

Ophthalmologie 2009 · 106:471–481
 DOI 10.1007/s00347-009-1925-1
 Online publiziert: 9. Mai 2009
 © Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion

F. Grehn, Würzburg

Unter ständiger Mitarbeit von:

A. Kampik, München
 B. Seitz, Homburg/Saar



**CME.springer.de –
 Zertifizierte Fortbildung für Kliniker
 und niedergelassene Ärzte**

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

W. Behrens-Baumann
 Universitäts-Augenklinik, Magdeburg

Diagnostik und Therapie der Keratomykose

Zusammenfassung

Die Diagnose der Keratomykose ist nur in der typischen Form mit pyramidenförmigem Hypopyon, erhabenem, landkartenartigem Infiltrat und Satellitenherden einfach. Bei Kontaktlinsenträgern hingegen lässt sie sich anfänglich klinisch nicht stellen. Daher ist eine Abrasio corneae unumgänglich, die gleichzeitig die Penetration des Antimykotikums in das Hornhautstroma erleichtert. Voriconazol ist derzeit das Mittel der 1. Wahl, wenn man nicht nach mikrobiologischer Diagnostik auf ein spezifisch wirksames Mittel – etwa Posaconazol oder Caspofungin – umstellen möchte. Zur wiederholten intrakameralen bzw. intravitrealen Injektion kann auf Amphotericin B zurückgegriffen werden. Gleichzeitig sind topische Steroide unter spaltlampenmikroskopischer Kontrolle sinnvoll.

Schlüsselwörter

Keratomykose · Pilzkeratitis · Voriconazol · Amphotericin B · Kortikosteroide

Keratomycosis: diagnosis and therapy**Abstract**

Diagnosis of fungal keratitis is only straightforward if it presents in its typical form with pyramidal-shaped hypopyon, prominent geographical corneal infiltration and satellites. However, in contact-lens wearers clinical presentation is untypical at early infection. Corneal debridement is therefore necessary, which simultaneously facilitates penetration of the antimycotic into the corneal stroma. At present, voriconazole is the medication of choice, if not changed after microbiological diagnosis to a specifically more potent substance – e.g. posaconazole or caspofungin. Amphotericin B may be used for repeated intracameral or intravitreal injection. Simultaneous application of steroids is useful.

Keywords

Keratomycosis · Fungal keratitis · Voriconazole · Amphotericin B · Corticosteroids

Die Keratomykose ist eine bedrohliche Erkrankung für das Auge, da sie meist zu spät erkannt wird und zudem schwierig zu behandeln ist. Häufigste Ursache sind weiche Kontaktlinsen. Zähes, dadurch auch pyramidenförmiges Hypopyon und landkartenartige Hornhautinfiltrate mit Satellitenherden sind wegweisende klinische Symptome. Vor der Therapie sollte stets eine ausgiebige Abrasio corneae (Kürettage) durchgeführt werden – zum einen zwecks mikrobiologischer Diagnosesicherung, zum anderen, um die Penetration des Antimykotikums in das Hornhautgewebe zu erleichtern. Neben Amphotericin B und Natamycin 5% stehen Fluconazol sowie die neueren Antimykotika Voriconazol, Posaconazol und Caspofungin zur Verfügung.

Epidemiologie und Ursachen

Im Vergleich zu feucht-warmen Klimazonen wie Indien oder Florida kommt die Keratomykose in unseren gemäßigten Breitengraden relativ selten vor. Klassische Auslöser waren und sind Verletzungen mit kontaminiertem, oft organischem Material (Fremdkörper) im Bereich der Landwirtschaft oder Gartenarbeit. Inzwischen viel öfter betroffen sind Träger von weichen Kontaktlinsen [9]. Mangelnde Hygiene, falsche Handhabung der Desinfektion oder aus Kostengründen selbst hergestellte Flüssigkeiten stellen hierbei die häufigsten Ursachen dar. Hinzu kommt, dass sich Erreger wie Bakterien, Pilze und Akanthamöben in das weiche Kontaktlinsenmaterial einnisten und vermehren können. Damit haben sie durch den engen Kontakt zur Hornhaut ideale Möglichkeiten, in diese einzudringen. Das Material fester Kontaktlinsen lässt ein Eindringen der Erreger nicht zu. Außerdem sind die Beweglichkeit der Kontaktlinse und damit der Wischeffekt größer.

Vor kurzem kam es weltweit – auch in gemäßigten Klimazonen – zu einer Epidemie von **Fusarienkeratitiden** im Zusammenhang mit einer bestimmten Kontaktlinsenflüssigkeit (ReNu with MoistureLoc®) mit der antimikrobiellen **Alexidinesubstanz**. Die Ursachen hierfür sind letztlich nicht sicher geklärt. Möglicherweise kam es bei einer Temperaturerhöhung während der Aufbewahrung zu einem Wirksamkeitsverlust [18].

Als weitere zur Pilzkeratitis disponierende Faktoren gelten Kortikosteroide, Antibiotika, vorbestehende Augenerkrankung sowie systemische Erkrankungen mit reduzierter Immunabwehr [5].

Diagnostik

Die klinischen Symptome der Keratomykose sind in **Tab. 1** dargestellt. Wenn vorhanden, sind 2 Charakteristika geradezu pathognomonisch: das von Kaufman u. Wood [40] beschriebene **prominente Infiltrat** mit intaktem Epithel sowie ein **zähes**, gelegentlich auch pyramidenförmiges **Hypopyon**, auf das wir bereits 1991 aufmerksam gemacht haben [3]. Bei diesem Phänomen (so genanntes B.-B.-1-Zeichen) handelt es sich offenbar um ein Gerüst aus Pilzhypen, Fibrin und Leukozyten, welches manchmal so zäh ist, dass man es mit der Pinzette aus der Vorderkammer herausziehen kann [6]. Allerdings liegt dann schon eine weit fortgeschrittene Infektion vor, denn anfangs ist das Hypopyon noch horizontal und dünnflüssig wie bei bakteriellen Erregern und Akanthamöben. Auch kann das Hypyengerüst mit dem Eiter zapfenförmig in die Vorderkammer hineinragen (**Abb. 1**). Charakteristisch sind weiterhin **landkartenartige Infiltrationen** mit davon abgesetzten Satelliten, Erregern oder Akanthamöben.

Das prominente Infiltrat ist solide und fest und nicht nekrotisch [40]. Es bietet sich zur diagnostischen Abrasio geradezu an.

Ein weiteres Zeichen der Keratomykose ist der Befund, dass sich die Pilze subepithelial ausbreiten und vermehren, ohne (gleich) ein deepithelialisiertes Ulkus zu bilden (so genanntes **B.-B.-2-Zeichen**) [3]. Ein Ulkus kommt oft erst im weit fortgeschrittenen Stadium – wenn überhaupt – zustande. Im Gegensatz dazu weisen bakterielle Keratitiden meist frühzeitig breite Epitheldefekte mit nachfolgender Kraterbildung auf.

Bei Kontaktlinsenträgern können die klinischen Symptome zunächst nur unspezifisch aus einem kleinen rundlichen Infiltrat, diskreter konjunktivaler Hyperämie und ohne intraokularen Reizzustand bestehen. Fast immer sind bei kontaktlinsenbedingten Infektionen mehrere verschiedene Erreger(arten) beteiligt – z. B. 2 verschiedene Bakterienarten und eine Pilzspezies oder auch umgekehrt, womöglich auch noch mit Akanthamöben. Es ist daher essenziell, den Kontaktlinsenbehälter

Häufigste Ursache der Keratomykose sind inzwischen weiche Kontaktlinsen

► Fusarienkeratitis

► Alexidinesubstanz

Kortikosteroide, Antibiotika, Augenerkrankungen sowie systemische Erkrankungen mit reduzierter Immunabwehr begünstigen eine Pilzkeratitis

► Prominentes Infiltrat

► Zähes Hypopyon

Beim B.-B.-1-Zeichen handelt es sich offenbar um ein zähes Gerüst aus Pilzhypen, Fibrin und Leukozyten

► Landkartenartige Infiltrationen

► B.-B.-2-Zeichen

Kontaktlinsenbehälter und -flüssigkeit werden zur Erregeridentifizierung und Einleitung einer erregerspezifischen Therapie benötigt

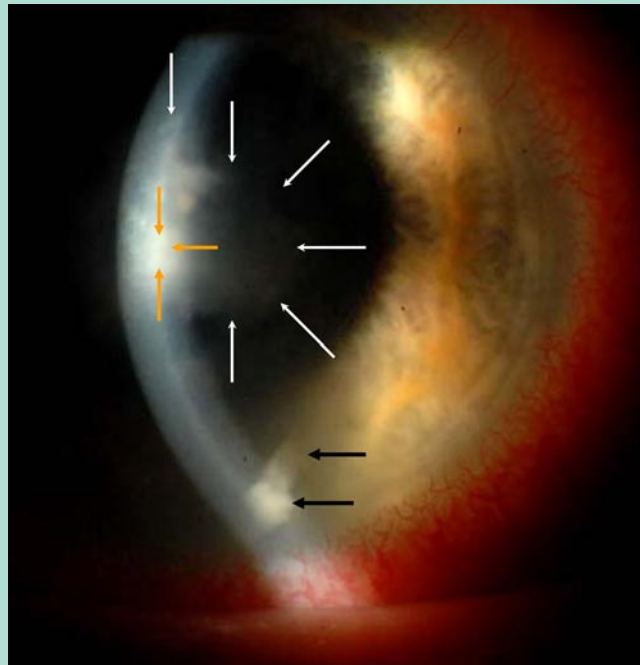


Abb. 1 ◀ Zähes, zapfenförmiges, in die Vorderkammer ragendes Hypopyon (B.-B.-1-Zeichen, schwarze Pfeile), weitestgehend intaktes Epithel über breitflächigem tiefem Infiltrat (B.-B.-2-Zeichen, weiße Pfeile), nur kleiner Epitheldefekt (orange Pfeile)

und die Kontaktlinsenflüssigkeit „sicherzustellen“, um eine erregerspezifische Therapie einleiten zu können. Auch lohnt es sich, die Kontaktlinse mikroskopisch zu untersuchen [47].

Wie bei der bakteriellen Keratitis [58] sollte gerade auch beim Verdacht auf eine Keratomykose Hornhautmaterial zumindest in Form einer ▶ **Abrasio corneae** gewonnen werden. Dafür eignen sich am besten ein Hockey-Messer oder ein Kimura-Spatel. Diese diagnostische Abrasio hat gleichzeitig eine therapeutische Indikation (s. unten). Dabei sollte weiches, infiltrierte Gewebe entfernt werden (Débridement), was einer Hornhautbiopsie z. B. mit Stanze entspricht. Die konfokale Mikroskopie ist besonders bei Akanthamöben, weniger bei Pilzen hilfreich.

Das gewonnene Material kann mit Hilfe einer Such-PCR (Polymerasekettenreaktion) auf Bakterien, Pilze und Akanthamöben untersucht werden. Hierzu kann der erfahrene Mikrobiologe Gensequenzen aus der Genbank entnehmen und diese zu Sequenzprimern fertigen lassen. Die PCR ist hilfreich, aber auch störanfällig und relativ teuer [39, 42, 58]. Nach wie vor gelten Direktausstrich, z. B. mit Gram-Färbung, und Anlegen einer Kultur als Standard [58, 69].

Therapie

Grundsätzlich erzielt die ▶ **topische Medikamentengabe** bei Affektionen der Augenoberfläche höhere Konzentrationen als die systemische. Beispielsweise liegen antibakterielle Tobramycinaugentropfen in einer Konzentration von 0,3% vor; um bei einer 50 kg schweren Person durch systemische Gabe diese Konzentration „rechnerisch“ zu erreichen, müsste man 150 g (!) applizieren, während die normale Dosierung 150 mg (!) beträgt.

Im Vergleich zur bakteriellen Keratitis ist die Therapie der Keratomykose weitaus schwieriger, da die Antimykotika die Erreger in der Hornhauttiefe oft nicht erreichen und häufig Primärresistenzen bestehen. Aus beiden Gründen ist die Abrasio corneae notwendig (s. oben).

In **Tab. 2** sind einige Antimykotika aufgeführt. Für die topische Applikation ist v. a. das ▶ **Molekulargewicht** (MG) von Bedeutung. Medikamente mit einem MG von über 500 können die Hornhaut entweder nicht oder nur zu einem geringen Anteil penetrieren [45], da Reibungskräfte die Diffusion zunehmend behindern [15]. Beispielsweise penetriert Amphotericin B 0,5% mit einem MG von 924,1 das Epithel der Kaninchenhornhaut nicht und lässt sich erst nach Abrasio corneae in der Vorderkammer nachweisen [11].

Bei hohem MG muss daher mehrfach, z. B. alle 1–2 Tage, eine Abrasio corneae durchgeführt werden. Gelegentlich kann auch die ▶ **intrakamerale Applikation**, z. B. alle 2 Tage, erforderlich sein [3]. Ist es bereits zu einer fortgeleiteten Endophthalmitis gekommen, ist die wiederholte intrakamerale bzw. intravitreale Applikation notwendig, während die systemische Gabe unterstützend wirken kann.

▶ Abrasio corneae

Die konfokale Mikroskopie ist besonders bei Akanthamöben, weniger bei Pilzen hilfreich

▶ Topische Medikamentengabe

Die Therapie der Keratomykose ist schwierig, da die Antimykotika die Erreger in der Hornhauttiefe oft nicht erreichen und häufig Primärresistenzen bestehen

▶ Molekulargewicht

▶ Intrakamerale Applikation

In der Regel müssen in der Apotheke aus dem systemischen Antimykotikum Augentropfen oder -salbe bzw. die intraokulare Injektion präpariert werden

Azole hemmen die Sterolbiosynthese der Zellmembran der Pilze

► **Resistenz**

Die Fluconazolinfusionslösung kann als Augentropfen steril abgefüllt werden und wird gut vertragen

► **Augengel**

Tab. 1 Charakteristika der Keratomykose vs. bakterieller Genese

Charakteristika	Quelle	
Geografische Konfiguration		
Fiederförmige Hornhautinfiltration		[40]
Satellitenphänomen		
Prominente Infiltrate		[40]
Zähes und damit oft pyramidenförmiges, konvexes Hypopyon	B.-B.-1-Zeichen	[3]
Infiltrat weitgehend von Epithel bedeckt	B.-B.-2-Zeichen	[3]

Tab. 2 Molekulargewichte einiger Antimykotika. (Nach [84])

Antimykotikum	Molekulargewicht
Flucytosin	129,09
Fluconazol	306,30
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

Die zur Verfügung stehenden Antimykotika wurden primär für die systemische Applikation entwickelt und auch nur dafür zugelassen. Das einzige auf dem deutschen Markt befindliche, für die Pilzkeratitis zugelassene Präparat ist wegen seiner geringen Konzentration von 1% im Tiermodell nicht wirksam [7]. So müssen in der Regel in der Apotheke aus dem systemischen Antimykotikum Augentropfen oder -salbe bzw. die intraokulare Injektion präpariert werden. Für die anfängliche Keratomykose mag die alleinige Tropfengabe ausreichend sein, bei Befall des Auginneren sollten intraokulare Injektionen erfolgen, während die systemische Gabe dann zusätzlich sinnvoll ist. Hierfür eignen sich die im Folgenden aufgeführten Substanzgruppen.

Azole

Diese Substanzen weisen chemisch einen Imidazolring auf und erfassen ein breites Spektrum an Pilzen. Sie führen zur Hemmung der Sterolbiosynthese der Zellmembran der Pilze. Allerdings haben sich vielfach ► **Resistenzen** gebildet, sodass ältere Azole wie Clotrimazol, Miconazol, Ketoconazol oder Itraconazol kaum noch verwendet werden. Derzeit werden meist Fluconazol, Voriconazol und Posaconazol eingesetzt.

Fluconazol

Dieses Triazol steht seit über 20 Jahren zur Verfügung. Allerdings sind viele Non-*Candida albicans*-Arten resistent – also z. B. *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* oder *Candida krusei* [53]. *Candida albicans* selbst ist meist empfindlich, sodass Fluconazol hierbei als erste Wahl angesehen wird [27, 77]. Die Infusionslösung kann als Augentropfen steril abgefüllt werden und wird gut vertragen (► **Tab. 3**). Auch als ► **Augengel** zur Nacht lässt sich die Substanz verwenden (► **Tab. 3**). Aufgrund des geringen MG von 306,6 penetriert Fluconazol auch ohne Abrasio corneae gut durch die Kaninchenhornhaut [12].

Auch bei systemischer Gabe (2-mal 400 mg) erreicht man beträchtliche Wirkspiegel im Auge [2, 79]. Die Verträglichkeit ist gut.

Voriconazol

Dieses Breitspektrumazol erfasst alle Candidaarten, *Cryptococcus* spp., Aspergillen sowie auch seltene Pilzarten [23, 28, 37, 44, 56]. Allerdings entwickeln einige Non-*Candida albicans*-Arten inzwischen vereinzelt auch Resistenzen (z. B. *Candida glabrata*).

Tab. 3 Herstellung von Fluconazol-Augentropfen 0,2% (2 mg/ml) bzw. -Augengel 0,2%		
Fluconazolapplikationsform	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	Sofortverwendung
	Die Diflucan®-Infusionslösung kann unter sterilen Bedingungen über einen 0,2-µm-Filter in Augentropfflaschen abgefüllt und kühl aufbewahrt werden	1 Woche im Kühlschrank
Augengel	Hypromellose (Hypromellosum 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 Augensalbutuben abgefüllt.	Aufbewahrung im Kühlschrank (7 Tage)

Tab. 4 Zubereitung von Voriconazoltropfen		
Konzentration	Herstellung	Aufbewahrung
1%	Auflösen einer Ampulle Voriconazol, 200 mg (Vfend®, Pfizer), in 19 ml Wasser für die Injektion unter Laminarflow-Bedingungen	Haltbar bei 2–8°C bis zu 7 Tage
	Sorgfältig schütteln und 5 min ruhen lassen, bis die Lösung klar ist	
	Filtrieren der Lösung durch einen 0,2-µ-Filter in sterile Augentropfflaschen	
2%	Auflösen einer Ampulle Voriconazol, 200 mg (Vfend®, Pfizer), in 9,5 ml Wasser für die Injektion unter Laminarflow-Bedingungen	
	Sorgfältig schütteln und 5 min ruhen lassen, bis die Lösung klar ist	
	Filtrieren der Lösung durch einen 0,2-µ-Filter in sterile Augentropfflaschen	

Tab. 5 Zubereitung von Voriconazol für die intravitreale Injektion (100 µg/0,1 ml)	
Material	1-mal 1 Ampulle Vfend®, 200 mg 2-mal 1 Ampulle Wasser für Injektionszwecke, 10 ml 1-mal 1 Injektionsflasche isotonische Natriumchloridinjektionslösung, 100 ml
Herstellung	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 Natriumchlorid-Lösung 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.

Die Herstellung von Augentropfen ist einfach (■ Tab. 4). Am Kaninchenauge kann nach topischen Voriconazoltropfen der erforderliche Kammerwasserspiegel auch ohne Abrasio corneae erreicht werden [80, 86], was bei dem niedrigen MG auch zu erwarten ist. Inzwischen verfügen wir auch mit 2%igen Tropfen – galenisch die maximale Konzentration – über gute Erfahrungen an Patienten (■ Tab. 4).

An Rattenaugen wurden nach intravitrealer Gabe mit einer Konzentration im Glaskörperraum von 25 µg/ml keine elektroretinographischen oder histologischen Veränderungen gefunden [30]. Von Patienten wurde die intrakamerale Injektion von 10 µg/0,1 ml bzw. Spülung mit 3 µg/ml gut vertragen [64], ebenso die intravitreale Gabe von 100 µg/0,1 ml [17]. Die Herstellung für die intravitreale Injektion ist in ■ Tab. 5 beschrieben.

Die systemische Standarddosierung von 2-mal 200 mg oral oder 2-mal 4 mg/kg Körpergewicht (KG) als Kurzinfusion kann auf 600 mg oral bzw. 2-mal 6 mg/kg KG erhöht werden [63], was für das Auge als so genannte „Hirndosierung“ wie bei einer Infektion des ZNS sinnvoll sein kann.

In einer Studie an 14 Patienten mit Pars-plana-Vitrektomie wurden nach oraler Gabe von 2-mal 400 mg Voriconazol Kammerwasser- bzw. Glaskörperspiegel von 53% bzw. 38% der Plasmakonzentration erzielt und betragen im Mittel±Standardabweichung 1,13±0,57 µg/ml bzw. 0,81±0,31 µg/ml. Diese Werte entsprechen der minimalen Hemmkonzentration (MHK₉₀) der meisten Pilze inklusive *Aspergillus* sp. [34]. Bei einem Patienten mit Multiorganversagen und Candiämie konnte nach 1-wöchiger i.v. Gabe von Voriconazol post mortem eine Kammerwasser- und Glaskörperkonzentration

Die Herstellung von Voriconazol-Augentropfen ist einfach

Die systemische Standarddosierung von 2-mal 200 mg oral oder 2-mal 4 mg/kg KG als Kurzinfusion kann auf 600 mg oral bzw. 2-mal 6 mg/kg KG erhöht werden

Beim Einsatz von Voriconazol müssen Interaktionen mit einer Reihe von Medikamenten beachtet werden

Posaconazol ist oft auch noch bei Resistenzen gegenüber anderen Antimykotika wirksam

In Deutschland wird Natamycin nur in der im Keratomykosemodell nicht wirksamen Konzentration von 1% angeboten

Natamycin 5% ist bei Fusarium-keratitis wirksam

► Nephrotoxizität

Keratomykosen können mit Amphotericin-B-Tropfen (0,15–0,7%) behandelt werden

Hat die Keratomykose bereits das Augeninnere erreicht, kann Amphotericin B auch intrakameral oder intravitreal injiziert werden

von 1,52 µg/ml bzw. 1,12 µg/ml nachgewiesen werden (MHK₉₀ von *Candida albicans* war 0,06 µg/ml) [17].

Da das Isoenzym CYP3A4 für den Metabolismus von Voriconazol hauptverantwortlich ist, müssen Interaktionen mit einer Reihe von Medikamenten berücksichtigt werden – so beispielsweise mit Ciclosporin, Tacrolimus, Warfarin bzw. Kumarin (Vitamin-K-Antagonisten) und Omeprazol [37]. Die Verträglichkeit ist gut [23, 82]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erhöhung der Leberwerte [61] sowie Sehstörungen [1, 41, 63]. Letztere bestehen in Photophobie und Farbpfindungsstörungen und sind reversibel.

Eine kombinierte Therapie aus systemischer und topischer Applikation von Voriconazol war bei Fusarienkeratitis [60, 64] erfolgreich, ebenso bei *Scedosporium-apispermum*-Keratitis [62].

Posaconazol

Dieses Breitspektrumtriazol erfasst zahlreiche Pilzarten inklusive Aspergillen, *Candida* sp., *Fusarium* sp. und Zygomyceten [70]. Es ist sehr gut verträglich [32], derzeit aber nur als Suspension zum Einnehmen verfügbar (2-mal 400 mg). Auch bei Resistenzen gegenüber anderen Antimykotika ist die Substanz oft noch wirksam [18, 74, 78, 83].

In Kürze soll auch eine i.v. Lösung auf den Markt kommen, sodass dann auch eine Tropfapplikation möglich erscheint.

Polyene

Zu dieser Substanzgruppe gehören Natamycin (Pimaricin), Nystatin und Amphotericin B. Sie binden an die Sterole der Zellmembran der Pilze. Nystatin gilt nicht mehr als Antimykotikum der ersten Wahl, da es wirksamere Substanzen gibt. Allenfalls mag es als Alternative in besonderen Fällen verwendet werden (Rezeptur als Augentropfen bei Behrens-Baumann [5]).

Natamycin

Diese Substanz wurde 1955 von *Streptomyces* spp. isoliert, der in der Nähe der Stadt Pietermaritzburg (daher der Name Pimaricin) der Provinz Natal (daher der Name Natamycin) in Südafrika gefunden wurde. Natamycin (Pimaricin) wird in 5%iger Konzentration in den angelsächsischen Ländern mit relativ gutem Erfolg eingesetzt, besonders gegen Fusarien [38, 48, 67]. In Deutschland ist diese Konzentration nicht erhältlich, Natamycin wird nur 1%ig angeboten. Experimentell penetrierte die Substanz in dieser Konzentration jedoch nicht in die Hornhaut oder gar in das Kammerwasser und war auch im Keratomykosemodell unwirksam [7]. Wir haben Natamycin 5% – über die internationale Apotheke besorgt – mit gutem Erfolg bei Fusariumkeratitis eingesetzt.

Amphotericin B (Am B)

Diese Substanz galt lange Jahre als Goldstandard in der antimykotischen Therapie, da sie die meisten Pilze erfasst. Wegen der erheblichen ► **Nephrotoxizität** wird die systemische Gabe inzwischen weitgehend durch neuere Azole und Echinocandine ersetzt. Allenfalls wird liposomales Amphotericin B und ggf. in Kombination mit 5-Flucytosin verwendet.

Keratomykosen können mit Amphotericin-B-Tropfen (0,15–0,7%) behandelt werden [16, 24, 46, 59, 72, 76]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Substanz wegen des hohen MG von 924,1 das Epithel nicht durchdringt, sodass mehrfach eine Abrasio durchgeführt werden muss (s. oben) [8]. Die Präparation der Tropfen ist in ■ **Tab. 6** aufgeführt. Die Herstellung einer 0,5%igen Salbe ist ebenfalls möglich (■ **Tab. 6**) [3].

Hat die Keratomykose bereits das Augeninnere erreicht, kann Amphotericin B auch intrakameral oder intravitreal injiziert werden [54, 57, 68, 73, 75]. Die Präparation der Lösung ist ■ **Tab. 7** zu entnehmen. Messungen der Medikamentenclearance an Kaninchen ergaben Halbwertszeiten in phaken bzw. candidainfizierten bzw. aphaken bzw. vitrektomierten, aphaken Augen von jeweils 9,1; 8,6; 4,7 und 1,4 Tagen nach einer einzigen intravitrealen Injektion von 10 µg [25]. Wiederholte Injektionen (7,5 µg) in die Vorderkammer sind gut verträglich [3, 20]. Eine subkonjunktivale Injektion ist möglich [20, 85], kann aber zu Knotenbildung und gelblicher Verfärbung führen [14].

Tab. 6 Zubereitung von Amphotericin-B-Tropfen bzw. -Augensalbe (5 mg/ml, d. h. 0,5%)

Applikationsform	Herstellung	Aufbewahrung
Amphotericin-B-Tropfen	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.	Im Kühlschrank 1 Woche haltbar
Amphotericin-B-Augensalbe	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. 7 Amphotericin B (Am B) für die 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

Echinocandine

Diese neue Substanzgruppe hemmt die Synthese von 1,3-β-D-Glucan, einem essenziellen Polysaccharid der Zellwand von Pilzen. Caspofungin® als erster Vertreter wirkt gegen *Candida* und *Aspergillus* spp., nicht jedoch gegen *Cryptococcus neoformans* oder Fusarienarten [22]. Besonders wirksam ist die Substanz bei Aspergillen und wurde systemisch bei Endophthalmitis mit diesem Erreger erfolgreich eingesetzt [26].

Trotz des hohen MG konnten wir nach Abrasio corneae und halbstündlichem Tropfen in der Vorderkammer von Kaninchenaugen beträchtliche Konzentrationen messen [81].

Topische Antimykotikum-Steroid-Kombination

Auf die Probleme (Vor- und Nachteile) einer antiinfektiven steroidhaltigen Kombinationstherapie wurde bereits früher eingegangen [4].

Bei der Keratomykose wird die additive Steroidgabe besonders kritisch gesehen, da nach der Einführung von Steroiden Anfang der 1950er Jahre eine explosionsartige Zunahme dieser Erkrankung zu verzeichnen war [21, 33, 36]. Schließlich kann die Immunabwehr durch Steroide ungünstig beeinflusst werden. Andererseits führt der langwierige Verlauf einer Keratomykose oft zu einer erheblichen Vaskularisation der Hornhaut, die eine optische Rehabilitation auch mittels einer Keratoplastik mindestens erheblich erschwert, wenn nicht gar unmöglich macht.

Tierexperimentell konnten von verschiedenen Arbeitsgruppen günstige Verläufe nach vorsichtiger Zugabe von Steroiden zur antimykotischen Therapie beobachtet werden [11, 49]. Dabei darf die ► **Steroiddosis** nicht zu hoch gewählt werden. Auch kommt dem ► **Zeitpunkt der additiven Steroidgabe** erhebliche Bedeutung zu. So sind in den Experimenten mit negativem Ausgang die Steroide vor oder kurz nach Setzen der Infektion gegeben worden [29, 31, 35, 36, 43, 51], sodass eine primäre Immunsuppression induziert wurde mit der Folge einer vermehrten Pilzausbreitung. In einer umfangreichen Studie unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass 9 Tage nach der Infektion zusätzlich zur topischen Fluconazolgabe topisch verabreichtes Prednisolon den Verlauf der experimentellen Candidakeratomykose günstig beeinflusst [71].

Diese Ergebnisse werden auch klinisch unterstützt. Sowohl bei der durch *Candida* als auch bei der durch *Aspergillus* verursachten Keratitis war die zusätzliche Kortikosteroidapplikation vorteilhaft [50, 66]. Damit kann die destruktive Wirkung der körpereigenen Immunabwehr (z. B. Leukozyten, Zy-

Echinocandine wirken gegen *Candida* und *Aspergillus* spp., nicht jedoch gegen *Cryptococcus neoformans* oder Fusarienarten

Bei der Keratomykose wird die additive Steroidgabe besonders kritisch gesehen

► **Steroiddosis**
► **Zeitpunkt der additiven Steroidgabe**

Sowohl bei der durch *Candida* als auch bei der durch *Aspergillus* verursachten Keratitis war die zusätzliche Kortikosteroidapplikation vorteilhaft

Tab. 8 Pilztherapieschema nach Behrens-Baumann 2009, www.med.uni-magdeburg.de/augenklinik

Stufe	Klinik	Medikament, Konz.	Handelsname	Dosierung	Bemerkung
Ia	Keratomykose Erreger unbekannt	Voriconazoltropfen, 2%	Vfend®	1/2- bis 1-stündlich	Apothekenherstellung
		Prednisolontropfen, 1%		2- bis 3-mal täglich	
Ib	<i>Fusarium</i> sp.	Natamycintropfen, 5%	Natacyn®	1/2- bis 1-stündlich	Internationale Apotheke
		Prednisolontropfen, 1%		2- bis 3-mal täglich	
Ic	Misserfolg	Amphotericin-B-Tropfen, 0,5%	Amphotericin B®	1-stündlich	Apothekenherstellung Abrasio corneae 2-täglich
		Prednisolontropfen, 1%		2-mal täglich	
II	Hypopyon Erreger unbekannt	Wie Ia–c plus		Täglich bis alle 2 Tage	Apothekenherstellung Intrakameral
		Amphotericin B 7,5 µg	Amphotericin B®		
		Oder Voriconazol	Vfend®		
III	Endophthalmitis Exogen, endogen Erreger unbekannt	Voriconazol	Vfend®	2-mal 4 mg/kg KG Oder 600 mg oral	209,00 EUR täglich
		Amphotericin B 7,5 µg	Amphotericin B®	Je nach Befund mehrfach wiederholen	Apothekenherstellung Intravitreal
		Oder Voriconazol 100 µg/0,1ml	Vfend®		

► **Halbtägliche Spaltlampenkontrolle**

► **Enorme Kostensteigerung**

Theoretisch und aufgrund von In-vitro-Daten ist ein Antagonismus von Azolen und Polyenen zu vermuten

Mit der Kombination Azol und Polyen wurden gute Erfahrungen gemacht

tokine usw.) mit Inflammation und Vaskularisation gemildert werden. Die im Rahmen einer therapeutischen Keratoplastik erforderlichen Steroide können möglicherweise durch Ciclosporin-0,5%-Tropfen ersetzt werden [55].

Aufgrund zunehmender klinischer Erfahrung geben wir unter antimykotischem Schutz bereits frühzeitig z. B. 2–3 Tropfen Prednisolon ab Therapiebeginn – unter ► **halbtäglicher Spaltlampenkontrolle**.

Antimykotikakombinationen

Kombinierte Therapien mit verschiedenen Antimykotikaklassen beinhalten eine Reihe von Vor- und Nachteilen. Durch unterschiedliche Angriffspunkte können eine Steigerung und Beschleunigung der Aktivität, eine Verbreiterung des Spektrums und ggf. eine Reduzierung der Selektion resistenter Erreger erreicht werden. Andererseits besteht auch die Gefahr einer Effektivitätsminderung durch antagonistische Wirkungsweise und einer Zunahme an toxischen Reaktionen. Hinzu kommt eine

► **enorme Kostensteigerung**. Das gilt besonders für die systemische Therapie.

Theoretisch und auch durch In-vitro-Daten gestützt ist z. B. ein Antagonismus von Azolen und Polyenen zu vermuten: Während Azole die Sterolbiosynthese hemmen, binden Polyene an Sterole der Zellmembran, sodass bei einer Kombinationstherapie dieser Substanzen Letztere ihre Angriffspunkte nicht mehr vorfinden. In der Praxis (in vivo) ergeben sich jedoch gelegentlich andere Effekte als erwartet [52, 65].

Lokal besteht noch eine weit andere Situation als bei systemischer Infektion. Wenn das topisch applizierte Antimykotikum A trotz Abrasio corneae die in der Tiefe des Hornhautstromas befindlichen Pilze vielleicht nicht alle vollständig erreicht, mag Substanz B den Rest „erledigen“. Wir haben z. B. mit der Kombination Azol und Polyen gute Erfahrungen gemacht und jedenfalls keine Nachteile feststellen müssen. Im Gegensatz zur Antibiotikagabe bei bakterieller Keratitis [10] verordnen wir topische Antimykotika wesentlich länger, z. B. über mehrere Wochen.

Therapieschema

Wir nehmen die Behandlung laut dem in ■ **Tab. 8** aufgeführten Pilztherapieschema (www.med.uni-magdeburg.de/augenklinik) vor.

Fazit für die Praxis

Bei Verdacht auf Keratomykose sollte unbedingt eine Abrasio corneae durchgeführt werden, um die Erreger zu spezifizieren, damit das richtige Antimykotikum gewählt werden kann, und um der Substanz die Penetration in das Hornhautstroma zu ermöglichen. Bis zum Eintreffen des mikrobi-

ologischen Ergebnisses kann mit 2%igen Voriconazol Augentropfen, in 1/2- bis 1-stündlicher Gabe, begonnen werden (Tab. 8). Dieses Pilztherapieschema ist anders als der Magdeburger Dreistufenplan für Antibiotikatherapie (www.med.uni-magdeburg.de/augenlinik) konzipiert: Es ist primär auf die Lokalisation der Infektion ausgerichtet. Unter halbtäglicher Spaltlampenkontrolle sollte die inflammatorische Komponente der Infektion zunächst mit 1–2 Tropfen Prednisolon, später höher dosiert zurückgedrängt werden. Bei fortgeleiteter Endophthalmitis kann nach erneuter Probenentnahme (z. B. für die PCR-Diagnostik) intrakameral wiederholt Amphotericin B gegeben werden. Gleichzeitig empfiehlt sich zusätzlich eine hochdosierte systemische Applikation eines neueren Azols oder Echinocandins – je nach mikrobiologischem Ergebnis.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Behrens-Baumann



Universitäts-Augenklinik
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
augenlinik@ovgu.de

Danksagung. Für die Aktualisierung der Rezepturen sei Frau Christine Knittel, Zentralapotheke des Universitätsklinikums Magdeburg, gedankt.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Ally R, Schürmann D, Kreisel W et al (2001) Esophageal Candidiasis Study Group: a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 33:1447–1454
- Aust R, Kruse FE, Wildfeuer A et al (1995) Fluconazolspiegel im Kammerwasser nach oraler Wirkstoffgabe beim Menschen. *Ophthalmologie* 92:829–832
- Behrens-Baumann W (1991) Pilzkrankungen des Auges. Enke, Stuttgart
- Behrens-Baumann W (1995) Ist die fixe Kombination Kortikosteroid/Antibiotikum am Auge indiziert? *Z Prakt Augenheilkd* 16:361–366
- Behrens-Baumann W (1999) Mycosis of the eye and its adnexa. *Developments in Ophthalmology*, vol 32. Karger, Basel
- Behrens-Baumann W (2005) Antifungive medikamentöse Therapie am Auge – Teil 3: Mykotische Infektionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222:605–611
- Behrens-Baumann W, Klinge B (1990) Natamycin (Pimaricin) in der Behandlung der experimentellen Keratomykose. *Fortschr Ophthalmol* 87:237–240
- Behrens-Baumann W, Küster M (1987) Der Einfluss von Kortikosteroiden bei der antimykotischen Therapie der Candida-Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 191:222–225
- Behrens-Baumann W, Müller J (2006) Diagnostik von Mykosen des Auges und seiner Adnexe. *Mycoses [Suppl 2]* 49:1–8
- Behrens-Baumann W, Pleyer U (2007) Therapie und Prognose der bakteriellen Keratitis. *Ophthalmologie* 104:15–20
- Behrens-Baumann W, Uter W, An-sorg R (1987) Experimentelle Untersuchungen zur lokalen Therapie der Candida-Keratomykose mit Amphotericin B. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 191:125–128
- Behrens-Baumann W, Klinge B, Rüchel R (1990) Topical fluconazole for experimental candida keratitis in rabbits. *Br J Ophthalmol* 74:40–42
- Behrens-Baumann W, Rüchel R, Zimmermann O, Vogel M (1991) *Candida tropicalis* endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 75:565
- Bell RW, Ritchey JP (1973) Subconjunctival nodules after amphotericin B injection. Medical therapy for *Aspergillus* corneal ulcer. *Arch Ophthalmol* 90:402–404
- Benson H (1974) Permeability of the cornea to topically applied drugs. *Arch Ophthalmol* 91:313–327
- Bourcier T, Touzeau O, Thomas F et al (2003) *Candida parapsilosis* keratitis. *Cornea* 22:51–55
- Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF et al (2005) Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol* 139:135–140
- Bullock JD (2008) An outbreak of *Fusarium* keratitis associated with contact lens use in the northeastern United States. *Cornea* 27:973–974
- Bullock JD, Warwar RE, Elder BL, Northern WI (2008) Temperature instability of ReNu With MoistureLoc: a new theory to explain the worldwide *Fusarium* keratitis epidemic of 2004–2006. *Arch Ophthalmol* 126:1493–1498
- Chapman F, Orr K, Armitage W et al (1998) *Candida glabrata* endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 82:712–713
- Chick EW, Conant NF (1962) Mycotic ulcerative keratitis. A review of 148 cases from the literature. *Invest Ophthalmol* 1:419
- Denning DW (2003) Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 362:1142–1151
- Denning DW, Ribaud P, Milpied N et al (2002) Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 34:563–571
- Díaz-Valle D, Castello JMB del, Amor E et al (2002) Severe keratomycosis secondary to *Scedosporium apiospermum*. *Cornea* 21:516–518
- Doft BH, Weiskopf J, Nilsson-Ehle I, Wingard Jr LB (1985) Amphotericin clearance in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Ophthalmology* 92:1601–1605
- Durand ML, Kim IK, D'Amico DJ et al (2005) Successful treatment of *Fusarium* endophthalmitis with voriconazole and *Aspergillus* endophthalmitis with voriconazole plus caspofungin. *Am J Ophthalmol* 140:552–554
- Edwards JJ (1997) International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 25:43–59
- Espinel-Ingroff A (2001) In vitro fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliaceous and dematiaceous fungi. *J Clin Microbiol* 39:954–958
- François J, Rijsselaere M (1974) Corticosteroids and ocular mycosis. Experimental study. *Ann Ophthalmol* 6:207–217
- Gao H, Pennesi ME, Shah K et al (2004) Intravitreal voriconazole. *Arch Ophthalmol* 122:1687–1692
- Graf K (1963) Über den Einfluss von Cortison auf das Entstehen von Keratomykosen am Kaninchenaug durch saprophytäre Pilze des menschlichen Bindehautsackes. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 143:356–361
- Groll AH, Lehrnbecher T (2008) Posaconazole for paediatric patients: status of development and future perspectives. *Mycoses* 51:5–11
- Haggerty TE, Zimmerman LE (1958) Mycotic keratitis. *South Med J* 51:153–159
- Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER et al (2004) Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 122:42–47
- Hasany SM, Basu PK, Kazdan JJ (1973) Production of corneal ulcer by opportunistic and saprophytic fungi. 1. The effect of pre-treatment of fungi with steroid. *Can J Ophthalmol* 8:119–131

Hier steht eine Anzeige.



36. Hoffmann DH, Schmitz R (1963) Untersuchungen zum Einfluss des Cortisons auf die experimentelle Candidamykose der Kaninchenhornhaut. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 166:260–276
37. Hoffman HL, Rathbun RC (2002) Review of the safety and efficacy of voriconazole. Expert Opin Invest Drugs 11:409–429
38. Johns K, O'Day DM (1988) Pharmacologic management of keratomycoses. Surv Ophthalmol 33:178–188
39. Kar UK, Satapathy G, Panda SK, Das BK (2006) Utility of random amplification of polymorphic DNA assay and BOX-A PCR in molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered from various ophthalmic infections. Ophthalmic Res 38:36–43
40. Kaufman HE, Wood RM (1965) Mycotic keratitis. Am J Ophthalmol 59:993–1000
41. Lazarus HM, Blumer JL, Yanovich S et al (2002) Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: a dose escalation study. J Clin Pharmacol 42:395–402
42. Lohmann CP, Winkler von Mohrenfels C, Gabler B et al (2000) Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zur mikrobiologischen Diagnostik einer persistierenden infektiösen Keratitis: Eine klinische Studie bei 16 Patienten. Klin Monatsbl Augenheilkd 217:37–42
43. Louria DB, Fallon N, Browne HG (1960) The influence of cortisone on experimental fungus infections in mice. J Clin Invest 39:1435–1499
44. Marangon FB, Miller D, Giacconi JA, Alfonso EC (2004) In vitro investigation of voriconazole susceptibility for keratitis and endophthalmitis fungal pathogens. Am J Ophthalmol 137:820–825
45. Maurice DM (1960) The permeability of the cornea. In: Duke-Elder SS, Perkins E (eds) The transparency of the cornea. Blackwell, Oxford, pp 67–71
46. Muallem MS, Alfonso EC, Romano AC et al (2003) Bilateral *Candida parapsilosis* interface keratitis after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 29:2022–2025
47. Neuhann T, Blassmann K, Roth HW (1978) Pilzwachstum auf weichen Kontaktlinsen. Klin Monatsbl Augenheilkd 173:648–653
48. Newmark E, Ellison AC, Kaufman HE (1970) Pimaricin therapy of *Cephalosporium* and *Fusarium* keratitis. Am J Ophthalmol 69:458–466
49. Newmark E, Ellison AC, Kaufman HE (1971) Combined pimaricin and dexamethasone therapy of keratomycosis. Am J Ophthalmol 71:718–722
50. O'Day DM, Moore TE, Aronson SB (1971) Deep fungal corneal abscess. Combined corticosteroid therapy. Arch Ophthalmol 86:414–419
51. O'Day DM, Ray WA, Head WS et al (1991) Influence of corticosteroid on experimentally induced keratomycosis. Arch Ophthalmol 109:1601–1603
52. Odds FC (2003) Fluconazole plus amphotericin B combinations are not contraindicated and may add benefit for the treatment of candidemia. Clin Infect Dis 36:1229–1231
53. Pelletier R, Loranger L, Marcotte H, De Carolis E (2002) Voriconazole and fluconazole susceptibility of *Candida* isolates. J Med Microbiol 51:479–483
54. Perraut Jr LE, Perraut LE, Bleiman B, Lyons J (1981) Successful treatment of *Candida albicans* endophthalmitis with intravitreal amphotericin B. Arch Ophthalmol 99:1565–1567
55. Perry HD, Doshi SJ, Donnenfeld ED, Bai GS (2002) Topical cyclosporin A in the management of therapeutic keratoplasty for mycotic keratitis. Cornea 21:161–163
56. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ et al (2002) In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. Antimicrob Agents Chemother 46:1723–1727
57. Pflugfelder SC, Flynn HW, Zwickey TA et al (1988) Exogenous fungal endophthalmitis. Ophthalmology 95:19–30
58. Pleyer U, Behrens-Baumann W (2007) Bakterielle Keratitis. Aktuelle Aspekte zur Diagnostik. Ophthalmologie 104:9–14
59. Polack FM, Kaufman HE, Newmark E (1971) Keratomycosis. Arch Ophthalmol 85:410–416
60. Polizzi A, Siniscalchi C, Mastromarino A, Saccà SC (2004) Effect of voriconazole on a corneal abscess caused by *Fusarium*. Acta Ophthalmol Scand 82:762–764
61. Potoski BA, Brown J (2002) The safety of voriconazole (correspondence). Clin Infect Dis 35:1273–1275
62. Prats CH, Tello FL, San José AB et al (2004) Voriconazole in fungal keratitis caused by *Scenedosporium apiospermum*. Ann Pharmacother 38:414–417
63. Purkins L, Wood N, Ghahramani P et al (2002) Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous to oral-dose escalation regimens. Antimicrob Agents Chemother 46:2546–2553
64. Reis A, Sundmacher R, Tintelnot K et al (2000) Successful treatment of ocular invasive mould infection (*fusariosis*) with the new antifungal agent voriconazole. Br J Ophthalmol 84:932
65. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW et al (2003) A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. Clin Infect Dis 36:1221–1228
66. Roberts SS (1957) Nystatin in *Monilia* keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 44:108–109
67. Rosa RH, Miller D, Alfonso EC (1994) The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. Ophthalmology 101:1005–1013
68. Rowsey JJ, Acers TE, Smith DL et al (1979) *Fusarium* oxysporum endophthalmitis. Arch Ophthalmol 97:103–105
69. Rüchel R (1999) An overview of fungal pathogens of ophthalmological importance. Dev Ophthalmol 32:1–26
70. Sabatelli F, Patel R, Mann PA et al (2006) In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. Antimicrob Agents Chemother 50:2009–2015
71. Schreiber W, Olbrisch A, Vorwerk CK et al (2003) Combined topical fluconazole and corticosteroid treatment for experimental *Candida albicans* keratomycosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 44:2634–2643
72. Srinivasan M (2004) Fungal keratitis. Curr Opin Ophthalmol 15:321–327
73. Stern GA, Fetkenhour CL, O'Grady RB (1977) Intravitreal amphotericin B treatment of *Candida* endophthalmitis. Arch Ophthalmol 95:89–93
74. Störzinger D, Lichtenstern C, Swoboda S et al (2008) Posaconazole in intensive care patients. I: Invasive fungal infections in surgical intensive care and case presentation. Mycoses 51:52–57
75. Stransky TJ (1981) Postoperative endophthalmitis secondary to *Candida parapsilosis*: a case treated by vitrectomy and intravitreal therapy. Retina 1:179–185
76. Thomas PA (2003) Fungal infections of the cornea. Eye 17:852–862
77. Troke P, Multicentre European Study Group (1997) Large-scale multicentre study of fluconazole in the treatment of hospitalised patients with fungal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 16:287–295
78. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al (2007) Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 356:335–347
79. Urbak SF, Degen T (1992) Fluconazole in the treatment of *Candida albicans* endophthalmitis. Acta Ophthalmol 70:528–529
80. Vorwerk CK, Streit F, Binder L et al (2008) Aqueous humor concentration of voriconazole after topical administration in rabbits. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 246:1179–1183
81. Vorwerk CK, Tuchen S, Streit F et al (2009) Aqueous humor concentrations of topically administered caspofungin in rabbits. Ophthalmic Res 41:102–105
82. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T et al (2002) Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. Pediatr Infect Dis J 21:240–248
83. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF et al (2007) Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clin Infect Dis 44:2–12
84. Windholz M, Budavari S, Blumettic RF, Otterbein E (eds) (1983) The Merck Index, 10th edn. Merck, Rahway
85. Zadok D, Karpuch J (1994) Treatment of multiple corneal abscesses with fluconazole. Clin Infect Dis 18:482–484
86. Zhou L, Glickman RD, Chen N et al (2002) Determination of voriconazole in aqueous humor by liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 776:213–220

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz

Österreich: Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Schweiz: Der Ophthalmologe ist durch die Schweizerische Gesellschaft für Ophthalmologie mit 1 Credit pro Modul anerkannt.

Welcher Vorderkammerbefund weist auf eine Pilzinfektion hin?

- Hyphäma.
- Horizontales Hypopyon.
- Irisgranulome.
- Pyramidenförmiges, zähes Hypopyon, z. T. auch zapfenförmig.
- Flächige Beschläge der Hornhautrückfläche.

Welche Hornhautinfiltration ist typisch für eine Keratomykose?

- Breitflächige, runde Hornhautinfiltrationen.
- Hornhautrandinfiltrat.
- Erhabenes Hornhautinfiltrat mit intaktem Epithel.
- Münzenförmige Hornhautinfiltrate (Keratitis nummularis).
- Breitflächiger Epitheldefekt.

Bei welchem Pilz ist Fluconazol wirksam?

- Candida albicans.
- Aspergillus neoformans.
- Candida glabrata.
- Candida parapsilosis.
- Fusarium sp.

In welcher Konzentration ist topisches Natamycin (Pimaricin) bei einer Keratomykose am wirksamsten?

- 0,5%.
- 1%.
- 5%.
- 10%.
- 15%.

Welche systemischen Nebenwirkungen kann Voriconazol haben?

- Chronische Blepharitis marginalis.
- Toxische Keratitis superficialis.
- Kataraktbildung.
- Optikusneuritis.
- Reversible Photophobie mit Farbempfindungsstörungen.

Wie penetriert topisches Amphotericin B in das Hornhautstroma?

- Sehr gut.
- Nur genügend nach Abrasio corneae.
- Bei Zugabe von Tränenersatzflüssigkeiten.
- Wegen des hohen Molekulargewichtes nie.
- Nur zusammen mit Flucytosin.

Welche Pilzstämme werden in der Regel durch Voriconazol erfasst?

- Nur Candida albicans.
- Alle Candida sp.
- Nur Aspergillus sp.
- Zygomyceten.
- Nur Fusarien.

Welche Aussage zur topischen Kortikosteroidtherapie bei der Keratomykose trifft zu?

- Sie ist kontraindiziert.
- Sie ist nicht wirksam.
- Sie ist zusätzlich zu Antimykotika günstig.
- Sie ist nur systemisch sinnvoll.
- Sie ist für die Penetration des Antimykotikums förderlich.

Welche Aussage zur Abrasio corneae bei der Keratomykose trifft zu?

- Sie ist kontraindiziert, da das Epithel erhalten bleiben soll.
- Sie ist aus diagnostischen und therapeutisch-pharmakokinetischen Gründen optimal.
- Sie ist ungünstig, da es leicht zu einer Verschlimmerung kommen kann.
- Sie ist ungünstig, da die Antimykotika dann toxisch wirken können.
- Sie ist aus praktischen Gründen zu aufwändig und unnötig, da genügend gut wirkungsame Antimykotika zur Verfügung stehen.

Welche Aussage zum intrakameral injizierten Amphotericin B 7,5 µg bei fortgeleiteter exogener Endophthalmitis trifft zu?

- Es ist unnötig, da topische Antimykotika ausreichen.
- Es ist zu toxisch.
- Es darf wegen der Toxizität nur einmalig appliziert werden.
- Es ist der systemischen Gabe von Antimykotika unterlegen.
- Es sollte mehrfach appliziert werden.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de

