

Keratomykose – Therapiestandards und aktuelle Entwicklungen

Keratomycosis – Therapy Standards and New Developments

Autoren

W. Behrens-Baumann¹, D. Finis², C. MacKenzie³, M. Roth^{2*}, G. Geerling^{2*}

Institute

¹ Universitätsaugenklinik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

² Augenklinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

³ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Schlüsselwörter

- Mikrobiologie
- Infektiologie
- Kornea

Key words

- microbiology
- infectious diseases
- cornea

eingereicht 3. 3. 2015

akzeptiert 17. 4. 2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1546032>
 Klin Monatsbl Augenheilkd 2015; 232: 754–764 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Dr. M. Roth
 Augenklinik
 Heinrich-Heine-Universität
 Düsseldorf
 Moorenstr. 5
 40225 Düsseldorf
 Tel.: + 49/(0)2 11/1 73 20
 Fax: + 49/(0)2 11/1 62 41
 mathias.roth@med.
 uni-duesseldorf.de

Korrespondenzadresse

Prof. G. Geerling
 Augenklinik
 Heinrich-Heine-Universität
 Düsseldorf
 Moorenstr. 5
 40225 Düsseldorf
 Tel.: + 49/(0)2 11/1 73 20
 Fax: + 49/(0)2 11/1 62 41
 geerling@med.
 uni-duesseldorf.de

Zusammenfassung



Die mykotische Keratitis ist ein verhältnismäßig seltenes, aber sehr ernst zu nehmendes ophthalmologisches Krankheitsbild mit potenziell visusbedrohendem Verlauf. Seit etwa 2 Jahrzehnten ist eine Häufigkeitszunahme der Pilzkeratitis festzustellen, möglicherweise bedingt durch die vermehrte Verwendung von weichen Kontaktlinsen. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die typischen klinischen Zeichen und Symptome der Keratomykose und stellt Bewährtes sowie neue Entwicklungen und Erkenntnisse im Bereich der Diagnostik und Therapie der mykotischen Keratitis dar.

Einleitung



Nach der Erstbeschreibung einer Keratomykose 1879 durch Theodor Leber [1] und 3 weiteren Beschreibungen um die damalige Jahrhundertwende [2–4], folgten in der 1. Hälfte des 20. Jahrhunderts nur wenige Publikationen. In den frühen 1950er-Jahren kam es dann zu einer sprunghaften Zunahme. Während in der Weltliteratur 122 Fälle in der Periode 1879 bis 1950 veröffentlicht wurden, gab es genauso viele Fälle in der Periode 1950 bis 1962 [5]. Der Grund für diesen Anstieg war offenbar die unkritische Anwendung der gerade entwickelten Kortikosteroide. Seit etwa 2 Jahrzehnten ist wieder eine Häufigkeitszunahme der Pilzkeratitis zu verzeichnen – vermutlich bedingt durch die nachlässige Handhabung und Hygiene bei der Verwendung von weichen Kontaktlinsen. Der Begriff der „kontaktlinsenassoziierten infektiösen Keratitis“ beinhaltet jedoch nicht nur Pilze, sondern auch Bakterien und Akanthamoeben als Auslöser. Alle diese Erreger können sich

* Diese Autoren sind gemeinsam korrespondierende Autoren.

Abstract



Mycotic keratitis is a comparatively rare but serious ophthalmological disease, that can possibly lead to a severe loss of vision up to blindness. Over the last two decades an increase of cases with mycotic keratitis has been noticed, which is possibly caused by an increased use of soft contact lenses. This article gives an overview of the typical clinical signs and symptoms of keratomycosis, tried and tested diagnostics and therapy as well as new diagnostic and therapeutic developments and findings.

in das weiche Material der Kontaktlinse einnisten und adhären und damit einen unmittelbaren und längeren Kontakt zur Hornhaut halten [6–9]. Zudem entwickeln nicht nur Bakterien, sondern auch Pilze einen sie schützenden Biofilm [10]. Neben prophylaktischen Maßnahmen wie der Aufklärung der Kontaktlinsen-träger zum Trageverhalten und zur peinlichen Hygiene, kommt der raschen Diagnostik und wirksamen Therapie bei manifester Keratitis eine besondere Bedeutung zu. Nach der Zusammenstellung des Wissensstands hierzu von 1999 (mit 1569 Literaturziten [11], zwischenzeitlichen Übersichten, zuletzt im Jahr 2009 [12]), sollen im Folgenden neue Entwicklungen und Erkenntnisse, aber auch Bewährtes aktuell dargestellt werden.

Diagnostik



Arten der Keratomykose

Prinzipiell gibt es 2 Formen der Keratomykose. Einerseits die Infektion mit filamentösen Pilzen (meist *Fusarium* oder *Aspergillus*), der typischerweise ein Trauma (z.B. Unfall, refraktive Chirurgie)

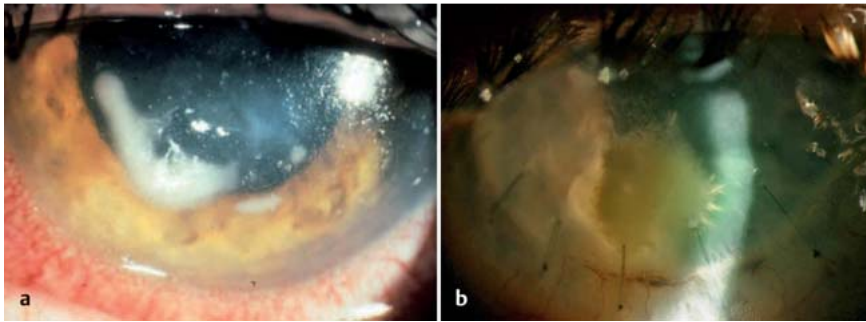


Abb. 1 a Trocken und rau imponierende Oberfläche der Hornhaut, landkartenartiges Infiltrat, Satellitenherde, Infiltrate ohne Epitheldefekt (BB-2-Zeichen) [120]. b Gefiederte Randkonfiguration bei Infektion durch *Candida albicans*.

gie), das Tragen von Kontaktlinsen oder der Gebrauch lokaler Kortikosteroide vorangeht. Andererseits die Keratitis durch Hefepilze (*Candida albicans* und andere *Candida*-Spezies), die oft mit einem reduzierten Immunsystem, aber auch chronischen Augenerkrankungen und lokalen Oberflächendefekten einhergeht. Die genannten, für eine Keratomykose prädisponierenden Faktoren sollten bei Keratitiden immer bei der Anamnese abgefragt werden. Eine rezente Fallserie aus Dänemark, deren Population mit der in Deutschland vergleichbar ist, identifizierte in einem Zeitraum von 14 Jahren 25 Patienten mit mykotischer Keratitis. In 52% der Fälle wurde *Candida* als Erreger identifiziert, filamentöse Pilze in 26% (*Fusarium*: 20%; *Aspergillus* 16%) und Mischinfektionen filamentöser Pilze in 12% der Fälle [13].

Klinik

Im Frühstadium ist die mykotische Keratitis oft nicht eindeutig von einer Erkrankung infolge von Bakterien oder Akanthamoeben zu differenzieren, wenn nicht mindestens eines der weiter unten genannten pilzspezifischen Zeichen festgestellt werden kann. Die Symptome schließen Fremdkörpergefühl, Rötung, Visusminderung, Tränenröfeln und Sekretabsonderung ein. Schmerzen und Lichtempfindlichkeit sind initial meist milder als bei bakteriellen Keratitiden, nehmen im Verlauf der Erkrankung aber stark zu.

In der Spaltlampenuntersuchung zeigt sich im Bereich der Läsion meist eine gräuliche, im Vergleich zu bakteriellen Keratitiden eher trocken und rau imponierende Oberfläche der Hornhaut oder der Auflagerungen. Typisch sind eine landkarten- oder fiederartige (Abb. 1 a und 1 b) oder aber auch verwaschene Randkonfiguration mit endothelialen Plaques und Satellitenherden [14]. Die Farbe der Läsion kann von gelb-weiß (*Candida*), über grau-weiß (filamentöse Pilze) bis zu braun pigmentiert (Dematiaceus) reichen. Um die Läsion ist möglicherweise ein – manchmal nicht vollständiges – weißes Ringinfiltrat zu sehen [15], das innerhalb von 1 Tag durch alternative Komplementaktivierung und erst spät, d. h. 10–14 Tage nach Inokulation über die klassische Komplementaktivierung im Sinne eines „Wessely-Rings“ entsteht [16].

Neben diesen charakteristischen Zeichen einer Pilzerkrankung gibt es 2 weitere, pathognomonische Befunde, die bei keiner anderen Infektion zu beobachten sind. Zum Ersten können die durch intaktes Hornhautepithel gelangten Pilzelemente so stark proliferieren, dass die Hornhaut hier verdickt wie eine „Beule“ wirkt. Dabei ist kein oder in Relation zur Infiltratfläche nur ein geringer Epitheldefekt zu verzeichnen (BB-2-Zeichen, Abb. 2). Zum Zweiten können die Pilzelemente in der Vorderkammer offenbar ein Gerüst bilden, in das sich Leukozyten einlagern, sodass ein zähes zapfen- oder pyramidenförmiges Hypopyon entsteht, das unterschiedlich lokalisiert sein und auch in die Vorderkam-

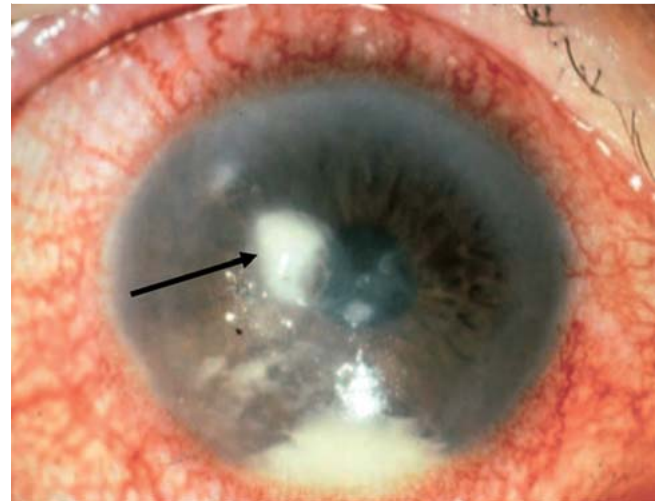


Abb. 2 Satellitenherde, erhabenes Infiltrat (Pfeil), pyramidenförmiges Hypopyon (BB-1-Zeichen) [120].

mer hineinragen kann (BB-1-Zeichen, Abb. 3 a–f). Dieses ist so fest, dass es manchmal mit einer Pinzette aus der Vorderkammer gefasst werden kann. Es ist allerdings nicht immer sofort vorhanden. Anfangs kann es noch horizontal und dünnflüssig wie bei bakteriellen Erregern erscheinen (Abb. 4 a und 4 b) [12].

Bei gleichzeitigem Auftreten von unregelmäßigem gefiedertem Rand, erhabener Auflagerung auf der Läsion und Farbe (außer Gelb) kann mit 83% Wahrscheinlichkeit von einer mykotischen Keratitis ausgegangen werden [17]. Die pilzspezifischen Zeichen sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Auch wenn die o. g. pilztypischen Symptome und Zeichen nicht vorliegen, ist eine Keratomykose dennoch nicht ausgeschlossen. Der jeweilige Befund ist u. a. abhängig von der Dauer der Erkrankung, einer bereits vorangehenden Therapie mit Antibiotika, Antimykotika und/oder Steroiden und einer möglicherweise vorliegenden Mischinfektion, wie sie bei Kontaktlinsenträgern häufig ist (Abb. 5) [18]. Allerdings ist der Verlauf der Pilzkeratitis i. d. R. protrahierter als bei den meist akut verlaufenden bakteriellen Keratitiden. Aufgrund des potenziell visusbedrohenden Verlaufs und des begrenzten Aktivitätsspektrums der Antimykotika ist bei Verdacht auf eine mykotische Keratitis eine weiterführende Diagnostik mit Erregernachweis und Resistenzprüfung im Verlauf unumgänglich.

Abstrich

Vor der Probennahme sollte generell ein unkonserviertes Lokalanästhetikum verwendet werden. Hier eignet sich 0,5%iges Pro-

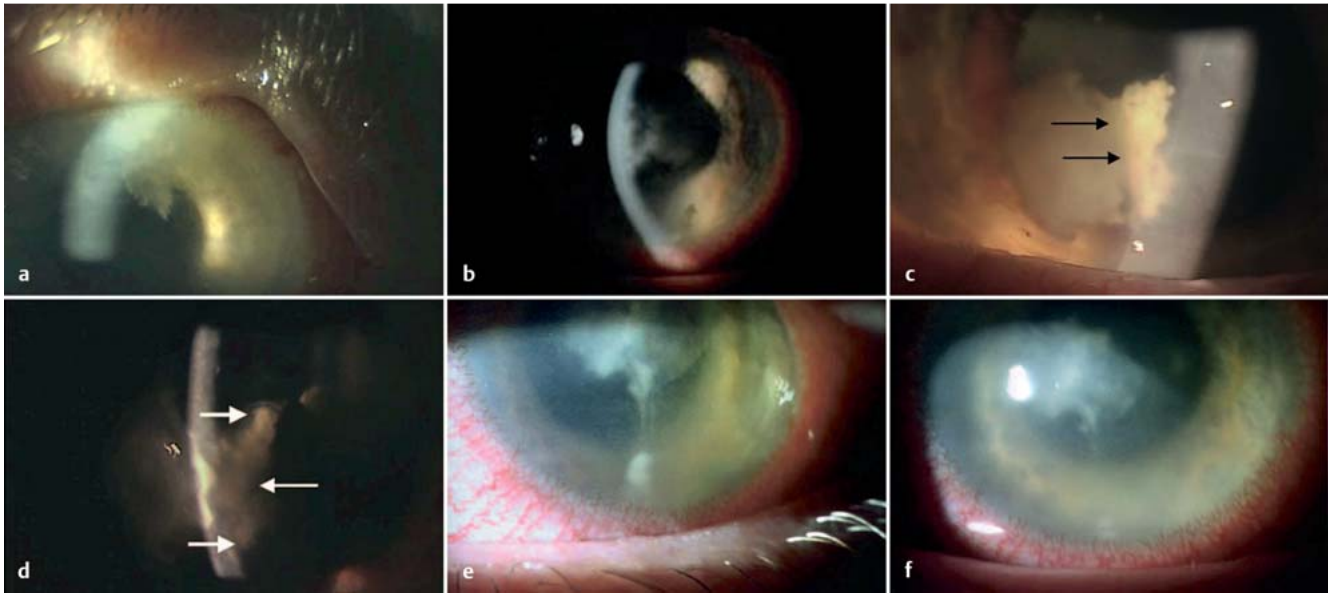


Abb. 3 a Zähes Hypopyon (BB-1-Zeichen): Zapfen von oben (Z.n. auswärtiger Phako, *Aspergillus fumigatus* im Tunnel) [120]. b Zähes Hypopyon (BB-1-Zeichen): Zapfen von unten (*Fusarium solani*) [120]. c Zähes Hypopyon (BB-1-Zeichen): Zapfen nach hinten, Pfeile am Infiltratrand [120]. d Zähes Hypopyon (BB-1-Zeichen): Zapfen nach hinten (Pfeile), Spaltlampenfoto am

Infiltratrand [120]. e Zähes Hypopyon (BB-1-Zeichen). 8:00 Uhr morgens: von Infiltratrückfläche abtropfend [120]. f Zähes Hypopyon (BB-1-Zeichen) von Infiltratrückfläche abtropfend. 8:01 Uhr morgens: Hypopyontropfen nach unten in den Kammerwinkel „abgeseilt“ [120].

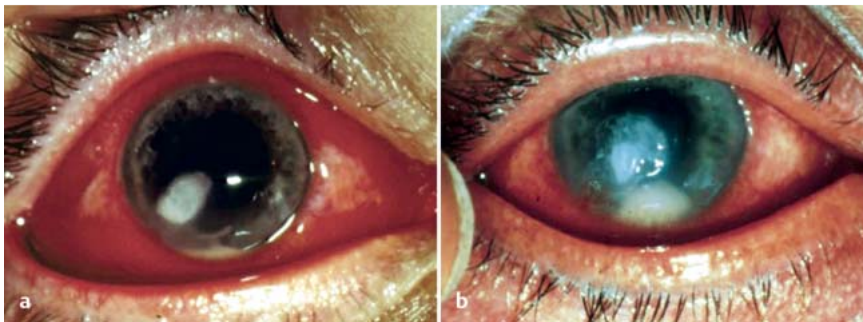


Abb. 4 a Waldarbeiter mit Astverletzung: (noch) flaches, horizontales Hypopyon [11]. b Waldarbeiter mit Astverletzung: nach 4-wöchiger Antibiotikagabe keine Besserung. Nachweis von *Aspergillus fumigatus*. Pyramidenförmiges Hypopyon (BB-1-Zeichen), Rückgang mit Antimykotika [11] (aus [11] mit freundlicher Genehmigung der S. Karger AG).

Tab. 1 Pilzspezifische Zeichen zur frühen Blickdiagnose der Keratomykose.

- ▶ erhabenes intaktes Epithel/erhabene Auflagerungen
- ▶ pyramiden- oder zapfenförmiges, zähes Hypopyon (BB-1-Zeichen)
- ▶ unregelmäßiger Randbereich
- ▶ gräuliche, raue Oberfläche
- ▶ Satellitenläsionen

paracain aufgrund der geringen bakteriziden Wirkung am besten [19,20]. Ist die Hornhaut bereits mit Fluorescein angefärbt worden, ist ausreichend mit NaCl-Lösung zu spülen, um falsch negative Ergebnisse z.B. bei der PCR-Diagnostik zu vermeiden [21]. Mit einem sterilen Instrument, z.B. mit einem Hockeymesser, wird nun Material entnommen. Hierbei sollte einerseits darauf geachtet werden, auch subepitheliales Material vom Rand der Läsion zu entnehmen, um vitale Erreger nachzuweisen. Andererseits sollte auch Material aus verschiedenen Bereichen des Defekts entnommen werden, um mögliche andere Erreger nachzuweisen, die teils unterschiedlich lokalisiert sein können [20]. Bei Verdacht auf eine Pilzinfektion sollte im Rahmen des Abstrichs immer eine Abrasio im Bereich der Läsion und in deren



Abb. 5 Typisch untypischer Befund mit Ringinfiltrat bei kontaktlinsenassoziiertem Keratitis: *Paecilomyces spec.*, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa* [120].

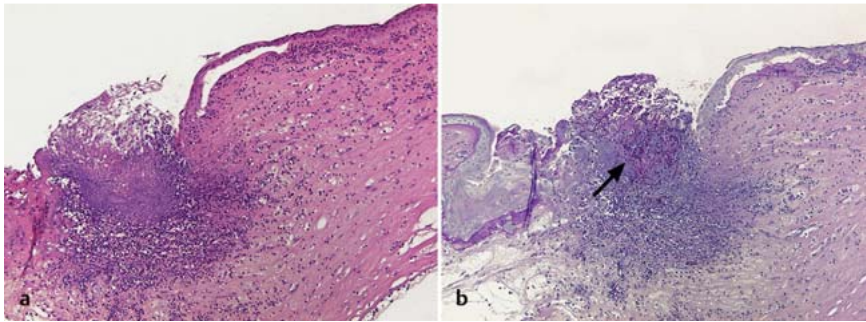


Abb. 6 Hornhautexzidat bei mykotischer Keratitis in (a) PAS- und in (b) HE-Färbung. Die Pilzfragmente im Zentrum der Läsion lassen sich in diesem Beispiel besser in der PAS-Färbung erkennen (schwarzer Pfeil).

Randbereich erfolgen. Zum einen ist so mehr Material für die Diagnostik vorhanden, zum anderen hat die Abrasio auch einen therapeutischen Effekt, da die Antimykotika meist ein hohes Molekulargewicht haben und so besser in das infizierte Stroma diffundieren können [12]. Ein Teil der so gewonnenen Probe wird mit dem Hockeemesser auf einen Objektträger für den Direktausstrich abgestrichen, der andere Teil auf den Materialträger eines Abstrichsets mit einem für Pilze geeigneten Transportmedium (z. B. eSwab von Copan). Die direkte Inokulation nämlich zeigt – zumindest in der Kultur bakterieller Erreger – keinen signifikanten Unterschied zur indirekten Inokulation, also der Verwendung eines Transportmediums vor der Inokulation der festen Agarplatten und ist, aufgrund der geringen Materialmenge, insbesondere in der Augenheilkunde, praktikabel [22–25]. Die Verwendung eines flüssigen Transportmediums (z. B. Brain Heart Infusion oder Liquid Amies Medium) hat außerdem den Vorteil, dass hieraus im mikrobiologischen Labor eine größere Zahl Medien inokuliert und so ggf. auch Bakterien oder Akanthamoeben detektiert, aber auch molekularbiologische Untersuchungen z. B. in Form der PCR durchgeführt werden können.

Hornhautbiopsie

Ist es nicht möglich, den Erreger mittels scharfem Abstrich und Kultur bzw. PCR zu identifizieren, oder bei fortschreitendem therapierefraktärem Befund ist eine Biopsie mit anschließender Kultur und histologischer Untersuchung des Gewebes indiziert. Bei Fusarien beispielsweise stellt eine tiefe, stromale Biopsie manchmal die einzige Möglichkeit dar, den Erreger zu identifizieren, da diese Spezies bevorzugt tief in das Stroma penetriert und sich dort ausbreitet. Sie ist deshalb mittels Abstrich oft nicht festzustellen [26, 27]. Wenn möglich, wird immer ein makroskopisch nicht betroffener Bereich am Rand der Läsion (ca. 1 mm) gemeinsam mit betroffenem Gewebe exzidiert, um sicherzugehen, einen Teil der aktiven Randzone der Infektion untersuchen zu können. Das Biopsiematerial sollte mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und Periodic Acid Schiff (PAS) gefärbt werden (• Abb. 6).

Vorderkammer- und Glaskörperaspirat und andere Materialquellen

Bei beginnender intraokularer Beteiligung ist die Gewinnung eines Vorderkammer- oder Glaskörperaspirats indiziert, um die Infektion möglichst rasch korrekt therapeutisch behandeln zu können. Bei ausreichendem Volumen kann die Probe in einem sterilen Eppendorf-Röhrchen vor Austrocknung geschützt in das Labor transportiert werden. Da die klinischen Symptome der mykotischen Keratitis bei Kontaktlinsenträgern oft unspezifischer und diskreter sind und meist eine Mischinfektion mit mehreren verschiedenen Erregern oder Erregerarten besteht, sollten immer auch die Kontaktlinsen und die Kontaktlinsenbehälter mit

Kontaktlinenflüssigkeit zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt werden.

Untersuchung des gewonnenen Materials Direktausstrich

Die schnellstmögliche Erregeridentifizierung ermöglicht der Direktausstrich, der allerdings nur durchgeführt werden kann, wenn genügend Material vorhanden ist. Bei positivem Ergebnis des Ausstrichs kann umgehend eine empirische Therapie begonnen werden, die ggf. bei Vorliegen des Kulturergebnisses und der Resistenzbestimmung im Verlauf angepasst werden muss. Es gibt eine Vielzahl von Methoden, den Ausstrich aufzuarbeiten, die jeweils ihre Vor- und Nachteile haben. Aufgrund der geringen Materialmenge muss deshalb kritisch abgewägt werden, welche Methode verwendet wird. Die Technik des KOH-Tests (99,3% Sensitivität, 99,1% Spezifität) eignet sich zwar am besten für die Erregeridentifizierung bei mykotischen Keratitiden, ist aber ungeeignet zum Nachweis von Bakterien [28]. Hierbei wird das Probenmaterial auf dem Objektträger über einige Minuten in 10–20% Kaliumhydroxid (KOH) inkubiert. Dabei werden Zellen, Gewebe, Débris aber die meisten bakteriellen Erreger aufgelöst, sodass schließlich nur noch die Pilzstrukturen unter dem Mikroskop zu erkennen sind. Die Giemsa-Färbung hingegen detektiert sowohl Pilze als auch Akanthamoeben und Bakterien gut [29] (• Abb. 7). Mögliche Nachteile des Direktausstrichs sind jedoch zum ersten die starke Untersucherabhängigkeit sowohl aufseiten des materialentnehmenden Augenarzts als auch aufseiten des mikroskopierenden Mikrobiologen. Der Nachweis von Epithelzellen im Abstrich ist hier zur Qualitätssicherung zu fordern, um falsch negative Ergebnisse zu reduzieren. Außerdem ist anhand eines positiven Direktausstrichpräparats kaum die Differenzierung der Spezies und geeigneter Antimykotika möglich [30].

Erreger- und Resistenzbestimmung mittels Kultur

Die Erregerbestimmung mittels Kultur stellt bei Verdacht auf eine mykotische Keratitis nach wie vor den Goldstandard dar. Das gewonnene Material wird auf unterschiedlichen Kulturmedien (u. a. Schokoladenagar, Blutagar, Brain-Heart Infusion Agar, Sabouraud-Agar) inokuliert (• Abb. 8) und über mindestens 14 Tage bei 25–30 °C kultiviert [31]. Die Sensitivität liegt bei 50%, die Spezifität allerdings bei 99% [32]. Verwendete Kulturmedien können durch Beigabe von Antibiotika (Gentamicin, Chloramphenicol) für eine Isolation von Pilzen optimiert werden, da dadurch das Wachstum von Bakterien, die die Pilzkultur inhibieren könnten, verhindert wird. Bei erfolgreicher Kultivierung wird dann eine Resistenzbestimmung durchgeführt.



Abb. 7 Giemsa-Färbung eines Ausstrichpräparats bei therapierefraktärem Hornhautulkus (Gentamicin und Levofloxacin seit 10 Tagen) mit verdächtigen hefenähnlichen Strukturen, bei später mittels Kultur gesicherter Candida-Infektion.



Abb. 8 *Candida-albicans*-Kultur auf Candida-Biplate mit CHROMagar Candida-Medium (grüner Pfeil) und Saboraud-Agar mit Gentamicin und Chloramphenicol (roter Pfeil). Durch den Zusatz chromogener Substanzen zu dem CHROMagar-Medium entwickeln unterschiedliche *Candida*-Spezies unterschiedliche Farben und lassen sich so differenzieren.

Polymerasekettenreaktion (PCR) und MALDI-TOF

Die PCR ist eine sehr schnelle, sensible und spezifische molekularbiologische Untersuchungstechnik, die sich zur Erregeridentifizierung auch bei Verdacht auf mykotische Keratitis eignet [33, 34]. Das Ergebnis kann innerhalb weniger Stunden vorliegen. Mittels Multiplex-PCR kann auch auf mehrere mögliche Erreger gleichzeitig getestet werden [35, 36]. Die Sensitivität (ca. 93%) ist deutlich höher als die der Kultur [37, 38]. Allerdings hat die PCR auch Nachteile gegenüber der Kultur. So ist die Spezifität teils weitaus geringer als in der Kultur (24–100%) [33] und es besteht aufgrund der hohen Sensitivität und der Fähigkeit, auch nur DNA- oder RNA-Fragmente zu detektieren, z.B. bei toten Erregern oder Kontamination der Probe, die Gefahr falsch positiver Ergebnisse. Im Idealfall sollte die PCR also immer ergänzend zur Kultur durchgeführt werden. Einen enormen Fortschritt im Bereich der molekularbiologischen Diagnostik stellt das sog. Hochdurchsatzverfahren dar: Mittels MALDI-TOF (matrix-assisted LASER desorption/ionization time-of-flight) kann ohne Zeitverlust der jeweilige Erreger in wenigen Minuten identifiziert werden [39, 40]. Das gilt sowohl für Pilze als auch für Bakterien [41]. Eine Einschränkung ist, dass mit diesem Verfahren nur Erreger identifiziert werden können, die in der entsprechenden Referenzdatei hinterlegt sind.

Konfokale Mikroskopie und OCT

Mittels konfokaler In-vivo-Biomikroskopie (IVCM) und optischer Kohärenztomografie (OCT) kann die Hornhaut atraumatisch vom Epithel bis zum Endothel in Echtzeit untersucht werden. Die IVCM eignet sich – in den Händen eines erfahrenen Untersuchers – zum primären und sofortigen Nachweis von Pilzen. Die Pilzfilamente zeigen sich als Strukturen mit einer Größe zwischen 3 und 8 μm (Abb. 9) [42]. Die Sensitivität liegt zwischen 80 und 94% und damit über der Sensitivität der Erregeridentifizierung mittels Kultur [43]. In OCT-Untersuchungen fanden sich z.T. bereits früh auftretend lokalisierte und diffuse Stromazysten, die als Nekrosezonen interpretiert wurden [44]. Außerdem können beide Techniken verwendet werden, um den Verlauf, das Ansprechen auf die antimykotische Therapie und die Regeneration in Form

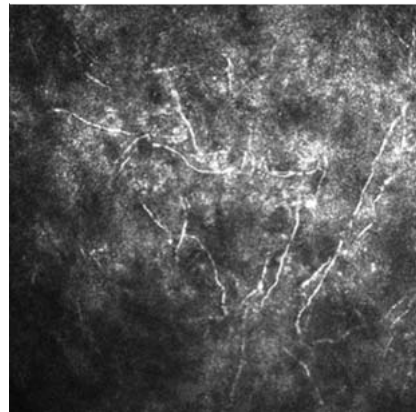


Abb. 9 Filamentöse Strukturen bei fortgeschrittener Fusarienkeratitis (*Fusarium solani*) in der konfokalen Mikroskopie.

einer Reduktion des hyperreflektiven narbigen Gewebes zu dokumentieren [45]. Die Verwendung von IVCM und OCT sollte dennoch nie als alleinstehende Diagnostik, sondern immer nur als Ergänzung verwendet werden [46].

Therapie

Das 2009 vorgestellte Therapieschema ist im Wesentlichen weiterhin aktuell (Tab. 2) [12]. Als eine Erweiterung bei Stufe Ib (*Fusarium* sp.) wird allerdings eine Abrasio corneae empfohlen, da Natamycin mit einem Molekulargewicht von 665,75 Da das Hornhautepithel nicht penetrieren kann. Bekanntlich liegt die Grenze bei 500 Da. Tab. 3 listet die Molekulargewichte der gebräuchlichen Antimykotika auf. In der konservativen Therapie sind neben dem Molekulargewicht von grundsätzlicher Bedeutung der Ladungscharakter der Substanz (lipo-, hydro- oder amphiphil) sowie die lokale oder systemische Elimination. Die Parameter bestimmen neben der Dosis die Dauer, in der das Medikament die wünschenswerte mittlere Hemmkonzentration (MHC) von 90% überschreitet.

Tab. 2 Pilztherapieschema nach Behrens-Baumann [12], ergänzt 2015.

Stufe	Klinik	Medikament, Konzentration	Handelsname	Dosierung	Bemerkung
Ia	Keratomykose Erreger unbekannt	Voriconazol-Tropfen, 2%	Vfend®	½- bis 1-stündlich	Apothekenherstellung
		Prednisolon-Tropfen, 1%		2–3× täglich	
Ib	Fusarium sp.	Natamycin-Tropfen, 5%	Natacyn®	½- bis 1-stündlich	internationale Apotheke
		Prednisolon-Tropfen, 1%		2–3× täglich	„Abrasio corneae“
Ic	Misserfolg	Amphotericin-B-Tropfen, 0,5%	Amphotericin B®	1-stündlich	Apothekenherstellung
		Prednisolon-Tropfen, 1%		2× täglich	Abrasio corneae 2-täglich
		oder Terbinafin/Polyhexamid/ Posaconazol			
II	Hypopyon Erreger unbekannt	wie Ia – c plus Amphotericin B 7,5 µg oder Voriconazol	Amphotericin B® Vfend®	täglich bis alle 2 Tage	Apothekenherstellung, intrakameral
III	Endophthalmitis exogen, endogen, Erreger unbekannt	Voriconazol	Vfend®	2 × 4 mg/kg KG oder 600 mg oral	209,00 € täglich
		Amphotericin B 7,5 µg oder Voriconazol 100 µg/0,1 ml	Amphotericin B® Vfend®	je nach Befund mehr- fach wiederholen	Apothekenherstellung, intravitreal

Tab. 3 Molekulargewichte einiger Antimykotika.

Antimykotikum	Molekulargewicht [Da]
Flucytosin	129,09
Fluconazol	306,30
Terbinafin	327,90
Voriconazol	349,32
Miconazol	416,12
Ketoconazol	531,44
Natamycin (Pimaricin)	665,75
Posaconazol	700,78
Amphotericin B	924,10
Nystatin	926,11
Caspofungin	1093,50

Azole

Bei langdauernder systemischer Gabe kann es zur peripheren Neuropathie kommen, daher sollte auf neurologische Symptome geachtet werden. Clotrimazol, Miconazol, Ketoconazol und Itraconazol sind im Hinblick auf ihre Wirksamkeit im Verhältnis zum Nebenwirkungsprofil als historisch zu betrachten. Fluconazol

ist systemisch (400 mg) sehr gut verträglich, weist keine Teratogenität auf [47] und penetriert das Hornhautepithel gut [48, 49]. Wegen des niedrigen Molekulargewichts ist eine Abrasio corneae nicht nötig. Die Infusionslösung kann direkt als Augentropfen (0,2%) verwendet werden [45]. Auch eine Augengelzubereitung (für die Nacht) ist möglich (siehe **Tab. 4**). Fluconazol sollte allerdings nur noch bei *Candida albicans* angewandt werden, da die anderen Candidaarten (z. B. *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*) meist resistent sind.

Voriconazol ist gleich oder stärker wirksam und weist ein breiteres Spektrum auf als Fluconazol, Itraconazol oder Amphotericin B. Es wirkt auch gegen fluconazolresistente *Candida* spp., gegen Aspergillen, Fusarien und Dermatophyten. Die Elimination geschieht über hepatische Monoxygenasen, sodass eine Interaktion mit zahlreichen Arzneistoffen zu berücksichtigen ist z. B. Cyclosporin, Tacrolimus, Warfarin bzw. Cumarinderivate und Omeprazol [50]. Daher können die Lebertransaminasen ansteigen. Insgesamt weist es jedoch eine gute Verträglichkeit auf und ist auch bei Kindern zugelassen. Gelegentlich kann es zu reversiblen Sehstörungen (Farbsehen, Photophobie, Verschwommensehen) kommen [51–53]. Topisch penetriert 1%iges Voriconazol ohne Abrasio in die Kaninchen Vorderkammer [54] und auch

Tab. 4 Herstellung von Fluconazol-Augentropfen 0,2% (2 mg/ml) bzw. -Augengel 0,2%.

Fluconazol- Applikationsform	Herstellung	Aufbewahrung
Augentropfen	Von der Infusionsflasche Diflucan® (100 mg Fluconazol/50 ml) wird unter sterilen Bedingungen Substanz in einer Spritze entnommen und direkt auf die Hornhaut getropft. Die Diflucan®-Infusionslösung kann unter sterilen Bedingungen über einen 0,2-µm-Filter in Augentropfflaschen abgefüllt und kühl aufbewahrt werden.	Sofortanwendung 1 Woche im Kühlschrank
Augengel	Hypromellose (Hypromellosem E 4 M premium CAS-Nr. 9004–65–3, z. B. bei der Fa. Fagron, Hamburg, erhältlich) 0,3 g werden mit i. v. Diflucan®-Lösung auf 10,0 g gebracht. Diflucan® wird unter sterilen Bedingungen entnommen und in einem sterilen 50-ml-Becherglas auf etwa 50 °C erwärmt und mit Hypromellose versetzt. Nach Quellenlassen wird das Gel durch einen 8-µm-Filter filtriert und in Injektionsflaschen zu 5 g abgefüllt. Die Injektionsflaschen werden bei 121 °C für 20 min sterilisiert und anschließend gut geschüttelt, da sich das Gel entmischt. Das Gel wird in sterile Augensalbtuben abgefüllt.	1 Woche im Kühlschrank

Tab. 5 Zubereitung von Voriconazol-Tropfen.

Konzentration	Herstellung	Aufbewahrung
1%	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Auflösen einer Ampulle Voriconazol, 200 mg (Vfend®, Pfizer), in 19 ml Wasser für die Injektion unter Laminar-flow-Bedingungen. ▶ Sorgfältig schütteln und 5 min ruhen lassen, bis die Lösung klar ist. ▶ Filtrieren der Lösung durch einen 0,2-µ-Filter in sterile Augentropfenflaschen. 	haltbar bei 2–8 °C bis zu 7 Tagen
2%	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Auflösen einer Ampulle Voriconazol, 200 mg (Vfend®, Pfizer), in 9,5 ml Wasser für die Injektion unter Laminar-flow-Bedingungen. ▶ Sorgfältig schütteln und 5 min ruhen lassen, bis die Lösung klar ist. ▶ Filtrieren der Lösung durch einen 0,2-µ Filter in sterile Augentropfenflaschen. 	

Tab. 6 Zubereitung von Voriconazol für die intravitreal Injektion (100 µg/0,1 ml).

Material	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 1 × 1 Ampulle Vfend®, 200 mg ▶ 2 × 1 Ampulle Wasser für Injektionszwecke, 10 ml ▶ 1 × 1 Injektionsflasche isotonische Natriumchloridinjektionslösung, 100 ml
Herstellung	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nach Desinfektion des Stopfens werden 19 ml Wasser für Injektionszwecke in die Ampulle Vfend®, 200 mg, gespritzt. Nach vollständiger Auflösung steht eine klare Voriconazol-Lösung, 10 mg/ml, mit 20 ml Gesamtvolumen zur Verfügung. ▶ Von der Voriconazol-Lösung, 10 mg/ml, werden 10 ml mit einer Einwegspritze aufgezogen. ▶ Nach Desinfektion des Stopfens wird der Inhalt der Einwegspritze in die 100-ml-Injektionsflasche isotonische Natriumchloridlösung gespritzt; die Lösung hat jetzt eine Konzentration von 100 µg/0,1 ml.
Applikation	Von der nach obiger Beschreibung hergestellten Lösung werden 0,1 ml intravitreal injiziert.

beim Menschen [55,56]. Da aber Therapieversager vorkommen können, insbesondere bei Fusarienkeratitis [57,58], sollte primär die 2%ige Konzentration verwendet werden (siehe [Tab. 5](#)). In therapierefraktären Fällen mag auch eine intrastromale Injektion (50 µg/0,1 ml) nötig sein [59,60], wenngleich die 1-stündliche Voriconazol-Tropfapplikation gleich gut sein soll [61]. Vor der intrastromalen Anwendung sollte bestenfalls immer ein Erregernachweis vorliegen, da gezeigt werden konnte, dass intrastromales Voriconazol (1%) bei Infektionen durch *Candida sp.* zwar durchaus potent, bei Infektionen durch filamentöse Pilze aber ineffektiv ist [62].

Intrakameral und intravitreal sind 100 µg/0,1 ml auch bei mehrfacher Gabe gut vertragen worden (siehe [Tab. 6](#)) [63,64]. Allerdings sinkt die Konzentration im Glaskörper von Kaninchenaugen bereits nach 8 Stunden unter die MHK 90 [65].

Nachteilig für diesen Wirkstoff sind die hohen Therapiekosten. Dennoch stellt Voriconazol derzeit das Antimykotikum der 1. Wahl dar – zumindest solange die genaue Pilzspezies nicht bekannt ist (Stufe 1a des Therapieschemas). Ein weiteres, aktuelles Azol ist Posaconazol. Das Wirkspektrum erfasst *Candida spp.*, Fusarien, Aspergillen sowie Zygomyceten (*Rhizopus*, *Mucor*) [66]. Die Suspension von 2 × 400 mg ist gut verträglich [67,68]. Ein Fall einer therapierefraktären Fusarienkeratitis konnte mit oralem Posaconazol und topischer Gabe der Suspension (10 µg/0,1 ml) erfolgreich behandelt werden [69]. Trotz hohen Molekulargewichts penetriert die Substanz in das Kammerwasser und den Glaskörper. Auch bei Resistenzen gegenüber anderen Antimykotika ist Posaconazol oft noch wirksam [70–73].

Polyene

Aufgrund ihrer Toxizität können Natamycin (Pimaricin) und Nyctatin nur lokal appliziert werden, während Amphothericin B auch intravenös gegeben werden kann. Natamycin (Pimaricin) wurde 1955 aus *Streptomyces*-stämmen in der Nähe der Stadt Pietermaritzburg der südafrikanischen Provinz Natal (daher der Name Natamycin) isoliert. In 5%iger Konzentration zeigt es gute Erfolge, besonders gegen Fusarien [57,74].

In Deutschland wird die Substanz nur in 1%iger Konzentration angeboten (Pima-Biciron®), die jedoch experimentell trotz Abrasio nicht die Hornhaut oder in das Kammerwasser penetriert und auch im Keratomykosemodell nicht erfolgreich war [75]. Subkonjunktival sollte Natamycin wegen Granulombildung nicht verwendet werden (Seitz B., persönl. Mitteilung 2014). Eine Kombination mit Voriconazol ist möglich, gegen Fusarien ist Natamycin 5% jedoch in vitro weit wirksamer [76].

Amphotericin B weist bei systemischer Gabe eine erhebliche Nephrotoxizität auf, sodass es meist durch neuere Azole oder Echinocandine ersetzt wird; allenfalls wird liposomales Amphothericin B ggf. in Kombination mit 5-Flucytosin verwendet. Als Augentropfen wird eine 0,5%ige Konzentration zubereitet [77] (siehe [Tab. 7](#)). Wegen des hohen Molekulargewichts sollte eine Abrasio corneae wiederholt durchgeführt werden [78].

Amphotericin B kann auch intrakameral oder intravitreal injiziert werden. Meist wird eine Konzentration von 7,5 µg gegeben (siehe [Tab. 8](#)). Nach Injektionen von 10 µg in die Vorderkammer war die Konzentration am 1. Tag danach jedoch bereits wieder deutlich reduziert, nach 2 Tagen nur noch minimal nachweisbar [79]. Messungen der Clearance am Kaninchen ergaben Halbwertszeiten an candidainfizierten Augen von 8,6 Tagen, an aphaken Augen von 4,7 Tagen und an aphaken, vitrektomierten Augen von 1,4 Tagen [80]. Eine subkonjunktivale Injektion ist schmerzhaft und führt zu gelblicher Verfärbung [81]. Auch intrakorneal wurde die Substanz injiziert [82].

Echinocandine

Die Echinocandine sind große Lipopeptide, welche die β-(1,3)-D-Glucan-Synthese hemmen und damit die Pilzwand schädigen [83]. Sie wirken sehr gut gegen *Candida spp.* und Aspergillen, nicht jedoch *Fusarium spp.*, Zygomyceten und *Cryptococcus neoformans*. Caspofungin (Cancidas®) als 1. Vertreter dieser Stoffklasse wird hepatisch eliminiert, interagiert mit Cytochrom P450 und damit mit vielen Medikamenten. Es ist gut verträglich (50 mg i.v., initial 70 mg). Bei einer Aspergillus-Endophthalmitis, die auf Voriconazol nicht reagierte, war Caspofungin zusätzlich

Tab. 7 Zubereitung von Amphotericin-B-Tropfen bzw. -Augensalbe (5 mg/ml, d. h. 0,5%).

Applikationsform	Herstellung	Aufbewahrung
Amphotericin-B-Tropfen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Zu einer Flasche mit 50 mg Amphotericin-B-Trockensubstanz werden 10 ml Aqua pro inj. zugegeben. Die Flasche wird so lange geschüttelt, bis die Lösung klar ist. ▶ Von obiger Lösung wird mit einer Spritze Flüssigkeit entnommen und direkt in den Konjunktivalsack getropft. ▶ Bei evtl. Umfüllung in Augentropfenflaschen muss durch einen Filter mit mindestens 1 µm Porenweite (kolloidale Suspension) filtriert werden. 	1 Woche im Kühlschrank
Amphotericin-B-Augensalbe	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Zu einer Flasche mit 50 mg Amphotericin-B-Trockensubstanz werden 3 ml Aqua pro inj. zugegeben und so lange geschüttelt, bis die Lösung klar ist. ▶ Amphotericin-B-Lösung ▶ 1,5 ml Eucerin anhydr. (steril) ▶ 1,0 g Bepanthen-Augensalbe® ad 5,0 	

Tab. 8 Amphotericin B (Am B) für intraokulare Injektion (75 µg/ml).

Herstellung	Amphotericin-B-Gehalt
a In eine Flasche mit 50 mg Amphotericin-B-Trockensubstanz werden 10 ml Aqua pro inj. zugegeben. Die Flasche wird so lange geschüttelt bis die Lösung klar ist.	50 mg
b Hiervon werden 1 ml in einer 10-ml-Spritze entnommen.	5 mg
c Mit Aqua pro inj. auf 10 ml verdünnen, gut durchschütteln und bis auf 1 ml abspritzen.	0,5 mg
d Diesen Rest (500 µg Am B) mit Aqua pro inj. auf 6,7 ml verdünnen und gut durchschütteln.	74,62 µg/ml
e Davon 0,1 ml mit einer Insulinspritze aufziehen.	7,4 µg

erfolgreich [84]. Nach Abrasio corneae penetriert es bei halbstündlicher Gabe von 7 mg/ml Tropfen am Kaninchenauge in die Vorderkammer [54], am Menschen ohne Abrasio jedoch nicht [85], was aufgrund des hohen Molekulargewichts verständlich ist. Anidulafungin ist ebenfalls gegen *Candida* sp. und Aspergillen sehr gut wirksam – bei *Candida albicans* besser als Fluconazol [86]. Es zerfällt spontan, wird über den Darm ausgeschieden, sodass keine hepatische Eliminierung erfolgt und damit keine Interaktion mit Medikamenten über Cytochrom P450. Bei hohem Molekulargewicht werden Lunge, Niere und Milz penetriert, für das Auge liegen noch keine Daten vor.

Allylamin

Terbinafin wird in der Dermatologie seit Langem bei *Tinea pedis* eingesetzt [87]. Es weist ein breites Wirkspektrum auf und interagiert mit Medikamenten über Cytochrom P450. Bei tierexperimenteller Keratomykose [88] und bei 90 Patienten [89] war es als 0,25%-Augentropfen erfolgreich (Herstellung durch Apotheke, Bezug: Nat. Inst. of Center of Pharm. Biol. Products, Beijing, China). Bei einer Pilzkeratitis, die unter konventioneller Therapie mit Voriconazol therapierefraktär blieb, konnte mit oralem und topischem Terbinafin über 6 Wochen ein Rückgang erzielt werden [90]. In einer *Paecilomyces*-Keratitis war die Therapie mit topischem Voriconazol und oralem Terbinafin erfolgreich [91], nachdem mit topischem Natamycin und oralem Itraconazol keine Reaktion zu beobachten war. In einer In-vitro-Studie war die Kombination von Terbinafin mit Amphotericin B gegen Fusarien besser als Natamycin plus Azole oder plus Terbinafin [92].

Polyhexamethylenbiguanid (PHMB)

Polyhexanid stellt eines der Standardmittel gegen Akanthamöben dar [93,94]. Aber auch gegen Fusarien ist es in vitro wie auch experimentell in vivo wirksam [95]. Bei Patienten mit Fusarienkeratitis ohne Reaktion auf andere Antimykotika war 0,02% Polyhexanid erfolgreich [96]. Bei dem hohen Molekulargewicht von 5000 Da sind wiederholte Hornhautepithelentfernungen nötig.

Immunsuppressiva

Auf die Vor- und Nachteile einer antiinfektiven Kombinationstherapie wurde bereits eingegangen [97]. Während die zusätzliche – vorsichtige – Gabe von Kortikosteroiden bei der bakteriellen Keratitis weitgehend etabliert ist, wird sie bei der mykotischen Form teilweise skeptisch gesehen. Das liegt daran, dass nach dem Aufkommen der Steroide und deren unkritischem Einsatz in den 1950er-Jahren eine erhebliche Zunahme der Pilzkeratitiden zu verzeichnen war. Tatsächlich kann eine unkritische, hochdosierte Steroidgabe die Immunabwehr so stark beeinträchtigen, dass die Infektion einen deletären Verlauf nimmt. Andererseits führt der meist langwierige Verlauf zur Vaskularisation der Hornhaut, sodass eine optische Rehabilitation auch mittels Keratoplastik erheblich erschwert, wenn nicht gar unmöglich wird. Tierexperimentell konnten von verschiedenen Arbeitsgruppen günstige Verläufe nach vorsichtiger Zugabe von Steroiden zur antimykotischen Therapie beobachtet werden [78,98]. Dabei darf die Steroiddosis nicht zu hoch gewählt werden. Auch ist der Zeitpunkt der Zugabe wichtig. So sind in den Experimenten mit negativem Ausgang die Steroide vor oder kurz nach Setzen der Infektion appliziert worden [99–104], um die Infektion überhaupt erst manifestieren zu können. In einer jüngeren experimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass Prednisolon die Neovaskularisation bei *Candida*-Keratomykose verhindern kann [105]. Damit wird die „immunassozierte Schädigung“ durch Leukozyten, Zytokine etc. mit nachfolgender Vaskularisation vermieden bzw. reduziert. Dies hat sich mittlerweile auch klinisch bewährt [104,106]. Wir geben relativ frühzeitig (ca. 1–3 Tage nach Therapiebeginn mit Antimykotika) 2–3 Tropfen Prednisolon unter täglich bis halbtäglicher Spaltlampenkontrolle. Intervall und Dosis muss, je nach Verlauf, „titriert“ werden. Alternativ kann auch Ciclosporin (CsA) 0,5% gegeben werden [107]. Da der Verlauf der Pilzkeratitis sich meist mehrere Monate hinzieht, hat CsA den Vorteil, keine Katarakt oder ein Glaukom zu induzieren. Die Konzentration kann je nach Verträglichkeit 0,05–2% betragen. Hilfreich ist die galenische Zubereitung nicht mit Rizinus- oder Erdnussöl, son-

dern mit Oculentum simplex DAC NRF (DAC = Deutscher Arzneimittel-Codex, NRF = Neues Rezeptur-Formularium).

Weitere Therapieoptionen

Trotz intensiver und hochdosierter Therapie (i. d. R. halb- bis einstäglich als Tropfen, bei Bedarf auch intraokular oder systematisch) kommt es nicht selten zu einem dramatischen Verlauf. Dabei ist eine baldige psychotherapeutische Betreuung von erheblicher Bedeutung, da u. U. Suizidgefahr besteht. Hierbei hat sich bewährt, frühzeitig auf die oft lange Therapiedauer hinzuweisen. Ein UVA-Crosslinking (CXL) mit Riboflavin wurde bei der Keratomykose von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt [108–115]. Dabei ist diese Therapieform weniger wirksam als bei bakterieller Genese [111, 116, 117]. Offenbar ist UVA auch ohne CXL mit Voriconazol bei *Fusarium solani* in vitro auch am Kaninchen wirksam [118]. Auch eine PDT (photodynamische Therapie) mit Bengalrosa war in vitro bei *Fusarium solani* und Aspergillen effektiv [119].

Die Prognose einer Keratoplastik à chaud hängt wesentlich von dem Ausmaß der womöglich eingetretenen Vaskularisation ab [120]. Weiterhin ist auch die Entfernung des Prozesses zum Limbus von Bedeutung. Bei einer bereits eingetretenen Perforation ist eine Keratoplastik unumgänglich und operationstechnisch mithilfe von Viskoelastika gut machbar. Falls trotz hochdosierter Antimykotikagabe und ggf. wiederholter Abrasio corneae der Prozess fortschreitet, kann es hilfreich sein, die infizierte Hornhaut mitsamt den Erregern zu entfernen und so die „Infektionslast“ zu reduzieren. Bei der Gelegenheit sollte dann eine Vorderkammerprobe entnommen und das Hornhautscheibchen geteilt werden: ein Teil für die Mikrobiologie und ein Teil zur pathohistologischen Aufarbeitung. Das Antimykotikum wird dann nochmals in die Vorderkammer eingegeben und die Medikation weitergeführt bis „Ruhe eingetreten“ ist. Falls die Infektion in Form einer Endophthalmitis die Hinterkammer und den Glaskörper erreicht haben sollte, muss eine Linsenentfernung mit Eröffnung der Hinterkapsel erfolgen, um die Pharmaka besser „an den Ort des Geschehens“ bringen zu können. In manchen Fällen wird eine gleichzeitige IOL-Implantation sinnvoll sein, in anderen besser in einem zweizeitigen Vorgehen – Letzteres eher bei sehr heftiger Inflammation.

Insgesamt stellt die Keratomykose trotz erweiterter moderner Therapieformen nach wie vor eine erhebliche Herausforderung dar. Aufgrund der verbesserten klinischen und mikrobiologischen Diagnostik und dem damit rascheren Therapiebeginn könnten die Erfolgchancen steigen. Entscheidend ist jedoch die Prophylaxe – insbesondere hinsichtlich der kontaktlinsenassoziierten Keratitis.

Interessenkonflikt

Nein.

Literatur

- 1 Leber T. Keratomycosis aspergillina als Ursache von Hypopyonkeratitis. *Graef Arch Ophthalmol* 1879; 25: 285–301
- 2 Schirmer O. Ein Fall von Schimmelpilzkeratitis. *Graef Arch Ophthalmol* 1896; 42: 131–139
- 3 Uhthoff W. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. *Graef Arch Ophthalmol* 1883; 29: 178–181
- 4 Uhthoff W, Axenfeld T. Beiträge zur pathologischen Anatomie und Bakteriologie der eitrigen Keratitis des Menschen. *Graef Arch Ophthalmol* 1896; 42: 114–127
- 5 Hoffmann DH, Schmitz R. Die experimentelle Keratomykose als Beitrag zur Frage des Cortisonschadens am Auge. Ein vorläufiger Bericht. *Mykosen* 1963; 6: 12–20
- 6 Neuhann T, Blassmann K, Roth HW. Pilzwachstum auf weichen Kontaktlinsen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1978; 173: 648–653
- 7 Yamamoto GK, Pavan-Langston D, Stowe GC3rd et al. Fungal invasion of a therapeutic soft contact lens and cornea. *Ann Ophthalmol* 1979; 11: 1731–1735
- 8 Fleiszig SM, Evans DJ. Pathogenesis of contact lens-associated microbial keratitis. *Optom Vis Sci* 2010; 87: 225–232
- 9 Butler TK, Males JJ, Robinson LP et al. Six-year review of *Acanthamoeba* keratitis in New South Wales, Australia: 1997–2002. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 33: 41–46
- 10 Imamura Y, Chandra J, Mukherjee PK et al. *Fusarium* and *Candida albicans* biofilms on soft contact lenses: model development, influence of lens type, and susceptibility to lens care solutions. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 171–182
- 11 Behrens-Baumann W. *Mycosis of the Eye and its Adnexa*. Basel: Karger Medical and Scientific Publishers; 1999: 68–107
- 12 Behrens-Baumann W. Diagnostik und Therapie der Keratomykose. *Ophthalmologie* 2009; 106: 471–481
- 13 Nielsen SE, Nielsen E, Julian HO et al. Incidence and clinical characteristics of fungal keratitis in a Danish population from 2000 to 2013. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: 54–58
- 14 Kaufman HE, Wood RM. Mycotic Keratitis. *Am J Ophthalmol* 1965; 59: 993–1000
- 15 Thomas PA. Fungal infections of the cornea. *Eye (Lond)* 2003; 17: 852–862
- 16 Naumann GOH. *Pathologie des Auges I*. Berlin: Springer; 1997: 507–692
- 17 Thomas PA, Leck AK, Myatt M. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1554–1558
- 18 Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ. *Ophthalmology*. 4th ed. Elsevier Health Sciences; 2014: 217–227
- 19 Badenoch PR, Coster DJ. Antimicrobial activity of topical anaesthetic preparations. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 364–367
- 20 Pleyer U, Behrens-Baumann W. Bakterielle Keratitis – Aktuelle Aspekte zur Diagnostik. *Ophthalmologie* 2007; 104: 9–14
- 21 Rostane H, Saint-Jean C, Batellier L et al. Effects of topical anaesthetics and fluorescein on the real-time PCR used for the diagnosis of Herpesviruses and *Acanthamoeba* keratitis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1354–1356
- 22 Kaye SB, Rao PG, Smith G et al. Simplifying collection of corneal specimens in cases of suspected bacterial keratitis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3192–3197
- 23 Pakzad-Vaezi K, Levasseur SD, Schendel S et al. The corneal ulcer one-touch study: a simplified microbiological specimen collection method. *Am J Ophthalmol* 2015; 159: 37–43
- 24 McLeod SD, Kumar A, Cevallos Vet al. Reliability of transport medium in the laboratory evaluation of corneal ulcers. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 1027–1031
- 25 Kuo IC, Cevallos V, Troyer R et al. Efficacy of transport media versus direct inoculation of blood agar plates in the microbiologic evaluation of experimental *Streptococcus pneumoniae* keratitis. *Cornea* 2003; 22: 249–253
- 26 Niki M, Eguchi H, Hayashi Y et al. Ineffectiveness of intrastromal voriconazole for filamentous fungal keratitis. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1075–1079
- 27 Brooks JG, Coster DJ. Non-ulcerative fungal keratitis diagnosed by posterior lamellar biopsy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1993; 21: 115–119
- 28 Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Meenakshi R et al. Microbiological diagnosis of infective keratitis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1271–1276
- 29 Copeland R, Afshari N. *Copeland and Afshari's Principles and Practice of Cornea*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012: 195–213
- 30 Alfonso EC. Genotypic identification of *Fusarium* species from ocular sources: comparison to morphologic classification and antifungal sensitivity testing (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106: 227–239
- 31 Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection*. 3rd ed. Chichester: Blackwell Publishers, 2003; 14–28

- 32 Das S, Sharma S, Kar S et al. Is inclusion of Sabouraud dextrose agar essential for the laboratory diagnosis of fungal keratitis? *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 281–286
- 33 Thomas PA, A Teresa P, Theodore J et al. PCR for the molecular diagnosis of mycotic keratitis. *Expert Rev Mol Diagn* 2012; 12: 703–718
- 34 Degorge S, Benallaoua D, Semoun O et al. New strategy for rapid diagnosis and characterization of keratomycosis. *Ophthalmology* 2012; 119: 945–950
- 35 Vengayil S, Panda A, Satpathy G et al. Polymerase chain reaction-guided diagnosis of mycotic keratitis: a prospective evaluation of its efficacy and limitations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 152–156
- 36 Taravati P, Lam D, Van Gelder RN. Role of molecular diagnostics in ocular microbiology. *Curr Ophthalmol Rep* 2013; 1: 181–189
- 37 Ferrer C, Alio JL. Evaluation of molecular diagnosis in fungal keratitis. Ten years of experience. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2011; 1: 15–22
- 38 Kim E, Chidambaram JD, Srinivasan M et al. Prospective comparison of microbial culture and polymerase chain reaction in the diagnosis of corneal ulcer. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 714–723.e1
- 39 Bader O, Weig M, Taverne-Ghadwal L et al. Improved clinical laboratory identification of human pathogenic yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1359–1365
- 40 De Carolis E, Posteraro B, Lass-Flörl C et al. Species identification of Aspergillus, Fusarium and Mucorales with direct surface analysis by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 475–484
- 41 Jung JS, Popp C, Sparbier K et al. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for rapid detection of β -lactam resistance in Enterobacteriaceae derived from blood cultures. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 924–930
- 42 Vaddavalli PK, Garg P, Sharma S et al. Role of confocal microscopy in the diagnosis of fungal and acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 2011; 118: 29–35
- 43 Nielsen E, Heegaard S, Prause JU et al. Fungal keratitis – improving diagnostics by confocal microscopy. *Case Rep Ophthalmol* 2013; 4: 303–310
- 44 Soliman W, Fathalla AM, El-Sebaity DM et al. Spectral domain anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 549–553
- 45 Martone G, Pichierrri P, Franceschini R et al. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography in a case of alternaria keratitis. *Cornea* 2011; 30: 449–453
- 46 Hau SC, Dart JK, Vesaluoma M et al. Diagnostic accuracy of microbial keratitis with in vivo scanning laser confocal microscopy. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 982–987
- 47 Mølgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2013; 369: 830–839
- 48 Aust R, Kruse FE, Wildfeuer A et al. Fluconazolspiegel im Kammerwasser nach oraler Wirkstoffgabe beim Menschen. *Ophthalmologe* 1995; 92: 829–832
- 49 Urbak SF, Degn T. Fluconazole in the treatment of candida albicans endophthalmitis. *Acta Ophthalmol* 1992; 70: 528–529
- 50 Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4116–4123
- 51 Ally R, Schürmann D, Kreisel W et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1447–1454
- 52 Lazarus HM, Blumer JL, Yanovich S et al. Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 395–402
- 53 Purkins L, Wood N, Ghahramani P et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2546–2553
- 54 Vorwerk CK, Tuchen S, Streit F et al. Aqueous humor concentrations of topically administered caspofungin in rabbits. *Ophthalmic Res* 2009; 41: 102–105
- 55 Thiel MA, Zinkernagel AS, Burhenne J et al. Voriconazole concentration in human aqueous humor and plasma during topical or combined topical and systemic administration for fungal keratitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 239–244
- 56 Lau D, Leung L, Ferdinands M et al. Penetration of 1% voriconazole eye drops into human vitreous humour: a prospective, open-label study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 197–200
- 57 Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J et al. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs. voriconazole. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 422–429
- 58 Giaconi JA, Marangon FB, Miller D et al. Voriconazole and fungal keratitis: a report of two treatment failures. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006; 22: 437–439
- 59 Kalaiselvi G, Narayana S, Krishnan T et al. Intrastromal voriconazole for deep recalcitrant fungal keratitis: a case series. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 195–198
- 60 Prakash G, Sharma N, Goel M et al. Evaluation of intrastromal injection of voriconazole as a therapeutic adjunctive for the management of deep recalcitrant fungal keratitis. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 56–59
- 61 Sharma N, Chacko J, Velpandian T et al. Comparative evaluation of topical versus intrastromal voriconazole as an adjunct to natamycin in recalcitrant fungal keratitis. *Ophthalmology* 2013; 120: 677–681
- 62 Eguchi H, Hayashi Y, Miyamoto T et al. Ineffectiveness of intrastromal voriconazole for filamentous fungal keratitis. *Clin Ophthalmol* 2014; 1075–1075
- 63 Shen YC, Wang CY, Tsai HY, Lee HN. Intracameral voriconazole injection in the treatment of fungal endophthalmitis resulting from keratitis. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 916–921
- 64 Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF et al. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 135–140
- 65 Shen YC, Wang MY, Wang CY et al. Clearance of intravitreal voriconazole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2238–2241
- 66 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: 2009–2015
- 67 Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 658–666
- 68 Groll AH, Lehrnbecher T. Posaconazole for paediatric patients: status of development and future perspectives. *Mycoses* 2008; 51 (Suppl. 2): S5–S11
- 69 Sponsel WE, Graybill JR, Nevarez HL et al. Ocular and systemic posaconazole (SCH-56592) treatment of invasive *Fusarium solani* keratitis and endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 829–830
- 70 Bullock JD. An outbreak of fusarium keratitis associated with contact lens use in the northeastern United States. *Cornea* 2008; 27: 973–974
- 71 Störzinger D, Lichtenstern C, Swoboda S et al. Posaconazole in intensive care patients I: invasive fungal infections in surgical intensive care and case presentation. *Mycoses* 2008; 51 (Suppl. 2): S52–S57
- 72 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: 335–347
- 73 Walsh TJ, Raad I, Patterson TF et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 2–12
- 74 Rosa RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. *Ophthalmology* 1994; 101: 1005–1013
- 75 Behrens-Baumann W, Klinge B. Natamycin (Pimaricin) in der Behandlung der experimentellen Keratomykose. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 237–240
- 76 Lalitha P, Sun CQ, Prajna NV et al. In vitro susceptibility of filamentous fungal isolates from a corneal ulcer clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 318–326
- 77 Srinivasan M. Fungal keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 321–327
- 78 Behrens-Baumann W, Uter W, Ansorg R. Experimentelle Untersuchungen zur lokalen Therapie der Candida-Keratomykose mit Amphotericin B. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1987; 191: 125–128
- 79 Yoon KC, Jeong IY, Im SK et al. Therapeutic effect of intracameral amphotericin B injection in the treatment of fungal keratitis. *Cornea* 2007; 26: 814–818
- 80 Doft BH, Weiskopf J, Nilsson-Ehle I et al. Amphotericin clearance in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Ophthalmology* 1985; 92: 1601–1605

- 81 Carrasco MA, Genesoni G. Treatment of severe fungal keratitis with subconjunctival amphotericin B. *Cornea* 2011; 30: 608–611
- 82 Garcia-Valenzuela E, Song CD. Intracorneal injection of amphotericin B for recurrent fungal keratitis and endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1721–1723
- 83 Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362: 1142–1151
- 84 Durand ML, Kim IK, D'Amico DJ et al. Successful treatment of Fusarium endophthalmitis with voriconazole and Aspergillus endophthalmitis with voriconazole plus caspofungin. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 552–554
- 85 Neoh CF, Leung L, Misra A et al. Penetration of topically administered 0.5-percent caspofungin eye drops into human aqueous humor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1761–1763
- 86 Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472–2482
- 87 Korting HC, Kiencke P, Nelles S et al. Comparable efficacy and safety of various topical formulations of terbinafine in tinea pedis irrespective of the treatment regimen: results of a meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 357–364
- 88 Sun XG, Wang ZX, Wang ZQ et al. Pharmacokinetics of terbinafine in the rabbit ocular tissues after topical administration. *Ophthalmic Res* 2007; 39: 81–83
- 89 Liang QF, Jin XY, Wang XL et al. Effect of topical application of terbinafine on fungal keratitis. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 1884–1888
- 90 Hofmüller W, Tintelnot K, Seibold M et al. Terbinafin in fungal keratitis. (Noch unveröffentlicht, da der Pilz [vermutlich ein Coelomycet] noch nicht beschrieben wurde und derzeit im RKI Berlin und CBS Utrecht klassifiziert wird)
- 91 Ford JG, Agee S, Greenhaw ST. Successful medical treatment of a case of Paecilomyces lilacinus keratitis. *Cornea* 2008; 27: 1077–1079
- 92 Li L, Wang Z, Li R et al. In vitro evaluation of combination antifungal activity against Fusarium species isolated from ocular tissues of keratomycosis patients. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 724–728
- 93 Larkin DF, Kilvington S, Dart JK. Treatment of Acanthamoeba keratitis with polyhexamethylene biguanide. *Ophthalmology* 1992; 99: 185–191
- 94 Reinhard T, Behrens-Baumann W. Antiinfektiöse medikamentöse Therapie in der Augenheilkunde – Teil 4: Akanthamoeben. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 485–492
- 95 Fiscella RG, Moshifar M, Messick CR et al. Polyhexamethylene biguanide (PHMB) in the treatment of experimental Fusarium keratomycosis. *Cornea* 1997; 16: 447–449
- 96 Behrens-Baumann W, Seibold M, Hofmüller W et al. Benefit of polyhexamethylene biguanide in Fusarium keratitis. *Ophthalmic Res* 2012; 48: 171–176
- 97 Behrens-Baumann W. Ist die fixe Kombination Kortikosteroid/Antibiotikum am Auge indiziert? *Z Prakt Augenheilkd* 1995; 16: 361–366
- 98 Newmark E, Ellison AC, Kaufman HE. Combined pimelic acid and dexamethasone therapy of keratomycosis. *Am J Ophthalmol* 1971; 71: 718–722
- 99 Francois J, Rijsselaere M. Corticosteroids and ocular mycoses: experimental study. *Ann Ophthalmol* 1974; 6: 207–217
- 100 Graf K. Über den Einfluss von Kortison auf das Entstehen von Keratomykosen am Kaninchenauge durch saprophytäre Pilze des menschlichen Bindehautsackes. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1963; 143: 356–362
- 101 Hasany SM, Basu PK, Kazdan JJ. Production of corneal ulcer by opportunistic and saprophytic fungi. 1. The effect of pretreatment of fungi with steroid. *Can J Ophthalmol* 1973; 8: 119–131
- 102 Hoffmann DH, Schmitz R. Untersuchungen zum Einfluß des Cortisons auf die experimentelle Candidamykose der Kaninchenhornhaut. *Graef Arch Ophthal* 1963; 166: 260–276
- 103 Louria DB, Fallon N, Browne HG. The influence of cortisone on experimental fungus infections in mice. *J Clin Invest* 1960; 39: 1435–1449
- 104 O'Day DM, Moore TE, Aronson SB. Deep fungal corneal abscess. Combined corticosteroid therapy. *Arch Ophthalmol* 1971; 86: 414–419
- 105 Schreiber W, Olbrisch A, Vorwerk CK et al. Combined topical fluconazole and corticosteroid treatment for experimental Candida albicans keratomycosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2634–2643
- 106 Roberts SS. Nystatin in monilia keratoconjunctivitis; a case report. *Am J Ophthalmol* 1957; 44: 108–109
- 107 Perry HD, Doshi SJ, Donnenfeld ED et al. Topical cyclosporin A in the management of therapeutic keratoplasty for mycotic keratitis. *Cornea* 2002; 21: 161–163
- 108 Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F et al. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea* 2008; 27: 590–594
- 109 Anwar HM, El-Danassoury AM, Hashem AN. Corneal collagen crosslinking in the treatment of infectious keratitis. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 1277–1280
- 110 Müller L, Thiel MA, Kipfer-Kauer AI et al. Corneales Crosslinking als zusätzliche Therapieoption bei einschmelzender Hornhaut: eine Fallserie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012; 229: 411–415
- 111 Price MO, Tenkman LR, Schrier A et al. Photoactivated riboflavin treatment of infectious keratitis using collagen cross-linking technology. *J Refract Surg* 2012; 28: 706–713
- 112 Li Z, Jhanji V, Tao X et al. Riboflavin/ultraviolet light-mediated cross-linking for fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 669–671
- 113 Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C et al. Collagen crosslinking in the management of advanced non-resolving microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1033–1035
- 114 Said DG, Elalfy MS, Gatziofous Z et al. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology* 2014; 121: 1377–1382
- 115 Ammermann C, Cursiefen C, Hermann M. Antimikrobielles Crosslinking der Hornhaut zur Vermeidung der Keratoplastik à chaud: retrospektive Fallserie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014; 231: 619–625
- 116 Martins SAR, Combs JC, Noguera G et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3402–3408
- 117 Tayapad JB, Viguilla AQ, Reyes JM. Collagen cross-linking and corneal infections. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24: 288–290
- 118 Choi KS, Yoon SC, Rim TH et al. Effect of voriconazole and ultraviolet-A combination therapy compared to voriconazole single treatment on Fusarium solani fungal keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30: 381–386
- 119 Arboleda A, Miller D, Cabot F et al. Assessment of rose bengal versus riboflavin photodynamic therapy for inhibition of fungal keratitis isolates. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 64–70.e2
- 120 Behrens-Baumann W. Ergebnisse der Keratoplastik à chaud. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1984; 185: 25–27
- 121 Behrens-Baumann W. Zur klinischen Diagnose der Pilzkeratitis. *Z Prakt Augenheilkd* 2010; 577–580