

Invasive Infektionen mit *Aspergillus* spp. und Pilzen der Ordnung Mucorales: Herausforderungen und Therapieoptionen

Autoren:

PD DR. med. Jörg Janne Vehreschild
Klinik I für Innere Medizin
Studienzentrum Infektiologie
Uniklinik Köln

Dr. Kora Huber
Mikrobiologin
Consultant Infektiologie

Hintergrund

Invasive Pilzinfektionen (Mykosen), verursacht durch Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus* spp. (Aspergillosen) oder aus der Ordnung der Mucorales (Mukormykosen), stellen lebensbedrohliche Komplikationen in einer stetig wachsenden immunsupprimierten Patientengruppe dar und sind eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität. Betroffen sind vor allem Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen (Mellinghoff et al. 2018), es werden aber auch Infektionen bei Patienten nach Organtransplantation (Lanternier et al. 2012b),

kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation (Ostrosky-Zeichner und Al Obaidi 2017) sowie selten nach Influenza-Infektion (Crum-Cianflone 2016, Vehreschild et al. 2012) beobachtet (Abb. 1). Einen zusätzlichen Sonderfall stellt die Mykose der Nasennebenhöhlen bei Patienten mit Diabetes mellitus dar, ein seltenes, aber sehr schwerwiegendes Krankheitsbild. Bei diesem Krankheitsbild sind Mukormykosen allerdings häufiger als Aspergillosen (Petrikos et al. 2012).

Hauptrisikofaktoren (Inzidenzen von 5 % und mehr):

- Neutropenie (< 500 Neutrophile/mm³ über > 7 Tage)
- Allogene Blutstammzelltransplantation
- Lungentransplantation

Weitere Risikofaktoren (Inzidenzen von 1–5 %):

- Autologe Stammzelltransplantation
- Herz-, Leber-, Dünndarm-, Pankreastransplantation
- Tumortherapien mit stark T-Zell-immunsupprimierenden Medikamenten (insbesondere Alemtuzumab)
- Prolongierte künstliche Beatmung, insbesondere bei ARDS und hohem Beatmungsdruck

Sporadische Risikofaktoren (< 1 %):

- Kortikosteroide (> 0,3 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent für > 3 Wochen)
- Nierentransplantation
- Influenza- und RSV-Infektionen
- Lungengerüsterkrankungen (COPD, zystische Fibrose)
- Diabetes mellitus

Abbildung 1: Risikofaktoren, die invasive Mykosen wie Aspergillosen oder Mukormykosen begünstigen (De Pauw et al. 2008, Mellinghoff et al. 2018, Ostrosky-Zeichner und Al-Obaidi 2017).

Aufgrund der schwierigen Diagnostik wird von einer Dunkelziffer von Infektionen und Koinfektionen durch Mucorales ausgegangen (Lewis et al. 2013). Dies ist von klinischer Relevanz, da einige gängige Antimykotika gegen Mukormykosen nicht oder nicht ausreichend wirksam sind und allgemein mehr und sensitivere mikrobiologische Verfahren zum Nachweis von *Aspergillus* spp. zur Verfügung stehen. Neben den Veränderungen des Erregerspektrums gab es in den letzten Jahren regionale Berichte über Resistenzen bei *Aspergillus* spp. gegenüber Antimykotika der Gruppe der Triazole (Arendrup 2014).

Die Letalität invasiver Mykosen ist insgesamt hoch, kann aber – abhängig von Grunderkrankung, Lokalisation der Infektion und anderen Faktoren – sehr unterschiedlich sein. Mit aktuellen Therapien liegt die Letalitätsrate 6 Wochen nach Therapiebeginn bei ca. 20% (Maertens et al. 2016). Invasive Mykosen wie Aspergillose und Mukormykose werden häufig nicht diagnostiziert bzw. werden übersehen:

- ➔ Autopsie-Daten von 1017 Patienten mit hämatologischen Malignomen aus den Jahren 1989–2003 zeigten bei 31% der Patienten invasive Mykosen, von denen 75% ante mortem nicht diagnostiziert worden waren (Chamilos et al. 2006).
- ➔ Der mediane Anteil der ante mortem diagnostizierten invasiven Pilzinfektionen in sechs Autopsie-Studien (1976–2008) ergab 46 ante mortem diagnostizierte invasive Pilzinfektionen pro 100 Autopsien mit Pilznachweis (Bereich 16–60) (Dignani 2014).

Die rechtzeitige Erkennung von Risikofaktoren (Abb. 1) und die Entwicklung einer risikoadaptierten diagnostischen und therapeutischen Strategie sind somit entscheidend für die adäquate Therapieentscheidung und die weitere Prognose.

Allergisch bronchopulmonale Aspergillose:

Mit exogen-allergischer Alveolitis, Lungeninfiltraten und zentralen Bronchiektasen; vor allem bei bronchopulmonalen Vorerkrankungen (Asthma bronchiale, COPD, Mukoviszidose); mögliche Symptome: asthmatische Beschwerden, bräunliches Sputum mit Aspergillen, Gewichtsverlust

Aspergillom:

Pilzbesiedlung in bereits bestehenden Höhlen der Lunge (Emphysem, Kaverne nach Tuberkulose) oder der Nasennebenhöhlen; mögliche Symptome sind Hämoptysen sowie rezidivierende Pneumonien durch Superinfektionen.

Haut:

Dissemination meist nach unzureichend behandelter pulmonaler Aspergillose, schmerzhafte, zentral nekrotisierende, erhabene Hautläsionen mit rötlichem Randsaum, sehr schlechte Prognose. Immer Biopsie erforderlich, da andere Pilze hier oft eine Rolle spielen können.

Invasive pulmonale Aspergillose:

Insbesondere bei schwerer Immunsuppression bzw. Immundefizienz, einhergehend mit Dyspnoe, Hämoptysen, pleuritischen Schmerzen und Sepsis

Sinusitis:

Meistens Mukor, seltener aber auch durch Aspergillen. Starke Schmerzen, tiefschwarze, nekrotische Plaques an hartem und weichem Gaumen und Nasenschleimhaut, rasche Ausdehnung der Nekrosen auch auf die äußere Nasenhaut

Extrapulmonale Aspergillose

ZNS, Sinusitis, Oromykose, Keratitis, Endokarditis; disseminierter Befall durch Organinvasion per continuitatem oder septische Streuung

Abbildung 2: Verschiedene Krankheitsbilder der Aspergillose.

Invasive Aspergillosen

Epidemiologie

Invasive Aspergillosen treten fast ausschließlich bei Patienten mit einem geschwächten oder unterdrückten Immunsystem auf, am häufigsten bei Empfängern von allogenen Stammzell- oder Organtransplantaten oder Patienten nach intensiver Chemotherapie aufgrund einer akuten Leukämie (Abb. 1). In der Vergangenheit wurden bei hämatologisch-onkologischen Hochrisikopatienten in der neutropenischen Phase hohe Raten dieser lebensbedrohlichen Infektionen durch *Aspergillus* spp. beobachtet (Abb. 1). Heute bietet der Einsatz fadenpilzwirksamer Prophylaxen einen zuverlässigen Schutz für die Patienten mit dem höchsten Risiko, wie z.B. nach einer Induktionschemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie (Cornely et al.

2007b, Vehreschild et al. 2010). Dennoch gibt es Patientengruppen, die von der prophylaktischen Strategie nicht profitieren, da Medikamenteninteraktionen den Einsatz von Antimykotika erschweren (z.B. Kontraindikation für die Verwendung zusammen mit Vinca-Alkaloiden) oder keine Zulassung der Präparate in den entsprechenden Indikationen besteht. Zudem kommt es immer wieder zu Durchbruchinfektionen trotz der Prophylaxe (Biehl et al. 2016, Lerolle et al. 2014).

Auch aufgrund der schwierigen Diagnostik existieren keine zuverlässigen Zahlen zur Häufigkeit dieser Erkrankung.

Hochrisikogruppen mit Inzidenz von 5 % und mehr:

- Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, die eine lange anhaltende und tiefe Neutropenie mit neutrophilen Granulozyten $< 500 /\mu\text{l}$ über 7 Tage und länger entwickeln. Typisch hierfür sind Induktions- und Konsolidierungschemotherapien bei akuter myeloischer Leukämie (AML) und akuter lymphatischer Leukämie (ALL).
- Patienten mit allogener HSZT (hämatopoetische Stammzelltransplantation), in Abhängigkeit von Grunderkrankung, Dauer der Neutropenie und dem Stammzellentypus. Die späten Infektionen sind mit dem Auftreten der Graft-versus-Host-Reaktion (Graft versus Host Disease, GvHD), der zytotoxischen Reaktion von implantierten bzw. transfundierten Immunzellen gegen den Wirtsorganismus, assoziiert.
- Patienten mit Lungen- und Herz-Lungen-Transplantation haben ein hohes Risiko für eine IA der transplantierten Lunge, insbesondere bei Nachweis von vorbestehender Kolonisierung durch Aspergillen. Neben der klassischen pulmonalen IA ist hier besonders auf Mykosen im Bereich der trachealen Anastomose zu achten (Singh et al. 2013).

Weitere Risikogruppen (Inzidenz von ca. 1–5 %):

- Patienten der Intensivstation (ITS) stellen eine relevante IA-Risikopopulation dar mit Inzidenzen, die zwischen 6,1 und 57 pro 1000 ITS-Aufenthalten liegen. Betroffen sind insbesondere Patienten mit chronischen-obstruktiven Lungenerkrankungen unter hochdosierter Kortikosteroidtherapie sowie schwerer alkoholbedingter Leberzirrhose und schwerem ARDS mit hohen Beatmungsdrücken.
- Patienten mit Herz-, Leber-, Dünndarm-, Pankreastransplantation haben, wahrscheinlich aufgrund der intensiveren Immunsuppression und der zugrunde liegenden Erkrankungen, ein im Vergleich zu nierentransplantierten Patienten erhöhtes Risiko für eine IA (Singh et al. 2013).
- Tumorthérapien mit stark T-Zell-immunsupprimierenden Medikamenten (insbesondere Alemtuzumab) haben in Zulassungsstudien oft eine erhöhte Rate von IA gezeigt, insbesondere wenn zusätzlich konventionelle Chemotherapien durchgeführt wurden oder relevante Komorbiditäten bestanden.
- Patienten mit prolongierter künstlicher Beatmung, insbesondere mit COPD (He et al. 2014) oder bei ARDS und hohem Beatmungsdruck und/oder Vorliegen pulmonaler Vorerkrankungen (Lugosi et al. 2014)

Pathogenese, Krankheitsbilder und Risikofaktoren:

- Spezies der Gattung *Aspergillus* kommen überall in der Umwelt vor, z. B. in Boden, Luft, biologischen Abfällen, aber auch in Nahrungsmitteln.
- Die Verbreitung von *Aspergillus* erfolgt vorwiegend durch die extrem hohe Anzahl leicht durch die Luft zu verbreitender Sporen.
- Schätzungen gehen davon aus, dass ein normaler Mensch dutzende bis hunderte *Aspergillus*-Sporen pro Tag einatmet.
- Die meisten der über 350 Arten sind für den Menschen vollkommen harmlos, und nur vergleichsweise wenige Arten können bei gegebener Prädisposition zu einer Infektion führen (< 40 Spezies sind bekannt, die Krankheiten bei Menschen auslösen).
- Die häufigsten und bekanntesten Spezies sind *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* und *A. nidulans* (Dagenais und Keller 2009, Maschmeyer et al. 2007).

Bei Personen, die in ihrer Immunabwehr geschwächt sind, kann eine Infektion erfolgen. Häufig wird bei einer invasiven Aspergillose *Aspergillus fumigatus* nachgewiesen, deutlich seltener finden sich *A. flavus*, *A. terreus* oder *A. niger*. Die lokale Epidemiologie kann sich in Abhängigkeit von Region, baulichen Gegebenheiten, Sanitäreinrichtungen, Bauarbeiten, landwirtschaft-

lichen Fungizideinsatz und auch Jahreszeit erheblich hiervon unterscheiden, und es sind Ausbrüche von Nicht-*Fumigatus*-*Aspergillus*-spp. beschrieben (Vonberg und Gastmeier 2006).

Die Infektion erfolgt gewöhnlich durch das Inhalieren der Sporen die wegen ihrer geringen Größe von 2–3 µm bis zu den Bronchiolen vordringen. Dort werden sie beim Immunkompetenten rasch durch Typ-I-Alveolarmakrophagen und neutrophile Granulozyten eliminiert (Dagenais und Keller 2009).

Aspergillus-Infektionen bei Patienten ohne Beeinträchtigung des Immunsystems sind daher selten und treten als lokale Infektionen (Otitis externa, Sinusitis), bei vorbestehender Lungenkaverne (z. B. nach abgeheilter Tuberkulose) als Aspergillom oder als allergisch-bronchopulmonale Aspergillose (Abb. 2) auf.

Die Klinik der invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) ist unspezifisch und geht mit Fieber (meist vor Auftreten von pulmonalen Infiltraten), Husten, Hämoptyse und – bei Pleurabeteiligung – thorakalen Schmerzen oder Pleurareiben einher. Neben der klassischen pulmonalen Aspergillose mit entsprechenden klinischen und radiologischen Zeichen (siehe Abschnitt „Diagnostische Maßnahmen“) können *Aspergillus*-Infektionen jedes Organ betreffen (u. a. Leber, Nieren, Haut und Darm) einschließlich ZNS.

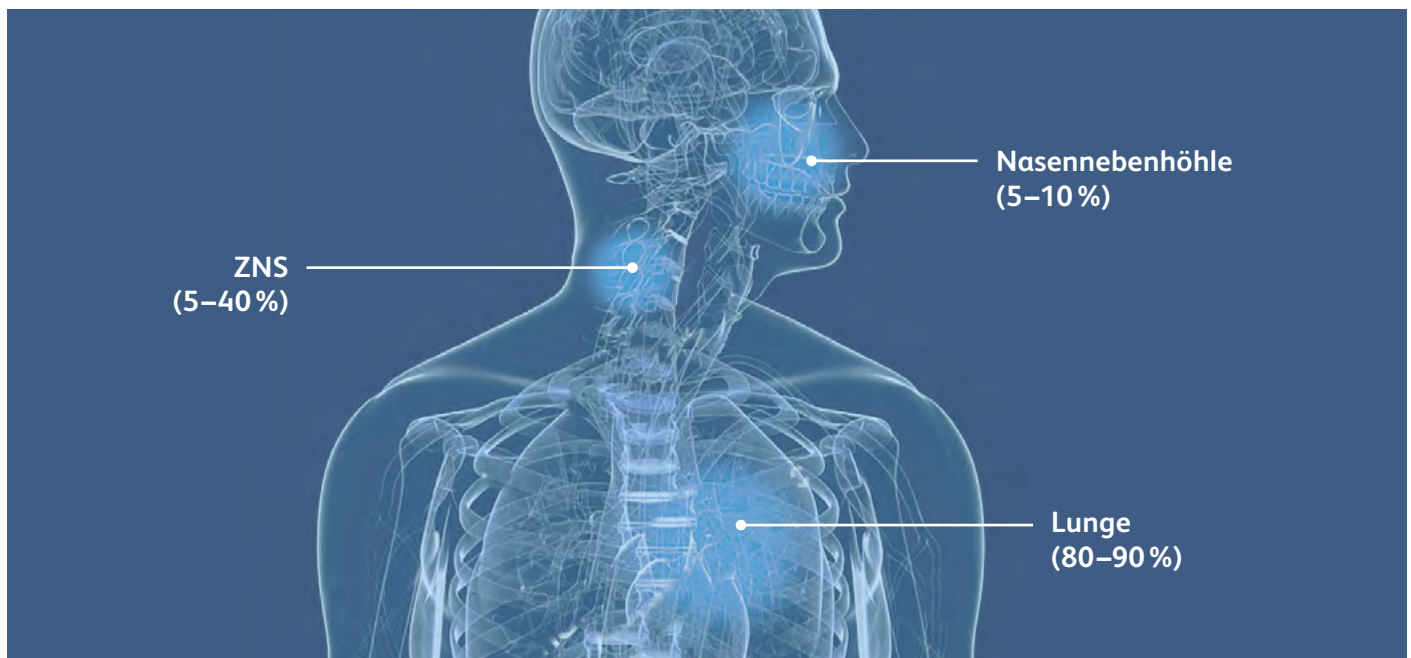


Abbildung 3: Hauptmanifestationsorte der invasiven Aspergillose (mod. nach Pagano et al. 2010, Richardson und Kokki 1999).

Diagnostische Maßnahmen

Aufgrund der häufig unspezifischen Symptome (Fieber, Husten, Sputum, pleuritische Schmerzen, Hämoptysen/Bluthusten, Atemnot) ist der frühzeitige *Aspergillus*-Nachweis oft schwierig (Patterson et al. 2016). Bei der Behandlung von Risikopatienten muss daher ein an die Patientensituation angepasstes diagnostisches und therapeutisches Konzept zur Anwendung kommen. Patienten mit einem mittleren bis hohen Risiko sollten bei Fieber frühzeitig eine CT des Thorax erhalten, wenn:

- das Fieber anderweitig nicht erklärt und
- eine empirische antibakterielle Therapie über 4 Tage unwirksam ist.

Im CT-Bild ist auf morphologische Korrelate einer IA (Abb. 4) zu achten. Wichtig bei der Interpretation ist, dass diese Zeichen keineswegs spezifisch sind und insbesondere das Halo-Zeichen und andere noduläre Infiltrate beim Nicht-Immunsupprimierten häufig Ausdruck ganz anderer Erkrankungen (Tumoren, Blutungen, Sarkoidose, Wegener-Granulomatose) sind (Caillot et al. 2010, Lass-Flörl et al. 2007). Merke: Pilztypische Infiltrate bei Patienten, welche wenige oder keine Risikofaktoren für eine invasive Mykose haben, bedürfen immer einer weiterführenden Abklärung, z. B. mit Gewinnung einer Histologie, und sollten nie ausschließlich empirisch behandelt werden (Lass-Flörl et al. 2007).

- Gut definierte noduläre Infiltrate von > 1 cm
- Noduläre Infiltrate mit milchglasartigem Umgebungsinfiltrat über 270° und mehr der Zirkumferenz (Halo-Zeichen, „Heiligenschein“)
- Noduläre Infiltrate mit einer Luftsichel (Luftsichelzeichen)
- Neu aufgetretene Kavernen
- Lungeninfiltrate mit Gefäßabbrüchen in der Angio-CT

Abbildung 4: Diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer invasiven pulmonalen Aspergillose in der Thorax-CT.

Patienten, bei denen CT-morphologisch der Verdacht auf eine IA besteht, sollten eine bronchoalveoläre Lavage erhalten, da diese die höchste Sensitivität bietet. Falls dies nicht möglich ist, kann alternativ Sputum oder Trachealsekret verwertet werden, bei allerdings deutlich höherer Gefahr sowohl falsch positiver wie auch falsch negativer Ergebnisse.

Kulturell können Aspergillen grundsätzlich aus allen Atemwegsmaterialien sowie aus Biopsiematerial, Pleuraerguss, Aszites, Liquor etc. angezchtet werden, wobei die Sensitivität recht gering ist. Der Versuch sollte trotzdem bei jedem Verdachtsfall unternommen werden, da nur die Kultur eine detaillierte Speziesbestimmung und auch eine Resistenztestung erlaubt. Blutkulturen sind zum Nachweis nicht geeignet.

Sensitiver als Kulturen ist der breit etablierte Galactomannan-Test (Enzymimmunoassay), der sowohl mit Serumproben als auch aus Atemwegs- und (nicht validiert) anderen Mate-

rialien durchgeführt werden kann. Aufgrund häufiger falsch positiver Ergebnisse sollte ein positiver Nachweis aus dem Blut stets nachkontrolliert werden. Umgekehrt schließt ein negativer Galactomannan-Test eine IA nicht aus. Das Galactomannan erlaubt allerdings keinen Hinweis auf die genaue Spezies, und auch Nicht-*Aspergillus*-Fadenpilze können Galactomannan bilden. Bei Hochrisikopatienten, die aus bestimmten Gründen keine Prophylaxe erhalten können, empfehlen einige Experten ein regelmäßiges Serum-Screening.

Der Stellenwert von PCR-Verfahren ist seit vielen Jahren Gegenstand andauernder Diskussion. Eine potenziell sehr hohe Sensitivität insbesondere aus Atemwegsmaterial muss gegen eine mangelhafte Standardisierung der Verfahren und das hohe Potenzial für eine Überdiagnostik (ubiquitär vorkommender Erreger mit hoher Kontaminationsgefahr) abgewogen werden. Insbesondere bei Patienten mit gänzlich unklaren Befunden, schlechtem Ansprechen und/oder sonst

negativer Diagnostik sollte eine ergänzende Untersuchung in Betracht gezogen werden. Neben weniger sensitiven panfungal Nachweisen stehen sensitivere spezifische *Aspergillus*-PCRs zur Verfügung.

Aufgrund der Schwierigkeit der Diagnose wird die Wahrscheinlichkeit einer tatsächlichen invasiven Mykose allgemein mithilfe der Kriterien der European Organization for Re-

search and Treatment of Cancer (EORTC) und der Mycoses Study Group (MSG) bewertet (Abb. 5) (de Pauw et al., 2008). Auch wenn diese Kriterien laut der Autoren nicht zur Festlegung von Therapiekonzepten verwendet werden sollten, werden sie häufig in Begutachtungsverfahren, z.B. vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen, zur Bewertung der indikationsgemäßen Verwendung von Antimykotika herangezogen (Patterson et al. 2016, Ruhnke et al. 2012).

Risikofaktoren:

- Prolongierte Neutropenie
- Allogene Stammzelltransplantation
- Prolongierte Steroidtherapie
- T-Zell-Suppression
- Angeborene Immundefekte

Klinische Zeichen:

- Pilztypische Lungeninfiltrate im CT
- Tracheobronchitis
- Sinonasale Infektion mit Nekrose oder Knochenbeteiligung
- Fokale ZNS-Läsionen

Mykologische Zeichen:

- Kultureller Nachweis
- Galactomannan
- β -D-Glukan

Mögliche Aspergillose („possible“):

- 1 Risikofaktor UND
- 1 klinisches Zeichen ODER 1 mykologisches Zeichen

Wahrscheinliche Aspergillose („probable“):

- 1 Risikofaktor UND
- 1 klinisches Zeichen UND
- 1 mykologisches Zeichen

Gesicherte Aspergillose („proven“):

- Histologischer Nachweis von gewebsinvasivem Myzel
- Kultureller Nachweis aus primär sterilem Material

Abbildung 5: Diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer invasiven pulmonalen Aspergillose in der Thorax-CT (De Pauw et al. 2008).

Therapieoptionen

Die Diagnose der invasiven Aspergillose (IA) bleibt problematisch. Das Fehlen spezifischer Kriterien für die Diagnosestellung behindert oftmals die rechtzeitige Initiierung einer geeigneten antimykotischen Therapie. Diese ist jedoch erforderlich, um die hohen Raten der IA-Letalität zu begrenzen. Aufgrund der komplizierten Diagnosestellung und oft unklaren klinischen Situation unterscheidet man Ansätze für die Behandlung invasiver Mykosen:

- **Prophylaxe** – Initiierung systemischer antimykotischer Behandlung bei neutropenischen/immunkompromittierten Patienten mit hohem Risiko (teilweise Unterscheidung in *primäre* Prophylaxe, wenn noch nie ein Pilz bestanden hat, und sekundäre Prophylaxe in unscharfer Abtrennung zu einer prolongierten Therapie bei früherem Pilznachweis und erneuter/anhaltender Immunsuppression)
- **Empirisch** – Initiierung systemischer antimykotischer Behandlung bei neutropenischen/immunkompromittierten Patienten mit unklarem Fieber trotz Breitspektrumantibiotika
- **Präemptiv** – Initiierung systemischer antimykotischer Behandlung bei Hochrisikopatienten basierend auf Biomarkern und/oder radiologischen Befunden
- **Gezielt** – Initiierung systemischer antimykotischer Behandlung bei Hochrisikopatienten bei gesicherter Mykose nach EORTC/MSG-Kriterien

Für die Therapie stehen als wichtigste Wirkstoffgruppen Polyene, Azole, Echinocandine und Pyrimidin-Analoga zur Verfügung. Wenngleich die in den letzten 15 Jahren eingeführten Antimykotika hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu älteren Substanzen verbessert wurden, müssen bei der Indikationsstellung weiterhin spezifische Vor- und Nachteile der verschiedenen Substanzen abgewogen werden. Wichtige Entscheidungskriterien sind dabei das Wirkspektrum, vorangegangene Antimykotikagaben, die Pharmakokinetik und -dynamik, Organtoxizitäten und die allgemeine Verträglichkeit (Mousset et al. 2014).

Alle Triazole der 2. Generation (Isavuconazol, Posaconazol und Voriconazol) zeigen sehr gute Wirksamkeit gegen die meisten *Aspergillus* spp. Dabei ist die Pharmakokinetik von Voriconazol in allen Formulierungen und von Posaconazol als Saft nicht zuverlässig, sodass einige Leitlinien bei Verwendung dieser Substanzen ein Therapeutic Drug Monitoring (TDM) zur Sicherstellung wirksamer Serumkonzentrationen empfehlen. Nach bisherigen Erkenntnissen scheint dieses Problem für Isavuconazol in allen Formulierungen und für Posaconazol als Tablette und i.v.-Präparat nicht zu bestehen. Alle Triazole haben unterschiedlich starke Interaktionen, hauptsächlich über verschiedene Cytochrom-P450-Enzyme und/oder P-Glykoprotein, die insbesondere bei Posaconazol und Voriconazol eine sorgfältige Prüfung vor der Verordnung erfordert. Aktuell sind von den Triazolen Isavuconazol und Voriconazol zur Erstlinientherapie der IA empfohlen (Ullmann et al., 2018; Tissot et al., 2017).

Aufgrund der schlechten Verträglichkeit der meisten Polyene findet in Deutschland fast ausschließlich noch das liposomale Amphotericin B Anwendung in der Therapie der IA. Es existieren keine vergleichenden Studien mit Triazol-Antimykotika (Cornely et al. 2007a). Insbesondere die Nephrotoxizität, die häufig induzierte Hypokaliämie und das Fehlen einer oralen Präparation machen liposomales Amphotericin B in den meisten Therapiesituationen zu einem Mittel der zweiten Wahl bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit/Interaktionen der Triazol-Antimykotika. Viele Autoren empfehlen liposomales Amphotericin B jedoch als Mittel der Wahl bei Durchbruchmykosen unter Triazol-Prophylaxe (Mousset et al. 2014, Patterson et al. 2016).

Während die Echinocandine einfach zu dosieren sind und allgemein ein gutes Verträglichkeitsprofil aufweisen, ist ihre Wirksamkeit in der Erstlinientherapie nicht ausreichend in randomisierten Studien gezeigt. Insbesondere bei Hochrisikopatienten liegen enttäuschende Ergebnisse aus einarmigen Studien vor, sodass diese Präparate nur Therapeutikum der zweiten oder dritten Wahl bei einer bestehenden IA oder zur Prophylaxe eingesetzt werden sollten (Herbrecht et al. 2010, Viscoli et al. 2009).

Leitlinien und Therapieempfehlungen

In der ersten nach Zulassung von Isavuconazol veröffentlichten Leitlinie der European Conference for Infections in Leukemia (ECIL) (Tab. 1) werden Voriconazol oder Isavuconazol als Therapeutikum der ersten Wahl empfohlen. Weiterhin wird die Anwendung von liposomalem Amphotericin B empfohlen, wenn Voriconazol kontraindiziert ist oder bereits Nebenwirkungen aufgetreten sind (Tissot et al. 2017). In der Leitlinie wird Voriconazol ausschließlich in Verbindung mit Therapeutic Drug Monitoring (TDM) empfohlen. Tatsächlich wurde in Studien gezeigt, dass TDM die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Voriconazol verbessern

kann (Park et al. 2012). Dennoch sollte beachtet werden, dass die klinische Gleichwertigkeit von Voriconazol und Isavuconazol in einer Studie ohne Verwendung von TDM untersucht wurde (Maertens et al. 2016).

Andere Azole und Echinocandine können als Salvage-Therapeutika zur Anwendung kommen. Unter Umständen kann eine chirurgische Intervention erforderlich werden. Insbesondere bei großen solitären Herden ist eine frühzeitige thoraxchirurgische Konsultation empfehlenswert (Danner et al. 2008).

Tabelle 1: ECIL-6 Leitlinie (2016/2017) zur First-Line-Therapie invasiver Aspergillosen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) (Tissot et al. 2017).

	Bewertung	Kommentar
Voriconazol*	A I	Tagesdosis: 2 x 6 mg/kg an Tag 1, dann 2 x 4 mg/kg (Einleitung mit oraler Therapie: C III); Durchführung von Therapeutic Drug Monitoring
Isavuconazol	A I	Ebenso wirksam wie Voriconazol, aber besser verträglich
Liposomales Amphotericin B	B I	Tagesdosis: 3 mg/kg
Amphotericin-B-Lipidkomplex	B II	Tagesdosis: 5 mg/kg
Amphotericin B kolloidale Dispersion	C I	Nicht wirksamer als Deoxycholat-Amphotericin B, aber weniger nephrotoxisch
Caspofungin	C II	
Itraconazol	C III	
Kombination Voriconazol* + Anidulafungin	C I	
Andere Kombinationen	C III	
Empfehlung gegen den Einsatz von Amphotericin-B-Deoxycholat	A I	Weniger wirksam und toxischer

*Monitoring der Serumspiegel ist indiziert. Keine ausreichenden Daten zur First-Line-Monotherapie für Anidulafungin, Micafungin und Posaconazol, daher keine Bewertung.

Weiterführende Informationen siehe Guideline (Tissot et al. 2017).

Mukor-Infektionen: Epidemiologie, Pathogenese, Risikofaktoren

Infektionen durch Schimmelpilze der Ordnung Mucorales werden im klinischen Sprachgebrauch als Mukormykosen bezeichnet und umfassen dabei nicht nur Infektionen durch die Gattung *Mucor*, sondern auch durch zahlreiche andere seltene Pilze, die meist aus der Familie der Mucoraceae stammen (z. B. *Apophysomyces*, *Rhizomucor* und *Rhizopus*). Mukormykosen verursachen ein schweres Krankheitsbild, das im Vergleich zur Aspergillose oft durch ein schnelleres Wachstum und hohe Gewebsinvasivität gekennzeichnet ist. Es wird vermutet, dass Mukormykosen in den letzten Jahren an Häufigkeit zugenommen haben, allerdings sind Verzerrungen durch die verbesserte Diagnostik und die höhere Prävalenz von Risikopatienten möglich (Petrikos et al. 2012).

Erreger der Ordnung Mucorales kommen, ebenso wie Spezies der Gattung *Aspergillus*, in der Natur häufig vor. Hohe Konzentrationen findet man in der Erde sowie auf Pflanzen und auf Lebensmitteln (v. a. Obst und Getreide). Die Verbreitung ist ubiquitär. Hauptübertragungsweg sind Sporen,

die eingeatmet (aerogene Aufnahmen) oder über traumatische Inokulation direkt in Wunden eingebracht werden (z. B. bei Unfall oder Wundversorgung) (Petrikos et al. 2012).

Mukormykosen kommen hauptsächlich bei Patienten vor, die immunsupprimiert sind. Grundsätzlich sind die Risikofaktoren identisch zu denen der invasiven Aspergillose (Abb. 6). Häufig kommen Selektionseffekte zum Tragen. Beispielsweise wenn Patienten mit hohem Risiko für eine Mykose eine *Aspergillus*-wirksame Prophylaxe erhalten. Als Besonderheit kommen selten rhinosinoidale Infektionen bei Patienten mit schwerem Diabetes mellitus vor. Außerdem scheint das Risiko bei Patienten mit Hämochromatose, die mit Deferoxamin behandelt werden, deutlich erhöht zu sein. Bei Immunkompetenten ist eine Mukormykose sehr selten und tritt dann meistens nach Trauma auf (Ibrahim et al. 2012, Mellinghoff et al. 2018, Muszewska et al. 2014, Petrikos et al. 2012).

- Siehe auch Aspergillose
- Schlecht eingestellter Diabetes mellitus und/oder diabetische Ketoazidose
- Hämochromatose, insbesondere bei Therapie mit Deferoxamin
- Antimykotische Vorbehandlung

Abbildung 6: Risikofaktoren der Mukormykose (Ibrahim et al. 2012, Mellinghoff et al. 2018, Muszewska et al. 2014, Petrikos et al. 2012).

Klinisch manifestiert sich die Mukormykose zumeist in den Nasennebenhöhlen oder in der Lunge, wobei auch kutane, rhinozerebrale, gastrointestinale oder disseminierte Formen vorkommen (Abb. 7). Mukormykosen sind lebensbedrohlich

und mit einer hohen Sterblichkeit verbunden. Die Mortalität kann abhängig von der Grundkrankheit des Patienten bis nahezu 100 % betragen (Lanternier et al. 2012a, Rüping et al. 2010, Skiada et al. 2013, Skiada et al. 2011).

- pulmonal
- rhino-orbito-zerebral
- kutan
- gastrointestinal
- disseminiert

Abbildung 7: Häufigste klinische Manifestationen einer Mukormykose (Lanternier et al. 2012a, Rüping et al. 2010, Skiada et al. 2013, Skiada et al. 2011).

Diagnostischer Nachweis

Die grundsätzlichen Überlegungen zur Diagnostik entsprechen denen der invasiven Aspergillose. Es gibt klinisch und radiologisch keine sicheren Zeichen, die eine Unterscheidung zwischen einer Aspergillose und einer Mukormykose erlauben, allerdings kommen bestimmte Verläufe bei Mukormykosen häufiger vor (Abb. 8). An eine Mukormykose ist insbesondere dann zu denken, wenn eine Infektion unter einer *Aspergillus*-wirksamen Prophylaxe auftritt oder eine *Aspergillus*-gerichtete Therapie unwirksam bleibt, insbesondere bei sehr rascher klinischer Progression. Rhino-orbito-zerebrale und gastrointestinale Manifestationen sind bei Mucorales deutlich häufiger als bei *Aspergillus*. In der CT des Thorax werden häufiger konsolidierte Herde mit einem milchglasartigen Zentralbereich beobachtet (sog. „Inversed Halo“-Zeichen oder auch Atoll-Zeichen), wobei auch die *Aspergillus*-typischen Befunde beobachtet werden.

Viele Spezies der Ordnung Mucorales produzieren wenig oder kein Galactomannan, weswegen dieser Test bei diesen Erkran-

kungen unzuverlässig ist. Ein positiver Galactomannan-Test schließt eine Mukormykose als Ursache allerdings nicht aus. Andere serologische Verfahren für Mukormykosen sind nicht etabliert. Wie bei der Aspergillose stehen PCR-Verfahren mit wechselnder Sensitivität und Spezifität für den Erregernachweis aus Atemwegsmaterial und Biopsien zur Verfügung. Die kulturelle Anzucht von Mukormykosen gelingt ebenfalls nur selten. Aus diesem Grund wird die Mehrheit der Diagnosen letztlich histologisch aus Gewebsbiopsien gestellt, wo Mukormykosen sich aufgrund der gegenüber *Aspergillus* abweichenden Verzweigung und Dicke der Pilzhyphen sowie dem Fehlen von Septen identifizieren lassen. Bildgebende Verfahren (MRT, CT) oder die direkte Mikroskopie histopathologischer Proben geben einen ersten, unspezifischen Hinweis auf eine invasive Mykose. Eine Speziesdifferenzierung ist jedoch nicht möglich. Trotzdem geben alle Richtlinien starke Empfehlungen zugunsten der direkten Mikroskopie und aus den genannten Gründen zugunsten Kultur und Histopathologie (Cornely und Petrikos 2013, Skiada et al. 2013).

- Durchbruch unter einer *Aspergillus*-wirksamen Pilzprophylaxe
- Progression und/oder Dissemination innerhalb weniger Tage
- Befall des Gastrointestinaltrakts oder der Nasennebenhöhlen
- Große konsolidierte pulmonale Herde mit zentralen milchglasartigen Infiltraten („Inversed Halo“-Zeichen)

Abbildung 8: Klinische Anzeichen einer möglichen Mukormykose im Vergleich zur Aspergillose.

Therapieempfehlungen und Ergebnisse aus klinischen Studien

Amphotericin B, Isavuconazol und Posaconazol sind oft die einzig wirksamen Substanzen *in vitro*. Bisher wurde meistens hochdosiertes liposomales Amphotericin B in Dosen von 5–10 mg/kg Körpergewicht verwendet. Seit Kurzem ist für Patienten, bei denen eine Therapie mit liposomalem Amphotericin B nicht geeignet scheint, auch Isavuconazol als Erstlinientherapie zugelassen. Neben der antimykotischen Therapie sollte aufgrund des oft rasanten klinischen Verlaufs und der ausgedehnten Nekrosen frühzeitig auch chirurgisch vorgegangen werden. Unterstützende Maßnahmen sind die bestmögliche Kontrolle der Grunderkrankungen, Diabeteseinstellung, Absetzen/Reduktion von Steroiden und anderen Immunsuppressiva und bei Neutropenie Gabe eines hämatopoetischen Wachstumsfaktors (Tissot et al. 2017).

Klinische Daten liegen insbesondere aus prospektiven Nicht-Vergleich-Studien oder retrospektiven Analysen vor, in denen hochdosiertes liposomales Amphotericin B (in Kombination

mit chirurgischer Intervention) oder Kombinationen aus Posaconazol oder liposomalem Amphotericin B eingesetzt wurden (Tissot et al. 2017). In einer offenen, multizentrischen Phase-III-Studie bei 37 Patienten mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener Mukormykose wurde eine klinische Isavuconazol-Wirksamkeit nachgewiesen, die vergleichbar war mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen anderer Therapien (Marty et al. 2016, Tissot et al. 2017). Unter der Behandlung mit Isavuconazol oder liposomalem Amphotericin B lag die Gesamtsterblichkeit an Tag 84 insgesamt bei etwas über 40 % (Marty et al. 2016).

Unbehandelt liegt die Mukormykose-Letalität bei nahezu 100 %. So betrug die Letalität bei 241 unbehandelten Mukormykose-Patienten 97 % (Roden et al. 2005). Ein um 6 Tage verzögerter Therapiebeginn erhöhte das Letalitätsrisiko von 49 auf 83 % (Abb. 9) (Chamilos et al. 2008).

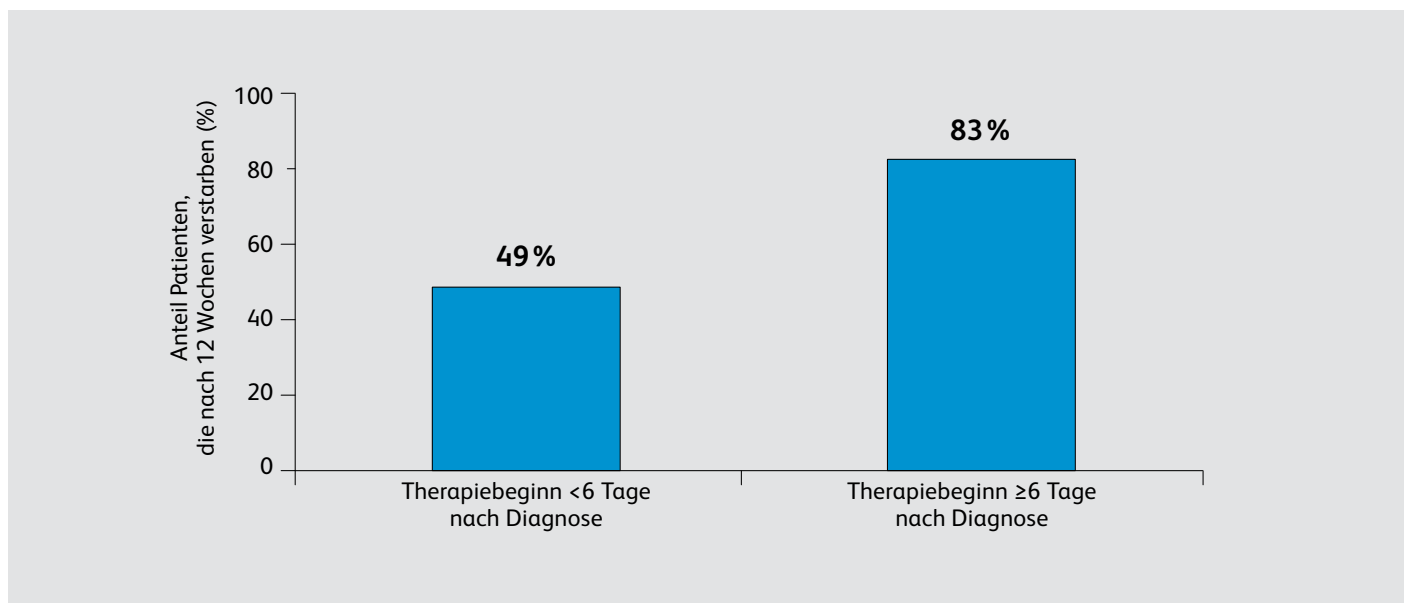


Abbildung 9: Auswirkungen einer verzögerten Initiierung einer gegen Mucorales wirksamen Antimykotikatherapie (Chamilos et al. 2008).

Literatur

- Arendrup MC. Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 6):42–48
- Biehl LM, Vehreschild JJ, Liss B, Franke B, Markiefka B, Persigehl T, Bücken V, Wisplinghoff H, Scheid C, Cornely OA, Vehreschild MJ. A cohort study on breakthrough invasive fungal infections in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(9):2634–2641
- Caillot D, Latrabe V, Thiébaud A, Herbrecht R, De Botton S, Pigneux A, Monchecourt F, Mahi L, Alfandari S, Couaillier JF. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: an useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. *Eur J Radiol* 2010;74(3):e172–175
- Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47(4):503–509
- Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica* 2006;91(7):986–989
- Cornely OA, Petrikos GL. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Mycoses* 2013;56:35–35
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R; AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007a;44(10):1289–1297
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007b;356(4):348–359
- Crum-Cianflone NF. Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(3):ofw171
- Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(3):447–465
- Danner BC, Didilis V, Dörge H, Mikroulis D, Bougioukas G, Schöndube FA. Surgical treatment of pulmonary aspergillosis/mycosis in immunocompromised patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(5):771–776
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–1821
- Dignani MC. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. *F1000Prime Rep* 2014;6:81
- He H, Jiang S, Zhang L, Sun B, Li F, Zhan Q, Wang C. *Aspergillus* tracheobronchitis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Mycoses* 2014;57(8):473–482
- Herbrecht R, Maertens J, Baila L, Aoun M, Heinz W, Martino R, Schwartz S, Ullmann AJ, Meert L, Paesmans M, Marchetti O, Akan H, Ameye L, Shivaprakash M, Viscoli C. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(7):1227–1233
- Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54(Suppl 1):S16–22
- Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, Bitar D, Dromer F, Lortholary O; French Mycosis Study Group. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis* 2012a;54(Suppl 1):S35–43

Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2012b;54(11):1629–1636

Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, Mayr A, Gastl G, Auberger J, Bialek R, Freund MC. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):E101–104

Lerolle N, Raffoux E, Socie G, Touratier S, Sauvageon H, Porcher R, Bretagne S, Bergeron A, Azoulay E, Molina JM, Lafaurie M. Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(11):O952–959

Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-Ami R, Tamboli P, Tarrand J, Bodey GP, Luna M, Kontoyiannis DP. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses* 2013;56(6):638–645

Lugosi M, Alberti C, Zahar JR, Garrouste M, Lemiale V, Descorps-Desclère A, Ricard JD, Goldgran-Tolédano D, Cohen Y, Schwebel C, Vésin A, Timsit JF, Azoulay E. *Aspergillus* in the lower respiratory tract of immunocompetent critically ill patients. *J Infect* 2014;69(3):284–292

Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10020):760–769

Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, Alangaden GJ, Brown JM, Fredricks DN, Heinz WJ, Herbrecht R, Klimko N, Klyasova G, Maertens JA, Melinkeri SR, Oren I, Pappas PG, Ráčil Z, Rahav G, Santos RO, Schwartz S, Vehreschild JJ, Young JH,

Chetchotisakd P, Jaruratanasirikul S, Kanj SS, Engelhardt M, Kaufhold A, Ito M, Lee M, Sasse C, Maher RM, Zeiher B, Vehreschild MJGT; VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(7):828–37

Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007;67(11):1567–1601

Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopheit M, Hasenkamp J, Kiehl M, Koldehoff M, Krause SW, Lehnert N, von Lilienfeld-Toal M, Löhnert AY, Maschmeyer G, Teschner D, Ullmann AJ, Penack O, Ruhnke M, Mayer K, Ostermann H, Wolf HH, Cornely OA. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2018;97(2):197–207

Mouset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, Krüger W, Link H, Neumann S, Ostermann H, Panse J, Penack O, Rieger C, Schmidt-Hieber M, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Wolf HH, Maschmeyer G, Böhme A. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2014;93(1):13–32

Muszewska A, Pawłowska J, Krzyściak P. Biology, systematics, and clinical manifestations of Zygomycota infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(8):1273–1287

Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive Fungal Infections in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(3):475–487

Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, Pastore D, Stanzani M, Cattaneo C, Fanci R, Caramatti C, Rossini F, Luppi M, Potenza L, Ferrara F, Mitra ME, Fadda RM, Invernizzi R, Aloisi T, Picardi M, Bonini A, Vacca A, Chierichini A, Melillo L, de Waure C, Fianchi L, Riva M, Leone G, Aversa F, Nosari A. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010;95(4):644–650

Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, Song KH, Choe PG, Kim NJ, Jang IJ, Oh MD, Yu KS. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;55(8):1080–1087

Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):e1–60

Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54(Suppl 1):S23–34

- Richardson MD, Kokki MH. New perspectives in the diagnosis of systemic fungal infections. *Ann Med* 1999;31(5):3273–335
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):634–653
- Rüping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, Herbrecht R, Roth Y, Silling G, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Maertens J, Maschmeyer G, Simon A, Wattad M, Fischer G, Vehreschild JJ, Cornely OA. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(2):296–302
- Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Cornely O, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heussel CP, Horger M, Hof H, Karthaus M, Krüger W, Maschmeyer G, Penack O, Ritter J, Schwartz S; Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology-guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann Oncol* 2012;23(4):823–833
- Singh N, Husain S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):228–241
- Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, Lortholary O, Petrikos GL; European Conference on Infections in Leukemia. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica* 2013;98(4):492–504
- Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, Lass-Flörl C, Bouza E, Klimko N, Gaustad P, Richardson M, Hamal P, Akova M, Meis JF, Rodriguez-Tudela JL, Roilides E, Mitrousia-Ziouva A, Petrikos G; European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1859–1867
- Tissot F, Agrawal S, h L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433–444
- Ullmann et al., 2018: Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018) e1–e38
- Vehreschild JJ, Bröckelmann PJ, Bangard C, Verheyen J, Vehreschild MJ, Michels G, Wisplinghoff H, Cornely OA. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection coinciding with invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Epidemiol Infect* 2012;140(10):1848–1852
- Vehreschild JJ, Rüping MJ, Wisplinghoff H, Farowski F, Steinbach A, Sims R, Stollorz A, Kreuzer KA, Hallek M, Bangard C, Cornely OA. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(7):1466–1471
- Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, Giagounidis A, Marchetti O, Martino R, Meert L, Paesmans M, Ameye L, Shivaprakash M, Ullmann AJ, Maertens J; Infectious Disease Group of the EORTC. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(6):1274–1281
- Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect* 2006;63(3):246–254