

Implikationen der neuen ECMM / MSG Leitlinie zu Diagnose und Management der Mukormykose

Autoren:

Andreas H. Groll

Infektiologisches Forschungsprogramm,
Knochenmark-Transplantationszentrum und
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin –
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,
Universitätsklinikum Münster

EINLEITUNG

Erkrankungen durch Pilzarten der Ordnung Mucorales, die sog. Mukormykosen, sind selten, entstehen als opportunistische Infektionen ganz überwiegend auf dem Boden definierter Risikokonstellationen, sind schwierig zu diagnostizieren und mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Die Mukormykose zeichnet sich durch eine überaus rasche, alle Grenzschichten überschreitende Gewebsinvasion aus und verlangt nach einer umgehenden, immer interdisziplinär ausgerichteten Diagnostik und Therapie.

Jederzeit und überall verfügbare Informationen zu Risikopopulationen und Krankheitsbildern, zum optimalen Einsatz der verfügbaren diagnostischen Methoden und zu einer möglichst umgehenden adäquaten Behandlung sind von großer Bedeutung für die Prognose des individuellen Patienten. Die European

Confederation of Medical Mycology (ECMM) publizierte vor wenigen Monaten in Zusammenarbeit mit der amerikanischen Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSG ERC) global anwendbare, umfassende Leitlinien für die Diagnose und das Management der Mukormykose (Cornely 2019).

Ziel dieser CME-Einheit ist, nach einem Überblick über Risikofaktoren, Epidemiologie und die verschiedenen Manifestationen der Mukormykose die kritischen Empfehlungen dieser internationalen Leitlinie zum diagnostischen Vorgehen und zur Behandlung der Mukormykose zusammenzufassen.

EPIDEMIOLOGIE DER MUCORMYCOSE

Die Mucorales sind ubiquitäre Fadenpilze mit breiten, dünnwandigen, spärlich septierten und bandartigen Hyphen. Bislang beschriebene humanpathogene Mucorales umfassen etwa zehn Genera und 20 Arten; am häufigsten werden *Rhizopus*-, *Lichtheimia*-, *Mucor*- sowie nachgeordnet *Rhizomucor*-, *Saksenaeya*-, *Cunninghamella*- und *Apophysomyces* Arten nachgewiesen (Lanternier 2012; Skiada 2011). Die Mukormykose ist eine opportunistische Pilzinfektion; definierte Risikofaktoren sind:

- eine Unterbrechung der Haut- und Schleimhautbarriere,
- Störungen der angeborenen Immunität mit Mangel an funktionstüchtigen Granulozyten wie bei ausgeprägter und prolongierter Granulozytopenie, unter Therapie mit Glukokortikosteroiden und bei Hyperglykämie,
- ein Überangebot von Eisen, einem wichtigen Wachstumsfaktor für Pilze, durch Freisetzung bei Azidose, Eisenüberladung und Therapie mit bestimmten Chelatoren, die als Siderophoren wirken.

Entsprechend sind Patientenpopulationen mit Risiko für die Entstehung einer Mukormykose solche mit:

- unkontrolliertem Diabetes mellitus und diabetischer Ketoazidose,
- Patienten unter Therapie mit dem Eisenchelator Deferoxamin,
- granulozytopenen Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation,
- Patienten unter Immunsuppression vor allem mit Glukokortikosteroiden,

- unreife Frühgeborene mit eingeschränkter Funktion der Phagozytose und vulnerablen Grenzflächen,
- immunkompetente Patienten mit massiv kontaminierten Gewebstraumata bzw. Verbrennungen (Skiada 2011; Lanternier 2012; Cornely 2019) (Tabelle 1).

Die Mukormykose ist – in Abhängigkeit von der geographischen Region – hinter der invasiven Aspergillose die zweit- bzw. dritthäufigste Ursache opportunistischer Fadenpilzinfektionen. Während belastbare populationsbasierte Inzidenz- und Prävalenzdaten nicht existieren wird weltweit eine zunehmende Häufigkeit der Mukormykose registriert und mit der wachsenden Zahl von Patienten mit unkontrolliertem Diabetes mellitus bzw. iatrogenen Abwehrschwäche nach Organ- bzw. Blutstammzelltransplantation erklärt (Cornely 2019; El Zein 2018; Guinea 2017; Bitar 2013; Dolatabadi 2018; Saegeman 2010; Corzo-Leon 2018). Auf spezielle Risikopopulationen bezogen wurden aus Europa und Nordamerika Inzidenzraten von 0,1 % bei Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie (Caillot 2018), zwischen 0,2 und 3,5 % bei Patienten nach Organ- bzw. Blutstammzelltransplantation (Cornely 2019; Aslani 2007; Godara 2011; Baddley 2001; Forrest 2007; Vaezi 2016) und etwa 0,5 % bei Patienten mit schweren Verbrennungen (Kyriopoulos 2015; Mitchell 2014; Schaal 2015) berichtet.

Tabelle 1: Epidemiologie und Manifestationen der Mukormykose – Daten aus zwei großen Literaturanalysen über den Zeitraum von 1940 bis 2016

| Publikation | Studiendesign | Wichtigste Beobachtungen |
|--|---|--|
| <i>Roden et al. Clin Infect Dis 2005</i> | Review der englischsprachigen Literatur von 1885 bis 2000 mit Analyse von 929 auswertbaren Fällen von Mukormykose | <ul style="list-style-type: none"> • Medianes Lebensalter 40 Jahre (Spanne, 2 Tage bis 80 Jahre), männliches Geschlecht 65 %. • 19 % der Patienten ohne Grunderkrankungen, aber in knapp der Hälfte Zusammenhang mit penetrierendem Trauma, chirurgischen Eingriffen, Verbrennungen; 81 % mit Grunderkrankungen, in erster Line Diabetes mellitus, Krebserkrankungen, Immunsuppression bei Z. n. Transplantation; • Häufigste Infektionslokalisation: Nasennebenhöhlen (39 %), Lungen (24 %), Haut und Weichteile (19 %), Zentralnervensystem (9 %), Gastrointestinaltrakt (7 %) mit Dissemination in 23 % aller Fälle • Mehrzahl (60 %) der Patienten mit bösartigen Erkrankungen hatten pulmonale Infektionen, während die Mehrzahl (66 %) der Patienten mit Diabetes mellitus eine Infektion der Nasennebenhöhlen auswies; rhinozerebrale Verlaufsformen waren häufiger bei Diabetes als bei bösartigen Erkrankungen (33 vs. 4 %). • Gesamtmortalität 97 % bei unbehandelten Patienten, 39 % bei mit Amphotericin B behandelten Patienten, 43 % bei nur chirurgisch behandelten Patienten, und 30 % bei Patienten, die chirurgisch und medikamentös behandelt wurden. • Mortalität bei disseminierter Erkrankung 96 %, 85 % bei Infektionen des Gastrointestinaltraktes, 79 % bei Infektionen des Zentralnervensystems, 76 % bei Infektionen der Lunge, 46 % bei Infektionen der Nasennebenhöhlen, und 31 % bei Infektionen von Haut und Weichteilen • Infektionen mit <i>Cunninghamella</i> und disseminierte Infektionen in Multivariatenanalyse mit Sterblichkeit assoziiert |
| <i>Jeong et al. Clin Microbiol Infection 2019 und Int J Antimicrobial Chemother 2019</i> | Systematische Literaturrecherche und Analyse von 851 zwischen 2000 und Januar 2017 publizierten Fällen ≥ 18 Jahren | <ul style="list-style-type: none"> • Medianes Lebensalter 51 Jahre, männliches Geschlecht 63 % • Häufigste Grunderkrankungen: Diabetes mellitus (40 %), hämatologische Neoplasien (32 %), Organtransplantation (14 %); 51 % der Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Infektion keine immunsuppressive Therapie, keine monoklonalen Antikörper, oder eine antineoplastische Chemotherapie • Behandlung mit Glukokortikosteroiden (33 %), Granulozytopenie (20 %) und Trauma (20 %) häufigste prädisponierende Faktoren • Manifestationen: Rhinoorbitozerebral (34 %), Haut- und Weichteile (22 %), Lunge (20 %), Gastrointestinaltrakt 8 %; disseminierte Infektionen in 13 %. • In Multivariatenanalyse Assoziation von rhinoorbitozerebralen Infektionen mit Diabetes mellitus, pulmonalen Infektionen mit Granulozytopenie, und hämatologischen Neoplasien mit disseminierten Erkrankungen • Rhizopus (48 %) > Mucor (14 %) > Lichtheimia (13 %) > Cunninghamella (7 %) • Gesamtmortalität 46 % (disseminierte Infektionen: 68 %; isolierte zerebrale 69 %; gastrointestinale Infektionen 54 %; pulmonale Infektionen 51 %; rhinoorbitozerebrale Infektionen 42 %; Haut-/Weichteilinfektionen 31 %) • Mortalität bei Cunninghamella Infektionen grösser als bei andern Mucorales • Initiale Kombinationstherapie ohne Effekt auf 90-Tage Mortalität im Vergleich zur Monotherapie mit Amphotericin B • Kombinierte chirurgische und medikamentöse Therapie assoziiert mit signifikant niedrigerer 90-Tage Mortalität verglichen mit einer alleinigen medikamentösen Therapie |

MANIFESTATIONEN UND MORTALITÄT

Klinische Manifestationen der Mukormykose beinhalten Infektionen von Haut- und Weichteilen, der rhinoorbitozerebralen Kompartimente, der Lungen, des Gastrointestinaltraktes sowie disseminierte Infektionen; grundsätzlich ist eine Infektion jedes beliebigen Organes möglich (*Tabelle 1; Abbildung 1; Abbildung 2*). Charakteristisch ist eine rasche Ausbreitung der Infektion über alle natürlichen Gewebsgrenzen hinweg mit dem Leitbefund der Angioinvasion und nachfolgender nekrotischer Infarzierung der betroffenen Gewebe bzw. Organe. Aufgrund des lokalen Ausbreitungsweges und der wegen der Größe der Hyphen eher embolischen hämatogenen Dissemination findet sich der Erreger nur selten in Blutkulturen. Indolente, chronische Verläufe sind selten, aber beschrieben und müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

Häufigster Manifestationsort bei Patienten mit Abwehrschwäche infolge prolongierter Granulozytopenie oder Graft-vs.-Host Erkrankung ist die Lunge mit oder ohne organbezogene Symptome bzw. Fieber und verschiedenartigen radiologischen Befunden (Roden 2005; Jeong 2019). Aus der Lunge heraus kann es zu einer septisch-embolischen Dissemination in andere Organe einschließlich des ZNS oder eine Ausbreitung per continuitatem in benachbarte Organe bzw. Körperabschnitte kommen. Haut- und Weichteilinfektionen sind die häufigste Manifestation bei nicht-abwehrgeschwächten Patienten und werden im Zusammenhang mit Traumata, chirurgischen Eingriffen, oder schweren Verbrennungen beobachtet (Singla 2018; Neblett 2012; Al-Tarrah 2016; Warkentien 2012; Rodriguez 2018; Hay 2005). Lokale Entzündungszeichen, Abszesse, flächige Nekrosen, trockene Ulzera und Schorfausbildungen sind typische Befunde (Cornely 2019). Die rhinoorbitozerebrale Mukormykose ist die charakteristische Erkrankungsform bei Patienten mit unkontrolliertem Diabetes mellitus (Roden 2005; Jeong 2019), wird aber auch

bei abwehrgeschwächten Patienten beobachtet. Ausgangsort sind die Nasennebenhöhlen; charakteristisch sind knöcherne Arrosionen sowie die Ausbreitung in Orbita und das ZNS (Candoni 2019; Bae 2012; Vallverdu 2017; Bhansali 2004; Goh 2017). Klinische Symptome sind Schmerzen, Weichteilschwellung, Proptosis, Schorfbildungen in Nase und am Gaumen sowie Nekrosen des harten Gaumens. Die primär gastrointestinale Mukormykose ist insgesamt selten und präsentiert sich mit Schmerzen, Zeichen der intestinalen Obstruktion, Blutungen, oder Perforationen; sie ist die häufigste Manifestation einer Mukormykose bei unreifen Frühgeborenen (Cornely 2019).

Fallbezogene Mortalitätsraten bei erkannter und behandelter Mukormykose liegen zwischen 40 und 80 % und sind abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung, Ko-Morbiditäten und der Lokalisation der Infektion (Cornely 2019). Höchste Sterblichkeitsraten werden bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien bzw. nach allogener Blutstammzelltransplantation und bei Patienten mit schweren Verbrennungen, disseminierten Verlaufsformen, insbesondere mit ZNS-Beteiligung, sowie bei gastrointestinaler Mukormykose beobachtet (Roden 2005; Jeong 2019; Cornely 2019). Verbesserte Überlebenschancen sind mit einer frühen Diagnose und multidisziplinärer Therapieplanung mit Einsatz einer adäquaten antimykotischen Therapie und frühzeitigem chirurgischen Debridement nach allgemeingültigen chirurgischen Regeln assoziiert (Guinea 2017; Hong 2013; Palejwala 2016; Walsh 2014) (*Tabelle 1*).

Klinische Manifestationen der Mukormykose bei Patienten mit Risikofaktoren

- Invasive Sinusitis
- Sino-orbitale und sino-orbito-zerebrale Infektionen
- Pulmonale Läsionen
- Haut- und Weichteilläsionen
- Primär gastrointestinale Läsionen (Enterokolitis)
- Zerebrale Läsionen
- Disseminierte Läsionen

Abbildung 1

Beispiele klinischer Präsentationen der Mukormykose

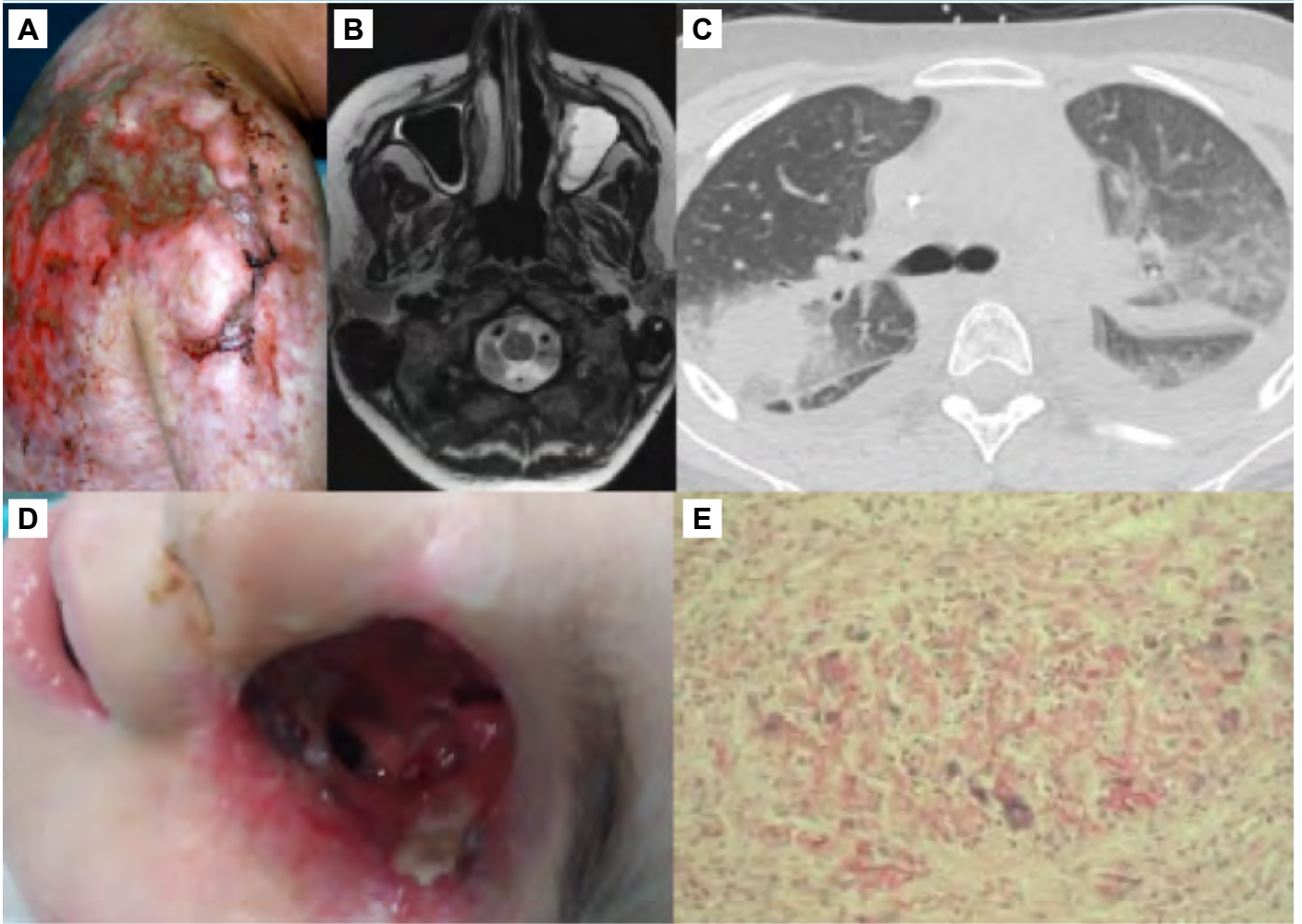


Abbildung 2: **A** Kutane Infektion bei chronischer GVHD nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation; **B** Infektion des Sinus maxillaris bei einem Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie; **C** pulmonale Mukormykose nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei aplastischer Anämie; **D** maxilloorbitale Mukormykose, Z.n. chirurgischem Debridement; **E**, Hyphen von Mucorales in einem Autopsiepräparat.

LEITLINIENMETHODIK

Das Leitlinienprogramm der ECMM wurde vor kurzem ausführlich dargelegt (Hoenigl 2018). Die neue Mukormykose-Leitlinie folgt in Struktur und Definitionen den *Candida*- Leitlinien der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (Ullmann 2012) und den ESCMID/ECMM Leitlinien zu seltenen invasiven Pilzinfektionen (Cornely 2014), die auf dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bzw. dem AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) Systemen beruhen (Kavanagh 2009; Brouwers 2016) und dem AWMF-Regelwerk S2k Leitlinien entsprechen (AWMF 2020). Die Bewertung der Evidenz erfolgt anhand des PICO Systems (population, interven-

tion, comparison, outcome), wobei sowohl diagnostische Maßnahmen wie auch prophylaktische und therapeutischer Strategien als Interventionen betrachtet werden. Empfehlungsstärke (strength of recommendation, SoR) und Qualität der Evidenz (quality of evidence, QoE mit Index der Level II Evidenz) stellen das Ergebnis zweier unabhängiger Bewertungen dar, so dass starke bzw. nachdrückliche Empfehlungen auch bei Abwesenheit hochgradiger Evidenz formuliert werden können (Cornely 2019) (*Tabelle 2*).

Tabelle 2: Definitionen der Stärke der Empfehlungen ('strength of recommendation', SoR) und der Qualität der Evidenz ('quality of evidence', QoR)

| Strength of recommendation | Definition |
|----------------------------|--|
| Grade A | The guideline group strongly supports a recommendation for use |
| Grade B | The guideline group moderately supports a recommendation for use |
| Grade C | The guideline group marginally supports a recommendation for use |
| Grade D | The guideline group supports a recommendation against use |

| Quality of evidence | Definition |
|---------------------|--|
| Level I | Evidence from at least 1 properly designed randomized, controlled trial (orientated on the primary endpoint of the trial) Note: Poor quality of planning, inconsistency of results, indirectness of evidence etc. would lower the SoR. |
| Level II | Evidence from at least 1 well-designed clinical trial (incl. secondary endpoints), without randomisation; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from > 1 centre); from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments Note: Every Level II evidence must have at least one added index. |
| Level III | Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies, or reports of expert committees |

| Added Index | Defining the source of level II evidence |
|-------------|--|
| r | Meta-analysis or systematic review of randomised controlled trials |
| t | Transferred evidence <i>i. e.</i> results from different patients' cohorts, or similar immune-status situation |
| h | Comparator group: historical control |
| u | Uncontrolled trials |
| a | For published abstract presented at an international symposium or meeting |

(adaptiert aus Cornely et al. *Lancet Infect Dis* 2019)

EMPFEHLUNGEN ZUR DIAGNOSE

Voraussetzungen zur Sicherung der Diagnose einer Mukormykose beinhalten die Verfügbarkeit von CT- und MRT-Bildgebung sowie einer qualifizierten mykologischen, zytologischen und histopathologischen Labordiagnostik, welche zusammen in aller Regel nur in einer Klinik der Maximalversorgung vorgehalten werden. Bei hochgradigem Erkrankungsverdacht sollte der Ablauf der Diagnostik nicht den Beginn einer adäquaten Therapie verzögern sondern parallel entsprechend des in der Leitlinie dar-

gestellten Management-Pfades erfolgen (Cornely 2019). Bezüglich der speziellen mikrobiologischen Diagnostik wird mit Nachdruck empfohlen, ausreichend Material zu gewinnen und bei Bedarf das Nationale Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyc 2020) oder ein ausgewiesenes ECMM Excellence Center (ECMM 2020) in die Planung der Untersuchungen und die Materialbearbeitung einzubeziehen (*Abbildung 3*).

| Prinzipien der Diagnosesicherung der Mukormykose |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Voraussetzung sind die Verfügbarkeit von CT- und MRT-Bildgebung sowie einer qualifizierten mykologischen und histopathologischen Labordiagnostik |
| <ul style="list-style-type: none"> • Bei hochgradigem Erkrankungsverdacht sollte der Ablauf der Diagnostik nicht den Beginn einer adäquaten Therapie verzögern sondern parallel mit der empirischen Einleitung der Therapie erfolgen |
| <ul style="list-style-type: none"> • Die spezielle mikrobiologische Diagnostik beinhaltet Kultur und Mikroskopie, Histopathologie, und molekulare Methoden |
| <ul style="list-style-type: none"> • Eine Identifikation auf Genus- und Spezieslevel sowie eine <i>in vitro</i> Resistenztestung sind anzustreben |
| <ul style="list-style-type: none"> • Das Nationale Referenzzentrum oder ein ausgewiesenes ECMM Excellence Center können bei Bedarf in die Planung und Durchführung der Diagnostik einbezogen werden |

Abbildung 3

Bildgebung

Die notwendige Bildgebung ergibt sich aus den Symptomen des Patienten und den klinischen Befunden.

- Bei Verdacht auf eine pulmonale Mukormykose ist das Lungen-CT, und bei Verdacht auf eine sinoorbitozerebrale Mukormykose ein CT bzw. bei möglicher Beteiligung von Orbita und/oder ZNS ein MRT des Schädels mit Kontrastmittelgabe angezeigt (SoR A; QoE II) (Cornely 2019). Bildgebungen bei anderen Lokalisationen folgen allgemeingültigen radiologischen Vorgehensweisen.

Kein bildgebendes Verfahren hat die notwendige Sensitivität und Spezifität zur eigenständigen Diagnose einer Mukormykose. Deshalb sollte, sobald auch bildgebend der Verdacht auf

eine Mukormykose besteht, die Behandlung zunächst empirisch begonnen werden und die Diagnose in der Regel durch Biopsie und den mikrobiologischen Erregernachweis im Weiteren gesichert oder ausgeschlossen werden (SoR A; QoE II) (Cornely 2019).

Wird eine Mukormykose gesichert, so wird bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien bzw. Blutstammzelltransplantation ein bildgebendes Staging von Kopf, Thorax, und Abdomen empfohlen (SoR B; QoE III) sowie bei allen Patienten initial engmaschige Verlaufskontrollen aller Erkrankungsmanifestationen im Wochenabstand als Monitoring (SoR A; QoE II) (Cornely 2019).

Antigen-Marker

Spezifische serologische Marker zum Nachweis von Mucorales existieren bislang nicht. Galactomannan und (1→3) β-D-Glucan sind nicht spezifisch und für diese Indikation nicht validiert und nicht empfohlen. Andere Verfahren zum Nachweis spezifischer Antigene und Mucorales-spezifischer T-Zellen sind bislang ebenfalls nicht validiert und außerhalb von Studien nicht verfügbar (Cornely 2019).

Histopathologie

- Der Verdacht auf eine Mukormykose kann sich durch die mikroskopische Untersuchung klinischer Proben ergeben; zur Sicherung der Diagnose ist jedoch immer der Nachweis gewebsinvasiver Hyphen mit Standard-Färbemethoden erforderlich (SoR A; QoE II) (Cornely 2019; Guarner 2011; Kung 2018).

Mikroskopisch lassen sich Hyphen der Mucorales von denen anderer hyaliner Fadenpilze durch ihre größere Breite, die fehlende Septierung und den unregelmäßigen Winkel der Verzweigungen unterscheiden. Da jedoch Daten zur Genauigkeit der Zuordnung hyaliner Fadenpilze aufgrund der Morphologie ihrer Hyphen fehlen, wird nachdrücklich empfohlen, die Diagnose einer Mukormykose durch die Anlage von Kulturen (SoR A; QoE II), durch Methoden des molekularen Erregernachweises (SoR B; QoE II) oder immunhistochemisch (SoR B; QoE II) und gegebenenfalls in Referenzlaboratorien zu bestätigen (Cornely 2019).

Kultur und Mikroskopie

- Die Anlage von Kulturen diagnostischer Proben zur exakten Erregeridentifikation auf Genus- und Speziesebene und die Durchführung einer *in vitro* Resistenztestung wird nachdrücklich empfohlen (SoR A; QoE II) (Cornely 2019).

Eine positive Kultur von einem normalerweise sterilen Kompartiment ist diagnostisch beweisend, während eine positive Kultur aus einem nicht-sterilen Kompartiment bezüglich des Vorliegens einer wahrscheinlichen Infektion mit der klinischen und radiologischen Information abgeglichen werden muss (Donnelly 2019). Technisch sollten bei der Anlage von Kulturen die Homogenisierung von Gewebeproben vermieden, und die Kulturen nach Möglichkeit separat bei 30 bzw. 37° Celsius inkubiert werden (Cornely 2019).

Neben der Anlage von Kulturen wird die direkte Mikroskopie diagnostischer Proben nach Färbung mit fluoreszierenden Aufhellern wie Calcofluor und mit KOH nachdrücklich empfohlen, da sie eine rasche Konkretisierung eines Infektionsverdachts erlaubt (SoR A; QoE II) (Cornely 2019).

Resistenztestung

- Der Einsatz von Standardmethoden der *in vitro* Empfindlichkeitsprüfung entsprechend den Empfehlungen des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (EUCAST 2020) als Hilfe für Therapieentscheidungen wird lediglich mit marginaler Stärke empfohlen (SoR C; QoE II), da sie keine Einordnung eines Isolates als empfindlich oder resistent erlaubt; sie kann jedoch im Falle eines Therapieversagens zur Orientierung hilfreich sein (Cornely 2019).

Die grundsätzliche Durchführung einer standardisierten *in vitro* Empfindlichkeits- bzw. Resistenzprüfung wird jedoch nachdrücklich zur Generierung epidemiologischer Daten empfohlen (SoR A; QoE II); kommerzielle Testmethoden wie der E-Test werden hierfür nur mit marginaler Stärke empfohlen (SoR C; QoE II); vom Autor empfohlen wird die Einsendung des Isolates an das Nationale Referenzlabor (NRZMyc 2020) oder ein ausgewiesenes ECMM Excellence Center (ECMM 2020) mit Identifikation und Testung nach EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) und die anschließende Archivierung für Forschungszwecke (Cornely 2019).

Molekulare Methoden

Mehrere Untersuchungen konnten den klinischen Nutzen des molekularen Nachweises von Mucorales-DNA in nativen wie auch Formalin-fixierten Gewebeproben nachweisen; in der überwiegenden Mehrzahl wurden allerdings sog. in-house Verfahren eingesetzt, für die keine externe Validierung existiert (Cornely 2019).

- Aufgrund des Fehlens standardisierter Testverfahren empfiehlt die Leitliniengruppe molekulare Methoden des Erregernachweises an Geweben nur mit moderater Stärke (SoR B; QoE II)

Aufgrund der möglichen Schädigung der DNA durch Formalin wird die Untersuchung von Frischmaterial bevorzugt (Gade 2017; Cornely 2019).

- Auch der Nachweis von Mucorales-DNA in Serum und anderen Körperflüssigkeiten (z. B. bronchoalveolare Lavage) ist in fortgeschrittener Entwicklung (Cornely 2019), wird jedoch aufgrund des Fehlens standardisierter Testverfahren ebenfalls nur mit moderater Stärke empfohlen (SoR C; QoE II) (Cornely 2019).

Aus Sicht des Autors ist sie aber z.B. bei V.a. eine Mukormykose und Durchführung einer bronchoalveolären Lavage immer in die Diagnostik mit einzubeziehen.

Genus und Speziesidentifikation

- Eine Erregeridentifikation auf Genus- und Spezieslevel wird aus epidemiologischen Gründen mit Nachdruck empfohlen (SoR A; QoE II); ein Nutzen dieser Information zur Therapiesteuerung ist zumindest für die Primärtherapie fraglich (SoR C; QoE II).

Die molekulare Erregeridentifikation wird gegenüber der konventionellen Identifikation aufgrund morphologischer Kriterien bevorzugt (SoR A; QoE II). Die Methode der Wahl ist die ITS (internal transcribed spacer) Sequenzierung (SoR A; QoE II). Die Erregeridentifikation mittels MALDI-TOFF wird mit nur moderater Stärke empfohlen, da sie nicht auf standardisierten Datenbasen beruht und nicht in allen Laboratorien zur Verfügung steht. (SoR B; QoE II) (Cornely 2019).

THERAPIE DER MUCORMYKOSE

Die Eckpfeiler der Behandlung aller Formen der Mukormykose beruhen auf der frühen und möglichst vollständigen Resektion bzw. dem Debridement betroffener Gewebe nach allgemeingültigen chirurgischen Regeln, einer effektiven systemischen antimykotischen Chemotherapie, der Korrektur prädisponierender Faktoren wie Granulozytopenie, Behandlung mit Glukokortikosteroiden oder einer diabetischen Ketoazidose, sowie einem kontinuierlichem Monitoring des Therapieansprechens und gegebenenfalls wiederholten chirurgischen Maßnahmen (Cornely 2019) (*Abbildung 4*)

Unter Berücksichtigung des globalen Charakters der Leitlinie und der regional oder lokal unterschiedlichen Verfügbarkeit

diagnostischer (z. B. molekularbiologischer) Verfahren sowie therapeutischer Ressourcen (z. B. Verfügbarkeit von Isavuconazol, Verfügbarkeit neuer Zubereitungen von Posaconazol) werden unterschiedliche Management-Pfade dargelegt. Diese beinhalten neben einem komplexen Standard-Pfad für die Ausgangssituation optimaler, unlimitierter Ressourcen, wie sie in den meisten Ländern Europas und Nordamerikas vorliegen dürften, auch vereinfachte Management-Pfade für Ressourcen-limitierte Länder bzw. medizinische Settings, die im Supplement der Leitlinie ausführlich dargestellt sind und auf die hier nur verwiesen werden kann (Cornely 2019).

Eckpfeiler des Managements der Mukormykose

- Frühe und möglichst vollständige Resektion bzw. Debridement betroffener Gewebe
- Effektive systemische antimykotischen Chemotherapie
- Korrektur prädisponierender Faktoren wie Granulozytopenie, Behandlung mit Glukokortikosteroiden oder einer diabetischen Ketoazidose
- Eine Identifikation auf Genus- und Spezieslevel sowie eine *in vitro* Resistenztestung ist anzustreben
- Kontinuierliches Monitoring des Therapieansprechens und gegebenenfalls wiederholte chirurgische Maßnahmen

Abbildung 4

Chirurgische Behandlung

- Die Leitliniengruppe empfiehlt, wann immer möglich, nachdrücklich die frühe und komplette chirurgische Behandlung der Mukormykose zusätzlich zur systemischen antimykotischen Therapie (SoR A; QoE II). Gewebsresektionen bzw. -debridements sollen nach allgemeingültigen chirurgischen Regeln gegebenenfalls wiederholt durchgeführt werden (SoR A; QoE III) (Cornely 2019).

Zahlreiche retrospektive Fallserien belegen einen lokalisationsübergreifenden Einfluss chirurgischer Interventionen auf Heilungs- und Überlebensraten der Mukormykose (Roden 2005; Lanternier 2012; Chakrabarti 2009; Taj-Aldeen 2017; Skiada 2011; Almyroudis 2006; Busca 2010; Clark 2003; Greenberg 2006; Li 2010; Schlebusch 2005; Sue 2012; Tedder 1994; Vironneau 2014; Zaoutis 2007; Nithyanandam 2003) und damit der Bedeutung der lokalen Herdkontrolle. Diese kann bei schwerkranken, nicht-operablen Patienten oder im Falle disseminierter Infektionen eingeschränkt sein.

Grundsätzlich können verschiedene chirurgische Situationen unterschieden werden: Das Debridement bei Infektionen von Haut, Weichteilen und Knochen; das Debridement bei rhinorbitozerebraler Mukormykose; die Exenteration der Orbita; Resektionen von befallenem Lungengewebe; und Resektionen befallener intraabdomineller Strukturen bzw. befallener transplantierte Organe. Für chirurgisch relevante Einzelheiten und die verfügbare Evidenz wird auf die Leitlinie verwiesen; nach Möglichkeit sind infektionsfreie Resektionsgrenzen anzustreben, was durch Schnellschnitttechniken und Färbung mit fluoreszierenden Aufhellern (optical brighteners) wie Calcofluor dokumentiert werden kann (McDermott 2010). Operierte Patienten müssen im weiteren Verlauf engmaschig kontrolliert und bei Auftreten neuer Nekrosen oder einer fortschreitenden Infektion re-operiert werden.

Grundsätzlich sollte die zuständige operative Disziplin bereits bei Diagnose in das interdisziplinäre Management-Team und den Therapieplan einbezogen werden, da eine frühe Intervention zu bevorzugen ist (Roden 2005; Almyroudis 2006; Sun 2009; Skiada 2011).

Medikamentöse Behandlung

Prophylaxe:

- Bei granulozytopenen Patienten oder Patienten mit Graft-vs.-Host Disease (GVHD) wird eine Primärprophylaxe mit Posaconazol Tabletten (magensaftresistent) bzw. der intravenösen Lösung mit moderater Empfehlungsstärke (SoR B; QoE II und III), und eine Prophylaxe mit Posaconazol-Suspension bzw. Isavuconazol mit marginaler Empfehlungsstärke (SoR C; QoE II) empfohlen (Cornely 2019).

Systematische Daten zu einer Primärprophylaxe der Mukormykose existieren nicht. Die Empfehlungen für Posaconazol magensaftresistenten Tabletten beruhen auf der *in vitro* Aktivität von Posaconazol, der besseren Bioverfügbarkeit der Tabletten im Vergleich zur Suspension, der Zulassung zur antimykotischen Prophylaxe in den gelisteten Indikationen, und der Tatsache, dass Durchbruchinfektionen durch Mucorales unter Prophylaxe mit Posaconazol in mehr als 1000 in Studien behandelten Patienten sehr selten (n=6) beobachtet wurden (Cornely 2007; Ullmann 2007; Pagano 2012; Lerolle 2014; Cho 2015; Lamoth 2017).

Sekundärprophylaxe:

- Bei abwehrgeschwächten Patienten mit vorausgegangener Diagnose einer Mukormykose werden die chirurgische Resektion vitaler Infektionsherde und die Fortführung bzw. der erneute Beginn des zuletzt erfolgreich eingesetzten Antimykotikums nachdrücklich empfohlen (SoR A; QoE III) (Cornely 2019)

In Ermangelung einer konsentierten Definition einer antimykotischen Sekundärprophylaxe wird diese entweder als Fortführung der Behandlung bei einem Patienten mit Diagnose einer Mukormykose und Therapieansprechen im Sinne einer Erhaltungstherapie oder als erneute antimykotische Therapie bei erfolgreich ausbehandelter Mukormykose und erneuter Immunsuppression verstanden. Für spezifische Empfehlungen, wie z.B. eine Transition zu einer oralen Gabe von Posaconazol oder Isavuconazol (Hoover 1997; Nosary 2007; Marty 2016) liegen keine Daten vor.

Fieber- vs. Diagnose-getriebene Behandlung:

Bei Hochrisiko-Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder vor Engraftment nach allogener Blutstammzelltransplantation mit ausgeprägter und prolongierter Granulozytopenie (ANC < 500/uL für ≥ 10 Tage) ist die empirische Gabe Fadenpilz-aktiver Antimykotika eine etablierte Strategie bei antibiotika-refraktärem Fieber unklarer Ursache; sie hat jedoch keinen nachgewiesenen Effekt auf das Gesamtüberleben. Eine durch Verbesserungen in der Diagnostik ermöglichte alternative Strategie ist die sogenannte prä-emptive oder Diagnose-getriebene Therapie, bei der der Beginn der antimykotischen Therapie auf Basis vorwiegend des Lungen-CTs und von Biomarkern erfolgt (Lagrou 2019). Vergleiche zwischen beiden Strategien sind bislang limitiert, und insbesondere für die Mukormykose liegen keine Daten vor.

- Die Leitliniengruppe spricht sich gegen eine empirische Behandlung einer möglichen Mukormykose aus, wenn Fieber unklarer Ursache das einzige Verdachtsmoment einer Erkrankung ist (SoR D; QoE III) (Cornely 2019).

Eine mögliche Ausnahme können Patienten mit ausgeprägter und prolongierter Granulozytopenie (ANC < 500/uL für ≥ 10

Tage) darstellen, bei denen die empirische Gabe von liposomalem Amphotericin B eine zugelassene und auch gegen Mukormykose wirksame Intervention darstellt (Walsh 1999; Walsh 2004).

- Bei jedem abwehrgeschwächten Patienten mit konkretem Verdacht auf eine Mukormykose wird der unmittelbare Beginn einer antimykotischen Therapie nachdrücklich empfohlen (SoR A; QoE II). Bei Therapiebeginn sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die Diagnose zu sichern; dies sollte aber nicht den Therapiebeginn aufhalten (Cornely 2019).

Erstlinientherapie:

- Unabhängig von den befallenen Organsystemen wird eine Erstlinientherapie mit liposomalem Amphotericin B in einer Dosierung von 5 bis 10 mg/kg/Tag in der vollen Zieldosis ab dem ersten Behandlungstag nachdrücklich empfohlen (SoR A; QoE II und III). Isavuconazol wird mit moderater Stärke zur Erstlinientherapie der Mukormykose empfohlen (SoR B; QoE II). Bei Auftreten von klinisch relevanten Nierenfunktionsstörungen unter Therapie mit liposomalem Amphotericin B kann entweder die Dosierung reduziert werden, wobei Tagesdosen unter 5mg/kg nur mit marginaler Stärke empfohlen werden (SoR C; QoE III), oder die Therapie kann alternativ auf Isavuconazol umgestellt werden. Amphotericin B Lipid Complex (in deutschsprachigen Ländern nicht vermarktet) in einer Dosierung von 5 mg/kg/Tag kann für Patienten ohne ZNS-Beteiligung mit moderater Stärke empfohlen werden (SoR B; QoE II). Vom Einsatz von konventionellem Amphotericin B wird abgeraten (SoR D; QoE II), wenn Alternativen verfügbar sind. Die Leitliniengruppe unterstützt den Einsatz von Posaconazol Suspension mit marginaler Empfehlungsstärke (SoR C; QoE II), und den der intravenösen Formulierung und der magensaftresistenten Tabletten mit moderater Empfehlungsstärke (SoR B; QoE II); allerdings hat Posaconazol keine Zulassung zur Behandlung der Mukormykose (Cornely 2019).

Die Aktivität von Amphotericin B gegenüber *Mucorales in vitro* (Arendrup 2015) und präklinische Untersuchungen zur Wirksamkeit von liposomalem Amphotericin B in relevanten Tiermodellen (Ibrahim 2003; Ibrahim 2008; Lewis 2010; Luo 2013; Gebremariam 2017) formieren die Grundlage für die Empfehlung zur Erstlinientherapie der Mukormykose mit liposomalem Amphotericin B. Aufgrund des sporadischen Auftretens der Erkrankung sind die klinischen Daten limitiert und beschränkt auf zwei große, systematische Literaturanalysen über den Zeitraum von 1940 bis 2016, die insgesamt 1780 Fälle von Mukormykose analysierten, von denen ein Bruchteil mit der Substanz behandelt wurden (Roden 2005; Jeong 2019), mehrere retrospektive Fallserien mit unterschiedlichen Fallzahlen und variablen Informationen zu Behandlung und Outcome (Pagano 2004; Gleissner 2004; Hammond 2010; Rüping 2010; Shoham 2010; Skiada 2011; Lanternier 2012; Xhaard 2012; Kyvernitakis 2015)

sowie drei prospektiven randomisierten oder vergleichenden Studien mit einer Gesamtzahl von 66 Patienten, die eine Monotherapie mit liposomalem Amphotericin B erhalten haben (Spellberg 2012; Lanternier 2015; Marty 2016).

In ihrer Gesamtheit belegen diese Studien die Wirksamkeit von liposomalem Amphotericin in der Erstlinienbehandlung der Mukormykose unabhängig von ihrem Organbefall (Cornely 2019) in Dosierungen von 1 bis 10 mg/kg KG und Tag mit Hinweisen auf eine direkte Beziehung zwischen Tagesdosis und Wirksamkeit (Cornely 2019) und dosisabhängigen, aber zumeist reversiblen Effekten auf die Nierenfunktion (Cornely 2007; Lanternier 2015). Tiermodelle und klinische Erfahrungen unterstützen eine Dosierung von 10 mg/kg und Tag bei ZNS-Beteiligung (Ibrahim 2008; Groll 2000).

Isavuconazol, ein neues Triazol, besitzt ein breites Wirkspektrum, unproblematische Verträglichkeit und im Vergleich zu Voriconazol eine deutlich geringere interindividuelle Variabilität der Exposition nach Standarddosen (Rybak 2015). Neben der Erstlinientherapie der invasiven Aspergillose ist Isavuconazol als einziges Azol in Europa zur Erstlinientherapie der Mukormykose zugelassen, wenn eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (Isavuconazole SPC).

Neben dokumentierter *in vitro* Aktivität gegenüber den *Mucorales* und nachgewiesener Wirksamkeit in relevanten Tiermodellen beruht die Zulassung von Isavuconazol zur Erstlinientherapie der Mukormykose auf den Daten einer einarmigen weltweit durchgeführten Kohortenstudie zur Behandlung seltener invasiver Pilzinfektionen bei erwachsenen Patienten (VITAL Studie) (Marty 2016). Insgesamt wurden in der VITAL-Studie 37 Patienten mit Mukormykose für eine mittlere Therapiedauer von 84 Tagen (Spanne, 2 bis 882) behandelt. An Tag 42 zeigten vier Patienten (11 %) ein partielles Ansprechen, und 16 (43 %) eine stabile Erkrankung ('stable disease'). Die Gesamtsterblichkeit der 21 Patienten, die Isavuconazol als Erstlinientherapie erhalten hatten, war mit 33 % (n=7) an Tag 42 nicht unterschiedlich zu der von 33 mit Amphotericin B Produkten behandelten Registerpatienten (n=13; 39 %) (p=0.595). Auch die Überlebenswahrscheinlichkeit bis Tag 84 war für beide Kohorten statistisch nicht signifikant unterschiedlich (57 % vs. 50 %; p=0.653). Zusammengefasst zeigte Isavuconazol ähnliche klinische Wirksamkeit in der Behandlung der Mukormykose wie Amphotericin B und zeigte keine Hinweise für substanzspezifische Verträglichkeitsprobleme (Marty 2016).

Zur Erstlinientherapie der Mukormykose mit Posaconazol Suspension existieren limitierte unkontrollierte Daten (Greenberg 2006; Ruping 2010; Skiada 2011), und die Substanz ist weder in Europa noch Nordamerika zur Behandlung der Mukormykose zugelassen. Aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit gegenüber der Suspension sollte bei Einsatz von Posaconazol die intravenöse Lösung oder die magensaftresistenten Tabletten bevorzugt werden (Cornely 2019).

Kombinationstherapie in der Erstlinientherapie:

- Eine Kombinationstherapie aus liposomalem Amphotericin B mit einem Triazol oder einem Echinocandin ist vertretbar aufgrund des Fehlens einer gesteigerten Toxizität bei möglichem aber nicht nachgewiesenem therapeutischem Nutzen. Aufgrund der limitierten Daten ist dabei lediglich eine Empfehlung mit marginaler Stärke möglich (SoR C; QoE II) (Cornely 2019).

Präklinische Studien in relevanten Tiermodellen weisen auf das Potential verschiedener Kombinationen von Antimykotika hin (Ibrahim 2008; Ibrahim 2009) und Ergebnisse unkontrollierter Fallserien haben einen potentiellen therapeutischen Nutzen angedeutet (Reed 2008; Klimko 2014; Jenks 2018). Eine historische Fallkontrollstudie (Abidi 2014) und eine sog. propensity score Analyse (Kyvernitakis 2016) konnten jedoch keinen Nutzen einer zweifachen und dreifachen Kombinationstherapie bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien aufzeigen. Mögliche Nachteile einer Kombinationstherapie wie additive Toxizität, Interaktionen und Kosten sind zu diesem Zeitpunkt unklar.

Zweitlinien- bzw. Salvage-Therapie:

- Isavuconazol (zugelassen) und Posaconazol magensaftresistente Tabletten bzw. Posaconazol intravenös (nicht zugelassen) werden nachdrücklich als Salvagetherapie der Mukormykose bei Amphotericin B-basierter Initialbehandlung empfohlen (SoR A; QoE II). Im Falle von Therapieversagen bei Erstlinientherapie mit Isavuconazol oder Posaconazol empfiehlt die Leitliniengruppe die Behandlung mit liposomalem Amphotericin B in einer Dosierung von 10 mg/kg und Tag (SoR A; QoE II) bzw. 5 mg/kg und Tag (SoR B; QoE II) oder mit Amphotericin B Lipid Complex (5mg/kg und Tag (SoR B; QoE II)). Posaconazol Suspension und die Kombination von liposomalem Amphotericin B und Posaconazol sind nachgeordnete Optionen (SoR C; QoE II) (Cornely 2019).

Gründe für ein Therapieversagen sind das Vorliegen einer refraktären Infektion oder klinisch relevante Nebenwirkungen der Erstlinientherapie wie therapiebegrenzende Nierenfunktionsstörungen für Amphotericin B oder Lebertoxizität für die Azole. Organtoxizität kann unter Therapie entstehen oder aufgrund einer vorbestehenden Funktionsstörung erwartet werden. Da nur zwei Klassen von systemisch wirksamen Antimykotika nachgewiesene Wirksamkeit gegenüber der Mukormykose haben, bedeutet eine Salvage-Therapie zumeist einen Klassenwechsel. Für Isavuconazol konnte klinische Wirksamkeit sowohl bei refraktären Infektionen wie auch bei dosislimitierender Toxizität oder Intoleranz von Amphotericin B nachgewiesen werden (Marty 2016; Marty 2018) und die Substanz ist in Europa zur Therapie der Mukormykose zugelassen. Die Wirksamkeit von Posaconazol in Form der oralen Suspension ist trotz fehlender Zulassung in dieser Indikation in zwei nicht randomisierten klinischen Studien (Greenberg 2006; van Burik 2006) und Fallserien (Skiada 2011; Vehreschild 2013) belegt ebenso wie die von liposomalem Amphotericin B und Amphotericin B Lipid Complex (Walsh 1998; Larkin 2003; Pagano 2004).

Therapiedauer und sog. Stepdown-Optionen

- Die Leitliniengruppe empfiehlt nachdrücklich die Behandlung bis zum permanenten Ende der Immunsuppression und komplettem Therapieansprechen in der Bildgebung (SoR A; QoE III). Die exakte Therapiedauer unterliegt einer individualisierten Entscheidung. Eine intravenöse Therapie bis zum Erreichen einer 'stable disease' wird mit moderater Stärke empfohlen (SoR B; QoE II). Bei einem Wechsel auf eine orale Therapie werden Isavuconazol (zugelassen) oder Posaconazol magensaftresistente Tabletten (in dieser Indikation nicht zugelassen) empfohlen (SoR A; QoE II). Posaconazol Suspension wird nur für Umstände empfohlen, in denen die anderen Optionen nicht verfügbar sind (SoR c; QoE II) (Cornely 2019).

Eine exakte Therapiedauer zur Ausbehandlung einer Mukormykose ist nicht bekannt; im Allgemeinen erstreckt sich die Behandlung über Wochen und Monate und manchmal über Jahre. Bei Überwindung der für die Mukormykose prädisponierenden Faktoren (unkontrollierter Diabetes, Granulozytopenie, Therapie mit Glukokortikosteroiden, Immunsuppressive Therapie) wird die Therapie bis zur Resolution der mit der Infektion assoziierten Symptome und Befunde und einer mindestens substantiellen Verbesserung der radiologischen Befunde fortgeführt. In der Zulassungsstudie von Isavuconazol betrug die mediane Dauer der Erstlinien- oder Salvagetherapie 84 Tage (Marty 2016); in den mit der oralen Suspension von Posaconazol durchgeführten klinischen Studien betrug die Therapiedauer zwischen einer Woche und nahezu drei Jahren mit einer näherungsweise mittleren Therapiedauer von sechs Monaten (Greenberg 2006; van Burik 2006; Ma 2015; Kim 2016). Die hierbei beobachteten Unterschiede in der Therapiedauer reflektieren die unterschiedliche Organbeteiligung und den Einfluss der verschiedenen Grunderkrankungen bzw. deren Behandlung.

Therapeutisches Drug Monitoring:

- Bei Behandlung einer Mukormykose mit Posaconazol wird mit nachdrücklicher Stärke ein therapeutisches Drug Monitoring empfohlen (SoR A; QoE II). Dosisziel ist ein Talspiegel im Serum von $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ (SoR A; QoE II) oder höher bei Patienten mit Isolaten mit erhöhter MHK (SoR C; QoE II). Aktuell besteht keine Evidenz für eine Notwendigkeit eines therapeutischen Drug Monitorings für Isavuconazol Serumkonzentrationen können bei vermutetem Therapieversagen, Interaktionen, Nebenwirkungen oder Umsetzen von intravenöser auf orale Therapie angezeigt sein (SoR C; QoE III) (Cornely 2019)

Pharmakokinetisch-pharmakodynamische Targets für die antimykotischen Azole existieren für die Behandlung der Mukormykose nicht. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass wie bei invasiven *Aspergillus*-Infektionen die AUC/MHK der pharmakodynamische Parameter ist, der am besten mit Wirksamkeit korreliert (Lewis 2014); in Tiermodellen waren Talspiegel von Posaconazol im Serum von 1 bis 1.5 $\mu\text{g/mL}$ für Isolate mit einer MHK von bis zu 0,25 $\mu\text{g/mL}$ mit Therapieansprechen assoziiert. Korrespondierende klinische Daten existieren nicht.

Für Isavuconazol wurde in der VITAL-Studie auch bei Patienten mit Mukormykose kein TDM durchgeführt (Marty 2016). In der SECURE-Studie wurde bei ausgewählten Patienten mit invasiven Aspergillus-Infektionen ein Monitoring durchgeführt; über 90 % der Patienten erreichten die errechnete Zielexposition, und es wurden keine Korrelationen zwischen Exposition, Therapieansprechen oder Toxizität beobachtet (Desai 2017; Kaindl 2019; Andes 2018); auf Basis dieser Daten wird aktuell die Durchführung eines routinemäßigen TDMs nicht empfohlen.

Adjuvante Therapieformen

Eisen-Homöostase

Eisen ist ein wichtiger Wachstumsfaktor für Pilze. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass der Eisenchelator Deferoxamin als Siderophore agiert und zu erhöhter Mortalität führt (Van Cutsem 1989). Deferasirox, ein weiterer Eisenchelator, wirkt nicht als Siderophore und zeigte in Tiermodellen der invasiven Mukormykose antimykotische Wirksamkeit alleine und in Kombination mit Amphotericin B (Ibrahim 2007). Eine aufgrund der suggestiven präklinischen Datenlage durchgeführte randomisierte klinische Studie an einer limitierten Zahl von 20 zumeist hämato-onkologischen Patienten zeigte jedoch eine höhere Mortalität bei den Patienten, die zusätzlich zu einer antimykotischen Chemotherapie mit liposomalem Amphotericin B Deferasirox erhalten hatten (Spellberg 2012).

- Die Gabe von Eisen oder Deferoxamin sollte bei Patienten mit Mukormykose unbedingt vermieden werden (SoR D; QoE II). Ebenso wird von einer Gabe von Deferasirox insbesondere bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien abgeraten (SoR D; QoE II) (Cornely 2019).

Zytokintherapie

In mehreren Fallserien wurde bei granulozytopenen hämatologischen Patienten mit Mukormykose Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) zusätzlich zur antimykotischen Chemotherapie zur rascheren Überwindung der kritischen Phase der Granulozytopenie gegeben (Cornely 2019).

- Analog zu den Empfehlungen bei anderen invasiven Pilzinfektionen empfiehlt die Leitliniengruppe die Gabe von G-CSF zur Verbesserung der Wirtsantwort bei granulozytopenen Patienten mit Mukormykose (SoR B; QoE II). Andere, in Einzelfällen eingesetzte Verfahren zur Verbesserung der Wirtsantwort (Granulozytentransfusionen; Gabe von Interferon-gamma; Gabe von Granulozyten-Makrophagen Kolonie-simulierender Faktor (GM-CSF); adoptive Immuntherapien; und die Kombination von Interferon-gamma mit Nivolumab; werden mit marginaler Stärke empfohlen (SoR C; QoE III) (Cornely 2019).

Verminderung der Wirts-Empfindlichkeit

Die Gabe von Glukokortikosteroiden (Lionakis 2003), und eine Hyperglykämie und Ketoazidose führen zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen und insbesondere der Mukormykose (Cornely 2019).

- Die Leitliniengruppe empfiehlt die Korrektur von Hyperglykämie und Ketoazidose bei allen Patienten mit Mukormykose und insbesondere bei Patienten mit unkontrolliertem Diabetes (SoR A; QoE III) (Cornely 2019).
- Die Leitliniengruppe empfiehlt, falls möglich, ein rasches Ausschleichen von Glukokortikosteroiden bzw. eine Reduktion der Tagesdosis auf die minimal notwendige Dosis (SoR A; QoE II) (Cornely 2019).

Hyperbare Sauerstofftherapie.

Hyperbarer Sauerstoff inhibiert das Wachstum von Pilzen *in vitro*; systematische klinische Daten zur hyperbaren Sauerstofftherapie existieren jedoch nicht (Tragiannidis; Cornely 2019).

- Die Leitliniengruppe unterstützt den Einsatz einer Hyperbaren Sauerstofftherapie mit moderater Empfehlungsstärke für diabetische Patienten (SoR B; QoE II) und mit marginaler Empfehlungsstärke für hämatologische Patienten (SoR C; QoE II) (Cornely 2019)

Besonderheiten der Behandlung der Mukormykose bei Kindern und Jugendlichen

Ähnlich wie bei Erwachsenen ist die Datenlage bei pädiatrischen Patienten auf Fallserien und Literaturanalysen beschränkt bzw. von Erwachsenen extrapoliert. Prädispositionsfaktoren, Erkrankungsmuster, und die Verteilung der verantwortlichen Mucorales unterscheiden sich nicht von den für Erwachsene beschriebenen Charakteristika mit der Ausnahme, dass bei Früh- und Neugeborenen ein Befall des Gastrointestinaltraktes und der Haut bzw. der angrenzenden Weichteile die häufigsten Manifestationen sind. Auch die Mortalitätsraten behandelter Patienten sind ähnlich und liegen ohne Berücksichtigung des Alters und der Manifestationen zwischen 33 und 56 %. Disseminierte Erkrankungsformen und ein Zustand nach allogener Blutstammzelltransplantation haben einen prognostisch ungünstigen, chirurgische Interventionen (Resektion, Debridement) einen günstigen Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit (Cornely 2019).

Die Prinzipien von Diagnose und Management sind grundsätzlich nicht verschieden von denen bei Erwachsenen. Unterschiede bestehen bezüglich der Verträglichkeit (Fehlen von infusions-assoziierten Reaktionen von Amphotericin B Deoxycholat bei Früh- und Neugeborenen) und des Zulassungsstatus von Medikamenten (zurzeit noch fehlende Zulassung von Posaconazol und Isavuconazol für pädiatrische Patienten). Für das Grading von Therapieempfehlungen berücksichtigte die Leitliniengruppe a) Studien bei Erwachsenen zur Beurteilung der Wirksamkeit; b) Vorliegen und Qualität pädiatrischer Studien zur Pharmakokinetik und Dosierung empfohlener Antimykotika; c) pädiatrische Daten zur Verträglichkeit der entsprechenden Antimykotika und unterstützende Daten zum Nachweis der Wirksamkeit; und d) Zulassung durch die Arzneimittelbehörden für die unterschiedlichen Altersstufen (Hope 2013; Groll 2014; Cornely 2019; Warris 2019).

- Wie bei Erwachsenen besteht eine starke Empfehlung für den unmittelbaren Beginn einer wirksamen Therapie unter Einbeziehung ggf. indizierter chirurgischer Maßnahmen sowie die Kontrolle zugrundeliegender Prädispositionsfaktoren (z. B. diabetische Ketoazidose; Granulozytopenie; Immunsuppression mit Steroiden) (SoR A; QoE II u. III).
- Empfehlungen für die Erstlinientherapie beinhalten die Gabe von liposomalem Amphotericin B (SoR A; QoE II) bzw. Amphotericin B Lipid Complex (SoR A; QoE II) mit Präferenz für liposomales Amphotericin B bei ZNS-Beteiligung. Amphotericin B Deoxycholat ist eine Alternative bei Früh- und Neugeborenen, wenn liposomales Amphotericin B und Amphotericin B Lipid Complex nicht verfügbar sind (SoR C; QoE III).
- Unabhängig vom Lebensalter wird für liposomales Amphotericin B eine Dosierung von 5 bis 10 mg/kg Körpergewicht (SoR A; QoE II), und für Amphotericin B Lipid Complex eine Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht (SoR A; QoE II) emp-

fohlen. Bei ZNS-Beteiligung wird wie auch bei Erwachsenen eine Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht empfohlen (SoR A; QoE II).

- Die Dosierungsempfehlung für Amphotericin B Deoxycholat für Früh- und Neugeborene beträgt 1,0 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht (SoR C; QoE III) (Cornely 2019).

Empfehlungen zu Therapiedauer, Stepdown, adjuvanten Therapieformen, TDM und den Indikationen für eine Salvage-Therapie entsprechen denen bei Erwachsenen.

Optionen für eine orale Erhaltungstherapie (Stepdown) bzw. eine orale oder intravenöse Salvage-Therapie beinhalten Isavuconazol und Posaconazol (beide bislang ohne pädiatrische Zulassung) für Jugendliche ≥ 13 Jahre in den für Erwachsene zugelassenen Dosierungen (SoR B; QoE II). Für Posaconazol wird bezüglich der oralen Formulierung für Jugendliche ≥ 13 Jahre die Tablettenform empfohlen (SoR B; QoE II); für Kinder < 13 Jahre kann die orale Lösung mit einer Startdosis von 6 mg/kg Körpergewicht dreimal täglich plus TDM eingesetzt werden (SoR C; QoE II) (Cornely 2019).

Weitere Optionen für eine Salvage-Therapie bestehen in der Gabe von liposomalem Amphotericin B oder Amphotericin B Lipid Complex in Kombination mit Caspofungin (SoR C; QoE III; 50 mg/m² einmal täglich; Tag 1: 70 mg/m²; Frühgeborene 25 mg/m²) oder in Kombination mit Posaconazol (Kinder ≥ 2 Jahre; Dosierungen siehe oben) (SoR C; QoE III) (Cornely 2019).

Besonderheiten bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstation

Untersuchungen zu Mukormykosen auf Intensivstation sind sehr limitiert. Grundsätzlich können Patienten mit Prädispositionsfaktoren eine Mukormykose während einer intensivmedizinischen Behandlung entwickeln (Agger 1978; Sipsas 2012; Poirier 2013; Daion 2015), oder, an Häufigkeit überwiegend, Patienten mit einer Mukormykose werden aus den verschiedensten Gründen intensivpflichtig und auf der Intensivstation weiterbehandelt (Garnacho 2013; Bassetti 2017).

Wie für andere invasive Pilzinfektionen beruht das Management der Mukormykose auf Intensivstation auf vier wesentlichen Teilaspekten: Korrektur der zugrunde liegenden Störung der Homöostase (z. B. Hyperglykämie; Granulozytopenie; Therapie mit Glucokortikosteroiden), soweit möglich; das sog. source control (z. B. Resektion bzw. Debridement infizierten Gewebes; Entfernung kontaminierter Fremdkörper); eine leitliniengerechte antimykotische Chemotherapie; und situationsbezogene allgemeine Supportivmaßnahmen nach den Prinzipien der intensivmedizinischen Behandlung von Infektionen und Sepsis (Cornely 2019; Rhodes 2017).

LEITLINIEN ADHÄRENZ: MUKORMYKOSE EQUAL SCORE

Zur Quantifizierung der Leitlinienadhärenz und zur Untersuchung der Frage, ob diese einen Einfluss auf das Überleben hat, wurde auf Basis der vorausgegangenen, 2014 publizierten Leitlinie von ESCMID und ECMM (Cornely 2014) sowie den 2017 publizierten Empfehlungen der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) (Tissot 2017) ein Score zur Messung der Behandlungs-Qualität der Mukormykose entwickelt (EQUAL Mukormykose Score) (Koehler JAC 2019). (*Abbildung 5*).

| EQUAL Mukormykose Score 2018 | | |
|---|--|---|
| Diagnostik | Neutropenie >10d oder alloSCT → Prophylaxe gegen Schimmelpilze | 3 |
| | 72-96h persistierendes Fieber → Thorax CT | 3 |
| | Inverses Halo-Zeichen | 2 |
| | – CT/MR Staging: Kopf, Hals, Abdomen | |
| | – BAL | |
| | – Mikroskopie, möglichst mit optischem Aufheller | |
| | – Kultur | 1 |
| | – Pilz PCR (panfungal, <i>Aspergillus</i> , Mucorales) | 1 |
| | Mikrobiologische Tests negativ → Biopsie | 2 |
| | – Kultur | |
| – Histopathologie | | |
| – Molekulargenetische Testung an frischem oder eingebettetem Material | 1 | |
| Isolat wächst an → Spezies-Identifizierung und Resistenztestung | 2 | |
| Erstlinien Therapie | Operatives Débridement | 2 |
| | mit mikroskopisch Pilz-freien Rändern | 1 |
| | L-AmB ≥5 mg/kg/d oder | 3 |
| | Isavuconazol mit TDM oder Posaconazol mit TDM | 2 |
| | Kontrolle der Risiko-Faktoren: Neutropenie, Hyperglykämie, Ketoazidose, Kortikosteroidtherapie | 2 |
| Follow-up | CT an Tag 7 | 2 |
| | CT an Tag 14 | 2 |
| | Wöchentliches CT bis Besserung | 2 |

Abbildung 5:
EQUAL Mukormykose Score, bestehend aus 18 Faktoren aus Diagnostik, Initialtherapie und Follow-up Management

(adaptiert aus Koehler et al. JAC 2019); der Score gewichtet Faktoren für das ideale Management einer Mukormykose und reflektiert die wichtigsten Empfehlungen der aktuellen Leitlinien aus den Bereichen Diagnostik, Behandlung, und Follow-up Management. Er besteht aus 18 Faktoren mit möglicher Zuordnung von jeweils einem bis drei Punkten und einem maximal erreichbaren Score von 25 bis 32 Punkten

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Diagnose der Mukormykose beruht auf der Kenntnis von Risikopopulationen und Krankheitsbildern, einer sorgfältigen klinischen Evaluation des Patienten, adäquater Bildgebung und dem direkten Erregernachweis aus betroffenen Geweben mittels Mikroskopie, Kultur, und Verfahren des Nukleinsäure-Nachweises. Die Therapie ist immer interdisziplinär und sollte wann immer möglich ein chirurgisches Debridement parallel zur antimykotischen Chemotherapie beinhalten. Die Substanz der ersten Wahl ist liposomales Amphotericin in einer Dosierung zwischen 5 und 10 mg/kg und Tag. Isavuconazol ist eine zugelassene Alternative in der Erstlinientherapie wenn eine Therapie mit liposomalem Amphotericin B nicht angezeigt ist. Optionen der Zweitlinientherapie beinhalten Isavuconazol und Posaconazol (nicht zugelassen in dieser Indikation) sowie eine Kombinationstherapie von liposomalem Amphotericin B und Azolen bzw. Echinocandinen. Die Behandlung sollte bis zur Normalisierung aller initial vorhandenen Symptome und Befunde und Rekonstitution der Immunabwehr erfolgen. Isavuconazol und Posaconazol (ohne Zulassung) sind Optionen für eine orale Erhaltungstherapie.

Perspektiven für die Zukunft beinhalten die Entwicklung schneller, zuverlässiger, und spezifischer Verfahren des Erregernachweis zu Diagnose und Monitoring sowie die regelhafte Einbeziehung von Referenzlaboratorien; die Entwicklung neuer antimykotischer Substanzen und pharmakokinetisch/pharmacodynamischer Prinzipien zur Therapieoptimierung; sowie die Etablierung von Pfaden zum optimalen interdisziplinären klinischen Management der betroffenen Patienten.

Literatur

- Abidi MZ, Coelho-Prabhu N, Hargreaves J et al. Mucormycosis in patients with inflammatory bowel disease: case series and review of the literature. *Case Rep Med* 2014; 2014: 637492.
- Agger WA, Maki DG. Mucormycosis. A complication of critical care. *Arch Intern Med* 1978; 138(6): 925–7.
- Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant* 2006; 6(10): 2365–74.
- Al-Tarrah K, Abdelaty M, Behbahani A et al. Cutaneous mucormycosis postcosmetic surgery: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4185.
- Andes D, Kovanda L, Desai A et al. Isavuconazole Concentration in Real-World Practice: Consistency with Results from Clinical Trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(7).
- Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar;54(3):1298–304. doi: 10.1128/AAC.01222-09. Epub 2009 Dec 28.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (letzter Zugriff: 07.03.2020).
- Arendrup MC, Jensen RH, Meletiadis J. In Vitro Activity of Isavuconazole and Comparators Against Clinical Isolates of the Mucorales Order. *Antimicrob Agents Chemother*, 59 (12), 7735–42 Dec 2015.
- Aslani J, Eizadi M, Kardavani B, et al. Mucormycosis after kidney transplantations: report of seven cases. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(8): 703–6.
- Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 32(9): 1319–24.
- Bae MS, Kim EJ, Lee KM, Choi WS. Rapidly progressive rhino-orbito-cerebralmucormycosis complicated with unilateral internal carotid artery occlusion: a case report. *Neurointervention* 2012; 7: 45–49.
- Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(suppl_1): i39-i47.
- Bhansali A, Bhadada S, Sharma A et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2004; 80: 670–74.
- Bitar D, Che D. [Epidemiology of mucormycosis in metropolitan France, 1997-2010]. *Med Sci (Paris)* 2013; 29 Spec No 1: 7–12.
- Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, Consortium ANS. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 352: i1152.
- Busca A, Marmont F, Locatelli F et al. Combined antifungal therapy, iron chelation and surgical resection as treatment of hepatic zygomycosis in a patient with haematological malignancy. *Mycoses* 2010; 53(3): 275–8.
- Caillot D, Legouge C, Lafon I, et al. Retrospective study of 25 cases of pulmonary mucormycosis in acute leukaemia. *Rev Mal Respir* 2018; 35(4): 452–64.
- Candoni A, Klimko N, Busca A et al. Fungal infections of the central nervous system and paranasal sinuses in onco-haematologic patients. Epidemiological study reporting the diagnostic-therapeutic approach and outcome in 89 cases. *Mycoses* 2019; 62: 252–60.
- Chakrabarti A, Chatterjee SS, Das A et al. Invasive zygomycosis in India: experience in a tertiary care hospital. *Postgrad Med J* 2009; 85(1009): 573–81.
- Cho SY, Lee DG, Choi SM et al. Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: a single-centre retrospective study in Korea and clinical considerations. *Mycoses* 2015; 58(9): 565–71.
- Clark FL, Batra RS, Gladstone HB. Mohs micrographic surgery as an alternative treatment method for cutaneous mucormycosis. *Dermatol Surg* 2003; 29(8): 882–5.
- Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D et al. 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* 2019; 19 (12), e405–e421
- Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl 3): 5-26. Tissot et al. *Haematologica* 2017
- Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Meis JF, Ullmann AJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20 Suppl 3:1–4.

- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356(4): 348–59.
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289–97.
- Corzo-Leon DE, Chora-Hernandez LD, Rodriguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol* 2018; 56(1): 29–43.76
- Danion F, Aguilar C, Catherinot E et al. Mucormycosis: New Developments into a Persistently Devastating Infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(5): 692–705.
- Desai AV, Kovanda LL, Hope WW et al. Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(12).
- Dolatabadi S, Ahmadi B, Rezaei-Matehkolaei A et al. Mucormycosis in Iran: A six-year retrospective experience. *J Mycol Med* 2018; 28(2): 269–73.
- Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA et al. 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* 2019 Dec 5[Online ahead of print]
- El Zein S, El-Sheikh J, Zakhem A et al.. Mucormycosis in hospitalized patients at a tertiary care center in Lebanon: a case series. *Infection* 2018; 46(6): 811–21.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antifungal susceptibility testing of fungi. <http://www.eucast.org/astoffungi/> (letzer Zugriff: 07.03.2020)
- European Congregation for Medical Mycology (ECMM). ECMM Expert Consult – An ECMM Excellence Center Initiative <https://www.ecmm.info/news/ecmm-expert-consult-an-ecmm-excellence-center-initiative/>.
- Forrest GN, Mankes K. Outcomes of invasive zygomycosis infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007; 9(2): 161–4.
- Gade L, Hurst S, Balajee SA et al. Detection of mucormycetes and other pathogenic fungi in formalin fixed paraffin embedded and fresh tissues using the extended region of 28S rDNA. *Med Mycol* 2017; 55: 385–95.
- Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26(2): 173–88.
- Gebremariam T, Alkhazraji S, Baldin C et al. Prophylaxis with Isavuconazole or Posaconazole Protects Immunosuppressed Mice from Pulmonary Mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(5).534.
- Gleissner B, Schilling A, Anagnostopoulous I, Siehl I, Thiel E. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1351–60.
- Godara SM, Kute VB, Goplani KR, et al. Mucormycosis in renal transplant recipients: predictors and outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22(4): 751–6.
- Goh LC, Shakri ED, Ong HY et al. A seven-year retrospective analysis of the clinicopathological and mycological manifestations of fungal rhinosinusitis in a single-centre tropical climate hospital. *J Laryngol Otol* 2017; 131: 813–16.
- Greenberg RN, Mullane K, van Burik J, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1): 126–33.
- Groll, AH, Castagnola, E, Cesaro S. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014; 15 (8), e327-40
- Groll A, Giri N, Petraitis V et al. Comparative Efficacy and Distribution of Lipid Formulations of Amphotericin B in Experimental *Candida Albicans* Infection of the Central Nervous System. *J Infect Dis* , 182 (1), 274–82 Jul 2000
- Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 247–80.
- Guinea J, Escribano P, Vena A et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS One* 2017; 12(6): e0179136.
- Hammond SP1, Baden LR, Marty FM Mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients with mucormycosis, 2001 to 2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov;55(11):5018-21. doi: 10.1128/AAC.00536-11. Epub 2011 Aug 29.

- Hay RJ. *Mucormycosis: an infectious complication of traumatic injury. Lancet* 2005; 365: 830–31.
- Hoenigl M, Gangneux JP, Segal E et al. *Global guidelines and initiatives from the European Confederation of Medical Mycology to improve patient care and research worldwide: New leadership is about working together. Mycoses* 2018; 61(11): 885–94.
- Hong HL, Lee YM, Kim T et al. *Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis. Infect Chemother* 2013; 45: 292–98.
- Hoover M, Morgan ER, Kletzel M. *Prior fungal infection is not a contraindication to bone marrow transplant in patients with acute leukemia. Med Pediatr Oncol* 1997; 28(4): 268–73.
- Hope W, Castagnola E, Groll AH et al. *ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Prevention and Management of Invasive Infections in Neonates and Children Caused by Candida Spp. Clin Microbiol Infect*, 18 Suppl 7, 38-52 Dec 2012.
- Ibrahim AS, Avanesian V, Spellberg B, Edwards JE Jr. *Liposomal amphotericin B, and not amphotericin B deoxycholate, improves survival of diabetic mice infected with Rhizopus oryzae. Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Oct;47(10):3343–4.
- Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y et al. *Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1556–58.
- Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y et al. *The iron chelator deferasirox protects mice from mucormycosis through iron starvation. J Clin Invest* 2007; 117(9): 2649–57.
- Ibrahim AS, Gebremariam T, Hussein MI et al. *Comparison of lipid amphotericin B preparations in treating murine zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1573–76.
- Ibrahim AS, Gebremariam T, Schwartz JA et al. *Posaconazole mono- or combination therapy for treatment of murine zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 772–75.
- Isavuconazol Summary of Product Characteristics: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cresembaepar-product-information_en.pdf. Letzter Zugang: 25.03.2020
- Jenks JD, Reed SL, Seidel D et al. *Rare mold infections caused by Mucorales, Lomentospora prolificans and fusarium, San Diego: the role of antifungal combination therapy. Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 706–12.
- Jeong W, Keighley C, Wolfe R et al. *Contemporary management and clinical outcomes of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. In J Antimicrobial Agents* 2019 May;53(5):589–597.
- Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. *The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. Clin Microbiol Infect* 2019; 25(1): 26–34.
- Kaindl T, Andes D, Engelhardt M et al. *Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases. J Antimicrob Chemother* 2019; 74(3): 761–7.
- Kavanagh BP. *The GRADE system for rating clinical guidelines. PLoS Med* 2009; 6(9): e1000094.
- Kim JH, Benefield RJ, Ditolla K. *Utilization of posaconazole oral suspension or delayed-released tablet salvage treatment for invasive fungal infection. Mycoses* 2016; 59: 726–33.
- Klimko NN, Khostelidi SN, Volkova AG, et al. *Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. Mycoses* 2014; 57: 91–96.
- Koehler P, Mellinghoff, SC, Lagrou K. et al. *Development and validation of the European QUALity (EQUAL) score for mucormycosis management in haematology. J Antimicrob Chemother* 2019. PMID 30770712
- Kung VL, Chernock RD, Burnham CD. *Diagnostic accuracy of fungal identification in histopathology and cytopathology specimens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 157–65.
- Kyriopoulos EJ, Kyriakopoulos A, Karonidis A et al. *Burn injuries and soft tissue traumas complicated by mucormycosis infection: a report of six cases and review of the literature. Ann Burns Fire Disasters* 2015; 28(4): 280–7.
- Kyvernitakis A, Torres HA, Jiang et al. *Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with haematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. Clin Microbiol Infect* 2016; 22(9): 811 e1-e8.
- Lagrou K, Duarte RF, Maertens J. *Standards of CARE: What Is Considered 'Best Practice' for the Management of Invasive Fungal Infections? A Haematologist's and a Mycologist's Perspective. J Antimicrob Chemother* 2019; 74 (Supplement_2), ii3-ii
- Lamoth F, Chung SJ, Damonti L, Alexander BD. *Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. Clin Infect Dis* 2017; 64(11): 1619–21.

- Lanternier F, Poiree S, Elie C et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(11): 3116–23.
- Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo study (2005–2007). *Clin Infect Dis* 2012; 54 (Suppl 1): S35–43.
- Larkin JA, Montero JA. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infect Med* 2003; 20: 201–06.
- Lerolle N, Raffoux E, Socie G et al. Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(11): O952–9.
- Lewis RE, Albert ND, Liao G et al. Comparative pharmacodynamics of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B in a murine model of pulmonary mucormycosis.
- Lewis RE, Albert ND, Kontoyiannis DP. Comparative pharmacodynamics of posaconazole in neutropenic murine models of invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(11): 6767–72.
- Li KW, Wen TF, Li GD. Hepatic mucormycosis mimicking hilar cholangiocarcinoma: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2010; 16(8): 1039–42.
- Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362(9398): 1828–38.
- Luo G, Gebremariam T, Lee H, French SW et al. Efficacy of liposomal amphotericin B and posaconazole in intratracheal models of murine mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):3340-7. doi: 10.1128/AAC.00313-13. Epub 2013 May 6.
- Ma J, Jia R, Li J et al. Retrospective clinical study of eighty-one cases of intracranial mucormycosis. *J Glob Infect Dis* 2015; 7: 143–50.
- Marty FM, Cornely OA, Mullane KM et al. Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species. *Mycoses* 2018; 61: 485–97.
- Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7): 828–37.
- McDermott NE, Barrett J, Hipp J et al. Successful treatment of periodontal mucormycosis: report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109(3): e64–9.
- Mitchell TA, Hardin MO, Murray C, et al. Mucormycosis attributed mortality: a seven-year review of surgical and medical management. *Burns* 2014; 40(8): 1689–95.
- Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen (NRZ-Myk). <https://www.nrz-myk.de/home.html> (letzter Zugriff: 07.03.2020).
- Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *N Engl J Med* 2012; 367: 2214–25.
- Nithyanandam S, Jacob MS, Battu RR, et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. A retrospective analysis of clinical features and treatment outcomes. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51(3): 231–6.
- Nosari A, Ravini M, Cairoli R et al. Surgical resection of persistent pulmonary fungus nodules and secondary prophylaxis are effective in preventing fungal relapse in patients receiving chemotherapy or bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(10): 631–5.
- Pagano L, Caira M, Candoni A et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin Infect Dis* 2012; 55(11): 1515–21.
- Pagano L, Offidani M, Fianchi L, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004; 89: 207–14.
- Palejwala SK, Zangeneh TT, Goldstein SA, Lemole GM. An aggressive multidisciplinary approach reduces mortality in rhino-cerebral mucormycosis. *J Neurol Surg B* 2016; 77: P088.
- Poirier P, Nourrisson C, Gibold L et al. Three cases of cutaneous mucormycosis with *Lichtheimia* spp. (ex *Absidia/Mycocladus*) in ICU. Possible cross-transmission in an intensive care unit between 2 cases. *J Mycol Med* 2013; 23(4): 265–9.
- Reed C, Bryant R, Ibrahim AS et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 364–71.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45(3): 486–552.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634–53.
- Rodriguez CJ, Tribble DR, Malone DL et al. Treatment of suspected invasive fungal infection in war wounds. *Mil Med* 2018; 183: 142–46.

- Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(2): 296–302.
- Rybak JM, Marx KR, Nishimoto AT, Rogers PD. Isavuconazole: Pharmacology, Pharmacodynamics, and Current Clinical Experience with a New Triazole Antifungal Agent. *Pharmacotherapy*. 2015 Nov;35(11):1037–51.
- Saegeman V, Maertens J, Meersseman W et al. Increasing incidence of mucormycosis in University Hospital, Belgium. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(9): 1456–8.
- 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(12): 1859–67.
- Schaal JV, Leclerc T, Soler C et al. Epidemiology of filamentous fungal infections in burned patients: A French retrospective study. *Burns* 2015; 41(4): 853–63.
- Singla K, Samra T, Bhatia N. Primary cutaneous mucormycosis in a trauma patient with Morel-Lavallee lesion. *Indian J Crit Care Med* 2018; 22: 375–77.
- Schlebusch S, Looke DF. Intraabdominal zygomycosis caused by *Syncephalastrum racemosum* infection successfully treated with partial surgical debridement and high-dose amphotericin B lipid complex. *J Clin Microbiol* 2005; 43(11): 5825–7.
- Su H, Thompson GR, 3rd, Cohen SH. Hepatic mucormycosis with abscess formation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73(2): 192-4.
- Sun HY, Aguado JM, Bonatti H et al. Pulmonary zygomycosis in solid organ transplant recipients in the current era. *Am J Transplant* 2009; 9(9): 2166–71.
- Shoham S, Magill SS, Merz WG, et al. Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases. *Med Mycol* 2010; 48(3): 511–7.
- Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(3): 715–22.
- Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39(6): 464–71.
- Taj-Aldeen SJ, Gamaletsou MN, Rammaert B et al. Bone and joint infections caused by mucormycetes: A challenging osteoarticular mycosis of the twenty-first century. *Med Mycol* 2017; 55(7): 691–704.
- Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP et al. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(4): 1044–50.
- Tragiannidis A, Groll AH. Hyperbaric Oxygen Therapy and Other Adjunctive Treatments for Zygomycosis. *Clin Microbiol Infect*, 15 Suppl 5, 82-6 Oct 2009
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients.. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):433–444
- Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl 7): 1–8.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356(4): 335–47.
- Vaezi A, Moazeni M, Rahimi MT et al. Mucormycosis in Iran: a systematic review. *Mycoses* 2016; 59(7): 402–15.
- Vallverdu Vidal M, Iglesias Moles S, Palomar Martinez M. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a critically ill patient. *Med Intensiva* 2017; 41: 509–10.
- Vironneau P, Kania R, Morizot G, et al. Local control of rhino-orbital-cerebral mucormycosis dramatically impacts survival. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(5): 0336–9.
- Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol* 2013; 39: 310–24.
- van Burik JA, Hare RS, Solomon HF et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e61–65.
- Van Cutsem J, Boelaert JR. Effects of deferoxamine, ferroxamine and iron on experimental mucormycosis (zygomycosis). *Kidney Int* 1989; 36(6): 1061–8.
- Warkentien T, Rodriguez C, Lloyd B et al. Invasive mold infections following combat-related injuries. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1441–49.

Walsh TJ, Skiada A, Cornely OA et al. Development of new strategies for early diagnosis of mucormycosis from bench to bedside. *Mycoses* 2014; 57: 2–7.

Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 34: 764–71.

Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1391–402.

Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1383–96.

Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E et al. ESCMID-ECMM Guideline: Diagnosis and Management of Invasive Aspergillosis in Neonates and Children. *Clin Microbiol Infect*, 25 (9), 1096–1113 Sep 2019

Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(8): 723–7.

Xhaard A, Lanternier F, Porcher R et al. Mucormycosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a French multicentre cohort study (2003–2008). *Clin Microbiol Infect* 2012;18: e396–400.