Tag 2 nach Beginn der antimykotischen Therapie gesichert wurden. Es liegt auf der Hand, dass diese Patienten zum Zeitpunkt des Beginns der antimykotischen Therapie bereits eine Pilzinfektion hatten, beispielsweise im Kontext mit pulmonalen Infiltraten, und nicht etwa ein unerklärtes Fieber.

Unter der Prämisse, dass eine empirische antimykotische Therapie bei anhaltend febrilen neutropenischen Patienten eingesetzt wird, weil man das Vorliegen einer

okkulten Pilzinfektion vermutet, erscheint es wenig plausibel, ein komplettes und dauerhaftes Ansprechen im Sinne der anhaltenden Entfieberung, des Rückgangs aller Infektionszeichen und des Ausbleibens eines Pilznachweises noch vor dem Wiederanstieg der neutrophilen Granulozyten als notwendiges Kriterium für eine erfolgreiche antimykotische Therapie zu verwenden. Aus klinischer Sicht ist die Entfieberung und die Verhinderung der Manifestation einer invasiven Pilzinfektion bis zur Erholung der Granulozyten bereits als Beleg einer erfolgreichen antimykotischen Therapie zu werten, da die Überwindung einer invasiven Pilzinfektion ohne eine ausreichende Zahl neutrophiler Granulozyten realistischerweise nicht zu fordern ist.

Eine notwendige Voraussetzung, den Effekt einer empirischen antimikrobiellen Zweitlinientherapie zu beurteilen, ist eine vergleichbare Initialtherapie. Es liegt auf der Hand, dass Patienten mit einer suboptimalen, mit zahlreichen Lücken im antibakteriellen Wirkspektrum behafteten Initialtherapie eine wesentlich grössere Wahrscheinlichkeit mitbringen, auf eine antimykotische Therapie nicht anzusprechen, als Patienten, die auf eine optimale antibiotische Initialtherapie nicht angesprochen haben. In den publizierten Studien zur Effektivität von Voriconazol, liposomalem oder konventionellem Amphotericin B oder Itraconazol ist diese antibiotische Initialtherapie jedoch nicht standardisiert gewesen. Darüber hinaus war auch die

Modifikation dieser antibiotischen Therapie gleichzeitig mit dem Einsatz des Antimykotikums freigestellt. Daraus ergibt sich zwingend, dass die Ergebnisse der verschiedenen Studien zur empirischen antimykotischen Therapie nur jeweils in Form des Vergleiches der geprüften Antimykotika innerhalb dieser Studien gewertet werden dürfen. Ein Vergleich der Ansprechraten auf Antimykotika in den zahlreichen unterschiedlichen Studien miteinander ist jedoch nicht sinnvoll.

Schliesslich muss darauf hingewiesen werden, dass das Risiko einer invasiven Pilzinfektion bei febrilen immunsupprimierten Patienten, die nicht auf eine antibiotische Initialtherapie ansprechen, stark von der Grunderkrankung und der Art der antineoplastischen Therapie abhängt. Patienten mit akuten Leukämien in der Primär- oder Rezidivtherapie sowie Empfänger allogener Knochenmark- oder Stammzelltransplantate sind hier weit höher gefährdet als Patienten mit soliden Tumoren, multiplen Myelomen oder Lymphomen. Es erscheint deshalb sinnvoll, den Effekt einer frühzeitigen, empirischen antimykotischen Therapie auf diese Hochrisikopatienten zu fokussieren. Angesichts der hohen Inzidenzraten invasiver Mykosen bei diesen Patienten wäre sogar die Frage des Einsatzes eines solchen Antimykotikums bereits in der antimikrobiellen Initialtherapie als Gegenstand prospektiver klinischer Studien hochinteressant.

# VORICONAZOL

## Stachybotrys chartarum

**Marianne Kretschmar**

*Stachybotrys chartarum* ist auch unter dem Synonym *Stachybotrys artra* bekannt. Zu Gattung *Stachybotrys* gehören mindestens zehn Spezies, wobei *Stachybotrys chartarum* am häufigsten nachgewiesen wird. Eine Teleomorphe ist bislang nicht bekannt.

### Vorkommen

*Stachybotrys* ist ein weltweit verbreiteter Saprophyt. Sein natürliches Substrat ist abgestorbenes Pflanzmaterial, z. B. Stroh. Der Pilz wächst auf Substraten mit hohem Zellulose- und niedrigem Stickstoffgehalt, worin eine Wasseraktivität > 98% erreichbar ist. Typische Siedlungsmaterialien sind demnach feuchtes Papier, Kartonagen, Holzfaserplatten, Gipskarton, Leinwand (Gemälde), Jute und Baumwolle. Da die wesentliche Voraussetzung für das Wachstum von *Stachybotrys chartarum* die hohe Wasserverfügbarkeit im entsprechenden Substrat ist, gilt der Nachweis dieses Pilzes in Räumen als Indikator für Feuchteschäden von Gebäuden.

### Pathogene Potenz

*Stachybotrys chartarum* verursacht keine invasiven Pilzinfektionen beim Menschen. Der Pilz kann jedoch Stoffe mit gesundheitsschädigender Potenz produzieren, mit denen der Mensch auf verschiedene Weise in Kontakt kommen kann: Mykotoxine und flüchtige Pilzmetaboliten, die so genannten „microbial volatile organic compounds“ (MVOC). Gao & Martin (2000) haben von *Stachybotrys*-Isolaten aus wassergeschädigten Wohnräumen abhängig von den verwendeten Kulturbedingungen diverse MVOCs z.B. Methyl-Butanole nachweisen können. Allerdings schätzen die Autoren den Anteil der von *Stachybotrys* produzierten MVOCs in der Raumluft verglichen mit dem anderer Produzenten wie Aspergillen und Penicillinen eher als gering ein. Zudem ist ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Konzentrationen definierter MVOCs in der Raumluft und konkreten Krankheitserscheinungen nur schwer herstellbar.

Die zweite genannte Stoffgruppe, die von *Stachybotrys chartarum* produzierten Mykotoxine, hat vermutlich ein höheres gesundheitsschädigendes Potenzial. Typische von *Stachybotrys*-Kulturen produzierte Mykotoxine sind Vertreter der Gruppe der Trichothecene, die

Satratoxine (Lee et al. 1999), ausserdem Atranone (Kinkley et al. 2000) und Spirolactone (Johanning et al. 1996). Die Trichothecene sind potente Proteinsyntheseinhibitoren. Sie können Mukosazellen schädigen und haben eine immunsuppressive Wirkung. Lee et al. (1999) konnten an murinen T-Lymphozyten eine Dysregulation der Zytokinproduktion, speziell von IL-2 abhängig von der Satratoxin-Konzentration nachweisen. Die *Stachybotrys*-Toxine können nicht nur durch Hautkontakt oder mit dem Nahrungsmittel aufgenommen werden, sondern auch über die Atemwege, indem toxische *Stachybotrys*-Konidien eingeatmet werden. Dadurch birgt allein der Aufenthalt in wassergeschädigten Räumen mit *Stachybotry*-Befall ein Risiko für die Gesundheit. Die Toxinwirkung auf die Schleimhaut der Atemwege zeigten Rao et al. (2000) experimentell, indem sie durch intratracheale Applikation von *Stachybotrys*-Konidien, bei Ratten eine direkte Zytotoxizität auf die Mykosa sowie Entzündungsreaktion mit Hämorrhagien indizieren konnten. Ein erster Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Krankheitserscheinungen beim Menschen und bei Pferden und *Stachybotrys chartarum* wurde bereits 1945 von Drobotko beschrieben, er nannte die Krankheit *Stachybotrytoxikosis*. Heute wird der Nachweis von *Stachybotrys chartarum* in der Krankheit *Stachybotrys chartarum* in der Wohn- und Arbeitsumgebung des Menschen als ein wichtiger Auslöser des so genannten Sick-building-Syndroms diskutiert. Dieses Syndrom findet sich bei Menschen, die sich über einen längeren Zeitraum in Räumen mit Feuchteschäden aufgehalten haben und umfasst Symptome wie diverse Hauterscheinungen, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Übelkeit, Konzentrationsschäche, Müdigkeit, aber auch Justenreiz, Nasen- und sogar Lungenbluten (Mahmoudi & Gershwin 2000).

### Nachweismöglichkeiten und Bedeutung des Nachweises

In der Raumluft lassen sich Konidien von *Stachybotrys chartarum* nur sporadisch nachweisen. Die Konidien sind wie auch bei *Acremonium* und *Trichoderma* in einer Schleimmasse fixiert und gelangen nur dann in die Luft, wenn die Schleimmasse austrocknet. Sie sind meist an Vehikel wie Insekten, Wassertropfen oder Tierhaar gebunden. Eine Qualifizierung der Konidien in der Raumluft ist deshalb wenig aussagekräftig, denn

selbst bei sichtbarem Pilzwachstum an der Wand müssen Konidien in der Luft nicht unbedingt nachweisbar sein. Vielmehr sollte bei Nachweis von einzelnen wenigen Konidien oder bei Verdacht auf *Stachybotrys*-Befall unbedingt nach der Quelle im Raum geforscht werden, denn der Nachweis von *Stachybotrys chartarum* in Wohn- und Arbeitsräumen sollte aufgrund des gesundheitsgefährdenden Potenzial des toxinbildenden Pilzes immer Anlass zu Sanierung der Quelle sein. Da eine hohe Wasserverfügbarkeit im Substrat für das Pilzwachstum essentiell ist, muss für eine nachhaltige Sanierung der betroffene Gebäudeteil trockengelegt werden.

Der Nachweis von *Stachybotrys chartarum* kann auf verschiedene Weise erfolgen:

- Beim klassischen **Abklatschpräparat** mit nachfolgender Bebrütung werden *Stachybotrys*-Kolonien oftmals durch schneller wachsende andere Schimmelpilzarten überwuchert.
- Das Direktpräparat (z.B. mit Tesafilm) von der befallenen Region ist deshalb hilfreich, weil die recht charakteristischen Konidien und manchmal sogar auch die konidiogenen Zellen von *Stachybotrys* darin bereits mikroskopisch sichtbar sind und dadurch schnell eine Verdachtsdiagnose möglich ist. (Abbildung A).



- Die Entnahme einer Materialprobe aus dem befallenen Bereich (z. B. Mauerwerk, abgekratzte Oberfläche von Gipskartonplatten oder Tapete) ist sinnvoll. Dieses Material sollte in Kochsalzlösung homogenisiert und in verschiedenen Verdünnungen auf Agar ausplattiert werden. Die Inkubationstemperatur ist zwischen 30 °C und 35 °C günstig. Damit erreicht man einen Wachstumsvorteil für *Stachybotrys* und die Möglichkeit der Quantifizierung von Einzelkolonien sowie der mikroskopischen Differenzierung und Identifizierung des Schimmelpilzes.

### **Kultur und mikroskopisches Präparat**

Auf Malzextrakt-Agar wächst *Stachybotrys chartarum* bei einer Temperatur von 25 °C innerhalb einer Woche zu einer Kolonie mit einem Durchmesser von ca. 3 cm heran.

Maximal tolerierte Anzuchttemperatur ist 40 °C. Die Farbe der Kolonie ist Anfangs hell, schnell entwickelt sich ein grün-schwarzes Pigment, welches nicht in den Agar diffundiert. Die Kolonierückseite bleibt farblos. (Abbildung B).



**Abbildung B oben:**  
**Kultur auf Malzextraktagar, 14 Tage alt**

**Abbildung A links:**  
**Mikroskopisches Direktpräparat von der Wand mit Tesafilm, Lactophenolblau**

Das Konidiofor ist von variabler Länge (bis ca. 1000 µm), dunkel pigmentiert und terminal rauwandig. Es trägt ein Bündel von bis zu 10 Phialiden. Die Konidien sind jung farblos und glattwandig, später werden sie dunkelgrün-grau pigmentiert und bekommen eine leicht raue Oberfläche. (Abbildung C).



**Abbildung C:**  
**Mikroskopisches Präparat von 7 Tage alter Kultur,**  
**Lactophenolblau**

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist *Stachybotrys chartarum* von *Memnoniella chinata*, einem anderen Schimmelpilz, der ähnliche Substrate nutzt, aber eher in feucht-warmen Klimazonen vorkommt und wahrscheinlich weniger potente Mykotoxine produziert.

### Zusammenfassung

*Stachybotrys chartarum* ist ein weltweit verbreiteter Schimmelpilz, der auf feuchten zellulosehaltigen Materialien wächst. Ein Nachweis des Pilzes in Räumen ist immer ein Indikator für einen Feuchteschaden des Gebäudes. Aufgrund seiner Potenz, MVOC und Mykotoxine, vor allem Trichothecene zu produzieren,

ist ein gesundheitsgefährdendes Potenzial vorhanden, welches die Sanierung der Quelle, d.h. des wasserschädigten Gebäudeteiles rechtfertigt.

### Korrespondenzadresse:

*Klinikum Mannheim gGmbH*  
 PD Dr. med. Marianne Kretschmar  
 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene  
 Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
 68167 Mannheim

### Literatur

Gao P, Martin J, Volatile metabolites produced by three strains of *Stachybotrys chartarum* cultivated on rice and gypsum board. *Appl Occup Environ Hyg* 2003;17(6):430-436.

Hinkley SF, Mazzola EP, Fettinger JC, Lam YF, Jarvis BB. Atranes A-G, from the toxigenic mold *Stachybotrys chartarum*. *Phytochemistry* 2000;55(6):663-673.

Johanning E, Biagini R, Hull D, Morey P, Jarvis B, Landsbergis P. Health and immunology study following exposure to toxigenic fungi (*Stachybotrys chartarum*) in water-damaged office environment. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68(4) 207-218.

Lee MG, Li S, Jarvis BB, Pestka JJ. Effects of satratoxins and other macrocyclic trichothecenes on IL-2 production and viability of EL-4 thymoma cells. *J Toxicol Environ Health A* 1999;57(7):459-474

Mahmoudi M, Gershwin ME. Sick building syndrome. III. *Stachybotrys chartarum*. *J Asthma* 2000;37(2): 191-198.

Rao CY, Burge HA, Brain JD. The time course of response to intratracheally instilled toxic *Stachybotrys chartarum* spores in rats. *Mycopathologia* 2000;149(1):27-34.

#### Quellennachweis:

Centers for Disease Control:

<http://www.cdc.gov/nceh/airpollution/mold/stachy.htm>

Leitfaden des Arbeitskreises „Qualitätssicherung Schimmelpilz in Innenräumen“ am Landesuntersuchungsamt Baden-Württemberg, 70174 Stuttgart.

The American Industrial Hygiene Association:

<http://www.aiha.org/governmentaffairs-pr/html/mold-glossary.htm>

#### Abbildungen A-C:

Dietz, W. Meister, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene. Universitätsklinikum, 68163 Mannheim.

## Dermatologische Infektiologie – ein Thema mit vielen Facetten

*Am 4. und 5. Juli 2003 fand in Bochum die von der Dermatologischen Klinik der Ruhr-Universität organisierte Tagung „Dermatologische Infektiologie“ statt. Wir fragten Tagungsleiter Professor Dr. med. N.H. Brockmeyer nach den Inhalten und Beweggründen dieser Tagung, die mit rund 140 Teilnehmern in Vorträgen und Seminaren sehr gut besucht war*

*Am 4./5. Juli 2003 in Bochum fand nun schon zum dritten Mal „Dermatologische Infektiologie“ statt. Die Tagung hat sich erfolgreich etabliert und erfreut sich wachsender Teilnehmerzahlen. Gab es einen besonderen Anlaß oder eine Idee für dieses interdisziplinäre Forum?*

### Prof. Brockmeyer:

Der Anlass, die Tagung in einem interdisziplinären Forum abzuhalten, war die beobachtete, deutliche Zunahme von sexuell übertragbaren Erkrankungen, wie Syphilis, Chlamydieninfektionen und Gonorrhoe. Hinzu kommen auch die vielfältigen Probleme bei der Therapie von Pilzkrankungen sowie deren Komplikationen z.B. rezidivierende Erysipele und die wieder ins Bewusstsein gekommene Gefahr von bio-terroristischen Attacken, mit Anthrax- und Pockenerregern. Die Idee war, die Erörterung dieser Erkrankungen interdisziplinär in einem Symposium zu vereinen, da sie aufgrund ihrer Klinik und der verschiedenen Ausprägungen in unterschiedlichen Lebensaltern eine Zusammenarbeit aller Fachdisziplinen erfordern. Hierdurch resultiert für alle ein größerer, wenn nicht exponentieller Wissenszuwachs.

*Sind es Themen des „akuten Fortbildungsbedarfs“, die auf dem Programm stehen?*

### Prof. Brockmeyer:

Die Themen sind immer praxisorientiert, d.h. es geht um die Umsetzung von Diagnostik und Therapie in die Praxis. Die Kunst ist es aber, neue innovative Verfah-

ren und Therapien so zu bearbeiten, dass sie auch direkt in die Praxis übernommen werden können. Es handelt sich also durchaus um eine Tagung, die auch praxisorientierten und wissenschaftlichen Ansprüchen genügt.

*Infektionskrankheiten, von denen man glaubte sie seien besiegt, nehmen wieder zu. Welche sind dies in Ihrem Bereich?*

### Prof. Brockmeyer:

Insbesondere die geschlechtlich übertragenen Erkrankungen, wie Syphilis und Condylomata acuminata nehmen deutlich zu. Letztere werden durch Humane-Papillom-Viren verursacht, die sowohl bei Frauen als auch bei Männern das Risiko erhöhen, an Genital- oder Analkarzinomen zu erkranken. Insbesondere nehmen Infektionserkrankungen deutlich zu, die im Urlaub erworben werden. Hierbei müssen wir noch nicht einmal an HIV-Infektion oder Malaria denken. Auch harmlosere, aber häufig die Lebensqualität beeinträchtigende und die therapeutischen Möglichkeiten einschränkende Erkrankungen nehmen zu, z.B. hervorgerufen durch Fliegenlarven oder Nematoden.

*Es wurden auch Seminare zur Diagnostik von Mykosen und sexuell übertragbaren Krankheiten angeboten. An wen richten sich diese Veranstaltungen?*

### Prof. Brockmeyer:

Die von uns angebotenen Seminare richten sich an alle Ärzte, die in ihren Praxen eine direkte Diagnostik betreiben möchten, um schneller als durch Kultur oder serologische Verfahren die Diagnose zu eruieren.

*Das Thema Mykosen wird unterschiedlich bewertet: Die einen sagen – sie kommen kaum vor, die andern sagen – Mykosen (Dermatomykosen wie auch systemische Mykosen) nehmen stark zu. Wie ist die Situation wirklich?*

### Prof. Brockmeyer:

Es gibt wenige epidemiologische Daten zur Verbreitung von Pilzkrankungen. Unsere Erfahrung zeigt

aber, dass sowohl im Kindes- als auch im Jugendalter teils durch Modetrends Pilzinfektionen deutlich zunehmen. Des weiteren scheinen diese gerade bei älteren Menschen, insbesondere bei Menschen in Pflegeeinrichtungen zuzunehmen. Diese Pilzinfektionen führen zu ausgeprägten therapeutischen Problemen, die weitere Komplikationen nach sich ziehen und zusätzliche, teilweise teurere therapeutische Maßnahmen erfordern. Das Problem bei den Pilzkrankungen besteht darin, dass sie häufig nur als kosmetisches Problem angesehen und somit nicht wirklich ernsthaft therapeutisch angegangen werden. Wie bei allen infektiösen Erkrankungen ist es auch bei den Mykosen dringend notwendig, neben unseren diagnostischen und therapeutischen Fähigkeiten, die Einschätzung der Erkrankung in der individuellen aber auch sozio-ökonomischen Bedeutung zu stärken. So werden wir in der Lage sein, Schaden von unseren Patienten abzuhalten und vermeiden unnötige Kosten für das Gesundheitssystem. Wir hoffen, dass unsere Tagung hierzu einen Beitrag leisten konnte.

**Herzlichen Dank für das Gespräch!**



**Prof. Dr. med.  
N.H. Brockmeyer**

**Klinik für Dermatologie und Allergologie der  
Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital  
Gudrunstr. 56**

**44791 Bochum**

**Tel.: 0234 / 509-3471**

**Fax.: 0234 / 509-3472**

**Email: [n.brockmeyer@derma.de](mailto:n.brockmeyer@derma.de)**

**[www.derma.de/~Bochum/](http://www.derma.de/~Bochum/)**

**VFEND 50 mg, 200 mg Filmtabletten**

**VFEND 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**

**Wirkstoff: Voriconazol**

**Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil:** 1 Filmtablette enthält 50 mg/200 mg Voriconazol. 1 Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol. **Sonstige Bestandteile:** Filmtabletten: Tablettkern: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Croscarmellose-Natrium, Povidon, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin. Pulver: Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBECD), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: invasive Aspergillose; Fluconazol-resistente, schwere invasive Candida-Infektionen (einschl. C. krusei); schwere Pilzinfektionen durch *Scedosporium spp.* und *Fusarium spp.* In erster Linie für immunbeeinträchtigte Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Voriconazol oder einen der sonst. Bestandteile; gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Substraten wie Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergot-Alkaloide wie Ergotamin u. Dihydroergotamin, Rifampicin, Carbamazepin, Pheno-barbital und Sirolimus. Nicht anwenden bei Schwangerschaft oder nur bei zwingender Indikation, ggf. wirksame Verhütungsmaßnahmen; bei zwingender Indikation in der Stillzeit: abstillen. Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen beim Auftreten von vorübergehenden Sehstörungen. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Fieber, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, periphere Ödeme, Hautausschlag, Sehstörungen wie veränderte/verstärkte visuelle Wahrnehmung (Verschwommensehen, Farbensehen, Photophobie). Häufig: Schüttelfrost, Grippe-symptome, Asthenie, Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Reaktionen u. Entzündungen d. Injektionsstelle, Hypotonie, (Thrombo-)phlebitis, erhöhte Leberwerte (einschl. ASAT, ALAT, aP, GGT, LDH, Bilirubin), (cholestatische) Gelbsucht, Gastroenteritis, Hypoglykämie, Thrombozytopenie, Anämie (einschl. makrozyt./mikrozyt./normozyt./megaloblast./aplastischer Anämie), Leukopenie, Panzytopenie, Serumkreatinin-erhöhung, Benommensein, Halluzinationen, Verwirrtheit, Depressionen, Ängstlichkeit, Tremor, Unruhe, Parästhesie, Atemnotsyndrom, Lungenödem, Sinusitis, Purpura, Pruritus, Gesichtssödem, maculopapulöser Hautausschlag, Cheilitis, vermehrte Lichtempfindlichkeit d. Haut (bes. bei Langzeitbehandlung), Alopecie, exfoliative Dermatitis, akutes Nierenversagen, Hypokaliämie, Hämaturie. Gelegentlich: allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktion, Quincke-Ödem, Arzneimittelexanthem, Ekzem, Psoriasis, Stevens-Johnson-Syndrom, Urticaria, Peritonitis, Vorhoffarrhythmien, Bradykardie, Synkope, Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern, Lebervergrößerung, Lebersversagen, Hepatitis, Choleocystitis, Gallensteine, Pankreatitis, Verstopfung, Duodenitis, Dyspepsie, Gingivitis, Glossitis, Zungenödem, Nebennierenrindensuffizienz, Lymphadenopathie, Agranulozytose, Eosinophilie, Verbrauchskoagulopathie, Myelosuppression, Erhöhung d. Harnstoff-Stickstoffwerte, Albuminurie, Hypercholesterinämie, Arthritis, Ataxie, Hirnödem, Doppeltsehen, Hypoästhesie, Nystagmus, Schwindel, Blepharitis, optische Neuritis, Papillenödem, Skleritis, Geschmacksstörungen, Nephritis. Selten: supraventrikuläre Tachykardie, kompletter AV-Block, Überleitungsstörungen, Knotenarrhythmie, Hypertonus, pseudomembranöse Colitis, hepatisches Koma, Lymphangitis, Hyperthyreose, Hypothyreose, Guillain-Barre-Syndrom, okulogyre Krisen, extrapyramidal-motorisches Syndrom, diskoider Lupus erythematodes, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Netzhautblutungen, Hornhauttrübungen, N. opticus-Atrophie, Nierentubulusnekrose. In seltenen Fällen und in Zusammenhang mit schweren Grunderkrankungen: schwere Lebertoxizität, Gelbsucht, Hepatitis und Lebersversagen mit Todesfolge.

**Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig.

**Pharmazeutischer Unternehmer:** PFIZER Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER GmbH, 76139 Karlsruhe.

**Wirkungsweise:** Das breite antimyketische Wirkspektrum von VFEND beruht auf d. enzymatischen Hemmung der lebensnotwendigen Ergosterol-Biosynthese der Pilzelle. **Dosierung:** Anfangsdosis (1. Tag, jew. alle 12 Std.): Filmtabletten: 400 mg (> 40 kg KG); 200 mg (< 40 kg KG); i.v.: 6 mg/kg KG. Erhaltungsdosis (nach 24 Std.): Filmtabletten: 200 mg (> 40 kg KG); 100 mg (< 40 kg KG); i.v.: 4 mg/kg KG. **Wechselwirkungen:** Engmaschige Überwachung erfordern: Ciclosporin, Tacrolimus, orale Antikoagulantien wie Warfarin, Phenprocoumon u. Acenocoumarol, Sulfonylharnstoffe, Statine wie Lovastatin, Benzodiazepine wie Midazolam, Vinca-Alkaloide wie Vincristin u. Vinblastin, Prednisolon, Phenytoin, Rifabutin, Omeprazol, HIV-Protease-Hemmer wie Saquinavir, Amprenavir und Nelfinavir, nichtnukleoside Reverse-Transkriptase-Hemmer wie Efavirenz und Nevirapin. **Packungsgrößen und Preise:** VFEND 50 mg: 30 Filmtabletten (N1), € 658,69; 100 Filmtabletten (N3), € 1889,67; Klinikpackung, VFEND 200 mg: 30 Filmtabletten (N1), € 2232,45; 100 Filmtabletten (N3), € 6423,49; Klinikpackung, VFEND 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Packung mit 1 Durchstechflasche (N1), € 263,48; Klinikpackungen. Bitte beachten Sie außerdem die Fachinformation. **Stand:** März 2002

**Quellen:**

- (1) Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. et al.: N. Engl. J. Med. 2002; 347, 6, 408-415.
- (2) Walsh, T.J., Pappas, P., Winston, D.J et al.: N. Engl. J. Med. 2002; 346: 225-234
- (3) Denning, D.W., Ribaud, P., Milpied, N. et al.: Clin. Inf. Dis. 2002; 34: 563-571



**[www.pfizer.de](http://www.pfizer.de)**

## Forum Mykologie – Erfolgreiches Finale in Berlin

Es präsentierte sich 20 Mal inhaltsstark zu Mykosen, war erfolgreich im Konzept und KV-zertifiziert. Das „Forum Mykologie“ hatte sein Finale am 30. April 2003 in Berlin und begrüßte an diesem Abend auch die 1.000ste Teilnehmerin der gesamten Veranstaltungsreihe. „Pilzkrankungen von Kopf bis Fuß“ unter der wissenschaftlichen Leitung von Professor Dr. med. Hans-Jürgen Tietz fanden bundesweit große Resonanz und bestätigten den Informationsbedarf für dieses Thema.

## Zulassung für Sempera® i.v.

Seit April 2003 steht nun auch in Deutschland Itracozol als Sempera® 10 mg/ml Infusionslösung zur Verfügung. Die Zulassung bezieht sich auf die Behandlung von Systemmykosen (wenn die systemische antimykotische Standardtherapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist, was auf die zugrundeliegende Erkrankung, Unempfindlichkeit des Pathogens oder Arzneimitteltoxizität zurückzuführen sein kann) wie Aspergillose, Candidose, Kryptokokkose, einschl. Kryptokokken-Meningitis sowie die Behandlung der Histoplasmose.

Weitere Informationen:

Ortho Biotech

Ursula Bien

Bielefelder Str. 182

44625 Herne-Holsterhausen

[ubien@obide.jnj.com](mailto:ubien@obide.jnj.com)

## „Selbst das beste Medikament hilft nicht, wenn der Patient es nicht einnimmt“

... um dem wirksam vorzubeugen hat Ortho Biotec jetzt einen neuen Patientenratgeber „Wie beuge ich Pilzinfektionen vor“ herausgegeben. Darin wird dem Patien-

ten in leicht verständlichen Worten und mit ansprechender Illustration die Gefahr einer Pilzinfektion erklärt. Es geht darum, dem Patienten die Einnahme von Sempera®Liquid zu erleichtern.

Die Broschüre ist ausschließlich zur persönlichen Abgabe durch den behandelnden Arzt bestimmt und kann per Fax unter dem Stichwort „Wie beuge ich Pilzinfektionen vor“ kostenlos direkt bei Ortho Biotec (Fax-Nr. 0 2137 / 95 55 30) angefordert werden.?



## MYK' 2003 – mehr als nur Frontalvorträge im DKFZ Heidelberg

37. Wiss. Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft 4. - 6.9.03

Eine interaktive Fortbildung bietet Pfizer im Rahmen der MYK' 2003 in Heidelberg an.

Aktives Mitgestalten mit intensivem Lern- und Informationseffekt findet am 5. September 2003 von 14.00 - 16.00 Uhr im Deutschen Krebsforschungszentrum statt. Dabei geht es unter Vorsitz von Professor W. Fegeler und PD Dr. M. Ruhnke um „Fortschritte in der Therapie von Sprosspilz- und Schimmelpilzmykosen“.

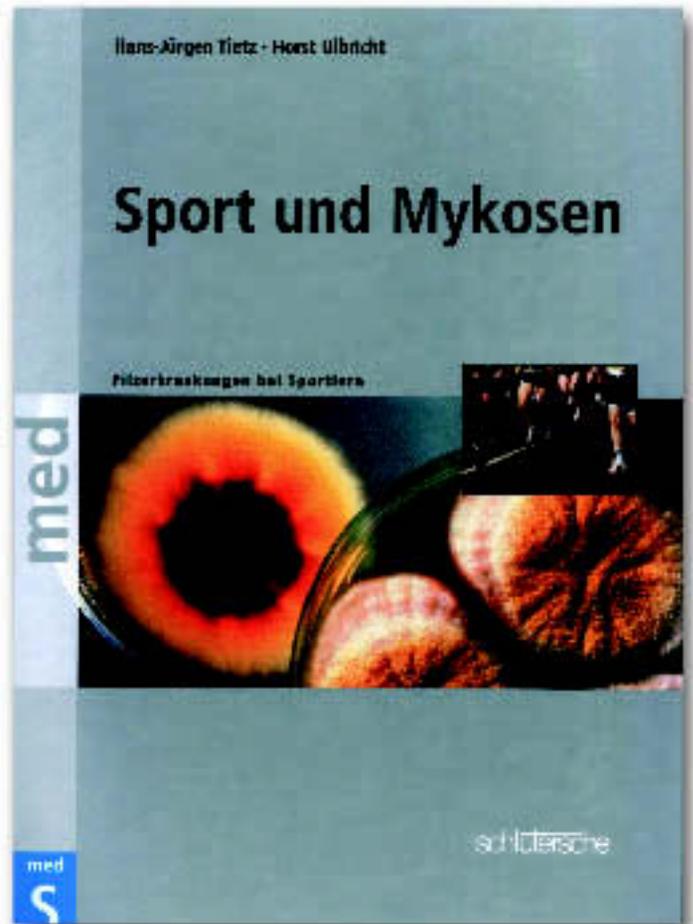
# Kurz notiert

## SPORT UND MYKOSEN

### Pilzkrankungen bei Sportlern Hans-Jürgen Tietz, Horst Ulbricht

©2003 Schlütersche GmbH & Co. KG  
156 Seiten, zahlreiche Bilder und Tabellen  
ISBN 3-87706-633-X

In seinem Vorwort betont Professor Dr. med. Siegfried Nolting die wachsende Beliebtheit des Sports und auch seine gesundheitlichen Vorzüge hinsichtlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen und allgemeiner Fitness. Auch wenn der Sport an sich der Gesundheit förderlich ist, schafft er doch ein günstiges Klima für die Entstehung von Mykosen. Diese Pilz-Risiken werden für jede Sportart vom Schwimmen bis zum Inline-Skaten ausführlich betrachtet. Bislang beispiellos werden in dem soeben erschienen Werk „Sport und Mykosen“ Pilzkrankungen bei Sportlern vorgestellt. Einschlägige Erfahrung haben die beiden Autoren Professor Dr. med. Hans-Jürgen Tietz und Dr. rer. nat. Horst Ulbricht aus langjähriger beruflicher Praxis eingebracht. Beispiele: Der so genannte „Ringerpilz“ hatte sich schon vor Jahren in Deutschland auch über die Grenzen des Ringersports weit verbreitet und dass Turnschuhe bzw. Freizeitschuhe wahre „Pilzcontainer“ sind, liegt auf der Hand. Übertragungswege, Ausbreitung, Erscheinungsbilder und „Erreger im Kurzportrait“ werden dargestellt. Über die Pilzbestimmung bzw. Diagnostik geht es weiter zur Therapie, die in den meisten Fällen innerhalb weniger Wochen und mit gutem Erfolg durchgeführt werden kann. Dass Pilze therapiebedürftig sind, bleibt nicht zuletzt aufgrund des hohen Ansteckungspotenzials ohne Zweifel. Deshalb raten die Experten, insbesondere der hartnäckigen Onychomykose mit der richtigen Medikation und viel therapeutischer Ausdauer entgegenzutreten. Sie ist nämlich nicht nur ein kosmetisches Problem, sondern kann erhebliche



Schmerzen verursachen und die sportlichen Fähigkeiten stark beeinträchtigen. Damit Mykosen erst gar nicht entstehen, haben auch Hinweise auf die Vermeidung von Infektionen durch geeignete prophylaktische Maßnahmen breiten Raum. Das Buch ist hochwertig ausgestattet, inhaltlich sehr gut und übersichtlich strukturiert, reich bebildert und liefert eine Fülle wertvoller Informationen rund um das Thema Sport bzw. Freizeit und Mykosen.

## 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 · e-mail: ghwpress@aol.com

## **4. - 6. September 2003 – Heidelberg**

37. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (das Hauptprogramm liegt dieser Ausgabe bei)

Information und Anmeldung:  
COCS Congress Organisation C. Schäfer  
Tel. 089-3071011, Fax. 089-3071021  
*e-mail: [Sandra.heussner@cocs.de](mailto:Sandra.heussner@cocs.de)*  
*[www.cocs.de](http://www.cocs.de) / [www.dmykg.de](http://www.dmykg.de)*

## **24. - 26. September 2003 VII. Lübecker Fachtagung für Umwelthygiene**

„Schutzmaßnahmen vor mikrobiellen Belastungen des Innenraumes“

Veranstalter: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck und des Centralbureau voor Schimmelcultures (CBS) Utrecht (NL)

Tagungsort: Medizinische Universität zu Lübeck, Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Hörsaal und Kurssaal Transitorium (T1)

Organisation:  
Dr. R. Keller, Tel. 0451-5002796,  
*e-mail: [Reinhard.Keller@hygiene.ukl.mu-luebeck.de](mailto:Reinhard.Keller@hygiene.ukl.mu-luebeck.de)*  
Dr. K. Senkpiel, Tel. 0451-5002812  
*e-mail: [Klaus-Senkpiel@hygiene.ukl.mu-luebeck.de](mailto:Klaus-Senkpiel@hygiene.ukl.mu-luebeck.de)*

## **28. September – 1. Oktober 2003 „Joint Meeting“:**

9th Congress of the European Confederation of Medical Mycology

7th Trends in Invasive Fungal Infections  
Amsterdam, Niederlande  
*[www.ecmm-tifi2003.org](http://www.ecmm-tifi2003.org)*

## **28. September – 1. Oktober 2003 – Dresden 55. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)**

in Zusammenarbeit mit der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft (DVG), Fachgruppe Bakteriologie und Mykologie  
Information und Anmeldung:  
Intercom Konferenzservice  
TU Dresden GmbH  
Diana Meissner, Zellescher Weg 3, 01069 Dresden  
Tel. 03 51 - 46 33 / 62 92, Fax 03 51 - 46 33 / 70 49  
*[www.dghm.org](http://www.dghm.org)*

## **10 Jahre Verein „ÄRZTE HELFEN HAUTKRANKEN KINDERN“**

Traditionsgemäß haben Dermatomykosen im Rahmen der MYK 2003 mit praxisorientierten Beiträgen aber

auch neueste Forschungsergebnisse einen hohen Stellenwert. Darüber hinaus richtet sich in diesem Jahr das Augenmerk auf Dermatomykosen in tropischen Ländern. Anlaß dafür ist das 10jährige Bestehen des Vereins „Ärzte helfen hautkranken Kindern“ und die Tatsache, dass immer mehr importierte Mykosen beobachtet werden. ■