

Invasive Pilzinfektionen: Nonresponder und Durchbruchinfektionen unter antimykotischer Medikation

Cornelia LASS-FLÖRL^{1,*}, Florian THALHAMMER^{2,**}, Dieter BUCHHEIDT³, Andreas GROLL⁴, Rainer HÖHL⁵, Robert KRAUSE⁶, Oliver KURZAI⁷, Georg MASCHMEYER⁸, Andrew ULLMANN⁹, Markus WEIGAND¹⁰ und Birgit WILLINGER¹¹

¹Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Departement für Hygiene, Mikrobiologie und Public Health, Medizinische Universität Innsbruck; ²Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien; ³3. Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim; ⁴Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster; ⁵Klinische Infektiologie/AMS, Klinikum Nürnberg Nord, Nürnberg; ⁶Sektion Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ⁷Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie, Hans-Knöll-Institut, Jena; ⁸Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Klinikum Ernst von Bergmann, Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité, Potsdam; ⁹Medizinische Klinik und Poliklinik II/Infektiologie, Universitätsklinikum Würzburg; ¹⁰Anästhesiologische Klinik, Universität Heidelberg; ¹¹Klinische Abteilung für Klinische Mikrobiologie, Klinisches Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Universität Wien

Unter Patronanz der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (OEGIT), der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGHO), der Österreichischen Gesellschaft für Medizinische Mykologie (ÖGMM) und der Sektion Antimykotische Therapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

(Publikation in Kooperation mit Medical Dialogue GmbH)

Invasive Pilzinfektionen haben in den letzten Jahren bei hospitalisierten Patienten zugenommen. Dies ist vor allem auf die längere Überlebenszeit und die zunehmende Anzahl immungeschwächter multimorbider Menschen zurückzuführen. Die häufigsten fungalen Pathogene in Europa sind *Aspergillus*- und *Candida*-Spezies. In zunehmendem Maße werden aber auch andere Pilze, wie z. B. Mucorales, identifiziert. Die Therapie von Pilzinfektionen ist komplex, 30–40% sprechen nicht auf eine primäre Therapie an [1–5].

Derzeit fehlen klare und einheitliche Definitionen eines Therapieversagens für den klinischen Alltag. In Studien werden die Begriffe „Nonresponder“ und „Durchbruchinfektion“ unterschiedlich definiert, die Bewertung ergibt sich jedoch meist aus dem Vorliegen von Krankheitssymptomen und einem Erregernachweis (siehe Tabelle 1). Der Zeitpunkt der Beurteilung eines Therapieversagens variiert hierbei am meisten [6].

Das vorliegende konsensuelle Experten-Statement versucht, die zugrunde liegenden Faktoren und Ursachen, diagnostische und therapeutische Maßnahmen sowie mögliche Definitionen zum Therapieversagen („Nonresponder“ und „Durchbruchinfektion“) zusammenzufassen. Es soll ein praktischer Leitfaden für den klinischen Alltag sein.

1. Definitionen

Stringente und allgemein akzeptierte Definitionen der Begriffe „Nonresponder“ sowie „Durchbruchinfektion“ bei invasiven Pilzinfektionen („Invasive Fungal Infections“ – IFI) fehlen.

Nonresponse oder Nonresponder und Therapieversager

Es lässt sich argumentieren, dass ein Nichtansprechen sowohl einer „stable disease“ als auch einer Progression entsprechen könnte. Segal hat 2009 für invasive Aspergillose (IA) die „stable disease“ definiert als „Überleben ohne oder nur mit geringer Verbesserung der zugehörigen Symptome und Zeichen der Erkrankung, plus radiologische Stabilisierung; letztere ist definiert als 0–25% Reduktion des Durchmesser der Läsion oder persistierende Isolierbarkeit von Schimmelpilzen oder histologisches Vorhandensein invasiver Hyphen in infiziertem Gewebe“ [7].

Progression definiert er als „Verschlechterung klinischer Symptome oder Krankheitszeichen, plus neue Krankheitsherde oder radiologische Verschlechterung präexistenter Läsionen, oder persistierende Isolierbarkeit von Schimmelpilzen aus infizierten Lokalisationen“ [7].

Diese Definitionen wurden allerdings für den Gebrauch in klinischen Studien erstellt. Weiters ist zu beachten, dass diese Definitionen auch eine minimale Beobachtungszeit von sechs Wochen (und als sekundären Endpunkt eine weitere Evaluierung nach zwölf Wochen) beinhalten [7].

Bei der radiologischen Diagnostik von IA bei neutropenischen Patienten ist als Caveat anzuführen, dass der CT-Befund im Zuge der Neutrophilen-Rekonstitution zunächst progredient und erst nach einigen Tagen regredient werden kann [8]. In anderen Studien gelten zum Teil auch andere Kriterien [5].

Als Indikation für eine Salvage-Therapie wurde in Phase-II-Studien Nichtansprechen über mindestens sieben Tage oder Unverträglichkeit einer konventionellen Therapie definiert [9, 10].

Kriterien für ein Therapieversagen bei invasiver Candidiasis und Fadenpilzinfektion finden sich in Tabelle 1.

Bei einer Durchbruchinfektion kann ein Pilznachweis unter einer antimykotischen Prophylaxe, empirischen, präemptiven oder gezielten antimykotischen Therapie erfolgen. Für Durchbruchinfektionen sowie Therapieversager kann es eine Reihe von Gründen geben; neben der Entwicklung einer Resistenz gegen Antimykotika können zu niedrige Wirkspiegel, das Nichterreichen eines klinisch relevanten Kompartiments oder eine zu kurze Therapiedauer verantwortlich sein. Es kann sich aber auch um ein Compliance-Problem handeln. Weiters könnte eine Pilzinfektion schon vor Beginn der antimykotischen Intervention bestanden haben, oder die Diagnose ist falsch bzw. es wird mit dem ungeeigneten Medikament behandelt. Schließlich können Koinfektionen mit anderen Erregern eine Rolle spielen. In verschiedenen Studien findet sich eine Reihe unterschiedlicher Definitionen für eine Durchbruchinfektion [11–17].

Therapieversagen und Durchbruchinfektion können als ein anhaltend unveränderter Infektionsstatus, als ein Fortschreiten der invasiven Mykose oder als Tod des Patienten definiert werden. Der Verdacht

*E-Mail für Korrespondenz: cornelia.lass-floerl@i-med.ac.at

**E-Mail für Korrespondenz: florian.thalhammer@meduniwien.ac.at

auf ein Therapieversagen liegt vor, wenn ein persistierender Pilznachweis und/oder fehlende klinische Verbesserung und/oder gar eine Verschlechterung der Symptome besteht [7, 8, 18–24], siehe auch Tabelle 1.

Für den klinischen Alltag kann am Beispiel der IA ein Therapieversagen (Nonresponder und Durchbruchinfektion) wie folgt interpretiert werden:

- Eine refraktäre IA ist definiert als Krankheitsprogression und sollte von stabiler Erkrankung differenziert werden [7].
- Das Ansprechen sollte als zusammengesetztes Outcome aus klinischen, radiologischen und mykologischen Kriterien beurteilt werden.
- Zumeist kann zwei Wochen nach Therapiebeginn beurteilt werden, ob ein Therapieversagen besteht:
 - Patienten mit radiologischem Nichtansprechen [25] und persistierend hohem Galactomannan (GM) im Serum haben eine hohe Versagenswahrscheinlichkeit.
 - Andererseits könnten Patienten mit radiologischem/klinischem Versagen ein Immunrekonstitutionssyndrom haben.
 - Die Beurteilung des Therapieansprechens bei GM-negativer Pilzinfektion kann schwieriger sein.
- Eine Durchbruchinfektion (IA) ist definiert als Infektion, die während oder kurz nach einer antimykotischen Therapie mit *Aspergillus*-Aktivität auftritt, unabhängig von der Art dieser Therapie (prophylaktisch, empirisch, präemptiv oder Kultur- +/- Histologie-basiert). Die minimale Dauer der Therapie vor Auftreten der IA sollte – abhängig von der Pharmakokinetik des verwendeten Medikaments – zumindest eine Woche betragen, damit eine Infektion als Durchbruchinfektion bezeichnet werden kann. Der zeitliche Abstand zwischen Beendigung der Therapie und Auftreten der IA kann bis zu einer Woche oder auch mehr betragen, damit die IA noch als Durchbruchinfektion bezeichnet werden kann.

Abbildungen 1a und 1b geben einen Algorithmus bei Verdacht auf Therapieversagen:

1. Ist die aktuelle Diagnose einer Pilzinfektion noch korrekt? Bei Unsicherheit soll eine intensive Diagnostik durchgeführt werden. Die Abbildung 2 zeigt wichtige diagnostische Maßnahmen zum Nachweis von invasiven Pilzkrankungen.
2. Wurde das richtige Antimykotikum gewählt? Zu beachten ist die Gewebegängigkeit einer Substanz und die Frage, ob Resistenzen (intrinsische oder erworbene Resistenz) vorliegen. Liegt eine Schimmel- oder Hefepilzinfektion vor? Ein therapeutisches Drug-Monitoring ist vor allem für Triazole von Bedeutung, worauf auch die rezente ECIL-6-Konferenz hinwies [26].
3. Ist die Therapiedauer adäquat? Internationale Guidelines empfehlen, bei Vorliegen einer invasiven *Candida*-Infektion eine Therapiedauer von mindestens 14 Tagen nach der ersten negativen Blutkultur einzuhalten. Bei invasiven Schimmelpilzinfektionen wird ein minimaler Zeitraum von sechs Wochen angegeben.
4. Wie sind die Wirkspiegel des Antimykotikums am Infektionsort? Ist die Dosierung adäquat, kommt es zu Medikamenteninteraktionen oder ist die enterale Absorption unzureichend?
5. Besteht beim Patienten eine anhaltende Immunsuppression? Schreitet die Grundkrankheit fort? Das Vorliegen einer Immunschwäche kann ein wichtiger Grund für ein Therapieversagen sein.
6. Besteht ein falscher Verdacht auf ein Therapieversagen? Mykosen verlaufen unspezifisch, vorliegende Komorbiditäten und Koinfektionen können zu einem falschen Verdacht führen.

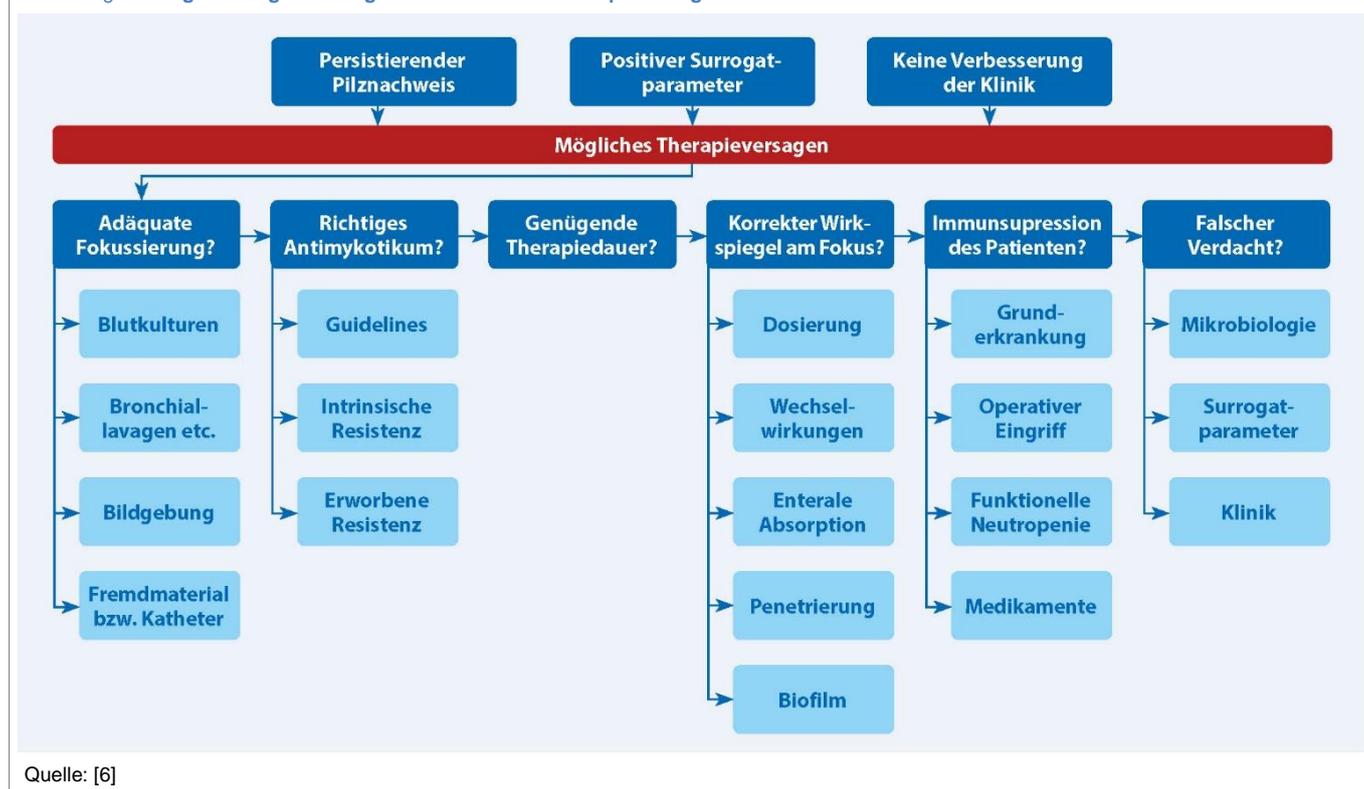
Sollten alle oben angeführten Gründe ausgeschlossen oder alle Maßnahmen ausgeschöpft worden sein, empfiehlt es sich, erneut diagnostische Maßnahmen durchzuführen und die primäre Therapie umzustellen.

Tabelle 1: Definitionen

Kriterien für ein antifungales Therapieversagen bei invasiver Candidiasis	
Unveränderter Therapiestatus	<ul style="list-style-type: none"> • Überleben und minimale oder keine Rückentwicklung der zuschreibbaren Symptome und Krankheitszeichen plus anhaltende <i>Candida</i>-Isolierung in der Blutkultur oder aus anderen sterilen Körperhöhlen oder • Stabilisierung der radiologischen oder sonographischen Zeichen, wenn keine weitere Kultur möglich ist
Fortschreiten der Pilzkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende <i>Candida</i>-Isolierung in der Blutkultur oder aus anderen sterilen Körperhöhlen plus Zunahme der klinischen Symptome oder Krankheitsanzeichen (z.B. septischer Schock) oder • radiologischer oder sonographischer Nachweis neuer oder zunehmender Läsionen plus klinische Verschlechterung
Tod des Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Tod während des vorher festgelegten Beobachtungszeitraums, unabhängig von der Ursache
Kriterien für ein antifungales Therapieversagen bei invasiven Fadenpilzinfektionen	
Unveränderter Therapiestatus	<ul style="list-style-type: none"> • Überleben und minimale oder keine Rückentwicklung der zuschreibbaren Symptome und Krankheitszeichen plus radiologische Stabilisierung (definiert als eine Reduktion des Läsionsradius um 0–25%) oder • anhaltende Isolierung von Schimmelpilzen oder • histologischer Nachweis von invasiven Hyphen
Fortschreiten der Pilzkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der klinischen Symptome oder Krankheitszeichen plus neue Infektionsherde oder radiologische Zunahme bekannter Herde oder • anhaltende Isolierung von Schimmelpilzen
Tod des Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Tod während des vorher festgelegten Beobachtungszeitraums, unabhängig von der Ursache

Quelle: [6]

Abbildung 1a: Mögliche zugrunde liegende Faktoren bei Therapieversagen



2. Häufigkeit von Nonresponse: Real-Life-Daten

Die klinische Bedeutung des Nichtansprechens zeigt sich in der Zusammenschau verschiedener Studien, in denen Posaconazol, Voriconazol, Caspofungin oder Micafungin in unterschiedlichen Patientenpopulationen verwendet wurden und in denen die Gesamtansprechraten zwischen 35 % und 55 % lagen [9, 10, 28–31].

Eine Kohortenstudie aus Köln untersuchte die Inzidenz von mykotischen Durchbruchinfektionen (bIFI) bei 250 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und 409 Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT); alle diese Patienten erhielten eine antimykotische Prophylaxe mit Posaconazol, Itraconazol oder Micafungin [15].

Bei den AML-Patienten fanden sich in 6,4% nachgewiesene oder wahrscheinliche bIFI, weiters in 17,6% mögliche bIFI. Bei HSCT-Patienten lagen diese Raten niedriger: 3,4% nachgewiesene oder wahrscheinliche, 9,0% mögliche bIFI [15].

In einer kürzlich publizierten, prospektiven deutschen Multicenter-Studie („SEPIA“) waren fungale Durchbruchinfektionen (bIFI) bei 97 / 3.067 Patienten mit akuten Leukämien (3,6%) nachweisbar. In der Subgruppe der Patienten mit nachgewiesenen oder wahrscheinlichen IFI lag die bIFI-Rate bei 54,2% (97 von 179) Patienten.

Bei 54% der Patienten dieser Subgruppe war von einem Versagen einer antimykotischen Prophylaxe auszugehen, bei allen anderen Patienten vom Versagen einer empirisch oder gezielt erfolgten antimykotischen Therapie [32].

3. Klinische Diagnose

3.1 Hämatologie

Die bei bIFI in der Hämatonkologie identifizierten fungalen Pathogene sind vielfältig und umfassen überwiegend *Candida*- und *Aspergillus*-Spezies (die nicht selten *in vitro* suszeptibel für das aktuell eingesetzte Antimykotikum sind) sowie Mucorales [33] und andere fungale Pathogene [34].

Zu fordern ist eine rasche und umfassende klinische Abklärung sowie die Kultur- und Empfindlichkeitsdiagnostik (ggf. einschließlich molekularer Charakterisierung) aus relevanten klinischen Materialien einschließlich der mikroskopischen Diagnostik, die bildgebende Diagnostik (CT, Sonographie), Biomarker-Diagnostik (wie z. B. Galactomannan in Blut oder BAL, Beta-D-Glukan im Blut, evtl. molekularbiologische Diagnostik) und ggf. Histologie, entsprechend den Leitlinien für die primäre IFI-Diagnostik bei definierten Hochrisikopopulationen (akute Leukämien, allogene HSCT etc.).

Dabei besonders zu berücksichtigen sind die korrekten Definitionen (Nonresponder vs. bIFI), der klinische Verlauf, die allgemeinen sowie auch die lokalen epidemiologischen Daten (im Hinblick auf seltenere fungale Pathogene) und die pharmakologischen Parameter der verwendeten Medikamente (therapeutisches Drug-Monitoring, Compliance, Resorption, Interaktionen etc.).

Insbesondere im Hinblick auf Hefepilzinfektionen ist eine Fokusdiagnostik unerlässlich (hepatolienale Candidiasis, Biofilminfektionen etc.).

IFI mit mehr als einer Pilzart sind möglich, wie z.B. eine Studie aus der Arbeitsgruppe von Thomas J. Walsh zeigte [34]. Auch die Möglichkeit von Koinfektionen mit nicht fungalen Erregern muss im Auge behalten werden.

3.2 Intensivmedizin

Daten aus den USA zeigten bei mehr als einer halben Million ICU-Patienten eine Candidämie-Inzidenz von 3,9 / 1.000 Aufnahmen und eine 28-Tages-Gesamtsterblichkeit von 39,2% [35]. Daten aus Frankreich von fast 250.000 ICU-Patienten zeigen eine sehr ähnliche Inzidenz von Candidämien (3,44 / 1.000 Aufnahmen) und eine Gesamtsterblichkeit von 52,4% [36]. Im Jahr 2013 machten *Candida*-Spezies in der französischen Kohorte 10% aller positiven Blutkulturen aus.

Auf deutschen ICU sind *Candida*-Spezies, nach Staphylokokken und Enterokokken, die dritthäufigsten Erreger von nosokomialen Blutstrominfektionen, wobei Non-*albicans*-Spezies mit knapp 30% die

höchste Gesamtsterblichkeit aller auf der ICU gefundenen Erreger von Blutstrominfektionen aufwiesen [37]. Allerdings verstarben laut der großen Candidämie-Zulassungsstudien noch mindestens 30% der Betroffenen trotz primär erfolgreicher antimykotischer Behandlung innerhalb der folgenden Wochen.

Wie in Abbildung 1a dargestellt, besteht ein Verdacht auf Therapieversagen unter anderem dann, wenn der Pilz weiterhin nachgewiesen werden kann, Surrogatparameter (wie z.B. Galactomannan bei Aspergillose) positiv sind oder keine rückläufige Tendenz zeigen und die klinische Situation des Patienten sich nicht verbessert.

Dann sollte die Diagnostik zunächst darauf fokussieren, festzustellen, ob eine adäquate Fokussanierung stattgefunden hat und das richtige Antimykotikum ausreichend lange verabreicht wurde. Parameter wie der Wirkspiegel am Fokus und eine eventuelle Immunsuppression des Patienten sind zu berücksichtigen. Zu beachten ist auch, dass der ICU-Patient multiple pharmakokinetische Veränderungen aufgrund eines entweder erhöhten oder reduzierten Herzzeitvolumens und verschiedener Grade des Organversagens (Nieren, Leber) aufweist [38].

Eine Erweiterung der Blutkultur (BK)-Diagnostik kann die „dritte BK-Flasche“ darstellen, die ein spezielles Medium zur Anzucht von Pilzen enthält, aber nur bei bestimmten Blutkultur-Systemen inkludiert ist [39–41].

Therapeutisches Drug-Monitoring ist häufig erforderlich (s. Punkt 7). Wenn eine frühe, adäquate antimykotische Therapie (innerhalb von 24 h) und eine Fokussanierung (innerhalb von 48 h) gelangen, betrug

in einer Studie die Letalität einer Candidämie mit septischem Schock 40%, gelang beides nicht, nahezu 100% [42].

3.3 Transplantation

Wichtige Pathogene bei Patienten nach Transplantation (TX) eines soliden Organs (SOT) sind *Candida*, Aspergillen und seltener Mucorales [43]. Die Wahrscheinlichkeit für bestimmte fungale Erreger hängt auch von der Art des transplantierten Organs ab [44]. In den meisten Fällen führen *Candida*-Spezies, bei der Lunge sind hingegen Aspergillen am häufigsten [45].

Die lokale Epidemiologie ist zu berücksichtigen. Bisher seltene Erreger werden zunehmend häufiger gesehen. Die Bedeutung der Anamnese und der klinischen Untersuchung sollte nicht unterschätzt werden, da sich daraus wertvolle Hinweise auf das mögliche Erregerspektrum gewinnen lassen (Freizeitvorlieben, Haustiere, Urlaubsreisen u. v. m.).

Zu den diagnostischen Möglichkeiten siehe auch Abbildung 2. Generell ist jede verfügbare diagnostische Möglichkeit auszuschöpfen [46].

4. Zweitlinientherapie

Derzeit stehen vier Substanzklassen systemisch wirksamer Antimykotika zur Behandlung systemischer Pilzinfektionen zur Verfügung: Polyene, Azole, Echinocandine und das Pyrimidinanalogon Flucytosin.

Abbildung 1b: Möglichkeiten der Therapieanpassung

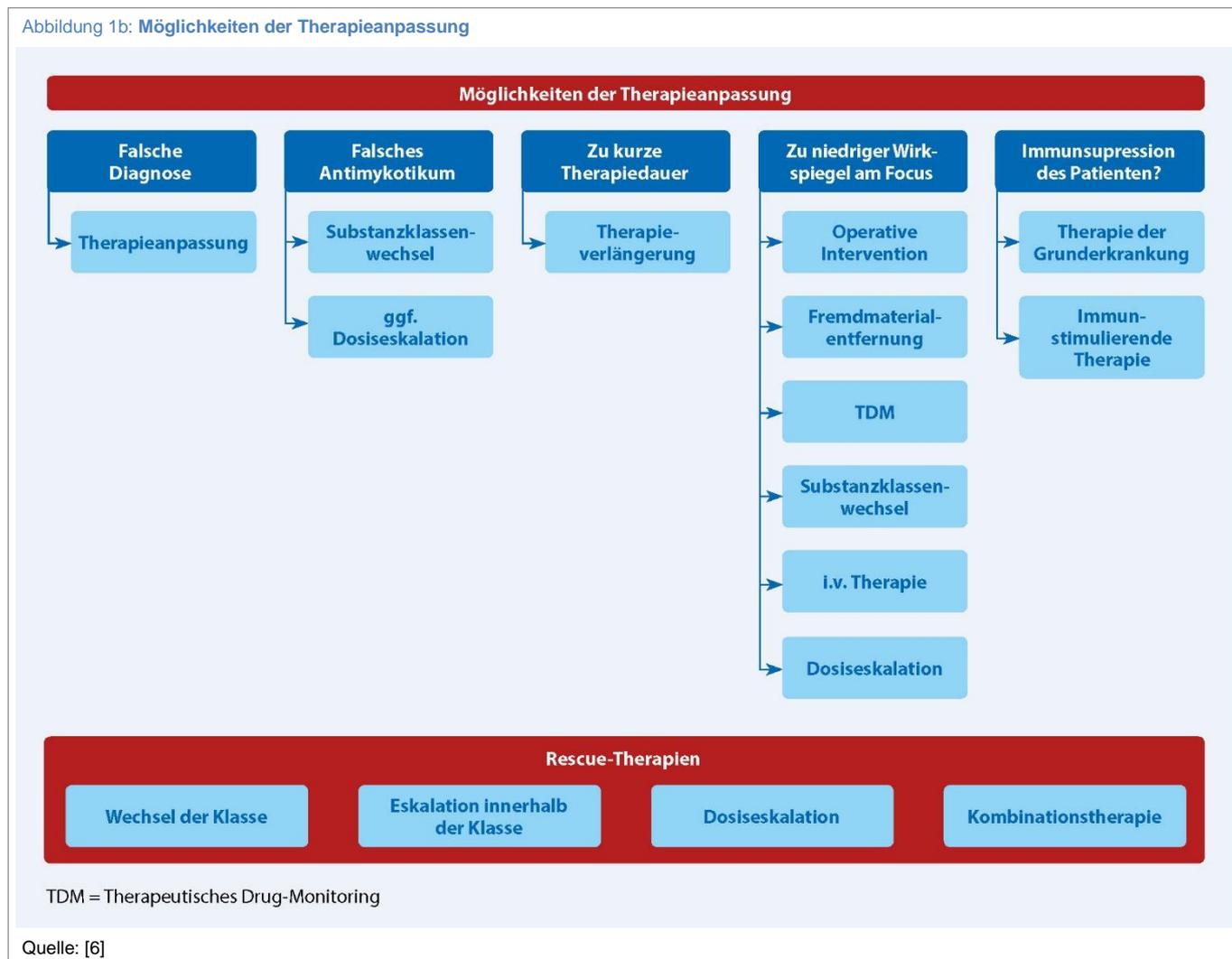
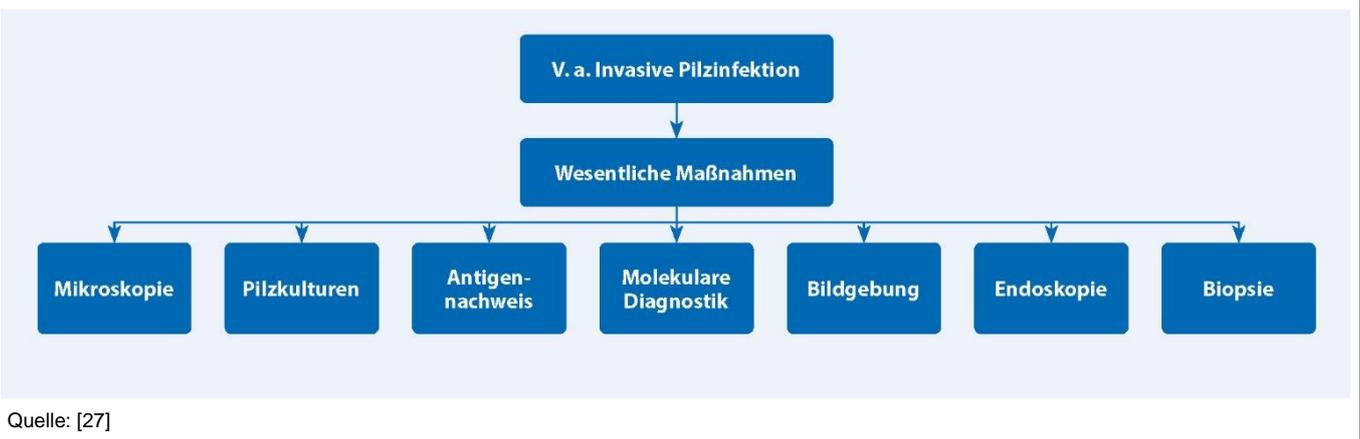


Abbildung 2: Wichtige allgemeine diagnostische Maßnahmen zum Nachweis invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit hohem Erkrankungsrisiko



Die Differenzialtherapie der invasiven Pilzinfektion orientiert sich an der nachgewiesenen oder vermuteten Pilzspezies und an der klinischen Manifestation. Eine orientierende Therapie bei invasiven Pilzinfektionen ist in der Abbildung 3 dargestellt. Detaillierte Empfehlungen und Evidenzstärken sind in den spezifischen Leitlinien enthalten.

4.1 Hämatookologie

Findet sich unter laufender systemischer Antimykotikatherapie eine positive Blutkultur mit einem Hefepilz, kann das Isolat *in vitro* empfindlich auf die laufende Therapie sein. Dann würde man mögliche Fremdkörper entfernen, ggf. den Medikamentenspiegel kontrollieren (Vori- und Posaconazol) und – falls dieser zu niedrig ist – die Dosis adaptieren. Ist das Isolat unbekannt bzw. der Spiegel im therapeutischen Bereich, ist es empfehlenswert, auf eine andere Antimykotikaklasse umzustellen [47].

Bei Lungeninfiltraten kann es – je nach Vortherapie – sinnvoll sein, auf ein anderes Azol oder aber auf liposomales Amphotericin B umzustellen [47].

Es muss jedoch festgehalten werden, dass es derzeit für hämatologische Patienten, die unter voll dosierter Azol-, Echinocandin- oder Amphotericin-B-Therapie eine bIFI erleiden, keine evidenzbasierte Empfehlung für die Modifikation der antimykotischen Behandlung gibt.

4.2 Intensivmedizin

Die sogenannte Rescue-Therapie umfasst entweder den Wechsel der Substanzklasse, die Eskalation innerhalb der verwendeten Antimykotikaklasse (z.B. von Fluconazol auf Voriconazol, Posaconazol oder Isavuconazol), die Erhöhung der Dosis oder schließlich die Durchführung einer Kombinationstherapie (siehe Abbildung 3). Ein Patient unter einer Azol-Therapie sollte bei persistierend nachgewiesener Candidämie auf ein Echinocandin umgestellt werden. Liposomales Amphotericin B und Voriconazol (evtl. auch intravenös appliziertes Posaconazol) stellen Optionen bei einer therapierefraktären Candidämie dar. Echinocandine besitzen keine gute Wirksamkeit in schwer zugänglichen Kompartimenten und sind deshalb beispielsweise bei Augeninfektionen oder Meningitis nicht Mittel der ersten Wahl.

Bei einer invasiven *Aspergillus*-Infektion besteht die Erstlinientherapie aus Voriconazol [48]. Im Fall eines Therapieversagens sollte ein Wechsel auf liposomales Amphotericin B erfolgen. Resistenztestungen gewinnen hier immer mehr an Bedeutung und sind bei der Umstellung der Therapie bei vermutetem Therapieversagen zu beachten. Posaconazol stellt eine weitere Alternative dar, auch wenn bisher noch keine Daten aus einer vergleichenden Therapiestudie bei

invasiver Aspergillose vorliegen. In Zukunft wird möglicherweise die Immuntherapie eine zusätzliche therapeutische Option bieten [49].

4.3 Transplantation

Für die Wahl eines geeigneten Antimykotikums sind die nachgewiesene Erregerspezies, der Schweregrad der Erkrankung, das individuelle Risiko des Patienten, seine Organfunktionen (insbesondere Leber und Nieren), Arzneimittelunverträglichkeiten und -interaktionen, die Vorbehandlungen mit Antimykotika sowie die lokale Resistenzsituation von Bedeutung. Zur Therapie invasiver Mykosen geben z.B. die Leitlinien der Infectious Diseases Society of America detaillierte Empfehlungen [48,50]. Für die Therapie stehen im Wesentlichen drei Substanzklassen zur Verfügung: Polyene (Lipidpräparationen), Azole (Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol, Itraconazol, Isavuconazol) und Echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin, Micafungin). Zur Primärtherapie der invasiven pulmonalen Aspergillose wird Voriconazol, liposomales Amphotericin B oder Isavuconazol [72] empfohlen. Für die Zweitlinien-(Salvage-)Therapie kommen Caspofungin, Micafungin, Isavuconazol oder Posaconazol infrage [51].

Grundsätzlich haben alle Substanzen eine gute und breite Wirksamkeit gegen *Candida*-Arten, insbesondere *Candida albicans*. Einige Nicht-*Candida-albicans*-Spezies weisen Besonderheiten bezüglich ihrer antimikrobiellen Empfindlichkeit auf, die bei der Substanzwahl zu berücksichtigen sind: So ist *C. krusei* resistent gegenüber Fluconazol, und et-wa 50% aller Stämme von *C. glabrata* zeigen eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Azolen. In vielen Fällen kann nach initialer Verwendung eines Echinocandins ein Step-down zu Fluconazol erfolgen [52].

Die Therapie von seltenen Pilzen (z.B. Mucormyzetten) wird oft durch die primäre Resistenz dieser Pathogene erschwert, und die Palette sicherer Antimykotika ist gering. Zum Einsatz kommen liposomales Amphotericin B, Posaconazol oder Isavuconazol.

4.4 Pädiatrische Aspekte

Durchbruchinfektionen bei Kindern mit malignen Erkrankungen können bei ausgeprägter Abwehrschwäche durch ansonsten sensible Pilzisolat ausgelöst werden. Daneben sind aber auch Infektionen durch primär resistente, seltene Pilzspezies oder auch durch azolresistenten *Aspergillus fumigatus* möglich. Die Beurteilung des Therapieansprechens und der Notwendigkeit einer Therapieumstellung ist bei ausgeprägter Abwehrschwäche schwierig und komplex, insbesondere bei persistierend neutropenischen Patienten.

Eine jüngere Studie aus Taiwan zeigte, dass Durchbruch-Candidämien bei pädiatrischen Patienten dort zum größten Teil (fast 80%) von Non-*albicans*-Spezies verursacht und mit höherer Morbidität sowie höheren Raten an zurechenbarer Mortalität verknüpft waren.

Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Durchbruchinfektionen waren Azolexposition, Neutropenie und eine rezidivierende Candidämie; unabhängige Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf einer Candidämie waren das Vorliegen einer Durchbruchinfektion, die verzögerte Entfernung zentraler Venenkatheter, ein septischer Schock und eine onkologische Grunderkrankung [53]. Eine besondere Rolle spielen Infektionen durch *C. lusitanae*, die häufig gegen Amphotericin B resistent ist bzw. unter Behandlung eine Resistenz ausbildet, aber üblicherweise empfindlich auf Azole [54, 55] und Echinocandine [56] ist. Azolresistente Stämme von *Aspergillus fumigatus*, in jüngerer Zeit in überwiegend bei Erwachsenen durchgeführten epidemiologischen Untersuchungen beschrieben [57], wurden bislang in Einzelfällen bei pädiatrischen Patienten beobachtet. Sie sind bei Durchbruchinfektionen bzw. bei ausbleibendem Therapieerfolg unter Azoltherapie differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen.

Zusammenfassend kann zur Zweitlinientherapie gesagt werden:

- Ein Versagen einer antimykotischen Therapie ist nicht selten (bis zu 30%).
- Das Fortschreiten einer Grunderkrankung und die mangelnde Erholung aus einer Phase der Immunschwäche begünstigen das Ausbleiben des Behandlungserfolges.
- Mangelnde Fokussierung und die Ausbildung von Biofilmen machen eine effektive Behandlung von *Candida*-Infektionen schwierig, auch wenn mikrobiologische Testungen einen therapeutischen Effekt vorhersagen.
- Hinzu kommen Infektoci, bei denen die Grenzen zwischen Kolonisierung, unzureichender Sanierung und Therapieversagen fließend und die daher nur schwer voneinander abzugrenzen sind.
- Intrinsische Resistenzen, wie bei *C. krusei*, *C. glabrata* oder *A. terreus*, sollten bekannt sein und im Therapiekonzept beachtet werden.
- Echinocandine besitzen keine gute Wirksamkeit in tiefen Kompartimenten und sind deshalb z.B. bei Augeninfektionen oder Meningitis nicht indiziert.
- Azole sind, außer bei *C. parapsilosis*, nicht die Therapie der ersten Wahl bei einer Candidämie.
- Der Einsatz einer chirurgischen Intervention ist im Rahmen des Infektionsmanagements abzuklären.

5. Empfindlichkeitstests

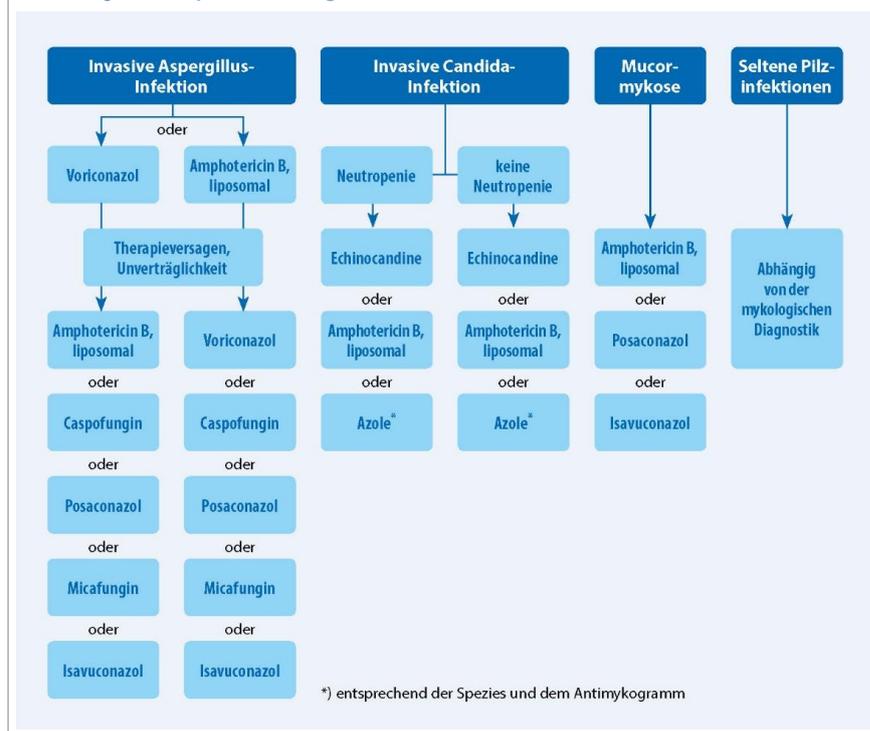
Grundsätzlich (dies gilt für jeden Mikroorganismus) kann eine Resistenztestung zum Zweck der Surveillance oder zum Zweck der Therapieentscheidung durchgeführt werden. Dafür stehen klinische Breakpoints bzw. epidemiologische Cutoffs (ECOFF) zur Verfügung.

In die Festlegung der klinischen Breakpoints fließen mikrobiologische *In-vitro*-Daten, pharmakodynamische und -kinetische Parameter sowie Ergebnisse aus klinischen Studien ein. Wildtypen sind Mikroorganismen ohne erworbene Resistenzmechanismen oder Mutationen und liegen innerhalb des ECOFF; beide Werte (klinischer Breakpoint und ECOFF) sind speziesabhängig.

5.1 Hefepilze

Im Wesentlichen sind sich alle Leitlinien einig, dass sämtliche *Candida*-Isolate aus Blut sowie tiefen Infektionsorten (bzw. „klinisch relevante Isolate“) auf Resistenzen getestet werden sollten. In der IDSA-Leitlinie wird ausdrücklich festgestellt, dass alle klinisch relevanten

Abbildung 3: Therapeutische Möglichkeiten bei invasiven Pilzinfektionen



Candida-Isolate gegen Azole getestet werden sollen. Eine Testung gegen Echinocandine sollte dann erfolgen, wenn eine Vortherapie mit einem Echinocandine bekannt ist oder es sich um *C. glabrata* oder *parapsilosis* handelt [50].

In der Praxis wird in den meisten Labors, die nicht nationale Referenzlabors sind, nicht die Mikrodilutionsmethode nach EUCAST, sondern ein kommerziell erhältliches Verfahren eingesetzt, wobei für Amphotericin B sowie Azole die Übereinstimmung sehr gut ist [58].

Komplexer ist die Situation bei den Echinocandinen. Wegen der hohen Abweichung zwischen verschiedenen Testlabors wurden von der EUCAST keine klinischen Breakpoints für Caspofungin definiert. Es ist aber bekannt, dass Mutationen im Zielgen *FKS* zu Kreuzresistenz gegen alle Echinocandine führen. Daher sind Isolate, die auf Anidulafungin/Miconazole empfindlich sind, auch auf Caspofungin empfindlich (möglicherweise gibt es jedoch Ausnahmen).

Zusätzlich zu *FKS* existieren jedoch auch Single-Nukleotid-Polymorphismen, die ebenfalls Resistenzeigenschaften verursachen können.

5.2 Schimmelpilze

Die Resistenztestung ist bei Schimmelpilzen im Vergleich zu *Candida* noch komplexer, da die MHK-Werte von Methode zu Methode unterschiedlich sind. Ein weiteres Problem besteht im Fehlen klinischer Breakpoints; es gibt lediglich (speziespezifische) ECOFF-Werte.

Aus diesem Grund ist vor jeglicher Resistenztestung die Speziesdiagnose anzustreben, da diese bereits Rückschlüsse auf das biologische Verhalten des Pilzes zulässt.

In der Praxis relativ gut ablesbar ist die Resistenz von Schimmelpilzen gegen Amphotericin B. *Aspergillus terreus* ist unter Amphotericin B relativ konsistent mit schlechtem Therapieansprechen assoziiert [59–62]. Resistenztestungen von Mucorales mittels Etest sind relativ schwer abzulesen [63].

Zunehmende klinische Relevanz haben Azol-Resistenzen von *Aspergillus fumigatus*. Diese treten signifikant häufiger bei hämatologischen Patienten auf, und zwar auch ohne vorherige Azolexposition des Patienten [64, 65].

Das heißt, dass die antimykotische Resistenztestung von Schimmel

pilzen derzeit dazu dient, Wildtypen von Nicht-Wildtypen zu unterscheiden; dies funktioniert am besten für Amphotericin B und Azole. Nicht-Wildtypen werden eher mit schlechtem Ansprechen bzw. Therapieversagen assoziiert. Für die Echinocandine sind hierzu weniger Informationen vorhanden. Resistenztests bei Schimmelpilzen sollten nur in spezialisierten bzw. Referenzlabors durchgeführt werden.

6. Resistenzraten von Pilzen

Zunächst ist zwischen sogenannter intrinsischer oder natürlicher Resistenz einerseits und erworbener Resistenz andererseits zu unterscheiden.

Beispiele für intrinsische Resistenz sind etwa die Fluconazol-Resistenz von *Candida krusei* oder die (allerdings nicht immer vorhandene) Resistenz von *Aspergillus lentulus* gegen Itraconazol, Voriconazol und Amphotericin B [66].

Erworbene Resistenzen sind weitgehend therapieabhängig (können aber z.B. auch durch andere Antimykotikaanwendungen, wie etwa in der Landwirtschaft oder der Tierzucht, beeinflusst werden) und daher lokal unterschiedlich ausgeprägt. In Österreich werden Pilzdaten seit 2007 im AURES-Bericht erfasst [67], in Deutschland seit 2011 im GERMAP-Bericht [68].

Candida albicans ist in Österreich nach wie vor die häufigste *Candida*-Spezies (54%), ihre relative Häufigkeit nimmt jedoch weiter ab, während andere *Candida*-Spezies wie *C. glabrata*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* häufiger werden. Was die Resistenzsituation angeht, so gibt es in Österreich bisher keine gegen Amphotericin B resistenten *Candida*-Isolate. Bei Echinocandinen gibt es Anidulafungin-Resistenzen in 1,6%, Micafungin-Resistenzen in 4,9% und Azol-Resistenzen unter 5% – insgesamt kein Anlass zur Sorge [67].

Auch in GERMAP 2015 finden sich insgesamt gegen *Candida* sehr niedrige Resistenzraten, mit Ausnahme von *C. glabrata*, die zu 6,9% resistent gegen Fluconazol war, sowie *C. krusei*, die höhere Resistenzraten gegen Amphotericin B zeigte – diese waren bei der photometrischen Messung allerdings stark abhängig von der verwendeten Wellenlänge [68].

Trotz dieser ermutigenden Daten nehmen z.B. die Resistenzraten von *C. glabrata* weltweit zu [69]. Für verschiedene *Candida*-Arten sind im Vergleich vor vs. nach Echinocandingabe Steigerungen der MHK um bis zu acht Logstufen beschrieben [70].

Schimmelpilze wurden für Österreich zuletzt im AURES-Bericht 2014 erfasst – insgesamt 204 Isolate, vor allem aus Pulmologie (31%), ICU (29%) und Chirurgie (18%) [71]. Alle Isolate waren auf Voriconazol empfindlich. 9% der Isolate (ohne *A. terreus*) waren resistent gegen Amphotericin B (darunter alle Isolate von *A. flavus*), 8% waren resistent gegen Posaconazol und 5% gegen Itraconazol.

Die *Fusarium*-Isolate waren zu 71% gegen Amphotericin B und Posaconazol resistent (d.h. außerhalb des ECOFF-Bereichs, siehe

Punkt 5.2), zu 43% gegen Voriconazol. Bei Mucorales fand sich in 23% (ausschließlich bei *Rhizopus*) eine erhöhte MHK von Amphotericin B, in 9% von Posaconazol [71].

In Deutschland fand sich bei 3% der *Aspergillus-fumigatus*-Stämme eine Azol-Resistenz. In einer Studie aus Essen wurde bei 27 HSCT-Patienten mit *A. fumigatus*-Infektion in acht Fällen eine Azol-Resistenz beschrieben [68]. Zur Echinocandin-Resistenz bei Schimmelpilzen liegen aus GERMAP derzeit keine Daten vor.

7. Therapeutisches Drug-Monitoring

Ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) lässt sich für Fluconazol in der Praxis meist vermeiden, indem man schon empirisch höhere Dosen (z. B. 8–12 mg/kg/Tag) verabreicht [26]. In speziellen Situationen, wie bei Hämodialyse, Hämofiltration (\pm Sepsis), ZNS-Infektionen, Kindern, Infektionen mit Pathogenen, die eine erhöhte MHK aufweisen ($> 2\text{--}4 \mu\text{g/ml}$) sowie Patienten mit einem Risiko für Verlängerung der QT-Zeit, kann jedoch ein TDM für Fluconazol sinnvoll sein [26]. Für Itraconazol wird ein TDM empfohlen ($> 0,5 \text{ mg/l}$ für die Prophylaxe bis $< 4 \text{ mg/l}$, wobei sich letzterer Wert auf die Therapie und auf die Obergrenze des Wirkspiegels bezieht, die aus Toxizitätsgründen nicht überschritten werden sollte) [26]. Für Voriconazol sollte der Talspiegel höher als $1\text{--}2 \mu\text{g/ml}$ liegen (Wirksamkeit), aus Sicherheitsgründen jedoch nicht höher als $5\text{--}6 \mu\text{g/ml}$. Die erste Messung sollte am Tag 2–5 erfolgen, eine Woche später sollte nochmals gemessen werden. Testen sollte man auf jeden Fall auch, wenn die Dosis verändert wird, wenn der Patient von i.v. auf oral umgestellt wird, wenn es eine klinische Veränderung gibt oder ein anderes, möglicherweise interagierendes Medikament begonnen oder abgesetzt wird [26].

Für Posaconazol wird für die Prophylaxe ein Talspiegel $> 0,5\text{--}0,7 \mu\text{g/ml}$ empfohlen, für die Therapie ein Talspiegel $> 1 \mu\text{g/ml}$ (für die invasive Aspergillose). Für die Toxizität ist noch kein oberer Grenzwert definiert. Ein TDM bei Voriconazol oder Posaconazol (i.v. oder Tabletten) ist besonders auch dann indiziert, wenn eine progrediente oder eine Durchbruchinfektion vorliegt, wobei hier zusätzliche Daten benötigt werden [26].

Was Isavuconazol betrifft, so liegt insofern eine unbefriedigende Situation vor als in der SECURE-Studie [72] (Vergleich mit Voriconazol) nur Talspiegel für Isavuconazol, nicht aber für Voriconazol publiziert wurden und in der Fachinformation zu lesen ist, dass es keinen Zusammenhang zwischen Isavuconazol-Plasmaspiegeln und Wirksamkeit gebe [73]. In ECIL-6 wird dennoch gefordert, TDM für Voriconazol oder Isavuconazol zumindest bei therapieresistenten oder Durchbruchinfektionen, bei Pathogenen mit herabgesetzter Empfindlichkeit sowie bei Medikamenteninteraktionen durchzuführen [26].

Für ein TDM bei Echinocandinen gibt es derzeit keine Empfehlungen.

Literatur

- Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group: **Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial.** *Lancet*, 2007; 369(9572):1519–1527. doi:10.1016/S0140-6736(07)60605-9
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group: **Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis.** *N Engl J Med*, 2002; 347(25):2020–2029. doi:10.1056/NEJMoa021585
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R; AmBiLoad Trial Study Group: **Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial).** *Clin Infect Dis*, 2007; 44(10):1289–1297. doi:10.1086/514341
- Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Solza C, Mangini C, Simões BP, Colombo AL, Vaz J, Levy CE, Costa S, Moreira VA, Oliveira JS, Paraguay N, Duboc G, Voltarelli JC,

- Maiolino A, Pasquini R, Souza CA: **Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection.** *Cancer*, 2003; 98(2):315–319. doi:10.1002/cncr.11510
5. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group: **Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.** *N Engl J Med*, 2002; 347(6):408–415. doi:10.1056/NEJMoa020191
 6. Arens C, Bernhard M, Koch C, Heining A, Störzinger D, Hoppe-Tichy T, Hecker M, Grabein B, Weigand MA, Lichtenstern C: **Strategien bei Versagen einer antimykotischen Therapie auf Intensivstation [Strategies for antifungal treatment failure in intensive care units].** *Anaesthetist*, 2015; 64(9):643–658. doi:10.1007/s00101-015-0072-0
 7. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, Walsh TJ, Maertens J, Patterson TF, Perfect JR, Dupont B, Wingard JR, Calandra T, Kauffman CA, Graybill JR, Baden LR, Pappas PG, Bennett JE, Kontoyiannis DP, Cordonnier C, Viviani MA, Bille J, Almyroudis NG, Wheat LJ, Graninger W, Bow EJ, Holland SM, Kullberg BJ, Dismukes WE, De Pauw BE: **Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria.** *Clin Infect Dis*, 2008; 47(5):674–683. doi:10.1086/590566
 8. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillaud G, Piard F, Vagner O, Guy H: **Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia.** *J Clin Oncol*, 2001; 19(1):253–259. doi:10.1200/JCO.2001.19.1.253
 9. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, Greene RE, Hachem R, Hadley S, Herbrecht R, Langston A, Louie A, Ribaud P, Segal BH, Stevens DA, van Burik JA, White CS, Corcoran G, Gogate J, Krishna G, Pedicone L, Hardalo C, Perfect JR: **Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial.** *Clin Infect Dis*, 2007; 44(1):2–12. doi:10.1086/508774
 10. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Ngai A, Taylor A, Patterson TF, Denning DW, Walsh TJ; Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group: **Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy.** *Clin Infect Dis*, 2004; 39(11):1563–1571. doi:10.1086/423381
 11. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S: **Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease.** *N Engl J Med*, 2007; 356(4):335–347. doi:10.1056/NEJMoa061098
 12. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, Gersten ID, Mendizabal AM, Leather HL, Confer DL, Maziarz RT, Stadtmauer EA, Bolaños-Meade J, Brown J, Dipersio JF, Boeckh M, Marr KA; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network: **Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation.** *Blood*, 2010; 116(24):5111–5118. doi:10.1182/blood-2010-02-268151
 13. Lerolle N, Raffoux E, Socie G, Touratier S, Sauvageon H, Porcher R, Bretagne S, Bergeron A, Azoulay E, Molina JM, Lafaurie M: **Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study.** *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20(11):O952–O959. doi:10.1111/1469-0691.12688
 14. Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D: **Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study.** *J Antimicrob Chemother*, 2012; 67(9):2268–2273. doi:10.1093/jac/dks189
 15. Biehl LM, Vehreschild JJ, Liss B, Franke B, Markiefka B, Persigehl T, Bücken V, Wisplinghoff H, Scheid C, Cornely OA, Vehreschild MJ: **A cohort study on breakthrough invasive fungal infections in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis.** *J Antimicrob Chemother*, 2016; 71(9):2634–2641. doi:10.1093/jac/dkw199
 16. Kim SB, Cho SY, Lee DG, Choi JK, Lee HJ, Kim SH, Park SH, Choi SM, Choi JH, Yoo JH, Lee JW: **Breakthrough invasive fungal diseases during voriconazole treatment for aspergillosis: A 5-year retrospective cohort study.** *Med Mycol*, 2017; 55(3):237–245. doi:10.1093/mmy/myw067
 17. Cattaneo C, Panzali A, Passi A, Borlenghi E, Lamorgese C, Petullà M, Re A, Caimi L, Rossi G: **Serum posaconazole levels during acute myeloid leukaemia induction therapy: correlations with breakthrough invasive fungal infections.** *Mycoses*, 2015; 58(6):362–367. doi:10.1111/myc.12326
 18. Almyroudis NG, Kontoyiannis DP, Sepkowitz KA, DePauw BE, Walsh TJ, Segal BH: **Issues related to the design and interpretation of clinical trials of salvage therapy for invasive mold infection.** *Clin Infect Dis*, 2006; 43(11):1449–1455. doi:10.1086/508455
 19. Nouér SA, Nucci M, Kumar NS, Graziutti M, Barlogie B, Anaissie E: **Earlier response assessment in invasive aspergillosis based on the kinetics of serum *Aspergillus* galactomannan: proposal for a new definition.** *J Infect Dis*, 2011; 53(7):671–676. doi:10.1093/cid/cir441
 20. Nucci M, Perfect JR: **When primary antifungal therapy fails.** *Clin Infect Dis*, 2008; 46(9):1426–1433. doi:10.1086/587101
 21. Bennett JE: **Salvage therapy for aspergillosis.** *Clin Infect Dis*, 2005; 41(Suppl. 6):S387–S388. doi:10.1086/430921
 22. Bergeron A, Porcher R, Menotti J, Poirot JL, Chagnon K, Vekhoff A, Cornet M, Isnard F, Raffoux E, Brethon B, Lacroix C, Touratier S, Latgé JP, Bouges-Michel C, Tazi A, Derouin F, Ribaud P, Sulhian A: **Prospective evaluation of clinical and biological markers to predict the outcome of invasive pulmonary aspergillosis in hematological patients.** *J Clin Microbiol*, 2012; 50(3):823–830. doi:10.1128/JCM.00750-11
 23. Maertens J, Buvé K, Theunissen K, Meersseman W, Verbeken E, Verhoef G, Van Eldere J, Lagrou K: **Galactomannan serves as a surrogate endpoint for outcome of pulmonary invasive aspergillosis in neutropenic hematologic patients.** *Cancer*, 2009; 115(2):355–362. doi:10.1002/cncr.24022
 24. Koo S, Bryar JM, Baden LR, Marty FM: **Prognostic features of galactomannan antigenemia in galactomannan-positive invasive aspergillosis.** *J Clin Microbiol*, 2010; 48(4):1255–1260. doi:10.1128/JCM.02281-09
 25. Vehreschild JJ, Heussel CP, Groll AH, Vehreschild MJGT, Silling G, Würthwein G, Brecht M, Cornely OA: **Serial assessment of pulmonary lesion volume by computed tomography allows survival prediction in invasive pulmonary aspergillosis.** *Eur Radiol*, 2017; 27(8):3275–3282. doi:10.1007/s00330-016-4717-4
 26. Lewis R, Brüggemann R, Padoin C, Maertens J, Marchetti O, Groll A, Johnson E, Arendrup M: **Triazole antifungal therapeutic drug monitoring.** <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2015%20ECIL6/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf> (last accessed: 10/07/2017)
 27. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, Krüger W, Link H, Neumann S, Ostermann H, Panse J, Penack O,

- Rieger C, Schmidt-Hieber M, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Wolf HH, Maschmeyer G, Böhme A: **Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)**. *Ann Hematol*, 2014; 93(1):13–32. doi:10.1007/s00277-013-1867-1
28. Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, Ullmann AJ, Seibel NL, Flynn PM, van Burik JA, Buell DN, Patterson TF: **Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis**. *J Infect*, 2006; 53(5):337–349. doi:10.1016/j.jinf.2006.03.003
29. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, Killar J, Taylor A, Kartsonis N, Patterson TF, Aoun M, Caillot D, Sable C; Caspofungin Combination Therapy Study Group: **Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis**. *Cancer*, 2006; 107(12):2888–2897. doi:10.1002/cncr.22348
30. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H: **Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis**. *Clin Infect Dis*, 2002; 34(5):563–571. doi:10.1086/324620
31. Kartsonis NA, Saah AJ, Lipka CJ, Taylor AF, Sable CA: **Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study**. *J Infect*, 2005; 50(3):196–205. doi:10.1016/j.jinf.2004.05.011
32. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, Bekeredjian-Ding I, Buchheidt D, Doelken G, Elias J, Haase G, Hahn-Ast C, Karthaus M, Kekulé A, Keller P, Kiehl M, Krause SW, Krämer C, Neumann S, Rohde H, La Rosée P, Ruhnke M, Schafhausen P, Schalk E, Schulz K, Schwartz S, Silling G, Staib P, Ullmann A, Vergoulidou M, Weber T, Cornely OA, Vehreschild MJ: **Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study**. *Int J Antimicrob Agents*, 2017; 49(2):218–223. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.10.019
33. Xhaard A, Lanternier F, Porcher R, Dannaoui E, Bergeron A, Clement L, Lacroix C, Herbrecht R, Legrand F, Mohty M, Michallet M, Cordonnier C, Malak S, Guyotat D, Couderc LJ, Socié G, Milpied N, Lortholary O, Ribaud P: **Mucormycosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a French Multicentre Cohort Study (2003–2008)**. *Clin Microbiol Infect*, 2012; 18(10):E396–E400. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03908.x
34. Corzo-León DE, Satlin MJ, Soave R, Shore TB, Schuetz AN, Jacobs SE, Walsh TJ: **Epidemiology and outcomes of invasive fungal infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients in the era of antifungal prophylaxis: a single-centre study with focus on emerging pathogens**. *Mycoses*, 2015; 58(6):325–326. doi:10.1111/myc.12318
35. Kett D, Schein R, Cely C, Heller D, Bajaj S, Rajan G, Mercado E, Caceres F, Quartin A: **Intensive care unit patients with candidaemia**. ECCMID, Copenhagen 2015. EP075. https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=25427 (last accessed: 10/07/2017)
36. Baldesi O, Bailly S, Ruckly S, Lepape A, L'Heriteau F, Aupee M, Boussat S, Bervas C, Machut A, Berger-Carbonne A, Savey A, Timsit JF; REA-RAISIN network: **ICU-acquired candidaemia in France: Epidemiology and temporal trends, 2004–2013 – A study from the REA-RAISIN network**. *J Infect*, 2017; 75(1):59–67. doi:10.1016/j.jinf.2017.03.011
37. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F: **No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011**. *Euro Surveill*, 2013; 18(24): pii: 20505. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20505>
38. Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Kaukonen KM, Koukenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Dimopoulos G; DALI Study authors: **Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study**. *Crit Care*, 2015; 19:33. doi:10.1186/s13054-015-0758-3
39. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arkan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, Jensen HE, Lass-Flörl C, Richardson MD, Akova M, Bassetti M, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Garbino J, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Roilides E, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group: **ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures**. *Clin Microbiol Infect*, 2012; 18(Suppl. 9):9–18. doi:10.1111/1469-0691.12038
40. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Gamacho-Montero J, Kett DH, Munoz P, Cristini F, Andoniadou A, Viale P, Rocca GD, Roilides E, Sganga G, Walsh TJ, Tascini C, Tumbarello M, Menichetti F, Righi E, Eckmann C, Viscoli C, Shorr AF, Leroy O, Petrikos G, De Rosa FG: **A research agenda on the management of intraabdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts**. *Intensive Care Med*, 2013; 39(12): 2092–2106. doi:10.1007/s00134-013-3109-3
41. Groll AH, Buchheidt D, Cornely O, Glöckner A, Heinz W, Höhl R, Horré R, Karthaus M, Kujath P, Willinger B, Presterl E, Rath P, Rickerts V, Ritter J, Lass-Flörl C, Ruhnke M: **S1-Leitlinie 082-005: Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen. Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMYKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)**. ICD 10: B37.- <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/082-005.html> (last accessed 11/07/2017)
42. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, Diaz-Martin A, Luzzati R, Rosin C, Lagunes L, Treccarichi EM, Sanguinetti M, Posteraro B, Garnacho-Montero J, Sartor A, Rello J, Rocca GD, Antonelli M, Tumbarello M: **A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality**. *Intensive Care Med*, 2014; 40(6):839–845. doi:10.1007/s00134-014-3310-z
43. Fishman JA: **Infection in solid-organ transplant recipients**. *N Engl J Med*, 2007; 357(5):2601–2614. doi:10.1056/NEJMra064928
44. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyiannis DP, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Perl TM, Oster RA, Schuster MG, Walker R, Walsh TJ, Wannemuehler KA, Chiller TM: **Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)**. *Clin Infect Dis*, 2010; 50(8): 1101–1111. doi:10.1086/651262
45. Stergiopoulou T, Meletiadis J, Roilides E, Kleiner DE, Schaufele R, Roden M, Harrington S, Dad L, Segal B, Walsh TJ: **Host-dependent patterns of tissue injury in invasive pulmonary aspergillosis**. *Am J Clin Pathol*, 2007; 127(3):349–355. doi:10.1309/UJRV9DLC11RM3G8R
46. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E: **Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections**. *Clin Microbiol Rev*, 2014; 27(3):490–526. doi:10.1128/CMR.00091-13
47. Maschmeyer G, Patterson TF: **Our 2014 approach to breakthrough invasive fungal infections**. *Mycoses*, 2014; 57(11):645–651. doi:10.1111/myc.12213
48. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young

- JA, Bennett JE: **Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.** *Clin Infect Dis*, 2016; 63(4):e1–e60. doi:10.1093/cid/ciw326
49. Kullberg BJ, van de Veerdonk F, Netea MG: **Immunotherapy: a potential adjunctive treatment for fungal infection.** *Curr Opin Infect Dis*, 2014; 27(6):511–506. doi:10.1097/QCO.000000000000105
50. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD: **Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America.** *Clin Infect Dis*, 2016; 62(4):e1–e50. doi:10.1093/cid/civ933
51. Singh N, Husain S; AST Infectious Diseases Community of Practice: **Aspergillosis in solid organ transplantation.** *Am J Transplant*, 2013; 13(Suppl. 4):228–241. doi:10.1111/ajt.12115
52. Silveira FP, Kusne S; AST Infectious Diseases Community of Practice: **Candida infections in solid organ transplantation.** *Am J Transplant*, 2013; 13(Suppl. 4):220–227. doi:10.1111/ajt.12114
53. Lai MY, Hsu JF, Chu SM, Wu IH, Huang HR, Lin CC, Lee IT, Chiang MC, Fu RH, Tsai MH: **Breakthrough candidemia in children: clinical and microbiological characteristics, therapeutic strategies and impact on outcomes.** *Future Microbiol*, 2017; 12:695–705. doi:10.2217/fmb-2016-0223
54. Hawkins JL, Baddour LM: **Candida lusitanae infections in the era of fluconazole availability.** *Clin Infect Dis*, 2003; 36(2):e14–e18. doi:10.1086/344651
55. Minari A, Hachem R, Raad I: **Candida lusitanae: a cause of breakthrough fungemia in cancer patients.** *Clin Infect Dis*, 2001; 32(2):186–190. doi:10.1086/318473
56. Lockhart SR, Pham CD, Kuykendall RJ, Bolden CB, Cleveland AA: **Candida lusitanae MICs to the echinocandins are elevated but FKS-mediated resistance is rare.** *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016; 84(1):52–54. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2015.08.012
57. Snelders E, Camps SM, Karawajczyk A, Schaftenaar G, Kema GH, van der Lee HA, Klaassen CH, Melchers WJ, Verweij PE: **Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in Aspergillus fumigatus.** *PLoS One*, 2012; 7(3):e31801. doi:10.1371/journal.pone.0031801
58. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Bernal-Martinez L, Cuesta I, Buitrago MJ, Rodriguez-Tudela JL: **Comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility system with the clinical and laboratory standards institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) broth microdilution reference methods and with the Sensititre YeastOne and Etest techniques for in vitro detection of antifungal resistance in yeast isolates.** *J Clin Microbiol*, 2010; 48(5):1782–1786. doi:10.1128/JCM.02316-09
59. Baddley JW, Marr KA, Andes DR, Walsh TJ, Kauffman CA, Kontoyannis DP, Ito JI, Balajee SA, Pappas PG, Moser SA: **Patterns of susceptibility of Aspergillus isolates recovered from patients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network.** *J Clin Microbiol*, 2009; 47(10):3271–3275. doi:10.1128/JCM.00854-09
60. Lass-Flörl C, Kofler G, Kropshofer G, Hermans J, Kreczy A, Dierich MP, Niederwieser D: **In-vitro testing of susceptibility to amphotericin B is a reliable predictor of clinical outcome in invasive aspergillosis.** *J Antimicrob Chemother*, 1988; 42(4):497–502. doi:10.1093/jac/42.4.497
61. Steinbach WJ, Perfect JR, Schell WA, Walsh TJ, Benjamin DK Jr: **In vitro analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive Aspergillus terreus infection.** *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48(9):3217–3225. doi:10.1128/AAC.48.9.3217-3225.2004
62. Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR: **In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes.** *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; 46(5):1581–1582. doi:10.1128/AAC.46.5.1581-1582.2002
63. Caramalho R, Maurer E, Binder U, Araújo R, Dolatabadi S, Lass-Flörl C, Lackner M: **Etest cannot be recommended for in vitro susceptibility testing of mucorales.** *Antimicrob Agents Chemother*, 2015; 59(6):3663–3665. doi:10.1128/AAC.00004-15
64. van der Linden JW, Snelders E, Kampinga GA, Rijnders BJ, Mattsson E, Debets-Ossenkopp YJ, Kuijper EJ, Van Tiel FH, Melchers WJ, Verweij PE: **Clinical implications of azole resistance in Aspergillus fumigatus, The Netherlands, 2007–2009.** *Emerg Infect Dis*, 2011; 17(10):1846–1854. doi:10.3201/eid1710.110226
65. Denning DW, Perlin DS: **Azole resistance in Aspergillus: a growing public health menace.** *Future Microbiol*, 2011; 6(11):1229–1232. doi:10.2217/fmb.11.118
66. Barton RC: **Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis: from diagnosis to prediction of outcome.** *Scientifica (Cairo)*, 2013; 2013:459405. doi:10.1155/2013/459405
67. Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES): **AURES: Resistenzberichte Österreich: AURES-Bericht 2015.** <https://www.ages.at/themen/ages-schwerpunkte/antibiotika-resistenzen/resistenzberichte/> (last accessed 11/07/2017)
68. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) – Arbeitsgruppe GERMAP: **Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland.** <http://www.p-e-g.org/econtext/germap> (last accessed 11/07/2017)
69. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, Castanheira M, Messer SA, Perlin DS, Pfaller MA: **Increasing echinocandin resistance in Candida glabrata: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory con.** *Clin Infect Dis*, 2013; 56(12):1724–1732. doi:10.1093/cid/cit136
70. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Grenouillet F, Cassaing S, Baixench MT, Bretagne S, Dromer F, Lortholary O; French Mycoses Study Group: **Candida spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004–2010.** *Emerg Infect Dis*, 2012; 18(1):86–90. doi:10.3201/eid1801.110556
71. Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES): **AURES: Resistenzberichte Österreich: AURES-Bericht 2014.** <https://www.ages.at/themen/ages-schwerpunkte/antibiotika-resistenzen/resistenzberichte/> (last accessed 11/07/2017)
72. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun MO, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ: **Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial.** *Lancet*, 2016; 387(10020):760–769. doi:10.1016/S0140-6736(15)01159-9
73. Fachinformation Cresemba®. Stand der Information: Februar 2016.

Interessenkonflikte

Dieses Projekt wurde durch eine Kooperation mit Gilead Sciences GesmbH, Wien, finanziert. Der gesamte Betrag wurde für die Umsetzung des Projektes verwendet, weder die Autoren noch die ÖGIT haben damit Geld verdient.

Cornelia Lass-Flörl: Forschungs-Grants, Reise-Grants oder Vortragshonorare von Astellas, Gilead Sciences, Pfizer, Schering Plough, MSD und Basilea.

Florian Thalhammer: Sponsoring von Fortbildungsveranstaltungen, unrestricted Grants für Forschungsvorhaben, Honorare für AdvB Meetings bzw. Vortragshonorare, Reiseunterstützung (2013–2016): AbbVie, Actavis, Angelini, Astellas, AstraZeneca, Basilea, MSD, Montavit, Novartis, Pfizer, Sandoz, Trommsdorf.

Dieter Buchheidt: Mitglied von Advisory Boards: Basilea, Gilead und MSD; Forschungsmittel von Gilead und Pfizer; Honorare für Vorträge: Astellas, Gilead, MSD, Pfizer und TEVA; Reisekostenunterstützungen: Astellas, Gilead, Jazz Pharmaceuticals, MSD und Pfizer.

Andreas Groll: Grants: Gilead, MSD & Pfizer; Mitglied von Advisory Boards: Astellas, Basilea, Gilead, MSD und Schering-Plough; Honorare für Vorträge: Astellas, Basilea, Gilead, MSD, Pfizer, Schering-Plough und Zeneus/Cephalon.

Rainer Höhl: Astellas, AstraZeneca, Basilea, Gilead, MSD, Pfizer, ThermoFisher.

Robert Krause: Beratertätigkeit bei Cubist, MSD, Rokitan, Basilea und Gilead.

Oliver Kurzai: Mitglied von Advisory Boards: Basilea; Honorare für Vorträge: Astellas, Basilea, Pfizer.

Georg Maschmeyer: Honorare für Beratungen: Gilead, Pfizer, F2G. Honorare für Vortragstätigkeiten: Gilead, Pfizer, Merck-Serono, Celgene, Basilea, Janssen-Cilag. Sponsoring von Kongressteilnahmen mit Gegenleistung: Roche, Pfizer, AMGEN, Merck-Serono.

Andrew Ullmann: Employment or Leadership Position: None. Advisory Role: Basilea, Boehringer Ingelheim, Pfizer, MSD, Astellas, Gilead, Aicuris. Stock Ownership: None. Honoraria: Astellas, Basilea, Gilead, MSD, Astellas, and Pfizer. Financing of Scientific Research: Astellas, Gilead, MSD, Astellas, Pfizer, and BioCryst. Expert Testimony: Astellas. Other Financial Relationships: None.

Markus Weigand: Vortragshonorare: Astellas Pharma, AstraZeneca, Bbraun, Biosyn, CLS Behring, Cytosorb, Eli Lilly, GE-Healthcare, Gilead, Glaxo Smith Kline, Janssen, Köhler Chemie, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Orion, Pfizer Pharma. Astellas Pharma. Advisory Boards: B.Braun, Gilead, Merck Sharp & Dohme, Pall Medical, Pfizer Pharma.

Birgit Willinger: Advisory Boards: Basilea, MSD. Grants: Pfizer. Honorare für Vorträge: Astellas, Basilea, BioMerieux, Gilead, MSD, Pfizer. Reieskostenunterstützung: Astellas.

