

# D MYKOLOGIE FORUM G

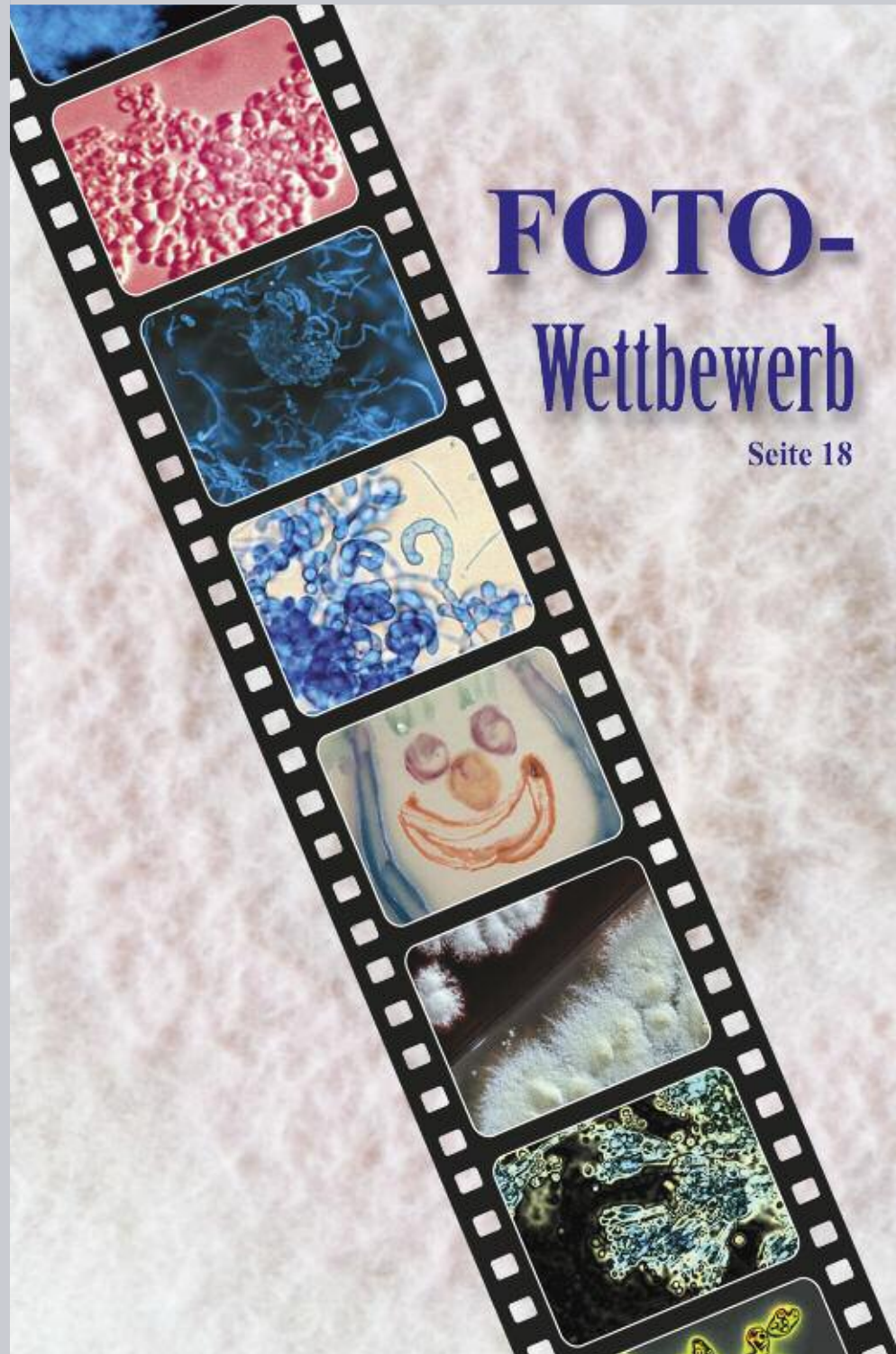
Medizinische Mykologie in Klinik und Praxis

ISSN-Nr.: 1439-5673

## Aus dem Inhalt:

- Editorial
- Forschung
- Diagnostik
- EBMT-Report
- ECCMID
- ISHAM-News
- Buchbesprechung
- Beilage:  
Onychomykosen

Mitteilungen der  
Deutschsprachigen  
Mykologischen  
Gesellschaft e.V.



## FOTO- Wettbewerb

Seite 18

# Ecalta® bei invasiven Candidosen\*



## Treffen Sie die optimale Therapieentscheidung

- Überzeugendes Verträglichkeitsprofil<sup>1)</sup>
- Keine bekannten klinisch relevanten Interaktionen<sup>2)</sup>
- Keine Dosisanpassungen bei Nieren- und Leberinsuffizienz<sup>2)</sup>

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

2) Fachinformation Ecalta®, September 2007

\* Ecalta® ist zugelassen zur Behandlung von invasiver Candidiasis bei erwachsenen, nicht neutropenischen Patienten.

  
**Ecalta**®  
anidulafungin IV

**ECALTA® 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung.** Wirkstoff: Anidulafungin. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Anidulafungin. Die rekonstituierte Lösung enthält 3,33 mg Anidulafungin pro Milliliter und die verdünnte Lösung enthält 0,36 mg Anidulafungin pro Milliliter. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Fructose (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Weinsäure (Ph.Eur.), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Wertes). Lösungsmittel: wasserfreies Ethanol (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von invasiver Candidiasis bei erwachsenen, nicht-neutropenischen Patienten. ECALTA® wurde hauptsächlich bei Patienten mit Candidämie untersucht und nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit tiefen Candida-Infektionen oder Abszessen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Arzneimittel aus der Klasse der Echinocandine. **Nebenwirkungen:** Häufig: Koagulopathie, Krämpfe, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit. Erhöhte Kreatininwerte, Hautausschlag, Pruritus, Hypokaliämie, Hautrötung. Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte Aspartaminotransferase, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Gammaglutamyltransferase. Gelegentlich: Oberbauchschmerzen, Urtikaria, Hypertension, Hitzewallungen, Schmerzen an der Infusionsstelle, Cholestase. **Warnhinweise:** Dieses Arzneimittel enthält 24 Vol.% Ethanol (Alkohol) in der unverdünnten Lösung. Bei Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollte dieses Arzneimittel nicht angewendet werden. Bitte beachten Sie außerdem die Fachinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, 10785 Berlin. **Stand:** Februar 2009.



www.pfizer.de

Die MYK' 2009 in Köln wirft ihre Schatten voraus. Besser gesagt – sie steht schon vor der Tür. Mit dieser Ausgabe des Mykologie Forums erhalten Sie das Hauptprogramm der diesjährigen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft. Das Programm ist ebenso umfangreich wie vielfältig und hält für (fast) jeden mykologisch Interessierten Themen bereit. Die MYK 2009 verdient besondere Beachtung; nicht nur wegen ihres attraktiven Standortes. Zahlreiche Vorträge richten sich auf brennende Themen wie z. B. der Intensivmedizin, in der Mykosen drastisch zunehmen. In Kooperation mit der AGIHO geht es um Mykosen bei hämatologischen Patienten, als Beispiel für die immer enger werdende Zusammenarbeit mit anderen medizinischen Fachgesellschaften.

Wie viel Einsatz es erfordert, für die jährliche Tagung mit sicherem Gespür spannende, aktuelle, visionäre und praxisbezogene Tagungsinhalte zusammenzutragen, weiß ich aus der Erfahrung des vergangenen Jahres, als die MYK in Jena stattfand und die Monate vor der Tagung gefüllt waren mit organisatorischen Aufgaben. Auch die Frage, ob die Inhalte dem mykologischen Zeitgeist entsprechen, hat mich stets beschäftigt. Die Mühe und der Einsatz haben sich gelohnt und der Erfolg war am Ende wohltuend. Im Namen der Tagungsleitung und aller Mitwirkenden und Sponsoren möchte ich hier die Gelegenheit nutzen, um mich für die Arbeit und für die Unterstützung herzlich zu bedanken. Mein Dank gilt ganz besonders allen Tagungsteilnehmern, die sich 2008 auf den Weg nach Jena machten und mit ihrer Präsenz und ihren Diskussionsbeiträgen die Bedeutung und Wertigkeit der Mykologie bestätigten. Mykologische Fort- und Weiterbildung wird künftig auch Aufgabe der geplanten Akademie der MYK-Stiftung sein. Sie wird den Zweck der Stiftung erfüllen und fachspezifische, individuelle Veranstaltungen zusätzlich zur Jahrestagung über das gesamte Jahr hinweg anbieten. Damit verfügt die DMykG e.V. mit der 2005 gegründeten Stiftung über eine eigene Fortbildungsakademie, die den individuellen Fragestellungen und Erfordernissen der medizinischen Mykologie Rechnung trägt.

Wie kein anderes Fach ist die medizinische Mykologie interdisziplinär und allein deshalb von außerordentlicher Dynamik in ihrer Entwicklung und ständigen Veränderung. Gleichzeitig ist aber auch die Beständigkeit von unschätzbarem Wert. Langjährige Wegbegleiter der Gesellschaft haben ihre Erfahrung eingebracht und weitergegeben, ohne sich dem Neuen zu verschließen. Herzlichen Dank an alle, die die DMykG über viele Jahre unterstützt und mit ihrem Wissen bereichert haben.

Wir freuen uns auf ein Wiedersehen in Köln und auf den mykologischen Gedankenaustausch



PD DR. RER. NAT.  
UTA-CHRISTINA HIPLER, JENA

Herzlichst Ihre  
Uta-Christina Hipler, Jena  
(Kassenwartin der DMykG e.V.)



**NEU**

Jetzt auch zur  
1st-Line-Therapie  
bei systemischen  
Mykosen zugelassen!

Ihr Ziel:  
Leben retten.

## Unser Beitrag: Mykosen abwehren.

- **Hohe nachgewiesene Effektivität**  
bei Aspergillus- und Candida-Infektionen<sup>1,2</sup>
- **Sehr breites Wirkspektrum,**  
auch bei Zygomyceten<sup>3,4,5</sup>
- **Signifikant besser verträglich\***  
durch einzigartige liposomale Formulierung<sup>6,7</sup>

\* im Vergleich zu konventionellem Amphotericin B



**Sie heilen. Wir helfen. AmBisome®**



**Referenzen:** **1.** O.A. Cornely et al., CID 2007; 44: 1289-1297 **2.** E.-R. Kuse et al., Lancet 2007; 369: 1519-1527 **3.** C. Lass-Flörl et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2008; 52 (10): 3637-3641 **4.** D. Ellis, J. Antimicrob. Chemother. 2002; 49 [Suppl. 1]: 7-10 **5.** M. Cuenca-Estrella et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2006; 50 (3): 917-921 **6.** H.G. Prentice et al., Br. J. Haematol. 1997; 98: 711-718 **7.** T.J. Walsh et al., N. Engl. J. Med. 1999; 340: 764-771

**AmBisome® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.**

**Wirkstoff:** Amphotericin B. **Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche mit 1,326 g

Trockensubstanz enthält 50mg in Liposomen verkapseltes Amphotericin B. Sonstige Bestandteile: Hydriertes (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Cholesterol, Distearoylphosphatidylglycerol, all-rac- $\alpha$ -Tocopherol, Sucrose, Natriumsuccinat 6 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid, Salzsäure. **Anwendungsgebiete:**

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

**Aufbewahrungshinweis:** Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren. (Stand: April 2009) **Verschreibungspflichtig GILEAD Sciences GmbH, Fraunhoferstr. 17, 82152 Martinsried bei München**

## Inhaltsverzeichnis



<b>Editorial</b> .....	3
<b>Forschung</b>	
Proteomik: Ein Tool für die Suche nach Pathogenitätsfaktoren und neuen Antigenen von <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	6
<b>Diagnostik</b>	
Invasive Aspergillose: Das Dilemma der Prophylaxe und das Potential der PCR .....	11
<b>Forschungspreise</b>	
Forschungspreise für Wissenschaftler des HKI .....	14
<b>ISHAM-News</b>	
Jenaer Wissenschaftler zum ISHAM Vizepräsidenten gewählt .....	15
<b>Tagungsbericht</b>	
ISHAM Tokio .....	17
<b>Symposium</b>	
DAC Giessen .....	18
<b>Fotowettbewerb</b>	
500 Euro für das schönste Pilzfoto .....	18
<b>European Mycology</b>	
EBMT Göteborg .....	19
ECCMID Helsinki .....	23
<b>MYK-Stiftung</b>	
„Astellas CHANGING TOMORROW Award“ .....	27
MYK-Stiftungs-Akademie .....	28
<b>Buchbesprechung</b>	
Mikrobiologische Diagnostik .....	29
<b>MYK' 2010 und 2011</b>	
MYK' 2010 in Wien und 2011 in Kiel .....	30
Impressum .....	31
Beilage: Neue Therapiebasis bei Onychomykosen	

## Proteomik: Ein Tool für die Suche nach Pathogenitätsfaktoren und neuen Antigenen von *Aspergillus fumigatus*

Dr. Olaf Kniemeyer, Arbeitsgruppe Pilzproteomik der Abteilung Molekulare und Angewandte Mikrobiologie, Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (HKI), Jena

Die Zahl der systemischen Pilzinfektionen beim Menschen ist in den vergangenen 20 Jahren stark gestiegen. Eine der Hauptursachen für diese Entwicklung ist die Zunahme von Patienten mit ausgeprägter Immunschwäche. Neben der Hefe *Candida albicans*, ist der Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* einer der Hauptverursacher systemischer Pilzinfektionen bei Menschen (Perlroth et al. 2007). *A. fumigatus* ist ein weltweit vorkommender Saprobiont, der sich auf organischen Abfällen, im Komposthaufen und in Pflanzenerde nachweisen lässt. Durch die asexuell produzierten Sporen, sogenannte Konidien, verbreitet sich der Pilz über die Luft

in der Umwelt. Die Konidien besitzen einen Durchmesser von nur 2-3 µm. Sie sind daher so klein, dass sie durch Einatmen auch in die Alveolen menschlicher Lungen gelangen können. Bei einem intakten Immunsystem werden die Konidien sofort durch Phagozyten der zellulären Immunabwehr beseitigt. Bei immunsupprimierten Patienten, vor allem solcher mit starker Neutropenie, können die Konidien jedoch auskeimen, ins Lungengewebe eindringen und über das Blutgefäßsystem auch andere Organe befallen (Brakhage 2005). Da die Diagnose schwierig und die Möglichkeiten der antifungalen Wirkstofftherapie begrenzt sind, liegt die Letalität der invasiven Aspergillose bei ca. 45-80% (Perlroth et al. 2007). Es besteht daher ein großes Interesse, die Grundlagen der Pathogenität von *A. fumigatus* besser zu verstehen und darauf basierend die Diagnostik und die Therapie der invasiven Aspergillose zu verbessern. Die Tatsache, dass *Aspergillus fumigatus* in ca. 80% der Fälle Verursacher der invasiven Aspergillose ist (seltener auch andere Spezies dieser Gattung, wie *Aspergillus flavus*, *A. terreus* oder *A. niger* sowie Spezies der Klasse *Zygomycota*), wirft Fragen auf: Besitzt *A. fumigatus* im Vergleich zu anderen Schimmelpilzarten bessere und effektivere Anpassungsmechanismen, um die Immunantwort des Wirtes zu umgehen und Wachstum im Wirtsorganismus zu gewährleisten? Ist *Aspergillus fumigatus* stressresistenter?

Wie auch andere pathogene Mikroorganismen ist *Aspergillus fumigatus* während der Infektion verschiedenen Stressbedingungen ausgesetzt, wie z. B. erhöhter Temperatur, Eisenmangel und oxidativem Stress.

Seit der Veröffentlichung des Genoms von *A. fumigatus* (Nierman et al. 2005) ist es möglich, die Veränderungen in einer Pilzzelle als Antwort auf veränderte Umwelt- und Stressbedingungen auch auf globaler Ebene zu untersuchen. Am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut – untersuchen wir die für das Infektionsgeschehen relevanten Stressant-

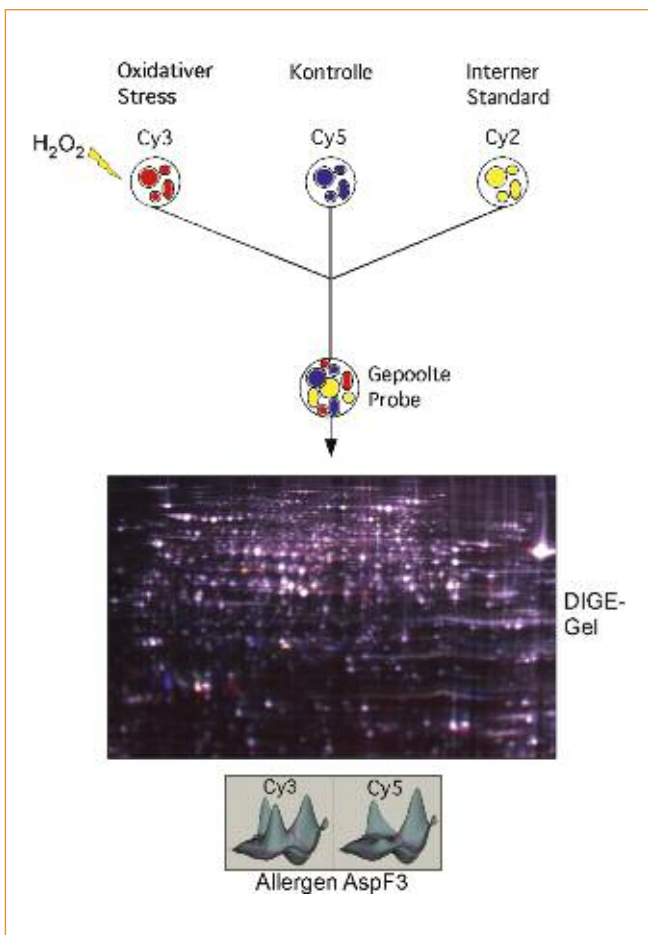


ABBILDUNG 1:  
PRINZIP DER DIGE-TECHNIK. PROTEINPROBEN AUS GESTRESSTEM (HIER CY3) UND UNGESTRESSTEM *A. FUMIGATUS* (HIER CY5) MYZEL WERDEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN FLUORESCENZFARBSTOFFEN MARKIERT. EINE MISCHUNG AUS BEIDEN PROTEINPROBEN ERGIBT DEN INTERNEN STANDARD (CY2). NACH DETEKTION DER EINZELNEN FARBSTOFFE MIT EINEM LASERSCANNER ERGIBT SICH EIN OVERLAY-BILD, WELCHES MIT EINER BILDANALYSESOFTWARE AUSGEWERTET WERDEN KANN. HIER IST BEISPIELHAFT DIE UNTERSCHIEDLICHE EXPRESSION DES PROTEINS ASPF3 DARGESTELLT.

worten von *A. fumigatus* auf Proteinebene mit den Methoden der Proteomik. Hierfür benutzen wir hauptsächlich die Technik der 2D-Gelelektrophorese. Diese Methode erlaubt die gleichzeitige Trennung von bis zu 2.000 Proteinen mittels isoelektrischer Fokussierung (Trennung nach dem isoelektrischen Punkt) und anschließender SDS-Gelelektrophorese (Trennung nach Molekülgröße). Die 2D-Gelelektrophorese wurde bereits Mitte der 1970er Jahre entwickelt, doch weitere technische Verbesserungen und neue Entwicklungen haben sie seither um ein Vielfaches leistungsfähiger und zuverlässiger gemacht. Eine Innovation war die Einführung der zweidimensionalen differentiellen Gelelektrophorese (2D DIGE). Bei der DIGE-Methode werden die zu vergleichenden Proteinproben mit unterschiedlichen Cyanin-Fluoreszenzfarbstoffen (Cy2, Cy3 oder Cy5) separat markiert. Hierbei wird der Cyanin-Farbstoff kovalent an das Protein gebunden. Anschließend werden die Proben vereint und simultan auf einem Gel getrennt. Da sich die Absorptions- und Emissionsspektren der verschiedenen Cyanin-Farbstoffe unterscheiden, können bis zu drei Proben getrennt voneinander im Gel detektiert werden. Hierfür verwendet man einen Laserscanner. Die digitalisierten 2D-Gele werden dann mit Hilfe einer Software aufbereitet und analysiert, um Änderungen der Proteinzusammensetzung auf Grund der z. B. im Experiment induzierten Stressbedingungen zu quantifizieren (Alban et al. 2003). Differenziell exprimierte Proteine können dann durch Massenspektrometrie identifiziert werden. Der Vorteil der DIGE-Technik ist, dass durch das Trennen von mehreren Proteinproben in einem Gel die Variation des Laufverhaltens reduziert und damit die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Proteinspotmuster verbessert wird. Durch die Einführung eines internen Standards lässt sich die statistische Qualität der Daten erhöhen.

Zu Beginn unserer Arbeiten gab es im Vergleich zu Hefen wie *Saccharomyces cerevisiae* und *Candida albicans* nur wenige Veröffentlichungen über die Anwendung der 2D-Gelelektrophorese bei *Aspergillus*-Spezies. Daher haben wir am Hans-Knöll-Institut zunächst ein Protokoll für die 2D-Gelelektrophorese für *A. fumigatus* entwickelt. Bei filamentösen Pilzen ist der Anteil der Zellwand an der Gesamtbiomasse recht hoch. Sie produzieren außerdem größere Mengen an Speicherlipiden und Pigmente. Nach dem mechanischen Aufschluss des Myzels muss daher auf jeden Fall ein Reinigungsschritt erfolgen, um Kontaminationen wie Lipide und Polysaccharide zu entfernen. In unserem Labor erreichen wir das durch die Fällung der Proteine mit Trichloressigsäure. Durch Kombination mehrerer zwitterionischer Detergenzien lassen sich die Proteine in einem Harnstoffpuffer wieder gut lösen (Kniemeyer et al. 2006). Trennt man Proteine aus dem Myzel von *A. fumigatus* in einem pH-Gradienten von 3-11 auf, so kann man nach Coomassie-Färbung ca. 800 verschiedene Proteinspots detektieren. Uns ist es gelungen, nach Verdau der Proteinspots mit Trypsin und anschließender Bestimmung der Masse der Peptidfragmente durch Massenspektrometrie eine Referenzproteomkarte für *A. fumigatus* zu erstellen. Dabei wurden 381 Proteinspots zugeordnet und identifiziert. Bei den meisten Proteinen handelte es sich um Proteine des zellulären Metabolismus, der Aminosäure- und Proteinsynthese, des Transports des Zellzyklus und der Stressantwort (Vödisch et al. 2009). Die erstellte Proteinkarte ist ein hilfreiches Tool für die Identifikation von Proteinen bei weiteren auf 2D-Gelelektrophorese basierten Studien. Sie gibt Auskunft darüber, welche Proteine sich generell mit Hilfe dieser Methode analysieren lassen. Diese und weitere Proteomdaten werden bei uns in der zentralen Datenbank OMNIFUNG gespeichert, die auch Transkriptom- und Genomdaten enthält (Albrecht et al. 2007). So schafft OMNIFUNG die Grundlage für eine spätere integrative Datenanalyse von Transkriptom, Proteom und Metabolomdaten. Teile der Datenbank sind über die Internetseite <http://www.omnifung.hki-jena.de> auch extern über ein *Public Login* frei zugänglich. OMNIFUNG ist außerdem in das Datenbank-



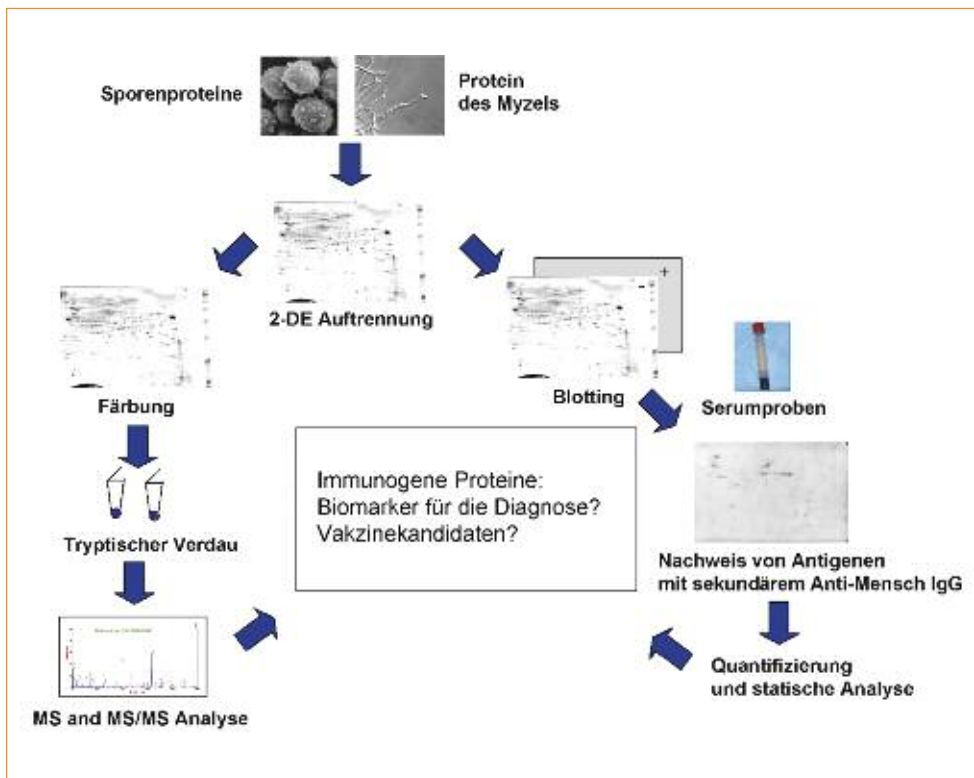


ABBILDUNG 3:  
ARBEITSABLAUF DER IMMUNPROTEOMIK. 2D-GELE WERDEN AUF EINE PVDF-MEMBRAN GEBLOTTET, MIT PATIENTENSEREN INKUBIERT UND DIE BINDUNG VON ANTIKÖRPERN ÜBER SEKUNDÄRE ANTI-IGG-ANTI-KÖRPER NACHGEWIESEN. PARALLEL DAZU WERDEN PROTEINSPOTS, DIE SIGNALE ERGEBEN HABEN, AUS 2D-GELEN AUSGESTOCHEN, TRYPTISCH VERDAUT UND DURCH MASSENSPEKTROMETRIE IDENTIFIZIERT.

nylketonurie bekannt ist (Schmaler-Ripcke et al. 2009). In weiteren Experimenten wird jetzt untersucht, ob die Eigenschaft Pyomelanin zu bilden, das Wachstum von *A. fumigatus* im Wirt begünstigt.

2D-Gelelektrophorese ist auch eine für immunproteomische Untersuchungen sehr gut geeignete Methode. Für eine verbesserte Diagnose und Behandlung ist es wichtig aufzuklären, welche *A. fumigatus* Proteine eine Antikörperantwort hervorrufen und ob diesbezüglich Unterschiede bei den verschiedenen durch *A. fumigatus* verursachten Krankheiten bestehen. Von besonderem Interesse ist dabei die Suche nach Antigenen, die eventuell eine protektive Immunantwort induzieren können. Die Vorgehensweise für die Suche nach Antigenen ist folgende: Nach der Auftrennung von *A. fumigatus* Proteinen durch 2D-Gelelektrophorese werden diese per Western-Blot auf eine PVDF-Membran übertragen und darin enthaltene Antigene mit Hilfe von Patientenseren detektiert. Der Nachweis erfolgt mit einem sekundären Anti-IgG-Antikörper durch Chemilumineszenz. Parallel dazu mit Coomassie gefärbte Gele werden dann verwendet, um die Pilzproteine zu detektieren, die eine Antikörper-Antwort induziert haben. In unserem Labor konnten so bereits einige bisher noch nicht beschriebene Antigene von *A. fumigatus* nachgewiesen werden.

Zusammengefasst besitzt die 2D-Gelelektrophorese trotz zunehmender Bedeutung der gelfreien, rein massenspektrometrischen Proteomik auch weiterhin ein großes Potential, um wichtige Beiträge zur Aufklärung der Biologie und Pathogenität von *A. fumigatus* zu leisten. Hervorzuheben ist dabei vor allem das Potential der Immunproteomik mit dem klassischen Western-Blot.

## Danksagung

Allen jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Pilzproteomics gilt großer Dank, wie auch Dr. Reinhard Guthke und Daniela Albrecht aus der Forschungsgruppe Systembiologie/Bioinformatik des HKI. Die Arbeiten zur oxidativen

Stressantwort wurden von Dr. Franziska Leßing, die Arbeiten zur Pyomelaninbildung von Dr. Venelina Sugareva sowie Jeannette Schmalder-Ripcke durchgeführt. Martin Vödich erstellte die Proteomkarte von *A. fumigatus*, und Dr. Janka Teutschbein führt die immunproteomischen Arbeiten aus. Besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Axel A. Brakhage für die allseits gewährte Unterstützung. Gefördert werden Teile der Projekte durch die DFG im Rahmen des Schwerpunktprogrammes SPP 1160, durch das Projekt MANASP der Europäischen Union und das HKI. ■

### Literatur

Alban A, David SO, Bjorkestén L, Andersson C, Sloge E, Lewis S, Currie I (2003) A novel experimental design for comparative two-dimensional gel analysis: Two dimensional difference gel electrophoresis incorporating a pooled internal standard. *Proteomics* 3:36-44

Brakhage AA (2005) Systemic fungal infections caused by *Aspergillus* species: Epidemiology, infection process and virulence determinants. *Curr Drug Targets* 6:875-886

Kniemeyer O, Lessing F, Scheibner O, Hertweck C, Brakhage AA (2006) Optimisation of a 2-D gel electrophoresis protocol for the human-pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus*. *Curr Genet* 49:178-189

Lessing F, Kniemeyer O, Wozniok I, Loeffler J, Kurzai O, Haertl A, Brakhage AA (2007) The *Aspergillus fumigatus* transcriptional regulator AfYap1 represents the major regulator for defense against reactive oxygen intermediates but is dispensable for pathogenicity in an intranasal mouse model. *Eukaryot Cell* 6:2290-2302

Nierman WC, Pain A, Anderson MJ, Wortman JR, Kim HS, Arroyo J et al. (2005) Genomic sequence of the pathogenic and allergenic filamentous fungus *Aspergillus fumigatus*. *Nature* 438:1151-1156

Perlroth J, Choi B, Spellberg B (2007) Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 45:321-346

Schmalder-Ripcke J, Sugareva V, Gebhardt P, Winkler R, Kniemeyer O, Heinekamp T, Brakhage AA (2009) Production of pyomelanin, a second type of melanin, via the tyrosine degradation pathway in *Aspergillus fumigatus*. *Appl Environm Microbiol* 75:493-503

Vödich M, Albrecht D, Lessing F, Schmidt AD, Winkler R, Guthke R, Brakhage AA, Kniemeyer O (2009) Two-dimensional proteome reference maps for the human pathogenic filamentous fungus *Aspergillus fumigatus*. *Proteomics* 9 :1407-1415

## Ihr Forum!

Nutzen Sie das neue MYKOLOGIE FORUM als Ihr

Forum. Interessante Beiträge sind jederzeit herzlich willkommen!

Senden Sie Ihr Manuskript an:



Redaktion:

Gabriele Henning-Wrobel

Im Niederfeld 20 · 59597 Erwitte

Fax. 0 29 41 / 76 10 10

E-Mail: [presse@dmykg.de](mailto:presse@dmykg.de)



## Invasive Aspergillosen: das Dilemma der Prophylaxe und das Potential der PCR

Die Therapieergebnisse und Überlebensraten bei invasiven Aspergillosen (IA) hängen vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ab: bei früh erkannten Infektionen besteht eine höhere Aussicht auf einen günstigen Therapieverlauf.<sup>1</sup> Allerdings ist die Diagnose invasiver Aspergillosen notorisch schwierig, was unter anderem daran deutlich wird, dass selbst in prospektiven Therapiestudien ein Großteil der Patienten lediglich eine wahrscheinliche IA haben, und Patienten mit mikrobiologisch gesicherter IA in der Minderheit sind.<sup>9</sup>

Im Bestreben, den Patienten mit IA möglichst rechtzeitig eine wirksame antimykotische Therapie zukommen zu lassen, werden verschiedene mehr oder weniger sensitive und spezifische Indikatoren herangezogen: Konstellationen von Risikofaktoren, *Aspergillus*-Kolonisation, antibiotikarefraktäres Fieber, Läsionen im CT der Lunge, Antigennachweise (Galactomannan (GM) oder beta-Glucan). Allerdings sind diese Marker bisher weder einzeln noch in Kombination hinreichend aussagefähig, um sämtliche Patienten, die eine invasive Mykose entwickeln, zum richtigen Zeitpunkt behandeln zu können, was dazu führt, dass hämatologische Risikopatienten vielfach eine Prophylaxe mit schimmelpilzwirksamen Antimykotika erhalten. Dies ist allerdings mit zusätzlichen Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Kosten verbunden und könnte zu einer Selektion schwerer therapierbarer Erreger beitragen.<sup>2,3</sup> Zudem reduziert sie die Sensitivität des Galactomannan-Nachweises, dem bisher am besten etablierten Biomarker für invasive Aspergillosen, und erschwert so den Nachweis von Durchbruchinfektionen.<sup>4</sup>

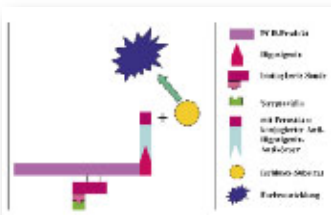
Ein weiterer Nachteil der Prophylaxe besteht darin, dass die optimale Therapie nach Versagen einer Prophylaxe mit schimmelpilzaktiven Azolantimykotika nicht definiert ist und sich die Frage stellt, ob ein Wechsel der Substanzklasse sinnvoll ist. Voriconazol ist nach aktuellen Leitlinien die Substanz der Wahl in der Erstlinientherapie der invasiven Aspergillose.<sup>5</sup> Da ein Prophylaxeversagen unter Posaconazol angesichts der limitierten oralen Bioverfügbarkeit der Substanz<sup>6,7</sup> wohl häufiger auf mangelnder Wirkstoffexposition beruht als auf unzureichender antimyketischer Wirksamkeit gegen den Erreger, wird der therapeutische Einsatz von Voriconazol in dieser Situation wohl in vielen Fällen adäquat sein. Das Ausweichen auf Amphotericin B-Präparate ist keine optimale Lösung, da Amphotericin B gegenüber Voriconazol in einer randomisierten Studie bei invasiven Aspergillosen hinsichtlich Überleben unterlegen war<sup>8</sup> und die therapeutische Gleichwertigkeit von liposomalem Amphotericin B gegenüber dem Azol bisher nicht in vergleichenden Studien gezeigt wurde. Der Cross-Study-Vergleich von Erfolgsraten aus der Dosisoptimierungsstudie AmBiLoad<sup>9</sup> und der randomisierten Studie zu Voriconazol vs. Amphotericin B8 ist wegen abweichender Einschluss- und Auswertungskriterien als problematisch anzusehen. Routinemäßige Plasmaspiegelbestimmungen unter Prophylaxe<sup>7</sup> könnten mehr Klarheit über die Ursache einer Durchbruchinfektion bringen und damit die Auswahl der Therapie erleichtern.

Auf die prophylaktische Behandlung größerer Patientengruppen mit einer therapeutisch nicht ohne weiteres ersetzbaren Substanzgruppe verzichten zu können, wäre also von Vorteil. Die verfügbaren Diagnosemethoden erfassen jedoch eine beginnende IA noch nicht früh und zuverlässig genug. Dies gilt offenbar auch für den bei Hochrisikopatienten in vielen Zentren routinemäßig eingesetzten GM-Screeningtest. So liegt nach einer Untersuchung von Marr et al. 2005<sup>4</sup> die Sensitivität des GM-Assays eine Woche vor der definitiven Diagnose einer IA mittels mikro-



biologisch-histologischer Methoden bei lediglich 40%, eine weitere Woche zuvor bei nur 10% (für „Cutoff“-Wert 0,5).<sup>4</sup>

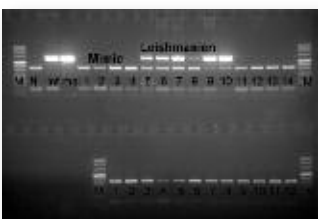
Ein hochsensitiver Biomarker, der den Zeitpunkt der Diagnose weiter vorverlegt, wäre daher wünschenswert – insbesondere um entscheiden zu können, welcher Risikopatient **keine** antimykotische Behandlung benötigt. In anderen Gebieten der Infektiologie, zum Beispiel bei viralen Infektionen hat sich der PCR-Nachweis von Erregergenomen als hochsensitive und rasch durchführbare Diagnosemodalität bewährt.<sup>10</sup> Aufgrund der extrem hohen Empfindlichkeit der enzymatischen DNA-Amplifikation – im optimalen Fall ist der Nachweis eines einzigen DNA-Moleküls in einer Probe möglich –, des geringen Zeitbedarfs und der weitgehenden Automatisierbarkeit ist die PCR ein interessanter Ansatz zur frühen Diagnostik der IA. Im Gegensatz zum GM-Antigentest besteht zudem die Möglichkeit einer Ausweitung des Nachweisspektrums auf weitere Pilzgattungen.



Zahlreiche Studien mit unterschiedlichen PCR-Protokollen ergaben, dass die Methode eine hohe Sensitivität und auch Spezifität erreichen kann.<sup>11</sup> Wie Cuenca-Estrella et al.<sup>12</sup> in einer aktuellen Untersuchung zeigten, kann die PCR in einigen Fällen deutlich vor einer mikrobiologischen oder radiologisch gestützten Diagnose positiv werden. Während die Sensitivität bei Wiederholung der Untersuchung nicht beeinflusst war, steigt die Spezifität bei Wertung von zwei konsekutiven PCR-Proben deutlich an. Mengoli et al.<sup>11</sup> beobachteten hingegen in einer Metaanalyse von 16 PCR-Studien gewisse Einbußen der Sensitivität bei Wertung von zwei versus einem einzelnen positiven Ergebnis.

Die vergleichende Auswertung von insgesamt 13 Studien, die J.P. Donnelly beim ECCMID 2009 präsentierte,<sup>13</sup> ergab, dass der Wert der geprüften PCR-Protokolle bisher im Ausschluss einer Infektion zum Testzeitpunkt liegt und weniger in der Diagnosesicherung. Bei einer IA-Prävalenz von 5-10% einer Population (einem realistischen Bereich für hämatologische Hochrisikogruppen) liegt der negative prädiktive Wert (NPV) eines negativen PCR-Ergebnisses (für eine Sensitivität von 80%) bei über 96%. Bei einer Sensitivität von 90% erreicht der NPV in diesem Prävalenzbereich fast die 100%-Marke. Eine hohe Nachweisempfindlichkeit wird auch für PCR aus bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit berichtet,<sup>14</sup> allerdings ist dieses Material für die häufig wiederholte serielle Testung weniger geeignet.

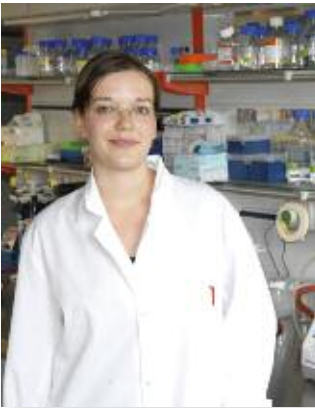
Die Leistungsfähigkeit der PCR-Testung im Sinne der Spezifität lässt sich möglicherweise steigern, wenn sie im Zusammenhang mit anderen Diagnosemodalitäten verwendet wird. Im Rahmen eines multimodalen Diagnosealgorithmus mit GM-Testung und radiologischen Methoden könnten bestimmte PCR-Protokolle<sup>15</sup> besonders mit Proben aus BAL dann eventuell auch der Diagnosesicherung dienen.



Dem routinemäßigen Einsatz der PCR selten bisher noch zahlreiche ungeklärt Aspekte entgegen. Insbesondere die Standardisierung und prospektive Validierung der PCR-Protokolle ist eine wichtige Voraussetzung für ihre breitere Anwendung außerhalb einzelner spezialisierter Zentren. Derzeit sind mindestens ein Dutzend kommerzielle Testformate verfügbar, neben unzähligen „In-House“ Lösungen. Ausgangsmaterialien, DNA-Extraktion, Primerauswahl und Amplifikationsprotokolle müssen verglichen, und die resultierenden PCR-Methoden in prospektiven Studien mit anderen Diagnosemodalitäten verglichen werden.

Die European Aspergillus PCR Initiative (EAPCRI) unter der Leitung von L.P. Donnelly, J. Löffler und R. Barnes<sup>16</sup> hat sich zum Ziel gesetzt, die Standardisierung voranzutreiben und untersucht multizentrisch eine Reihe von PCR-Protokollen auf ihre Eignung. Bei exakter Einhaltung der Protokollvorgaben ist nach ersten Ergebnissen





MARIA GRUMBT



DR. DUNCAN WILSON

## Forschungspreise für Wissenschaftler des HKI

Gleich zwei junge Wissenschaftler aus dem Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut – kehrten mit Preisen vom 3. FEBS Advanced Lecture Course “Human Fungal Pathogens” zurück. Die Doktorandin Maria Grumbt und Dr. Duncan Wilson wurden für ihre Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der krankheitserregenden Pilze als herausragende Nachwuchswissenschaftler (Young Outstanding Investigator Awards) ausgezeichnet.

Die Humanbiologin Maria Grumbt fertigt in der noch jungen Nachwuchsgruppe um Dr. Peter Staib ihre Doktorarbeit an. Sie widmet sich den sogenannten Dermatophyten. Das sind Pilze, die Hautinfektionen bei Menschen und Säugetieren hervorrufen. Sie ernähren sich dabei von dem Eiweiß Keratin, das in der Haut sowie in Haaren und Nägeln reichlich vorkommt. Dermatophyten rufen äußerst langwierige Infektionen mit einem unangenehmen Erscheinungsbild aus. Dazu gehört die Volkskrankheit Fußpilz. Eine medikamentöse Behandlung, zum Beispiel bei Nagelinfektionen, ist äußerst langwierig und bringt oft nicht den gewünschten Erfolg. Maria Grumbt geht der Frage nach, warum die Erreger nur auf Gewebe wachsen, in denen Keratin vorkommt. Sie entschlüsselt mit ihren Arbeiten die genetischen Grundlagen des Krankheitsprozesses und sucht nach neuen Angriffspunkten für Medikamente.

Der Schotte Duncan Wilson studierte in Glasgow Biologie und ist als Marie-Curie-Stipendiat an einem EU-Projekt in der Abteilung von Prof. Bernhard Hube am HKI beteiligt. Er untersucht den Hefepilz *Candida albicans*, der bei den meisten Menschen als harmloser Mitbewohner vorkommt. Unter bestimmten Umständen löst er Haut- und Schleimhautinfekte aus, die in einer tödlichen Sepsis münden können. Wilson sucht im inzwischen entschlüsselten Genom der Hefe nach den Genen, die für die krankmachenden Eigenschaften verantwortlich sind. Mit dem Wissen über die molekularen Prozesse der Krankheitsentstehung sollen neue Möglichkeiten für eine wirksame Therapie gefunden werden.

Dass es gelungen ist, zwei der acht vergebenen Preise nach Jena zu holen, ist für das HKI ein schöner Erfolg. Er verdeutlicht, dass sich der traditionsreiche Mikrobiologie-Standort zu einem europäischen Zentrum für die Erforschung von Pilzinfektionen entwickelt hat. Das Hans-Knöll-Institut arbeitet eng mit dem Universitätsklinikum Jena und Wissenschaftlern anderer Institute zusammen, um die Grundlagen von Pilzinfektionen zu erforschen und die Erkenntnisse in der klinischen Praxis anzuwenden.

Die Föderation Europäischer Biochemischer Fachgesellschaften FEBS veranstaltet regelmäßig Konferenzen und Workshops, die der Weiterbildung und Vernetzung von Wissenschaftlern auf aktuell bedeutsamen Forschungsgebieten dienen. Die soeben im französischen Mittelmeerort La Colle sur Loup bei Nizza zu Ende gegangene Tagung war den Erregern von Pilzinfektionen beim Menschen gewidmet. Solche Infektionen sind ein großes Problem, vor allem für Menschen mit einem geschwächten Immunsystem. Durch Pilze ausgelöste Krankheiten werden oft zu spät diagnostiziert und sind mit den verfügbaren Medikamenten nur schwer zu bekämpfen. Besonders organtransplantierte Personen oder Leukämie Patienten erleiden häufig tödliche Pilzinfektionen. Auslöser sind Schimmelpilze oder Hefen, die innere Organe befallen oder eine schwere Sepsis verursachen können.

*Dr. Michael Ramm, Jena*

## Jenaer Wissenschaftler zum ISHAM-Vizepräsidenten gewählt

Pilzexperte Prof. Bernhard Hube vertritt Deutschland in internationaler wissenschaftlicher Gesellschaft

Prof. Bernhard Hube, Abteilungsleiter am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut Jena, wurde anlässlich der ISHAM-Konferenz in Tokio zum Vizepräsidenten der Organisation gewählt. Hube ist ein international ausgewiesener Experte für Hefepilze. Deren am weitesten verbreiteter Erreger *Candida albicans* löst beim Menschen Haut- und Schleimhautinfekte aus, die nur schwer bekämpft werden können. Bei immungeschwächten Personen kann eine solche Infektion tödlich verlaufen, vor allem dann, wenn die Erreger in die Blutbahn gelangen und die gefürchtete Sepsis auslösen. Mit seinem Team erforscht Hube die molekularen Prozesse, die zur Erkrankung führen und sucht nach neuen Wegen der Bekämpfung.

Die International Society for Human and Animal Mycology ISHAM (Internationale Gesellschaft für Human- und Veterinärmykologie) ist ein internationaler Zusammenschluss von Wissenschaftlern, Ärzten und Tierärzten, die sich mit pilzbedingten Krankheiten befassen. Die Organisation sorgt für weltweiten Informationsaustausch und kümmert sich um junge Wissenschaftler in Entwicklungs- und Schwellenländern, die nur einen eingeschränkten Zugang zu aktuellen Forschungsergebnissen haben. ISHAM gibt das Fachjournal *Medical Mycology* heraus und veranstaltet regelmäßig den internationalen Kongress für medizinische Mykologie auf dem die Spitzengremien gewählt werden. Auf dem diesjährigen Kongress in der japanischen Hauptstadt wurde nahezu das gesamte Führungsteam von den ca. 1.000 Mitgliedern der Organisation neu gewählt. Hube war zuvor bereits Mitglied des Expertengremiums „ISHAM Global Panel of Opinion Leaders“. Der Jenaer Forscher und der aus Aachen stammende Schatzmeister Gerhard Haase sind die einzigen Deutschen in der Führung der ISHAM, beide arbeiten eng mit dem ebenfalls neu gewählten Präsidenten Neil Gow aus Schottland zusammen. „Die Wahl ist Ausdruck des großen Vertrauens, das die Jenaer Forschung auf diesem Gebiet international genießt, und erkennt unsere Erfolge beim Aufbau eines Clusters zur Pilzforschung an“, freute sich Hube nach seiner Rückkehr aus Fernost. Eine Aufgabe hat er ebenfalls mitgebracht, denn der nächste ISHAM-Kongress – er findet 2012 in Berlin statt – wird von ihm gemeinsam mit drei weiteren Wissenschaftlern organisiert.

In den vergangenen Jahren hat sich Jena zu einem international beachteten Zentrum für die Forschung an krankheitserregenden Pilzen entwickelt. Das Hans-Knöll-Institut bearbeitet das Thema als Forschungsschwerpunkt und entwickelt neue Konzepte für die Diagnose und Therapie. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum wird ein Zentrum für Innovationskompetenz „Septomics“ eingerichtet. Das BMBF-geförderte Projekt wird sich in den kommenden Jahren ausschließlich mit der pilzbedingten Sepsis befassen und in einem integrierten Ansatz versuchen, die Zahl der dadurch bedingten Todesfälle deutlich zu senken. Außerdem erhielt Jena soeben den Zuschlag für ein Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum, das sich ebenfalls der Sepsis als einer der Haupt-Todesursachen in den Industriestaaten widmen wird.



PROF. BERNHARD HUBE, JENA



### **Hans-Knöll-Institut, Jena ([www.hki-jena.de](http://www.hki-jena.de))**

Das Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut – wurde 1992 gegründet und gehört seit 2003 zur Leibniz-Gemeinschaft. Die Wissenschaftler des HKI befassen sich mit der Infektionsbiologie humanpathogener Pilze. Sie untersuchen die molekularen Mechanismen der Krankheitsauslösung und die Wechselwirkung mit dem menschlichen Immunsystem. Neue Naturstoffe aus Mikroorganismen werden auf ihre Wirksamkeit gegen Pilzerkrankungen untersucht und zielgerichtet modifiziert. Das HKI verfügt derzeit über fünf wissenschaftliche Abteilungen, deren Leiter gleichzeitig berufene Professoren der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) sind. Hinzu kommen jeweils fünf Nachwuchsgruppen und Querschnittseinrichtungen mit einer integrativen Funktion für das Institut, darunter das anwendungsorientierte Biotechnikum als Schnittstelle zur Industrie. Zur Zeit arbeiten etwa 280 Menschen am HKI, darunter 93 Doktoranden.

### **Leibniz-Gemeinschaft ([www.leibniz-gemeinschaft.de](http://www.leibniz-gemeinschaft.de))**

Zur Leibniz-Gemeinschaft gehören zurzeit 86 Forschungsinstitute und Serviceeinrichtungen für die Forschung sowie drei assoziierte Mitglieder. Die Ausrichtung der Leibniz-Institute reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Sozial- und Raumwissenschaften bis hin zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute arbeiten strategisch und themenorientiert an Fragestellungen von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung. Bund und Länder fördern die Institute der Leibniz-Gemeinschaft daher gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen etwa 14.200 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, davon sind ca. 6.500 Wissenschaftler, davon wiederum 2.500 Nachwuchswissenschaftler.

*Dr. Michael Ramm, Jena*



### **ISHAM 2012 in Berlin**

Die International Society for Human and Animal Mycology hat in der General Assembly am 28. Mai 2009 bekannt gegeben, dass unsere Bewerbung um die Ausrichtung der ISHAM 2012 in Berlin erfolgreich war. Es ist wahrscheinlich der wichtigste Kongress in unserem Fachgebiet, wir erwarten nun Teilnehmer aus über 100 Nationen. Der Erfolg der Bewerbung ist neben der Unterstützung durch die deutschen und österreichischen Gesellschaften auf diesem Gebiet v.a. einzelnen Kolleginnen und Kollegen zu verdanken, die sich besonders eingesetzt haben, um die ISHAM nach Berlin zu holen. Markus Ruhnke hatte die Idee zu dieser sehr erfolgreichen Initiative, Kathrin Tintelnot vertrat die Bewerbung hier in Tokyo und hat die Mitglieder überzeugt. Beiden sei auch stellvertretend für die vielen anderen, die hier mitgeholfen und sich eingesetzt haben sehr herzlich gedankt.

*Oliver Cornely*

## Kongressbericht 17. Kongress der International Society for Human and Animal Mycoses (ISHAM), Tokio, Japan

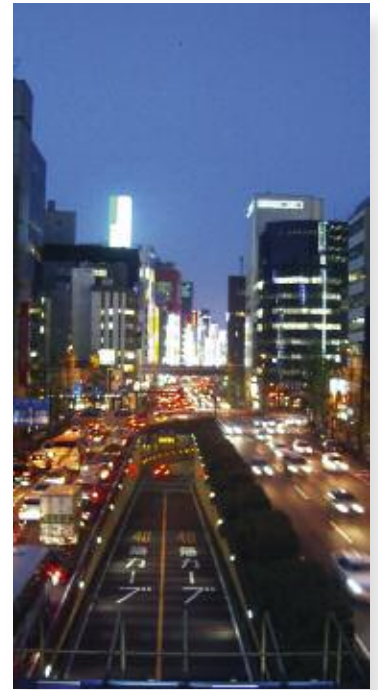
Vom 25.-29.05.2009 fand in Tokio der 17. Kongress der International Society for Human and Animal Mycoses (ISHAM) statt. Wer sich entschlossen hatte, die weite Reise anzutreten, sollte nicht enttäuscht werden. Das außerordentlich breite Programm umfasste sowohl Grundlagenforschung als auch klinische Aspekte, und die Diversität der anwesenden Nationalitäten und ihrer Beiträge eröffnete gerade dem europäischen Kongressbesucher einen Blick über den Tellerrand der altbekannten Themenkomplexe und Fragestellungen. Das in der Einleitung des Programmheftes beschriebene Selbstbild der ISHAM als „global community of medical mycologists“ wurde hier erfolgreich in die Praxis umgesetzt.

Besonders Liebhabern seltener Mykosen boten sich zahlreiche Gelegenheiten, sich auf den neuesten Stand zu bringen. Neben verschiedenen Working Group Meetings, darunter auch Fungiscope, unsere eigene ISHAM Working Group zu seltenen invasiven Mykosen, fanden sich zahlreiche Symposien und Sessions zu diesem Thema. Als Highlights zu erwähnen wären hier vor allem „Fusarium and other hyalohyphomycosis“, „Systemic Mycoses II“ und „Emerging invasive Fungal Infections“. Besonders der epidemiologische Übersichtsvortrag von Monica Slavin aus dem Peter MacCallum Cancer Center in Australien soll hier als besonders informativ und kompakt hervorgehoben werden.

Doch auch die über zwei Ebenen im 42. und 43. Stock abgehaltene Poster Präsentation konnte sich sehen lassen. Besonders gelungen erschien mir hier der Poster Evening, bei dem die Kongressteilnehmer mit Drinks und Häppchen bewaffnet vor der beeindruckenden Kulisse des durch die Panoramafenster zwischen den Postern durchscheinenden nächtlichen Tokios ihre Runden drehen konnten. In dieser entspannten Atmosphäre ergab sich manch informatives Gespräch über z. B. „Benefit and difficulties of ITS barcoding in medical fungi“, „Prevalence of pathogenic zygomycetes in the United States“, „Molecular identification and susceptibility of *Trichosporon* species isolated from clinical specimens“ und „Utility of mass spectrometry for studies of invasive pulmonary aspergillosis in the rat“.

Zusammenfassend möchte ich den Veranstaltern zu diesem gelungenen Kongress gratulieren. Da der 18. Kongress der ISHAM 2012 in Berlin stattfinden wird, sollte die Anreise - zumindest für die deutschen Teilnehmer - deutlich unkomplizierter verlaufen. Es bleibt zu hoffen, dass die interessanten Beiträge von der anderen Seite des Globus dann nicht ausbleiben werden.

Dr. med. Maria J.G.T. Rüping



## Deutscher Anästhesie-Congress 2009

### Immer mehr Mykosen in der Intensivmedizin

„Das Spektrum hat sich verändert, wir haben zunehmend auch Pilzinfektionen im intensivmedizinischen Bereich“, berichtete Professor Dr. Markus A. Weigand, Leiter der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Gießen, auf dem Deutschen Anästhesiekongress (DAC) 2009 in Leipzig. Nach der europaweit durchgeführten SOAP-Studie finden sich bei schwerer Sepsis in 17% der Fälle auch Pilzinfektionen, vor allem *Candida albicans*. Eine adäquate und vor allem frühzeitige antimykotische Therapie kann das Überleben bei invasiven *Candida*-Infektionen deutlich verbessern, wie Studien belegen.

Risikofaktoren für eine systemische Pilzinfektion betreffen fast jeden intensivpflichtigen Patienten, der nicht nur kurzzeitig postoperativ beatmet wird, betonte Weigand. Aufgrund der Immunsuppression sollten besonders Patienten nach Organtransplantation eine antimykotische Prophylaxe erhalten. Nach Ansicht von Professor Dr. Herbert Hof, Mannheim, sind dabei Resistenzen nicht zu befürchten. Spontane Mutationen der Zielstruktur seien zwar denkbar, aber bei dem für die Prophylaxe zugelassenen Antimykotikum Posaconazol eher unwahrscheinlich. Inwieweit der Einsatz des bislang nur in oraler Form verfügbaren Antimykotikums bei Intensivpatienten möglich ist, entscheidet der individuelle Fall.

(red.)

### Fotowettbewerb

## Machen Sie mit beim MYKOLOGISCHEN FOTOWETTBEWERB

### 500 Euro für das schönste Pilzfoto!

Viele wunderbare Fotos schlummern in Schubladen und Pappkartons und erblicken allenfalls das Projektionslicht eines Beamers während Vortragsveranstaltungen. Geben Sie Ihren Fotos jetzt eine besondere Chance. Vielleicht haben auch Sie noch einige Schätze, die es Wert wären, an unserem ersten mykologischen Fotowettbewerb teilzunehmen. Oder wie wäre es, wenn Sie sich einmal mit dem Blick durch die mykologische Kamera auf die Suche nach einem besonders schönen Motiv machen.

Ihr Foto hat die Chance in Köln während der MYK 2009 ausgestellt zu werden und den ersten, zweiten oder dritten Preis zu gewinnen.

Wir laden Sie herzlich ein, Ihr Foto (nur digital) bis zum 15. 8. 2009 einzusenden an:

[pmrath@uni-essen.de](mailto:pmrath@uni-essen.de) oder [ghwpress@aol.com](mailto:ghwpress@aol.com)

Bitte beschreiben Sie kurz das Motiv (Bildlegende) und geben Sie uns Ihren Namen und Ihre vollständige Adresse mit Tel.-Nr. an.

**VIEL ERFOLG!**

## Report from the 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Göteborg, Sweden, 29 March – 1 April 2009

Liz McNeil Grist, medical writer, United Kingdom

Invasive fungal infections (IFI), and particularly aspergillosis, continue to jeopardise the outcome of haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In Europe, the incidence of invasive aspergillosis in allogeneic HSCT recipients is nearly 3%, with a mortality of over 70%. Strategies to avert these complications were therefore a major topic at the meeting, attended by almost 4,000 delegates.

### Advances in diagnosis of invasive fungal infections

Advances in diagnosis owe much to the development of non-culture-based microbiological tools. However, although these methods are quicker and more reliable than those based on culture, they have important limitations. The sensitivity of the galactomannan (GM) assay for detecting *Aspergillus* is significantly lower for *A. fumigatus* than non-*fumigatus* species. Moreover, both sensitivity and specificity depend on the index cut-off used for a positive result. This assay has a high positive predictive value (PPV) of more than 75% for detecting GM in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid from patients with radiographic abnormalities, one of its most exacting applications. However, results are less reliable in patients receiving antifungal agents or beta-lactam antibiotics, explained Dr Kieren Marr, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA.

Polymerase chain reaction (PCR) assays have shown high sensitivity and specificity to detect IFI but need further development and standardisation. The difficulties of diagnosing invasive aspergillosis have prompted the creation of the European Aspergillus PCR Initiative (EAPCRI) which is testing 12 different PCR methodologies. The participating laboratories achieved sensitivities and specificities of up to 94% and 97%, respectively, but only if they complied exactly with the protocol, reported Dr Peter Donnelly, Nijmegen University Centre for Infectious Diseases, Nijmegen, The Netherlands. PCR amplification methods perform consistently and almost all PCR methods are able to detect low DNA, he said.

But Dr Marr warned that when the population IFI prevalence is only 10%, even the most sensitive and specific test cannot achieve a positive predictive value > 40%. However, even if the prevalence is low, the negative predictive value of such a test remains high. So, rather than using a positive test to guide antifungal therapy, "I think we need to ...ask a different question: when is it safe to withhold antifungal therapy with a negative test?"

### Primary antifungal prophylaxis

Given these diagnostic problems, there is growing interest in antifungal prophylaxis in high-risk patients. These include allogeneic HSCT recipients with graft-versus-host disease (GvHD) and relapsed leukaemia patients. Various guidelines give an A1 recommendation for both fluconazole and posaconazole in these settings. Posaconazole has anti-mould activity and a better drug-drug interaction profile than fluconazole explained Dr Johan Maertens, Gasthuisberg University Hospital, Leuven, Belgium.

Prevention rather than treatment of any fungal disease is justified, Dr Maertens continued, when the incidence of disease is high – and therefore the number needed

to treat (NNT) is low – when the consequences of the disease are serious, when diagnosis is difficult and when the cost of treatment is greater than the cost of prophylaxis.

### *Itraconazole*

Pre-engraftment, there is no recommendation for posaconazole prophylaxis, which may warrant the use of other strategies. One recent study used itraconazole backed by high-resolution computerised tomography (HRCT) in patients developing neutropenic fever >72 hours. If the HRCT was positive or there was clinical suspicion of IFI, then the patients received caspofungin, followed by a repeat CT 10 – 14 days later and then, depending on the findings, either step-down therapy to voriconazole or a switch to liposomal amphotericin B. Of the 99 HSCT patients in the study, 53 (54%) had prolonged neutropenic fever. However, and based on positive HRCT findings, only 17 (17%) received broad-spectrum antifungal therapy with caspofungin. This represented a 68% reduction in antifungal use at the cost of a single IFI death (in the caspofungin group).

### *Posaconazole*

Post-engraftment HSCT recipients – and particularly those receiving potent immunosuppression for GvHD – are at high risk of developing mixed infections, which are difficult to diagnose. “This population clearly needs some kind of prophylaxis,” Dr Maertens said. “And following the recommendations, that would be posaconazole prophylaxis.” He warned, however, that antifungal prophylaxis could interfere with diagnostic tests and that therefore physicians must choose between a diagnostic and a prophylactic approach.

Professor Oliver Cornely, University Clinic, Cologne, Germany, agreed with stratifying patients according to risk. The ones at highest risk are those with acute myeloid leukaemia (AML) undergoing induction chemotherapy. Professor Cornely was lead investigator of the pivotal study on posaconazole prophylaxis in such patients<sup>[1]</sup>. “During the consolidation period, the risk is low and we can go for the diagnostic approach. If GvHD occurs, then we switch over to posaconazole.” He also agreed about the need to choose between diagnosis and prophylaxis; the GM assay will always be negative in patients receiving posaconazole, he said.

The efficacy and safety of posaconazole prophylaxis post-engraftment received further endorsement from a group from Salamanca, Spain, who reported on 37 allogeneic HSCT patients, of whom 65% had GvHD. No patient developed a proven IFI and probable IFI was reported in only one.

Another Spanish group has extended the potential indications for primary posaconazole prophylaxis to the early high-risk period after allogeneic HSCT. Posaconazole prophylaxis is highly cost-effective in this setting, report Dr Rafael Duarte, Hospital Duran i Reynals, Barcelona, and colleagues. In their study of 43 consecutive allogeneic HSCT recipients, prophylaxis failure was common in the patients receiving itraconazole, with 12.5% developing a proven/probable IFI compared with none of the posaconazole group. The probability of early IFI-free survival at day 100 was superior (85% vs. 56%;  $p=0.012$ ) and the probability of overall survival at day 100 showed a statistical trend towards an improved outcome in the posaconazole group (85% vs. 63%;  $p=0.09$ ). The group calculated an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of posaconazole vs. itraconazole per IFI avoided of €5,111 per IFI-free patient and €7,411 per surviving patient. The ICER represents the additional cost of one unit of outcome gained – such as a quality of life-adjusted year – by a health care intervention when compared with the next best alternative.

## Voriconazole

An as-yet unpublished prophylaxis study has failed to demonstrate superiority for voriconazole vs. fluconazole. Dr Marr, who alluded briefly to the findings during a Q&A session, noted that the study, in 600 patients, showed the “same kinds of trends” to a decrease in IFI as observed in the large posaconazole prophylaxis studies. The endpoint, however, was a composite – fungal-free survival – and differed from that used in all previous prophylactic studies. “It will be a matter of controversy as to whether you see this as a failed study or a successful study using a different type of trial design” she said.

In addition, anxiety continues about the emergence of resistant and/or unusual fungal species under voriconazole prophylaxis. A study of HSCT recipients at the Ramban Health Care Campus, Haifa, Israel, revealed a zygomycoses prevalence of 4%. Of the six patients affected, five had received voriconazole. “In addition to the known predisposing factors for *Mucor* infection, previous use of voriconazole may increase the incidence and should raise suspicion,” say the researchers.

## Secondary prophylaxis

Secondary prophylaxis has a role in patients at risk of recurrent IFI. In a recent study, voriconazole was given to 45 adult allogeneic HSCT patients with previous or probable IFI within the previous 12 months and treated in 17 centres in 8 European countries. Three cases of IFI were recorded after transplant: one each of *Candida albicans* and *Scedosporium prolificans* (the latter patient died), both of which were recurrent infections, and a *Mucor* spp zygomycosis, which was a new infection. This represents a crude IFI incidence of only 7%, which compares favourably with the 30% expected after transplant, reported Professor Catherine Cordonnier, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.

Dr Jacqueline Cornish, Bristol Royal Hospital for Children, UK, described a novel approach to secondary prophylaxis in children. She explained that in children, as in adults, the increasing intensity of therapy leads to a higher incidence of IFI with *A. fumigatus*. Diagnosis is particularly problematic in children, due to variable GM antigenaemia and PCR findings and the frequent absence of cavitation, air crescent or halo signs on CT. A history of invasive aspergillosis has become a contraindication to BMT in some centres because of these difficulties and the high risk of recurrence. However, since Dr Cornish introduced secondary prophylaxis with granulocytes and liposomal amphotericin B into her practice in 1997, there have been no IFI deaths and 15 (48%) of the 31 children treated this way are still alive.

Dr Cornish does not use posaconazole for prophylaxis, due to the lack of paediatric data. “We would very much like to use it. In the future I would like to see a trial which included children. I think it is one of the most interesting agents around and I think it will in the future have a very key role in prophylaxis.”

## Therapeutic drug monitoring for azoles

Therapeutic drug monitoring (TDM) remains controversial. Professor Cornely explained that, in healthy volunteers, steady-state levels of posaconazole were approximately 33 times higher in alveolar cells than in the plasma and up to 2860 times higher than the MIC<sub>90</sub> for *Aspergillus* spp<sup>[2]</sup>. Results from his own institution show no correlation between breakthrough infections and posaconazole serum levels. There is therefore no rationale for posaconazole TDM, Professor Cornely suggested.

The argument against TDM applies equally to the other azoles as Dr Peter Donnelly made clear at another session. There is no evidence that the results will alter clinical decision making, he said. "I would have to conclude that you shouldn't actually be doing therapeutic drug monitoring at the moment."

### Revised invasive fungal infection definitions

Recent revisions to the definitions of IFI could have major implications for researchers and clinicians. The revisions, from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG), include additions of host, clinical and mycological factors to the 'probable' category, and a stricter definition of the 'possible' category. The list of host factors now omits fever-based criteria. More than four days of unexplained fever despite broad-spectrum antibiotics "doesn't mean you have fungal infection or fungal disease," said Dr Maertens who is past chair of the EORTC Infectious Diseases Group. New mycological criteria encompass beta-D-glucan in blood as well as in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and cerebrospinal fluid (CSF).

Application of the revised criteria to 330 patient-episodes at St Bartholmew's Hospital, London, yielded somewhat surprising findings, reported Dr Dimitris Tsitsikas, from Barts and the London NHS Trust. Overall, the number of positive episodes (possible, probable and proven) were 65% less with the new than the old criteria, with a 69% drop in 'possible' IFI and a 70% fall in 'probable' diagnoses. "A group of patients may be over- or under-treated, depending on which set of definitions you use," Dr Tsitsikas said. ■

---

#### References

1. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia *N Engl J Med* 2007; 356: 348-59
2. Conte JR Jr, Golden JA, Krishna G, McIver M, Little E, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole at steady state in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:703-7

## Report from the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Helsinki, Finland, 16-19 May 2009

Jenny Bryan, medical journalist, London, UK

Changing patterns of microbial incidence and resistance, increasingly effective targeting of prophylaxis strategies, and growing awareness of patient variation in therapeutic drug levels were important themes running through extensive presentations on fungal infection at this year's meeting of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), attended by more than 8000 clinicians and scientists.

### Trends in candidaemia and aspergillosis

Increasing emergence of non-albicans strains of *Candida* infection was reported from centres in Europe and Australia. Dr Cornelia Lass-Floerl, from Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria, drew attention to a recent report from the AmarCand Study Group in France which showed that non-albicans species were responsible for nearly half of candida cases in the Intensive Care Unit (ICU), with high levels of resistance to fluconazole in patients who had previously been treated with the drug, especially in those with *Candida glabrata* and *C. parapsilosis* (Leroy et al, 2009).

Dr Elliott Playford, from Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia, reported a four-fold increase in incidence of candidaemia in Queensland hospitals between 1999 and 2008, with a notable rise occurring in medical and surgical wards. While *C. albicans* levels had fallen, there had been a significant increase in *C. parapsilosis*. Dr Playford concluded that the increased burden of infection outside the ICU, especially in heterogeneous groups of patients in general wards, was particularly challenging for effective identification and appropriate treatment.

Dr Olivier Lortholary, from the Institut Pasteur, Paris, France, demonstrated the value of establishing a national surveillance network, with standardised reporting criteria, to monitor changes in prevalence of invasive aspergillosis (IA) and response to treatment. He presented data collected from four regions of France, between 2005 and 2007, which showed a median incidence of IA of 0.223 per 1000 admissions, with 80% of cases in haematological malignancies, but a small shift away from leukaemia towards lymphoproliferative diseases as major risk factors. Eighty five per cent of infections were caused by *Aspergillus fumigatus*, and first line therapy was voriconazole in 49% of cases, caspofungin in 14%, lipid formulations of amphotericin B (AMB) in 9% and combinations in 20%. Mortality at day 90 was 41% when voriconazole was used; and 60% when it was not. Dr Lortholary explained that the network will be expanded to other parts of France, and accumulating data will enable physicians to assess the impact of new management strategies and to identify new populations at risk of infection.

### Diagnosis still dependent on culture

Culture-based assays remain the standard diagnostic technique for fungal testing, if delegate responses at ECCMID were indicative of general practice. Over half of delegates attending an educational workshop, organised by the ESCMID Fungal Infection Study Group, said they still relied mainly on cultures and microscopic examinations, compared to 18% who relied on fungal antigens, 10% on secreted fungal molecules and 15% on nucleic acid tests.

In a review of recently reported studies of culture tests, Dr Lass-Flörl pointed to the importance of using anaerobic cultures for identifying *C. glabrata* following recent data showing that the organism grows much faster in anaerobic than aerobic conditions. In one such study, 23% of *C. glabrata* isolates were detected only by anaerobic culture tests (Hui et al, 2009).

To make best use of the galactomannan (GM) assay, Dr Lass-Flörl pointed to the good results achieved for IA and bronchoalveolar lavage fluid in lung transplant and non-neutropenic patients. A cut-off threshold of 0.5 yielded sensitivity and specificity results of 82% and 96% in lung transplant patients (Husain, 2008) and 88% and 87% respectively in non-neutropenic patients (Meersseman, 2008). Another recent study showed that serial monitoring of GM (2-3 times per week) enabled diagnosis to be made around a week earlier than with conventional means, and correlated with survival in neutropenic patients (Maertens, 2009).

Serial testing using (1,3) beta-D-glucan assays also aids diagnostic accuracy. Dr Lass-Flörl reported results showing that persistently raised glucan levels (>3 samples above a cut off 40pg/ml) were predictive of IFI in long term ICU patients (Presterl, 2009).

### Many PCR tests, no instant winner

Preliminary results from the European Aspergillus Polymerase Chain Reaction Initiative (EAPCRI) which is trialing 12 different types of test at 69 centres in 24 countries suggest that it is not the PCR platform that matters, but who is using it and how the test is carried out. Dr Peter Donnelly, from Nijmegen University Centre for Infectious Diseases, Nijmegen, The Netherlands, explained that some investigators are consistently achieving better results than others, with higher specificity and sensitivity, but they are all using different platforms. The next step is to explore the technical factors, such as sample numbers, blood treatment, lysis of fungal cells and purification of fungal DNA, which are most important for achieving the best results.

Dr Donnelly described research that has already shown different predictive requirements for PCR tests depending on whether they are being used for IFI screening or to confirm diagnosis. For screening, in a situation where the prevalence of infection is low, a PCR test with a high sensitivity is needed to ensure a low number of false negatives. But, for a diagnostic test, where the prevalence is likely to be high, a high specificity test is needed to ensure a low number of false positives. He concluded that PCR testing can indicate the presence of infection before there is evidence of infection, especially if it is combined with galactomannan testing.

### Neutropenia predicts aspergillosis mortality

Resolution of neutropenia proved more important than choice of anti-fungal therapy, in a survey conducted at 21 Italian haematology centres between 2004 and 2007. Presenting the results on behalf of the SEIFEM group, Dr Livio Pagano reported results of 140 cases of IA in AML patients, 61% of which occurred after the first course of chemotherapy. Overall attributable mortality was 27%, with outcome significantly influenced by AML phase ( $p<0.001$ ), duration of neutropenia ( $p=0.05$ ) and recovery from neutropenia ( $p<0.001$ ).

Systemic antifungal prophylaxis was administered to 101 patients, itraconazole to 68 patients and fluconazole to 33 patients. Mortality was 20.5% in those who had no prophylaxis compared to 30% in those where it was administered ( $p=0.27$ ). No antifungal agent used for empirical or first line therapy proved more effective than any other, nor was there any advantage of combination therapy. Dr Pagano con-

cluded that, while the data supported the use of timely diagnostic work-up and use of antifungal therapy in modifying the course of IA, none of the new drugs emerged as the most efficacious in the current series.

### Careful prophylaxis targeting yields results

Careful targeting of cancer patients for antifungal prophylaxis with posaconazole, in line with recent US and European guidelines, has shown that results achieved in a typical hospital setting can be at least as good as those reported in clinical trials.

After changing IFI prophylaxis to posaconazole in acute myeloid leukaemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS) patients, Dr Oliver Cornely and colleagues at the University Hospital of Cologne, Germany, found that they needed to treat half the number of patients to prevent a proven or probable IFI compared to that seen in clinical trials.

Dr Cornely reported that only 8 patients with febrile neutropenia needed to be treated with posaconazole 200mg tid, instead of previous prophylactic regimens, to prevent one case of proven or probable IFI. This compared with a number needed to treat (NNT) of 16 patients in the clinical trial of posaconazole prophylaxis (Cornely, 2007) which provided key evidence for prophylaxis recommendations in the recent Infectious Diseases Society of America (IDSA) and European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) guidelines.

Patients targeted for posaconazole prophylaxis had neutropenia for more than 10 days, and a fever lasting more than 72 hours, or a positive galactomannan test, but no evidence of lung infiltrates on CT scanning. Posaconazole prophylaxis was also effective in preventing infiltrates, with an NNT of 3.7.

For both infiltrate and infection prevention, posaconazole prophylaxis was significantly more effective than the previous regimen ( $p=0.0002$  and  $p=0.014$  respectively).

### Can therapeutic drug monitoring improve azole effectiveness?

Considerable debate surrounds the potential for therapeutic drug monitoring (TDM) to ensure all patients get full benefit from azole treatment of fungal infection. In a review of the differing pharmacokinetics and pharmacodynamics of this group of drugs, Dr William Hope, from the University of Manchester, Manchester, UK, gave strong support to TDM, especially when itraconazole and voriconazole, which have non linear pharmacokinetics, are used. He presented studies of itraconazole which showed that, in order to balance safety and efficacy, a steady state trough concentration of  $>0.5\text{mg/l}$  (HPLC) is needed, and a concentration of  $>5\text{mg/l}$  and  $<17.1\text{mg/l}$  if a bioassay system is used. In patients found to have low itraconazole levels with standard dosing, Dr Hope recommended that the itraconazole dose should be increased from 200mg bd to 300mg bd.

For voriconazole the therapeutic range appears to lie between 1 mg/l and 5-6mg/l, with concentrations above this level associated with risk of CNS and hepatic toxicity. But Dr Hope pointed out that there is very high between-patient variability in voriconazole levels, which is partially dependent on CYP2C19 status, with extensive metabolisers registering low voriconazole levels, and the reverse in low metabolisers. Dr Hope recommended IV loading for voriconazole, and dose escalation from 200mg bd to 300mg bd, in order to achieve therapeutic targets.

Dr Hope told delegates that there is accumulating evidence to support TDM in posaconazole too. He presented data showing a progressively higher rate of

response with increasing posaconazole levels and suggested that a level of 0.7mg/l is needed for prophylaxis and 1.5mg/l for established infection. He concluded that a fractionated dose may enhance drug exposure, but added that patients may not get additional benefit from a dose >800mg per day. ■

---

### References

Leroy O, Gangneux JP, Montravers P et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1612-8

Hui M, Ho W-H, Lam W-H. *Candida glabrata* fungaemia: the importance of anaerobic blood culture. *J Med Microbiol.* 2009; 58: 396-397

Husain S, Paterson DL, Studer SM et al. *Aspergillus galactomannan* antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2007 May 27;83(10):1330-6

Meersseman W, Lagrou K, Maertens J et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jan 1;177(1):27-34

Presterl E, Parschalk B, Bauer E, et al. Invasive fungal infections and (1,3)-beta-d-glucan serum concentrations in long-term intensive care patients. *Int J Infect Dis.* 2009 Jan 19. [Epub ahead of print]

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356(4):348-59

Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:327-60

Guidelines from the First European Conference on Infections in Leukaemia: ECIL 1. *European Journal of Cancer* 2007; 5 (suppl): 1-59



## Großzügige Zuwendung an die Stiftung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.

Im letzten Jahr wurde der Stiftung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. der „Astellas CHANGING TOMORROW Award“ verliehen. Diese Auszeichnung dient der Anerkennung ihrer Arbeit zur Förderung der medizinisch, wissenschaftlichen Forschung auf dem Gebiet antimykotisch wirksamer Medikamente. Dieser Preis in Höhe von 90.000,00 € wurde, entsprechend der Festlegung durch den Präsidenten und CEO von Astellas Pharma Europe Ltd, Mr. Masao Yoshida, dem Stammkapital der Stiftung hinzugefügt. Die Erträge sind ausschließlich für satzungsgemäße Zwecke zu verwenden.

Am 23. März 2009 überreichte Herr Dr. Ulrich Eggert, Geschäftsführer Astellas Deutschland, auf einer Veranstaltung in München einen symbolischen Scheck an den Vorsitzenden der DMyKG, Herrn Prof. Dr. Oliver Cornely.

Der CHANGING TOMORROW Award wird im Rahmen des Astellas-Programms für soziale Unternehmensverantwortung an Organisationen verliehen, die Bürgergemeinschaften dabei unterstützen, ihre Potentiale zu verwirklichen und die Lebensqualität zu verbessern – sowohl heute als auch in der Zukunft. Weitere Preisträger waren die Prostate Cancer Charity, Clini Clowns, die Internationale Stiftung für Dermatologie und die Organisation „Save the Children“.

Der Stiftungsvorstand der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. dankt der Firma Astellas herzlich für diese ehrenvolle und großzügige Zuwendung und versichert die satzungsgemäße Verwendung der verfügbaren Geldmittel.

*Prof. Dr. Claus Seebacher*  
 Geschäftsführender Vorsitzender der Stiftung.



DR. ULRICH EGGERT, GESCHÄFTS-  
 FÜHRER ASTELLAS DEUTSCHLAND (RE.)  
 UND PROF. DR. MED.  
 OLIVER A. CORNELY, VORSITZENDER  
 DER DMYKG E.V. (LI.)

### MYK-Stiftung plant Akademie

#### Fortbildungsinstitution für medizinische Mykologie

Dem speziellen Fortbildungsanspruch für medizinische Mykologie will die Akademie der MYK-Stiftung gerecht werden. „Damit erfüllt sie ihren Fortbildungsauftrag in besonderem Maße“, betonte Stiftungspräsident Dr. Jürgen Bufler, in einem kürzlich geführten Gespräch. Mit der eigenen Akademie könne die seit 2005 bestehende Stiftung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft künftig Workshops, Seminare, Symposien, Kurse für Ärzte in Klinik und Praxis, Diskussionsrunden und Vorträge zu mykologischen Themen anbieten. Alle mykologisch relevanten medizinischen Fachbereiche und Fragestellungen werden ebenso im Mittelpunkt stehen, wie die individuellen Wünsche der Teilnehmer, für die die Angebote praxisnah und unmittelbar von Nutzen sein sollen. Kleine Teilnehmerkreise ermöglichen dabei interaktives Lernen mit hochqualifizierten Referenten.

(ghw)

[www.myk-stiftung-akademie.de](http://www.myk-stiftung-akademie.de)



## Mikrobiologische Diagnostik

Bakteriologie – Mykologie – Virologie – Parasitologie

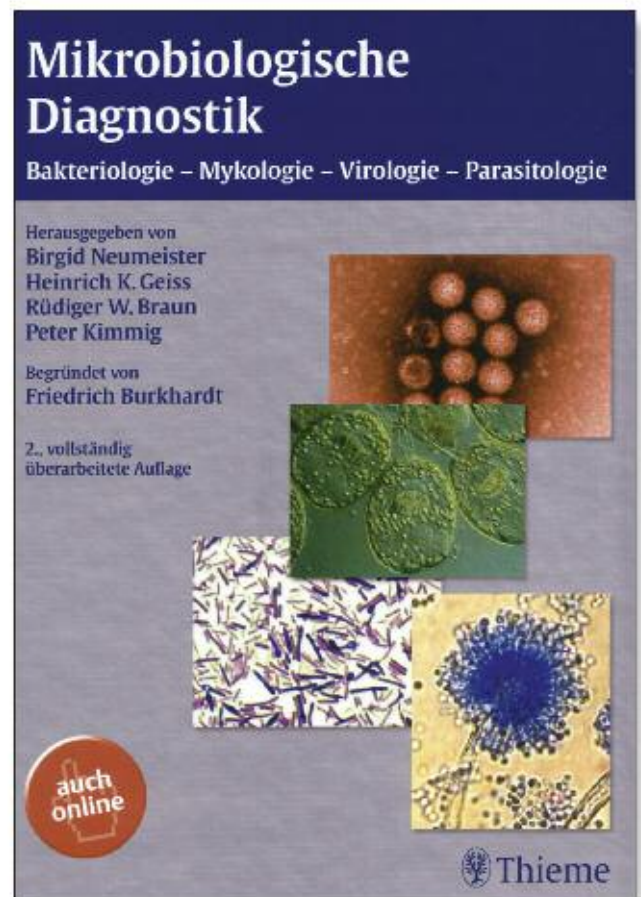
Seit ihrem erstmaligen Erscheinen im Jahr 1992 ist die „Mikrobiologische Diagnostik“ von Friedrich Burkhardt unverzichtbarer Ratgeber für alle mikrobiologisch tätigen Ärzte und MTAs. Das Werk gehört zur Grundausstattung eines jeden mikrobiologischen Labors im deutschen Sprachraum.

Das Buch bietet eine vollständige und aktuelle Zusammenfassung der gesamten bakteriologischen, virologischen, mykologischen und parasitologischen Diagnostik mit hohem Praxisbezug. Neben den mikrobiologischen Grundlagen und der Darstellung der allgemeinen mikrobiologischen Arbeitsmethoden geht es ausführlich und nachvollziehbar auf alle Aspekte des klinisch-mikrobiologischen Diagnostikprozesses mit Präanalytik, Untersuchungsverfahren und Befundinterpretation ein.

Die vorliegende 2. Auflage wurde komplett neu gegliedert und vollständig überarbeitet. Sie berücksichtigt dabei den enormen Zuwachs an Quantität und Qualität klinisch-mikrobiologischer Verfahren der letzten Jahrzehnte und die Erweiterung und Diversifizierung des zur Verfügung stehenden Methodenspektrums. Die Herausgeber haben damit die Arbeit des Begründers, Herrn Professor Dr. Friedrich Burkhardt, in seinem Sinne fortgesetzt.

Der Erwerb des Buches ermöglicht ohne Mehrkosten den Online-Zugang zu sämtlichen Inhalten. Die komfortable Volltextsuche führt den Nutzer schnell an die gewünschten Informationen. Die Registrierung zu [www.mikrobiologische-diagnostik.de](http://www.mikrobiologische-diagnostik.de) wird durch einen Rubbelcode ermöglicht, der sich auf der Innenseite der Hardcover Titelseite befindet. Damit ist gleichzeitig eine persönliche Lizenz vergeben.

Für weitere Fragen bietet der Verlag eine E-mail-Adresse [www.mikrobiologische-diagnostik@thieme.de](mailto:www.mikrobiologische-diagnostik@thieme.de) an.



**MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK  
BAKTERIOLOGIE – MYKOLOGIE –  
VIROLOGIE – PARASITOLOGIE**

HERAUSGEGEBEN VON BIRGID NEUMEISTER,  
HEINRICH K. GEISS, RÜDIGER W. BRAUN, PETER KIMMIG  
BEGRÜNDET VON FRIEDRICH BURKHARDT

2. VOLLSTÄNDIG ÜBERARBEITETE AUFLAGE (AUCH ONLINE)  
1182 SEITEN – 698 ABBILDUNGEN – 288 TABELLEN  
GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART – NEW YORK  
ISBN 978-3-13-743602-7 – PREIS: EURO 199,95



## ÖGMM

Österreichische Gesellschaft  
für Medizinische Mykologie

### MYK' 2010

In Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Medizinische Mykologie e.V. und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. findet die MYK' 2010 vom 9.-11. September 2010 in Wien unter der Leitung von Frau Prof. B. Willinger statt.

Die DMyKG und die ÖGMM laden Sie dazu schon jetzt recht herzlich!



### MYK' 2011

Auch der Standort für die MYK' 2011 steht schon fest. Unter der Leitung von Herrn Prof. J. Brasch wird die MYK' 2011 Anfang September in Kiel stattfinden.



## IMPRESSUM

### MYKOLOGIE FORUM

Medizinische Mykologie in Klinik und Praxis  
Mitteilungen der Deutschsprachigen  
Mykologischen Gesellschaft e.V.  
DMykG e.V., [www.dmykg.de](http://www.dmykg.de)

#### Herausgeber:

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

#### Redaktion:

Gabriele Henning-Wrobel  
Tel. 02943 486880 – **E-Mail: [presse@dmykg.de](mailto:presse@dmykg.de)**

#### Verlag:

SENT Science News

#### Layout:

Uwe Rosendahl, Ratingen

#### Herstellung / Druck:

Druckerei Preuß GmbH, Ratingen

ISSN-Nr. 1439-5673

#### Anzeigen (Kontakt und Anfragen):

Brigitte Lippsmeier  
Tel.: 02941 76100 – Fax: 02941 761010  
**[info@businesscenter-lp.de](mailto:info@businesscenter-lp.de)**

#### Einzelheftpreis:

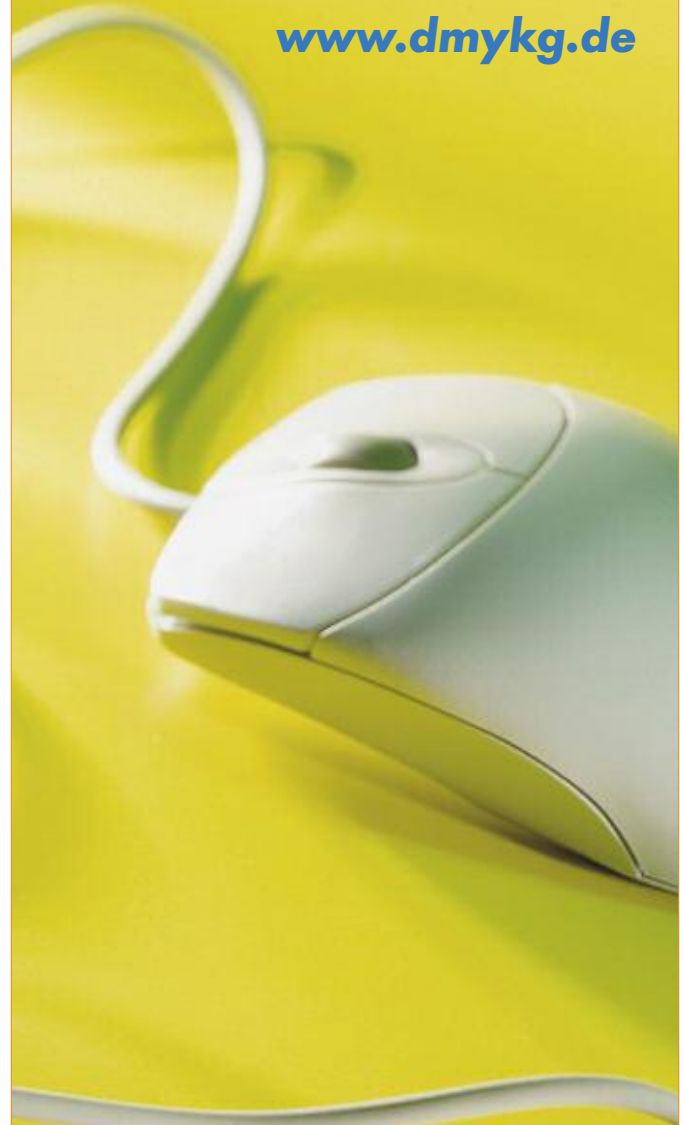
Euro 4,50 / Sfr. 7,30

#### Titelbild:

Siehe Seite 18

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

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



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

# Vfend® bei invasiven Aspergillosen\*



DER GOLD-  
STANDARD  
bei invasiven Aspergillosen

1)2)3)4)5)



# VERTRAUEN

## Setzen Sie auf den Goldstandard

- Höhere Wirksamkeit\*\*: Ansprechrate Vfend: 53 % vs. Am B: 32 %
- Verbesserte Überlebensraten\*\*: Vfend 71 % vs. Am B: 58 %
- Gute Verträglichkeit<sup>6)</sup>
- Einziges Antimykotikum mit AI-Empfehlung bei invasiver Aspergillose in ECIL-Guidelines<sup>7)</sup>

Überlebensvorteil\*\* als Maßstab für Erfolg

**VFEND**<sup>®</sup>  
Voriconazol iv/oral

<sup>1)</sup> Angelika Böhme et al. Ann Hematol (2003) 82 (Suppl 2): S133-S140 <sup>2)</sup> Segal, B. H., Walsh, T. J. Am J Respir. Crit. Care Med. 2006; Vol 173, pp 707-717 <sup>3)</sup> Karthaus, M., Cornely, O. A. Mycoses 2006, 49 (Suppl. 1), 23-26 <sup>4)</sup> Perfect, J. R. Medical Mycology Supplement 1 2005, 43: S271/S276 <sup>5)</sup> Wingard, J. R., Leather, H. L. Current Treatment Options in Infectious Diseases 2003, 5: 517-527 <sup>6)</sup> Patterson, T. F. et al.; Clin. Inf. Dis. 2005; 41: 1448-1452 <sup>7)</sup> Herbrecht, R. et al. EJC Suppl. 2007, 49-59

\* Vfend® ist zur Behandlung von invasiven Aspergillosen, Candidämien bei nicht neutropenischen Patienten, Fluconazol-resistenten, schweren invasiven Candida-Infektionen (einschließlich durch *C. krusei*) sowie zur Behandlung schwerer Pilzinfektionen durch *Scedosporium* und *Fusarien* zugelassen.

\*\* in der Therapie invasiver Aspergillosen im Vergleich zu Amphotericin B; Herbrecht, R. et al.: N. Eng. J. Med. 2002; 347, (6)

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

b-8v13v/e-0-0

**Pfizer**  
www.pfizer.de