

Übersichtsarbeit

Invasive Pilzinfektionen

Neue Herausforderungen und neue Therapieoptionen

Marie von Lilienfeld-Toal, Johannes Wagener, Hermann Einsele,
Oliver A. Cornely, Oliver Kurzai

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen beträgt etwa 6 Fälle/100 000 Einwohner/Jahr. Invasive Pilzinfektionen werden schätzungsweise nur in 50 % der Fälle zu Lebzeiten des Patienten diagnostiziert und zählen zu den am häufigsten übersehenen Todesursachen bei Intensivpatienten. Die niedrige Detektionsrate ist unter anderem der Komplexität der Diagnostik geschuldet, für die klinische, radiologische und mikrobiologische Befunde berücksichtigt werden müssen. Weltweit werden zunehmend Antimykotika-resistente Pilze nachgewiesen.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed unter besonderer Berücksichtigung von Leitlinien zur Diagnose und Behandlung invasiver Pilzinfektionen durch *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Mucorales* und *Fusarium* spp.

Ergebnisse: Klinische Risikofaktoren sind unter anderem angeborene Immundefekte, lang dauernde (> 10 Tage) tiefe Granulozytopenie ($< 0,5 \times 10^9/L$), allogene Stammzelltransplantation, medikamentöse Immunsuppression oder Prednisontherapie. Als Risikogruppen gelten auch Intensivpatienten, Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen und/oder schwer verlaufender Influenza. Für die Erstlinientherapie stehen auf Basis randomisierter klinischer Studien bei Infektionen durch *Candida* spp. insbesondere Echinocandine (Ansprechrate bei Candidämie: Anidulafungin 75,6 % versus Fluconazol 60,2 %) und für Infektionen durch *Aspergillus* spp. insbesondere Azolantimykotika (Ansprechrate: Voriconazol 52,8 % versus Liposomales Amphotericin B 31,6 %) zur Verfügung. Die Erstlinientherapie hängt überdies von der lokalen epidemiologischen Situation ab. Dieser Herausforderung sollte durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit begegnet werden. Bei der Therapieentscheidung sind auch die teilweise gravierenden unerwünschten Wirkungen von Antimykotika (zum Beispiel Beeinträchtigung der Leber- und/oder Nierenfunktion) sowie die zahlreichen Wechselwirkungen einiger Substanzen mit anderen Therapeutika zu berücksichtigen.

Schlussfolgerung: Invasive Pilzinfektionen werden im klinischen Alltag oft übersehen und sollten daher als essenzieller Bestandteil in Antimicrobial Stewardship Programme aufgenommen werden. Es ist dringend notwendig, zusätzliche Antimykotikaklassen zu entwickeln.

Zitierweise

von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely OA, Kurzai O:

Invasive fungal infection—new treatments to meet new challenges. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 271–8.

DOI: 10.3238/arztebl.2019.0271

Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen Leibniz, Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie, Hans-Knöll-Institut, Jena: Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal, PD Dr. med. Johannes Wagener, Prof. Dr. med. Oliver Kurzai

Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II: Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal

Universität Würzburg, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Mykologie, Würzburg: PD Dr. med. Johannes Wagener, Prof. Dr. med. Oliver Kurzai

Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

InfectControl 2020, Jena/Würzburg: Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Prof. Dr. med. Oliver Kurzai

Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Klinik I für Innere Medizin, European Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) Partner Site Bonn Köln, Universität zu Köln: Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely

Seit der Jahrtausendwende haben Pilzinfektionen in verschiedenen Ökosystemen drastisch zugenommen (1). Nordamerikanische Fledermauspopulationen sind durch Pilzinfektionen um mehr als 70 % zurückgegangen; bei Amphibien kam es zu einem erheblichen Artensterben (e1, e2). Insgesamt bewirkt keine andere Gruppe von Mikroorganismen so oft ein Artensterben wie Pilze (1). Pilzinfektionen zählen auch zu den wichtigsten Ursachen für Ernteausfälle (e3). Trotz dieser ökologischen Relevanz sind invasive Pilzinfektionen beim Menschen selten.

Epidemiologie

Schätzungen zufolge leiden über 10 % aller Deutschen an Pilzinfektionen. Dabei dominieren oberflächliche Haut- und Nagelmykosen. Im Hinblick auf lebensbedrohliche Infektionen sind die Angaben aufgrund fehlender Daten

kaum aussagekräftig (2). Basierend auf Entlassungsdiagnosen wurde in Frankreich eine Gesamtinzidenz invasiver Pilzinfektionen von 5,9/100 000 Fällen/Jahr und eine Sterblichkeit von 27,6 % gefunden. Sowohl die Inzidenz als auch die Sterblichkeit nahmen während des Beobachtungszeitraums (2001–2010) zu (3).

Hefepilze der Gattung *Candida* sind in Deutschland die häufigsten Erreger invasiver Pilzinfektionen (2). Sie sind für einen relevanten Teil aller nosokomialen Blutstrominfektionen verantwortlich. Laut Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) gehen zum Beispiel 6,5 % der Blutstrominfektionen auf Intensivstationen auf diesen Erreger zurück (4) (Tabelle 1). Nach *Candida albicans* findet man am häufigsten *Candida glabrata* (e4).

Infektionen durch *Aspergillus* spp. sind die häufigsten invasiven Schimmelpilzinfektionen in Deutschland. Sie treten meist bei Patienten mit zellulären Immundefekten auf (Tabelle 1) (2). Übersichtsarbeiten zu Autopsiestudien konnten zeigen, dass die invasive Aspergillose zu den am häufigsten übersehenen Diagnosen zählt und schätzungsweise nur die Hälfte der invasiven Pilzinfektionen vor dem Tod diagnostiziert werden (5, 6) (Tabelle 1). Neben *Aspergillus fumigatus* (> 80 %) werden andere Arten in lokal unterschiedlicher, deutlich geringerer Zahl gefunden. Die Artbestimmung ist aufgrund teilweise unterschiedlicher Resistenzprofile relevant.

Verschiedene Erreger aus der großen Gruppe der Mucorales, ebenso wie *Fusarium* spp. verursachen selten invasive Infektionen, sind aber aufgrund zahlreicher Resistenzen immer eine therapeutische Herausforderung. Angaben zu Fallzahlen sind für diese seltenen Infektionen nicht möglich. *Fusarium* spp. ist auch der häufigste Erreger der Schimmelpilzkeratitis, die bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten zu erheblichen Folgeschäden bis hin zum Verlust des betroffenen Auges führt (in einer deutschen Fallserie in 3 von 15 Fällen) (7). Darüber hinaus gibt es invasive Infektionen mit seltenen oder unbeschriebenen Arten. 2018 wurden am Nationalen Referenzzentrum für invasive Mykosen (NRZMyk) insgesamt etwa 80 unterschiedliche Arten aus klinischen Materialien nachgewiesen. Die vorliegende Übersicht fokussiert auf invasive *Candida*-Infektionen, Aspergillosen, Mucormykosen und Fusariosen als häufigste invasive Pilzinfektionen in Deutschland. Aufgrund der Besonderheiten der Behandlung wird *Pneumocystis jirovecii* in dieser Übersicht ausgespart, ebenso wie *Cryptococcus neoformans*, ein Erreger, der insbesondere in Afrika hochprävalent ist, in Deutschland jedoch nur selten auftritt (e5).

Die therapeutischen Herausforderungen bei invasiven Pilzinfektionen haben sich in den letzten 20 Jahren verändert (8):

- Seit Mitte der 1990er Jahre wurden vermehrt Azol-resistente *Aspergillus-fumigatus*-Isolate identifiziert. Auch in Deutschland wurden Azol-resistente Isolate nachgewiesen und waren an einzelnen Zentren für einen erheblichen Teil der invasiven Infektionen verantwortlich (9).
- Mit dem vermehrten Einsatz von Echinocandinen traten weltweit resistente *Candida*-Isolate auf (e6).
- Seit 2009 breitet sich die neue Art *Candida auris* global aus. Nosokomiale Übertragungen dieses Erregers ver-

anlassten Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens dazu, Warnungen auszusprechen (e7).

Diesen Herausforderungen stehen neue Therapieoptionen gegenüber. Seit der Jahrtausendwende hat sich das Portfolio der verfügbaren Antimykotika erweitert (eGrafik 1). Für die in dieser Übersicht behandelten Infektionen stehen drei wesentliche Substanzklassen zur Verfügung: Polyene, Azole und Echinocandine (eGrafik 2). Ziel dieser Arbeit ist es, auf Basis von aktueller Literatur und Leitlinien eine Übersicht zu Diagnostik und Therapie invasiver Pilzinfektionen zu geben.

Diagnostik

Eine sichere und frühzeitige Diagnose invasiver Pilzinfektionen ist die zentrale Herausforderung im klinischen Alltag und die entscheidende Grundlage für eine gezielte Therapie (10–17). Die Diagnose einer invasiven Mykose fußt dabei auf drei Elementen: klinische Untersuchung, Bildgebung und Erregernachweis.

Klinische Diagnosekriterien für invasive Pilzinfektionen wurden von einer internationalen Arbeitsgruppe (EORTC/MSG Study Group) definiert. Diese Kriterien sind nur bei immunsupprimierten Patienten uneingeschränkt anwendbar und wurden primär für klinische Studien konzipiert (18). Zu den entsprechenden klinischen Risikofaktoren zählen neben angeborenen Immundefekten (Tabelle 1):

- lang dauernde (> 10 Tage) tiefe Granulozytopenie ($< 0,5 \times 10^9/L$)
- allogene Stammzelltransplantation
- medikamentöse Immunsuppression oder
- Therapie mit Prednison (äquivalent mindestens 0,3 mg/kg/d über mindestens 3 Wochen).

Diese Liste ist keinesfalls vollständig und klammert wichtige, aber weniger gut definierte Risikogruppen aus. Beispiele sind Patienten auf Intensivstationen, Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen und Patienten mit schwer verlaufender Influenza (Tabelle 1) (19, 20).

Entscheidende Hinweise bringt die Schnittbildgebung (eAbbildung). Infektionen des Respirationstraktes erfordern eine Computertomografie (CT), ZNS-Infektionen eine Kernspintomografie (MRT) und abdominelle Infektionen eine CT oder MRT, um Abszesse zu erkennen, die gegebenenfalls bei der Sonderform der hepatoiliacalen Candidiasis auftreten. Abdominelle Infektionen sind zusätzlich sonografisch darstellbar.

Besteht eine Verdachtsdiagnose, ist die Erregersicherung der nächste Schritt (eTabelle 1). Blutstrominfektionen durch *Candida* spp. werden nahezu ausschließlich durch Blutkulturen nachgewiesen. Der Nachweis von *Candida* aus Atemwegsmaterial weist nicht auf eine invasive Infektion hin (21), bei anderen nichtsterilen Materialien muss immer anhand der individuellen klinischen Situation entschieden werden, ob es sich um eine Kolonisation oder um eine klinisch relevante Infektion handelt. Aufgrund der weiten Verbreitung in der Umwelt ist auch der Nachweis von Schimmelpilzen aus physiologisch nichtsterilem Material mit Vorsicht zu interpretieren, dies gilt auch für alle Materialien aus den Atemwegen.

Für die serologische Diagnostik werden Candida-Antigen/Antikörper-Nachweise in aktuellen Leitlinien auf-

TABELLE 1

Epidemiologie der wichtigsten invasiven Pilzinfektionen in Deutschland (Candida, Aspergillus)

	Invasive Candidainfektion	Invasive Aspergillose
Erreger	Candida spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. krusei</i> , und andere)	Aspergillus spp. (<i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. terreus</i> , und andere)
invasive Infektionen in Deutschland	2 000–12 000 p. a.* ¹	1 000–5 000 p. a.* ¹
Infektionsquelle	endogene Infektion, ausgehend von (z. B. gastrointestinaler) Kolonisierung, Biofilme	exogene Infektion, Inhalation von Konidien aus der Umwelt
Mensch-zu-Mensch-Übertragung	sehr selten, außer bei <i>Candida auris</i> (e7)	keine Mensch-zu-Mensch-Übertragung* ²
Risikofaktoren		
Grunderkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • hämatologische Neoplasie (38) • Intensivpatienten nach Abdominalchirurgie (insbesondere bei Anastomoseninsuffizienz) (38) • akute nekrotisierende Pankreatitis (38) • Zustand nach Organtransplantation (Leber, Herz, Niere, und andere) (e25) • HIV (ohne adäquate Therapie) (14) 	<ul style="list-style-type: none"> • akute myeloische Leukämie (e26) • akute lymphatische Leukämie (e26) • Zustand nach allogener Stammzelltransplantation (18) • Zustand nach Organtransplantation (Lunge, Herz, Leber) (e25, e27)
Performance Status*³	–	• schlechter Performance Status (e28)
Komorbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeborene (38) • Ösophagitis bei Chemotherapiepatienten (e28) • Dialysepflicht (38) 	<ul style="list-style-type: none"> • chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (20) • Ösophagitis bei Chemotherapie (e28) • schwere Influenzapneumonie (19)
Umweltfaktoren	• Kolonisation mit <i>Candida</i> spp. (e29)	<ul style="list-style-type: none"> • Bau-/Renovierungsarbeiten (e26, e28) • Rauchen (e26) • erhöhte Exposition (e26)
iatrogen	<ul style="list-style-type: none"> • zentraler Venenkatheter, parenterale Ernährung (38) • Steroidtherapie (Prednisonäquivalent mindestens 0,3 mg/kg/d über mindestens 3 Wochen) (18) • langer Aufenthalt auf Intensivstation (38) • breite antibiotische Vorbehandlung (38) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie <0,5 × 10⁹/L über > 10 Tage (18) • Steroidtherapie (Prednisonäquivalent mindestens 0,3 mg/kg/d über mindestens 3 Wochen) (18)
angeborene Immundefekte / Genetische Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Defekte der Th17-T-Zell-Antwort (e30) • Defekte der Dectin-1 Signalkaskade (e30) • Risikogenotypen beschrieben für Toll-like-Rezeptoren TLR1, TLR4, Interleukin IL-4, Interferon IFN-gamma Signalkaskade, CD58, LCE4A-C1orf68, TAGAP (e30–e31) 	<ul style="list-style-type: none"> • chronische Granulomatose (e32) • MonoMAC Syndrom (e29) • Risikogenotypen beschrieben für Toll-like-Rezeptoren TLR4, Interleukine IL-1, IL-10, Chemokin CXCL10, Pentraxin PTX3, Dectin 1, Plasminogen (39) (e30, e33)

*¹ Die Zahl der invasiven Infektionen pro Jahr (p. a.) wurde wie folgt geschätzt: Als Untergrenze wurde auf Basis der in Bitar et al. 2014 (3) gefundenen Inzidenz die Fallzahl für Deutschland (Bevölkerung 2017: 82 790 000) bestimmt (abgerundet auf 1 000). Die angegebenen Obergrenzen basieren auf den in (2) ermittelten Fallzahlen und wurden auf 1 000 aufgerundet.

*² Einzelfälle potenzieller Übertragungen wurden beschrieben. Hierbei lagen atypische Infektionen mit *A. fumigatus* vor, bei denen es aufgrund einer Luftexposition des Erregers zu einer Konidienbildung kommen konnte (z.B. kutane Aspergillose) (e34–35)

*³ als Maß für die Einschränkung von Patienten bei Aufgaben des täglichen Lebens definiert nach Eastern Cooperative Oncology Group (e36)

grund der schlechten Studienlage nicht empfohlen. Beta-D-Glucan (BDG) ist nicht spezifisch für *Candida*, weist aber auf eine invasive Pilzinfektion hin. Risikoprofil des Patienten, Symptome und Bildgebung engen diese Differenzialdiagnose jedoch ein. Sensitivität und Spezifität dieses Markers variieren erheblich zwischen unterschiedlichen Patientenkollektiven und hängen vom verwendeten Testsystem ab (e8–e10). Für den Nachweis von *A. fumigatus* steht neben BDG Galactomannan („Aspergillus-Antigen“) zur Verfügung, das aus Serum und Bronchialsekret (und gegebenenfalls Liquor) bestimmt werden sollte (Sensitivität für Serum circa 78 %, Spezifität etwa 85 %, je nach Cut-off-Wert und Patientenkollektiv [22]). Zum Nachweis einer invasiven Aspergillose wurden darüber hinaus Referenzprotokolle für eine molekulare Diagnostik entwickelt, die beispielhaft für die molekulare Infektionsdiagnostik sind und in Kombination mit anderen Verfahren zu einer verbesserten Diagnostik beitragen (23–25).

Resistenzen und Resistenztestung

In den letzten Jahren sind weltweit vermehrt resistente Erreger nachgewiesen worden: Bei *Candida* spp. treten neben der lange bekannten Fluconazol-Resistenz erworbene Echinocandin-Resistenzen auf (zumeist bei *Candida glabrata*). In Dänemark stieg der Anteil resistenter *C. glabrata* aus Blutkulturen von 0,9 % (2008/2009) auf 3,1 % (2012/2013) (e6). In den USA sind resistente *C. glabrata* bereits deutlich häufiger; an einem Zentrum stieg die Resistenzrate zwischen 2001 und 2010 von 4,9 % auf 12,3 % (e11). In Deutschland werden solche Stämme zurzeit noch sehr selten gefunden (8). Konkrete Resistenzraten können aufgrund fehlender Daten nicht zuverlässig ermittelt werden. In den meisten Leitlinien wird inzwischen eine Testung aller „klinisch relevanten“ Isolate von *Candida* spp. auf Empfindlichkeit gegenüber Azolen empfohlen. Für Echinocandine empfiehlt die EUCAST aufgrund der fehlenden Reproduzierbarkeit der Caspofungin-Testung ausschließlich eine Testung von Anidulafungin oder

Micafungin. Erweist sich das Isolat in der Testung als empfindlich gegenüber diesen beiden Wirkstoffen, kann ebenso mit Caspofungin behandelt werden.

Azol-resistente A.-fumigatus-Stämme wurden seit den 1990er Jahren insbesondere in den Niederlanden und in Großbritannien beschrieben (26). Für A. fumigatus empfiehlt die ESCMID eine Testung auf Resistenz gegenüber Azolantimykotika (16). Insgesamt ist die Resistenzlage in Deutschland nach unserer Einschätzung noch unproblematisch, erhöhte Resistenzraten wurden jedoch in chronisch mit A. fumigatus kolonisierten Patienten mit Mukoviszidose gefunden (e12). Nur bei lokal erhöhten Raten Azol-resistenter A. fumigatus ist zu überlegen, ob bis zum Nachweis eines sensiblen Erregers eine Therapie gewählt wird, die auch Azol-resistente Stämme erfasst. In Essen wurde beispielsweise eine Resistenzrate von 30 % bei den mittels Kultur nachgewiesenen A.-fumigatus-Isolaten von invasiven Aspergillosen gefunden (9). In einer aktuellen niederländischen Leitlinie wird aufgrund der hohen Rate an Azol-resistenten A. fumigatus in den Niederlanden (12,9 %) erstmals empfohlen, bis zum Nachweis einer Sensitivität mit einer Kombination aus Voriconazol und entweder Echinocandin oder L-AmB zu behandeln (e13).

Systemische Therapie

Prinzipien

In Abhängigkeit von der Indikation ist eine Prophylaxe, eine empirische Therapie oder eine präemptive Behandlung angezeigt. Eine antimykotische Prophylaxe wird vor allem für hämatologische/onkologische Patienten empfohlen (27). Nach allogener Stammzelltransplantation reicht eine Prophylaxe gegen Hefepilze in der Regel aus. Demgegenüber erfordert eine Hochrisikokonstellation – wie die Granulozytopenie nach myelosuppressiver Induktionstherapie oder die Graft-versus-Host-Erkrankung – eine Schimmelpilz-wirksame Prophylaxe. Die Datenlage für andere Patientenkollektive ist weniger klar. Für Patienten mit kompliziert verlaufenden abdominalen Eingriffen, für intensivpflichtige Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren und für Patienten nach Lungentransplantation kann eine Prophylaxe sinnvoll sein (12). Diese Indikationen sind jedoch nicht hinreichend durch Studienergebnisse untermauert. Die empirische Therapie wird bei einer vermuteten invasiven Pilzinfektion eingesetzt. Die im Folgenden beschriebene gezielte Therapie setzt den Erregernachweis voraus und sollte sich an verfügbaren Leitlinien orientieren (eTabelle 2). Im Wesentlichen werden Substanzen aus drei Antimykotikaklassen genutzt (Tabelle 2).

Invasive Candida-Infektionen

Bei der Auswahl der Therapie invasiver Candida-Infektionen helfen mehrere Leitlinien (eTabelle 2). Die Therapieschemata richten sich nach der Grunderkrankung und Organbeteiligung (12–14, 17, 28, 29). Aufgrund intrinsischer Resistenzen ist die Speziesbestimmung sehr bedeutsam (Tabelle 2). Echinocandine sind in den meisten klinischen Situationen die Mittel der ersten Wahl bei erwachsenen Patienten. In einer randomisierten Studie zur

Behandlung der Candidämie war Anidulafungin gegenüber Fluconazol mindestens gleichwertig, nach sekundärer Analyse sogar überlegen (Ansprechrate für Fluconazol: 60,2 %, für Anidulafungin: 75,6 %, Differenz: 15,4 % [3,9; 27,0]) (30). Daher sollte Fluconazol nur bei nicht kritisch kranken Patienten und mit initial hoher Dosierung (800 mg/d) eingesetzt werden (12). Nach wie vor relevant ist Fluconazol zur oralen Fortführung einer erfolgreichen Anbehandlung mit einem Echinocandin. L-AmB stellt eine Alternative dar, wenn eine Resistenz gegen andere Substanzklassen nachgewiesen wurde. Darüber hinaus hat L-AmB einen Stellenwert in der Therapie chronisch disseminierter Candidosen, bei Candida-Endokarditis und pädiatrischen Patienten (12, 13). Voriconazol bietet in der Regel gegenüber Fluconazol – außer bei Infektionen durch C. krusei oder zusätzlichem Verdacht auf Schimmelpilzinfektion – keine Vorteile.

Die Behandlungsdauer einer Candidämie beträgt mindestens zwei Wochen nach Ende der Blutstrominfektion (28). Die genaue Dauer kann nur festgelegt werden, wenn Folgeblutkulturen abgenommen wurden. Bei fortwährenden Symptomen oder Granulozytopenie sollte länger behandelt werden. Eine chronisch disseminierte Candidose wird über mindestens 8–12 Wochen, zum Teil mehrere Monate bis zur Rückbildung der Läsionen behandelt (12, 14, 17, 28). Zentrale Venenkatheter (ZVK) sollten nach Möglichkeit entfernt werden. Ist dies nicht möglich, sollte aufgrund der In-vitro-Wirksamkeit gegen Biofilme mit einem Echinocandin oder L-AmB behandelt werden (12, 14, 17, 28). Wegen einer möglichen Absiedlung des Erregers im Auge wird eine Fundoskopie während der intravenösen Therapie empfohlen (12, 14, 17, 28).

Invasive Aspergillose

Die Prognose der invasiven Aspergillose hat sich in den letzten zehn Jahren erheblich verbessert. Therapie der Wahl ist im Regelfall entweder die Gabe von Voriconazol oder Isavuconazol. Beide Azole wirken gegenüber A. fumigatus fungizid (16, 31, 32) (e14) (Tabelle 2). Voriconazol war in einer randomisierten, kontrollierten Studie der Therapie mit L-AmB überlegen (21,2 % höheres Ansprechen [52,8 % versus 31,6 %], 95%-Konfidenzintervall: [10,4; 32,9]; höhere Überlebensrate für Voriconazol) (33). Voriconazol erreicht auch bei ZNS-Infektionen ausreichende Wirkspiegel (Tabelle 2) (e15). Isavuconazol war in einer randomisierten kontrollierten, klinischen Studie zur Behandlung invasiver Schimmelpilzinfektionen der Therapie mit Voriconazol nicht unterlegen (34). Als Alternative steht unter Berücksichtigung vorheriger Azol-Prophylaxegabe (dann Klassenwechsel), Komorbiditäten, Erregerresistenz, Medikamenten-Interaktionen und lokaler Epidemiologie L-AmB zur Verfügung. L-AmB wird in der Initialtherapie auch empfohlen, wenn der Verdacht auf eine Co-Infektion mit Mucorales besteht. Der Stellenwert einer Kombinationstherapie (zum Beispiel Voriconazol plus Echinocandin) ist unklar (e16). Neben der systemischen Anwendung kann eine lokale Instillation von L-AmB sinnvoll sein, zum Beispiel bei ZNS-Aspergillose (e17). Zusätzlich zur medikamentösen

Therapie sollte in allen Fällen eine operative Sanierung erwogen werden (16, 31). Als supportive Maßnahmen kommen die Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) oder bei langanhaltender Granulozytopenie Granulozytentransfusionen in Frage (16, 31).

Die Dauer der Therapie hängt von der individuellen klinischen Entwicklung des Patienten unter Berücksichtigung von Art und Ausmaß der Immunsuppression ab (16) und beträgt im Regelfall sechs bis zwölf Wochen (31). Radiologische Verlaufskontrollen sind sinnvoll, die Leitlinien geben aber derzeit keinen Hinweis auf geeignete Zeitpunkte (35). Nach Therapiebeginn und vor allem nach Wiederanstieg der Granulozyten bei neutropenen Patienten kommt es typischerweise zu einer Größenzunahme im radiologischen Befund. Allerdings sollten die Läsionen eine Woche nach Therapiebeginn nicht mehr größer werden, sondern vielmehr bis Tag 14 wieder schrumpfen (35). Um diese Verlaufsbeurteilung durchführen zu können, sind serielle computertomografische Untersuchungen zu Beginn der Therapie sowie eine Woche und zwei Wochen danach sinnvoll. Auch die Veränderung des Galactomannan-Titers unter Therapie gibt Auskunft über den Verlauf (e18).

Seltene invasive Mykosen

Zur Therapie invasiver Mykosen durch seltene Erreger liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor. Sie orientiert sich am Wirkspektrum der Antimykotika und an Fallserien (Tabelle 2). Mukormykosen werden durch eine große Gruppe unterschiedlicher Erreger verursacht, die sich in ihren Empfindlichkeitsprofilen unterscheiden. Für die Therapie stehen L-AmB (Dosis mindestens 5 mg/kg, bei ZNS Befall 10 mg/kg) und die gegen Mucorales wirksamen Azole (Isavuconazol, Posaconazol) zur Verfügung (11). Die chirurgische Resektion infizierten Gewebes ist fester Bestandteil des Therapiekonzepts (11).

Invasive Infektionen durch *Fusarium* spp. werden mit Voriconazol oder L-AmB – bis das Ergebnis einer Empfindlichkeitstestung vorliegt in Kombination – behandelt, als Zweitlinientherapie ist Posaconazol verfügbar (15). Eine operative Entfernung infizierten Gewebes sollte in Betracht gezogen und eine mögliche Immunsuppression reduziert werden. Die Keratitis durch *Fusarium* spp. erfordert eine lokale Therapie mit Natamycin (Augentropfen 5 %) und eine systemische Therapie mit Voriconazol (e19–e21). Die lokale Therapie mit Natamycin 5 % zeigte sich in einem Cochrane Review anderen Therapien überlegen (36). Der Nutzen einer systemischen Voriconazol-Therapie konnte in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie gezeigt werden (e20). Trotz antimykotischer Therapie wird in vielen Fällen eine penetrierende Keratoplastik erforderlich sein (zum Beispiel in zwei Drittel der Fälle in [7]).

Einzelne Leitlinien nehmen auch zur Therapie weiterer seltener Erreger Stellung (10, 15). Unter www.FungiQuest.net steht eine Web-basiertes Tool zur Verfügung, das Patientenverläufe extrem seltener invasiver Mykosen tabellarisch auflistet. Ein Expertenkoncil kann hierdurch jedoch nicht ersetzt werden.

Kernaussagen

- Invasive Pilzinfektionen sind eine oft unterschätzte Gefahr für hospitalisierte und immunsupprimierte Patienten.
- Die Diagnose einer invasiven Pilzinfektion ist eine klinische Herausforderung und erfordert eine interdisziplinäre Kooperation; dabei müssen klinische, radiologische und mikrobiologische Befunde berücksichtigt werden.
- Aufgrund der Entwicklung von Resistenzen gegen wichtige Antimykotikaklassen sollte die kulturelle Anzucht und Speziesdifferenzierung des Erregers sowie eine Empfindlichkeitstestung angestrebt werden.
- Mit neuen Substanzen aus den Gruppen der Azole und Echinocandine stehen weitere Therapieoptionen zur Verfügung.
- Aufgrund der schwierigen Diagnostik und der komplexen Therapie sollte eine Antimykotikatherapie in Zusammenarbeit mit erfahrenen Spezialisten erfolgen und die Therapie von Pilzinfektionen fest in Antimicrobial Stewardship Programmen verankert sein.

Fazit und Ausblick

Sowohl die Anzahl als auch die Heterogenität der Risikopatienten für invasive Pilzinfektionen hat zugenommen. Beispielsweise hat sich in Europa die Zahl der Stammzelltransplantationen zwischen 2000 und 2016 nahezu verdoppelt (e22, e23). Gleichzeitig wurden neue Risikohorten identifiziert – Beispiele hierfür sind hospitalisierte Patienten mit schwerer Influenza oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (19, 20). Dem Auftreten neuer und/oder resistenter Erreger steht ein erweitertes Repertoire an Antimykotika gegenüber. Damit ist die Notwendigkeit zur Initiierung einer antimykotischen Therapie häufiger und die Auswahl der optimalen Behandlungsstrategie komplexer geworden. Zusätzliche Antimykotikaklassen werden daher dringend erwartet (37) (e24). Durch diese Entwicklungen steigen die Anforderungen an die mykologische Diagnostik, beispielsweise im Hinblick auf die Verfügbarkeit einer Resistenztestung. Die Therapie von Pilzinfektionen sollte in Antimicrobial Stewardship Programmen verankert werden. Die Resistenzentwicklung bei Pilzen muss in nationale Aktionspläne wie die Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie (DART) aufgenommen werden. Die Reduktion entsprechender Programme auf Bakterien leistet einer weiteren Ausbreitung von Antimykotikaresistenzen Vorschub.

Finanzierung

Die Arbeit des Nationalen Referenzzentrums für Invasive Pilzinfektionen wird gefördert vom Robert Koch-Institut aus Mitteln des Bundesministeriums für Gesundheit (Förderkennzeichen 1369–240). Forschungsprojekte am NRZMyk werden im Rahmen des Konsortiums InfectControl 2020 durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (Programm Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation). Die Arbeiten der Autoren (HE, OK) werden im Rahmen des Sonderforschungsbereichs Transregio FungiNet durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt (TR124, Projekte A2 und C3).

Interessenkonflikt

Prof. Lilienfeld-Toal bekam Beraterhonorare von Gilead und MSD. Kongressgebühren und Reisekosten wurden für sie erstattet von Gilead und Astellas. Für Vorträge wurde sie honoriert von Gilead, MSD, Pfizer, Astellas und Chugai. Studienunterstützung (Drittmittel) wurde ihr zuteil von Gilead.

PD Dr. Wagener erhielt Studienunterstützung (Drittmittel) von Fujifilm Wako Chemicals Europe und der Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG.

Prof. Cornely bekam Beraterhonorare von Actelion, Allegra Therapeutics, Amlyx, Astellas, Basilea, Biosys IK Limited, Cidara, Da Volterra, Entasis, F2G, Gilead, IQVIA, Matinas, MedPace, Menarini Ricerche, Merck/MSD, Octapharma, Paratek Pharmaceuticals, Pfizer, PSI, Rempex, Scynexis, Seres Therapeutics, Tetrphas und Vical. Studienunterstützung (Drittmitteil) wurde ihm zuteil von Actelion, Amlyx, Astellas, Basilea, Cidara, Da Volterra, F2G, Gilead, Janssen Pharmaceuticals, Medicines Company, MedPace, Melinta Therapeutics, Pfizer, Scynexis und Merck/MSD. Er erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung sowie Vortragshonorare von Astellas, Basilea, Gilead, Merck/MSD und Pfizer.

Prof. Kurzai bekam Beraterhonorare von Basilea. Er wurde honoriert für eine Gutachtertätigkeit mit Bezug zum Thema von BG Chemische Industrie. Vortragshonorare erhielt er von Heidelberg Engineering GmbH, Pfizer und Astellas. Studienunterstützung wurde ihm zuteil von Astellas, Pfizer, MSD, Gilead, Viretech, Novartis und Fujifilm Wako Chemicals.

Prof. Einsele erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 29. 6. 2018, revidierte Fassung angenommen: 14. 2. 2019

Literatur

1. Fisher MC, Henk DA, Briggs CJ, et al.: Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature* 2012; 484: 186–94.
2. Ruhnke M, Groll AH, Mayser P, et al.: Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses* 2015; 58 (Suppl 5): 22–8.
3. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al.: Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1149–55.
4. 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: pii: 20505.
5. Dignani MC: Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 81.
6. Winters B, Custer J, Galvagno SM, Jr., et al.: Diagnostic errors in the intensive care unit: a systematic review of autopsy studies. *BMJ Qual Saf* 2012; 21: 894–902.
7. Walther G, Stasch S, Kaerger K, et al.: Fusarium Keratitis in Germany. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 2983–95.
8. Wagener J, Walther G, Kurzai O: Antimykotikaresistenz bei klinisch relevanten Erregern invasiver Pilzinfektionen in Deutschland. *Der Mikrobiologe* 2018; 28: 13–8.
9. Steinmann J, Hamprecht A, Vehreschild MJ, et al.: Emergence of azole-resistant invasive aspergillosis in HSCT recipients in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1522–6.
10. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, et al.: ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl 3): 47–75.
11. Cornely OA, Arkan-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.
12. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al.: ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl 7): 19–37.
13. Hope WW, 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* 2012; 18 (Suppl 7): 38–52.
14. Lortholary O, Petrikos G, Akova M, et al.: ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl 7): 68–77.
15. Tortorano AM, Richardson M, Roliides E, et al.: ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp. and others. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl 3): 27–46.
16. Ullmann AJ, Aguado JM, Arkan-Akdagli S, et al.: Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (Suppl 1): e1–e38.
17. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al.: ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl 7): 53–67.
18. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al.: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–21.
19. Schauvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, et al.: Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 782–92.
20. Mohedano Del Pozo RB, Rubio Alonso M, Cuetara Garcia MS: Diagnosis of invasive fungal disease in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Iberoam Micol* 2018; 35: 117–22.
21. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, et al.: Significance of the isolation of Candida species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1526–31.

22. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, et al.: Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD007394.
23. Barnes RA, White PL, Morton CO, et al.: Diagnosis of aspergillosis by PCR: Clinical considerations and technical tips. *Medical Mycol* 2018; 56: 60–72.
24. Boch T, Reinwald M, Spiess B, et al.: Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1–3-beta-D-glucan and Aspergillus specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. *J Crit Care* 2018; 47: 198–203.
25. Heng SC, Chen SC, Morrissey CO, et al.: Clinical utility of Aspergillus galactomannan and PCR in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79: 322–7.
26. Meis JF, Chowdhary A, Rhodes JL, Fisher MC, Verweij PE: Clinical implications of globally emerging azole resistance in Aspergillus fumigatus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2016; 371: pii: 20150460.
27. Mellingshoff SC, Panse J, Alakel N, et al.: Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2018; 97: 197–207.
28. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al.: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1–e50.
29. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, et al.: Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 2011; 54: 279–310.
30. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al.: Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472–82.
31. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al.: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e1–e60.
32. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, et al.: 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: 13–32.
33. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al.: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–15.
34. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al.: Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 760–9.
35. Vehreschild JJ, Heussel CP, Groll AH, et al.: Serial assessment of pulmonary lesion volume by computed tomography allows survival prediction in invasive pulmonary aspergillosis. *Eur Radiol* 2017; 27: 3275–82.
36. FlorCruz NV, Evans JR: Medical interventions for fungal keratitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4: CD004241.
37. McCarthy MW, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Perfect JR, Walsh TJ: Novel agents and drug targets to meet the challenges of resistant fungi. *J Infect Dis* 2017; 216: S474–S483.
38. Kullberg BJ, Arendrup MC: Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1445–56.
39. Cunha C, Aversa F, Lacerda JF, et al.: Genetic PTX3 deficiency and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2014; 370: 421–32.
40. Geissel B, Loiko V, Klugherz I, et al.: Azole-induced cell wall carbohydrate patches kill Aspergillus fumigatus. *Nat Commun* 2018; 9: 3098.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Oliver Kurzai
 Institut für Hygiene und Mikrobiologie
 Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Mykologie
 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
 Josef-Schneider-Straße 2/E1
 97080 Würzburg
 okurzai@hygiene.uni-wuerzburg.de

Zitierweise

von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely OA, Kurzai O: Invasive fungal infection—new treatments to meet new challenges. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 271–8. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0271

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur: www.aerzteblatt.de/lit1619 oder über QR-Code

eGrafiken, eTabellen, eAbbildung: www.aerzteblatt.de/19m0271 oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Invasive Pilzinfektionen

Neue Herausforderungen und neue Therapieoptionen

Marie von Lilienfeld-Toal, Johannes Wagener, Hermann Einsele, Oliver A. Cornely, Oliver Kurzai

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 271–8. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0271

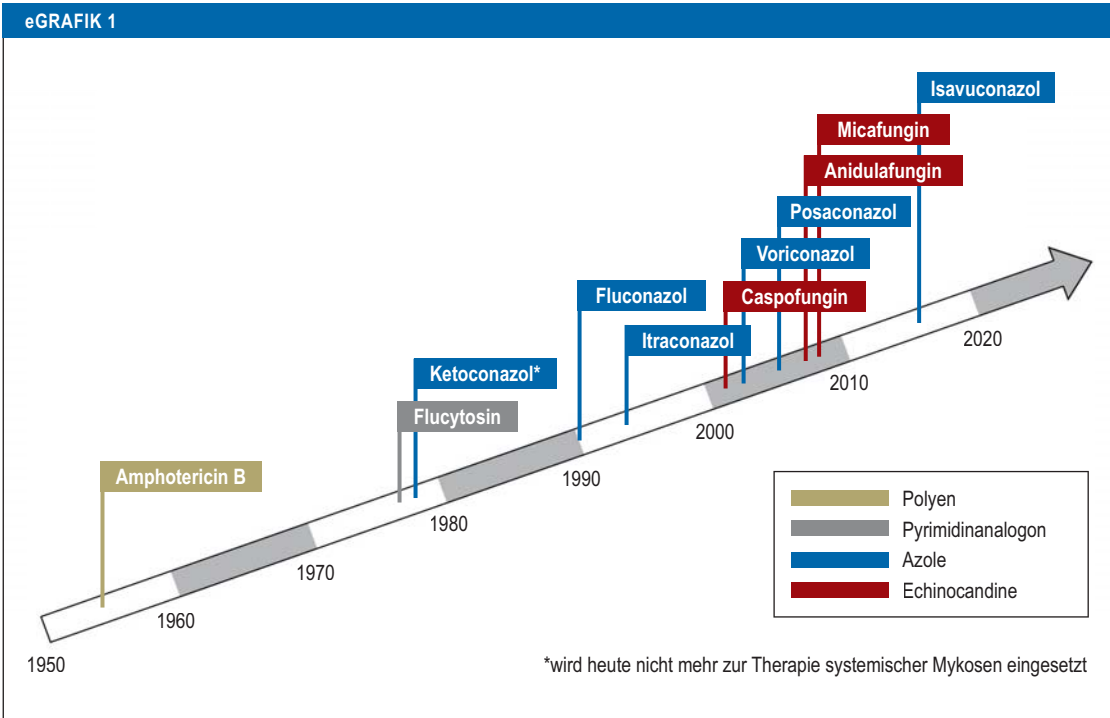
eLiteratur

- e1. Frick WF, Pollock JF, Hicks AC, et al.: An emerging disease causes regional population collapse of a common North American bat species. *Science* 2010; 329: 679–82.
- e2. Crawford AJ, Lips KR, Bermingham E: Epidemic disease decimates amphibian abundance, species diversity, and evolutionary history in the highlands of central Panama. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13777–82.
- e3. Dean R, Van Kan JA, Pretorius ZA, et al.: The Top 10 fungal pathogens in molecular plant pathology. *Mol Plant Pathol* 2012; 13: 414–30.
- e4. Duggan S, Leonhardt I, Hünninger K, Kurzai O: Host response to *Candida albicans* bloodstream infection and sepsis. *Virulence* 2015; 6: 316–26.
- e5. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al.: Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 873–81.
- e6. Arendrup MC, Perlin DS: Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 484–92.
- e7. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, et al.: *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev* 2017; 31: pii: e00029–17.
- e8. Friedrich R, Rappold E, Bogdan C, Held J: Comparative analysis of the wako beta-glucan test and the fungitell assay for diagnosis of candidemia and pneumocystis jirovecii pneumonia. *J Clin Microbiol* 2018; 56: pii: e00464–18.
- e9. Held J, Kohlberger I, Rappold E, Busse Grawitz A, Hacker G: Comparison of (1->3)-beta-D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec *Candida* antigen as serum biomarkers for candidemia. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 1158–64.
- e10. Dichtl K, Seybold U, Wagener J: Serological biomarkers of candidemia: a retrospective evaluation of three assays. *Infection* 2018; doi: 10.1007/s15010-018-1224-3. [Epub ahead of print].
- e11. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al.: Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1724–32.
- e12. Seufert R, Sedlacek L, Kahl B, et al.: Prevalence and characterization of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: a prospective multi-centre study in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2047–53.
- e13. Kullberg BJ, Blijlevens NMA, Janssen JJWM, et al.: Stichting Werkgroep Antibiotica-beleid. [https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/\\$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20\(final\).pdf](https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20(final).pdf) (last accessed on 19. March 2019).
- e14. 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; 102: 433–44.
- e15. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al.: Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106: 2641–5.
- e16. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al.: Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 81–9.
- e17. Elgamal EA, Murshid WR: Intracavitary administration of amphotericin B in the treatment of cerebral aspergillosis in a non immune-compromised patient: case report and review of the literature. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 137–41.
- e18. Kovanda LL, Kolamunnage-Dona R, Neely M, Maertens J, Lee M, Hope WW: Pharmacodynamics of isavuconazole for invasive mold disease: role of galactomannan for real-time monitoring of therapeutic response. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1557–63.
- e19. Behrens-Baumann W, Finis D, MacKenzie C, Roth M, Geerling G: [Keratomycosis—therapy standards and new developments]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015; 232: 754–64.
- e20. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, et al.: Adjunctive oral voriconazole treatment of fusarium keratitis: a secondary analysis from the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 520–5.
- e21. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, et al.: Effect of oral voriconazole on fungal keratitis in the Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II): a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 1365–72.
- e22. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al.: Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 1139–48.
- e23. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al.: Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 786–92.
- e24. McCarthy MW, Walsh TJ: Drug development challenges and strategies to address emerging and resistant fungal pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 577–84.
- e25. Anesi JA, Baddley JW: Approach to the solid organ transplant patient with suspected fungal infection. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 277–96.
- e26. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N: Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (Suppl 1): i5–14.
- e27. Clark NM, Weigt SS, Fishbein MC, Kubak B, Belperio JA, Lynch JP, 3rd: Fungal infections complicating lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 227–54.
- e28. Caira M, Candoni A, Verga L, et al.: Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010—a multicenter study). *Haematologica* 2015; 100: 284–92.
- e29. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751–8.
- e30. Maskarinec SA, Johnson MD, Perfect JR: Genetic susceptibility to fungal infections: What is in the Genes? *Curr Clin Microbiol Rep* 2016; 3: 81–91.
- e31. Kumar V, Cheng SC, Johnson MD, et al.: Immunochip SNP array identifies novel genetic variants conferring susceptibility to candidaemia. *Nat Commun* 2014; 5: 4675.
- e32. Warris A: Immunopathology of aspergillus infections in children with chronic granulomatous disease and cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2018; doi: 10.1097/INF.0000000000002265. [Epub ahead of print].
- e33. Cunha C, Goncalves SM, Duarte-Oliveira C, et al.: IL-10 overexpression predisposes to invasive aspergillosis by suppressing antifungal immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 867–70.e9.
- e34. Lemarie E, Lemaire B, Saudeau D, Lavandier M, Renoux M, Renoux G: Disseminated aspergillosis in a patient with bronchiectasis. A 15-month clinical and immunological follow-up. *Respiration* 1986; 49: 235–40.
- e35. Pegues DA, Lasker BA, McNeil MM, Hamm PM, Lundal JL, Kubak BM: Cluster of cases of invasive aspergillosis in a transplant intensive care unit: evidence of person-to-person airborne transmission. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 412–6.
- e36. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al.: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–55.
- e37. Anderson TM, Clay MC, Cioffi AG, et al.: Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. *Nat Chem Biol* 2014; 10: 400–6.
- e38. Clancy CJ, Pappas PG, Vazquez J, et al.: Detecting Infections Rapidly and Easily for Candidemia Trial, Part 2 (DIRECT2): a prospective, multicenter study of the T2Candida Panel. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1678–86.
- e39. Brasnu E, Bourcier T, Dupas B, et al.: In vivo confocal microscopy in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 588–91.
- e40. Labbe A, Khammari C, Dupas B, et al.: Contribution of in vivo confocal microscopy to the diagnosis and management of infectious keratitis. *Ocul Surf* 2009; 7: 41–52.

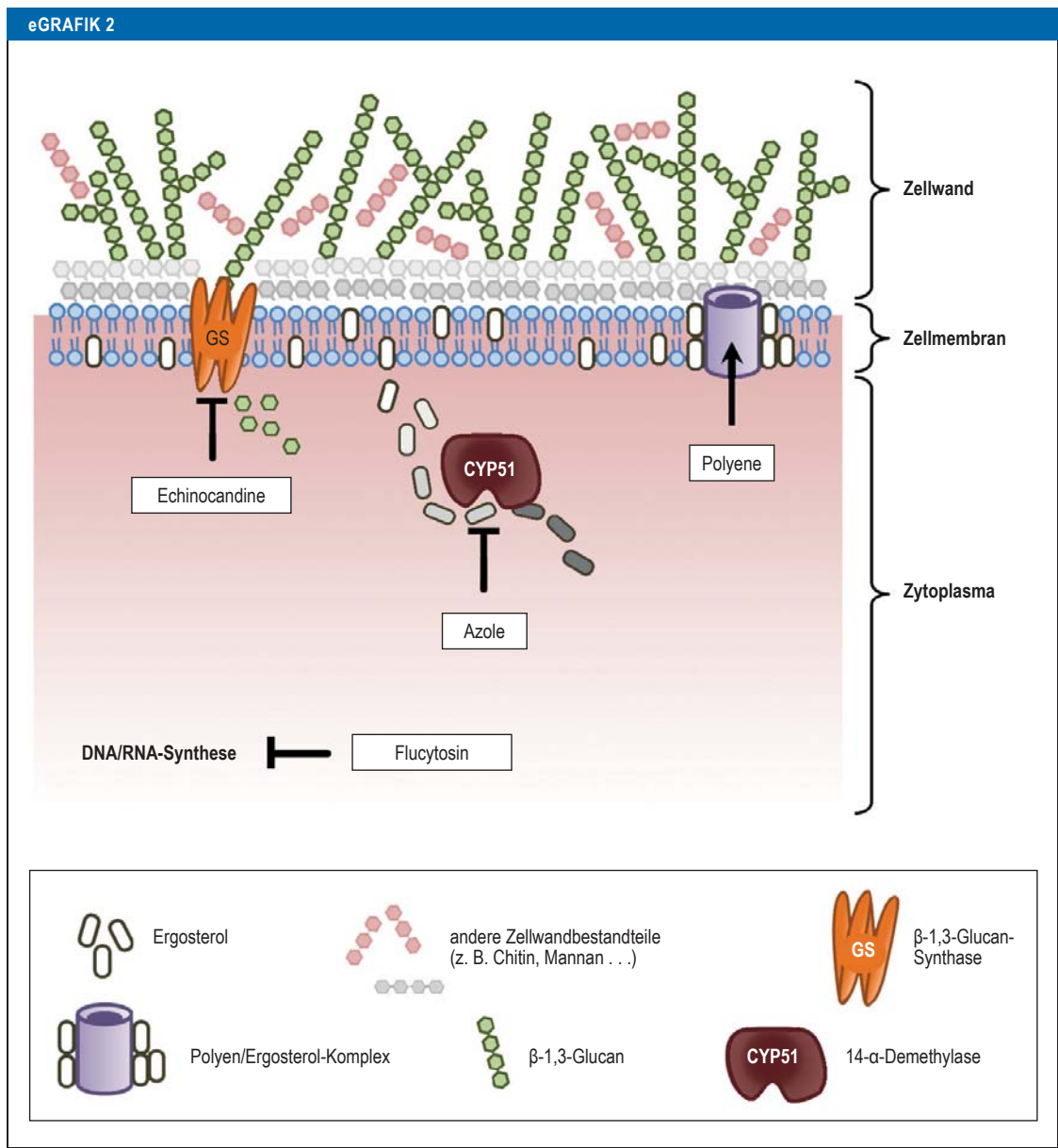


eAbbildung: Schnittbilddiagnostik bei invasiven Pilzinfektionen

Die Schnittbilddiagnostik kann wichtige Hinweise auf eine invasive Pilzinfektion liefern: a) noduläres Infiltrat mit umgebendem Halo bei invasiver pulmonaler Aspergillose eines Patienten mit Granulozytopenie (Pfeil); b) invasive pulmonale Aspergillose bei Granulozytopenie (identischer Patient wie in a), Luftsichelzeichen als Indikator für das Ansprechen der Therapie (Pfeil); c) inverses Halo-Zeichen bei Mukormykose (Pfeil); d) Aspergillom in einer präformierten Höhle unklarer Ursache (Pfeil); e) multiple Abszesse in Leber und Milz bei chronischer disseminierter Candidiasis; f) beidseitige Sinusitis durch Mucorales (*Lichtheimia corymbifera*).



Jahreszahlen der Zulassung verfügbarer Antimykotika zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen



Antimykotika zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen

In der Behandlung invasiver Pilzinfektionen werden überwiegend drei Antimykotikaklassen angewendet: Polyene, Azole und Echinocandine.

Polyene

Amphotericin B, heute prinzipiell in liposomaler Formulierung (L-AmB), ist das einzige systemisch applizierbare Polyen. L-AmB interagiert mit Ergosterol und hat durch extramembranöse Agglomerat- und/oder Porenbildung eine fungizide Wirkung (e37). L-AmB hat ein sehr breites Wirkungsspektrum, es gibt kaum erworbene Resistenzen. Nachteilig ist die Toxizität – insbesondere Nephrotoxizität –, die zu einer hohen Zahl unerwünschter Wirkungen und Therapieabbrüche führt (z. B. schwere unerwünschte Wirkungen bei 24,3 % der behandelten Patienten in (33)).

Azole

Azolanitmykotika inhibieren die Cytochrom-P-450-vermittelte Biosynthese von Ergosterol. Alle Azole haben eine gute bis sehr gute orale Bioverfügbarkeit. Eine fungizide Wirkung wird durch sekundäre Effekte verursacht, die zu einer Zerstörung der Zellmembran der Pilze führen (40). Die Wirksamkeit gegenüber verschiedenen Pilzarten ist für die einzelnen Substanzen unterschiedlich (Tabelle 2). Azolanitmykotika zeigen hepatotoxische Effekte und inhibieren auch humane CYP450 Enzyme (insbesondere CYP3A4), was eine große Zahl an Arzneimittelinteraktionen zur Folge hat.

Echinocandine

Alle Echinocandine sind im Wirkungsspektrum identisch und hemmen die Zellwandbiosynthese durch Blockierung der (1→3)-β-D-Glucan-Synthase (GS). Echinocandine sind in der Regel gut verträglich und weisen ein geringes Interaktionspotenzial mit anderen Wirkstoffen auf. Außer im Urin und im ZNS werden ausreichende therapeutische Spiegel erreicht.

In seltenen Fällen wird **Flucytosin** in Kombinationstherapien mit anderen Antimykotika eingesetzt. Diese Substanz wird in Pilzzellen desaminiert und inhibiert die Nukleinsäurebiosynthese.

eTABELLE 1

Diagnostik invasiver Pilzinfektionen

	Mikroskopie		kultureller Nachweis		serologische Verfahren		molekulare Verfahren	Bildgebung	
	Verfahren	Kommentar	Verfahren	Kommentar	BDG ^{*1}	GM ^{*2}			Kommentar
Candida	direkt, Histologie	C. albicans bildet im Unterschied zu anderen Arten filamentöse Formen.	mykologische Standardkultur, Blutkultur	Sensitivität der Blutkultur < 50 %	+	-	BDG-Testung nicht spezifisch	Studienlage unzureichend; neues Verfahren (T2 Candida) in USA positiv evaluiert (e38)	abdominale Infektionen (hepatobiliäre Candidiasis); Sonografie bzw. MRT ^{*4}
Aspergillus	direkt, Histologie	keine sichere Differenzierung von anderen Hyphomyzeten	mykologische Standardkultur	meist gelingt kein kultureller Nachweis	+	+	BDG-Testung nicht spezifisch, GM-Screening nicht bei wirksamer antimykotischer Prophylaxe	EAPCRI ^{*3} -Referenzprotokolle verfügbar (23)	Respirationstrakt: CT ^{*5} -Diagnostik, ZNS-Infektionen, MRT (vgl. eAbbildung)
Mucorales	direkt, Histologie		mykologische Standardkultur	-	-	-	keine serologische Diagnostik möglich	keine standardisierte molekulare Diagnostik	Respirationstrakt: CT-Diagnostik (vgl. eAbbildung)
Fusarium	In-vivo-Konfokalimikroskopie (Augel/Hornhaut) (e39, e40)		Diskriminierung zwischen bakterieller-, mykotischer und Amöbenkeratitis	mykologische Standardkultur, Blutkultur	-	+	(+)	keine spezifische serologische Diagnostik möglich, BDG kann positiv ausfallen, GM kann positiv ausfallen	keine standardisierte molekulare Diagnostik

*1BDG = beta-D-Glukan, *2GM = Galactomannan, *3EAPCRI = European Aspergillus PCR Initiative, *4MRT = Magnetresonanztomografie, *5CT = Computertomografie

eTABELLE 2

Ausgewählte Leitlinien zu invasiven Pilzinfektionen

Organisation	Patienten	Diagnostik	Therapie	Referenz
Candida-Infektionen				
ESCMID	pädiatrische Patienten	+	+	(13)
ESCMID	hämatologische Patienten und HSZT	+	+	(17)
ESCMID	Patienten mit HIV-Infektion	+	+	(14)
ESCMID	Erwachsene ohne Neutropenie	+	+	(12)
IDSA	alle	+	+	(28)
DMykG/PEG	alle	+	+	(29)
Aspergillus-Infektionen				
ESCMID/ECMM/ERS	alle	+	+	(16)
IDSA	alle	+	+	(31)
ECIL-6	HSZT	-	+	(e14)
AGIHO/DGHO	onkologische Patienten	-	+	(32)
seltene Mykosen				
ESCMID/ECMM	alle (Mucormykosen)	+	+	(11)
ESCMID/ECMM	alle (Fusarium und Hyalohyphomykosen)	+	+	(15)

ESCMID, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; IDSA, Infectious Diseases Society of America; DMykG, Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft; PEG, Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie; ECMM, European Confederation of Medical Mycology; ERS, European Respiratory Society; ECIL, European Conference on Infections in Leukaemia; AGIHO, Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie; DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; HSZT, hämatopoietische Stammzell-Transplantation