

Invasive Schimmelpilz- infektionen bei Patienten auf der Intensivstation (ITS)

Autoren:

Prof. Dr. med. Stefan Kluge

Klinikdirektor

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

Stellvertretender Zentrumsleiter

Hauptverantwortlicher Studienkoordinator

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinik für Intensivmedizin

Herr Professor Dr. S. Kluge hat in den letzten Jahren von Astellas, Basilea, Gilead, MSD und Pfizer finanzielle Zuwendungen für Vortrags- und Beratertätigkeiten sowie Reise- und Kongresszuschüsse erhalten.

Dr. rer. nat. Kora Huber

Mikrobiologin

Consultant Infektiologie, Medizinjournalistin

Berater/Vortragshonorare /Medical Writing:

Correvio, Infectopharm, Pfizer, MSD, Shionogi, Astra Zeneca, Basilea

Hintergrund

In den letzten Jahren haben lebensbedrohliche Schimmelpilzinfektionen (IMDs = Invasive Mould Diseases) wie die invasive Aspergillose oder Mukormykose bei schwerkranken Patienten deutlich an Bedeutung gewonnen. Die Hauptursache liegt in der steigenden Zahl an stark immungeschwächten oder multimorbiden Patienten, denen aufgrund signifikanter Fortschritte im Bereich der Medizin durch innovative Behandlungsoptionen, neue Medikamente und die Optimierung intensivmedizinischer Versorgung ein längeres Überleben ermöglicht wird (Füssle et al. 2012). IMDs sind sehr schwere Infektionen, die auf der Intensivstation (ITS) erworben werden können oder – sofern sie anderweitig erworben wurden – intensivmedizinische Versorgung benötigen (Bassetti und Bouza 2017). Sie sind auch in der operativen Intensivmedizin nicht selten und stellen aufgrund hoher Morbidität und Letalität eine große Belastung dar. Insbesondere bei Patienten mit einer vorbestehenden chronisch obstruktiven Lungenerkrankung ist auch auf die Entstehung einer pulmonalen Aspergillose zu achten (von Lilienfeld-Toal et al. 2019).

Das Team der Intensivstation sieht sich bei der IMD-Behandlung vor einer großen Herausforderung. IMDs werden an erster Stelle durch *Aspergillus* spp. verursacht, weiterhin durch Erreger aus der Ordnung Mucorales wie z. B. den Gattungen *Mucor*, *Rhizomucor* oder *Rhizopus*, die lebensbedrohliche Mukormykosen hervorrufen können (Bassetti 2017; Bassetti 2018; Alvarez-Lerma et al. 2015).

Da Schimmelpilze opportunistische Erreger sind, besitzen sie im Vergleich zu vielen pathogenen Bakterien nur eine überschaubare Zahl an Virulenzfaktoren, so dass in erster Linie

Patienten mit wesentlicher Beeinträchtigung des Immunsystems durch maligne hämatologische Erkrankungen oder Langzeit-immunsuppressive Therapie betroffen sind (Füssle et al. 2012). Zur Gruppe der Hochrisikopatienten gehören hämatologisch/onkologische Patienten, insbesondere bei allogener Stammzelltransplantation innerhalb der ersten 30 Tage, und Patienten nach Organtransplantation (vor allem Lunge-, Herz-, Leber-Transplantation) (Lamoth und Calandra 2017). Sowohl die Anzahl als auch die Heterogenität der Risikopatienten für invasive Schimmelpilzinfektionen hat zugenommen. In Europa hat sich die Zahl der Stammzelltransplantationen zwischen 2000 und 2016 nahezu verdoppelt (von Lilienfeld-Toal et al. 2019). Gleichzeitig wurden neue Risikogruppen identifiziert. Hierzu gehören hospitalisierte Patienten mit schwerer Influenza-Pneumonie, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder Leberzirrhose und längerem Aufenthalt aus der ITS (von Lilienfeld-Toal et al. 2019; Crum-Cianflone 2016; Schauwvlieghe et al. 2018; Veerdonk et al. 2017; Lahmer et al. 2018; Bassetti und Bouza 2017). Während invasive Schimmelpilzinfektionen in erster Linie bei neutropenischen Patienten bekannt waren, wurden sie in den letzten Jahren häufiger auch bei nicht-neutropenischen ITS-Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie Kortikosteroidtherapie, malignen Tumorerkrankungen, HIV-Infektionen, Transplantationen oder den oben genannten Grunderkrankungen nachgewiesen (Abbildung 1) (Lahmer et al. 2018; Bassetti 2017; Chitasombat 2015; Lass-Flörl 2017).

- Anstieg von Risikopopulationen wie Empfänger von Knochenmark- und Organtransplantaten und damit Zunahme der Zahl immunsupprimierter Patienten
- Weiterentwicklung der medizinischen Behandlungsoptionen mit dem vermehrten Einsatz invasiver intensivmedizinischer Maßnahmen
- Verlängerte Aufenthaltsdauer auf Intensivstationen
- Fortschritte bei der Behandlung von Krebserkrankungen und Verbrennungen
- Komplikation bei Patienten mit HIV bzw. AIDS

Abbildung 1: Gründe für die Zunahme invasiver Schimmelpilzinfektionen (IMD) wie Aspergillose oder Mukormykose (von Lilienfeld-Toal et al. 2019; Chitasombat 2015; Lass-Flörl 2017)

Aufgrund der aktuellen Gegebenheiten – einem erweiterten Spektrum an Schimmelpilzerregern sowie einer Vielzahl an klinischen und radiologischen Befunden und einem expandierenden Spektrum an immunkompromittierten Patienten – ist die Notwendigkeit zur Initiierung einer frühen IMD-wirksamen antimykotischen Therapie häufiger und die Auswahl der optimalen Behandlungsstrategie komplexer geworden. Durch diese Entwicklungen steigen auch die Anforderungen an die Diagnostik (von Lilienfeld-Toal et al. 2019). Grundsätzlich stellt die IMD-Diagnose bei ITS-Patienten eine besondere Herausforderung für den Kliniker dar, da klinische Zeichen und Symptome nicht spezifisch sind und daher die Initiierung zusätzlicher diagnostischer Untersuchungen, aufgrund eines nur geringen klinischen Verdachts, oft verspätet erfolgen (Bassetti 2017; Bassetti 2018; von Lilienfeld-Toal 2019).

Die beiden IMD-Hauptinfektionen, die invasive Aspergillose (IA) und Mukormykose können als persistierende Pneumonie oder, deutlich seltener, als invasive extrapulmonale Infektionen auftreten. Gelegentlich sind rhino-sinusale Regionen bzw. die Haut und Weichgewebe betroffen. Aber auch andere Bereiche oder disseminierte Infektionen werden immer wieder beobachtet. Die komplexen, zu Grunde liegenden Bedingungen bei diesen Patienten und die nicht-spezifische Art der Symptome kann zu Verwechslungen bei der Identifizierung, und damit zu einer Unterschätzung der Häufigkeit führen (Bassetti und Bouza 2017). Die Diagnose basiert auf einer Wahrscheinlichkeitsabschätzung (nachgewiesen, wahrscheinlich, möglich). Bildgebende Verfahren (Computertomographie), mikrobiologische Untersuchungen

(direkte Mikroskopie, Kultur) sowie Histopathologie sind die Säulen der IMD-Diagnostik. Keiner der bisher verfügbaren diagnostischen Tests verfügt alleine über ausreichende Sensitivität und Spezifität, so dass die optimale Vorgehensweise auf einer Kombination verschiedener diagnostischer Strategien beruht, einschließlich bildgebender Verfahren, Biomarkern (Galactomannan und 1,3- β -D-Glucan) und molekularen Methoden wie der PCR (Bassetti und Bouza 2017; Lass-Flörl 2017; Patterson et al. 2016; Patterson und Donnelly 2019; Ullmann et al. 2018).

(s. auch CME-Modul „Diagnostik invasiver Aspergillus- und Mucor-Infektionen“).

Aufgrund der oben genannten Gegebenheiten werden invasive Mykosen wie Aspergillose und Mukormykose häufig übersehen. Der mediane Anteil der *ante mortem* diagnostizierten invasiven Pilzinfektionen in sechs Autopsie-Studien ergab 46 *ante mortem* diagnostizierte invasive Pilzinfektionen pro 100 pilzpositiven Autopsien. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass etwa die Hälfte der post mortem nachgewiesenen invasiven Mykosen *ante mortem* nicht diagnostiziert werden (Dignani 2014).

Sowohl die frühe Diagnose als auch die rasche Initiierung einer geeigneten antimykotischen Therapie sind essenzielle Maßnahmen für eine erfolgreiche IMD-Behandlung. Die Beachtung von Risikofaktoren (Abbildung 2) ist wichtig, da der frühzeitige Therapiebeginn mit einem geeigneten Antimykotikum ausschlaggebend für das Überleben der Patienten ist (Abbildung 3) (Munoz 2019).

- Neutropenie (< 500 Neutrophile/mm³ über > 10 Tage)
- Allogene/autologe Blutstammzelltransplantation
- Kortikosteroide (> 0,3 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent für > 3 Wochen)
- Behandlung mit T-Zell-immunsupprimierenden Medikamenten (z. B. monoklonale Antikörper während der vergangenen 90 Tage)
- Organtransplantation

Weitere Faktoren:

Grunderkrankungen: *Diabetes mellitus*, COPD, Leberzirrhose, schwere Influenza-Pneumonie, Tumorerkrankung, HIV, parenterale Ernährung, Medikamente, z. B. neue Purinanaloga, Breitspektrumantibiotika, Deferoxamin

Abbildung 2: Risikofaktoren, die invasive Mykosen wie Aspergillosen oder Mukormykosen begünstigen (dePauw 2008; Bassetti 2017; Lass-Flörl 2017; Schauwlliege et al. 2018; Matthews et al. 2019).

Frühzeitige Behandlung der akuten invasiven Aspergillose (Signifikanz des HALO-Zeichens)



Verzögerter Therapiebeginn erhöht die Letalität bei Mukormykose-Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen

	Halo	No Halo	p-value
Klinisches Ansprechen	52 %	29 %	p<0.001
Überleben 84 Tage	71 %	53 %	p<0.01

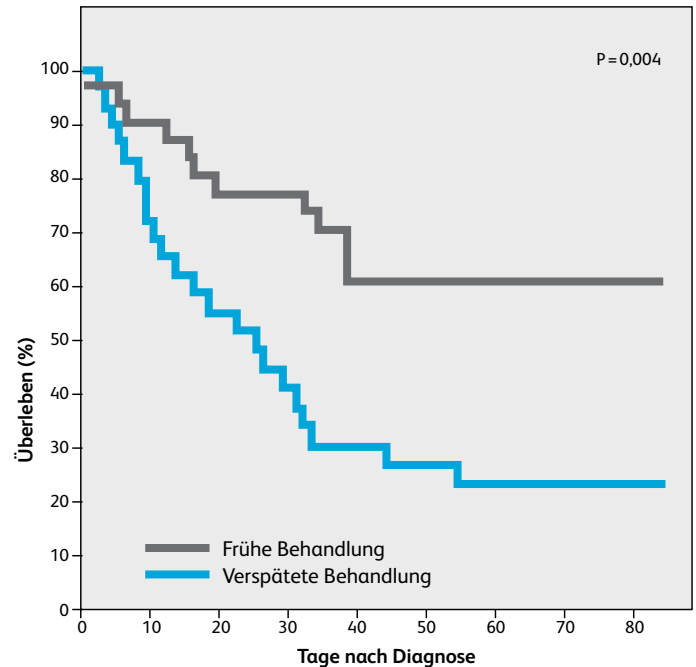
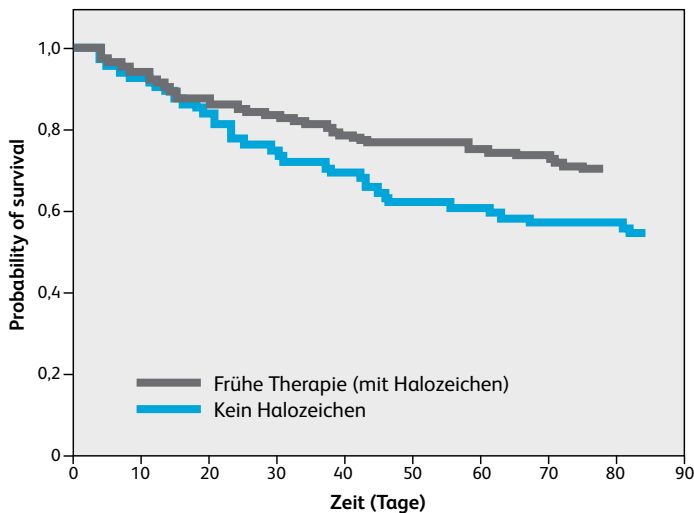


Abbildung 3: Bedeutung der frühzeitigen Diagnose und des rechtzeitigen Therapiebeginns bei invasiver Aspergillose und Mukormykose (Munoz 2019). (Bassetti 2017; Chitasombat 2015; Lass-Flörl et al. 2017; von Lilienfeld-Toal et al. 2019).

Fazit

- Schimmelpilze wie *Aspergillus* oder Mucorales verursachen lebensbedrohliche Infektionen bei einer stetig wachsenden immunsupprimierten Patientengruppe.
- Sie sind eine wichtige Ursache für Morbidität und Sterblichkeit.
- Ihre Häufigkeit und die damit verbundene Sterblichkeit haben in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich zugenommen.
- Betroffen sind vor allem:
 - Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen
 - kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation
 - Patienten mit HIV/AIDS
 - Langzeit-Steroid-Patienten
 - Transplantations-Patienten

Invasive Aspergillose auf der ITS

Invasive Aspergillose (IA), Infektionen durch *Aspergillus* spp., sind die häufigsten invasiven Schimmelpilzinfektionen in Deutschland mit einer Gesamtinzidenz von 1000 bis 5000 pro Jahr (von Lilienfeld-Toal et al. 2019). Weltweit wird über etwa 300.000 Fälle berichtet (Bongomin et al. 2017; Van Matre et al. 2019). Neben *Aspergillus fumigatus* (> 80%) werden andere Spezies in lokal unterschiedlicher, deutlich geringerer Zahl gefunden (z.B. *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*) (Lichtenstern et al. 2010). Die Speziesbestimmung kann aufgrund teilweise unterschiedlicher Resistenzprofile relevant sein (von Lilienfeld-Toal et al. 2019).

Die Infektion erfolgt gewöhnlich durch das Inhalieren der Konidien/Sporen, die bis zu den Bronchiolen vordringen. Die *Aspergillus*-Pathogenität hängt von der Fähigkeit ab, in das Wirtsgewebe einzudringen, sich anzupassen, um in der Gewebeumgebung wachsen zu können, den Abwehrmechanismen des Wirts zu widerstehen, sich im Körper auszubreiten und das Wirtsgewebe entsprechend zu schädigen ([http://www.scribd.com/doc/32282035/ Pathogenesis-of-Fungal-als-auch-die-Infektions# scribd](http://www.scribd.com/doc/32282035/Pathogenesis-of-Fungal-als-auch-die-Infektions#scribd); Lass-Flörl 2017). In Abhängigkeit des Immunstatus können sich die Erreger über die Blutbahn in das Gehirn ausbreiten und auch die Leber, die Nieren, die Haut und/oder den Darm befallen (Abbildung 4) (Richardson et al. 1999).

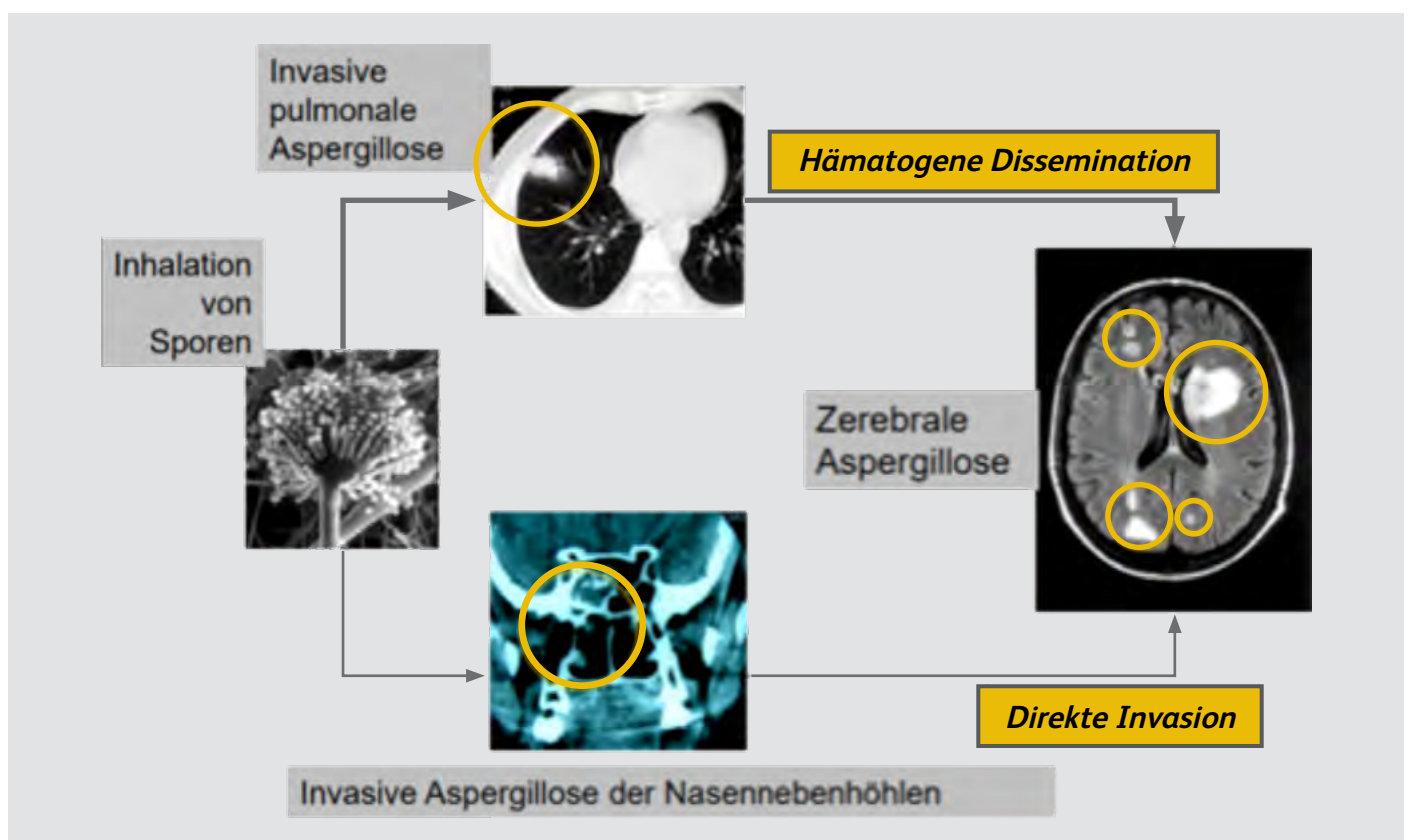


Abbildung 4: Infektionswege und Manifestationen der invasiven Aspergillose (IA) (Deja 2013; Vortrag „Pilzinfektionen in der Intensivmedizin Prophylaxe und Therapie“).

Die Hälfte der invasiven Aspergillosen tritt bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, wie akuter myeloischer Leukämie (AML) und akuter lymphatischer Leukämie (ALL) sowie bei Patienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) auf. Die zweite große IA-Risikopopulation sind Patienten, die auf der Intensivstation (ITS) behandelt werden. Betroffen sind insbesondere Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD), hochdosierter Kortikosteroid-Therapie, schwerer

alkoholbedingter Leberzirrhose, soliden Tumorerkrankungen, HIV-Infektionen, Transplantationen oder schwerer intensivpflichtiger Influenza-Pneumonie (Lass-Flörl 2017; Bassetti 2017; Schauwvlieghe et al. 2018; Taccone et al. 2015). Ergebnisse zu den häufigsten Grunderkrankungen bei IA-Patienten, die im Universitätsklinikum Madrid erhoben wurden, sind in Abbildung 5 dargestellt (Munoz 2019).

Die Hälfte der invasiven Aspergillosen tritt bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, wie akuter myeloischer Leukämie (AML) und akuter lymphatischer Leukämie (ALL) sowie bei Patienten mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) auf. Die zweite große IA-Risikopopulation sind Patienten, die auf der Intensivstation (ITS) behandelt werden. Betroffen sind insbesondere Patienten mit chronisch, obstruktiver Atemwegserkrankung

(COPD), hochdosierter Kortikosteroid-Therapie, schwerer alkoholbedingter Leberzirrhose, soliden Tumorerkrankungen, HIV-Infektionen, Transplantationen oder schwerer intensivpflichtiger Influenza-Pneumonie (Lass-Flörl 2017; Bassetti 2017; Schauwvlieghe et al. 2018; Taccone et al. 2015). Ergebnisse zu den häufigsten Grunderkrankungen bei IA-Patienten, die im Universitätsklinikum Madrid erhoben wurden, sind in Abbildung 5 dargestellt (Munoz 2019).

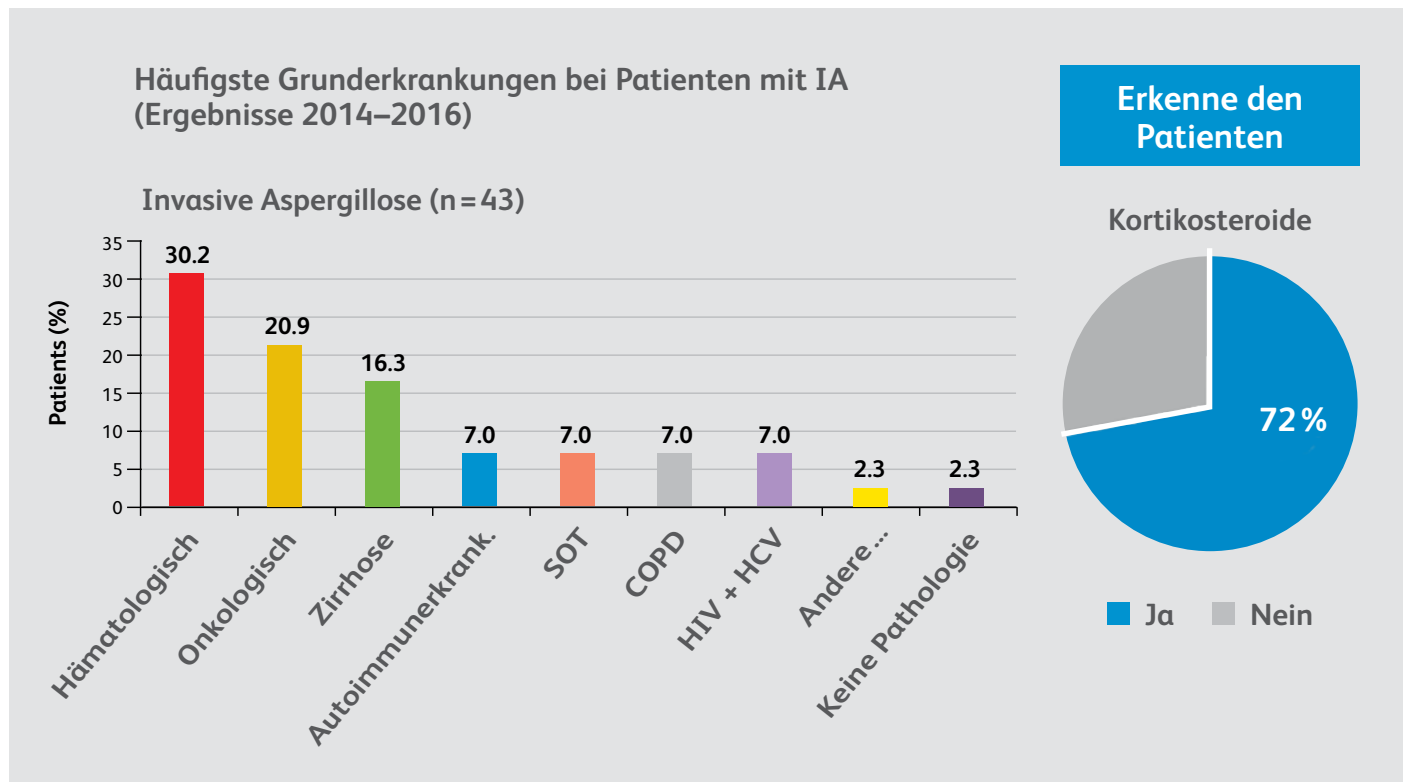


Abbildung 5: Hauptgrunderkrankungen bei Patienten mit invasiver Aspergillose (IA). Ergebnisse Universitätsklinikum Madrid (Munoz 2019).

Auf der ITS kann *Aspergillus* über Belüftungsanlagen / Ventilatoren, Wasserleitungen und verschiedenes medizinisches Equipment übertragen werden. Die Isolierung des Erregers aus dem Respirationstrakt, sowie Testergebnisse (Serum-Galactomannan, Beta-D-Glucan, PCR) sind bei kritisch kranken Patienten mit Vorsicht zu interpretieren, da es schwierig ist zwischen Kolonisation und Infektion zu unterscheiden (Bassetti und Bouza 2017).

Ein Anstieg an *Aspergillus*-Infektionen auf der ITS wurde dokumentiert mit unterschiedlichen Raten bei verschiedenen ITS-Kollektiven (Bassetti und Bouza 2017).

- Eine hohe IA-Prävalenz (17 %) wurde bei einer Kohorte von 67 Patienten mit schweren nosokomialen Pneumonien, die auf die ITS verlegt wurden, nachgewiesen (Bassetti und Bouza 2017).
- Bei 40 Patienten mit bestätigter H1N1-Influenza-Infektion entwickelten 23 % drei Tage nach ITS-Aufnahme eine invasive Aspergillose (Wauters et al. 2012). Nach den Ergebnissen einer retrospektiven Kohortenstudie in Belgien und den Niederlanden wurde eine IPA-Diagnose bei 19 % (83/432 Influenza-Patienten) im Median 3 Tage nach Aufnahme auf die ITS gestellt (Schauwvlieghe et al. 2018).

Zu beachten sind die Ergebnisse retrospektiver Autopsie-Kontroll-Studien, die zeigen, dass die invasive Aspergillose zu den häufigsten übersehenen Diagnosen zählt und schätzungsweise nur die Hälfte der invasiven Pilzinfektionen vor dem Tod diagnostiziert werden (von Lilienfeld-Toal et al. 2019).

Nahezu die Hälfte aller IA werden auf der ITS behandelt (Abbildung 6), wobei die Sterblichkeitsrate mit 70–80 % sehr hoch ist (Bassetti 2017; Cornillet 2006).

Bereits in einer früheren Untersuchung von Meerssemann et al. traten 70 % der Aspergillosen in der Intensivmedizin bei Patienten ohne hämatologische Grunderkrankungen auf (Meerssemann et al. 2004).

Abbildung 6 zeigt die prozentuale Verteilung der IA-Infektionen differenziert nach Klinikstationen. Hierbei ist zwischen IA-Patienten, die von der Knochenmark-Transplantation-Station (KMT-Unit) aufgrund respiratorischen Versagens auf die Intensivstation verlegt werden und Patienten, bei denen die invasive Aspergillose auf der Intensivstation diagnostiziert wurde (ambulant erworben, nosokomial erworben, auf der ITS erworben) zu unterscheiden (Bassetti 2017; Bassetti 2019).

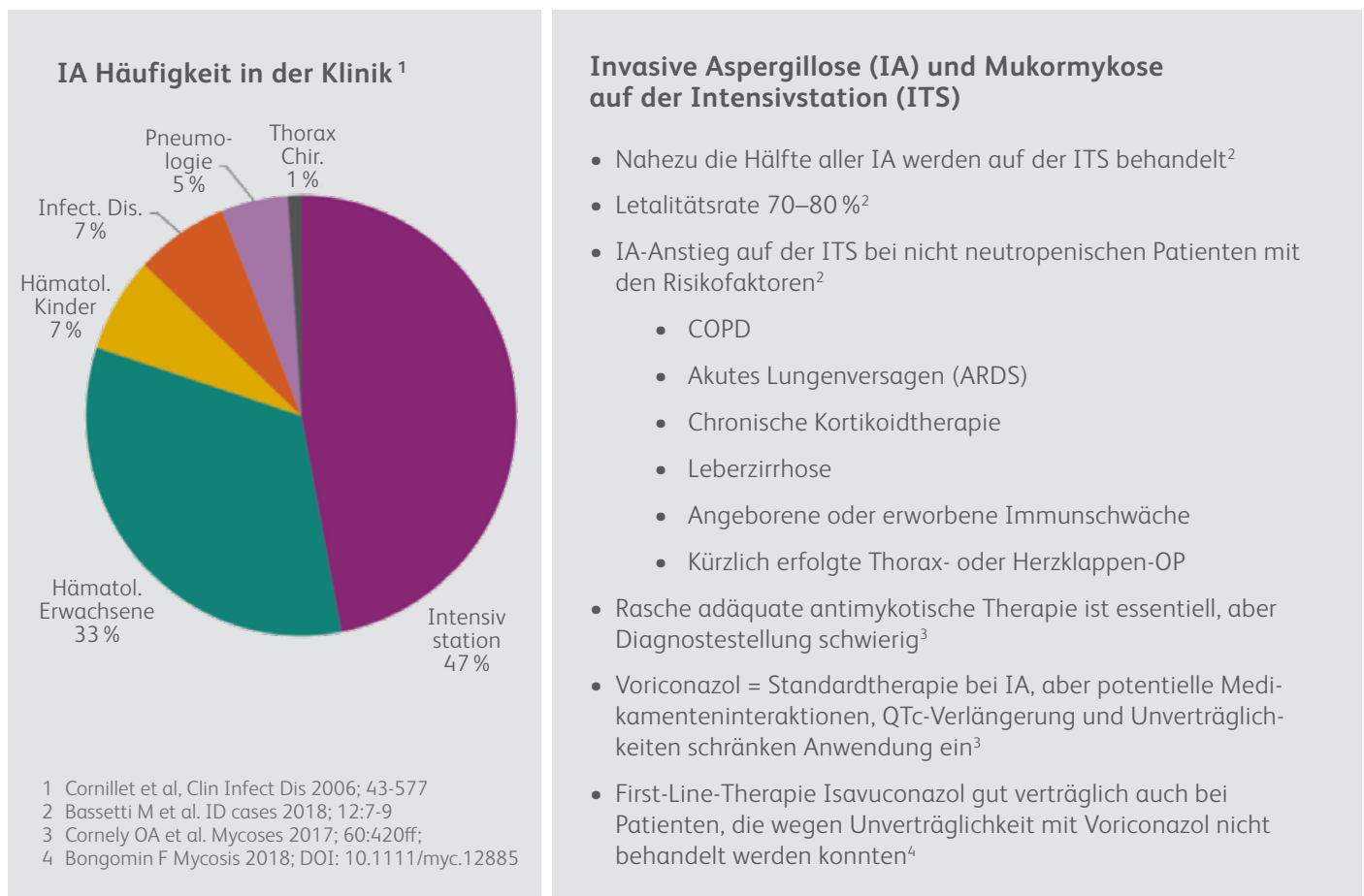


Abbildung 6: Vorkommen und Therapie invasiver Aspergillosen (IA) in der Klinik und IA auf der ITS (Bassetti 2017; Bassetti 2019; Cornillet et al. 2006).

CAVE: IA-Anstieg auf der ITS bei nicht neutropenischen Patienten mit folgenden Risikofaktoren:

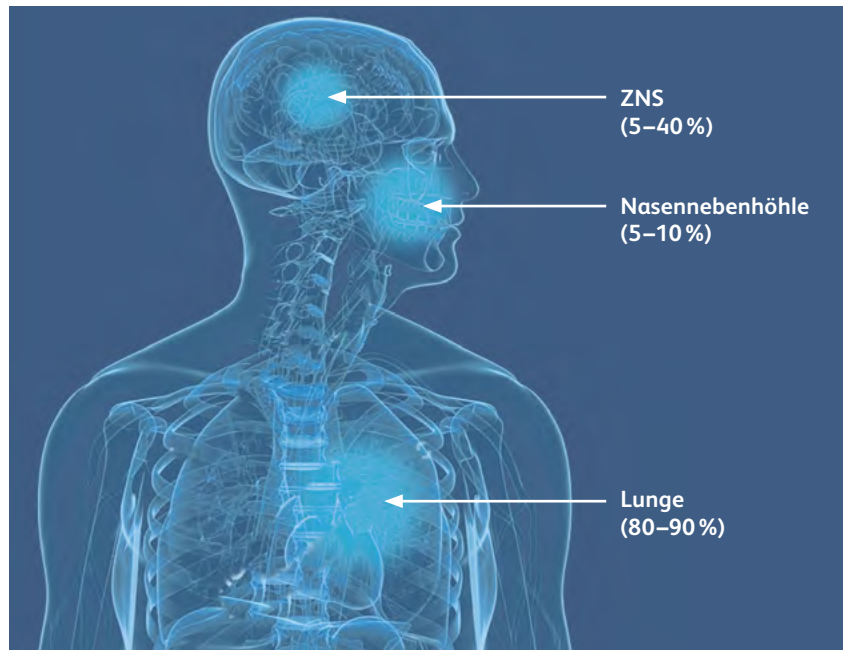
- Längere vorausgegangene Behandlung mit Kortikosteroiden
- COPD
- akutes Lungenversagen (ARDS)
- chronische Kortikosteroidtherapie
- Lungentransplantation
- Leberzirrhose mit verlängertem ITS-Aufenthalt (>7 Tage)
- solide Tumorerkrankungen mit und ohne Therapie
- HIV-Infektion
- angeborene oder erworbene Immunschwäche
- kürzlich erfolgte Thorax- oder Herzklappen-Operation
- intensivpflichtige Influenza-Pneumonie
- Patienten mit chronisch lymphatischen malignen Erkrankungen
neuen Biotherapien (z. B. Rituximab)

Bassetti et al. 2018; Bongomin 2018; Cornely et al. 2017; Schauwvlieghe 2018; Danion et al. 2019; Waldeck et al. 2019; Matthews et al. 2019).

Viele dieser Faktoren liegen häufig bei nicht-neutropenischen, kritisch kranken Patienten vor. Es ist davon auszugehen, dass ein unterdrücktes Immunsystem bei eigentlich immunkompetenten Patienten durch Multiorgan-Dysfunktion einer invasiven IA-Infektion Vorschub leistet (Bassetti und Bouza 2017). Hauptmanifestationsorte der Aspergillose und Bedeutung eines frühen Therapiebeginns sind in Abbildung 7 zusammengefasst (Richardson et al. 1999; Bassetti 2019).

- ▶ Die invasive Aspergillose manifestiert sich am häufigsten in den Atemwegen.
- ▶ In Abhängigkeit des Immunstatus können sich die Erreger über die Blutbahn ausbreiten in u. a.
 - das Gehirn (bei ZNS-Beteiligung)
 - die Leber
 - die Nieren
 - die Haut
 - den Darm.^{1,2}

1 Verweij PE et al. Proceedings 38th ICCAC; San Diego 1998; 159J–S118.
 2 Richardson MD et al. Ann Med 1999; 31:327–335.
 3 Maertens J et al. Mycosis 2018; 6(11):868–876;



„Die frühe Therapieinitiierung fördert ein positives Therapieergebnis.“³

Abbildung 7: Hauptmanifestationsorte der Aspergillose und Bedeutung eines frühen Therapiebeginns (Richardson et al. 1999; Bassetti 2019).

Risikofaktor COPD

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für IA bei nicht-neutropenischen Patienten sind chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD). COPD-Patienten sind empfindlich für eine *Aspergillus*-Kolonisation des unteren Respirationstraktes, die unter besonderen Umständen zur Ausbildung einer invasiven Infektion führen kann. Charakteristisch sind Veränderungen der Lungenstruktur, eine beeinträchtigte Immunantwort, verminderte mukoziliäre Clearance und Läsionen der Mukosa. Weiterhin haben COPD-Patienten häufige Krankenhausaufenthalte einschließlich invasiver Eingriffe und Untersuchungen und erhalten sehr oft Breitspektrum-Antibiotika sowie Kortikosteroide (systemisch und inhalativ). Damit sind diese Patienten also gleich mehreren IA-Hauptrisikofaktoren ausgesetzt. Steroide können das *Aspergillus*-Wachstum *in vitro* beschleunigen, (Bassetti und Bouza 2017).

Vandewoude et al. definierten eine Tagesdosis von ≥ 20 mg Prednisolon (bzw. Prednisolon-Äquivalent) als Kriterium für eine IA (Vandewoude et al. 2006). All diese Faktoren können das vergleichsweise hohe *Aspergillus*-Vorkommen bei COPD-Patienten erklären (Guinea et al. 2010; Barberan et al. 2012; Bassetti und Bouza 2017).

Risikofaktor Leberzirrhose

Sowohl die kompensierte als auch die dekompenzierte Leberzirrhose wurden als IA-Risikofaktor beschrieben. Es wird angenommen, dass eine eingeschränkte Phagozytose-Funktion bei diesen Patienten das Risiko für eine IA entsprechend erhöht (Lipke et al. 2007; Prodanovic et al. 2007; Bassetti und Bouza 2017).

Risikofaktor *Diabetes mellitus*, Alkoholismus, Mangelernährung

Diabetes mellitus wurde als weiterer Risikofaktor genannt, aufgrund angeborener oder erworbener Beeinträchtigung des Immunsystems bedingt durch Hyperglykämie (Luo et al. 2007; Bassetti und Bouza 2017;). Andere Autoren haben auch Alkoholismus und Mangelernährung als Risikofaktoren der invasiven Aspergillose bewertet (Vandewoude et al. 2004; Bassetti und Bouza 2017).

Risikofaktor *Aspergillus*-Sporen in hoher Konzentration in der Luft

Hohe Konzentrationen an *Aspergillus*-Sporen in der Luft wurden mit individuellen IA-Ausbrüchen auf unterschiedlichen Intensivstationen assoziiert (Pelaez et al. 2012).

Risikofaktor Influenza

Die Influenza-assoziierte invasive Aspergillose (IAA) gilt mittlerweile als eine bekannte Komplikation bei Patienten der Intensivstation (ITS) und ist mit hoher Letalität assoziiert (47–66 %) (Schauwvlieghe et al. 2018; Crum-Cianflone et al. 2016; Alshabani et al. 2015; Veerdonk et al. 2017; Ku et al. 2017; Garcia-Vidal et al. 2015).

- Influenza konnte als ein unabhängiger Risikofaktor für invasive pulmonale Aspergillose (OR: 5,19; 95 %KI: 2,63–10,26; $p < 0,0001$) identifiziert werden, zusammen mit einem hohen APACHE-II-Score, männlichem Geschlecht und dem Einsatz von Kortikosteroiden (Schauwvlieghe et al. 2018).
- Eine retrospektive Studie an zwei Kliniken der Maximalversorgung in der Schweiz während der Influenza-Saison 2017/18 ergab, dass Patienten mit IAA keine klassischen Aspergillose-Risikofaktoren hatten, aber häufiger und länger supportive Therapien, einschließlich Intubation, Vasopressoren, ECMO erhielten und einen längeren Klinikaufenthalt hatten (Waldeck et al. ECCMID 2019).
- Prognostische Faktoren für Tod und schlechte klinische Prognose bei Influenza-Patienten sind Risikofaktoren, die invasive Pilzinfektionen begünstigen bzw. zu deren Ausbruch führen, sowie Vasopressoren und ARDS. (Waldeck et al. 2019).
- *Aspergillus* wurde als häufigster respiratorischer (ko)-pathogener Erreger nachgewiesen (Inzidenz von 22 %), als zweithäufigster Pilzerreger wurden Mucorales bei 5 % der Patienten gefunden (Waldeck et al. 2019).

- Ein IA-Anstieg wurde bei nicht-neutropenischen Patienten dokumentiert (Munoz 2019; Danion et al. 2019).
- ITS-Patienten mit Influenza haben ein erhöhtes IA-Infektionsrisiko, ebenso Patienten mit COPD, Leberzirrhose und akutem Leberversagen, sowie alkoholbedingter Hepatitis (Schauwvlieghe et al. 2018; Bassetti und Bouza 2017).
- Die Vorbehandlung mit Kortikosteroiden war der häufigste IA-Risikofaktor; weitere Risikofaktoren: Chemotherapien (Vincristine, Cyclophosphamid, Methotrexat, Cytarabine) (Munoz 2019; Tejerina et al. 2018; Bassetti M0947).
- Die Letalität kann über 70 % betragen und ein Großteil der IA-Diagnose bei diesen Patienten wird erst postmortal gestellt (über 50 %) (Munoz 2019; Bassetti 2019)
- Auf IA-Risikofaktoren – auch bei nicht-neutropenischen Patienten, insbesondere bei Intensivpatienten – ist zu achten (Munoz 2019; Bassetti 2019; Danion et al. 2019; Tejerina et al. 2018).

Klinische Diagnose / Falldefinition

Klinische IA-Manifestationen (z. B. Fieber, Husten, purulentes Sputum, Dyspnoe) sind initial oft nicht von einer bakteriellen Bronchopneumonie zu unterscheiden. Dadurch wird eine IA häufig erst sehr spät und oftmals gar nicht diagnostiziert (Munoz 2019; Danion et al. 2019; Tejerina et al. 2018; Bassetti und Bouza 2017; Matthews et al. 2019).

- Der Nachweis von *Aspergillus*-Spezies aus verschiedenen respiratorischen Proben während des Nicht-Ansprechens einer Pneumonie auf die Antibiotika-Behandlung bei Patienten mit entsprechenden IA-Risikofaktoren ist suggestiv für die Diagnose einer IA (Bassetti und Bouza 2017; Delsuc et al. 2015).
- Es wurde vorgeschlagen, dass die Isolierung von *Aspergillus* aus dem Respirationstrakt bei kritisch kranken Patienten mit IA-Risikofaktoren (z. B. COPD nach Kortikosteroid-Behandlung, schwere Grunderkrankungen) und klinischen Zeichen einer Pneumonie als wahrscheinliche (probable) invasive Aspergillose (IA) bewertet werden soll (Bassetti und Bouza 2017).
- Die klinische Relevanz bezüglich der Isolierung von *Aspergillus*-Konidien aus respiratorischen Proben bleibt unklar und die Differenzierung zwischen tatsächlicher Infektion und Kolonisation bleibt schwierig (Bassetti und Bouza 2017).
- Sobald *Aspergillus* in einer respiratorischen Probe nachgewiesen wird, sollte die Entscheidung darüber, ob mit einer empirischen antimykotischen Therapie begonnen wird, auf dem aktuellen klinischen Patientenstatus sowie dem Vorliegen von Risikofaktoren für die Entstehung einer akuten pulmonalen Aspergillose basieren (Bassetti und Bouza 2017).
- Eine persistierende pulmonale Infektion trotz Breitspektrum-Antibiotika-Behandlung oder eine auffällige CT-Thorax-Untersuchung zusammen mit einem oder mehreren Risikofaktoren sollte Auslöser für weitere diagnostische Untersuchungen sein (Bronchoskopie mit BAL, Biomarker) (Bassetti und Bouza 2017).
- Invasive Infektionen bei Patienten mit negativen Kulturen können durch positive serologische und molekulare Marker wie Galactomannan (GM)-Antigen-Testung und *Aspergillus*-PCR (mindestens 2 sequenzielle positive Proben) bestärkt und unterstützt werden (Bassetti und Bouza 2017).
- Während bei neutropenischen Patienten radiologische Befunde wie Halo-Zeichen und Air-Crescent-Zeichen im Thorax-CT eine hohe Sensitivität von etwa 80 % und eine Spezifität von 60–95 % haben, liegt diese bei nicht-neutropenischen Patienten nur bei 5 % bis 24 % (Bassetti und Bouza 2017).

Die klinische Diagnose der IA bleibt problematisch. Das Fehlen spezifischer IA-Diagnosekriterien verzögert die zeitnahe Initiierung einer geeigneten antimykotischen Therapie und kann daher die Überlebenschance vermindern.

Blot et al. validierten einen klinischen Diagnostik-Algorithmus mit dem Ziel Kolonisation von wahrscheinlichen (probable) IA bei ITS-Patienten mit *Aspergillus*-positivem Endotracheal-Aspirat zu unterscheiden (Tabelle 1) (Blot et al. 2012; Bassetti und Bouza 2017; Matthews et al. 2019).

Tabelle 1: Klinischer Algorithmus für die Diagnose von IA bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten (Blot et al. 2012; Bassetti und Bouza 2017).

Kategorie	Host factor	Klinische Präsentation	Mykologische Evidenz
Nachgewiesene IA	Nicht erforderlich	Nicht erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologie Auswertung zeigt kompatible Hyphen und assoziiert Gewebebeschädigung <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kultur mit <i>Aspergillus</i> in der Probe bei steriler Entnahme aus einem normalerweise sterilen Körperbereich
Wahrscheinliche IA	Mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikosteroid-Behandlung¹ • Neutrophile Abnorm² • Chronische Atemwegs-Abnorm³ • Dekompensiertete Zirrrose • Behandlung mit bekannten T-Zell- Immunosuppressiva⁴ • Hämatologische Malignitäten/HSCT • Organtransplantation • HIV • Schwere Influenza 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische und radiologische Abnormalitäten konsistent mit einem pulmonalen Infektionsprozess der anders nicht erklärbar ist. 	Mindestens einer der folgenden non-definitiven Tests: <ul style="list-style-type: none"> • Zytologie, direkte Mikroskopie und/oder Kultur mit <i>Aspergillus</i> Spezies in einer Probe aus dem unteren Respirationstrakt • GM in Serum $\geq 0,5$ und/oder in BAL $\geq 0,8$

GM = Galactomannan; HSCT = Hämatopoietische Stammzelltransplantation; IA = invasive Aspergillose

1 Glucocorticosteroid Behandlung with prednisone equivalent of ≥ 20 mg/Tag

2 Inherited neutrophil deficiency, absolute neutrophil count of ≤ 500 Zellen/mm³

3 Chronic obstructive lung disease, bronchiectasis

4 Calcineurin or mTOR inhibitors, blockers of TNF and similar antifungal immunity pathways, alemtuzumab, nucleoside analogues during past 90 days

Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik kann mittels konventioneller und molekularbiologischer Methoden, einschließlich Antigen-Nachweis und PCR durchgeführt werden.

(siehe hierzu auch CME-Modul „Diagnostik invasiver Aspergillus- und Mucor-Infektionen“).

Galactomannan (GM) kann in Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden. Ein Nachweis in Serum ist bei nicht-neutropenischen Patienten ungeeignet, da zirkulierende Neutrophile das Antigen verschwinden lassen. Eine hohe Spezifität und Sensitivität hat der GM-Nachweis in der BAL (Sensitivität 88 % im Vergleich zu 40 % im Serum) und wird daher als ein geeigneter Parameter für die IA-Diagnose bei nicht-neutropenischen Patienten bewertet (Meerssemann et al. 2008; Bassetti und Bouza 2017; DeHeer et al. 2019).

Therapieoptionen

ITS-Patienten sollten bei Verdacht auf eine invasive Aspergillose eine adäquate Therapie erhalten, bevor ein definitiver Nachweis vorliegt (Bassetti und Bouza 2017; Bassetti 2018). Die Problematik der IPA-Diagnose bedingt durch die unspezifischen klinischen und radiologischen Zeichen und die geringe Sensitivität/Spezifität der Kultur bei Probenentnahme aus dem Respirationstrakt ist eine Hauptursache für die hohe IPA-Letalität bei ITS-Patienten, die 60 bis 90 % betragen kann. (Agrawal et al. 2019; Bassetti und Bouza 2017; Matthews et al. 2019).

- Die verspätete Diagnose erhöht das Letalitätsrisiko und klinische Zeichen wie Hämoptysen, Brustschmerzen oder Mikronoduli bei der Thorax-CT lassen auf eine schlechte klinische Prognose schließen (Agrawal et al. 2019).
- In einer großen retrospektiven Kohortenstudie bei IA-Pa-

tienten (ohne Patienten mit klassischen Risikofaktoren) wurde gezeigt, dass ein Tag Verzögerung einer adäquaten antimykotischen Therapie mit einer Verlängerung des Klinikaufenthaltes von 1,28 Tagen assoziiert war und einen Kostenanstieg von 4 % pro Tag ($p < 0,001$) verursachte (Baddy et al. 2013; Bassetti und Bouza 2017)

- Eine frühzeitige Verdachtsdiagnose bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren und klinischen Zeichen (Husten, Rasselgeräusche, Verschattung und abnorme radiologische Befunde) können eine frühzeitigere Diagnosestellung begünstigen und Verbesserungen der klinischen Therapieergebnisse bewirken (Agrawal et al. 2019).
- Die frühzeitige Initiierung einer First-Line-Therapie konnte in einer retrospektiven Analyse bei 289 Patienten mit möglicher, wahrscheinlicher und nachgewiesener IA das Therapieergebnis hinsichtlich Letalität verbessern (Bassetti und Bouza 2017).
- Isavuconazol und Voriconazol werden als Mittel der Wahl empfohlen (s. Abbildung 6 und Tabelle 2). Das einmal pro Tag zu verabreichende Triazol-Antimykotikum Isavuconazol verfügt über ein breites Spektrum und – im Gegensatz zu Voriconazol – auch über eine Wirksamkeit bei Mucorales-Infektionen. Bei vergleichbarer klinischer Wirksamkeit verfügt Isavuconazol über ein besseres Verträglichkeitsprofil (Abbildung 6 und Tabelle 2) (Cornely 2017; Bassetti und Bouza 2017; Maertens et al. 2016; Marty et al. 2016).

Tabelle 2: Empfehlungen zur IA-Therapie bei nicht-neutropenischen Intensivpatienten (Bassetti und Bouza 2017; Bassetti 2019; Fachinfo Cresemba).

Setting	Erste Wahl	Alternative
Primäre Therapie	Voriconazol (6mg/kg q12h i.v. an Tag 1, dann 4mg/kg q12h i.v.) oder Isavuconazol (Initialdosis 200 mg alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden; insgesamt 6 x), dann 200 mg einmal täglich).	Liposomales Amphotericin B (3-5mg/kg/Tag i.v.) oder Posaconazol (300mg i.v. bid an Tag 1, dann 300mg/Tag i.v.) oder Caspofungin 70mg Loading-Dosis, dann 50mg/Tag
„Salvage“ Therapie	Kombination aus Voriconazol plus Anidulafungin	

bid = 2 x täglich; i.v. = intravenös; p.o. = per os (oral); a8(12)h = alle 8 (12) Stunden; IA = invasive Aspergillose

- Voriconazol als First-Line-i.v.-Therapie war mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen einschließlich Nierentoxizität, Lebertoxizität, reversiblen okularen Störungen, Photosensitivität, exfoliativer Dermatitis, Hautreaktionen, Neurotoxizität und QT-Verlängerung sowie dem Potential für Medikamenten-Interaktionen assoziiert (Bassetti 2018).
- Hauptvorteile einer Isavuconazol-First-Line-Therapie im Vergleich zu Voriconazol sind die verminderten Nebenwirkungen, kein QT-verlängernder Effekt, weniger Medikamenteninteraktionen und keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit renaler oder hepatischer (Child Pugh A und B) Beeinträchtigung (Bassetti 2018).

Die invasive Aspergillose (IA) gehört zu den am häufigsten zu Lebzeiten nicht erkannten Diagnosen

(Munoz 2019; Danion et al. 2019; Tejerina et al. 2018).

Gründe hierfür sind:

- Ein Nicht-Beachten von IA-Risikofaktoren durch die behandelnden Ärzte. (Munoz 2019; Bassetti 2019; Danion et al. 2019; Waldeck et al. 2019)
- Unspezifische radiologische Veränderungen (Munoz IS13, I122; Danion et al. 2019)
- Labor-Tests, die nicht zur richtigen Diagnose führen –Kultur / Biomarker haben hier nur begrenzte Aussagekraft (Munoz 2019; Danion et al. 2019)

Eine frühzeitige Verdachtsdiagnose bei Patienten mit entsprechenden Hinweisen (Kortikosteroidtherapie, Husten, Rasselgeräusche, Verschattung und abnorme radiologische Befunde) können eine frühzeitigere Diagnosestellung begünstigen und Verbesserungen der klinischen Therapieergebnisse bewirken (Agrawal et al. 2019; Matthews et al. 2019).

Invasive Mukormykose bei ITS-Patienten

Neben Veränderungen der Patientenpopulation bei invasiven *Aspergillus*-Infektionen (IA) gibt es einen Anstieg an „neuen“ Erregern aus der Ordnung Mucorales, die bei neutropenischen und nicht-neutropenischen Patienten vorkommen können. Ihre Verbreitung ist ubiquitär (Erde, Staub, Wasser, Luft). Hauptübertragungswege sind Sporen bei aerogener Aufnahme. Erreger aus der Ordnung Mucorales (z.B. Gattungen *Mucor*, *Rhizomucor* und *Rhizopus*), verursachen zwar selten invasive Infektionen, sind aber aufgrund zahlreicher Resistenzen immer eine besondere therapeutische Herausforderung. Die im Vergleich zur IA weniger häufig nachgewiesenen Mukormykosen (ca.10.000 Fälle pro Jahr weltweit) sind aber sehr schwerwiegende Infektionen über die zunehmend berichtet wird (Van Matre et al. 2019). Ein hoher Anteil wird auf der Intensivstation diagnostiziert, in erster Linie bei Patienten mit unkontrolliertem *Diabetes mellitus*, schwer immunkompromittierten Patienten oder zunächst gesunden Patienten mit offenen Wunden und einer Kontamination durch Mucorales (Bassetti und Bouza 2017, Munoz 2019). Mukormykosen treten zu etwa 50 % bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen und/oder zu

etwa 50 % bei Patienten mit Trauma und/oder chirurgischen Wunden auf (Munoz 2019). Klinische Manifestationen erfolgen kutan, rhinocerebral, pulmonal, gastrointestinal oder auch disseminierend. Am häufigsten betroffen sind die Lunge (30 %), die Nebenhöhlen (27 %), Haut und Weichgewebe (26 %) und disseminierte Verläufe (15 %) (Skiada et al. 2011; Bassetti und Bouza 2017). Rasch fortschreitende nekrotisierende Läsionen im Rhino-Sinus-Bereich, der Lunge oder der Haut und Weichgewebe sind charakteristisch (Bassetti und Bouza 2017). Besonders gefürchtet sind Disseminationen ins ZNS (Munoz 2019).

- Die pulmonale Mukormykose geht meist mit Fieber und pulmonalen Infiltraten einher. Beide Charakteristika bleiben trotz Breitspektrum-Antibiotika-Therapie bestehen. Die radiologischen Befunde sind schwer von einer IA zu unterscheiden. Ring-Halo-Zeichen (inverses Halo-Zeichen) oder Halo-Zeichen mit Halbmond (Air crescent sign) können auf eine Mukormykose hinweisen (Bassetti und Bouza 2017).

- Die rhino-zerebrale Mukormykose kommt in erster Linie in Asien sowie bei Patienten mit *Diabetes mellitus* vor (Bassetti und Bouza 2017; Munoz 2019).
- Mukormykosen bei Wundinfektionen oder anderen Hautläsionen sind meist mit progressiver Nekrose assoziiert. Sie können in traumatischen Wunden bei komplett immunkompetenten ITS-Patienten, aber auch bei immunkompromitierten Patienten unterschiedlichen Typs auftreten (Bassetti und Bouza 2017).
- Die Operation ist ein Hauptbestandteil bei der Mukormykose-Behandlung, insbesondere bei rhino-zerebralen Formen und bei Mukormykose der Haut und Weichgewebe. Bei der pulmonalen Mukormykose ist der Stellenwert der OP weniger klar. Insgesamt konnte jedoch gezeigt werden, dass chirurgische Eingriffe in Verbindung mit einer geeigneten antimykotischen Therapie die Überlebensrate verbessern können (Bassetti und Bouza 2017).

Invasive Mukormykosen findet man häufig als „Break-Through“-Infektionen (BtIFI), wie eine prospektive multi-zentrische Beobachtungsstudie bestätigt. Mucorales-Erreger der BtIFI waren sehr oft resistent gegenüber dem vorher verabreichten Antimykotikum, die Letalitätsrate bei Patienten mit BtIFI betrug insgesamt 65 %. Die Verbreitung der antimykotischen Prophylaxe wird als ein wichtiger Grund für BtIFI genannt (Puerta-Alcalde et al. 2019).

Mukormykosen sind schwere invasive Infektionen durch Erreger der Ordnung Mucorales (z. B. Gattungen *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Cunninghamella*) über die häufig als individuelle Fallberichte oder Fallserien auf der Intensivstation berichtet wird (Bassetti und Bouza 2017).

- Eine traumatische Inokulation kann direkt in Wunden erfolgen (z. B. bei Unfall oder Wundversorgung nach Verbrennungen).
- Mukormykosen treten hauptsächlich bei immunsupprimierten Patienten auf, aber auch bei Patienten mit *Diabetes mellitus* oder Kortikosteroidtherapie.
- Ein Ausbruch gastrischer Mukormykose bei ITS-Patienten in Spanien war mit dem Einsatz eines kontaminierten hölzernen Zungenspatels bei kritisch kranken Patienten assoziiert (Bassetti und Bouza 2017).
- Die Kontrolle der zu Grunde liegenden prädisponierenden Faktoren, eine rasche chirurgische Resektion und die Gabe eines geeigneten Antimykotikums wie Isavuconazol oder Amphotericin B sind die relevantesten therapeutischen Interventionsmöglichkeiten.
- Patienten mit Mukormykose erhalten einen Großteil ihrer medizinischen Versorgung auf der Intensivstation. Trotz erfolgter Fortschritte bei der Diagnosestellung und der Behandlung bleibt die Letalitätsrate hoch.

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/P/Pilzinfektionen/Mucor_spp;

Pilmis B et al. F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1429 Last updated: 07 SEP 2018; Bassetti und Bouza 2017; von Lilienfeld-Toal et al. 2019).

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Stefan Kluge
Klinikdirektor
Stellvertretender Zentrumsleiter
Hauptverantwortlicher Studienkoordinator
Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik für Intensivmedizin

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
Martinistraße 52
20251 Hamburg
+49 (0) 40 7410 - 57010
Telefax +49 (0) 40 7410 - 57020
skluge@uke.de

Literatur

- Agrawal S. A roadmap for IMD management: the shortest route to the right drug for the right patient. *ECCMID 2019, Amsterdam, NL, IS13:I123.*
- Agrawal U, Kanijiya K, Davda K et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic hosts – a single center retrospective study. *ECCMID 2019, Amsterdam, NL, P0158.*
- Andes D, Kovanda L, Desai A et al. Isavuconazole concentration in real-world practice: consistency with results from clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; doi:10.1128/AAC.00585-18
- Alshabani K et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: report of two cases and systematic review of the literature *Rev Respir Med* 2015;9(1):89–96.
- Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M et al. Respiratory infections caused by *Aspergillus* spp. in critically ill patients admitted to the intensive care units. *Med Intensiva* 2015;39(3):149–159
- Baddley JW, Stephens JM, Ji X et al. Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect Dis* 2013;13:29
- Barberan J, Sanz F, Hernandez JL et al. Clinical features of invasive pulmonary aspergillosis vs. colonization in COPD patients distributed by gold stage. *J Infect* 2012;65:447–452
- Bassetti M, Bouza, E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(suppl1):i39–i47
- Bassetti M et al. Issues in the management of invasive pulmonary aspergillosis in nonneutropenic patients in the intensive care unit: A role for isavuconazole. *IDCases* 2018;12:7–9i
- Bassetti M. How to define fungal infection in critically ill patients: new ESCMID-guidance. *ECCMID 2019, Amsterdam, NL ME187; M0947*
- Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:56–64
- Bongomin F, Gago S, Oladele RO et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J Fungi* 2017;3(4):e57
- Campos JR CP, Meneguetti MG, Cechinatti EDP et al. Pulmonary aspergillosis among patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) admitted to intensive care: preliminary results of an observational study. *ECCMID 2019, Amsterdam, NL, P0153*
- Chitasombat MN, Kontoyiannis DP. The “cephalosporin era” of triazole therapy: isavuconazole, a welcomed newcomer for the treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(10):1–16
- Cornely OA. Isavuconazole: is there a need for a new antifungal? *J Antimicrob Chemother* 2017;72(Suppl1): i2–i4
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006;43:577–584
- Crum-Cianflone NF. Invasive aspergillosis associated with severe influenza infections. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(3):ofw171
- Danion F, Rouzaud C, Duréault A, Poirée S. Why are so many cases of invasive aspergillosis missed? *Med Mycol* 2019;57(Suppl 2):S94–S103
- De Heer K, Gerritsen MG, Visser CE, Leeflang MMG. Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 5, Art. No. CD012399
- Delsuc C, Cottereau A, Frealle E et al. Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: a matched cohort study. *Crit Care* 2015;19:421
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. 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;15;46(12):1813–1821
- Dignani MC. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 81. Published online 2014 Sep 4. doi: 10.12703/P6-81
- Fachinformation Cresemba (Isavuconazol)
24. Füssle R, Biscopig J, Sziegoleit A. 1 x 1 der Infektiologie auf Intensivstationen: Diagnostik - Therapie - Prophylaxe. Springer-Verlag, 2012; 2. Auflage

Garbino J, Fluckiger U, Elzi L et al. Survey of aspergillosis in non-neutropenic patients in Swiss teaching hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(9):1366–1371

Garcia-Vidal C et al. Invasive Aspergillosis Complicating Pandemic Influenza A (H1N1) Infection in Severely Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis* 2011;53(6):e16–e19

Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:870–877.

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/P/Pilzinfektionen/Mucor_spp;
Pilmis B et al. F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):1429 Last updated: 07 SEP 2018

<http://www.scribd.com/doc/32282035/Pathogenesis-of-Fungal-Infections#scribd;>

Ku YH et al. Higher mortality of severe influenza patients with probable aspergillosis than those with and without other coinfections. *J Formosan Med Assoc* 2017;116:660e670

Lahmer T, Batres-Baires G, Huber W et al. Prävalenz und Outcome der invasiven pulmonalen Aspergillose bei Intensivpatienten mit Leberzirrhose. *Z Gastroenterol* 2018;56(08):e274.

Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(suppl 1):i19–i28.

Lass-Flörl C, Cuenca-Estrella M. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and diseases. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(Suppl1):i5–i11

Lichtenstern C, Swoboda S, Hirschburger M, Domann E. Update: invasive Pilzinfektionen. *Diagnose und Therapie in der operativen Intensivmedizin. Anaesthesist* 2010;59:30–52

Lipke AB, Mihas AA. Non-decompensated cirrhosis as a risk factor for invasive aspergillosis: a case report and review of the immune dysfunction of cirrhosis. *Am J Med Sci* 2007;334:314–316

Luo B, Chan W, Lord S et al. Diabetes induces rapid suppression of adaptive immunity followed by homeostatic T cell proliferation. *Scand J Immunol* 2007;65:22–31

Maertens JA, Raad II, Marr KA et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomized-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2016;387(10020):p760-769
Marty FM, Ostrowsky-Zeichner L, Cornely OA et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet* 2016; published online March 8, 2016.

Marty FM, Ostrowsky-Zeichner L, Cornely OA et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet* 2016; published online March 8, 2016.

Matthews H, Rohde H, Wichmann D, Kluge S. Invasive pulmonale Aspergillose. *Dtsch Med Wochenschr* 2019;144:1–5

Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:621–625

Meersseman W, Lagrou K, Maertens J et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27–34

Munoz P. IMD epidemiology and diagnostics: the challenge to identify the enemy. *ECCMID 2019, Amsterdam, NL, IS13:1122*

Patterson TF, Donnelly P. New Concepts in Diagnostics for Invasive Mycoses: Non-Culture-Based Methodologies. *J Fungi (Basel)* 2019;17;5(1); doi: 10.3390/jof50

Patterson TF et al. 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

Peláez T, Muñoz P, Guinea J et al. Outbreak of invasive aspergillosis after major heart surgery caused by spores in the air of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2012;54:e24–31

Prasad A, Agarwal K, Deepak D et al. Pulmonary aspergillosis: what CT can offer before it is too late! *J Clin Diagnost Res* 2016;10(4):TE01-TE05

Prodanovic H, Cracco C, Massard J et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with decompensated cirrhosis: case series. *BMC Gastroenterol* 2007;7:2

Puerta-Alcalde P, Martin-Gandul C, Badiola J et al. Breakthrough invasive fungal infection among patients with hematological malignancies: a national prospective multicenter study. *ECCMID 2019, Amsterdam, NL, OE109:00565*

Richardson MD, Kokki MH. New perspectives in the diagnosis of systemic fungal infections. *Ann Med* 1999;31:327–335

Schauwvlieghe AFAD et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018b;6(10):782–792

Skiada A, Pagano L, Groll A et al. 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;17:1859–1867

Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P et al. AspICU Study Investigators. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care* 2015;19:7

Tejerina EE, Padilla R, Abril E et al. Autopsy-detected diagnostic errors over time in the intensive care unit. *Human Pathol* 2018;76:85–90

Ullmann AJ et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID/ECMM-ERS guideline, *Clinical Microbiology and Infection* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>

Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006;10:R31

Van Matre ET, Evans SL, Mueller SW et al. Comparative evaluation of isavuconazonium sulfate, voriconazole, and posaconazole for the management of invasive fungal infections in an academic medical center. *ECCMID 2019, Amsterdam, NL, PO0739*

Veerdonk FL et al. Influenza-associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Amer J Resp Crit Care* 2017;196(4):524–527

Von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H et al. Invasive Pilzinfektionen. *Deutsch Aerztebl* 2019;116(16):271–278

Waldeck F, Boroli F, Suh N et al. Influenza-associated aspergillosis in critically ill patients in two Swiss centers during the influenza season 2017/2018. *ECCMID 2019, Amsterdam, NL, OE109:00564*

Wauters J, Baar I, Meersseman P et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med* 2012;38:1761–1768