

Invasive Infektionen mit *Aspergillus* spp. und Pilzen der Ordnung Mucorales – Fokus Hämatologie

Autoren:

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

Interessenkonflikte: Honorare von Merck / MSD, Gilead, Pfizer, Astellas Pharma, Basilea, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Uniklinik Freiburg / Kongress und Kommunikation, Akademie für Infektionsmedizin, Universität Manchester, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Ärztekammer Nordrhein, Uniklinik Aachen, Back Bay Strategies, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin erhalten und Forschungsstipendien von Merck / MSD, Gilead, Pfizer, Astellas Pharma, Basilea, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Bundesministerium für Bildung und Forschung.

Dr. Philipp Köhler

Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie,
Zusatzbezeichnung Intensivmedizin und Notfallmedizin,
Infektiologie (LÄK), Infektiologie (DGI)

Research funding: German Federal Ministry of Research and Education, State of North Rhine-Westphalia, Milteny; Biotec GmbH, Exzellenzcluster Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, Universität zu Köln
Lecture/publisher honoraria: Ambu GmbH, Astellas Pharma, Akademie für Infektionsmedizin e.V., European Confederation of Medical Myology, Gilead Sciences, GPR Academy Ruesselsheim, MSD Sharp & Dohme GmbH, University Hospital, Pfizer PharmaPFE GmbH, LMU Munich, Elsevier
Consulting fees: Noxxon E.V., Gilead Sciences

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, Panse et al. 2018), es werden aber auch Infektionen bei Patienten nach Organtransplantation (Lanternier, Sun et al. 2012), kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation (Ostrosky-Zeichner and Al-Obaidi 2017), sowie nach Influenza und SARS-CoV-2-Infektion (Vehreschild, Brockelmann et al. 2012, Crum-Cianflone 2016, Koehler, Cornely et al. 2020) 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, Skiada et al. 2012).

Aufgrund der schwierigen Diagnostik (siehe dazu Modul „Diagnostik invasiver *Aspergillus*- und Mucoralesinfektionen“) wird von einer Dunkelziffer von Infektionen und Koinfektionen durch Mucorales ausgegangen (Lewis, Cahyame-Zuniga 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 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, Raad et al. 2016).

Invasive Mykosen wie Aspergillose und Mukormykose werden häufig nicht diagnostiziert bzw. werden übersehen:

- Autopsie-Daten von 1.017 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, Luna et al. 2006).
- Der mediane Anteil der ante mortem diagnostizierten invasiven Pilzinfektionen in sechs Autopsie-Studien (1976–2008) lag bei 46 % (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.

Haupttrisikofaktoren:

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

Weitere Risikofaktoren:

- Autologe Stammzelltransplantation
- Herz-, Leber-, Dünndarm-, Pankreastransplantation
- Tumortherapien mit stark T-Zell-immunsupprimierenden Medikamenten (insbesondere Alemtuzumab)
- Prolongierte künstliche Beatmung, insbesondere bei ARDS und hohem Beatmungsdruck
- Kortikosteroide (> 0,3 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent für > 3 Wochen)
- Nierentransplantation
- SARS-CoV-2, Influenza- und RSV-Infektionen
- Lungengerüsterkrankungen (COPD, zystische Fibrose)
- Diabetes mellitus

Abbildung 1: Risikofaktoren, die invasive Mykosen wie Aspergillosen oder Mukormykosen begünstigen (De Pauw, Walsh et al. 2008, Ostrosky-Zeichner and Al-Obaidi 2017, Mellinghoff, Panse et al. 2018, Koehler, Bassetti et al. 2020).

Invasive Aspergillosen

Epidemiologie

Invasive Aspergillosen treten fast ausschließlich bei Patienten mit einem geschwächten oder unterdrückten Immunsystem auf. Am häufigsten finden sich diese Infektionen bei Empfängern von allogenen Stammzell- oder Organtransplantaten oder bei 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 für eine akute

myeloische Leukämie (Cornely, Maertens et al. 2007, Vehreschild, Ruping 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 (Lerolle, Raffoux et al. 2014, Biehl, Vehreschild et al. 2016).

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 sieben Tage und länger entwickeln. Typisch hierfür sind Induktions- und Konsolidierungsschemotherapien für die akute myeloische Leukämie (AML) und akute lymphatische 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, Husain et al. 2013).

Weitere Risikogruppen (Inzidenz von ca. 1% bis 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 Kortikosteroid-Therapie, sowie schwerer Alkohol-bedingter Leberzirrhose, Influenza, Covid-19 und schwerem ARDS mit hohen Beatmungsdrücken (Koehler, Bassetti et al. 2019, Koehler, Cornely et al. 2020).
- Patienten nach autologer Stammzelltransplantation: Insbesondere bei Patienten mit intensiven Protokollen wie BEAM (Hochdosischemotherapie-Protokoll) kann es bei Hinzutreten weiterer Risikofaktoren, z.B. bei koinzidierender Viruspneumonie, zur IA kommen. Die Prognose ist aufgrund der oft raschen und durchgreifenden Immunrestitution eher günstig.
- 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 einer IA (Singh, Husain 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.

Pathogenese, Krankheitsbilder und Risikofaktoren

- Spezies der Gattung *Aspergillus* kommen überall in der Umwelt, z. B. in Boden, Luft, biologischen Abfällen, aber auch in Nahrungsmitteln, vor.
- Die Verbreitung von *Aspergillus* erfolgt vorwiegend durch die extrem hohe Anzahl leicht durch die Luft zu verbreitenden 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 Infektionen beim Menschen auslösen).
- Die häufigsten und bekanntesten Spezies sind *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* und *A. nidulans*

(Maschmeyer, Haas et al. 2007, Dagenais and Keller 2009).

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 in Abhängigkeit von Region, baulichen Gegebenheiten, Sanitäranlagen, Bauarbeiten, landwirtschaftlichen Fungizideinsatz und auch Jahreszeit erheblich variieren und es sind Ausbrüche von nicht-*fumigatus* *Aspergillus* spp. beschrieben (Vonberg and Gastmeier 2006).

Die Infektion erfolgt gewöhnlich durch das Inhalieren der Konidien (Fruchtkörper), die wegen ihrer geringen Größe von zwei bis drei µm bis zu den Bronchiolen vordringen. Dort werden sie beim Immunkompetenten rasch durch Typ I Alveolarmakrophagen und neutrophile Granulozyten eliminiert (Dagenais and 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.

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, schmerzhaft, 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, Otomykose, Keratitis, Endokarditis; disseminierter Befall durch Organinvasion per continuitatem oder septische Dissemination

Abbildung 2: : Verschiedene Krankheitsbilder der Aspergillose

Die Klinik der invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) ist unspezifisch und geht mit Fieber (meist vor Auftreten von pulmonalen Infiltraten), Husten, Hämoptysen und, bei Pleurabeteiligung, thorakalen Schmerzen oder Pleurareiben einher. Neben der klassischen pulmonalen Aspergillose mit ent-

sprechenden klinischen und radiologischen Zeichen (s. Abschnitt Diagnostische Maßnahmen) können *Aspergillus*-Infektionen jedes Organ betreffen (u. a. Gehirn, Leber, Nieren, Haut und Darm) einschließlich ZNS.

Diagnostische Maßnahmen

Aufgrund der häufig unspezifischen Symptome (Fieber, Husten, Sputum, pleurische Schmerzen, Hämoptysen, Atemnot) ist der frühzeitige *Aspergillus*-Nachweis oft schwierig (Patterson, Thompson 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 vier Tage unwirksam ist.

Im CT-Bild ist auf morphologische Korrelate einer IA (Abb. 3) 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 (Tumore, Blutungen, Sarkoidose, Wegener-Granulomatose) sind (Lass-Floerl, Resch et al. 2007, Caillot, Latrabe et al. 2010).

Merke: Pilzverdächtige Infiltrate bei Patienten, die wenig 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-Floerl, Resch 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 (air-crescent sign)
- Neu aufgetretene Kavernen
- Lungeninfiltrate mit Gefäßabbrüchen in der Angio-CT

Abbildung 3: Diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer Invasiven Pulmonalen Aspergillose in der CT des Thorax.

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 *Aspergillus* species 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 Galactomannantest (Enzymimmunoassay), der sowohl mit Serumproben als auch aus Atemwegs- und anderen Materialien 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 potentiell sehr hohe Sensitivität insbesondere aus Atemwegsmaterial muss gegen eine uneinheitliche Standardisierung der Verfahren und das hohe Potential 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 panfungalen Nachweisen stehen sensitivere spezifische *Aspergillus* PCRs zur Verfügung. (Ullmann, Aguado et al. 2018) Zuletzt haben jedoch durch systematische Reviews und Übersichtsarbeiten die PCR Methoden den Einzug in die empfohlene Standarddiagnostik erhalten (Donnelly, Chen et al. 2020).

Aufgrund der Schwierigkeit der Diagnose wird die Wahrscheinlichkeit einer tatsächlichen invasiven Mykose allgemein mit Hilfe der Kriterien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und der Mycoses Study Group (MSG) bewertet (Abb. 4).

Risikofaktoren:

- Prolongierte Neutropenie
- Hämatologische Grunderkrankung
- Allogene Stammzelltransplantation
- Organtransplantation
- Prolongierte Steroidtherapie
- Langzeitige T und/oder B-Zell Suppression (Calcineurin-Inhibitoren, BTK Inhibitoren)
- Angeborene Immundefekte
- Akute (steroidrefraktäre) Graft-versus-Host Disease Grad III – IV des Darmes, der Lunge oder der Leber

Klinische Zeichen:

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

Mykologische Zeichen:

- Kultureller oder mikroskopischer Nachweis
- Galactomannan Nachweis in Serum, BAL oder Liquor
- *Aspergillus* PCR Nachweis in 2x BAL, 1x BAL + 1x Serum oder 2x Serum

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 gewebsinvasiven Pilzstrukturen
- Kultureller Nachweis aus primär sterilem Material

Abbildung 4: Diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer Invasiven Aspergillose (Donnelly, Chen et al. 2020).

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 IA-Letalitätsraten 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, Buchheidt et al. 2014).

Alle Triazole der zweiten 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 Suspension 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 nur Isavuconazol und Voriconazol zur Erstlinientherapie der IA zugelassen.

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 Triazolantimykotika (Cornely, Maertens et al. 2007). 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 Triazolantimykotika. Viele Autoren empfehlen Liposomales Amphotericin B jedoch als Mittel der Wahl bei Durchbruchmykosen unter Triazolprophylaxe (Mousset, Buchheidt et al. 2014, Patterson, Thompson 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 (Viscoli, Herbrecht et al. 2009, Herbrecht, Maertens et al. 2010).

Leitlinien und Therapieempfehlungen

In der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (Tab. 1) wird Voriconazol als Therapeutikum der ersten Wahl empfohlen. Weiterhin wird die Anwendung von Isavuconazol als gleichwertige Alternative zu Voriconazol insbesondere bei auftretender Toxizität und Medikamenteninteraktionen empfohlen. Die Leitlinie empfiehlt die Anwendung von Liposomalem Amphotericin B, wenn Azolantimykotika kontraindiziert sind oder bereits Nebenwirkungen aufgetreten sind (Ruhnke, Cornely et al. 2020). 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, Kim 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, Raouf et al. 2016). Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigt die nicht-Unterlegenheit von Posaconazol im Vergleich zu Voriconazol zur Therapie der invasiven Aspergillose, bei geringerer Nebenwirkungsrate im Posaconazol-Therapiearm (Maertens, Rahav et al. 2021).

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, Didilis et al. 2008).

Weiterführende Informationen s. Guideline (Ruhnke, Cornely et al. 2020)

Tabelle 1: AGIHO-Leitlinie (2019) zur First-Line-Therapie invasiver Aspergillosen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen

	Bewertung	Kommentar
Voriconazol*	A I	Tagesdosis: 2x6 mg/kg an Tag 1, dann 2x4 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	A II	Tagesdosis: 3 mg/kg
Kombination Voriconazol* + Anidulafungin	B I	
Caspofungin	C II	
Itraconazol	C III	

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 über Organengrenzen 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, Skiada 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

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

Mukormykosen kommen hauptsächlich bei Patienten vor, die immunsupprimiert sind. Grundsätzlich sind die Risikofaktoren identisch zu denen der invasiven Aspergillose. 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 (Abb. 5) (Ibrahim, Spellberg et al. 2012, Petrikos, Skiada et al. 2012, Muszewska, Pawlowska et al. 2014, Mellinghoff, Panse et al. 2018)

- s. auch Aspergillose
- Schlecht eingestellter Diabetes mellitus und/oder diabetische Ketoazidose
- Hämochromatose, insbesondere bei Therapie mit Deferoxamin
- Antimykotische Vorbehandlung
- SARS-CoV-2 Infektion?

Abbildung 5: Mukormykose Risikofaktoren (Ibrahim, Spellberg et al. 2012, Petrikos, Skiada et al. 2012, Muszewska, Pawlowska et al. 2014, Mellinghoff, Panse et al. 2018, Garg, Muthu et al. 2021)

Klinisch manifestiert die Mukormykose sich zumeist in den Nasennebenhöhlen oder in der Lunge, wobei auch kutane, rhinozerebrale, gastrointestinale oder disseminierte Formen vorkommen (Abb. 6).

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

Abbildung 6: Klinische Manifestationen einer Mukormykose (Rueping, Heinz et al. 2010, Skiada, Pagano et al. 2011, Lanternier, Dannaoui et al. 2012, Skiada, Lanternier et al. 2013, Koehler, Reimer et al. 2020)

Diagnostischer Nachweis

Die grundsätzlichen Überlegungen zur Diagnostik entsprechen denen der invasiven Aspergillose (Donnelly, Chen et al. 2020). 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. 7). 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. Rhinoorbitozerebrale 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 Erkrankungen 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 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 Spezies-Differenzierung ist jedoch nicht möglich (Cornely, Alastruey-Izquierdo et al. 2019).

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

Abbildung 7: 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*. Die empfohlene Erstlinientherapie ist hochdosiertes liposomales Amphotericin B (Dosierungen von 5–10 mg/kg Körpergewicht). Mit Isavuconazol steht eine zugelassene Therapie für Patienten zur Verfügung, bei denen eine Therapie mit liposomalem Amphotericin B aufgrund einer Nierenfunktionsstörung nicht geeignet ist (Cornely, Alastruey-Izquierdo et al. 2019). Neben sofortigen Einleitung der antimykotischen Therapie sollte aufgrund des oft rasanten klinischen Verlaufes (Notfall) und der ausgedehnten Nekrosen zeitgleich die Möglichkeit eines chirurgischen Debridements evaluiert werden. Darüber hinaus empfiehlt sich die bestmögliche Kontrolle der Grunderkrankungen, konsequente Diabetes-Einstellung, Absetzen/Reduktion von Steroiden und anderen Immunsuppressiva und bei Neutropenie Gabe eines hämatopoetischen Wachstumsfaktors (Tissot, Agrawal et al. 2017).

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

mit chirurgischer Intervention) oder Kombinationen aus Posaconazol und liposomalem Amphotericin B eingesetzt wurde (Tissot, Agrawal et al. 2017). In einer offenen, multizentrischen Phase-3-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, Ostrosky-Zeichner et al. 2016, Tissot, Agrawal et al. 2017). Unter der Behandlung mit Isavuconazol oder liposomalem Amphotericin B lag die Gesamtsterblichkeit an Tag 84 insgesamt bei etwas über 40 % (Marty, Ostrosky-Zeichner et al. 2016).

Unbehandelt liegt die Mukormykose-Letalität bei nahezu 100 %. So betrug die Letalität bei 241 unbehandelten Mukormykose-Patienten 97 % (Roden, Zaoutis et al. 2005). Ein um Tage verzögerter Therapiebeginn erhöhte das Letalitätsrisiko von 49 auf 83 % (Abb. 8) (Chamilos, Lewis et al. 2008).

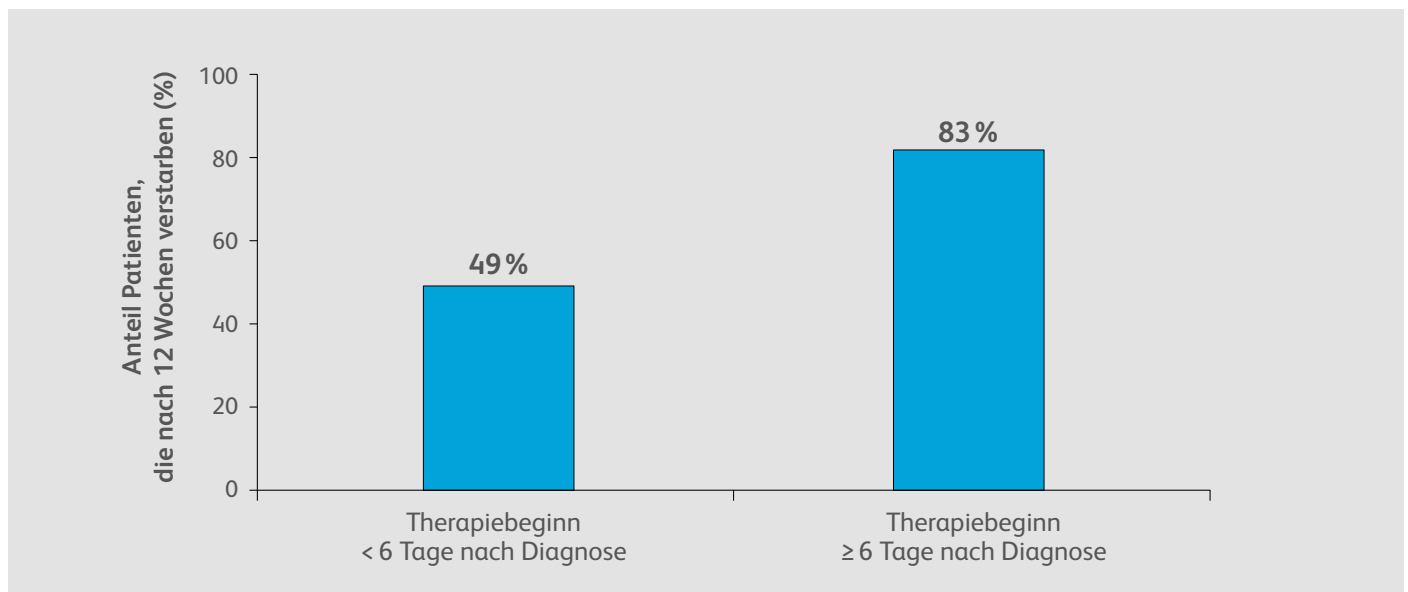


Abbildung 8: Auswirkungen einer verzögerten Initiierung einer gegen Mucorales wirksamen Antimykotika-Therapie (Chamilos 2008)

Insgesamt ist die Mukormykose weiterhin eine aggressiv fortschreitende Erkrankung mit schlechter Prognose, die eines multidisziplinären Behandlungsteams und schnellstmöglicher Therapieeinleitung bedarf.

Literatur

- Arendrup, M. C. (2014). "Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*." *Clinical Microbiology and Infection* 20: 42–48.
- Biehl, L. M., J. J. Vehreschild, B. Liss, B. Franke, B. Markiefka, T. Persigehl, V. Bucker, H. Wisplinghoff, C. Scheid, O. A. Cornely and M. J. Vehreschild (2016). "A cohort study on breakthrough invasive fungal infections in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis." *J Antimicrob Chemother* 71(9): 2634–2641.
- Caillot, D., V. Latrabe, A. Thiebaut, R. Herbrecht, S. De Botton, A. Pigneux, F. Monchecourt, L. Mahi, S. Alfandari and J. F. Couaillier (2010). "Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: An useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials." *European Journal of Radiology* 74(3): E173–E176.
- Chamilos, G., R. E. Lewis and D. P. Kontoyiannis (2008). "Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis." *Clin Infect Dis* 47(4): 503–509.
- Chamilos, G., M. Luna, R. E. Lewis, G. P. Bodey, R. Chemaly, J. J. Tarrand, A. Safdar, Raad, II and D. P. Kontoyiannis (2006). "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* 91(7): 986–989.
- Cornely, O. A., A. Alastruey-Izquierdo, D. Arenz, S. C. A. Chen, E. Dannaoui, B. Hochhegger, M. Hoeningl, H. E. Jensen, K. Lagrou, R. E. Lewis, S. C. Mellinshoff, M. Mer, Z. D. Pana, D. Seidel, D. C. Sheppard, R. Wahba, M. Akova, A. Alanio, A. M. S. Al-Hatmi, S. Arikan-Akdagli, H. Badali, R. Ben-Ami, A. Bonifaz, S. Bretagne, E. Castagnola, M. Chayakulkeeree, A. L. Colombo, D. E. Corzo-Leon, L. Drgona, A. H. Groll, J. Guinea, C. P. Heussel, A. S. Ibrahim, S. S. Kanj, N. Klimko, M. Lackner, F. Lamothe, F. Lanternier, C. Lass-Floerl, D. G. Lee, T. Lehrnbecher, B. E. Lmimouni, M. Mares, G. Maschmeyer, J. F. Meis, J. Meletiadis, C. O. Morrissey, M. Nucci, R. Oladele, L. Pagano, A. Pasqualotto, A. Patel, Z. Racil, M. Richardson, E. Roilides, M. Ruhnke, S. Seyedmousavi, N. Sidharthan, N. Singh, J. Sinko, A. Skiada, M. Slavin, R. Soman, B. Spellberg, W. Steinbach, B. H. Tan, A. J. Ullmann, J. J. Vehreschild, M. Vehreschild, T. J. Walsh, P. L. White, N. P. Wiederhold, T. Zaoutis, A. Chakrabarti and E. M. S. G. G. W. G. Mucormycosis (2019). "Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium." *Lancet Infect Dis* 19(12): e405–e421.
- Cornely, O. A., J. Maertens, M. Bresnik, R. Ebrahimi, A. J. Ullmann, E. Bouza, C. P. Heussel, O. Lortholary, C. Rieger, A. Boehme, M. Aoun, H.-A. Horst, A. Thiebaut, M. Ruhnke, D. Reichert, N. Vianelli, S. W. Krause, E. Olavarria, R. Herbrecht and G. AmBiload Trial Study (2007). "Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: A randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiload trial)." *Clinical Infectious Diseases* 44(10): 1289–1297.
- Cornely, O. A., J. Maertens, D. J. Winston, J. Perfect, A. J. Ullmann, T. J. Walsh, D. Helfgott, J. Holowiecki, D. Stockelberg, Y. T. Goh, M. Petrini, C. Hardalo, R. Suresh and D. Angulo-Gonzalez (2007). "Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia." *N Engl J Med* 356(4): 348–359.
- Crum-Cianflone, N. F. (2016). "Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections." *Open Forum Infect Dis* 3(3): ofw171.
- Dagenais, T. R. T. and N. P. Keller (2009). "Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis." *Clinical Microbiology Reviews* 22(3): 447–465.
- Danner, B. C., V. Didilis, H. Dorge, D. Mikroulis, G. Bougioukas and F. A. Schondube (2008). "Surgical treatment of pulmonary aspergillosis/mycosis in immunocompromised patients." *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 7(5): 771–776.
- De Pauw, B., T. J. Walsh, J. P. Donnelly, D. A. Stevens, J. E. Edwards, T. Calandra, P. G. Pappas, J. Maertens, O. Lortholary, C. A. Kauffman, D. W. Denning, T. F. Patterson, G. Maschmeyer, J. Bille, W. E. Dismukes, R. Herbrecht, W. W. Hope, C. C. Kibbler, B. J. Kullberg, K. A. Marr, P. Munoz, F. C. Odds, J. R. Perfect, A. Restrepo, M. Ruhnke, B. H. Segal, J. D. Sobel, T. C. Sorrell, C. Viscoli, J. R. Wingard, T. Zaoutis, J. E. Bennett, R. European Organization for, G. Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative, A. National Institute of and G. Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus (2008). "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* 46(12): 1813–1821.
- Dignani, M. C. (2014). "Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports." *F1000Prime Rep* 6: 81.
- Donnelly, J. P., S. C. Chen, C. A. Kauffman, W. J. Steinbach, J. W. Baddley, P. E. Verweij, C. J. Clancy, J. R. Wingard, S. R. Lockhart, A. H. Groll, T. C. Sorrell, M. Bassetti, H. Akan, B. D. Alexander, D. Andes, E. Azoulay, R. Bialek, R. W. Bradsher, S. Bretagne, T. Calandra, A. M. Caliendo, E. Castagnola, M. Cruciani, M. Cuenca-Estrella, C. F. Decker, S. R. Desai, B. Fisher, T. Harrison, C. P. Heussel, H. E. Jensen, C. C. Kibbler, D. P. Kontoyiannis, B. J. Kullberg, K. Lagrou, F. Lamothe, T. Lehrnbecher, J. Loeffler, O. Lortholary, J. Maertens, O. Marchetti, K. A. Marr, H. Masur, J. F. Meis, C. O. Morrissey, M. Nucci, L. Ostrosky-Zeichner, L. Pagano, T. F. Patterson, J. R. Perfect, Z. Racil, E. Roilides, M. Ruhnke, C. S. Prokop, S. Shoham, M. A. Slavin, D. A. Stevens, G. R. Thompson, J. A. Vazquez, C. Viscoli, T. J. Walsh, A. Warris, L. J. Wheat, P. L.

- White, T. E. Zaoutis and P. G. Pappas (2020). "Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium." *Clin Infect Dis* 71(6): 1367–1376.
- Garg, D., V. Muthu, I. S. Sehgal, R. Ramachandran, H. Kaur, A. Bhalla, G. D. Puri, A. Chakrabarti and R. Agarwal (2021). "Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): Case Report and Systematic Review of Literature." *Mycopathologia*: 1–10.
- Herbrecht, R., J. Maertens, L. Baila, M. Aoun, W. Heinz, R. Martino, S. Schwartz, A. J. Ullmann, L. Meert, M. Paesmans, O. Marchetti, H. Akan, L. Ameye, M. Shivaprakash, C. Viscoli and E. Infect Dis Grp (2010). "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 Transplantation* 45(7): 1227–1233.
- Ibrahim, A. S., B. Spellberg, T. J. Walsh and D. P. Kontoyiannis (2012). "Pathogenesis of Mucormycosis." *Clinical Infectious Diseases* 54: S16–S22.
- Koehler, P., M. Bassetti, A. Chakrabarti, S. C. A. Chen, A. L. Colombo, M. Hoenigl, N. Klimko, C. Lass-Flörl, R. O. Oladele, D. C. Vinh, L. P. Zhu, B. Böll, R. Brüggemann, J. P. Gangneux, J. R. Perfect, T. F. Patterson, T. Persigehl, J. F. Meis, L. Ostrosky-Zeichner, P. L. White, P. E. Verweij and O. A. Cornely (2020). "Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance." *Lancet Infect Dis*.
- Koehler, P., M. Bassetti, M. Kochanek, A. Shimabukuro-Vornhagen and O. A. Cornely (2019). "Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis." *Clin Microbiol Infect* 25(12): 1501–1509.
- Koehler, P., O. A. Cornely, B. W. Bottiger, F. Dusse, D. A. Eichenauer, F. Fuchs, M. Hallek, N. Jung, F. Klein, T. Persigehl, J. Rybniker, M. Kochanek, B. Boll and A. Shimabukuro-Vornhagen (2020). "COVID-19 associated pulmonary aspergillosis." *Mycoses* 63(6): 528–534.
- Koehler, P., R. Reimer, R. Wahba, B. Schomig-Markiefka and O. A. Cornely (2020). "Transdiaphragmatic Mucormycosis." *Clin Infect Dis* 70(5): 940–942.
- Lanternier, F., E. Dannaoui, G. Morizot, C. Elie, D. Garcia-Hermoso, M. Huerre, D. Bitar, F. Dromer, O. Lortholary and G. French Mycosis Study (2012). "A Global Analysis of Mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005-2007)." *Clinical Infectious Diseases* 54: S35–S43.
- Lanternier, F., H. Y. Sun, P. Ribaud, N. Singh, D. P. Kontoyiannis and O. Lortholary (2012). "Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients." *Clin Infect Dis* 54(11): 1629–1636.
- Lass-Floerl, C., G. Resch, D. Nachbaur, A. Mayr, G. Gastl, J. Auberger, R. Bialek and M. C. Freund (2007). "The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients." *Clinical Infectious Diseases* 45(7): E101–E104.
- Lerolle, N., E. Raffoux, G. Socie, S. Touratier, H. Sauvageon, R. Porcher, S. Bretagne, A. Bergeron, E. Azoulay, J. M. Molina and M. Lafaurie (2014). "Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study." *Clin Microbiol Infect* 20(11): 0952–959.
- Lewis, R. E., L. Cahyame-Zuniga, K. Leventakos, G. Chamilos, R. Ben-Ami, P. Tamboli, J. Tarrand, G. P. Bodey, M. Luna and D. P. Kontoyiannis (2013). "Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study." *Mycoses* 56(6): 638–645.
- Maertens, J. A., Raad, II, K. A. Marr, T. F. Patterson, D. P. Kontoyiannis, O. A. Cornely, E. J. Bow, G. Rahav, D. Neofytos, M. Aoun, J. W. Baddley, M. Giladi, W. J. Heinz, R. Herbrecht, W. Hope, M. Karthaus, D. G. Lee, O. Lortholary, V. A. Morrison, I. Oren, D. Selleslag, S. Shoham, G. R. Thompson, M. Lee, R. M. Maher, A. H. Schmitt-Hoffmann, B. Zeiher and A. J. Ullmann (2016). "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* 387(10020): 760–769.
- Maertens, J. A., G. Rahav, D. G. Lee, A. Ponce-de-León, I. C. Ramírez Sánchez, N. Klimko, A. Sonet, S. Haider, J. Diego Vélez, I. Raad, L. P. Koh, M. Karthaus, J. Zhou, R. Ben-Ami, M. R. Motyl, S. Han, A. Grandhi and H. Waskin (2021). "Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial." *Lancet* 397(10273): 499–509.
- Marty, F. M., L. Ostrosky-Zeichner, O. A. Cornely, K. M. Mullane, J. R. Perfect, G. R. Thompson, III, G. J. Alangaden, J. M. Brown, D. N. Fredricks, W. J. Heinz, R. Herbrecht, N. Klimko, G. Klyasova, J. A. Maertens, S. R. Melinkeri, I. Oren, P. G. Pappas, Z. Racil, G. Rahav, R. Santos, S. Schwartz, J. J. Vehreschild, J.-A. H. Young, P. Chetchotisakd, S. Jaruratanasirikul, S. S. Kanj, M. Engelhardt, A. Kauff, M. Ito, M. Lee, C. Sasse, R. M. Maher, B. Zeiher, M. J. G. T. Vehreschild, Vital and I. FungiScope Mucormycosis (2016). "Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis." *Lancet Infectious Diseases* 16(7): 828–837.
- Maschmeyer, G., A. Haas and O. A. Cornely (2007). "Invasive Aspergillosis – Epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients." *Drugs* 67(11): 1567–1601.
- Mellinghoff, S. C., J. Panse, N. Alakel, G. Behre, D. Buchheidt, M. Christopeit, J. Hasenkamp, M. Kiehl, M. Koldehoff, S. W. Krause, N. Lehnert, M. von Lilienfeld-Toal, A. Y. Lohnert, G. Maschmeyer, D. Teschner, A. J. Ullmann, O. Penack, M. Ruhnke, K. Mayer, H.

- Ostermann, H. H. Wolf and O. A. Cornely (2018). "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* 97(2): 197–207.
- Mousset, S., D. Buchheidt, W. Heinz, M. Ruhnke, O. A. Cornely, G. Egerer, W. Kruger, H. Link, S. Neumann, H. Ostermann, J. Panse, O. Penack, C. Rieger, M. Schmidt-Hieber, G. Silling, T. Sudhoff, A. J. Ullmann, H. H. Wolf, G. Maschmeyer and A. Bohme (2014). "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)." *Annals of Hematology* 93(1): 13–32.
- Muszewska, A., J. Pawlowska and P. Krzysciak (2014). "Biology, systematics, and clinical manifestations of Zygomycota infections." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 33(8): 1273–1287.
- Ostrosky-Zeichner, L. and M. Al-Obaidi (2017). "Invasive Fungal Infections in the Intensive Care Unit." *Infect Dis Clin North Am* 31(3): 475–487.
- Park, W. B., N. H. Kim, K. H. Kim, S. H. Lee, W. S. Nam, S. H. Yoon, K. H. Song, P. G. Choe, N. J. Kim, I. J. Jang, M. D. Oh and K. S. Yu (2012). "The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial." *Clin Infect Dis* 55(8): 1080–1087.
- Patterson, T. F., G. R. Thompson, III, D. W. Denning, J. A. Fishman, S. Hadley, R. Herbrecht, D. P. Kontoyiannis, K. A. Marr, V. A. Morrison, M. H. Nguyen, B. H. Segal, W. J. Steinbach, D. A. Stevens, T. J. Walsh, J. R. Wingard, J.-A. H. Young and J. E. Bennett (2016). "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America." *Clinical Infectious Diseases* 63(4): E1–E60.
- Petrikkos, G., A. Skiada, O. Lortholary, E. Roilides, T. J. Walsh and D. P. Kontoyiannis (2012). "Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis." *Clinical Infectious Diseases* 54: S23–S34.
- Roden, M. M., T. E. Zaoutis, W. L. Buchanan, T. A. Knudsen, T. A. Sarkisova, R. L. Schaufele, M. Sein, T. Sein, C. C. Chiou, J. H. Chu, D. P. Kontoyiannis and T. J. Walsh (2005). "Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases." *Clinical Infectious Diseases* 41(5): 634–653.
- Rueping, M. J. G. T., W. J. Heinz, A. J. Kindo, V. Rickerts, C. Lass-Floerl, C. Beisel, R. Herbrecht, Y. Roth, G. Silling, A. J. Ullmann, K. Borchert, G. Egerer, J. Maertens, G. Maschmeyer, A. Simon, M. Wattad, G. Fischer, J. J. Vehreschild and O. A. Cornely (2010). "Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65(2): 296–302.
- Ruhnke, M., O. A. Cornely, M. Schmidt-Hieber, N. Alakel, B. Boell, D. Buchheidt, M. Christopheit, J. Hasenkamp, W. J. Heinz, M. Hentrich, M. Karthaus, M. Koldehoff, G. Maschmeyer, J. Panse, O. Penack, J. Schleicher, D. Teschner, A. J. Ullmann, M. Vehreschild, M. von Lilienfeld-Toal, F. Weissinger and S. Schwartz (2020). "Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)." *Mycoses* 63(7): 653–682.
- Singh, N. M., S. Husain and A. S. T. I. D. C. Practice (2013). "Aspergillosis in Solid Organ Transplantation." *American Journal of Transplantation* 13: 228–241.
- Skiada, A., F. Lanternier, A. H. Groll, L. Pagano, S. Zimmerli, R. Herbrecht, O. Lortholary, G. L. Petrikos and C. Third European (2013). "Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3)." *Haematologica* 98(4): 492–504.
- Skiada, A., L. Pagano, A. Groll, S. Zimmerli, B. Dupont, K. Lagrou, C. Lass-Florl, E. Bouza, N. Klimko, P. Gaustad, M. Richardson, P. Hamal, M. Akova, J. F. Meis, J. L. Rodriguez-Tudela, E. Roilides, A. Mitrousia-Ziouva, G. Petrikos and M. European Confederation Med (2011). "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." *Clinical Microbiology and Infection* 17(12): 1859–1867.
- Tissot, F., S. Agrawal, L. Pagano, G. Petrikos, A. H. Groll, A. Skiada, C. Lass-Florl, T. Calandra, C. Viscoli and R. Herbrecht (2017). "ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients." *Haematologica* 102(3): 433–444.
- Ullmann, A. J., J. M. Aguado, S. Arian-Akdagli, D. W. Denning, A. H. Groll, K. Lagrou, C. Lass-Florl, R. E. Lewis, P. Munoz, P. E. Verweij, A. Warris, F. Ader, M. Akova, M. C. Arendrup, R. A. Barnes, C. Beigelman-Aubry, S. Blot, E. Bouza, R. J. M. Bruggemann, D. Buchheidt, J. Cadranet, E. Castagnola, A. Chakrabarti, M. Cuenca-Estrella, G. Dimopoulos, J. Fortun, J. P. Gangneux, J. Garbino, W. J. Heinz, R. Herbrecht, C. P. Heussel, C. C. Kibbler, N. Klimko, B. J. Kullberg, C. Lange, T. Lehrnbecher, J. Löffler, O. Lortholary, J. Maertens, O. Marchetti, J. F. Meis, L. Pagano, P. Ribaud, M. Richardson, E. Roilides, M. Ruhnke, M. Sanguinetti, D. C. Sheppard, J. Sinko, A. Skiada, M. Vehreschild, C. Viscoli and O. A. Cornely (2018). "Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline." *Clin Microbiol Infect* 24 Suppl 1: e1–e38.

Vehreschild, J. J., P. J. Brockelmann, C. Bangard, J. Verheyen, M. J. Vehreschild, G. Michels, H. Wisplinghoff and O. A. Cornely (2012). "Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection coinciding with invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients." *Epidemiol Infect* 140(10): 1848–1852.

Vehreschild, J. J., M. J. Ruping, H. Wisplinghoff, F. Farowski, A. Steinbach, R. Sims, A. Stollorz, K. A. Kreuzer, M. Hallek, C. Bangard and O. A. Cornely (2010). "Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort." *J Antimicrob Chemother* 65(7): 1466–1471.

Viscoli, C., R. Herbrecht, H. Akan, L. Baila, A. Sonet, A. Gallamini, A. Giagounidis, O. Marchetti, R. Martino, L. Meert, M. Paesmans, L. Ameye, M. Shivaprakash, A. J. Ullmann, J. Maertens and Eortc (2009). "An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 64(6): 1274–1281.

Vonberg, R. P. and P. Gastmeier (2006). "Nosocomial aspergillosis in outbreak settings." *Journal of Hospital Infection* 63(3): 246–254.