

INFEKTIOLOGIE FORUM

ISSN-Nr.: 2196-5722

Aus dem Inhalt:

- Editorial
- Neuer Vorstand DMykG e.V.
- Ausschreibungen
- MYK' 2015 Jena
- Kongressberichte
- Neue Workshops
- Buchbesprechung
- Nachruf

Mitteilungen der
Deutschsprachigen
Mykologischen
Gesellschaft e.V.

D
MYKOLOGIE FORUM
G
Medizinische Mykologie in Klinik und Praxis



ZE-Status (Zusatzentgelt)

Ecalta® bei invasiven Candidosen*



Jetzt auch für
neutropenische Pa
zugelassen*

Treffen Sie eine gute Therapieentscheidung

- Signifikant überlegene Wirksamkeit¹⁾
- Keine klinisch relevanten Interaktionen²⁾
- Keine Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz²⁾

1) Gegenüber Fluconazol, Reboli, A. et al., New Engl. J. Med. 2007; 356: 2472-2482. (In the primary efficacy analysis, anidulafungin was statistically superior to fluconazole in the global response at the end of IV therapy in the Micro-ITT population, the global success rates were 96/127 (75.6%) and 71/118 (60.2%) respectively.)

2) Aktuelle Fachinformation Ecalta®, abrufbar unter www.pfizermed.de/medikamente.htm

*Ecalta® ist zugelassen zur Behandlung invasiver Candidiasis bei erwachsenen Patienten.


Ecalta®
anidulafungin IV

Ecalta® 100 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Anidulafungin. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 1 Durchstechfl. enth. 100 mg Anidulafungin. Rekonst. Lösung enth. 3,33 mg/ml Anidulafungin; verdünnte Lösung enth. 0,77 mg/ml Anidulafungin. **Sonst. Bestandteile:** Fructose, Mannitol, Polysorbat 80, Weinsäure, Natriumhydroxid (z. Einstell. d. pH-Werts), Salzsäure (z. Einstell. d. pH-Werts). **Anwendungsgebiete:** Z. Behandl. v. invasiver Candidiasis b. erw. Pat. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff, e. d. sonst. Bestandteile od. gg. andere Arzneimittel a. d. Klasse d. Echinocandine. Fructose-Intoleranz. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hypokaliämie; Durchfall, Übelk. *Häufig:* Hyperglykämie; Konvulsionen, Kopfschm.; Hypotonie, Hypertonie; Bronchospasmen, Dyspnoe; Erbrechen; erhöh. Alaninaminotransferase, erhöh. alkal. Phosphatase, erhöh. Aspartataminotransferase, erhöh. Bilirubin, Cholestase; Hautausschlag, Pruritus; erhöh. Kreatininwerte. *Gelegentlich:* Koagulopathie; Hautröt., Hitzewall.; Oberbauchschm.; erhöh. Gammaglutamyltransferase; Urtikaria; Schm. a. d. Inf.-stelle. *Nicht bekannt:* anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reakt. **Warnhinweis:** Enthält Fructose. Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** August 2014.



www.pfizermed.de

Liebe Mitglieder der DMykG, liebe Kolleginnen und Kollegen,

es ist mir und dem neuen Vorstand der DMykG eine grosse Freude, Ihnen zu Beginn des Jahres über das Forum interessante Neuigkeiten und wichtige Informationen aus Infektiologie und insbesondere der Mykologie vorzustellen. Gleichzeitig bietet das Forum die Gelegenheit, an die 48. Wissenschaftliche Tagung unserer Gesellschaft in Salzburg zu erinnern und den Tagungsleitern, Herrn Professor Markus Heil und Herrn Professor Reinhard Würzner sowie ihrem gesamten Team und der Congress Organisation COCS für eine interessante, erfolgreiche und perfekt organisierte Tagung zu danken.

Danken möchten wir auch Herrn Professor Martin Schaller für sechs Jahre erfolgreiche Arbeit für die DMykG als stellvertretender bzw. erster Vorsitzender. Martin Schaller hat unsere Gesellschaft mit Sachverstand und Geschick geleitet und eine überaus erfolgreiche Tagung in Tübingen organisiert. Seine ruhige, geradlinige Vorgehensweise, seine Liebenswürdigkeit und sein feinsinniger Humor haben die Arbeit im Vorstand für alle leicht und angenehm gemacht.

Erkrankungen durch pilzliche Erreger stellen mehr denn je eine Herausforderung für die gesamte Medizin dar. Aktuellen Schätzungen zufolge sind pro Jahr mehr als 10 Millionen Menschen in Deutschland von einer Pilzinfektion betroffen; dies entspricht einer Häufigkeit von 9% der Gesamtbevölkerung (Ruhnke et al., ECCMID 2014). Die DMykG ist eine der weltweit größten mykologischen Fachgesellschaften. Als interdisziplinäre Querschnittsgesellschaft verbindet sie unter anderem Dermatologen, Hämatologen/Onkologen, Internisten, Pädiater, Gynäkologen, Mikrobiologen, Veterinärmediziner, Umweltmediziner und Grundlagenforscher und bildet eine starke wissenschaftliche und organisatorische Plattform, um den Herausforderungen der Medizin durch Pilzkrankungen zu begegnen.

Der auf der Mitgliederversammlung in Salzburg gewählte bzw. bestätigte Vorstand geht mit Optimismus in die vor ihm liegenden nächsten drei Jahre. Wichtige Vorhaben für 2015 sind die Aufnahme der vereinbarten Zusammenarbeit mit einer neuen Agentur (Conventus), die neben der Kongressorganisation auch die Finanzbuchhaltung der DMykG übernehmen wird. Der Vorstand wird darüber hinaus bis zur nächsten Jahrestagung einen Vorschlag für die Neustrukturierung der DMykG erarbeiten. Ziel ist die Einrichtung von Arbeitsgruppen, die auf formalisierter Basis zu wichtigen Themen arbeiten und direkt dem Vorstand zuarbeiten. Zudem soll die Expertise ehemaliger Vorsitzender in Form eines Beirats weiter in die DMykG und ihre Vorstandsarbeit eingebunden werden.

Vom 16. bis 19. September 2015 wird die DMykG die 49. Wissenschaftliche Tagung zusammen mit dem ersten Internationalen Symposium des CRC/Transregio FungiNet in Jena unter der Leitung von Herrn Professor Oliver Kurzai ausrichten. Wissenschaftliche Schwerpunkte neben der Klinik, Diagnostik und Therapie von oberflächlichen und invasiven Pilzkrankungen sind die Genomanalyse und Virulenz/determinanten von Pilzen, die Systembiologie der Pilz-Wirt-Interaktion, Toleranz, Inflammation und Immuntherapie, sowie die Umweltmykologie. Schon jetzt darf ich im Namen des Vorstandes alle mykologisch interessierten Kolleginnen und Kollegen recht herzlich nach Jena einladen und Ihnen ans Herz legen, die Tagung in ihrem Terminkalender vorzumerken.

Abschließend bleibt mir und dem gesamten Vorstand der DMykG, Ihnen ein gutes Jahr 2015 zu wünschen. Bleiben Sie der DMykG gewogen und engagieren Sie sich für die Mykologie!

Mit vielen Grüßen

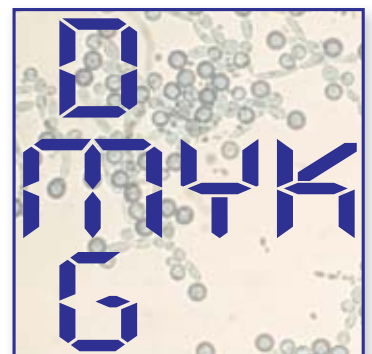
Ihr

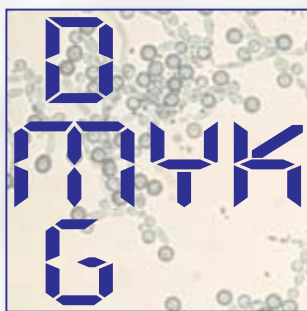
Andreas H. Groll

1. Vorsitzender der DMykG



Prof. Dr. med. Andreas H. Groll





Vorstandswechsel DMyKG e.V.	Seite	05
Ausschreibungen 2015	Seite	07
MYK' 2015 in Jena	Seite	08
Preisträger 2014	Seite	09 - 14
ICHS 2014 Berlin	Seite	15 - 19
Wie weisen Dermatologen eine Dermatomykose nach?	Seite	20
Mykose-Risiko nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation „Nicht warten bis es zu spät ist“	Seite	22 - 23
Antimykotische Prophylaxe bei Patienten in der Hämatologie und Onkologie	Seite	24 - 25
Nachruf PD Dr. Günter Marklein	Seite	26
Fortbildung	Seite	27

Titelbild:

Kommunikationsforum
Industrieausstellung

IMPRESSUM:

INFEKTILOGIE FORUM

Infektiologie in Klinik und Praxis mit Schwerpunkt medizinische Mykologie
Mitteilungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V., DMyKG e.V., www.dmykg.de

Herausgeber:

Vorstand der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.

Vorsitzender:

Prof. Dr. med. Andreas Groll · **Stellv. Vorsitzender:** Prof. Dr. med. Dieter Buchheidt

Schriftführer:

Prof. Dr. med. Oliver Kurzai · **Kassenwartin:** PD Dr. rer. nat. Uta-Christina Hipler

Redaktion:

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

Verlag:

SENT SCIENCE NEWS

Herstellung/Druck:

Druckerei Preuß GmbH – Ratingen
ISSN-Nr. 2196-5722

**Anzeigen (Kontakt
und Anfragen):**

Brigitte Lippsmeier – Tel.: 02941 761062 – Fax: 02941 761010 – E-Mail: info@businesscenter-lp.de

Einzelheftpreis:

Euro 4,50/Sfr. 7,30

Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und Vervielfältigung verboten. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag und von den Herausgebern keine Gewähr übernommen werden.

INFORMATION der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.

Vorstandswechsel in der DMykG e.V. 2014

Anlässlich der Jahrestagung 2014 in Salzburg wählte die Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMykG e.V.) turnusgemäß einen neuen Vorstand. Neuer Vorsitzender ist Professor Dr. med. Andreas H. Groll, Münster. Er rückte satzungsgemäß nach drei Jahren vom Amt des stellvertretenden Vorsitzenden auf und löste Professor Dr. med. Martin Schaller, Tübingen, ab. Gleichzeitig wählte die Mitgliederversammlung im Rahmen der MYK 2014 in Salzburg Anfang September 2014 Professor Dr. med. Dieter Buchheidt, Mannheim, zum stellvertretenden Vorsitzenden. Herr Professor Dr. med. Oliver Kurzai, Jena, wurde im Amt des Schriftführers, und Frau PD Dr. rer. nat. Uta-Christina Hipler, Jena, im Amt der Kassenwärtin bestätigt.

Die DMykG ist mit knapp 500 Mitgliedern eine der weltweit größten mykologischen Fachgesellschaften und vereinigt Mitglieder aus dem gesamten deutschen Sprachraum. Seit ihrer Gründung vor mittlerweile 50 Jahren ist sie auch auf internationaler Ebene aktiv und zur Zeit mit Professor Dr. Bernhard Hube, HKI Jena, im Vorstand der internationalen Gesellschaft ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology) vertreten. Mit Prof. Dr. med. Oliver Cornely stellt sie den aktuellen Vorsitzenden der europäischen Vereinigung mykologischer Fachgesellschaften ECMM. Die DMykG ist eine interdisziplinäre Gesellschaft, die unter anderem Dermatologen, Hämatologen/Onkologen, Internisten, Pädiater, Gynäkologen, Mikrobiologen, Veterinärmediziner und Grundlagenforscher verbindet und mit ihren Jahrestagungen eine wesentliche Plattform für neue Entwicklungen in der Mykologie bildet. Im nächsten Jahr wird die Jahrestagung der DMykG gemeinsam mit dem Internationalen Symposium des CRC/TransregioFungiNet vom 16. bis 19. September in Jena stattfinden (www.dmykg-kongress.de).

Die Mitglieder des neuen Vorstandes im Einzelnen:

Prof. Dr. med. Andreas H. Groll (Vorsitzender): Nach dem Studium der Humanmedizin und der Facharztausbildung in Frankfurt/M. arbeitete der Kinderarzt Andreas H. Groll für mehr als sieben Jahre in Klinik und Forschung am Children's Hospital in Boston und am National Cancer Institute in Bethesda, USA. Sein wissenschaftliches Interesse gilt den Infektionen bei Patienten mit Abwehrschwäche, insbesondere der Pathogenese, Epidemiologie und Therapie invasiver Pilzinfektionen. Seit 2005 ist er Oberarzt in der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Universitätsklinikum Münster und außerplanmäßiger Professor der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität. Andreas Groll ist Träger zahlreicher Preise, darunter der Forschungsförderpreis der DMykG (2008).

Kontaktadresse:

Deutschsprachige
Mykologische Gesellschaft
DMykG

Schriftführer:

Prof. Dr. Oliver Kurzai
Septomics Research Centre
Friedrich-Schiller-University
Jena and
Leibniz-Institute for
Natural Products Research
and Infection Biology -
Hans-Knoell-Institute
Beutenbergstr. 11a
07745 Jena
phone: ++49 (0)3641 532 1347
fax: ++49 (0)3641 532 0816
oliver.kurzai@hki-jena.de



Prof. Dr. med. Andreas H. Groll



Prof. Dr. med. Dieter Buchheidt

Prof. Dr. med. Dieter Buchheidt (stellvertr. Vorsitzender): Dieter Buchheidt absolvierte das Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes und der Universität Heidelberg. Er ist Internist, Hämatologe und Onkologe, Infektiologe und Internistischer Intensivmediziner und als Oberarzt an der 3. Medizinischen Klinik, Universitätsmedizin Mannheim / Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, tätig. Seine klinischen und wissenschaftlichen Interessen gelten der Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Immunsuppression, insbesondere der molekularbiologischen Diagnostik und Charakterisierung invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen sowie speziellen Aspekten der Intensivmedizin bei immunsupprimierten Patienten. Den Wissenschaftspreis der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMykG) erhielt er 2011.



Prof. Dr. med. Oliver Kurzai

Prof. Dr. med. Oliver Kurzai (Schriftführer): Oliver Kurzai absolvierte Studium und Ausbildung zum Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie in Würzburg, wo er zuletzt als Bereichsleiter für Molekularbiologische Diagnostik und Mykologie tätig war. 2009 nahm er den Ruf der Friedrich-Schiller-Universität Jena auf die Professur für „FungalSeptomics“ an und wurde Leiter der gleichnamigen Arbeitsgruppe am Hans-Knöll-Institut in Jena. Seine Arbeiten beschäftigen sich mit der Pathogenese von Infektionen durch Pilze und der Diagnostik von Infektionen immunsupprimierter Patienten und wurden mit zahlreichen Preisen, darunter dem Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (2008), ausgezeichnet. Seit 2014 leitet er das Nationale Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyk).



PD Dr. rer. nat. et. med. habil.
Uta-Christina Hipler

PD Dr. rer. nat. et. med. habil. Uta-Christina Hipler (Kassenwärtin): Uta-Christina Hipler studierte Chemie an der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena und ist seit 1985 als Laborleiterin der Klinik für Dermatologie der FSU tätig. Von 1986 bis 1990 hat sie eine postgraduale Ausbildung als Fachchemikerin der Medizin absolviert und mit dem Fachabschluss auf dem Gebiet der Immunologie beendet. Im Jahr 2008 hat sie die Habilitation zum Dr. med. habil. abgeschlossen. Ihre Hauptarbeitsgebiete als Leiterin des Routine- und In-vitro-Forschungslabors sind die Allergiediagnostik, die Testung von Biomaterialien und anderen Wirkstoffen sowie die mykologische Diagnostik. Darüber hinaus ist sie an Forschungsprojekten zu neuartigen Wundauflagen und antimikrobiellen Nanofilmen beteiligt.

**Deutschsprachigen
Mykologische
Gesellschaft e.V.**

C/o Conventus
Congressmanagement &
Marketing GmbH

Carl-Pulfrich-Straße 1
07745 Jena

Telefon 03641 3116272
Telefax 03641 3116244

dmykg@geschaeftsstelle.de

DMykG e.V. Geschäftsstelle

Seit dem 1. Januar 2015 hat die Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH das Geschäftsstellenmanagement der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. übernommen.

Seit der Unternehmensgründung im Jahr 2000 hat Conventus bereits mehr als 1.000 nationale und internationale Kongress, Symposien, Workshops und ausgewählte Events erfolgreich geplant, vorbereitet und realisiert. Der Schwerpunkt liegt im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich. Neben dem Kongressmanagement ist Conventus auch ein verlässlicher Partner bei der Bewältigen aller administrativen Aufgaben im Rahmen der Geschäftsstellenverwaltung einer Gesellschaft. So betreut Conventus sowohl die Mitgliederverwaltung als auch die Finanzbuchhaltung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. ■

Ausschreibungen

Preise für wissenschaftliche Publikationen

Ausschreibung der Stiftung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.

Die Stiftung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. schreibt für 2015 bis zu drei Preise für wissenschaftliche Publikationen aus den Gebieten der medizinischen und veterinärmedizinischen Mykologie aus. Die Preise sind mit **je 1.000 Euro** dotiert. Teilnahmeberechtigt sind alle Ärzte und Naturwissenschaftler im deutschsprachigen Raum, mit Ausnahme der Mitglieder der Preisauswahlkommission, als Erstautoren der Arbeit. Einzureichen sind nur Originalarbeiten, die in einem Peer-Review-Journal 2014 oder bis Mai 2015 erschienen oder aber zur Publikation angenommen und als elektronische Version bereits abrufbar sind.

Bewerbungen sind in elektronischer Form unter Beifügung der Publikation an

Herrn Prof. Dr. Joachim Morschhäuser
Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Josef-Schneider-Straße 2, Bau D15 · 97080 Würzburg
(joachim.morschhaeuser@uni-wuerzburg.de)

zu richten.

Das Bewerbungsschreiben sollte eine Selbsteinschätzung enthalten, warum die Arbeit für die Mykologie besonders wertvoll ist bzw. welche Ergebnisse besonders hervorzuheben sind. **Einsendeschluss ist der 15. Juni 2015.** Dem Bewerbungsschreiben ist eine Erklärung des/der Bewerbers/in beizufügen, wonach alle Co-Autoren mit der Bewerbung um den Preis einverstanden sind. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Die Preisverleihung erfolgt bei der Jahrestagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. zum Gesellschaftsabend im September 2015 in Jena.

Posterpreise

Die Stiftung schreibt bis zu drei Posterpreise zu jeweils **250 €** für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten aus, die thematisch aus dem gesamte Spektrum der Forschungsarbeiten in der DMyG - von Grundlagenforschung bis zur Klinik - entstammen können. Zusätzlich wird der Hans-Rieth-Posterpreis für die besondere didaktische Gestaltung eines wissenschaftlich hervorragenden Posters, dotiert mit **500 €**, vergeben. Die Bewertung der Poster und die Auszeichnungen erfolgen zur Myk 2015 im September in Jena. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Prof. Dr. Claus Seebacher
Geschäftsführender Vorsitzender der Stiftung



49. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. und 1st International Symposium of the CRC/Transregio FungiNet

16. bis 19. September 2015 – Friedrich-Schiller-Universität Jena

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich lade Sie herzlich zur Myk2015 – der 49. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft vom 16.-19.9.2014 nach Jena ein!

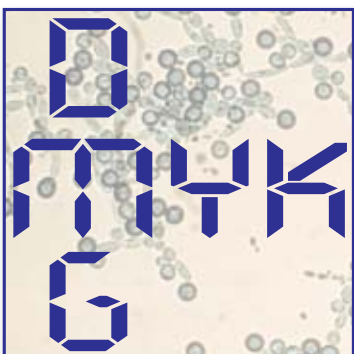
Wie jedes Jahr soll diese Tagung interessante und neue Informationen zum gesamten Spektrum der Mykologie im deutschsprachigen Raum bündeln. Zum ersten Mal in der Geschichte der DMykG findet die Myk zusammen mit der wissenschaftlichen Tagung eines durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten Sonderforschungsbereichs statt. Der SFB/Transregio „FungiNet – Pathogene Pilze und ihr menschlicher Wirt: Netzwerke der Interaktion“ ist der erste SFB, der sich ausschließlich mit pathogenen Pilzen beschäftigt. Gemeinsames Ziel der Partner aus Jena und Würzburg ist es, die komplexen Mechanismen der Pilzinfektionen in einem systembiologischen Ansatz zu verstehen. Die gemeinsame Veranstaltung bietet die Möglichkeit, international führende Forscher und Kliniker im Bereich der Mykologie im Rahmen der Myk zu treffen und einen Einblick in aktuelle Forschung zu gewinnen: Neue bildgebende Verfahren eröffnen ungeahnte Einblicke in die Interaktion zwischen Pilzen und dem Wirt, mathematische Verfahren bieten neue Möglichkeiten diese Interaktionen zu verstehen und die immunologische Grundlagenforschung steht an der Schwelle zum Einsatz in der Klinik. All diese Themen werden auf unserer Myk präsent sein.

Gleichzeitig werden wir versuchen, trotz dieses internationalen Flairs die bewährte Plattform für den Austausch zwischen Mykologinnen und Mykologen im deutschsprachigen Raum zu bieten. Wie in vergangenen Jahren auch wird es einen Mikroskopiekurs geben, der erstmals vom Nationalen Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen NRZMyk organisiert wird. Zudem werden mit Hilfe eines TED Systems klinische Fälle interaktiv präsentiert und diskutiert – jeder Kongressteilnehmer kann so selbst prüfen wie er oder sie entschieden hätte. Auch andere Programmpunkte legen Wert auf interaktive Veranstaltungsformate.

Dieser Kongress ist also auch ein Experiment. Der Versuch der Öffnung und Internationalisierung des Programms mit der gezielten Einbindung englischsprachiger Sitzungen und internationaler Sprecher – ohne dabei die Möglichkeit aufzugeben, in unserer Muttersprache fachliche Diskussionen führen zu können – trägt der unaufhaltsamen Internationalisierung unseres Fachgebiets Rechnung. Sowohl die mykologische Grundlagenforschung als auch die klinische Forschung lebt heute von internationaler Kooperation. Dem kann sich auch eine der wichtigsten nationalen Fachtagungen wie die Myk nicht verschließen. Ich möchte Sie gerne im Namen des gesamten Organisationsteams einladen: Lassen Sie sich auf das Experiment ein und freuen Sie sich auf die ganz unterschiedlichen mykologischen Facetten, die das Programm 2015 bietet!

Ich freue mich darauf, Sie in Jena zu treffen,

Prof. Oliver Kurzai
Tagungsleiter



Wissenschaftspreise 2014

Jorge Amrich verliehen für die Arbeit:

Regulation of Sulphur Assimilation Is Essential for Virulence and Affects Iron Homeostasis of the Human-Pathogenic Mould *Aspergillus fumigatus*

Jorge Amich¹, Lukas Schaffner², Hubertus Haas², Sven Krappmann^{1,3*}

¹Research Center for Infectious Diseases, Julius-Maximilians-University Würzburg, Würzburg, Germany,

²Division of Molecular Biology/Biocenter, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria, ³Mikrobiologisches Institut - Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

PLOS Pathogens | www.plospathogens.org 1 August 2013 | Volume 9 | Issue 8 | e1003573

Verena Schildgen verliehen für die Arbeit:

Pneumocystis jirovecii Can Be Productively Cultured in Differentiated CuFi-8 Airway Cells

Verena Schildgen, Stephanie Mai, Soumaya Khalfaoui, Jessica Lüsebrink, Monika Pieper, Ramona L. Tillmann, Michael Brockmann, Oliver Schildgen

Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Klinikum der Privaten Universität Witten-Herdecke mit Sitz in Köln, Institut für Pathologie, Cologne, Germany

mBio 5(3): . doi:10.1128/mBio.01186-14.

Janina Fischer verliehen für die Arbeit:

Prevalence and molecular characterization of azole resistance in *Aspergillus* spp. isolates from German cystic fibrosis patients

J. Fischer¹, S. van Koningsbruggen-Rietschel², E. Rietschel², M. J. G. T. Vehreschild³, H. Wisplinghoff¹, M. Krönke¹ and A. Hamprecht^{1*}

¹Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany; ²CF Center, University Children's Hospital of Cologne, Cologne, Germany; ³First Department of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1533–1536

doi:10.1093/jac/dku009 Advance Access publication 31 January 2014

Wissenschaftspreise 2014

Posterpreise

an Frau Susanne Finger verliehen für das Poster:

Aminocellulosen sind in einem Co-Kulturmodell mit humanen HaCaT Keratinozyten und Candida albicans antimikrobiell wirksam

S. Finger, C. Wiegand, T. Liebert, T. Heinze, U.-C. Hipler, Jena

an Herrn Anurag Singh verliehen für das Poster :

Pilze induzieren CXCR4+ granulozytäre myeloide Suppressorzellen

N. Rieber, A. Singh, M. Carevic, H.-H. Öz, M. Bouzani, C. Speckmann, B. Grimbacher, J. Ruland G.B. Brown, A. Beilhack, J. Löffler, D. Hartl, Tübingen, Würzburg Freiburg, München, Aberdeen

an Herrn Petr Hamal verliehen für das Poster:

Die Epidemiologie der Dermatophytosen verursacht durch Arthroderma benhamiae in der Tschechischen Republik

A. Cmoková, V. Hubka, M. Kolarik, S. Dobiasová M. Skorepová P. Lysková, K. Mencil, N. Mallátová, H. Janouskovicová, J. Hanzlicková, L. Svobodová, P. Hamal, Prague, Ostrava, Pardubice, České Budejovice, Pilsen, Olomouc

Der Hans-Rieth-Posterpreis

für die redaktionelle und didaktische Gestaltung eines wissenschaftlichen Posters

an Herrn Dr. Jürgen Held verliehen für das Poster:

Analyse potentieller Störfaktoren der Serum-(1→3)-β-D-Glucan-Bestimmung

J. Held, M.-S. Koch, E. Rappold, K. Warnatz, A.-Schmutz, M. Umhau, H. Schweizer, Erlangen, Freiburg

POSTERPREISE

Wissenschaftspreis 2014

Die Mukoviszidose/cystische Fibrose (CF) tritt in Deutschland bei 1/2000 Neugeborenen auf. Bei dieser autosomal-rezessiv vererbten Krankheit kommt es durch die Fehlfunktion von Chloridkanälen zu einer Veränderung der Zusammensetzung aller Sekrete exokriner Drüsen. Durch den erschwerten Abtransport bildet das residuelle Sekret einen guten Nährboden für Krankheitserreger wie Bakterien oder Pilze. CF-Patienten sind daher pulmonal häufig mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* oder *Burkholderia cepacia*, aber auch mit *Candida spp.* oder *Aspergillus spp.* kolonisiert. Im Gegensatz zur Besiedelung mit Bakterien, ist die pathophysiologische Rolle von Schimmelpilzen nur wenig untersucht.

Ein Teil der Patienten, bei denen in Sputumproben mikrobiologisch *Aspergillus spp.* nachgewiesen werden kann, entwickelt eine allergisch bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), welche dann meist mit Azol-Antimykotika und Kortikosteroiden therapiert wird. Eine Resistenztestung von Schimmelpilzen bei CF-Patienten wird kaum durchgeführt und es liegen keine belastbaren Daten zur Azolresistenz bei *Aspergillus*-Isolaten von CF-Patienten vor. Die Azolresistenz wird häufig durch eine der verschiedenen Punktmutationen im *cyp51A*-Gen ausgelöst. Diese kodiert die Lanosterol-14 α -demethylase, welches das Target der Azole darstellt. Besteht eine Azolresistenz, können alternativ Amphotericin B oder Caspofungin zur Behandlung der ABPA eingesetzt werden. Diese Medikamente werden allerdings nur intravenös verabreicht und erschweren damit das ambulante Therapieregime.

Aus diesem Grund führten wir eine retrospektive Analyse aller Atemwegsmaterialien von CF-Patienten von 4/2010 bis 4/2013 in einer großen deutschen Kohorte des CF-Zentrums der Uniklinik Köln durch. 573 *Aspergillus*-Isolate wurden auf Azolresistenz untersucht (1).

Die Identifikation der Isolate erfolgte anhand von morphologischen Kriterien, MALDI-TOF und/oder β -Tubulin-Sequenzierung. Alle *Aspergillus*-Isolate wurden auf erhöhte minimale Hemmkonzentrationen für Itraconazol und Voriconazol getestet. Bei Auffälligkeiten erfolgte die Resistenztestung für Amphotericin B, Itra-, Vori und Posaconazol durch Mikrodilution analog zur EUCAST Referenzmethode, sowie für Caspofungin mittels Etest. Bei allen Isolaten mit erhöhten minimalen Hemmkonzentrationen wurde das *cyp51A*-Gen inklusive Promotorregion sequenziert.

In den Untersuchungen zeigten sechs *A. fumigatus* Isolate von insgesamt vier Patienten eine Resistenz gegenüber Itraconazol, darunter waren fünf Isolate pan-azolresistent. Alle Isolate wiesen Mutationen im *cyp51A* Gen auf. Die TR34/L98H Mutation konnte bei vier der sechs Isolate identifiziert werden und stellt damit die häufigste Mutation dar. Erstmals konnte ein Isolat mit einer TR46/Y121F/T289A-Mutation in Deutschland nachgewiesen werden. Diese Mutation bewirkt eine Pan-Azolresistenz und hat sich in den Niederlanden und Belgien inzwischen schon verbreitet (2,3).

Wir konnten in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Prävalenz der Azolresistenz bei unserem Patientenkollektiv (3,4%) im internationalen Vergleich (4,5-8%) noch niedrig ist. Allerdings hatten drei von vier unserer Patienten zuvor keine Prophylaxe oder Therapie mit Azolen erhalten. Es kann die Hypothese aufgestellt werden, dass diese Isolate aus der Umwelt akquiriert wurden. Dies legen auch die Genotypen TR34/L98H sowie TR46/Y121F/T289A nahe, die typischerweise umweltassoziiert sind und mit der Anwendung von 14-Demethylase-Inhibitoren in der Landwirtschaft in Verbindung gebracht werden können. Das bedeutet für die klinische Praxis, dass auch bei Patienten, die zuvor keine Azolmedikation erhalten haben, eine Resistenz nicht auszuschließen ist.

Die derzeit geübte Praxis einer Azoltherapie sollte daher überdacht werden und eine Resistenztestung von *Aspergillus*-Isolaten vor Therapie einer ABPA durchgeführt werden, um ein Therapieversagen zu verhindern. ■



Dr. med. Janina Fischer M.Sc.,
Universitätsklinikum Köln,
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin,
Kerpener Straße 62, 50937 Köln,
janina.fischer@uk-koeln.de

Literatur:

1. Fischer J, van Koningsbruggen-Rietschel S, Rietschel E, et al. Prevalence and molecular characterization of azole resistance in *Aspergillus spp.* isolates from German cystic fibrosis patients J Antimicrob Chemother. 2014 Jun;69(6):1533-6. Epub 2014 Jan 31
2. van der Linden JW, Camps SM, Kampinga GA et al. Aspergilliosis due to Voriconazole Highly Resistant *Aspergillus fumigatus* and Recovery of Genetically Related Resistant Isolates From Domiciles. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013; 57: 513-20.
3. Vermeulen E, Maertens J, Schoemans H et al. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* due to TR46/Y121F/T289A mutation emerging in Belgium, July 2012. Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European com

“Regulation of sulphur assimilation is essential for virulence and affects iron homeostasis of the human-pathogenic mould *Aspergillus fumigatus*”

Identification of the virulence traits that allow the omnipresent environmental fungus *Aspergillus fumigatus* to infect a susceptible host is a fundamental task to understand its pathobiology, the pathogenesis of its associated disease, and to validate molecular targets for the development of novel antifungal drugs. In the presented article, the relevance of linked regulation of sulphur metabolism and iron homeostasis was studied and demonstrated to essentially influence *A. fumigatus* virulence.

To investigate the relevance of sulphur metabolism, we identified the gene encoding MetR in *A. fumigatus*, the presumed master transcriptional regulator of sulphur assimilation. Localization analysis of a GFP-tagged version of the protein confirmed its nuclear translocation upon sulphur starvation, demonstrating its role in S-metabolism. Therefore, the entire ORF of the encoding gene was deleted and the resulting mutant strain characterized in detail. A phenotypic analysis showed that the deletant was unable to grow on most of the tested sulphur sources, especially not on any of the inorganic S-sources, but only able to grow on methionine and derivatives thereof or homocysteine. Interestingly, when culture media were further depleted for nitrogen, the mutant was able to grow on cysteine and glutathione, pointing to a cross-talk with nitrogen assimilation. Moreover, the deletion strain barely grew on porcine lung agar, suggesting that the mutant might not exploit a proper S-source in lung tissue. For the first time it could be demonstrated that *A. fumigatus* can assimilate a gaseous S-source, since it can utilize volatile sulphur compounds (VSC). Production of those VSC from methionine catabolism was shown to be MetR independent, yet their utilization as S-source was MetR dependent.

The aforementioned phenotypes were suggesting that MetR participates in the activation of expression of genes required for the uptake and utilization of several S-sources. To investigate this, we analysed the transcriptional response of the wild-type and the *metRΔ* strains to variations in the availability of sulphur. It was observed that a) transcription of the *metR* gene itself is not controlled by the S-source, b) upregulation of the expression of genes related to inorganic sulphur assimilation is dependent on MetR, c) expression of genes related to methionine metabolism is mostly MetR independent, and d) upregulation of a putative cysteine permease-encoding gene is MetR dependent. Moreover, ChIP analyses with the functional GFP-tagged version of the protein demonstrated direct binding of MetR to the promoter regions of selected genes. Therefore, the transcriptional regulation exerted by MetR is in accordance with observed phenotypes.

To better understand to which extent the transcriptional remodelling that takes place under sulphur starvation is MetR dependent, we performed digital transcriptome analyses by the RNA-seq approach. Comparison of wild-type and *metRΔ* transcriptomes under sulphur starvation revealed 288 genes to be downregulated and 349 being upregulated in the mutant strain with respect to its wild-type progenitor. Functional categorisation permitted us to gain insight into the complex and broad MetR-dependent transcriptional remodelling. Intriguingly, 29 out of the 49 known target genes of SreA, a transcriptional regulator of iron homeostasis, appeared to be upregulated, suggesting a connection of this elementary process to MetR-mediated sulphur assimilation.

In order to address the role of fungal sulphur utilization for virulence, the involvement of MetR in *A. fumigatus* virulence was assessed in different animal models. In the alternative infection model using *Galleria melonella* larvae, the *metRΔ* mutant displayed significantly reduced virulence. This encouraged us to perform infections in validated murine models of aspergillosis. When challenging immunosuppressed, leukopenic mice intranasally to establish invasive pulmonary aspergillosis, a highly significant reduction in the virulence capacity of the *metRΔ* strain was evident, corroborated by a competitive infection experiment, from which a competitive index value smaller than 0.1 was deduced. In addition, intravenously infected animals showed significantly delayed mortality to be associated with the mutant strain. In conclusion, regulation of sulphur assimilation is essential for manifestation of pulmonary aspergillosis and also relevant for haematogenous dissemination after angioinvasion of *A. fumigatus*.

Due to the importance of the Fe-S cluster modules, a crosstalk between iron and sulphur metabolism could be expected and supported by our transcriptional profiling data. Therefore, we studied the expression of iron-related genes in the *metRΔ* mutant. Interestingly, we observed that under sulphur starvation, although there is more than sufficient iron in the medium, transcription of genes related to iron acquisition was upregulated and of genes participating in iron-consuming processes was downregulated. Intracellular measurements of iron chelated by ferricrocin and total iron level confirmed that fungal cells contained increased amounts of iron. In conclusion, the cells indeed contain sufficient amounts of iron but display a defect in iron sensing and/or regulation of iron homeostasis.

In summary, we have shown for the first time that regulation of sulphur metabolism is important for the ability of *A. fumigatus* to cause disease. Given the conserved nature of sulphur assimilation within the fungal kingdom, its relevance in virulence is likely to represent a general feature among pathogenic fungi. Considering that many of these routes are absent in mammals, some of these processes might yield suitable novel targets for antifungal drug development. ■

Kontakt:

Dr. Jorge Amich
IZKF Forschergruppe für
Experimentelle
Stammzelltransplantation,
Medizinische Klinik und
Poliklinik II &
Universitäts-Kinderklinik
ZEMM – Zinklesweg 10
97078 Würzburg

Pneumocystis jirovecii Can Be Productively Cultured in Differentiated CuFi-8 Airway Cells

Zusammenfassung von Dr. Verena Schildgen

Der Pilz *Pneumocystis jirovecii* ist ein opportunistisches Pathogen, das vor allem bei AIDS-Patienten und sonstigen Immunsupprimierten Personen eine schwere, meist lebensbedrohliche Pneumonie mit einer hohen Mortalitätsrate auslösen kann. Obwohl *P. jirovecii* seit nunmehr 105 Jahren als Pathogen bekannt ist, konnte der Pilz bislang nicht produktiv angezüchtet oder gar passagiert werden. Dadurch ist einerseits die Diagnostik auf molekulare Verfahren wie die PCR, unspezifische Methoden wie die Grocott-Färbung oder schlecht quantifizierbare und wenig sensitive, wenn auch spezifische, Immunfluoreszenzverfahren beschränkt, andererseits kann keine gezielte Therapie- oder Vakzin-Entwicklung erfolgen.

Die Arbeit unserer Gruppe befasst sich mit neuartigen Zellkulturmodellen zur Kultivierung von *P. jirovecii*, einem opportunistischen Pathogen bei AIDS-Patienten, das bis dato als schwer bzw. völlig unkultivierbar galt. Mittels eines pseudostratifizierten Air-Liquid-Interface Atemwegsepithel-Zellkulturmodells gelang es uns erstmals, ein wesentliches Problem der Mikrobiologie und Infektiologie zu lösen. Mithilfe dieses als CuFi-8 Modell bezeichneten Systems haben wir es geschafft, den bislang als nicht kultivierbar geltenden Pilz *Pneumocystis jirovecii* zu isolieren, in Kultur zu vermehren, und erfolgreich zu passagieren und erneut zu vermehren.

In mehreren unabhängigen Versuchsreihen konnten wir Wachstum um mehrere log-Stufen beobachten, welches sich nach Passage in neu inokulierten CuFi-8 Zellen fortsetzte, wobei das Inokulum aus *P. jirovecii* infizierten CuFi-8 Zellen in verdünnter Suspension bestand. Versuche mit kommerziell erhältlichen Atemwegsepithelzellkulturen (EpiAirway Zellen der Firma Mattek Inc., USA) bestätigten die Beobachtungen im CuFi-8 Modell (Schildgen et al., mBio, 2014). Das Wachstum von *P. jirovecii* konnte dabei mit mehreren, kommerziell erhältlichen und überwiegend als IVD zugelassenen CE markierten Assays bestätigt werden.

Die beigefügte Arbeit zeigt, dass, im Gegensatz zu früheren Arbeiten, in denen *P. jirovecii* mit Zellkulturen ko-kultiviert wurde, im CuFi-8 Modell erstmals eine nennenswerte Vermehrung um mehrere log-Stufen erfolgte. Da der Erreger seit über einem Jahrhundert bekannt ist, bislang aber nicht kultiviert werden konnte, stellt diese Arbeit einen grundlegenden Durchbruch auf dem Gebiet der medizinischen Mykologie dar. Die Tatsache, dass, wie von uns beschrieben, auch kommerziell erhältlichen Zellkulturen mit *P. jirovecii* produktiv infiziert werden können, eröffnet dem gesamten Fachgebiet eine deutliche Verbesserung der kulturellen Diagnostik des Pilzes sowie die Entwicklung spezifischer Therapeutika und Vakzine.

In Anbetracht der Tatsache, dass ein Kultursystem zur Erregeranzucht in der Mikrobiologie und Virologie immer noch ein Goldstandard ist, da ausschließlich diese Methodik die Information liefert, dass ein vermehrungsfähiges und somit infektiöses Pathogen vorliegt, eröffnet die vorgelegte Arbeit erstmals die Möglichkeit, zahlreiche Probleme im Zusammenhang mit *Pneumocystis jirovecii* Infektionen zu bearbeiten. Neben der Generierung eines monoklonalen *P. jirovecii* Stammes ist die Optimierung der bislang gewonnenen Daten zur *P. jirovecii* Genomik anhand vereinzelter, klonaler *P. jirovecii* Stämme möglich. Dies bildet in Zukunft die Grundlage für die Identifizierung neuer Drug-Targets und erlaubt die Entwicklung spezifischer Therapeutika. Ebenfalls ist durch das vorgestellte System erstmal die Tenazitätstestung des Pilzes möglich, es können also Daten zur Umweltstabilität (auch auf medizinischen Geräten) und Empfindlichkeit gegenüber Desinfektionsmitteln erhoben werden.

Darüber hinaus zeigt die vorliegende Arbeit erstmals, dass die standardmäßig zur Quantifizierung eingesetzte qPCR gegen die mitochondriale Untereinheit von *P. jirovecii* mit der Quantifizierung nukleär kodierter Gene korreliert. Ein Anstieg der mitochondrialen Genomkopien kann also, wie wir erstmals systematisch zeigen, tatsächlich als Parameter für das Wachstum bzw. den Anstieg infektiöser *P. jirovecii* Partikel herangezogen werden.

Die vorgelegte Arbeit ist in einem renommierten ASM-Journal (mBio) im open access Verfahren publiziert und ist vor allem für die zukünftige Versorgung von AIDS Patienten mit opportunistischer *P. jirovecii* Infektion als bahnbrechend anzusehen, und liegt im deutlich Fokus des Preises. ■

ICHS 2014 Berlin

Invasive fungal infections: progress, but challenges remain

Established in 1980, the International Immunocompromised Host Society (ICHS) is now the premier international, multidisciplinary forum for physicians interested in infectious disease and immune deficiencies, including treatment-induced or transplant-associated immunosuppression and inborn errors or conditions such as HIV. Immunocompromised patients are characterised by susceptibility to infections caused by organisms such as fungi whose virulence is low in healthy people. Delegates to ICHS 2014 heard that, while there have been major advances in the management of invasive fungal infections, important challenges remain especially when managing patients with mucormycosis or those without classical risk factors for invasive aspergillosis.



The increasing number of treatment options for people with malignant diseases or organ failure, such as chemotherapy, solid-organ transplantation or haematopoietic stem-cell transplantation (HSCT), together with improved survival among people with autoimmune diseases, have greatly increased the population of immunocompromised patients. Because their innate host defences are severely impaired, these patients are susceptible to infections caused by organisms such as fungi that rarely cause disease in healthy people. *Aspergillus species*, ubiquitous moulds found in organic matter, have emerged as an important cause of life-threatening invasive fungal infections (IFI) in immunocompromised patients. Although more than 100 *Aspergillus* spp have been identified, *A. fumigatus* and *A. niger* and, less frequently, *A. flavus* and *A. terreus* are responsible for most human disease.

Recent advances

Professor Oliver Cornely (Cologne, Germany) highlighted recent innovations in the management of invasive aspergillosis. In 2002, a landmark study demonstrated that in patients with invasive aspergillosis, initial therapy with voriconazole resulted in improved survival and fewer severe adverse events compared with the then standard initial treatment of amphotericin B deoxycholate.¹ Subsequently, anti-fungal prophylaxis with posaconazole was introduced for high-risk haematology patients. This change in clinical practice was based on research demonstrating that, compared with fluconazole or itraconazole, posaconazole prophylaxis reduced rates of invasive aspergillosis and improved overall survival in neutropenic patients with acute myelogenous leukaemia or the myelodysplastic syndrome (AML/MDS).² Posaconazole was also more effective than fluconazole in reducing the rate of breakthrough IFI and the risk of death related to invasive aspergillosis in patients with graft-versus-host disease in the context of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.³

Posaconazole was initially available only as an oral suspension. Dr. Rafael Duarte (Barcelona, Spain) commented that, although this formulation has been widely endorsed in guidelines and has proven effective in clinical practice, it has some disadvantages. Patients must adhere to multiple daily doses, and remember to



Prof. Oliver Cornely, Cologne

take their treatment preferably with food or a high-fat meal. He reported that a gastro-resistant, once-daily posaconazole oral tablet is now available. The tablet combines posaconazole with a pH-dependent polymer to eliminate the need for administration with food or multiple daily dosing. Studies show that the new tablet provides reliable exposure in high-risk patients, and is not associated with interactions with drugs such as antacids or proton-pump inhibitors.⁴⁻⁶

Dr. Duarte reported results of a phase 3 international, multicentre study including 210 patients with AML, MDS or HSCT that investigated the pharmacokinetics and safety of the posaconazole gastro-resistant tablet in a dose of 300 mg once daily. Of the 186 patients in whom pharmacokinetics could be evaluated, 99% achieved steady-state predicted average posaconazole concentration (C_{avg}). Only 1/186 patients (<1%) did not achieve the lower exposure target of ≥ 500 ng/ml and 7/186 (4%) exceeded the upper exposure target of < 3750 ng/ml. The overall safety profile of the tablet was similar to that of the oral suspension, and there was no evidence of a higher risk of adverse events with high posaconazole exposure.⁷

Pharmacology of antifungal agents

In spite of these and other therapeutic advances, mortality from invasive aspergillosis remains high in immunocompromised patients. According to Professor Russell Lewis (Bologna, Italy), when treating any IFI, it is crucial to understand the pharmacological properties of antifungal agents in order to optimise patient outcomes. This is because the chemical structure, molecular size, lipophilicity and metabolism of an agent all have a major impact on its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. Other important drug-related considerations include the route of administration, formulation and dosage. As an example of the importance of dosage, Professor Lewis cited the case of a heart transplant patient with central nervous system (CNS) aspergillosis, who was successfully treated with the combination of intravenous (IV) voriconazole (6 mg/kg twice daily loading dose followed by 4 mg/kg twice daily) and IV caspofungin (280 mg loading dose followed by 140 mg/day) for two months and then oral voriconazole alone for six months. He added that, although caspofungin does not in theory effectively penetrate cerebrospinal fluid (CSF), CSF minimal inhibitory concentrations (MIC) in this patient during the acute phase of the infection were well above those for the pathogen.⁸

Pathogen-eliminating drug concentrations at the site of infection are key to efficacy, but Professor Lewis reported that there is surprisingly little evidence concerning the pharmacokinetics of antifungal agents at different body sites. Studies are of variable quality and, since they are largely based on animal models, it is unclear if their findings are reflected in human patients. The few published human studies are virtually all in adults, and so the results may not apply to paediatric patients. It is, however, possible to come to general conclusions. Small polar agents with low protein binding, such as fluconazole, distribute more evenly and into a wider range of tissues than larger, more lipophilic agents like itraconazole or amphipathic agents like amphotericin B and the echinocandins. Conversely the more lipophilic or amphipathic agents may remain longer within tissues, where they may reach concentrations exceeding those in the plasma.

As a result, measurable concentrations of a drug within a tissue may not necessarily indicate the agent's biological activity and there may be marked differences in tissue distribution within a drug class, continued Professor Donald Sheppard (Montreal, Canada). For example, although voriconazole and posaconazole are both

triazoles, they have very different structures. Voriconazole is hydrophilic, does not accumulate in host cells and its serum levels of 1-5 µg/ml correlate well with efficacy in both treatment and prophylaxis. In contrast, posaconazole is significantly more lipophilic and, given the drug's documented efficacy in prophylaxis, mean plasma concentrations reported in the pivotal clinical trials were surprisingly low at Cavg 583 ng/ml in the AML/MDS study and 1103 ng/ml in the GVHD study.^{2,3} Consequently, since the MIC of posaconazole against most strains of *A. fumigatus* is 500 ng/ml,⁹ around half of AML/MDS patients did not appear to have sufficient drug exposure to protect them against infection.

Professor Sheppard suggested that this discrepancy between documented antifungal effects and low serum levels can be explained by the fact that, like other hydrophobic agents, posaconazole accumulates at much higher concentrations in tissues than in serum. He reported that when posaconazole is combined *in vitro* with pulmonary epithelial cells and macrophages, cellular drug concentrations reach about 500 ng/ml. This was much higher than the concentrations recovered in the serum during these experiments and similar to *in vivo* concentrations reported in alveolar epithelial cells of posaconazole-treated patients.¹⁰ These high cellular drug levels persist for at least 48 hours, conferring continuing protection against *A. fumigatus* even after removal of the free drug. Furthermore, posaconazole does not accumulate throughout the entire host cell, but within the membrane compartments, where concentrations can be 400 times higher than in serum. Posaconazole similarly concentrates at high levels within the internal fungal membranes, including at the site of the drug's target enzyme CYP51a, the endoplasmic reticulum.^{10,11}



Foto: gfw

Analysis of biopsy specimens taken at post mortem confirm that, days after cessation of therapy, concentrations of posaconazole persist in human tissue at values well over the MIC for most clinically important *Aspergillus* and *Candida* species, and are higher than plasma concentrations collected before death.¹² Professor Sheppard concluded that research to date supports the hypothesis that cellular levels of posaconazole may be more important than free drug in blood in protecting against fungal infection. He added that this may help to explain the efficacy of posaconazole in prophylaxis against aspergillosis, and its apparent clinical activity against some agents of mucormycosis.



Foto: ghw

Prof. Dimitrios Kontoyiannis,
Houston Tx., USA

Mucormycosis

Although the prognosis of invasive aspergillosis has improved with advances in treatment, there has been little improvement in outcomes of invasive mucormycosis. Delay in initiating therapy significantly increases morbidity and mortality in immunocompromised patients¹³ but, as Professor Dimitrios Kontoyiannis (Houston, USA) explained, accurate and rapid diagnosis of mucormycosis is challenging because its pathophysiology, mode of acquisition and underlying patient risk factors are similar to those of aspergillosis. Clinical signs and symptoms are also nonspecific, while beta-D-glucan and galactomannan tests used to identify *Aspergillus* do not detect the antigen components of the *Mucorales* cell wall.

Recently published European guidelines acknowledge the challenges presented by the differential diagnosis of mucormycosis, and recommend direct microscopy, preferably using optical brighteners, to enable rapid presumptive diagnosis. The possibility of mucormycosis should be considered in patients with haematological malignancy, particularly if there is a lung infiltrate with a reversed halo sign on computed tomography, with biopsy as appropriate. Wherever possible, surgical debridement in combination with immediate antifungal therapy is recommended to improve survival and cure rates. Liposomal amphotericin B (LAmB) or lipid complex amphotericin B (ABLC) in doses of at least 5 mg/kg/day is the treatment of choice. For salvage therapy, the guidelines strongly recommend posaconazole 200 mg four times daily, with a moderate recommendation for LAmB or ABLC and combination therapies.¹⁴

Professor Kontoyiannis noted that, since no well-designed randomised clinical trial has been published in mucormycosis, current treatment recommendations are based on animal models and the results of case series that often include small numbers of patients. Since it is questionable whether these studies provide sufficient evidence to provide guidance on how to ensure early diagnosis and optimise therapeutic strategies, he concluded that a high index of suspicion for mucormycosis remains of paramount importance, especially when managing immunocompromised patients.

Aspergillus in intensive care

Professor Matteo Bassetti (Udine, Italy) added that it is similarly important for physicians to be aware of the possibility of IFI such as invasive aspergillosis in patients in the intensive care unit (ICU). Although critically ill patients may not have classical risk factors such as underlying malignancy, they are at higher risk if they have a history of corticosteroid use, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory failure, liver cirrhosis, sepsis/septic shock or acute renal failure.^{15,16} The



Foto: ghw

incidence of invasive aspergillosis in critical-care patients remains unclear, reported rates ranging from 0.3% to 5.8%.¹⁷ Post mortem studies suggest that the incidence of invasive aspergillosis is likely to be underestimated in the ICU but, even using lower estimates, the large ICU population translates into a high burden of disease for patients and healthcare systems.

According to Professor Bassetti, it can be difficult in the ICU to distinguish between colonisation of the airways and invasive aspergillosis. In critical-care patients, diagnosis is also problematic according to the strict classification of proven, probable and possible IFI used by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria for severely immunocompromised patients with cancer or following HSCT. Lung biopsy may be contraindicated in critically ill patients with coagulation disorders or severe respiratory failure; radiological findings are non-specific in most mechanically ventilated patients; and serum galactomannan antigen assay is of little value in the absence of neutropenia. Professor Bassetti suggested using a clinical algorithm adapted specifically to critical-care patients,¹⁹ and recommended voriconazole as first-choice therapy, with LAmB and echinocandin as second line treatments. He concluded that, in the absence of clinical trials in the ICU, duration of therapy is likely to remain among the many challenges faced by physicians managing IFI in critically ill patients.

Sue Lyon
Freelance Medical Writer, London

References

- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:3348-59
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-47
- Duarte RF, Lopez-Jimenez J, Cornely OA, et al. Phase 1b study of new posaconazole tablet for prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5758-65
- Kraft WK, Chag PS, van Iersel ML, et al. Posaconazole tablet pharmacokinetics: lack of effect of concomitant medications altering gastric pH and gastric motility in health subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;58:4020-25
- Krishna G, Ma L, Martinho M, et al. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2725-30
- Cornely OA, Duarte RF, Haider S, et al. Phase 3 pharmacokinetics (PK) and safety study of posaconazole (POS) tablet in patients at risk for invasive fungal infection. Presented at ECCMID, Berlin, Germany, 27-30 April 2013
- Reminiac F, Sonneville R, Massias L, et al. Very high dose caspofungin combined with voriconazole to treat central nervous system aspergillosis: emphasis on caspofungin concentrations into the cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3568-9
- Sabatelli F, Patel R, Mann PA, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2009-15
- Campoli P, Al Abdallah Q, Robitaille R, et al. Concentration of antifungal agents within host cell membranes: a new paradigm governing the efficacy of prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5732-9
- Campoli P, Perlin DS, Kristof AS, et al. Pharmacokinetics of posaconazole within epithelial cells and fungi: insights into potential mechanisms of action during treatment and prophylaxis. *J Infect Dis* 2013;208:1717-28
- Blennow O, Eliasson E, Pettersson T, et al. Human tissue concentrations of posaconazole after allogeneic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4941-3
- Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis D. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematological malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503-9
- Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(suppl 3):5-26
- Baddley JW, Stephens JM, Xiang Ji, et al. Aspergillosis in intensive care unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect Dis* 2013;13:29
- Meerseemann W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:621-5
- Bassetti M, Mikulska M, Repetto E, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in intensive care units: is it a real problem? *J Hosp Infect* 2010;74:186-96
- Valles J, Messalles E, Mariscal D, et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Intensive Care Med* 2003;29:1981-8
- Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele A-M, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:56-64

Wie weisen Dermatologen eine Dermatomykose nach?

Sie inspizieren eine verdächtige Hautveränderung. Wenn sie eine Dermatomykose in die Differentialdiagnosen einschließen, dann entnehmen sie Material in geeigneter Weise und von der richtigen Stelle. Das danach angelegte Nativpräparat ergibt im (häufigen) Idealfall (nicht vorbehandelte Haut) das Ergebnis: Pilzinfektion Ja oder Nein. Die aus dem gleichen Material angelegte Pilzkultur ergibt nach 10-28 Tagen das makroskopisch sichtbare Wachstum eines Pilzes (CAVE: Auch viele Bakterien wachsen mit) oder bleibt im negativen Falle auch ohne jedes Wachstum. Der Untersucher inspiziert die gewachsene Kultur und meist gelingt es ihm, den betreffenden Pilz anhand von makroskopischen und mikroskopischen Merkmalen zu differenzieren. Manchmal benötigt er für die Spezies-Bestimmung auch noch weitere Subkultivierungen und/oder Spezialuntersuchungen. Im Endeffekt ergibt sich aber aus dieser Kombination von Untersuchungsmaßnahmen eine richtige Diagnose und aus dieser folgerichtig eine zielführende Therapie. Unter Kostenaspekten bedeutet das: Die Diagnostik und die Therapie verursachen Kosten. Taugt die Diagnostik nichts, dann wird die Therapie, weil irrational und ungezielt, mit Sicherheit teurer.

Also werden in unserer „evidence-based-medicine“ alle Beteiligten im Gesundheitswesen alles tun, um möglichst bald mit vertretbarem Aufwand möglichst schnell die richtige Diagnose und die daraus folgende Therapie anzustreben. An dieser Stelle weckt den dermatologischen Mykologen ein höhnisches Gelächter aus dem Traum: „Lieber Herr Experte, träumen Sie weiter!“ Fakt ist, der Gesetzgeber möchte gerne jeden Teilschritt der Diagnostik reglementieren. Dies nicht, weil er das Können der durchführenden Ärztinnen/Ärzte anzweifelt, nein, aber ohne Regeln geht natürlich in der Praxis (z.B. der dermatologischen) alles schief. Ohne zumindest jährliches Konsensustraining haben natürlich alle in der Praxis Tätigen vergessen, wie ein positives Nativpräparat aussieht. An dieser Stelle sei kritisch angemerkt, es fehlen immer noch Regeln zur jährlichen Kontrolle des Temperatur- und Blutdruckmessens, Regeln zum Besetzen einer Untersuchungskabine und eigentlich müssten auch Chefärzte in Kliniken einmal jährlich gemeinsam mit ihren Vertretern beweisen, dass sie die Betten der von ihnen betreuten Patienten in vertretbarer Zeit finden. Um ein zweites Beispiel zu nennen: Ohne aufwändige Kontrolle jeder neu angefertigten oder gekauften Nährbodencharge würde natürlich niemand bemerken, dass auf den Pilznährböden niemals etwas wächst oder dass sie schon vor der Beimpfung bewachsen waren. Es gibt Dutzende weiterer, ähnlich sinnvoller Regeln, alle enthalten in den RILIBÄK (Richtlinien der Bundesärztekammer), Teil A bereits lange gültig, Teil B nach einer Übergangszeit ab spätestens 01.04.2015 einzuhalten.

Genug geschmäht, wenigstens dürften ja in jeder Praxis, in der alle Richtlinien zu den dort durchgeführten Untersuchungen eingehalten werden, auch alle diese Untersuchungen durchgeführt und abgerechnet werden. Klare Antwort der Kostenträger zum Thema Durchführung: „Ja!“ Zum Thema Abrechnung hingegen: „Schaun wir mal (wieviele was abrechnen und wie es dann z.B. mit Punktwerten aussieht).“

Aber wenigstens Eines ist doch klar, Richtlinien der Bundesärztekammer gelten für alle Durchführenden in Deutschland!? Antwort: im Prinzip ja, zur Zeit aber nicht in Bayern (und mal abwarten, wer noch auf Sonderwege kommt). KVB, und nach Aussage des BVDD-Vorsitzenden in Bayern auch die KBV, haben eben Folgendes beschlossen: Die dermatologischen Praxen in Bayern, die die Richtlinien einhalten, können die durchgeführten Untersuchungspositionen ansetzen. Die-

jenigen Praxen aber, die die Richtlinien nicht einhalten wollen oder können, dürfen „nur“ die Pilzkultur abrechnen. Das ist nun fachlich völlig unverständlich. Was soll es bedeuten? Die Dermatologin/der Dermatologe sieht einen Patienten, hat den Verdacht auf Vorliegen einer Dermatomykose, nimmt Material ab und bringt es auf einen Pilznährboden. Macht er auch ein Nativpräparat? Abrechnen kann er es ohne RiLiBÄK nicht. Behandelt er also auf Verdacht? Nach 2-4 Wochen wird die Platte inspiziert. Natürlich rein makroskopisch ohne weitere Hilfsmittel. Ist Nichts gewachsen, dann ist der Befund negativ. War es jetzt doch keine Dermatomykose? Ist aber etwas gewachsen, was dann? Ist dann das Kulturergebnis positiv, egal ob Dermatophyt oder Schimmel? Mikroskopisch differenziert wird jedenfalls nicht (da dies ohne Einhaltung der RiLiBÄK nicht abgerechnet werden kann), auch Subkulturen oder Spezialuntersuchungen entfallen aus dem gleichen Grund. Es folgt also auf den klinischen Blick (sah aus wie eine Dermatomykose) jetzt der „Pilzkennerblick“. Und dieses Verhalten sollen die Mykologen nun akzeptieren? Mit gleichem Recht könnte man eine Dunkelfeld-Mikroskopie ansetzen, wenn das Licht im Mikroskop ausgefallen ist.

Das will also die KVB mit Segen der KBV so durchführen? Gibt es hier noch einen Bezug zur Realität?

Ach übrigens: Dieser Beitrag ist keine Glosse.

Dr. Dieter Reinel, Hamburg



PD Dr. med. Werner Heinz,
Würzburg

Mykose-Risiko nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Nicht warten bis es zu spät ist

Nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation besteht für diese Patienten ein hohes Infektionsrisiko. Der Anteil an Mykosen beträgt dabei 5 bis 25 Prozent (EORTC) für den gesamten Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach der Transplantation. Wie PD Dr. Werner Heinz, Oberarzt an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg und Leiter der Sektion Antimykotische Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V., betont, hängt das individuelle Risiko einer Pilzinfektion vom Patienten ab, vom Zeitpunkt, von den aktuellen epidemiologischen Gegebenheiten und der lokalen Exposition. „Deshalb finden wir sehr unterschiedliche Inzidenzen“, so der Infektiologe. Am häufigsten handelt es sich um Schimmelpilzinfektionen hervorgerufen durch *Aspergillus fumigatus*. An zweiter Stelle rangieren *Candida*-Infektionen. Sie treten nicht als Infektionen der Lunge, sondern meist invasiv im Sinne einer Candidose oder Candidämie auf. Seltener finden sich Fusarien und Mucor-Mykosen bzw. Zygomycosen. Sie treten meist im späteren Verlauf nach der Transplantation auf und überwiegend nach vorausgegangener antimykotischer Therapie oder Prophylaxe.

Früherkennungsmethoden nutzen

Die diagnostischen Möglichkeiten haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Der Galaktomannan-Test hat sich für das Screening weitestgehend etabliert. Zu den neuen Verfahren zählen der Beta-D-Glucan-Test und der Lateral-Flow-Device-Test. Die *Aspergillus*-PCR trägt nach Ansicht Heinz' ebenfalls zu einer verbesserten Diagnostik bei. Die klassischen Verfahren (Kultur und Mikroskopie) reichen alleine jedoch nicht aus. Er plädiert deshalb für eine präemptive bzw. Diagnostikgesteuerte Therapie der Aspergillose. In mehreren Studien konnten mit dieser Strategie im Vergleich zur empirischen Therapie gleichwertige bis bessere Effekte erzielt werden. „Wir haben also die Möglichkeit, mit einer suffizienten und konsequent durchgeführten Diagnostik die Aspergillose zu erkennen und frühzeitiger eine Behandlung einzuleiten.“ Dies erfordere einen gewissen diagnostischen Aufwand, bei dem zusätzlich eine frühzeitige und konsequente radiologische Untersuchung mit hochauflösendem CT unverzichtbar sei.

Mehr Sicherheit durch Prophylaxe

Weitreichender und protektiver als das frühzeitige Eingreifen z.B. bei persistierendem Fieber sind prophylaktische Maßnahmen. Eine schimmelpilzaktive Prophylaxe ist zurzeit bei Patienten etabliert, die eine remissions-induzierende Chemotherapie zur Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) bekommen und eine Neutropeniephase von mehr als zehn Tagen haben. Dies sind im Rahmen der Chemotherapie die Patienten mit dem höchsten Infektionsrisiko. Die Prophylaxe wurde aufgrund eines erzielten Überlebensvorteils zugelassen. Die zweite Gruppe besteht aus Patienten nach allogener Stammzelltransplantation. Eine *Aspergillus*-aktive Prophylaxe ist hier schon seit längere Zeit etabliert. Besonders bei schwerer Abstoßungsreaktion gegenüber dem Transplantat steigt das Infektionsrisiko für eine Aspergillose nochmals deutlich. Das Azolantimykotikum Voriconazol ist bereits seit Jahres in der Therapie der Aspergillose im Einsatz und gilt als „Goldstandard“. Seit kurzem ist die Substanz auch zur Prophylaxe zugelassen. In einer Vergleichsstudie mit Itraconazol (IMPROVIT) wurde Voriconazol von den Patienten besser toleriert, was weniger Therapieabbrüche zur Folge hatte. Die Zulassungserweiterung bietet zusätzlich zum präemptiven und gezielten Einsatz die Möglichkeit, Patienten

im zugelassenen Rahmen mit einer Prophylaxe zu versorgen. „Dies ist eine sinnvolle Option für Patienten mit hohem Risiko, bei denen eine ausreichende und zeitnahe Diagnostik nicht möglich ist.“ In dieser Situation plädiert Heinz für eine „konsequente Prophylaxe“. Sie kann im Fall einer Abstoßungsreaktion bis zu 180 Tage dauern. Die Prophylaxe-Dosierung unterscheidet sich bei Voriconazol nicht von der therapeutischen Dosierung. „Dies ist m.E. sinnvoll, weil mit einer niedrigen Dosierung die Entwicklung von Resistenzen bgünstigt werden kann“, ergänzte Heinz.

Überzeugende Sekundärprophylaxe

In der Sekundärprophylaxe konnte laut VOSIFI-Studie mit Voriconazol eine deutlich verringerte Rückfallrate erreicht werden. Lediglich bei drei von 42 Patienten trat eine erneute Mykose auf. Bei bisherigen Untersuchungen lag die Rückfallrate ohne Sekundärprophylaxe bei rund 30 Prozent. „Eine Prophylaxe sollte hier auf jeden Fall erfolgen, um die Patienten vor einer weiteren Infektion zu schützen“, rät Heinz. (ghw)



Neuerscheinung

Die 90-60-Regel in der Antibiotika- und Antimykotikatherapie

Versuche einer Erklärung

Herbert Hof - AESOPUS - Blaue Reihe
ISBN 978-3-936993-64-6

Von den vielen Medikamenten, die in der Medizin eingesetzt werden, reicht keines – auch nur annähernd – an die exzellente Wirksamkeit von Antibiotika heran.

Bei der Therapie mit Antibiotika sowie com grano salis auch mit Antimykotika, kann vorausgesetzt, dass das eigentlich richtige Mittel ausgewählt wurde, in etwa 90% ein Therapieerfolg und zwar eine komplette Beseitigung des Krankheitserregers erwartet werden. Nu in etwa 10% tritt – eigentlich unerwartet ein Therapieversagen ein. Andererseits gibt es immer wieder Beobachtungen, dass in etwa 60% ein Therapieerfolg erzielt wird, selbst wenn ein Mittel verwendet wurde, das bei einer rationalen Entscheidung nicht hätte gewählt werden sollen. Solche Ereignisse sind natürlich nicht völlig zufällig, sondern im Einzelfall gibt es durchaus jeweils Gründe und rationale Erklärungen, auch wenn sie nicht auf den ersten Blick erkennbar sind.

Einige praktisch wichtige und häufige Ursachen dafür soll dargestellt werden, um solche Phänomene besser zu verstehen und solche möglichen Ursachen dann auch bewusst besser berücksichtigen zu können.



Klinik und Praxis Hand in Hand

Antimykotische Prophylaxe bei Patienten in der Hämatologie und Onkologie

Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe standen u.a. auf der Agenda eines Symposiums* im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie vom 10. bis 14. Oktober 2014 in Hamburg. Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer, Klinikum Ernst-von-Bergmann, Potsdam, wies in seiner Einleitung auf die Bedeutung rechtzeitigen Handelns hin. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Pilzinfektion. Warum diese so relevant sind und welche Möglichkeiten die Pilzprophylaxe und -Therapie bietet, erläuterte PD Dr. med. Christina Rieger, Med. Klinik III, Klinikum der Universität München, anhand von Fallbeispielen und Leitlinienempfehlungen. Auf die Optionen zur antimykotischen Prophylaxe in der ambulanten Versorgung von Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen und nach allogener Stammzelltransplantation ging Dr. Michael Sandherr, Onkologische Schwerpunktpraxis, Weilheim, ein.

Pilzinfektionen sind relevant

Mit modernen Induktionstherapien, so Rieger, können heute bei hämato-onkologischen Patienten sehr gute Ansprechraten erzielt werden. Durch die zunehmende Aggressivität und nachfolgende Neutropeniephase, tragen die Patienten jedoch ein hohes Infektionsrisiko. Pilzinfektionen bezeichnete Rieger dabei als „Hauptfeind“. Invasive Aspergillose stehen mit einer Inzidenz von 11 Prozent an der Spitze der Mykosen bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Von denjenigen Patienten, die als Komplikation eine invasive Aspergillose entwickeln, leben ein Jahr nach der Transplantation nur rund 25 Prozent. Dies macht die Notwendigkeit einer Mykose-Prophylaxe deutlich, um die Inzidenz sowie Morbidität und Mortalität der Patienten größtmöglich zu reduzieren. Dabei gilt es, den Verlauf und die individuelle Situation des Patienten gut im Auge zu behalten. Bei einem 57jährigen Patienten mit einer AML-Diagnose kam es zu persistierendem Fieber in der Neutropeniephase, das auf eine Antibiotikatherapie nicht ansprach.

Nach einem Galactomannan-Nachweis im Serum wurde eine Therapie mit dem Triazol Voriconazol, dem Mittel der Wahl bei Aspergillose, eingeleitet. Rieger betonte, dass diese Vorgehensweise den Leitlinienempfehlungen entspricht. Nach dreitägiger Therapie wurde eine allmähliche Konsolidierung der pulmonalen Infiltrate festgestellt.

Goldstandard kann auch Prophylaxe

Nach aktueller Datenlage hat sich Voriconazol auch in der Prophylaxe bei Aspergillus-Infektionen bewährt. Dazu stell-



Foto: ghw

te Rieger die IMPROVIT-Studie vor, die zur Zulassungserweiterung des Triazols führte und mittlerweile in der ECIL-5-Leitlinie mit einer B-1 Bewertung zur Prophylaxe von Aspergillus-Infektionen bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation vertreten ist. Mit 48,7 Prozent war Voriconazol in der primären Prophylaxe deutlich überlegen. Die Vergleichssubstanz Itraconazol erreichte 33,2 Prozent. Aufgrund seiner Verträglichkeit konnte Voriconazol signifikant länger verabreicht werden. In einer prospektiven unverblindeten Studie zur Sekundärprophylaxe (VOSIFI) trat 12 Monate nach der Prophylaxe lediglich bei 6,7 Prozent der Patienten eine erneute Mykose auf. Die bisherigen Rückfallraten bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation lag bei rund 30 Prozent. Um sowohl Übertherapie und Resistenzen entgegenzuwirken, empfiehlt Rieger, die so genannte Kleinraumepidemiologie der jeweiligen Klinik zu beachten und die antimykotische Prophylaxe nach genauer Risikoabwägung einzusetzen.

Das Aspergillose-Risiko liegt bei hämatologischen Patienten zwischen ein und sieben Prozent mit einer Letalitätsrate von 38 bis 52 Prozent. (Pagano et al. 2006)

Infektionsmanagement in der ambulanten Praxis

Die Gesamtanzahl an Patienten, die allein in einem Quartal im Jahr 2011 ambulant versorgt wurden liegt bei 172.150. Wie Sandherr darlegte, steht die allgemeine Infektionsgefahr bei Leukämiepatienten mit Abstand (85 bis 95 Prozent) an der Spitze. Einen Teil davon stellen Mykosen dar, deren Vermeidung zu den Zielen einer Infektionsprophylaxe in der ambulanten Versorgung von onkologischen Patienten gehört. Angesichts des breiten Spektrums an Patienten, steht eine sehr genaue Risikobewertung im Vordergrund. Sandherr räumte ein, dass Überbehandlung, Resistenzen, Toxizität und Kosten die individuelle Therapie- bzw. Prophylaxeentscheidung beeinflussen müssen. Die antimykotische Prophylaxe richtet sich nach den neuesten Leitlinienempfehlungen der DGHO und AGIHO, wobei ebenso wie im Kliniksetting, Posaconazol und Voriconazol gegen Aspergillus-Infektionen und Fluconazol gegen Candida-Infektionen zum Einsatz kommen. Alle drei Antimykotika stehen als i.v. und in oraler Darreichungsform zur Verfügung und eignen sich daher für die Ambulanz. (ghw)



*„Therapieoptimierung bei Leukämien – Klinik und Praxis Hand in Hand“, am 10.10.2014 unterstützt von Pfizer Pharma GmbH, Berlin

Foto: ghw

In Memoriam Privatdozent Dr. Günter Marklein

Im April 2014 ist Herr Privatdozent Dr. Günter Marklein plötzlich und unerwartet gestorben.

Günter Marklein war über viele Jahrzehnte Oberarzt im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn. Er hat der Weiterentwicklung der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik wesentliche Impulse gegeben und wichtige Beiträge zum diagnostischen Nutzen von PCR, Galaktomannan und MALDI-TOFF sowie zur klinischen Epidemiologie und Prophylaxe von invasiven Pilzinfektionen in erstrangigen Journalen publiziert. Seinen Kollegen war er ein erfahrener und hilfsbereiter Ratgeber in der infektiologischen Krankenversorgung, und seine umfangreiche Lehrtätigkeit und Mitwirkung in der Weiterbildung bleibt in guter Erinnerung. Die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft bedauert den zu frühen Tod ihres hochangesehenen und geschätzten Kollegen und wird ihm stets ein ehrendes Andenken bewahren.

Andreas Groll

Atlas of Clinical Fungi

G.S. de Hoog, J. Guarro, J. Gené and M.J. Figueras

The ultimate benchtool for diagnostics

Atlas of Clinical Fungi ist jetzt online verfügbare!

Die 4e Auflage dieses Standardwerks zur Pilzbestimmung ist jetzt online erschienen. Die elektronische Version ermöglicht das schnelle und einfache Suchen durch den Atlas mit tausenden Pilznamen und den entsprechenden Literaturangaben. Links und gezielte Suchfunktionen erleichtern die Navigation durch das Buch. Die neue Auflage enthält 560 pathogene und opportunistische Pilze, die größtenteils detailliert illustriert werden und häufig farbig abgebildet sind. Beim Lesen erscheinen automatisch Textboxen mit Erklärungen der benutzten mykologischen Terminologien. Neben Pilzbeschreibungen gibt es pro Spezies Paragraphen zur Pathogenität und Antimykotika mit vielen Verweisen

zur Literatur. Im allgemeinen Hauptteil werden die generelle Taxonomie, Krankheitsbilder, natürliche Ökologie und die wichtigsten diagnostischen Techniken behandelt. Eine Tabelle zeigt die phylogenetischen Verwandtschaften. Alle bekannte Synonyme sind aufgenommen und ein Hauptteil listet die Identitäten der nicht mehr verwendeten Pilznamen auf.

Die Online Version wird regelmäßig kostenlos aktualisiert. Auch eine USB Version ist verfügbare als Alternative ohne Internet. Als Extra hat diese Version die Möglichkeit den Atlas selbst zu annotieren.

www.clinicalfungi.org



CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre
An Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences

Infektionen in der Intensivmedizin – Workshops in Ihrer Nähe 2015

Infektionen in der Intensivmedizin sind ein zentrales Thema für Ärzte, die auf der Intensivstation arbeiten. Um ein strukturiertes Herangehen an dieses wichtige Problemfeld zu ermöglichen, wurde das seit mittlerweile vier Jahren erfolgreiche In-House-Kurskonzept weiterentwickelt. Das Infektionsrisiko ist groß und stellt für Kliniken eine zunehmende Herausforderung dar. Neben der Gefahr für den Patienten werden personelle und finanzielle Ressourcen stark belastet. Kenntnisse in Bezug auf das Infektionsgeschehen und den richtigen Einsatz von Antiinfektiva helfen dabei, Infektionen zu vermeiden bzw. rechtzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln.

Den Seminarleitern ist es ein Anliegen, individuellen Fragen, die sich aus der eigenen Erfahrung gestellt haben, nachzugehen, sie systematisch aufzuarbeiten und zu beantworten. Sie sind der Überzeugung, dass die Auswahl eines Antibiotikums oder Antimykotikums immer der Endpunkt eines strukturierten Denkprozesses sein muss.

Der Workshop bietet u.a. eine praxisnahe Bearbeitung von Fallbeispielen, gezielte und individuell orientierte Informationen sowie breiten Raum für Fragen, Diskussionen und Erfahrungsaustausch.

Aktuelle Termine und ein detailliertes Programm für 2015 finden Sie unter www.scientia-akademie.de

Alle Workshops werden von den jeweils zuständigen Ärztekammern im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung anerkannt. ■



Aktuelle Termine:

Workshop-Reihe (Basiskurs)

INFEKTIONEN IN DER INTENSIVMEDIZIN

13./14. März 2015

Allgemeines Krankenhaus Hagen

19./20. Juni 2015

Vivantes Klinikum Neukölln

(Informationen und Anmeldung: www.scientia-akademie.de)



Vfend® ist als i.v. und orale Darreichungsform verfügbar¹



Der Goldstandard² in der Erstlinientherapie der IA^{3,4} ist jetzt auch zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen zugelassen.*¹

NEUE
INDIKATION*



Der Goldstandard²**

VFEND® 50 mg Filmtabletten VFEND® 200 mg Filmtabletten VFEND® 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen VFEND® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung VFEND® 200 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung Wirkstoff: Voriconazol **Zusammensetzung:** Wirkstoff: Filmtbl.: 1 Filmtbl. enth. 50 mg/200 mg Voriconazol. Pulver (Suspension): Nach Rekonstitution m. Wasser enth. 1 ml Suspension z. Einnehmen 40 mg Voriconazol. Jede Fl. enth. 3 g Voriconazol. Pulver (Inf.-lösung): 1 ml enth. nach Rekonstitution 10 mg Voriconazol. Nach Rekonstitution ist e. weitere Verdünnung nötig, bevor appliziert werden kann. 1 Durchstechfl. enth. 200 mg Voriconazol. **Sonst. Bestandteile:** Filmtbl.: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Croscarmellose-Natrium, Povidon, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Triacetin. Pulver (Suspension): Sacrose, hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171), Xanthangummi, Natriumcitrat, wasserfreie Citronensäure, Natriumbenzoat (E 211), natürlicher Orangengeschmack. Pulver (Inf.-lösung): Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBECD). **Lösungsmittel z. Herstell. e. Inf.-lösung:** 0,9 % ige Natriumchloridlösung i. Wasser f. Inj.-zwecke. **Anwendungsgebiete:** invasive Aspergillose, Candidämie b. nicht neutropenischen Pat., Fluconazol-resistente, schwere invasive Candida-Infekt. (einschl. C. krusei), schwere Pilzinfekt. durch *Scedosporium* spp. u. *Fusarium* spp. b. Erw. u. Kdrn. ab 2 J.. I. erster Linie b. Pat. m. progressiven, mögl.-weise lebensbedrohli. Infekt.. Prophylaxe invasiver Pilzinfekt. b. Hochrisikopat. m. allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e.d. sonst. Bestandteile; Komedikation m. Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Mephobarbital, hochdos. Efavirenz od. Ritonavir (ab 400 mg tägl.), Ergotalkaloiden (Ergotamin, Dihydroergotamin), Sirolimus, Johanniskraut. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* periph. Ödeme; Kopfschm.; Sehverschlechterung (einschl. verschwommenen Sehens, Chromatopsie u. Photophobie); Atemnot; Bauchschm., Übelk., Erbrechen, Durchfall; abnormale Leberfunktionstests (einschl. AST, ALT, alkalischer Phosphatase, Gamma-Glutamyltranspeptidase [GGT], Lactatdehydrogenase [LDH], Bilirubin); Hautausschlag; Fieber. *Häufig:* Gastroenteritis, Sinusitis, Gingivitis; Agranulozytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Anämie; Überempfindlichk.-reakt.; Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie; Depressionen, Halluzinationen, Ängstlichk., Schlaflosigk., Unruhe, Verwirrth.; Krampfanfall, Tremor, Parästhesie, Hypertonus, Schläfrigkeit, Synkope, Benommenh.; Netzhautblutungen; supraventrikuläre Arrhythmie, Tachykardie, Bradykardie; Hypotonie, Phlebitis; akutes Atemnotsyndr., Lungenödem; Dyspepsie, Verstopfung, Cheilitis; Gelbsucht, cholestat. Gelbsucht, Hepatitis; exfoliat. Dermatitis, makulopapulöser Hautausschlag, Pruritus, Alopezie, Hautrötung; Rückenschm.; akute Niereninsuff., Hämaturie; Brustschm., Gesichtsödem, Asthenie, Grippesympt., Schüttelfrost; Erhöhd. d. Kreatininspiegels. *Gelegentlich:* pseudomembranöse Kolitis, Lymphangitis, Peritonitis; Verbrauchschoagulopathie, Knochenmarkversagen, Leukopenie, Lymphadenopathie, Eosinophilie; anaphylaktoide Reakt.; Nebennierenrindendinsuff., Hypothyreose; Hirnödem, Enzephalopathie, extrapyramidale Stör., periph. Neuropathie, Ataxie, Hypästhesie, Geschmacksstör., Nystagmus; okulogyre Krisen, Stör. d. Sehnervs (einschl. optischer Neuritis), Papillenödem, Skleritis, Blepharitis, Doppelsehen; Hypakusis, Schwindel, Tinnitus; Kammerflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie; Thrombophlebitis; Pankreatitis, Duodenitis, Glossitis, Zungenödem; Leberversagen, Lebervergrößerung, Cholezystitis, Gallensteine; tox. epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Angioödem, Psoriasis, Urtikaria, allerg. Dermatitis, Phototoxizität, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Purpura, Ekzem; Arthritis; Nierentubulusnekrose, Proteinurie, Nephritis; Reakt. an d. Inj.-stelle; QT-Verlängerung i. EKG, Erhöhd. d. Harnstoffwerts i. Blut, Hypercholesterinämie. *Selten:* Hyperthyreose; hepatische Enzephalopathie, Guillain-Barré-Syndrom; N.-opticus-Atrophie, Hornhauttrübungen; Torsade de pointes, kompl. AV-Block, Schenkelblock, AV-Rhythmus; Pseudoporphyrie, fixes Arzneiexanthem. *Häufigkeit nicht bekannt:* Plattenepithelkarzinom; kutaner Lupus erythematodes; Periostitis. D. Erfahr. nach d. Markteinführ. lassen vermuten, dass Hautreakt. (v. a. Erytheme) b. Kdrn. häufiger auftr. können als b. Erw.. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** m. VFEND beh. Pat. müssen sorgf. auf Lebertoxizität überwacht werden u. VFEND muss ggf. abgesetzt werden. Alle Pat. einschl. Kdr. sollten Sonnenlichtexposition vermeiden u. Schutzmaßnahmen wie entspr. Bekleidung u. Sonnenschutz m. hohem LSF anw. Plattenepithelkarzinome auf d. Haut wurden b. Pat. beobachtet, v. denen einige üb. frühere phototox. Reakt. berichtet haben. Daher ist d. Notwendigk. e. Verringerung der VFEND-Exposition zu erwägen. **Filmtbl.:** enthält Lactose. **Pulver (Suspension):** enthält Sacrose (Zucker). **Pulver (Inf.-lösung) u. Lösungsmittel z. Herstell. e. Inf.-lösung:** enthält Natrium. Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Juni 2014.

Literaturangaben:

1. Vfend® Fachinformation. (Aktueller Stand unter: www.pfizermed.de/medikamente.htm). 2. Maschmeyer G et al. *Drugs*. 2007;67(11):1567-601. 3. Herbrecht R et al. Antifungal therapy in leukemia patients. *Update ECIL-4*, 6. September 2011. 4. Walsh TJ et al. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327-60.

* Indikation:
Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen bei Hochrisikopatienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT).¹

** bei IA

IA = invasive Aspergillose



b-4v23vfe-0-0