



## Invasive Pilzinfektionen

Nonresponder und Durchbruch-  
infektionen unter antimykotischer  
Medikation

## Experten Statement

**Autoren:** Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prof. Dr. med. Dieter Buchheidt, Prof. Dr. med. Andreas Groll, Dr. med. Rainer Höhl, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Prof. Dr. med. Oliver Kurzai, Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer, Prof. Dr. med. Andrew Ullmann, Prof. Dr. med. Markus Weigand, Univ.-Prof. Dr. Birgit Willinger.

Unter Patronanz der



Österreichische Gesellschaft für  
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin



Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der  
Hämatologie und Onkologie (der DGHO)



Österreichische Gesellschaft für  
Medizinische Mykologie (ÖGMM)



Sektion Antimykotische Therapie  
der PEG

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.

**Tab. 1: Definitionen**

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

Quelle: [6]

## 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 Durchmessers 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 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 Anti-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.

Abb. 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 Abb. 2 zeigt wichtige diagnostische Maßnahmen zum Nachweis von invasiven Pilzerkrankungen.



Univ.-Prof.  
**Dr. Cornelia Lass-Flörl**  
Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Dept. für Hygiene, Mikrobiologie und Public Health, MedUni Innsbruck



Univ.-Prof.  
**Dr. Florian Thalhammer**  
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien



Prof.  
**Dr. med. Dieter Buchheidt**  
3. Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim



Prof.  
**Dr. med. Andreas Groll**  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster



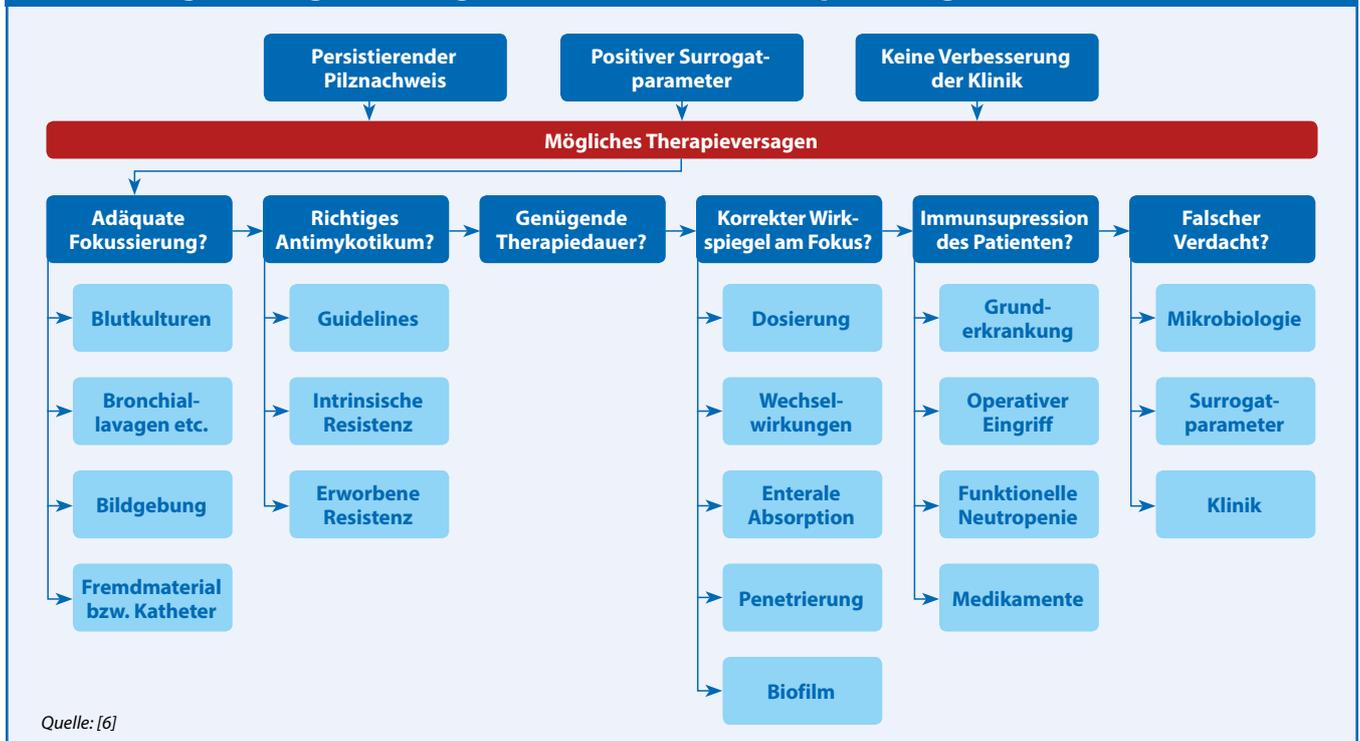
**Dr. med. Rainer Höhl**  
Klinische Infektiologie/AMS, Klinikum Nürnberg Nord, Nürnberg

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 Medika-

- menteninteraktionen 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.

**Abb. 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].

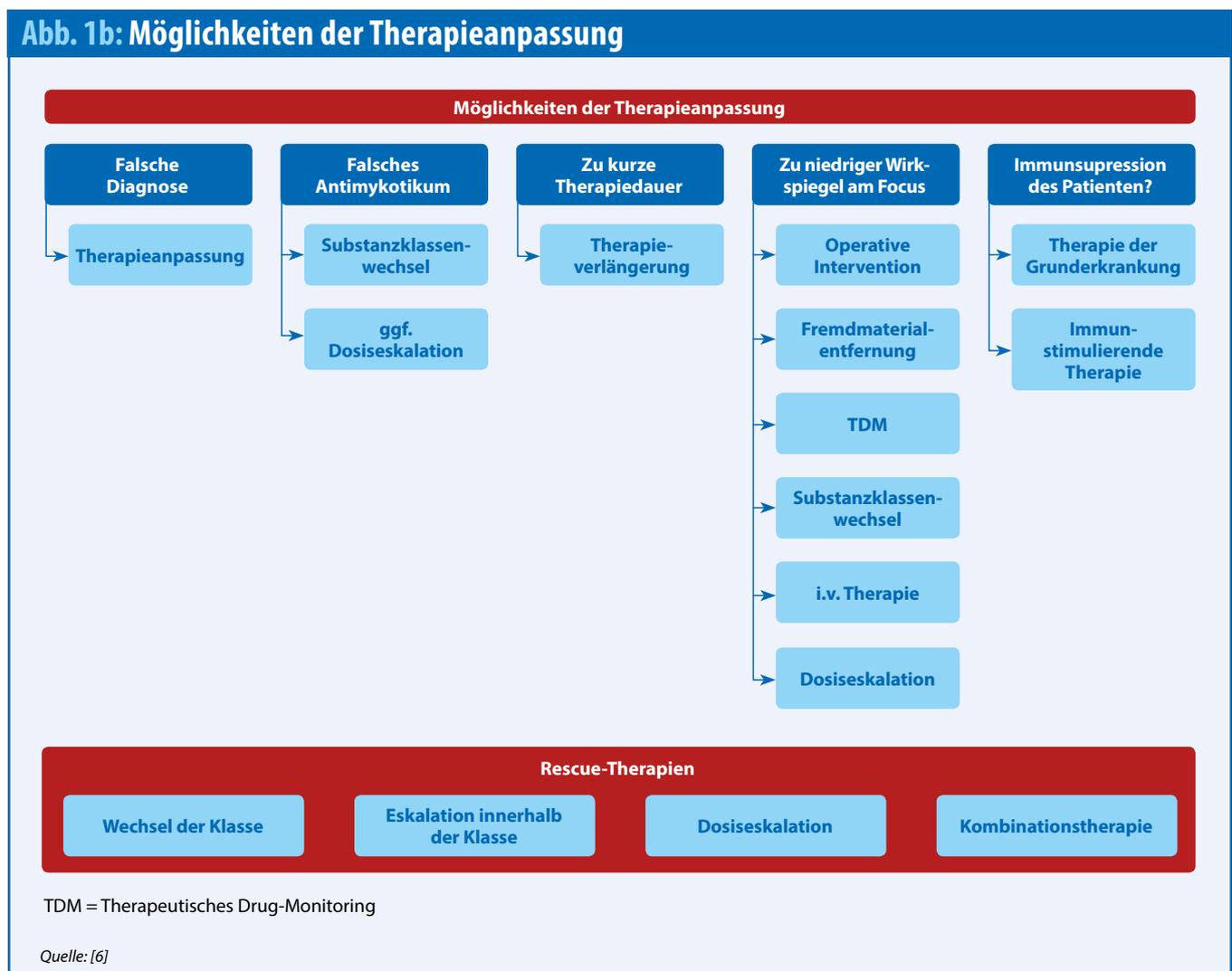
Eine Kohortenstudie aus Köln untersuchte die Inzidenz von mykotischen Durchbruchinfektionen (bIFI) bei 250 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und 409 Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT); alle diese Patienten erhielten eine antimykotische Prophylaxe mit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

**Abb. 1b: Möglichkeiten der Therapieanpassung**





Univ.-Prof.  
**Dr. Robert Krause**  
Sektion Infektiologie  
und Tropenmedizin,  
Univ.-Klinik für Innere  
Medizin, MedUni Graz



Prof.  
**Dr. med. Oliver Kurzai**  
Leibniz-Institut für  
Naturstoff-Forschung  
und Infektionsbiologie,  
Hans-Knöll-Institut, Jena



Prof. Dr. med.  
**Georg Maschmeyer**  
Klinik für Hämatologie, Onko-  
logie und Palliativmedizin;  
Klinikum Ernst von Bergmann,  
Akademisches Lehrkranken-  
haus der Charité; Potsdam



Prof.  
**Dr. med. Andrew Ullmann**  
Medizinische Klinik und  
Poliklinik II/Infektiologie,  
Universitätsklinikum  
Würzburg



Prof.  
**Dr. med. Markus Weigand**  
Anästhesiologische Klinik,  
Universität Heidelberg

### 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.).

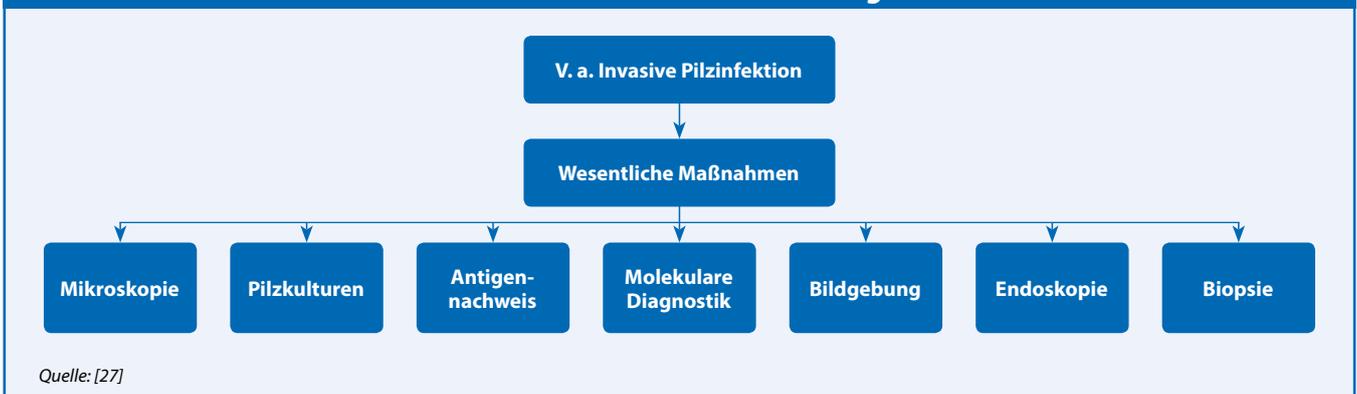
IFI mit mehr als einer Pilzart sind möglich, wie z.B. eine Studie aus der Arbeitsgruppe von Thomas J. Walsh zeigte [34]. Auch die Möglichkeit von Koinfektionen mit nicht fungalen Erregern muss im Auge behalten werden.

#### 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

**Abb. 2: Wichtige allgemeine diagnostische Maßnahmen zum Nachweis invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit hohem Erkrankungsrisiko**





Univ.-Prof.

**Dr. Birgit Willinger**

Klin. Abteilung für klinische Mikrobiologie, Klin. Inst. für Hygiene und med. Mikrobiologie, MedUni Wien

[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 24h) und eine Fokussanierung (innerhalb von 48h) 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.

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 Abb. 3 dargestellt. Detaillierte Empfehlungen und Evidenzstärken sind in den spezifischen Leitlinien enthalten.

### 4.1 Hämatonkologie

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 Do-

sis oder schließlich die Durchführung einer Kombinationstherapie (siehe Abb. 3). Ein Patient unter einer Azol-Therapie sollte bei persistierend nachgewiesener Candidämie auf ein Echinocandin umgestellt werden. Liposomales Amphotericin B und Voriconazol (ev. 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.

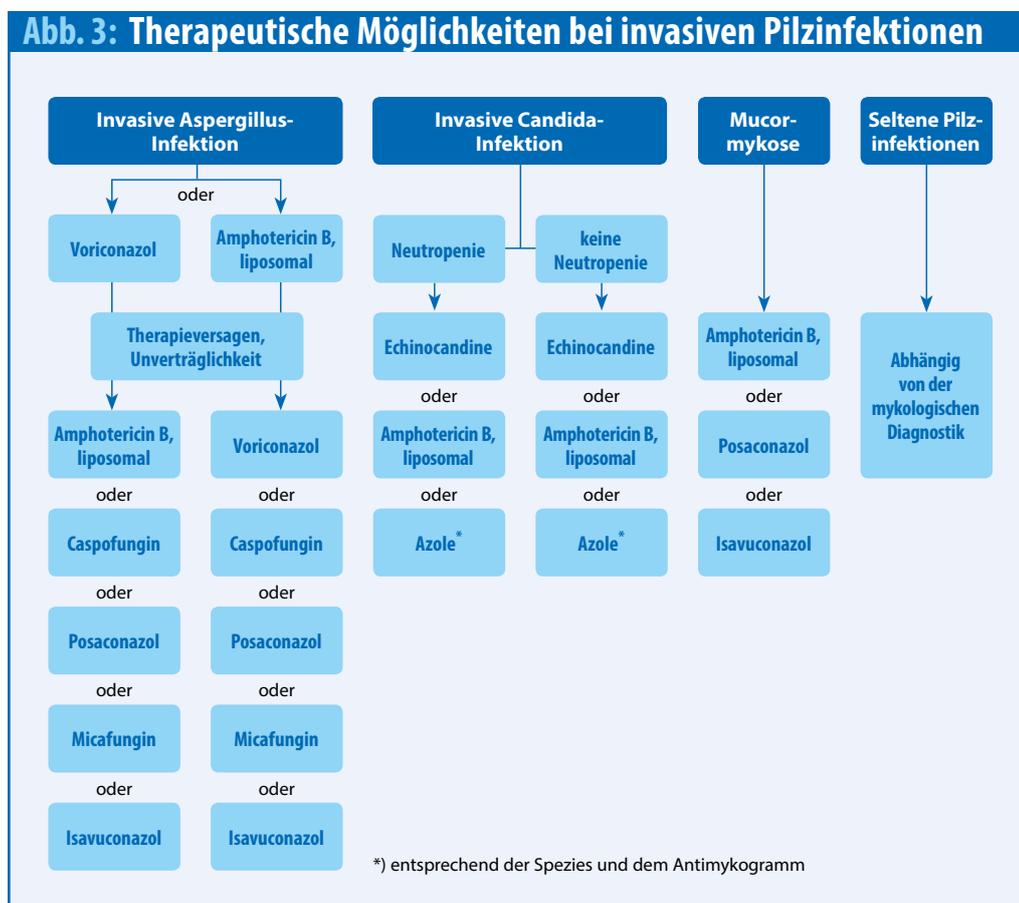
Bei einer invasiven Aspergillus-Infektion besteht die Erstlinientherapie aus Voriconazol [48]. Im Fall eines Therapieversagens sollte ein Wechsel auf liposomales Amphotericin B erfolgen. Resistenztestungen gewinnen hier immer mehr an Bedeutung und sind bei der Umstellung der Therapie bei vermutetem Therapieversagen 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 Substanzauswahl zu berücksichtigen sind: So ist C. krusei resistent gegenüber Fluconazol, und etwa 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 Fokussanierung 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 Cut-offs (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 Candida-Isolate gegen Azole getestet werden sollen. Eine Testung gegen Echinocandine sollte dann erfolgen, wenn eine Vortherapie mit einem Echinocandin 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/Micafungin 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 (spezies-spezifische) 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 Schimmelpilzen 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, s. 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. 8–12mg/kg/Tag) verabreicht [26]. In speziellen Situationen, wie bei Hämodialyse, Hämofiltration ( $\pm$ Sepsis), ZNS-Infektionen, Kindern, Infektionen mit Pathogenen, die eine erhöhte MHK aufweisen ( $>2\text{--}4\mu\text{/ml}$ ) 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. ■

## Interessenkonflikte

*Dieses Projekt wurde durch eine Kooperation mit Gilead Sciences GesmbH, Wagramer Straße 19, 1220 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 – 16): 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, Astra Zeneca, 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: Bbraun, 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. Reiseskostenunterstützung: Astellas.

## Literatur

1. Kuse ER et al., *Lancet* 2007;369(9572):1519-1527
2. Mora-Duarte J et al., *N Engl J Med* 2002;347(25):2020-2029
3. Cornely OA et al., *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1289-1297
4. Nucci M et al., *Cancer* 2003;98(2):315-319
5. Herbrecht R et al., *N Engl J Med* 2002;347(6):408-415
6. Arens C et al., *Anaesthesist* 2015;64(9):643-658
7. Segal BH et al., *Clin Infect Dis* 2008;47(5):674-683
8. Caillot D et al., *J Clin Oncol* 2001;19(1):253-259
9. Walsh TJ et al., *Clin Infect Dis* 2007;44(1):2-12
10. Maertens J et al., *Clin Infect Dis* 2004;39(11):1563-1571
11. Ullmann AJ et al., *N Engl J Med* 2007;356(4):335-347
12. Wingard JR et al., *Blood* 2010;116(24):5111-5118
13. Lerolle N et al., *Clin Microbiol Infect* 2014;20(11):O952-959
14. Auberger J et al., *J Antimicrob Chemother* 2012;67(9):2268-2273
15. Biehl LM et al., *J Antimicrob Chemother* 2016;71(9):2634-2641
16. Kim SB et al., *Med Mycol* 2017;55(3):237-245
17. Cattaneo C et al., *Mycoses* 2015;58(6):362-367
18. Almyroudis NG et al., *Clin Infect Dis* 2006;43(11):1449-1455
19. Nouer SA et al., *Clin Infect Dis* 2011;53(7):671-676
20. Nucci M und Perfect JR, *Clin Infect Dis* 2008;46(9):1426-1433
21. Bennett JE, *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 6:S387-388
22. Bergeron A et al., *J Clin Microbiol* 2012;50(3):823-830
23. Maertens J et al., *Cancer* 2009;115(2):355-362
24. Koo S et al., *J Clin Microbiol* 2010;48(4):1255-1260
25. Vehreschild JJ et al., *Eur Radiol* 2017;e-pub 12.1.2017
26. Lewis R et al., <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>.
27. Mousset S et al., *Ann Hematol* 2014;93(1):13-32
28. Denning DW et al., *J Infect* 2006;53(5):337-349
29. Maertens J et al., *Cancer* 2006;107(12):2888-2897
30. Denning DW et al., *Clin Infect Dis* 2002;34(5):563-571
31. Kartsonis NA et al., *J Infect* 2005;50(3):196-205
32. Koehler P et al., *Int J Antimicrob Agents* 2017;49(2):218-223
33. Xhaard A et al., *Clin Microbiol Infect* 2012;18(10):E396-400
34. Corzo-Leon DE et al., *Mycoses* 2015;58(6):325-336
35. Kett D et al., *ECCMID, Copenhagen* 2015. EP075.
36. Baldesi O et al., *J Infect* 2017;75(1):59-67
37. Meyer E et al., *Euro Surveill* 2013;18(24)
38. Sinnollareddy MG et al., *Crit Care* 2015;19:33
39. Cuenca-Estrella M et al., *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7:9-18
40. Bassetti M et al., *Intensive Care Med* 2013;39(12):2092-2106
41. Groll AH et al., <http://www.avmf.org/leitlinien/detail/II/082-005.html>.
42. Bassetti M et al., *Intensive Care Med* 2014;40(6):839-845
43. Fishman JA, *N Engl J Med* 2007;357(25):2601-2614
44. Pappas PG et al., *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1101-1111
45. Stergiopoulou T et al., *Am J Clin Pathol* 2007;127(3):349-355
46. Arvanitis M et al., *Clin Microbiol Rev* 2014;27(3):490-526
47. Maschmeyer G und Patterson TF, *Mycoses* 2014;57(11):645-651
48. Patterson TF et al., *Clin Infect Dis* 2016;63(4):e1-e60
49. Kullberg BJ et al., *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(6):511-516
50. Pappas PG et al., *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1-50
51. Singh N und Husain S, *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:228-241
52. Silveira FP und Kusne S, *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:220-227
53. Lai MY et al., *Future Microbiol* 2017;e-pub 13.3.2017
54. Hawkins JL und Baddour LM, *Clin Infect Dis* 2003;36(2):e14-18
55. Minari A et al., *Clin Infect Dis* 2001;32(2):186-190
56. Lockhart SR et al., *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;84(1):52-54
57. Snelders E et al., *PLoS One* 2012;7(3):e31801
58. Cuenca-Estrella M et al., *J Clin Microbiol* 2010;48(5):1782-1786
59. Baddley JW et al., *J Clin Microbiol* 2009;47(10):3271-3275
60. Lass-Flörl C et al., *J Antimicrob Chemother* 1998;42(4):497-502
61. Steinbach WJ et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(9):3217-3225
62. Sun QN et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1581-1582
63. Caramalho R et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(6):3663-3665
64. van der Linden JW et al., *Emerg Infect Dis* 2011;17(10):1846-1854
65. Denning DW und Perlin DS, *Future Microbiol* 2011;6(11):1229-1232
66. Barton RC, *Scientifica (Cairo)* 2013;2013:459405
67. AGES, <https://www.ages.at/themen/ages-schwerpunkte/antibiotika-resistenzen/resistenzberichte/>.
68. PEG, <http://www.p-e-g.org/econtext/germap>.
69. Alexander BD et al., *Clin Infect Dis* 2013;56(12):1724-1732
70. Dannaoui E et al., *Emerg Infect Dis* 2012;18(1):86-90
71. AGES, <https://www.ages.at/themen/ages-schwerpunkte/antibiotika-resistenzen/resistenzberichte/>.
72. Maertens JA et al., *Lancet* 2016;387(10020):760-769
73. Fachinformation Cresemba®. Stand der Information: Februar 2016

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH., Schloß 4, 2542 Kottlingbrunn, Tel.: 0699/11616333, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhrl. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prof. Dr. med. Dieter Buchheidt, Prof. Dr. Andreas Groll, Dr. Rainer Höhl, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Prof. Dr. Oliver Kurzai, Prof. Dr. Georg Maschmeyer, Prof. Dr. Andrew Ullmann, Prof. Dr. Markus Weigand, Univ.-Prof. Dr. Birgit Willinger. **Layout und DTP:** Konstantin Riemerschmid, Fotos: Archiv; **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 3.000 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Medical Dialogue GmbH.