

mykosen

Herausgeber und Schriftleiter: Hans Götz, Essen, Heinz Grimmer, Wiesbaden
Detlev Hantschke, Essen, Wolf Meinhof, München, Hans Rieth, Hamburg



1/1970

1. Januar

Aus der Hautklinik der Städtischen Ferdinand-Sauerbruch-Krankenanstalten
Wuppertal-Elberfeld
(Direktor: Prof. Dr. H. OBERSTE-LEHN)
und den Forschungslaboratorien der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld

Erste klinische Erfahrungen bei Systemmykosen mit einem neuen oralen Antimykoticum

H. OBERSTE-LEHN, I. BAGGESEN und M. PLEMPER

Die zu den Eurotiales gehörende Gattung *Aspergillus* mit ihren Arten *A. fumigatus*, *nidulans*, *flavus*, *niger* u. a. ist als opportunistischer Schimmelpilz ubiquitär verbreitet. Besonders häufig sind diese Pilze und ihre Sporen in und auf Heu, Getreide und verschimmelten Nahrungsmitteln zu finden.

Die aerogene Verbreitung der Pilzsporen ermöglicht eine Invasion der menschlichen Atemorgane. Chronische Entzündungen der Bronchialschleimhaut mit Schädigung des Flimmerepithels oder bereits vorhandene Hohlräume wie Lungencysten, tuberkulöse Cavernen, Infarkt- oder Carcinomcavernen begünstigen und ermöglichen ihre Ansiedelung in den tieferen Luftwegen oder der Lunge selbst.

Klinisch können Aspergillose unterschieden werden in

1. *Aspergillome* — gekennzeichnet durch die Ausbildung eines „fungus-ball“, der als zentraler Kernschatten in einer mit der typischen Luftsichel umgebenen Höhle im Röntgenbild auffällt. In den meisten Fällen entstehen Aspergillome sekundär durch Besiedelung präformierter Höhlen. Ein invasives Wachstum des *Aspergillus* mit bronchiektasierenden Effekten — das primäre Aspergillom — ist äußerst selten.
2. *Pulmonale Aspergillose*, die als akute, miliare Bronchopneumonien erscheinen können.
3. *Disseminierte Aspergillose*, die zu Endocarditis und Pilzsepsis führen, gelegentlich auch das ZNS befallen.
4. *Bronchiale Aspergillose* — meist in Form allergischer Reaktionen.

Im Falle des sekundären oder primären Aspergilloms sind die klinischen Erscheinungen lange Zeit geringgradiger als die Größe des „fungus-ball“ erwarten läßt: Eosinophilie, rezidivierende Hämoptoien und das Bild einer chronischen Bronchitis mit zunehmender respiratorischer Insuffizienz.

Hat das Aspergillom direkten Zugang zu einem Bronchus, findet man im Sputum, das oft weißlich-schaumig ist, gelegentlich braune Partikel, die aus einem Konglomerat von Pilzfäden bestehen. In solchen Fällen kann der Erreger kulturell gezüchtet und identifiziert werden.

Therapeutisch bieten fortgeschrittene Aspergillome erhebliche Schwierigkeiten, da eine Resektion oft nicht möglich und die Gefahr tödlicher Blutungen während des Eingriffs durch ausgedehnte Adhäsionen und Gefäßbeteiligungen gegeben ist.

Eine Chemotherapie konnte bisher — nach vorheriger Bestimmung der Keimempfindlichkeit — nur mit Amphotericin-B-Infusinen oder Inhalation von Nystatin versucht werden.

Im Jahre 1967 wurde in den Elberfelder Forschungslaboratorien der Farbenfabriken Bayer ein neues Antimykoticum synthetisiert. Es ist chemisch ein
Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolyl-methan.

Das Wirkungsspektrum der Substanz *in vitro* umfaßt:

1. Dermatophyten (u. a. Trichophyton- und Mikrosporon-Arten)
2. Sproßpilze und Systemmykosen-Erreger (u. a. Candida-Arten, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans sowie Blastomyces-Arten)
3. Chromomyceten (Hormodendron- und Phialophora-Arten)
4. Schimmelpilze (u. a. Aspergillus-, Penicillium- und Mucor-Arten)

Das Wirkungsspektrum schließt sowohl die Spektren von Griseofulvin (Dermatophyten) als auch Amphotericin-B und Nystatin (Sproßpilze, Aspergillen und Chromomyceten) ein. Das Präparat kann demnach als Breitband-Antimykotikum bezeichnet werden.

Die minimalen Hemmkonzentrationen liegen bei den genannten Pilzspezies im Bereich von 1—4 γ /ml Substrat (Sabouraud's milieu d'épreuve und Fleischwasser-Traubenzucker-Bouillon). Im Wirkungstyp ist das Präparat primär (d. h. im therapeutisch erreichbaren Konzentrationsbereich) fungistatisch — etwa entsprechend Amphotericin B und Griseofulvin. Die Wirkungsintensität — bezogen auf die MHK — ist im Vergleich zu Amphotericin B schwächer, gegenüber Griseofulvin etwa gleich.

Nach tierexperimentellen Daten (Rind, Hund, Schwein, Kaninchen, Ratte, Maus) wird das Präparat bei oraler Gabe ausreichend resorbiert. Bei 20 mg/kg Körpergewicht — einmalig gegeben — werden 3 bis 5 Stunden nach Gabe der Substanz Serumspiegel von 2 bis 5 γ , bei 30 mg/kg 4 bis 7 γ /ml Serum erreicht. Mit 3×20 mg/kg täglich erzielt man im Tierexperiment Durchschnittsspiegel von 6-8-(10) γ /ml.

BAY b 5097 zeigt am Modell der experimentellen Candidose, Histoplasmose und Aspergillose der weißen Maus (CF₁, SPF) mit 2×30 bis 2×50 mg/kg Körpergewicht täglich bei oraler Gabe gute kurative Effekte.*)

Im folgenden wird zunächst über die Chemotherapie eines sekundären Aspergillom mit dem Präparat BAY b 5097 berichtet.

Fallbericht 1

K., A. 59jährige Frau. Familienanamnese: Die Mutter verstarb im Alter von 68 Jahren an Krebs. Familiäre Häufung bestimmter Krankheiten ist nicht bekannt.

Eigene Anamnese: Als Kind werden Masern, Windpocken und Mumps durchgemacht. Die submandibulären Lymphknoten „vereitern“ 1916. Von 1921 bis 1926 wird in Oberbayern eine Kurbehandlung wegen einer Lungentuberkulose durchgeführt. Im Jahre 1962 wird ein Cervicalsyndrom rechts und 1963 ein Ulcus cruris links behandelt.

Spezielle Anamnese: Am 27. 10. 1961 wird eine Cholecystektomie wegen einer Cholelithiasis durchgeführt (St. Josef-Hospital, Wuppertal, Chirurgische Abteilung, Chefarzt Dr. HEESSEN). Einige Tage nach der Operation entsteht im Bereich des linken Beines eine Thrombose, der eine Lungenembolie links mit anschließender Infarkt-pneumonie, exsudativer Pleuritis links und bronchopneumonischen Herden in der medialen Hälfte des rechten Lungenunterfeldes folgt. Trotz intensiver Therapie mit Antibiotika in Kombination mit kreislaufunterstützenden Medikamenten entwickelt sich eine Abszeßhöhle im linken Mittelfeld; außerdem bleiben Verschattungen im rechten Obergeschoß (verdächtig auf spezifischen Infekt) und bronchopneumonischen Veränderungen im rechten Untergeschoß sichtbar. Im Sputum lassen sich Tuberkelbakterien nicht nachweisen. Wegen der Therapieresistenz wird Frau K. am 15. 12. 1961 in die Rheinische Landeslinik Marienheide (damaliger Leiter: Prof. Dr. RINK) verlegt. Dort wird bei der Aufnahme röntgenologisch folgender Befund erhoben: Links im Bereich des Mittelfeldes eine etwa gänsegroße Aufhellung mit basaler Spiegelbildung und rechts im Mittelfeld zwei

*) Über chemische, mikrobiologische und pharmakokinetische Eigenschaften des Antimykotiums BAY b 5097 wird später an anderer Stelle ausführlich berichtet.

etwa hühnereigroße Einschmelzungen. Diagnose: Lungenabszesse beiderseits. Die Abszesse bilden sich trotz intensiver Antibiotika-Therapie entsprechend dem Antibiogramm (Streptomycin, Oleandomycin, Bykomycin) erst nach etwa einem halben Jahr langsam zurück. Auch hier können Tuberkelbakterien im Sputum nicht nachgewiesen werden. Bei der Entlassung im Dezember 1962 besteht im linken Mittelfeld noch eine 3×3 cm große Verschattung, auch auf der rechten Seite läßt sich tomographisch noch eine etwa bohnen große Aufhellung im Spitzenbereich feststellen. Das Ergebnis des letzten Resistenztestes im Entlassungsbericht ergibt: *Staphylococcus aureus* und *Proteus* mit Empfindlichkeit gegenüber Chloramphenicol und Neomycin. Eine Erwähnung über den Nachweis von Pilzen im Sputum erfolgt nicht.

Am 15. 3. und zuletzt am 20. 8. 1963 wird Frau K. zu ambulanten Kontrollen nach Marienheide einbestellt. Es zeigt sich eine weitere Dichtezunahme bei gleichzeitiger Größenabnahme des Rundherdes im linken Oberfeld sowie eine weitere Induration der kleinknotigen Spitzenherde rechts.

Am 17. 3. 1965 tritt Blut im Sputum auf. Deshalb begibt sich Frau K. am 22. 3. 1965 in ambulante lungenfachärztliche Untersuchung (Dr. med. R. Eicke, Wuppertal). Dieser konstatiert auskultatorisch über der Pulmo reines Vesiculäratmen. Die Durchleuchtung und Röntgenaufnahme ergibt eine weitere Verkleinerung und Dichtezunahme des Rundherdes im linken Oberfeld. Es besteht kein Anhalt für eine Kaverne in der rechten Lungenspitze. Im übrigen entspricht der Befund dem von Marienheide. Im Sputum lassen sich auch jetzt keine Tuberkelbakterien mikroskopisch und kulturell nachweisen. Es besteht eine uncharakteristische Mischflora mit einer Sensibilität für fast alle gebräuchlichen Antibiotika. Bei einer erneuten fachärztlichen Kontrolle am 17. 5. 1965 ist der Befund der gleiche. Auch am 7. 2. 1966 sind außer einer sehr feinen sichelförmigen Aufhellung innerhalb des linksseitigen Oberfelderdes (obeneral) keine wesentlichen Änderungen zu sehen. Das Allgemeinbefinden der Erkrankten ist gut, sie klagt nur über Husten mit reichlich Auswurf.



Abb. 1: Im 2. vorderen ICR links läßt sich ein ovaler Rundherd erkennen, der an seinem lateralen Pol eine Luftsichel besitzt. Es besteht eine breite weichstreifige Verbindung zum Hilus



Abb. 2: Die Schichtaufnahme zeigt einen kompakten Rundschaten, der zum größten Teil von einem Luftsaum umgeben ist. Der kapselartige Halbring ist medial nicht vollständig geschlossen. Von hier führt eine weiche Streifung zum oberen Hiluspol

Frau K. sucht nun erst wieder nach zwei Jahren, am 29. 4. 1968, wegen einer „Bronchitis“ den Lungenfacharzt auf. Die eingehende Befragung ergibt Beschwerden durch starken Husten mit reichlich weißem und zum Teil auch gelblichem, schaumigem Auswurf ohne wesentliche Abhängigkeit von exogenen Faktoren. Die Durchleuchtung und Röntgenaufnahme (Hartstrahl) ergibt: Skelett, oberes Mediastinum, Aorta und Herz altersentsprechend. An beiden — ausreichend gewölbten und atemverschieblichen — Zwerchfellen geringfügige Auszippelungen. Linker Rippen-Zwerchfell-Winkel öffnet sich nicht vollständig. Beiderseits im Hilus kleine härtere Einlagerungen, links z. T. kreidig. Ausgedehnte Schlierung des linken Unterfeldes. Im 2. vorderen ICR links ein z. T. fast kalkharter, nach oben außen gerichteter, länglicher Rundherd von $3,7 \times 2,2$ cm ϕ . An seinem oberen lateralen Pol eine Luftsichel von etwa 2×20 mm. Breite, weichstreifige Verbindung zum Hilus (Abb. 1). Rechts im Spitzen-Oberfeld knotig durchsetzte Streifung; im rechten Mittelfeld vermehrte Streifenzeichnung. Seitliche Aufnahme (links anliegend): Rundherd in teilweiser Überdeckung durch den Aortenbogen, mehr vorn gelegen. Luftsichel nicht deutlich.

Die Tomographie des linken Oberfeldes in den Ebenen 7—14 cm von dorsal, Abstand 1 cm ergibt: Darstellung des Rundherdes in den Ebenen 11—14 cm. Auf 13 cm ein kompakter Rundscharren mit einem Durchmesser von $3,3 \times 2,0$ cm. Er wird zum größten Teil von einem etwa 2—3 mm breiten Luftsäum umgeben, dem sich ein ebenfalls 3 mm starker Ringwall nach außen anschließt. Der kaspelartige Halbbring ist medial nicht vollständig geschlossen. Von hier führt weichstreifige, zu Konfluenz neigende Streifenzeichnung zum oberen Hiluspol. Keine eindeutige Bronchusdarstellung (Abb. 2).

Sputum: Menge 80 bis 120 ml/Tag, weiß, zum Teil fast kalkig, schaumig. Ziehl-Neelsen-Färbung und Kultur auf Tuberkelbakterien negativ.

Die Vorgeschichte, die hinweisende Beschwerdenschilderung und der typische Sputum- und Röntgenbefund führen zur klinisch-röntgenologischen Diagnose: sekundäres Aspergillom nach Lungenabszeß. Ältere nodöse Lungen-Tbc. der rechten Spitze, geringfügige Pleuraverschattung links basal. Chronische Bronchitis.

Im daraufhin eingesandten Sputum wird *Aspergillus nidulans* nachgewiesen (Hautklinik der Städt. Ferd.-Sauerbruch-Krankenanstalten, Wuppertal-Elberfeld) und die gestellte Diagnose damit gesichert. Pro ml Sputum können durchschnittlich 20 keimfähige Partikel gefunden werden.

Auf Grund der Vorgeschichte (Thrombose, Lungenembolie, beiderseitige Erkrankung der Pulmo), dem reduzierten Allgemeinzustand und der Adipositas der Patientin erscheint eine operative Behandlung des Aspergilloms zu risikoreich. Eine Langzeitbehandlung mit Amphotericin-B erscheint aus den gleichen Gründen nicht durchführbar. Auch sind die Venen durch die früher durchgemachten Krankheiten schlecht zu punktieren. Eine Amphotericin-B-Behandlung würde nur als präoperative Maßnahme gedient haben. Infolgedessen wird Frau K. zur oralen Therapie mit dem Bayer-Präparat BAY b 5097 am 27. 5. 1968 in der Hautklinik Wuppertal aufgenommen.

Allgemeinbefund: 59jährige, 100 kg schwere, 173 cm große Patientin in mäßigem Allgemeinzustand. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind blaß. Leichte Lippencyanose, keine Ödeme. Kein Icterus. Mundhöhle ohne pathologischen Befund. Thorax: symmetrisch, seiten gleich beatmet. Pulmo: Grenzen wenig atemverschieblich, Klopfeschall sonor. Verschärftes Expirium, vereinzelt trockene RG's. Cor: Grenzen im Bereich der Norm. Herztöne unauffällig. Aktion regelmäßige. Puls: 80/Min., RR: 130/80 mm Hg. Abdomen: Bauchdecken weich, kein Druckschmerz. Reizlose Narbe im rechten Oberbauch mit Narbenbruch. Hepar, soweit bei der Adipositas zu beurteilen, 2 QF unter dem Rippenbogen zu tasten. Milz nicht palpabel. Nierenlager frei. Extremitäten frei beweglich. Pathologische Reflexe lassen sich nicht auslösen. Zentralnervensystem unauffällig.

Laboratoriumsbefunde: Blutbild: Hgb: 74 %, F. I.: 1,01, Erythrozyten: 3,66 Millionen, Leukozyten: 4400, Differential-Blutbild: Segmentkernige: 44 %, Lymphozyten: 52 %, Eosinophile: 3 %, Monozyten: 1 %. Blutungszeit: 1'45", Blutgerinnungszeit: 1'20", Thrombozyten: 141 400. Urinstatus: Eiweiß: negativ, Zucker: negativ, Urobilinogen: normal, Sediment: Epithelien, vereinzelt 1 Leuko, harnsaure Salze. BSG: 15/30 mm n.W. Nüchternblutzucker: 90 mg⁰/₁₀₀. SGPT: 6 mE/ml, SGOT: 12 mE/ml. LDH: 129 mE/ml. Alkalische Phosphatase: 178 mE/ml. CPK: 0,2 mE/ml. Weltmann: 1.—7. R., Takara: 100 mg⁰/₁₀₀, Cadmium: negativ, Bilirubin: 0,4 mg⁰/₁₀₀. Bromthaleintest: 1,25 %. Elektrophorese: Gesamteiweiß: 6,44 g⁰/₁₀₀, Albumine: 3,28 g⁰/₁₀₀, Globuline:

alpha₁: 0,26 g⁰/₀, alpha₂: 0,58 g⁰/₀, beta: 0,97 g⁰/₀, gamma: 1,35 g⁰/₀. Phenolrotprobe: 29,4 %₀. Harnstoff-N: 14,5 mg⁰/₀. Kreatinin: 1,7 mg⁰/₀. Elektrolyte: Kalium: 4,1 mVal/l, Calcium: 4,4 mVal/l, Natrium: 145 mVal/l.

EKG: Regelmäßiger Sinusrhythmus, Frequenz 70/Min. Linkstyp. Minimale generalisierte Erregungsrückbildungsstörung.

Bronchoskopie und Bronchographie (Privatdozent Dr. med. MAASSEN, Ruhrlandklinik, Essen-Heidhausen): Bei der Bronchoskopie finden sich im einsehbaren Bereich keine Besonderheiten, insbesondere keine spezielle Sekretion. Eine gezielte Katheterbiopsie über SIII links zeigt histologisch (Untersuchung: Prof. Dr. MÜLLER, Pathologisches Institut der Universität Bochum, Klinikum Essen): neben leukozytenhaltigem Schleim mehrere Konvolute von Pilzfäden mit umgebender entzündlicher Reaktion. Hinweise für Geschwulstwachstum ergeben sich nicht. Die mykologische Untersuchung des abgesaugten Sekretes (Dr. med. H. PLEMPPEL, Forschungslaboratorien der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld) ergibt: *Aspergillus nidulans*, MHK in vitro gegenüber Amphotericin-B 1 γ /ml Substrat, gegenüber BAY b 5097 1—2 γ /ml.

Bei der Bronchographie projiziert sich der Verschattungsbezirk links in den Bereich des anterioren Oberlappensegmentes links, wobei sich zwischen Kapsel und Inhalt eine Kontraststraße darstellt. Dieser Befund ist für ein Aspergillom typisch.

Neurologische Untersuchung (Komm. Chefarzt Dr. GRÜNEWALD, Neurologische Klinik der Städt. Krankenanstalten, Wuppertal-Barmen): Leichte Reflexdifferenz zugunsten von rechts beim Vergleich der Bicepsreflexe, offenbar in Zusammenhang mit Wurzelbeteiligung bei degenerierten Bandscheibenprozessen der HWS (1962 Cervicalsyndrom mit Schmerzen, Bewegungsstörungen und Sensibilitätsstörungen im Bereich des rechten Armes). Leichte Hypaesthesia an der Außenseite des linken Fußes und leichte Bewegungseinschränkung der Zehen links. Vibrationsempfinden am Fuß herabgesetzt (Restzustand nach Thrombophlebitis im linken Bein mit Nervenbeteiligung, besonders wohl N. ischiadicus).

Augenärztliche Untersuchung (Dr. POHLAND, Augenklinik der Städt. Krankenanstalten, Wuppertal-Barmen): Visus rechts 6/35, links 6/15. Patientin sieht rechts Schatten. Beiderseits flottierende Glaskörpertrübungen. Fundus-Sklerose der Netz- und Aderhautgefäße. Kein Anhalt für Mykose am Auge.

Therapie

Nach Abschluß der Untersuchungen, die keine besonderen pathologischen Befunde zeigen, wird am 27. 7. 1968 mit der Behandlung des Aspergilloms begonnen. Aufgrund der tierexperimentellen Daten, der Blutspiegelbestimmungen in Relation zur Dosis und der in vitro-Empfindlichkeit des gezüchteten *Aspergillus nidulans* kommt BAY b 5097 in der Dosierung von 6 g/die, d. h. 60 mg/kg/die zur Anwendung, und zwar in Form magenlöslicher Kapseln. Die Einnahmezeiten und die Einzeldosen variieren. Die Gesamtdosis bleibt jedoch 6 g/die.

Von den Forschungslaboratorien der Farbenwerke Bayer werden von jetzt an folgende Untersuchungen durchgeführt: Zunächst täglich 1—2 mal (später 1 mal wöchentlich) Bestimmung des Serum-, Harn- und Sputumspiegels des Präparates und dessen Metaboliten und mykotische Untersuchungen des Sputums. Gelegentliche Untersuchung des Schweißes, des Speichels, des Talges und von Hautschuppen, Haaren, Fett und Nägeln auf Gehalt an Präparat schließen sich an.

Unsererseits werden in der ersten Zeit zweimal wöchentlich, später einmal wöchentlich folgende Laboratoriumsuntersuchungen durchgeführt: Blutbild, Blutsenkung, Haematokrit, Serumlabilitätsproben, Serumtransaminasen, CPK, Serumelektrophorese, Rest-N, Harnstoff, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Serumelektrolyte, Serum- und Harndiastasen und Harnbefund. Hinzu kommen tägliche Messungen der Harnausscheidung und des Sputums. Die röntgenologischen Kontrollen der Pulmo übernimmt Herr Dr. R. EICKE.

Verlauf: Das Medikament wird gut vertragen. Es treten keine Magen-Darmunverträglichkeiten oder sonstige allgemeine Nebenwirkungen auf. Die Laboratoriumswerte zeigen keine Abweichung von den Ausgangswerten.

Zur Untersuchung pharmakokinetischer Probleme wurde die Fraktionierung der Tagesdosis unterschiedlich gehandhabt. Die durchschnittlichen Präparat- und Metabolitenspiegel in Serum, Urin, Sputum und Schweiß sowie im Fettgewebe lassen sich der **Tabelle I** entnehmen. Die Spiegel liegen im therapeutisch wirksamen Bereich.

Tabelle I: Durchschnittsspiegel des Präparates und seiner Metaboliten

Tagesdosis in mg/kg	Präparat- und Metaboliten-Spiegel in γ /ml										
	im Serum			im Urin (nur Meta- bolit.)	im Sputum			im Schweiß	im Fett- gewebe	Nagel- sub- stanz	Haare
	Prä- parat	Meta- boliten	Ges.- spiegel		Präpa- rat	Meta- boliten	Ges.- spiegel				
6 × 10	1,8	2,6	4,4	6—16	2,8	0,8	3,6	+++	15—18 (Präparat u. Meta- boliten)	—	∅
3 × 20	1,2	1,4	2,6	6—10	2	1—2	3—4	+++	—	—	∅
3 × 15	0,9	1,0	1,9	5—10	1,4	Spur	1,8—2	+++	—	++	∅

Am 18. 9. 1968 wird erneut eine Bronchoskopie durchgeführt. Aus dem Herdgebiet wird gezielt Schleim bzw. Eiter zur mykologischen Untersuchung abgesaugt. Das Ergebnis der mykologischen Untersuchung lautet: vereinzelt im Schleim keimfähige Partikel von *Aspergillus nidulans*, überwiegend nicht mehr keimfähige Mycelpartikel.

Danach läßt sich aus dem Sputum *Aspergillus nidulans* noch bis zum 30. 9. 1968 in ständig abnehmender Keimzahl züchten. Vom 4. 10. 1968 bis heute ist das Sputum bezogen auf *Aspergillus*, steril. Einmalig ist *Bact. proteus* nachgewiesen worden, der nach vier Tagen hochdosierter zusätzlicher Ampicillin-Therapie verschwindet.

Röntgenkontrollen des Aspergilloms einschließlich Tomografie vom 6. 8.; 6. 9. und 30. 10. 1968 zeigen minimale Abweichungen der Maße für Herddurchmesser, Kapselwanddicke und Luftsichel. Diese sind nicht konstant und beruhen vermutlich auf kleinen Projektionsänderungen. Deutlich ist dagegen seit Einleitung der fungistatischen Behandlung die zunehmend schärfere Zeichnung im Bereich der Abflußbahn zum Hilus. Konfluenz läßt sich nicht mehr erkennen. Die Konturen des Abteilungsbronchus werden besser erkennbar. Die Aspergillomkugel erscheint in sich etwas lockerer strukturiert und nicht mehr ganz homogen. Man hat den Eindruck von Zerfallerscheinungen. Der Rand ist zum Teil gezähnel. Im ganzen gesehen sind aber die röntgenologisch faßbaren Veränderungen bis dahin nicht überzeugend (**Abb. 3**).

Am 23. 10. 1968 wird Frau K. in ambulante Weiterbehandlung entlassen. Sie kommt einmal wöchentlich zur Kontrolle des Allgemeinzustandes wie der Laboratoriumsbefunde. Am 13. 12. 1968 wird nochmals eine Bronchoskopie in der Ruhrlandklinik Essen durchgeführt. Im linken Bronchus findet sich Schleim, der abgesaugt wird. Aus dem anterioren Oberlappenostium links tritt eine sehr schmale Schleimstraße, die sich an der Vorderwand des Oberlappenbronchus zum Hauptbronchus hinzieht. Diese wird ebenfalls abgesaugt. Mit Hilfe eines Katheters und unter optischer Kontrolle gelingt es, das Aspergillom gezielt abzusaugen. Die kulturelle mykologische Untersuchung des gesamten Materials einschließlich des Aspergillominhaltes ergibt kein Wachstum von *Aspergillus nidulans*.

Eine Röntgenaufnahme der Lunge vom 16. 1. 1969 ergibt gegenüber dem 30. 10. 1968 keine sichere Änderung. Die Durchmesser des Herdes mit 2,2 und 3,2 cm entsprechen den alten Größenausmaßen. Sehr deutlich zu erkennen ist der Oberlappenbronchus und der von ihm abführende III. Segmentbronchus, der direkt zu dem Herd hinführt (**Abb. 4**). Die Schichtaufnahmen vom selben Tag zeigen daher deutlich eine erhebliche Veränderung: innerhalb der unverändert großen Aspergillomkapsel stellt sich der zentrale homogene Knoten auf 11—13 cm deutlich mit schar-



Abb. 3: Die Aspergillomkugel erscheint in sich etwas lockerer strukturiert. Der Rand ist zum Teil gezähnt



Abb. 4: Die Übersichtsaufnahme zeigt gegenüber dem Ausgangsbefund keine deutliche Änderung

Abb. 5: Die Schichtaufnahme zeigt eine unverändert große Kapsel. Eine Eindelung der Kapsel läßt Schrumpfungstendenzen vermuten. Die Aspergillomkugel ist deutlich kleiner



fen Begrenzungen dar. Während er auf der hinteren Schicht (11 cm Schnittebene) noch fast den ganzen Kapselraum ausfüllt und nur medial und in der lateralen oberen Spitze einen Luftsaum freiläßt, nimmt er nach vorne (bis zur Schnittebene 13 cm) mehr kugelige Gestalt an. Er hat hier die Ausmaße von $1,6 \times 2,2$ cm, läßt überall einem ziemlich breiten Lufräum Platz und ist nur mit dem kaudalen Rand der Kapsel in einer Breite von 1,3 cm fest verwachsen (Abb. 5). Eine flache Eindellung am oberen Kapselrand läßt Schrumpfungstendenz erkennen.

Zusammengefaßt läßt sich sagen:

Etwa zwei Monate nach Beginn der Therapie mit BAY b 5097 enthält das Sputum keinen keimfähigen *Aspergillus nidulans* mehr. Nach $4\frac{1}{2}$ monatiger Therapie läßt sich sogar aus dem Aspergillominhalt (Bronchoskopie vom 13. 12. 1968) kein *Aspergillus nidulans* züchten. Röntgenologisch sind nach 6monatiger Therapie Schrumpfungstendenzen der Kapsel und Verkleinerung des schattendichten Herdes innerhalb der Kapsel zu sehen.

Trotz dieses unerwartet günstigen Behandlungsergebnisses wird die Verabreichung von BAY b 5097 fortgesetzt, analog der Chemotherapie der Tuberkulose.

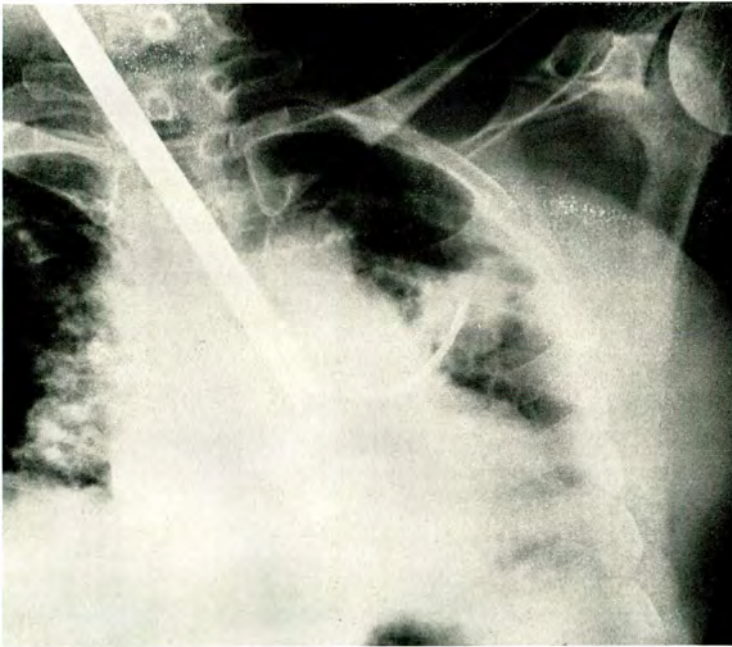


Abb. 6: Der über das Bronchoskop eingeführte Katheter liegt im Aspergillom. Damit wird eine gezielte Absaugung möglich

Nachtrag: Am 7. 5. 1969 wurde von Herrn Privatdozent Dr. MAASSEN, Ruhrlandklinik, Essen-Heidhausen, nochmals eine Bronchoskopie durchgeführt und dabei vermittels eines Katheters gezielt Material abgesaugt (siehe Abb. 6). Das Material wurde sofort auf Nährböden verteilt. Innerhalb einer Beobachtungszeit von 14 Tagen blieben die Platten steril auf *Aspergillus nidulans*.

Damit ist die Chemotherapie erfolgreich abgeschlossen.

Nach diesem günstigen Behandlungsergebnis wird BAY b 5097 auch bei einer Patientin mit Asthma bronchiale eingesetzt. Im Sputum dieser Kranken findet sich fortlaufend *Candida krusei*. Pro ml Sputum werden > 400 Keime gefunden. Obwohl diesem

Keim keine pathologischen Fähigkeiten zugesprochen werden, besteht die Möglichkeit, daß das Asthma bronchiale durch den Keim unterhalten wird. Aus diesem Grunde wird die Patientin aufgenommen und mit BAY b 5097 behandelt.

Fallbericht 2

O., W. 62jährige Frau. Familienanamnese: In der Familie gehäuftes Vorkommen von Asthma bronchiale. Eigene Anamnese: Appendektomie. 1957 Lungenentzündung. 1967 Herpes zoster.

Spezielle Anamnese: Seit 1955 leidet Frau O. an Asthma bronchiale. Die Anfälle häufen sich in der letzten Zeit mit Vermehrung des Sputums. Am 4. 11. 1968 wird *Candida krusei* aus dem Sputum in einer überdurchschnittlichen Keimzahl gezüchtet. Die MHK beträgt 4 y/ml Substrat; mit 1 y/ml Substrat zeigt der Keim eine ~ 50%ige Wachstumshemmung.

Aufnahmebefund vom 13. 1. 1969: Die Patientin ist 162 cm groß und 50 kg schwer. Ihr Allgemeinzustand ist reduziert. Es besteht eine Herzinsuffizienz mit Unterschenkelödemen, Cyanose, erheblicher Dys- und Tachypnoe, verlängertes Exspirium mit Giemen über allen Lungenpartien. Erheblicher weißlich-gelblicher Auswurf. RR.: 150/90 mm Hg.

EKG: Schwere Herzrhythmusstörung. Vorhofkammerdissoziation, Phasen starker Beschleunigung der Herzfrequenz. Wahrscheinlich ventrikuläre Tachycardie.

Röntgenaufnahme des Thorax: Befund wie bei Lungenemphysem. Kleinste indurierte Herde in beiden Lungen und ein im ganzen etwas großes, mäßig tonisiertes Herz mit gestrecktem linken Herzrand und leicht betontem Pulmonalbogen.

Laboratoriumsbefunde: Blutbild: Hbg: 82 %/o, F. I.: 0,96, Erythrozyten: 4,30 Millionen, Leukozyten: 7300, Differential-Blutbild: Segmentkernige: 46 %/o, Lymphozyten: 41 %/o, Eosinophile: 10 %/o, Monozyten: 3 %/o. Blutzucker: 90 mg%⁰. Serumtransaminasen: SGOT: 5,5 ImE/ml, SGPT: 1,6 ImE/ml. Bilirubin im Serum 0,42 mg%⁰. Alkalische Phosphatase: 38,0 ImE/ml. Elektrophorese: Gesamteiweiß: 5,78 g%⁰, Albumine: 3,23 g%⁰, Globuline: alpha₁: 0,35 g%⁰, alpha₂: 0,57 g%⁰, beta: 0,75 g%⁰, gamma: 0,88 g%⁰. Immunelektrophorese: Geringe Vermehrung von Gamma-G und Gamma-M, Gamma-A-Komponente leicht vermindert. Kein Hinweis für Antikörpermangel-syndrom. Rest-N: 15,0 mg%⁰. Harnstoff: 32,1 mg%⁰. Elektrolyte: Kalium: 4,2 mVal/l, Natrium: 145 mVal/l, Calcium: 4,5 mVal/l. Urinbefund: Eiweiß: negativ, Zucker: negativ, Urobilinogen: normal, im Sediment Plattenepithelien, vereinzelt Leukozyten, ganz vereinzelt 1 Erythrozyt, ganz vereinzelt Bakterien.

Therapie: Am 14. 1. 1969 wird die Dosis von 3×30 mg/kg/die BAY b 5097 verabreicht. Die durchschnittlichen Präpara- und Metabolitenspiegel im Serum und Urin sind auf **Tabelle II** angegeben.

Tabelle II: Durchschnittsspiegel des Präparates und seiner Metaboliten

Dosierung in mg/kg	Serumspiegel in γ /ml						Urinspiegel (nur Metaboliten) in γ /ml 0—6 Std. nach Gabe
	wirksames Präparat		Metaboliten		Gesamtspiegel		
	2 Std. nach Gabe	6 Std. nach Gabe	2 Std. nach Gabe	6 Std. nach Gabe	2 Std. nach Gabe	6 Std. nach Gabe	
30 einmalig	1,8	2,8	Spur	3,8	~ 2	6,6	9,5
3×20 täglich	Durchschnitts- spiegel 3		Durchschnitts- spiegel 4,1		Durchschnitts- spiegel ~ 7		24-Std.-Sammel- urin 21—27

Verlauf: In den ersten Tagen der Behandlung klagt die Patientin über leichte Übelkeit, verbunden mit Appetitlosigkeit und Erbrechen. Diese Beschwerden klingen jedoch trotz weiterer Medikation von BAY b 5097 wieder ab. Die Kontrollen der Laboratoriumswerte zeigen keine Abweichung von den Ausgangswerten.

Die Therapie wird nach ausreichender Minderung der Keimzahl der *Candida krusei* im Sputum abgesetzt und erneut bei Wiederanstieg der Keimzahl begonnen. Das Verhältnis von Therapiedauer und Keimzahl gibt die Abb. 7 wieder.

Zusammengefaßt läßt sich sagen:

Der Allgemeinzustand der Patientin hat sich gebessert. Asthma-Anfälle treten etwas seltener als früher auf. Dennoch ist darin nicht der Effekt von BAY b 5097 zu erkennen. Die allgemeine Therapie hat zur Änderung der Befunde geführt. Wesentlich ist jedoch die Darstellung über die Abhängigkeit der Keimzahl im Sputum von der Dauer der Therapie mit BAY b 5097. Ferner ist die Erkenntnis von Bedeutung, daß das Asthma bronchiale der Patientin bisher nicht durch zusätzlichen Befall der Lunge mit *Candida krusei* unterhalten wird.

Aus der Gruppe der Erkrankungen durch Hefen konnte bis heute noch ein Kranker mit einer *Sycosis barbae blastomycetica* behandelt werden.

Fallbericht 3

R., J. 37jähriger Mann. Die Familienanamnese ist ohne Besonderheiten und in der Eigenanamnese wird angegeben, daß als Kleinkind eine Hilusdrüsen-Tbc durchgemacht wurde. Seit 1967 besteht eine Cholecystopathie.

Spezielle Anamnese: Ende des Jahres 1968 erkrankt Herr R. an einer Angina lacunaris. Diese wird mit einem namentlich unbekanntem Penicillinpräparat behandelt. Im Anschluß daran entwickeln sich mit einer Rötung der perioralen Region Bläschen und Pusteln auf Oberlippe und Kinnpartie. Das Allgemeinbefinden ist zunächst nicht gestört. Trotz lokaler antibiotischer Behandlung entstehen follikuläre Knoten, die konfluieren und später abszedieren. Interne antibiotische Behandlung mit einem Penicillin bringt nur vorübergehend Besserung der lokalen Erscheinungen. Das Allgemeinbefinden wird zunehmend beeinträchtigt. Allerdings tritt kein Fieber auf. In diesem Zustand kommt der Kranke in die Sprechstunde.

Es wird folgender *Hautbefund* erhoben: Die gesamte periorale Region ist geschwollen und gerötet. Auf der Oberlippe wie auf der Kinnpartie finden sich multiple, zum Teil konfluierende Abszesse. Die Mundschleimhaut, die Zunge und der einsehbare Nasenrachenraum sind ohne pathologischen Befund. Es besteht Spannungsgefühl und Schmerzhaftigkeit im Bereich von Oberlippe, Wangen und Kinnpartie.

Der *Allgemeinbefund* ergibt: Der Patient ist in gutem Körper- und Allgemeinzustand. Bei einer Größe von 182 cm wiegt er 82 kg. Die klinische Untersuchung ergibt keine Besonderheiten. Der Blutdruck beträgt nach RR 130/90. Die bakteriologische und mykologische Untersuchung zeigt: Im Abszeßreiter mäßig viel Staph. haem., die gegen Carbenicillin, Cephalosporin und Gentamycin empfindlich sind. Aus den Haaren wächst *Candida albicans*. Ihre MHK gegenüber BAY b 5097 beträgt 1 y/ml. Aus dem Stuhl des Patienten läßt sich ebenfalls *Candida albicans* züchten.

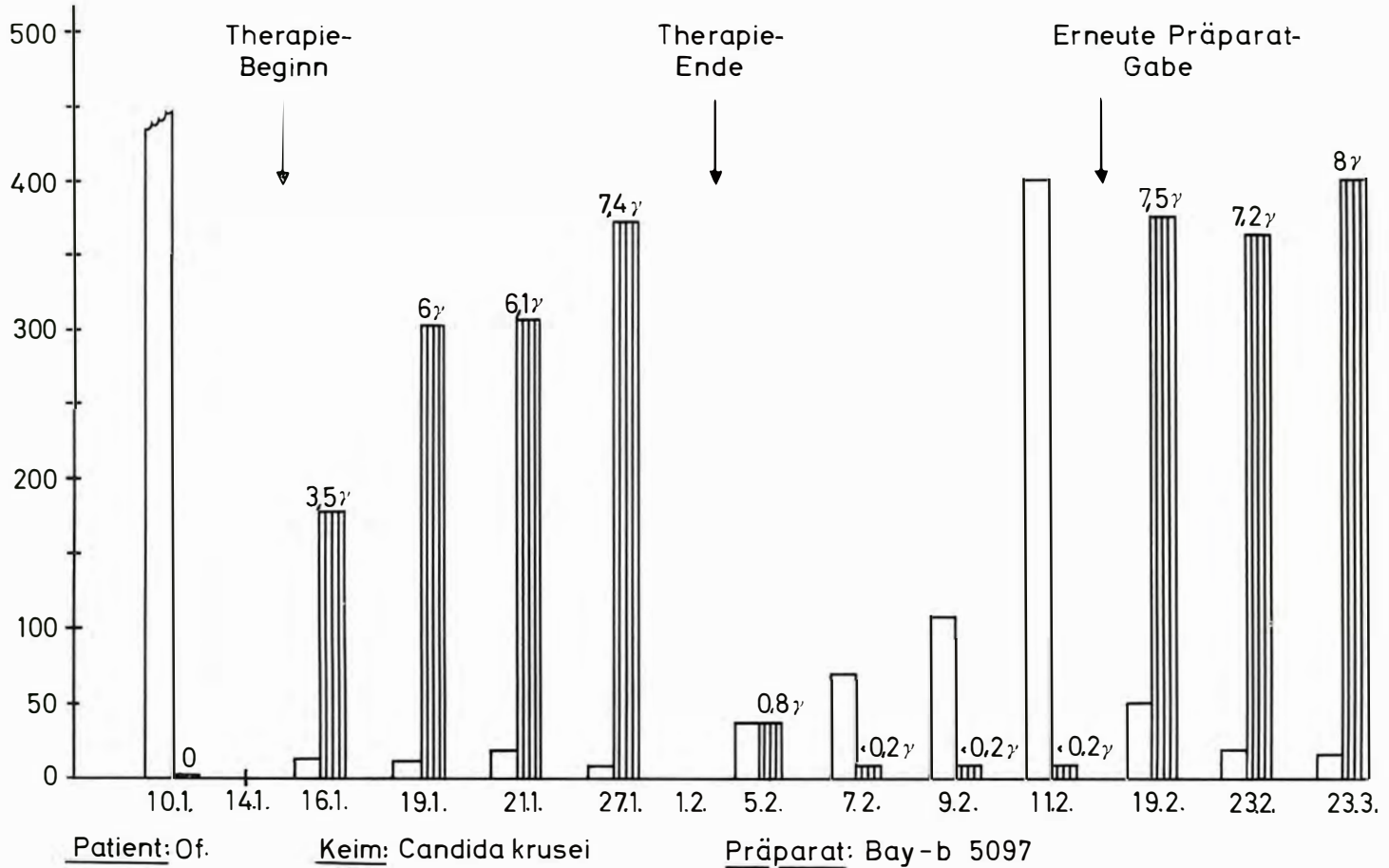
Zur Behandlung mit BAY b 5097 wird der Kranke in stationäre Behandlung genommen.

Laboratoriumsbefunde nach stationärer Aufnahme: Blutbild: Hbg: 94 ‰, F. I.: 0,97, Erythrozyten: 4,82 Millionen, Leukozyten: 7000, Differential-Blutbild: Stabkernige: 1 ‰, Segmentkernige: 54 ‰, Lymphozyten: 40 ‰, Eosinophile: 2 ‰, Monozyten: 3 ‰. BSG: 6/39 mm n. W.; Blutzucker: 65 mg ‰. Serumtransaminasen: SGOT: 3,2 ImE/ml, SGPT: 6,3 ImE/ml. Alkalische Phosphatase: 21,2 ImE/ml. Bilirubin i. Serum: 0,45 mg ‰. Elektrophorese: Gesamteiweiß: 5,78 g ‰, Albumine: 2,48 g ‰, Globuline: alpha₁: 0,35 g ‰, alpha₂: 0,69 g ‰, beta: 0,75 g ‰, gamma: 1,51 g ‰. Lipidstatus: Gesamtlipide: 1030, Phospholipide: 290, Cholesterin: gesamt: 254, verestert: 165, frei: 89, Triglyceride: 375. Immunelektrophorese: unauffällig. Rest-N: 17,5 mg ‰. Harnstoff: 37,5 mg ‰. Urinbefund: Eiweiß: negativ, Zucker: negativ, Urobilinogen: normal, Sediment: einzelne Leukozyten, harnsaure Salze, Urate.

Therapie: Am 27. 1. 1969 wird BAY b 5097 in einer Dosierung von 3 × 20 mg/kg/die zunächst in Form magenlöslicher Kapseln mit 0,5 g Inhalt und ab 31. 1. 1969 in formalingehärteten, nicht versiegelten, partiell magensaftstabilen Kapseln mit 0,250 g Inhalt verabreicht. Der durchschnittliche Präparatspiegel im Serum und im Urin liegt bei App-

Abb. 7 Verhältnis der Candida-Keimzahlen im Sputum zum Präparat-Serumspiegel

Keimzahl pro
0,2ml Sputum



likation der magenlöslichen Kapseln bei 4,4 γ /ml Substanz im Serum und bei 37,8 γ /ml im Urin (24-Stunden-Sammelurin). Bei Verabreichung „dünndarmlöslicher“ Kapseln finden sich im Serum 7,6 γ /ml und im 24-Stunden-Sammelurin 84,1 γ /ml Substanz und Metabolit.

Verlauf: In den ersten beiden Tagen wird häufiges Wasserlassen angegeben. Am 3. Behandlungstag besteht Sodbrennen und Übelkeit. Daraufhin werden „dünndarmlösliche“ Kapseln verwendet. Ohne zusätzliche Magentherapie lassen die Beschwerden nach. Am 6. Behandlungstag sind die Abszesse in Rückbildung begriffen. Ihre Sekretion und Infiltration hat deutlich nachgelassen. Am 12. Behandlungstag besteht nur noch eine periorale Rötung und Schuppung und die entzündlichen folliculären Entzündungen sind gänzlich geschwunden. Jetzt wird zusätzlich mit einem antibiotika- und corticosteroidhaltigem Creme behandelt. Der Patient wird entlassen und noch bis zum 11. 2. 1969 mit BAY b 5097 behandelt. Im Schuppenmaterial der erkrankten Haut und im Stuhl ist *Candida albicans* nicht mehr nachweisbar.

Am 10. 2. 1969 sind die Transaminasen erhöht (SGPT: 56,9 ImE/ml, SGOT: 91,6 ImE/ml). Ein Anhalt für das Zustandekommen dieser Befunde ergibt die eingehende Untersuchung nicht. Am 19. 2. 1969 sind die Transaminasen wieder im Normbereich. Die übrigen Laboratoriumsbefunde haben keine Abweichung von der Norm während der Behandlungszeit erfahren.

Zusammengefaßt läßt sich sagen:

Eine Sycosis barbae blastomycetica heilt unter 14-tägiger Behandlung mit BAY b 5097 ab, und im Stuhl des Kranken nachweisbare *Candida albicans* verschwindet.

Zusammenfassung

Aus einer Reihe erster klinischer Therapieversuche wird über die Behandlung eines sekundären Aspergilloms, einer Candidainfektion der Bronchien und einer Sycosis barbae candidamycetica mit einem neuen Antimykoticum (BAY b 5097) berichtet. Hierbei hat sich die Substanz als sehr wirksam erwiesen. Die Verträglichkeit, beurteilt an Leber- und Nierenfunktion wie Blutbild war auch nach langfristiger Anwendung zufriedenstellend. Die Substanz verhält sich in dieser Hinsicht wie ein Placebo. Intestinale Störungen können auftreten. Diese scheinen durch Verabreichung von BAY b 5097 in dünndarmlöslichen Kapseln geringer zu sein. Zum Therapieerfolg sind relativ hohe Dosen erforderlich. Diese werden in den besprochenen Fällen aus der Relation, der MHK der Pilze in vitro zum Serumspiegel errechnet. Der fungistatische Wirkungstyp von BAY b 5097 kann bei zu kurzer Therapiedauer zu Recidiven führen. In einer später folgenden Mitteilung wird über weitere therapeutische Erfahrungen berichtet.

Summary

A report is given on treatment of a secondary aspergilloma, bronchial infection with *Candida* and sycosis barbae candidamycetica with a new antimycotic drug, BAY b 5097. These cases were observed during a series of first clinical therapeutic trials of the drug, which was found to be very effective. Tolerance, assessed by tests of the hepatic and renal functions and examination of the blood picture, was satisfactory also after protracted administration. In this respect the substance behaves as a placebo. Intestinal disorders may develop. These appear to be less marked if BAY b 5097 is administered in capsules that dissolve in the small intestine. For good therapeutic results relatively large doses are necessary. In the cases described in this article dosage was calculated from the relation between the MIC in vitro and the serum level. The fungistatic type of action of BAY b 5097 may lead to a relapse if treatment is of insufficient duration. Further therapeutic experience will be dealt with in a future article.

Literatur steht auf Wunsch zur Verfügung.

Ansch. d. Verff.: Prof. H. OBERSTE-LEHN und Dr. I. BAGGESEN, Hautklinik, Wuppertal-Elberfeld; Dr. M. PLEMPER, Forschungslaboratorien der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld.