

The background of the entire page is a microscopic image of fungi, likely Aspergillus, showing long, thin hyphae and several spherical spore-bearing structures (conidia) with a distinct, textured surface.

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln

Klinik I für Innere Medizin

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**„Fungiscope™“
ein globales Register invasiver Zygomykosen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Claudia Beisel

aus Heidelberg

Promoviert am: 28.09.2011

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln im Jahre 2011.

Gedruckt am 29.9.2011 in Hamburg durch: MAPEPU Servicecenter
Hudtwalckerstraße 20
22299 Hamburg

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. O. Cornely

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Krönke

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Nutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 7. März 2011

Unterschrift

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet. Die statistische Auswertung sowie die Niederschrift der Vorabpublikationen wurden gemeinsam mit Frau Dr. Maria J.G.T. Vehreschild, geborene Rüping, durchgeführt.

Danksagung:

- Mein ganz persönlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. Oliver Cornely, der mich nicht nur im Rahmen meiner Promotion förderte, sondern mir während meines gesamten Studiums Einblick in infektiologische sowie onkologische Fragestellungen auf wissenschaftlicher und praktischer Ebene ermöglichte. Sein konsequent wissenschaftliches Arbeiten, seine kritische, klare Gedankenführung und seine unbegrenzte Begeisterung an der Forschung haben wissenschaftliche Neugierde in mir geweckt und mein Interesse am Fach Infektiologie geprägt. Die durch Herrn Professor Dr. Oliver Cornely erfahrene Lehre und Förderung begleiten mich seither stets im Berufsleben, wofür ich ihm herzlich danke.
- Frau Dr. Maria J.G.T. Vehreschild, geb. Rüping danke ich ganz herzlich für die engagierte Betreuung und Korrektur der Arbeit. Für ihre wertvollen, kreativen sowie ermutigenden wissenschaftlichen Anregungen, die mir immer vorbildhaft in Erinnerung bleiben werden, bin ich ganz besonders dankbar. Ohne sie wäre die vorliegende Arbeit nicht realisierbar gewesen.
- Mein besonderer Dank gilt den Koautoren der Publikation für die produktive wissenschaftliche Zusammenarbeit sowie das Einverständnis, die Publikation als Teil der Promotionsschrift einzureichen: Frau Dr. M. Vehreschild, geb. Rüping, Herrn Dr. W. Heinz, Frau Professor Dr. A. Kindo, Herrn Privatdozent Dr. V. Rickerts, Frau Professor Dr. C. Lass-Flörl, Herrn Professor Dr. R. Herbrecht, Frau Dr. Y. Roth, Frau Dr. G. Silling, Herrn Privatdozent Dr. A. Ullmann, Herrn Dr. K. Borchert, Frau Dr. G. Egerer, Herrn Professor Dr. J. Maertens, Herrn Professor Dr. G. Maschmeyer, Herrn Privatdozent Dr. A. Simon, Herrn Dr. M. Wattad, Herrn Professor Dr. G. Fischer, Herrn Dr. J. Vehreschild, Herrn Professor Dr. O. Cornely.
- Dem gesamten Team des Klinischen Studienzentrums II für Infektiologie gilt mein herzlicher Dank für die fruchtbare sowie

hilfsbereite Arbeitsatmosphäre, für die erfrischenden Kaffeepausen und für jahrelanges kollegiales Zusammenarbeiten. Besonders möchte ich an dieser Stelle Frau Susanna Proske für Korrekturen und private Unterstützung in unzähligen Momenten danken, Frau Karen Pankraz für die großen Kleinigkeiten im richtigen Moment und Herrn Stefan Prasse, der immer eine Lösung bei technischen Problemen fand.

- Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, die mich während meines bisherigen Lebenswegs immer kompromisslos aus der Ferne unterstützte sowie durch ihre Liebe und Geduld grenzenlosen Rückhalt bot. Vor allem meiner Schwester möchte ich hier nochmals besondere Dankbarkeit aussprechen: Nur durch ihre zukunftsweisenden Anregungen und reflektierte Unterstützung kam ich stets auf wichtige Umwege, welche mich bis heute wachsen lassen.
- Meinen lieben Freunden danke ich für jederzeit offene Ohren, für uneingeschränktes Verständnis, für Kaffee und Kölsch zum jeweils richtigen Zeitpunkt.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Pilze und ihre Bedeutung	1
1.2. Epidemiologie invasiver Mykosen	2
1.3. Risikofaktoren für invasive Mykosen	3
1.4. Erreger seltener invasiver Mykosen	7
1.4.1. Zygomycose	7
1.5. Diagnose invasiver Mykosen	8
1.6. Konsensusdefinition invasiver Mykosen	9
1.7. Therapieoptionen der invasiven Zygomycose	11
1.7.1. Chirurgisches Débridement	12
1.7.2. Amphotericin B	12
1.7.3. Posaconazol	12
1.7.4. Kombination verschiedener Therapieoptionen	13
1.8. Zielsetzung der Arbeit	13
2. Material, Methoden und Ergebnisse	15
3. Diskussion	17
3.1. Risikofaktoren	17
3.2. Diagnostik	17
3.2.1. Mikrobiologie	17
3.2.2. Radiologie	18
3.3. Taxonomie	18
3.4. Organbeteiligung	19
3.5. Therapie	19
3.5.1. Prophylaxe	19
3.5.2. Empirische Therapie	20
3.5.3. Therapie bewiesener Infektion	21
3.6. Überleben	22
3.7. Ausblick der Therapiestrategien „from bench to bedside“	22
3.7.1. Kombinationstherapien	22
3.7.2. Isavuconazol	23
3.7.3. Eisenchelatoren	23
3.7.4. Supportive Maßnahmen	24
3.7.5. Perspektive „Fungiscope™“	24
4. Zusammenfassung	25
5. Literaturverzeichnis	27
6. Vorabpublikationen	43
6.1. Originalarbeiten	43
6.2. Vorträge	43
6.3. Poster	44
7. Anhang	47
8. Lebenslauf	57

Abkürzungsverzeichnis:

ABLC	Amphotericin B lipidcomplex
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AmB	Amphotericin B
AML	Akute myeloische Leukämie
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CNS	Central Nervous System
CT	Computertomographie
D-AmB	Amphotericin B deoxycholate
DM	Diabetes mellitus
DNS	Desoxyribonukleinsäure
eCRF	Electronic Case Report Form
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FIDSA	Fellow of the Infectious Diseases Society of America
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GvHD	Graft versus Host Disease
HAART	Hoch aktive Anti-Retrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSZT	Hämatologische Stammzelltransplantation
IFI	Invasive Fungal Infection
IgM	Immunglobulin M
L-AMB	Liposomales Amphotericin B

MD	Medical Doctor
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemm-Konzentrationen
MRT	Magnetresonanztomographie
MSG	Mycoses Study Group
Na	Not applicable
NOS	Not otherwise specified
Ns	Not significant
PCR	Polymerase Chain Reaction
POS	Posaconazol
QID	Quarter in die
RNA	Ribonukleinsäure
SEIFEM	Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Funginelle Emopatie Maligne
SOT	Solide Organtransplantation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SZT	Stammzelltransplantation
TPE	Totale parenterale Ernährung
Tx	Treatment
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
Z.n.	Zustand nach
ZKS	Zentrum für klinische Studien
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Pilze und ihre Bedeutung

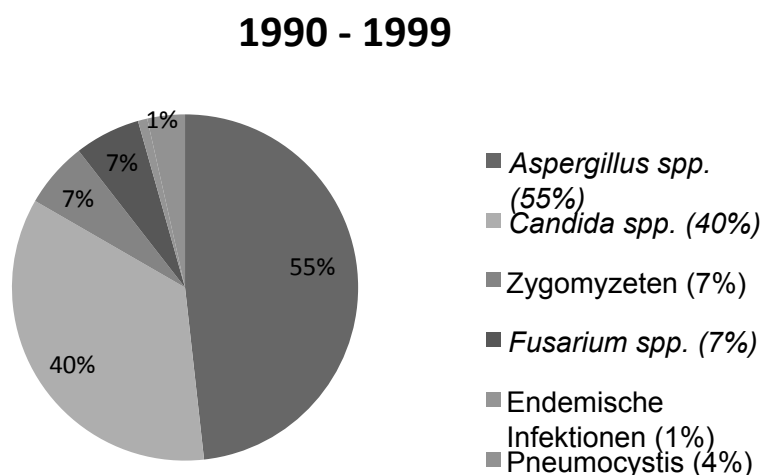
Pilze sind hochentwickelte eukaryontische Lebewesen, welche neben ihrer ökologischen Potenz zunehmend in der Industrie an Bedeutung gewinnen. Sie werden beispielsweise zur Fermentierung verschiedener Lebensmittel oder zur Herstellung unverzichtbar gewordener Arzneimittel verwendet (59). 1928 entdeckte Alexander Fleming durch Zufall die bakteriostatische Wirkung von Schimmelpilzen der Gattung *Penicillium*, welche in eine seiner Staphylokokken-Kulturen gerieten. Weitere Forschungsansätze führten zur Entwicklung des Antibiotikums Penicillin, wofür ihm 1945 der Nobelpreis für Medizin verliehen wurde (39). Andere Pilzmetabolite, wie Mevinolin von *Aspergillus terreus* oder Cyclosporin A von *Tolypocladium inflatum* werden heute als Goldstandard wichtiger Therapieregimes verwendet. Außerdem nimmt die Produktion gentechnisch veränderter Pilze zu: *Saccharomyces cerevisiae* kann zum Beispiel für die Hepatitis-B-Impfstoffe „Gen-HB-Vax®“ und „Engerix B®“ genutzt werden (59, 105).

Neben dem technologischen und gesundheitsökonomischen Nutzen stellen Pilze jedoch auch ein Risiko als Krankheitserreger für den Menschen und andere Lebewesen dar. In der Humanmedizin spielen Pilze insbesondere bei Allergie, Intoxikation und Infektion eine Rolle (27). Beim immunkompetenten Menschen wird die Ausbildung einer Pilzinfektion selten beobachtet, da die Funktionalität des Immunsystems bei der Krankheitsentstehung von besonderer Signifikanz ist. Für schwerkranke, immunsupprimierte Patienten hingegen stellen invasive Mykosen eine gefürchtete Bedrohung dar und tragen bedeutend zu Morbidität und Letalität bei (60, 69, 96, 124). Inzidenz und Schweregrad einer invasiven Mykose korrelieren mit einer Vielfalt unterschiedlicher Faktoren (siehe 1.3 Risikofaktoren invasiver Mykosen). Fortschritte in der medizinischen Versorgung haben dazu beigetragen, dass schwerkranke Patienten eine längere Lebenserwartung aufweisen, was häufig mit anhaltender Immunsuppression einhergeht und sie hierdurch für invasive Mykosen prädisponiert (6, 31, 81, 84, 103).

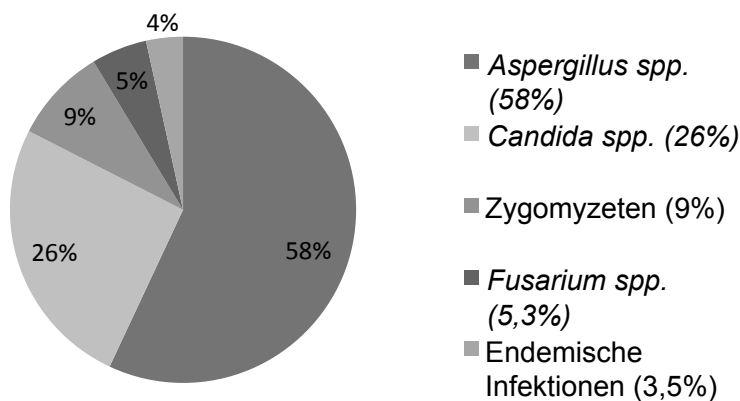
1.2. Epidemiologie invasiver Mykosen

Bis Ende der 1990er-Jahre galt die Candidiasis als häufigste invasive Mykose unter immunsupprimierten Patienten in Europa (73, 88). Seither wurde ein bemerkenswerter Wandel in der Epidemiologie beobachtet (81, 88): Daten aus einer in 2006 publizierten Studie (SEIFEM-2004) weisen beispielsweise darauf hin, dass 64% aller diagnostizierten invasiven Mykosen durch Schimmelpilze hervorgerufen wurden (115). In über 90% dieser Schimmelpilzinfektionen konnte *Aspergillus* spp. als Erreger identifiziert werden. Jeweils 4% der Infektionen waren mit Zygomyceten und *Fusarium* spp. assoziiert, den zweithäufigsten Pathogenen einer Schimmelpilzinfektion. Im Vergleich hierzu waren Hefepilzinfektionen nur zu 36% die Ursache von invasiven Mykosen. *Candida* speziez blieben hingegen die dominanten Erreger von Hefepilzinfektionen, die in 91% der Fälle diagnostiziert wurden (115). Im Jahr 2010 publizierte Daten zeigen die wandelnde Epidemiologie der Pathogene invasiver Mykosen zwischen 1990 und 2008 anhand von Autopsiebefunden (M.D. Anderson Cancer Center, USA, siehe Abbildung 1) (88). Früher selten diagnostizierte Spezies, wie Zygomyceten oder *Fusarium* spp., werden immer häufiger als Pathogene identifiziert (81, 88). Die Zygomycose hat mit 9% seit 2000 den größten Anteil an seltenen invasiven Mykosen und gewinnt somit an klinischer Bedeutung (88).

Abbildung 1: Epidemiologie der Pathogene invasiver Mykosen zwischen 1990 und 2008 anhand von Autopsiebefunden „M.D. Anderson Cancer Center, USA“ (88)



2000 - 2008



1.3. Risikofaktoren für invasive Mykosen

Eine Vielzahl von Risikofaktoren prädisponiert für invasive Mykosen. Von einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer invasiven Mykose betroffen sind u.a. Patienten

- ▶ mit der Diagnose einer akuten Leukämie;
- ▶ die an progressiven, soliden Tumorerkrankungen leiden;
- ▶ nach allogener sowie autologer Stammzelltransplantation;
- ▶ nach Knochenmarktransplantation;
- ▶ nach solider Organtransplantation;
- ▶ mit großflächigen Verbrennungen;
- ▶ nach Polytrauma;
- ▶ nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen;
- ▶ mit langem Intensivaufenthalt;
- ▶ mit HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung;
- ▶ mit Urämie;
- ▶ mit Diabetes mellitus als Grunderkrankung (19, 69, 81).

Zu therapieassoziierten Risikofaktoren einer invasiven Mykose zählen:

- ▶ Immunsuppression z.B. nach Chemotherapie und damit einhergehender Neutropeniedauer von >10 Tagen/<500/ μ l;
- ▶ Zeichen oder Symptome einer Graft versus Host Reaktion;
- ▶ Prolongierte Glukokortikoidtherapie (>30 Tage) in den vorangegangenen 60 Tagen;
- ▶ Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika >2 Wochen;
- ▶ Invasive Beatmung;
- ▶ Zentraler Venenkatheter

(19, 69, 80, 81).

Eine Übersicht der Risikofaktoren invasiver Mykosen in Abhängigkeit ihres Erregers ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Risikofaktoren invasiver Mykosen abhängig von ihrem Erreger

Erreger	Risikofaktor	Referenz
<i>Aspergillus species</i>	Abfall der Neutrophilenzahl Immunsuppressive Therapie HSZT	(29, 31, 92, 100, 102, 125, 127)
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Immunsuppression (z.B. HIV-Infektion, Kortikosteroidgabe) Schwangerschaft Solide Organtransplantation (SOT)	(87)
<i>Candida speziez</i>	Behandlung mit Breitbandantibiotika Chemotherapie Mukositis Zentraler Venenkatheter	(124)

	TPE Neutropenie Operation (gastrointestinal) Niereninsuffizienz/ Hämodialyse	
<i>Coccidioides spezie</i>	Schwangerschaft Kortikosteroide Chemotherapie Immunsuppression bei SOT AIDS Geringes Einkommen	(18, 43, 136)
<i>Cryptococcus spezie</i>	AIDS Idiopathische CD4+ Lymphopenie SOT Maligne Erkrankung Hyper IgM Syndrom im Kindesalter Kortikosteroidgabe Leberzirrhose	(40, 42, 62, 122, 176, 190, 191)
<i>Dematiaceous fungi</i>	In vielen Patienten keine Risikofaktoren Bei ZNS-Befall: Zelluläre immune Dysfunktion, maligne Erkrankung, Neutropenie, HSZT, SOT, HIV, Katheter	(80, 129, 130)
<i>Fusarium spezie</i>	Neutropenie Zentraler Venenkatheter Katheter zur ambulanten Peritonealdialyse Großflächige Verbrennungen Kontaktlinsen HSZT SOT Kortikosteroidgabe	(4, 11, 89, 108, 111)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Disseminierte Infektion: Immunsuppression	(70, 188)

	(z.B. HIV), sehr junges oder sehr hohes Alter, hämatoonkologische Grunderkrankung, SOT, HSZT
<i>Trichosporon spezie</i>	Hämatoonkologische Grunderkrankung (z.B. (49) Leukämie) Neutropenie Peritonealdialyse Solider Tumor SOT Verbrennungen Prothetische Herzklappe
<i>Zygomyceten</i>	DM (v.a. bei Ketoazidose und unkontrolliertem (17, 52, 75, DM) 133) Neutropenie Kortikosteroidgabe HSZT SOT HIV Deferoxamin Therapie Drogenmissbrauch Haut- oder Parenchym-Untergang Frühgeburt Mangelernährung Maligne Erkrankung (v.a. hämatologisch) Langzeitprophylaxe mit Voriconazol

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome, DM: Diabetes mellitus, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, HSZT: hämatologische Stammzelltransplantation, IgM: Immunglobulin M, SOT: solide Organtransplantation, TPE: totale parenterale Ernährung, v.a.: vor allem, ZNS: zentrales Nervensystem

1.4. Erreger seltener invasiver Mykosen

Die Inzidenz der Erreger, welche weder zur Gattung *Aspergillus*, *Candida*, *Pneumocystis* oder *Cryptococcus* gehören, noch endemisch vorkommen – wie beispielsweise *Histoplasma* spp. oder *Coccidioides* spp. – steigt weltweit (siehe Abbildung 1) an (19, 81, 88). Zygomyzeten zählen zu den häufigsten Erregern der seltenen invasiven Mykosen, gefolgt von den sehr seltenen, in den meisten Fällen letal verlaufenden Infektionen durch *Fusarium* spp. (Letalitätsrate 70-87%) und *Trichosporon* spp. (Letalitätsrate 65-70%) (19, 81, 88).

1.4.1. Zygomykose

Die Zygomykose wird durch Spezies der Klasse der Zygomyzeten verursacht. Die Inzidenz der Zygomykose ist in den letzten 60 Jahren stetig angestiegen und gewinnt klinisch immer mehr an Bedeutung (19, 81, 88, 112, 133, 135). Man unterteilt diese in die Ordnung der Mucorales und der Entomophthorales (131). Mucorales sind weltweit verbreitet, während sich Entomophthorales auf die Tropen und Subtropen begrenzen (52, 131). Beim Menschen findet man am häufigsten Infektionen, welche durch Mucorales hervorgerufen werden. Diese lassen sich durch schnell progrediente Infektionsverläufe, Parenchymuntergang und Angioinvasion charakterisieren (17, 52). Im Gegensatz dazu zeigen Infektionen mit Entomophthorales einen chronisch-progredienten Verlauf und werden im Allgemeinen als weniger schmerzhaft angesehen (17, 52). *Rhizopusarrhizus* (*Rhizopusoryzae*), *Rhizopusmicrosporus* und *Rhizomucorpusillus* sind die häufigsten Erreger der angioinvasiven Zygomykose; weitere pathogene Spezies stellen *Mycocladus corymbifer*, *Mucor* spp. und *Cunninghamella bertholletiae* dar (17). Die primäre Lokalisation der Infektion steht im Zusammenhang mit der Patientenpopulation. Am häufigsten betroffen sind Sinus, Lunge und Haut. Bei einem Viertel der Patienten wird ein disseminierter Befall beobachtet (133). Risikofaktoren, die für Zygomykosen prädisponieren, sind vielfältig, jedoch ist Diabetes mellitus, besonders in Verbindung mit einer Ketoazidose, hochgradig assoziiert (17, 133). Zwischen 36% und 88% aller Patienten mit Zygomykosen weisen einen Diabetes mellitus als Risikofaktor auf (17).

Weitere Risikofaktoren sind Neutropenie, Kortikosteroidgabe, HSZT, SOT, HIV, Therapie mit Deferoxamin, Drogenmissbrauch, Haut- oder Parenchymuntergang (z.B. nach Verbrennungen), Frühgeburt, Mangelernährung, maligne Grunderkrankung und Langzeitprophylaxe mit Voriconazol (17, 52, 75, 133). Diabetiker entwickeln für gewöhnlich eine rhinozerebrale Form der Zygomycose, während ein pulmonaler Befall am häufigsten bei hämato-onkologischen Patienten auftritt (133). Bei disseminierten Infektionen, Niereninsuffizienz, rhinozerebralem und gastrointestinalem Befall überschreiten die Letalitätsraten 50% (133). Infektionen, die mit *Cunninghamella bertholletiae* assoziiert sind, weisen eine noch höhere Letalität auf (133).

1.5. Diagnose invasiver Mykosen

Die Frühsymptomatik invasiver Mykosen ist nur schwer von einer bakteriellen oder viralen Erkrankung zu differenzieren. Klinische Zeichen wie Fieber, Dyspnoe, eventuell Hämoptysen, atemabhängige Schmerzen und ein pathologischer pulmonaler Auskultationsbefund lassen zunächst nicht auf die Art des Erregers schließen. Zeigt ein Risikopatient 72 Stunden nach Anbehandlung mit Antibiotika persistierendes Fieber, müssen weiterführende diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden (150). Da eine rein klinische Diagnose ausgesprochen schwierig ist, wird eine invasive Mykose fast ausschließlich in Zusammenschau mehrerer Einzelbefunde, wie klinische Symptome, radiologische Befunde, mikrobiologische Nachweise, pathologische bzw. histologische Beurteilungen von Gewebeproben und dem individuellen Risiko des Patienten diagnostiziert (30, 32, 189). Der wichtigste Nachweis einer Pilzinfektion basiert auf histologischer Analyse, wodurch eine genaue Erregerbestimmung jedoch oft nicht möglich ist (82). Eine mikroskopische Untersuchung mit speziellen Färbetechniken (Blankophor, KOH- oder Grocott-Gomori- Methenamin-Silberfärbung) von Proben aus bronchoalveolären Lavagen, Sputum, Sinuslavagen und Biopsien lässt zwar den Nachweis von Hyphen oder Sporen zu, eine genaue Differenzierung der Erreger auf Speziesebene ist aber oft nicht möglich (32). Bei einer kulturellen Diagnostik können Erreger meist bis auf die Speziesebene identifiziert

werden, es ist jedoch nicht immer möglich, zwischen Kontamination, Besiedlung und Infektion zu differenzieren. Außerdem liegt das Ergebnis in der Regel erst nach einigen Tagen vor (32). Alternativ stellt der Antigennachweis ein etabliertes Verfahren zur Diagnostik von invasiven Aspergillosen dar. Man weist hierbei Galactomannan (Bestandteil der Zellmembran von *Aspergillus* spp.) in Serum, Liquor oder anderen Körperflüssigkeiten nach (61, 95). Molekularbiologische Techniken, wie PCR-Assays oder spezifische Antikörpernachweise werden ebenfalls immer häufiger für diagnostische Zwecke benutzt. Dabei steht neben der konventionellen PCR mittlerweile auch die Real-Time-PCR zur Verfügung, welche nicht nur eine qualitative, sondern auch eine quantitative Detektion von Pilz-DNS innerhalb weniger Stunden ermöglicht. Die Real-Time-PCR-Technik ist jedoch auf diesem Gebiet nicht vollständig etabliert (24, 158).

1.6. Konsensusdefinition invasiver Mykosen

Die „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ und die „Mycoses Study Group“ (EORTC/MSG) publizierten im Juni 2008 eine überarbeitete Konsensusdefinition invasiver Mykosen (Tabelle 2) (28). Diese wird bei antimykotischen Arzneimittelstudien, strategischen Prüfungen (20, 58, 178, 186, 187), zur Formulierung klinischer Leitlinien (183), bei der Validierung diagnostischer Prozesse (35, 71, 94, 99, 114, 121) und zur Durchführung epidemiologischer Studien (23) angewandt. Die Definition ordnet der invasiven Mykose drei Grade von Wahrscheinlichkeit zu: *bewiesen* („proven“), *wahrscheinlich* („probable“) und *möglich* („possible“). Eine invasive Mykose gilt als *bewiesen*, wenn eine mikroskopische Analyse sowie eine positive Kultur vorliegen (im Falle einer Kryptokokkose: Nachweis im Liquor). Liegt mind. ein Wirtsfaktor, mind. ein klinisches Zeichen und mind. ein mykologischer Nachweis vor, so definiert man die Infektion als *wahrscheinlich*. Liegt nur mind. ein Wirtsfaktor sowie mind. ein klinisches Zeichen vor, ist von einer *möglichen* invasiven Mykose auszugehen. Eine *bewiesene* Infektion kann jedem Patienten unabhängig von seinem Immunstatus zugeordnet werden, wohingegen die Kategorien der *wahrscheinlichen* und *möglichen* Infektion nur für immunsupprimierte Patienten konzipiert sind.

Die Definition bezieht sich auf invasive Pilzinfektionen aller Erregerklassen, schließt jedoch endemische Mykosen aus (28). Infektionen, die beispielsweise durch *Histoplasma capsulatum* oder *Coccidioides* spp. hervorgerufen werden, sind eigene Definitionen zugewiesen (6).

Tabelle 2: EORTC/MSG Kriterien 2008 invasive Mykose (28):

	<i>bewiesen</i>	<i>wahrscheinlich</i>	<i>möglich</i>
Identifikation durch Histologie	obligat*		
Identifikation durch Direktmikroskopie	obligat*		
Positive Kultur ^a	obligat*		
Positive Serologie ^b	bei Kryptokokkose		
Host-Faktor ^c		1 Kriterium obligat	1 Kriterium obligat
Klinische Zeichen ^d		1 Kriterium obligat	1 Kriterium obligat
Mykologischer Nachweis ^e		1 Nachweis obligat	

* zur Diagnose einer *bewiesenen* invasiven Mykose muss entweder eine Identifikation durch eine Histologie, eine Identifikation durch Direktmikroskopie oder eine positive Kultur vorliegen.

^a aus sterilem Material oder Blut

^b aus Liquor (bei einer Kryptokokkose Zeichen einer disseminierten Infektion)

^c Neutropenie >10 Tage (Neutrophile absolut $<0.5 \times 10^9/l$), HSZT, Kortikosteroidgabe (mind. 0,3 mg/kg/Tag eines Prednisolonäquivalent über drei Wochen), Behandlung mit T-Zellimmunsuppressiva (z.B. TNF- α -Blockern) >90 Tage, genetisch bedingter/schwerer Immundefekt

^d Pilzinfektion im unteren Respirationstrakt, Tracheobronchitis, Sinonasale-Infektion, ZNS-Infektion, disseminierte Candidiasis

^e direkter Test (Zytologie, direkte Mikroskopie oder Kultur), indirekter Test (Antigennachweis oder Zellwandbestandteile, z.B. Galaktomannan-Nachweis)

1.7. Therapieoptionen der invasiven Zygomycose

Neben der Durchführung eines chirurgischen Débridements sollte immer auch antimykotisch therapiert werden. Das hierzu verfügbare Antimykotikaspektrum wurde in den vergangenen Jahren deutlich erweitert. Außer den bereits zugelassenen Wirkstoffen Amphotericin B und der ersten Azolgeneration (z.B. Itraconazol), steht nun auch Posaconazol als Azol mit einem erweiterten Spektrum zur Verfügung (19).

Insgesamt bleiben die Therapiemöglichkeiten der invasiven Zygomycose jedoch beschränkt, da Zygomyzeten als sehr resistente Erreger gelten (19). Bleibt die invasive Zygomycose unbehandelt, steigt die Letalitätsrate nahezu auf 100% (133).

1.7.1. Chirurgisches Débridement

Da im Rahmen von Zygomykosen nach chirurgischem Débridement ein verlängertes Überleben beschrieben wird (167), sollte dies immer als frühe Maßnahme in Erwägung gezogen werden. Häufig werden Patienten schon vor sicherer Diagnosestellung empirisch durch ein chirurgisches Débridement behandelt. Ein großflächiges chirurgisches Débridement ist jedoch erschwert, wenn wichtige Strukturen an nekrotisches Gewebe grenzen. Dies kommt vor allem bei sinu-nasalem, rhino-orbitalem und zerebralem Befall vor (161).

1.7.2. Amphotericin B

Initial wurde konventionelles Amphotericin B Desoxycholat (AmB) zur Behandlung der Zygomycose eingesetzt (135). Dieses wurde jedoch weitgehend durch die weniger toxischen Lipidformen von AmB abgelöst: Liposomales Amphotericin B (L-AMB) und Amphotericin B lipidcomplex (ABLC) (50, 185). Bezüglich ABLC wurde ein positives Ansprechen bei 52% aller Patienten in größeren Fallsammlungen dokumentiert (117, 118). Randomisierte kontrollierte klinische Studien zur Therapie mit Lipidformen von AmB wurden bis dato jedoch nicht durchgeführt.

1.7.3. Posaconazol

Posaconazol ist ein seit 2006 zugelassenes Azol (157). Es zeigt im Allgemeinen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine ähnliche oder bessere Aktivität gegen Zygomyzeten als Itraconazol, Fluconazol oder Voriconazol (37, 157). Greenberg et al. (53) zeigten in einer nicht randomisierten unverblindeten Studie mit einer Fallzahl von n=24 eine Überlebensrate von 79% nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 182 Tagen. Van

Burik et al. (179) untersuchten retrospektiv 91 Zygomycosefälle, wovon nach 12 Wochen Behandlung 60% ein vollständiges oder partielles Ansprechen auf Posaconazol zeigten und 21% einen stabilen Krankheitsverlauf aufwiesen. Des Weiteren konnte in einer Vielzahl von Fallberichten bei Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen ein klinisches Ansprechen unter Posaconazoltherapie gezeigt werden (2, 7, 8, 12, 13, 16, 25, 34, 38, 44, 45, 48, 57, 85, 98, 110, 119, 156, 160, 163, 166, 170, 177). Posaconazol ist darüber hinaus ein nebenwirkungsarmes Medikament, selbst wenn es über einen langen Zeitraum appliziert wird (126). Es steht jedoch nur als orale Suspension zur Verfügung (19).

1.7.4. Kombination verschiedener Therapieoptionen

Derzeit sollten alle beschriebenen Therapieoptionen für Patienten mit einer invasiven Zygomycose in Betracht gezogen werden. Ein chirurgisches Débridement sollte durchgeführt werden, um den Infektionsherd zu limitieren bzw. dessen Ausbreitung vorzubeugen (22). Der klinische Nutzen einer antimykotischen Kombinationstherapie lässt sich bislang nicht belegen. Vasquez et al. (180) und Rickerts et al. (132) berichten über erfolgreiche Krankheitsverläufe nach einer Kombinationstherapie mit L-AMB und Caspofungin oder Posaconazol in Fällen, in denen der Einsatz einzelner Antimykotika erfolglos blieb. Diese Ergebnisse werden von Daten aus Tiermodellen (168) sowie *In-vitro*-Synergiestudien (78) unterstützt. Ibrahim et al. publizierten jedoch 2009 Daten zu Tiermodellen, welche keinen Überlebensvorteil einer Kombinationstherapie mit L-AmB und Posaconazol gegenüber einer Monotherapie mit L-AmB zeigten (66).

1.8. Zielsetzung der Arbeit

Die Inzidenz invasiver Mykosen steigt weltweit und seltene Pilzspezies – welche weder zur Gattung *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Pneumocystis* spp. oder *Cryptococcus* spp. gehören, noch endemisch oder regional vorkommen, wie z.B. *Histoplasma* spp. oder *Coccidioides* spp. – werden immer häufiger

als Krankheitserreger identifiziert (19, 81, 88). Die in dieser Arbeit genutzten Daten wurden mit Hilfe von „Fungiscope™“, einer weltweiten digitalen Datenbank für seltene invasive Mykosen, erhoben. Ziel der Arbeit ist es, die klinischen Erscheinungsbilder der invasiven Zygomycose zu beschreiben und deskriptiv zu analysieren.

Die dokumentierten Daten werden bezüglich:

- ▶ Grunderkrankung und Risikofaktoren;
- ▶ diagnostischer Maßnahmen;
- ▶ Taxonomie;
- ▶ Organmanifestation;
- ▶ Therapiestrategien;
- ▶ Behandlungserfolg und Überleben

analysiert. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, ein besseres klinisches Verständnis der invasiven Zygomycose zu erlangen.

2. Material, Methoden und Ergebnisse

Siehe Anlage 1:

“Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry.“ (140)

Rüping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, **Beisel C**, Herbrecht R, Roth Y, Silling G, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Maertens J, Maschmeyer G, Simon A, Wattad M, Fischer G, Vehreschild JJ, Cornely OA.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, veröffentlicht: 11. Dezember 2009

3. Diskussion

3.1. Risikofaktoren

Ausgewertet wurden die Daten eines Patientenkollektivs mit einer Fallzahl n=41, womit bezüglich invasiver Zygomykosen die derzeit umfangreichste Publikation auf Basis einer uniformen elektronischen Dokumentation vorliegt. Die Datenbank steht weltweit jeder Institution zur Registrierung von Fällen seltener invasiver Mykosen offen. Im Unterschied hierzu waren große Fallsammlungen bisher limitiert auf Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen oder auf Patienten, die aus einer bestimmten Institution oder begrenzten geografischen Regionen stammten (15, 53, 75, 101, 117, 118, 133, 162, 171, 179).

In unserem Patientenkollektiv zählen Diabetes mellitus (17,1%), Malignom (63,4%) und solide Organtransplantation (9,8%) zu den häufigsten Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren einer invasiven Zygomykose. Verglichen mit bereits publizierten Daten, wie z.B. einer Literaturübersicht von Roden et al. (133), die 929 Fälle – von 1940 bis 2003 – umfasst, zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Grunderkrankungen. Diabetes mellitus (36%), Malignom (17%) und solide Organtransplantation (7%) wurden hier ebenfalls als häufigste Risikofaktoren erfasst. Auch nach Pagano et al. (118) stellen Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen (70%), gefolgt von Diabetes mellitus (30%), die häufigsten Grunderkrankungen dar.

3.2. Diagnostik

3.2.1. Mikrobiologie

Nach den EORTC/MSG-Kriterien erfolgt die Diagnose der invasiven Zygomykose anhand von Histologie, Direktmikroskopie oder Kultur (siehe Abschnitt 1.6). In unserem Patientenkollektiv konnte die Zygomykose zu 68,3% durch eine positive Kultur und zu 63,4 % durch eine histologische Diagnose nachgewiesen werden. In 36,5% lagen eine positive Kultur und ein histologischer Befund vor. Laut der Übersichtsarbeit von Roden et al. wurde in 50% der Fälle die Diagnose der Zygomykose durch eine positive Kultur

gestellt (133). Nach Pagano et al. wurden 23% der Zygomykosen histologisch und 77% kulturell diagnostiziert (118). Nach Lass-Flörl et al. (82) stellt die Histopathologie die derzeit beste Methode dar, eine Zygomykose nachzuweisen (129). Die Identifizierung von Subspezies und häufig auch der Spezies ist im Rahmen der Histopathologie jedoch erschwert. Hierfür bedarf es oft zusätzlich der kulturellen Anzucht. Diese gelingt meist innerhalb von ca. 48 Stunden (82). Bei positiven Kulturen aus nicht sterilen Materialien sollte im Kontext der klinischen Situation des Patienten kritisch evaluiert werden, ob es sich um eine invasive Infektion, eine Kolonisation oder eine Kontamination handelt (17, 41, 82).

3.2.2. Radiologie

Radiologische Veränderungen wie „Halo“-Zeichen, „Air Crescent“-Zeichen und noduläre Infiltrate im CT-Thorax werden als typische Zeichen einer Pilzinfektion bei neutropenischen Patienten bezeichnet (97, 162). Dies bestätigte sich in unserem Patientenkollektiv: „Halo“-Zeichen (31,8%), „Air crescent“-Zeichen (9,1%) und nicht näher klassifizierte noduläre Infiltrate (40,9%) waren die am häufigsten dokumentierten Veränderungen.

3.3. Taxonomie

In zuvor publizierten Fallsammlungen aus Nordamerika und Italien waren *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. und *Cunninghamella bertholletiae* die am häufigsten isolierten Spezies (15, 101, 117, 133, 179). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine geringgradig abweichende Verteilung. Am häufigsten wurde *Absidia* spp., gefolgt von *Rhizopus* spp. und *Mucor* spp. identifiziert. Hierfür könnte die Tatsache, dass die Mehrzahl unserer Studienpatienten aus Zentraleuropa sowie Asien stammt, verantwortlich sein. *Lichtheimia corymbifera* wurde bislang in einzelnen Fallberichten als Verursacher der invasiven Zygomykose beschrieben (90, 91, 120). Sun et al. publizierten erstmals ein größeres Fallkollektiv, in dem *Lichtheimia corymbifera* die am häufigsten identifizierte Spezies in Patienten mit invasiver

Zygomycose nach solider Organtransplantation (n=58) darstellte. Innerhalb dieses Kollektivs war *Lichtheimia corymbifera* der zweithäufigste Erreger einer Zygomycose. Leider finden sich in der Literatur keine Informationen bezüglich einer eventuellen geografischen Abhängigkeit dieser Verteilung (171).

3.4. Organbeteiligung

Bei Patienten mit maligner Grunderkrankung, HSZT, Diabetes mellitus oder solider Organtransplantation wurden von verschiedenen Autoren die Lunge und die Nasennebenhöhlen als häufigste Lokalisationen einer invasiven Zygomycose beschrieben (106, 109, 135). Auch in unserem Patientenkollektiv wurde ein pulmonaler bzw. rhino-sinu-orbitaler Befall bei 58,5% bzw. 19,5% der Patienten beobachtet. Fälle, welche einen Befall von Weichteilgewebe, einen Befall des ZNS oder eine disseminierte Infektion aufzeigen, sind deutlich seltener in der Literatur beschrieben (36, 46, 164). Diese wurden auch in unserem Kollektiv seltener vorgefunden: Befall von Weichteilgewebe (19,5%), ZNS-Befall (14,6%), disseminierte Infektion (14,6%).

3.5. Therapie

3.5.1. Prophylaxe

Bei zehn Patienten (24,4%) trat unter kontinuierlicher Azol-Prophylaxe eine Durchbruchinfektion mit Zygomyzeten auf. Da Zygomyzeten resistent gegenüber Fluconazol und Voriconazol sind, waren folglich Durchbruchinfektionen bei Patienten unter entsprechender Prophylaxe zu erwarten (173). Diesbezüglich findet man in der Literatur Fallberichte und retrospektive klinische Daten (53, 117, 179). Vier der zehn Durchbruchinfektionen traten jedoch unter Posaconazol- bzw. Itraconazol-Prophylaxe auf. Beide Wirkstoffe weisen eine *In-vitro*-Aktivität gegen Zygomyzeten auf, wobei Posaconazol eine höhere Aktivität als Itraconazol zugeschrieben wird (3, 5, 172). Abhängig von Gattung und Spezies variiert die Sensibilität von Zygomyzeten gegenüber Posaconazol jedoch zwischen 64% und 100% (3). Verschiedene Autoren berichten über Durchbruchinfektionen unter Itraconazol-Prophylaxe (53, 133,

179). Bis dato wurden lediglich vier Durchbruchinfektionen unter einer Posaconazol-Prophylaxe in der Literatur beschrieben (72, 86, 159). Neben antimykotischen Resistenzen können auch subtherapeutische Wirkstoffkonzentrationen, z.B. bei Resorptionsstörungen, eine mögliche Erklärung für Durchbruchinfektionen darstellen. Aus diesem Grund empfehlen manche Autoren die regelmäßige Bestimmung von Posaconazol-Serumspiegeln (33, 74, 174). In unserem Patientenkollektiv wurden die Plasmaspiegel der Wirkstoffe nicht regelhaft bestimmt, so dass diese Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits ist die Bedeutung der Plasmaspiegel von Posaconazol unklar (21, 67, 76).

Die Bedeutung einer antimykotischen Prophylaxe zeigten Cornely et al. und Ullmann et al. in zwei großen randomisierten kontrollierten klinischen Studien: Patienten, die eine Induktionschemotherapie bei AML oder MDS oder Immunsuppressiva im Rahmen einer GvHD nach allogener SZT erhielten, wurde eine antimykotische Prophylaxe mit Posaconazol verabreicht (20, 178). Die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen konnte dadurch signifikant reduziert werden. Cornely et al. zeigten zusätzlich, dass das Gesamtüberleben von Patienten mit AML und MDS verbessert werden konnte (20). In den entsprechenden Kontrollgruppen konnte jeweils ein Fall einer invasiven Zygomycose gesichert werden (20, 178). Obwohl diese Studien die Wirksamkeit von Posaconazol als antimykotische Prophylaxe bei Hochrisikopatienten belegen, erlaubt die niedrige Anzahl invasiver Zygomycosen innerhalb der Kontrollgruppen keine Aussage über die Möglichkeit der Prävention von Zygomycosen durch Posaconazol.

3.5.2. Empirische Therapie

Ein früher Therapiebeginn bei Patienten mit invasiven Pilzinfektionen, einschließlich Zygomycosen (15), korreliert mit einem verbesserten Überleben (54, 107). In unserem Kollektiv wurden 38,9% der Patienten empirisch behandelt. In 2004 werteten Pagano et al. in einem Zeitraum von 15 Jahren 59 Patienten mit invasiven Zygomycosen aus, wovon 83% der Patienten empirisch behandelt wurden (117).

Zur empirischen Behandlung der febrilen Neutropenie wird Caspofungin oft aufgrund seiner besseren Verträglichkeit gegenüber L-AMB bevorzugt (187). Laut Ergebnissen einer klinischen Studie profitierten Patienten mit klinischen Symptomen einer invasiven Aspergillose und „Halo“- bzw. „Air-Crescent“-Zeichen im CT-Thorax signifikant von einer antimykotischen Behandlung mit Voriconazol (58). Offensichtlich zeigen sich diese allgemeinen klinischen Symptome und Zeichen auch im Falle einer invasiven Zygomycose. Therapiert man diese Patienten gleichermaßen empirisch mit Caspofungin oder Voriconazol, profitieren diese jedoch nicht von der Behandlung (135). Folglich wäre gemäß den aktuellen Leitlinien ein Patient mit einer invasiven Zygomycose nicht ausreichend behandelt. Dies betont die Notwendigkeit einer schnell einzuleitenden Diagnostik, welche zwischen *Aspergillus* spp. und Zygomyceten differenzieren lässt. Beispielsweise ist der Einsatz CT-gesteuerter Biopsien von typischen radiologischen Lungenveränderungen hier von großer diagnostischer Relevanz und gilt als sichere Methode (14, 83).

3.5.3. Therapie bewiesener Infektion

In unserem Patientenkollektiv war das Ansprechen auf die antimykotische Therapie ($p=0.012$) sowie das Überleben ($p=0.004$) mit der Gabe von L-AMB assoziiert. L-AMB stellte gleichzeitig auch das am häufigsten verabreichte Antimykotikum des Kollektivs dar (41,5%). Bereits publizierte Daten aus verschiedenen Fallsammlungen erbrachten ähnliche Ergebnisse (117, 118, 162). Der günstige Effekt von L-AMB könnte sich durch Ergebnisse, welche Ibrahim et al. (66) publizierten, erklären: Mäuse mit diabetischer Ketoazidose oder Neutropenie und disseminierter Zygomycose zeigten ein besseres Überleben unter einer Monotherapie mit L-AMB gegenüber Placebo. Eine Monotherapie mit Posaconazol verbesserte das Überleben nicht signifikant. Gleichzeitig konnte Posaconazol im Vergleich mit Placebo den Infektionsherd im Gewebe nicht verkleinern. Auch eine Kombinationstherapie mit L-AMB und Posaconazol zeigte gegenüber einer Monotherapie mit Posaconazol im Tiermodell bislang keinen Vorteil (66). Unter einer Monotherapie mit L-AMB gelang es jedoch, zehn Infektionsherde in der Niere und 30 Infektionsherde

im ZNS zu minimieren (66). Eine Erklärung hierfür könnte die unterschiedliche Applikationsform und damit verbundene Pharmakokinetik der verschiedenen Präparate sein: L-AMB ist in intravenöser Form erhältlich (22). Posaconazol hingegen muss für mindestens sieben bis zehn aufeinander folgende Tage in mehreren oralen Dosen verabreicht werden, um einen steady state zu erzielen (76). Unter Posaconazol kommt es folglich zu einem verzögerten Therapiebeginn, da ein adäquater Plasmaspiegel erst aufgebaut werden muss.

3.6. Überleben

Die Gesamtüberlebensrate unseres Patientenkollektivs lag bei 51,2%. Pagano et al. (118) berichten in einem ähnlich großen Fallkollektiv über eine Letalität von 32%. Shoham et al. (162) beobachteten in einer kleineren Fallstudie eine Gesamtüberlebensrate von 39%. Bei beiden Autorengruppen wurde, wie auch in unserem Patientenkollektiv, die Mehrzahl der Patienten mit L-AMB als initiale Therapie behandelt: Pagano et al. 44% bzw. Shoham et al. 100%. Zu einem höheren Gesamtüberleben von 66,7% kamen Mohindra et al. (106). Die meisten Patienten dieses Kollektivs wurden allerdings mit konventionellem Amphotericin B behandelt. Sun et al. (171) untersuchten invasive Zygomykosen bei Patienten nach HSZT und sahen 90 Tage nach Therapiebeginn eine Letalität von 45,2%. In der in 2006 veröffentlichten SEIFEM-2004 Studie berichteten Pagano et al. (116) über eine Letalität von 64% bei Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung. Es ist offensichtlich, dass die invasive Zygomykose mit einer hohen Letalität assoziiert ist. Alle Autoren sind sich einig, dass Fortschritte in der Entwicklung neuer Therapiestrategien essentiell zur Senkung der Letalität sind.

3.7. Ausblick der Therapiestrategien „from bench to bedside“

3.7.1. Kombinationstherapien

Die Lipidformen des AmB haben sich trotz eingeschränkter Evidenz aus klinischen Studien zu einer vorrangigen Therapieform der Zygomykose

entwickelt. Falls es zu keinem Ansprechen oder zu unerwünschten Wirkungen unter L-AMB kommt, scheint Posaconazol eine sinnvolle Alternative darzustellen (128, 184).

Auf der Basis von Ergebnissen vorklinischer Studien und retrospektiver klinischer Daten wurde der Verdacht geäußert, dass eine Kombinationstherapie mit L-AMB und einem Echinocandin das Überleben verbessern könnte (63, 65, 79, 168). Eine klinische Studie zur Bestätigung der These wurde bisher jedoch nicht durchgeführt. Im Gegensatz hierzu zeigte sich in präklinischen Studien, dass die Kombination von Polyenen und Posaconazol keinen zusätzlichen Nutzen erbringt (66, 134).

3.7.2. Isavuconazol

Isavuconazol, ein neues Triazol, zeigt *In-vitro*-Aktivität gegenüber einer breiten Vielfalt klinisch bedeutsamer Erreger, wie beispielsweise *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Candida* spp., Zygomyceten und *Cryptococcus* spp. (175). Hinsichtlich Zygomyceten zeigte Isavuconazol gegenüber AMB und Posaconazol eine überlegene *In-vitro*-Aktivität (56, 123, 175, 182). Zudem scheint Isavuconazol bezüglich Pharmakokinetik, Sicherheit und Effektivität vorteilhaft (175). Aktuell durchläuft Isavuconazol klinische Studien der Phase III (175).

3.7.3. Eisenchelatoren

Im Tiermodell zeigte sich, dass eine Kombinationstherapie mit L-AMB und einem Eisenchelator, wie beispielsweise Deferasirox, den Ausgang der Infektion positiv beeinflusst (9, 10, 26, 64). Eine erste kontrollierte, doppelblinde klinische Studie hierzu initiierte das „Los Angeles Biomedical Research Institute“ in 2007. Auf nationaler Ebene wurden in den USA 20 Patienten mit einer bewiesenen oder wahrscheinlichen Zygomykose (laut EORTC/MSG-Konsensuskriterien) in zwei Arme randomisiert: L-AMB plus Deferasirox versus L-AMB plus Placebo. Als Studienendpunkt wurde das Ansprechen nach Studientherapie definiert. Dieser setzte sich aus klinischem

und radiologischem Ansprechen zusammen. Die Studie ist derzeit nicht abgeschlossen, rekrutiert jedoch keine Patienten mehr (www.clinicaltrials.gov; NCT00419770).

3.7.4. Supportive Maßnahmen

In der Literatur finden sich Fallberichte zu experimentellen supportiven Maßnahmen, z.B. zur Anwendung von rekombinanten Zytokinen, hyperbarem Sauerstoff oder Granulozytentransfusionen (1, 47, 51, 55, 68, 77, 93, 104, 165).

3.7.5. Perspektive „Fungiscope™“

Insgesamt besteht ein unerfüllter Bedarf an verbesserter Diagnostik, Behandlung und Prävention der Zygomykose (81). Neue radiologische Methoden, molekulare und serologische Marker werden benötigt, um eine frühe Erkennung des Erregers sowie ein therapeutisches Monitoring zu gewährleisten. Neue Antimykotika und Kombinationstherapien von zugelassenen Wirkstoffen sollten weiter *in vitro* sowie in klinischen Studien evaluiert werden. Klinische Studien für diese seltene invasive Mykose zu entwerfen, bleibt eine Herausforderung, fordert internationale Strategien und Zusammenarbeit. Daten aus prospektiven klinischen Studien und international ausgerichteten Fallsammlungen, wie „Fungiscope™“ werden benötigt. Durch die Aufarbeitung und Untersuchung der histologischen Präparate und Isolate könnten ein besseres Verständnis der molekularen, metabolischen und immunologischen Eigenschaften der invasiven Zygomykose ermöglicht und neue Forschungsansätze generiert werden (169). Mit „Fungiscope™“ wurde ein wichtiger Schritt in diese Richtung getan. Das internationale Netzwerk „Fungiscope™“ besteht derzeit aus 104 Zentren in 30 verschiedenen Ländern und bietet somit eine leistungsstarke Grundlage für den Entwurf internationaler Studien.

4. Zusammenfassung

Die invasive Zygomycose nimmt unter allen invasiven Pilzinfektionen einen bedeutenden Stellenwert ein. Klinische Daten über Diagnostik, Verlauf und Therapie liegen nur limitiert vor. „Fungiscope™“ ist ein globales Register seltener invasiver Mykosen, das Patientendaten mit Hilfe eines Online-Fragebogens unter www.fungiscope.net erfasst.

In der vorliegenden Arbeit wurden 41 Patienten der „Fungiscope™“-Fallsammlung aus Zentraleuropa und Asien mit einer invasiven Zygomycose ausgewertet. Die häufigsten Risikofaktoren stellten Malignom (n=26; 63,4%), Diabetes mellitus (n=7; 17,1%) und solide Organtransplantation (n=4; 9,8%) dar. Die Diagnosestellung erfolgte bei 28 Patienten in Form von kultureller Diagnostik (68,3%), bei 26 Patienten war die Histologie beweisführend (63,4%). Die am häufigsten befallenen Lokalisationen waren die Lunge (n=24; 58,5%), das Weichteilgewebe (n=8; 19,5%), die Rhino-Sinu-Orbital-Region (n=8; 19,5%) und das ZNS (n=6; 14,6%). Eine disseminierte Infektion wurde bei sechs Patienten beobachtet (9,8%). *Lichtheimia corymbifera* war die am häufigsten identifizierte Spezies (n=10; 24,4%). Zum Zeitpunkt der Diagnose nahmen vier Patienten eine kontinuierliche antimykotische Prophylaxe mit Itraconazol (n=1; 2,4%) oder Posaconazol (n=3; 7,3%) ein. Eine initiale Therapie mit Aktivität gegen Zygomyzeten wurde in n=34 bzw. 82,9% der Fälle verabreicht. Liposomales Amphotericin B war mit verbessertem Therapieansprechen (p=0.012) und höheren Überlebensraten (p=0.004) assoziiert. Ein positives Ansprechen wurde bei 23 Patienten beobachtet (56,1%). Das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs betrug 51,2% (n=21).

Die Erregerverteilung scheint abhängig von verschiedenen geografischen Gebieten zu variieren. Der Nutzen einer Posaconazol-Prophylaxe ist nicht evidenzbasiert und schützt nur begrenzt vor einer invasiven Zygomycose. Die Durchführung klinischer Studien zur Optimierung bekannter Therapieansätze und Etablierung neuer Strategien sollte das Ziel zukünftiger Forschung sein, um eine evidenzbasierte Behandlung im klinischen Alltag zu ermöglichen.

5. Literaturverzeichnis

1. **Abzug MJ, and Walsh TJ.** Interferon-gamma and colony-stimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 23: 769-773, 2004.
2. **Alexander BD, Perfect JR, Daly JS, Restrepo A, Tobon AM, Patino H, Hardalo CJ, and Graybill JR.** Posaconazole as salvage therapy in patients with invasive fungal infections after solid organ transplant. *Transplantation* 86: 791-796, 2008.
3. **Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, and Kusne S.** In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 2587-2590, 2007.
4. **Anaissie E, Kantarjian H, Ro J, Hopfer R, Rolston K, Fainstein V, and Bodey G.** The emerging role of *Fusarium* infections in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 67: 77-83, 1988.
5. **Arikan S, Sancak B, Alp S, Hascelik G, and McNicholas P.** Comparative in vitro activities of posaconazole, voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* and *Rhizopus*, and synergy testing for *Rhizopus*. *Med Mycol* 46: 567-573, 2008.
6. **Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, and Walsh TJ.** Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34: 7-14, 2002.
7. **Barfield RC, Hale GA, Burnette K, Behm FG, Knapp K, Eldridge P, and Handgretinger R.** Autologous transplantation of CD133 selected hematopoietic progenitor cells for treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 48: 349-353, 2007.
8. **Bethge WA, Schmalzing M, Stuhler G, Schumacher U, Krober SM, Horger M, Einsele H, Kanz L, and Hebart H.** Mucormycoses in patients with hematologic malignancies: an emerging fungal infection. *Haematologica* 90 Suppl: ECR22, 2005.
9. **Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A, Van Landuyt HW, and Schneider YJ.** Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest* 91: 1979-1986, 1993.
10. **Boelaert JR, Van Cutsem J, de Locht M, Schneider YJ, and Crichton RR.** Deferoxamine augments growth and pathogenicity of *Rhizopus*, while hydroxypyridinone chelators have no effect. *Kidney Int* 45: 667-671, 1994.
11. **Boutati EI, and Anaissie EJ.** *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 90: 999-1008, 1997.
12. **Brugiere O, Dauriat G, Mal H, Marrash-Chalha R, Fournier M, Groussard O, Besnard M, Leseche G, and Dupont B.** Pulmonary mucormycosis (zygomycosis) in a lung transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Transplantation* 80: 1361-1362, 2005.

13. **Brugiere O, Dauriat G, Mal H, Marrash-Chalha R, Fournier M, Groussard O, Besnard M, Leseche G, and Dupont B.** Pulmonary mucormycosis (zygomycosis) in a lung transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Transplantation* 80: 544-545, 2005.
14. **Carrafiello G, Lagana D, Nosari AM, Guffanti C, Morra E, Recaldini C, D'Alba MJ, Sonvico U, Vanzulli A, and Fugazzola C.** Utility of computed tomography (CT) and of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in early diagnosis of fungal pulmonary infections. Study of infections from filamentous fungi in haematologically immunodeficient patients. *Radiol Med* 111: 33-41, 2006.
15. **Chamilos G, Lewis RE, and Kontoyiannis DP.** Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 47: 503-509, 2008.
16. **Chan Y, Goldwater P, and Saxon B.** Successful treatment of cutaneous and subcutaneous zygomycosis in an immunosuppressed patient with aplastic anaemia. *J Paediatr Child Health* 43: 87-89, 2007.
17. **Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, and Perfect JR.** Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25: 215-229, 2006.
18. **Chiller TM, Galgiani JN, and Stevens DA.** Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 17: 41-57, viii, 2003.
19. **Cornely OA.** Aspergillus to Zygomycetes: causes, risk factors, prevention, and treatment of invasive fungal infections. *Infection* 36: 296-313, 2008.
20. **Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, and Angulo-Gonzalez D.** Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 356: 348-359, 2007.
21. **Cornely OA, and Ullmann AJ.** Lack of evidence for exposure-response relationship in the use of posaconazole as prophylaxis against invasive fungal infections. *Clinical pharmacology and therapeutics* 89: 351-352.
22. **Cornely OA, Vehreschild JJ, and Ruping MJ.** Current experience in treating invasive zygomycosis with posaconazole. *Clin Microbiol Infect* 15 Suppl 5: 77-81, 2009.
23. **Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, Chevrier S, Meunier C, Lebert C, Aupee M, Caulet-Maugendre S, Fauchoux M, Lelong B, Leray E, Guiguen C, and Gangneux JP.** Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 43: 577-584, 2006.
24. **Costa C, Costa JM, Desterke C, Botterel F, Cordonnier C, and Bretagne S.** Real-time PCR coupled with automated DNA extraction and detection of galactomannan antigen in serum by enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 40: 2224-2227, 2002.
25. **De Decker K, Van Poucke S, Wojciechowski M, Ieven M, Colpaert C, Vogelaers D, and Jorens PG.** Successful use of posaconazole in a pediatric case of fungal necrotizing fasciitis. *Pediatr Crit Care Med* 7: 482-485, 2006.
26. **de Locht M, Boelaert JR, and Schneider YJ.** Iron uptake from ferrioxamine and from ferrirrhizoferrin by germinating spores of *Rhizopus microsporus*. *Biochem Pharmacol* 47: 1843-1850, 1994.

27. **De Lucca AJ.** Harmful fungi in both agriculture and medicine. *Rev Iberoam Micol* 24: 3-13, 2007.
28. **De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, and Bennett JE.** 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* 46: 1813-1821, 2008.
29. **De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, and Craven DE.** Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 24: 477-482, 2003.
30. **Denning DW.** Early diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet* 355: 423-424, 2000.
31. **Denning DW.** Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 26: 781-803; quiz 804-785, 1998.
32. **Denning DW, Kibbler CC, and Barnes RA.** British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 3: 230-240, 2003.
33. **Dodds Ashley ES, Varkey JB, Krishna G, Vickery D, Ma L, Yu X, Malavade D, Goodwin M, Perfect JR, and Power E.** Pharmacokinetics of posaconazole administered orally or by nasogastric tube in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 2960-2964, 2009.
34. **Dojcinovic I, and Richter M.** Mucormycoses: serious complication of high-dose corticosteroid therapy for traumatic optic neuropathy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37: 391-394, 2008.
35. **Donnelly JP.** Polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis: getting closer but still a ways to go. *Clin Infect Dis* 42: 487-489, 2006.
36. **Elinav H, Zimhony O, Cohen MJ, Marcovich AL, and Benenson S.** Rhinocerebral mucormycosis in patients without predisposing medical conditions: a review of the literature. *Clin Microbiol Infect* 15: 693-697, 2009.
37. **Farowski F, Vehreschild JJ, and Cornely OA.** Posaconazole: a next-generation triazole antifungal. *Future Microbiol* 2: 231-243, 2007.
38. **Ferguson TD, Schniederjan SD, Dionne-Odom J, Brandt ME, Rinaldi MG, Nolte FS, Langston A, and Zimmer SM.** Posaconazole treatment for *Apophysomyces elegans* rhino-orbital zygomycosis following trauma for a male with well-controlled diabetes. *J Clin Microbiol* 45: 1648-1651, 2007.
39. **Fleming A.** Penicillin: The Robert Campbell Oration. *The Ulster medical journal* 13: 95-122 122, 1944.
40. **Franca AV, Carneiro M, dal Sasso K, Souza Cda S, and Martinelli A.** Cryptococcosis in cirrhotic patients. *Mycoses* 48: 68-72, 2005.
41. **Fridkin SK.** The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 41: 1455-1460, 2005.

42. **Friedman GD, Jeffrey Fessel W, Udaltsova NV, and Hurley LB.** Cryptococcosis: the 1981-2000 epidemic. *Mycoses* 48: 122-125, 2005.
43. **Galgiani JN.** Coccidioidomycosis: a regional disease of national importance. Rethinking approaches for control. *Ann Intern Med* 130: 293-300, 1999.
44. **Garbino J, Uckay I, Amini K, Puppo M, Richter M, and Lew D.** Absidia posttraumatic infection: successful treatment with posaconazole. *J Infect* 51: e135-138, 2005.
45. **Gelston CD, Durairaj VD, and Simoes EA.** Rhino-orbital mucormycosis causing cavernous sinus and internal carotid thrombosis treated with posaconazole. *Arch Ophthalmol* 125: 848-849, 2007.
46. **Giglio M, Caggiano G, De Blasi R, Brienza N, Bucaria V, Ladisa P, Ceci G, Dalfino L, Montagna MT, Bruno F, and Puntillo F.** A fatal rhino-cerebral zygomycosis in a young woman with latent diabetes mellitus and cerebral blood vessel agenesis. *Med Mycol* 1-5, 2009.
47. **Gil-Lamaignere C, Simitsopoulou M, Roilides E, Maloukou A, Winn RM, and Walsh TJ.** Interferon- gamma and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augment the activity of polymorphonuclear leukocytes against medically important zygomycetes. *J Infect Dis* 191: 1180-1187, 2005.
48. **Gilman AL, Serrano A, Skelley J, and Zwick D.** Successful treatment of pulmonary zygomycosis with posaconazole in a recipient of a haploidentical donor stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer* 47: 959-963, 2006.
49. **Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, Melillo L, Buelli M, Pizzarelli G, Venditti M, and Martino P.** Invasive infections caused by Trichosporon species and Geotrichum capitatum in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 43: 1818-1828, 2005.
50. **Gleissner B, Schilling A, Anagnostopoulous I, Siehl I, and Thiel E.** Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? *Leuk Lymphoma* 45: 1351-1360, 2004.
51. **Gonzalez CE, Couriel DR, and Walsh TJ.** Disseminated zygomycosis in a neutropenic patient: successful treatment with amphotericin B lipid complex and granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 24: 192-196, 1997.
52. **Gonzalez CE, Rinaldi MG, and Sugar AM.** Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 16: 895-914, vi, 2002.
53. **Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, Herbrecht R, Langston A, Marr KA, Schiller G, Schuster M, Wingard JR, Gonzalez CE, Revankar SG, Corcoran G, Kryscio RJ, and Hare R.** Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 126-133, 2006.
54. **Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, Wingard JR, Herbrecht R, Ribaud P, Patterson TF, Troke PF, Denning DW, Bennett JE, de Pauw BE, and Rubin RH.** Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 44: 373-379, 2007.
55. **Grigull L, Beilken A, Schmid H, Kirschner P, Sykora KW, Linderkamp C, Donnerstag F, Goudeva L, Heuft HG, and Welte K.** Secondary prophylaxis of invasive fungal infections with combination antifungal therapy and G-CSF-

mobilized granulocyte transfusions in three children with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 14: 783-786, 2006.

56. **Guinea J, Pelaez T, Recio S, Torres-Narbona M, and Bouza E.** In vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole, and fluconazole against 1,007 isolates of zygomycete, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Scedosporium* species. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 52: 1396-1400, 2008.

57. **Harada AS, and Lau W.** Successful treatment and limb salvage of mucor necrotizing fasciitis after kidney transplantation with posaconazole. *Hawaii Med J* 66: 68-71, 2007.

58. **Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, and de Pauw B.** Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347: 408-415, 2002.

59. **Hof H.** Medizinische Mikrobiologie: Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Klinische Infektologie, Hygiene. 2004.

60. **Holzheimer RG, and Dralle H.** Management of mycoses in surgical patients -- review of the literature. *European journal of medical research* 7: 200-226, 2002.

61. **Hope WW, Walsh TJ, and Denning DW.** Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *The Lancet infectious diseases* 5: 609-622, 2005.

62. **Husain S, Munoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, Wagener MM, and Singh N.** Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 40: 89-99, 2005.

63. **Ibrahim AS, Bowman JC, Avanesian V, Brown K, Spellberg B, Edwards JE, Jr., and Douglas CM.** Caspofungin inhibits *Rhizopus oryzae* 1,3-beta-D-glucan synthase, lowers burden in brain measured by quantitative PCR, and improves survival at a low but not a high dose during murine disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 721-727, 2005.

64. **Ibrahim AS, Edwards JE, Jr., Fu Y, and Spellberg B.** Deferiprone iron chelation as a novel therapy for experimental mucormycosis. *J Antimicrob Chemother* 58: 1070-1073, 2006.

65. **Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y, Edwards JE, Jr., and Spellberg B.** Combination echinocandin-polyene treatment of murine mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 1556-1558, 2008.

66. **Ibrahim AS, Gebremariam T, Schwartz JA, Edwards JE, Jr., and Spellberg B.** Posaconazole mono- or combination therapy for treatment of murine zygomycosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53: 772-775, 2009.

67. **Jang SH, Colangelo PM, and Gobburu JV.** Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clinical pharmacology and therapeutics* 88: 115-119.

68. **John BV, Chamilos G, and Kontoyiannis DP.** Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 11: 515-517, 2005.

69. **Jorda-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, Leon MA, and Leon C.** Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses* 50: 302-310, 2007.
70. **Kauffman CA, Israel KS, Smith JW, White AC, Schwarz J, and Brooks GF.** Histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Am J Med* 64: 923-932, 1978.
71. **Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, Aoki K, Kurokawa M, Chiba S, Motokura T, Hirai H, and Ogawa S.** Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 42: 2733-2741, 2004.
72. **Kishel JJ, and Sivik J.** Breakthrough invasive fungal infection in an immunocompromised host while on posaconazole prophylaxis: an omission in patient counseling and follow-up. *J Oncol Pharm Pract* 14: 189-193, 2008.
73. **Koch S, Hohne FM, and Tietz HJ.** Incidence of systemic mycoses in autopsy material. *Mycoses* 47: 40-46, 2004.
74. **Kohl V, Muller C, Cornely OA, Abduljalil K, Fuhr U, Vehreschild JJ, Scheid C, Hallek M, and Ruping MJ.** Factors Influencing Pharmacokinetics of Prophylactic Posaconazole in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009.
75. **Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, Safdar A, Kantarjian H, Champlin R, Walsh TJ, and Raad, II.** Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 191: 1350-1360, 2005.
76. **Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, and McLeod J.** Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 958-966, 2009.
77. **Kullberg BJ, and Anaissie EJ.** Cytokines as therapy for opportunistic fungal infections. *Res Immunol* 149: 478-488; discussion 515, 1998.
78. **Kwon DS, and Mylonakis E.** Posaconazole: a new broad-spectrum antifungal agent. *Expert Opin Pharmacother* 8: 1167-1178, 2007.
79. **Lamaris GA, Lewis RE, Chamilos G, May GS, Safdar A, Walsh TJ, Raad, II, and Kontoyiannis DP.** Caspofungin-mediated beta-glucan unmasking and enhancement of human polymorphonuclear neutrophil activity against Aspergillus and non-Aspergillus hyphae. *J Infect Dis* 198: 186-192, 2008.
80. **LaRocco A, Jr., and Netzer RC.** Central venous catheters as a risk factor for disseminated phaeohyphomycosis? *Clin Infect Dis* 35: 1022-1023; author reply 1023-1024, 2002.
81. **Lass-Flörl C.** The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 52: 197-205, 2009.
82. **Lass-Flörl C.** Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis. *Clin Microbiol Infect* 15 Suppl 5: 60-65, 2009.
83. **Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, Mayr A, Gastl G, Auberger J, Bialek R, and Freund MC.** The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 45: e101-104, 2007.

84. **Latge JP.** *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clinical microbiology reviews* 12: 310-350, 1999.
85. **Leather HL, Correll TA, Meyer CL, Schmalfuss IM, and Wingard JR.** Treatment of zygomycosis with posaconazole in a patient with acute myeloid leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 3: 773-777, 2005.
86. **Lekakis LJ, Lawson A, Prante J, Ribes J, Davis GJ, Monohan G, Baraboutis IG, Skoutelis AT, and Howard DS.** Fatal rhizopus pneumonia in allogeneic stem cell transplant patients despite posaconazole prophylaxis: two cases and review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 991-995, 2009.
87. **Lemos LB, Soofi M, and Amir E.** Blastomycosis and pregnancy. *Ann Diagn Pathol* 6: 211-215, 2002.
88. **Leventakos K, Lewis RE, and Kontoyiannis DP.** Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 50: 405-415.
89. **Lionakis MS, and Kontoyiannis DP.** Fusarium infections in critically ill patients. *Semin Respir Crit Care Med* 25: 159-169, 2004.
90. **Liu ZH, Lv GX, Chen J, Sang H, She XD, Chen XJ, Sun JF, Shen YN, Zeng XS, and Liu WD.** Primary cutaneous zygomycosis due to *Absidia corymbifera* in a patient with cutaneous T cell lymphoma. *Med Mycol* 47: 663-668, 2009.
91. **Lu XL, Liu ZH, Shen YN, She XD, Lu GX, Zhan P, Fu MH, Zhang XL, Ge YP, and Liu WD.** Primary cutaneous zygomycosis caused by *rhizomucor variabilis*: a new endemic zygomycosis? A case report and review of 6 cases reported from China. *Clin Infect Dis* 49: e39-43, 2009.
92. **Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E, Freden S, Juliusson G, Rosenblad E, Tjonnfjord G, Wiklund T, and Osterborg A.** Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 101: 4267-4272, 2003.
93. **Ma B, Seymour JF, Januszewicz H, and Slavin MA.** Cure of pulmonary *Rhizomucor pusillus* infection in a patient with hairy-cell leukemia: role of liposomal amphotericin B and GM-CSF. *Leuk Lymphoma* 42: 1393-1399, 2001.
94. **Maertens J, Glasmacher A, Selleslag D, Ngai A, Ryan D, Layton M, Taylor A, Sable C, and Kartsonis N.** Evaluation of serum sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for circulating galactomannan during caspofungin therapy: results from the caspofungin invasive aspergillosis study. *Clin Infect Dis* 41: e9-14, 2005.
95. **Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, and Boogaerts M.** Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 97: 1604-1610, 2001.
96. **Mahfouz T, and Anaissie E.** Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs* 4: 974-990, 2003.
97. **Mantadakis E, and Samonis G.** Clinical presentation of zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 15 Suppl 5: 15-20, 2009.
98. **Margo CE, Linden C, Strickland-Marmol LB, Denietolis AL, McCaffrey JC, and Kirk N.** Rhinocerebral mucormycosis with perineural spread. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 23: 326-327, 2007.
99. **Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, and Walsh TJ.** Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for

the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 190: 641-649, 2004.

100. **Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, and Corey L.** Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 100: 4358-4366, 2002.

101. **Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, and Corey L.** Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34: 909-917, 2002.

102. **Marr KA, Patterson T, and Denning D.** Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 16: 875-894, vi, 2002.

103. **Maschmeyer G, Haas A, and Cornely OA.** Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 67: 1567-1601, 2007.

104. **Mastroianni A.** Paranasal sinus mucormycosis in an immunocompetent host: efficacy and safety of combination therapy with Liposomal Amphotericin B and adjuvant rHuGM-CSF. *Infez Med* 12: 278-283, 2004.

105. **McAleer WJ, Markus HZ, Wampler DE, Buynak EB, Miller WJ, Weibel RE, McLean AA, and Hilleman MR.** Vaccine against human hepatitis B virus prepared from antigen derived from human hepatoma cells in culture. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY* 175: 314-319, 1984.

106. **Mohindra S, Mohindra S, Gupta R, Bakshi J, and Gupta SK.** Rhinocerebral mucormycosis: the disease spectrum in 27 patients. *Mycoses* 50: 290-296, 2007.

107. **Morrell M, Fraser VJ, and Kollef MH.** Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 3640-3645, 2005.

108. **Nelson PE, Dignani MC, and Anaissie EJ.** Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clinical microbiology reviews* 7: 479-504, 1994.

109. **Nosari A, Oreste P, Montillo M, Carrafiello G, Draisci M, Muti G, Molteni A, and Morra E.** Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection. *Haematologica* 85: 1068-1071, 2000.

110. **Notheis G, Tarani L, Costantino F, Jansson A, Rosenecker J, Friederici D, Belohradsky BH, Reinhardt D, Seger R, Schweinitz DV, and Wintergerst U.** Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease. *Mycoses* 49 Suppl 1: 37-41, 2006.

111. **Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Solza C, Mangini C, Simoes BP, Colombo AL, Vaz J, Levy CE, Costa S, Moreira VA, Oliveira JS, Paraguay N, Duboc G, Voltarelli JC, Maiolino A, Pasquini R, and Souza CA.** Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer* 98: 315-319, 2003.

112. **Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, Voltarelli JC, Colombo AL, Imhof A, Pasquini R, Maiolino A, Souza CA, and Anaissie E.** *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 38: 1237-1242, 2004.

113. **O. RMVJBCMCFGWCC.** Fungiscope – a Global Registry for Rare Fungal Infections. *International Journal of Infectious Diseases* 2007 Vol12 No2 (Supplement) 2007.
114. **Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, Ketchum PA, Wingard J, Schiff R, Tamura H, Finkelman MA, and Rex JH.** Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 41: 654-659, 2005.
115. **Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, and Nosari A.** The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 91: 1068-1075, 2006.
116. **Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, Aloisi T, Irrera G, Bonini A, Picardi M, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Melillo L, de Waure C, Reddicono G, Fianchi L, Valentini CG, Girmenia C, Leone G, and Aversa F.** Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 45: 1161-1170, 2007.
117. **Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Piccardi M, Corvatta L, D'Antonio D, Girmenia C, Martino P, and Del Favero A.** Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 89: 207-214, 2004.
118. **Pagano L, Valentini CG, Posteraro B, Girmenia C, Ossi C, Pan A, Candoni A, Nosari A, Riva M, Cattaneo C, Rossini F, Fianchi L, Caira M, Sanguinetti M, Gesu GP, Lombardi G, Vianelli N, Stanzani M, Mirone E, Pinsi G, Facchetti F, Manca N, Savi L, Mettimano M, Selva V, Caserta I, Scarpellini P, Morace G, D'Arminio Monforte A, Grossi P, Giudici D, Tortorano AM, Bonini A, Ricci L, Picardi M, Rossano F, Fanci R, Pecile P, Fumagalli L, Ferrari L, Capecchi PL, Romano C, Busca A, Barbui A, Garzia M, Minniti RR, Farina G, Montagna MT, Bruno F, Morelli O, Chierichini A, Placanica PM, Castagnola E, Bandettini R, Giordano S, Monastero R, Tosti ME, Rossi MR, Spedini P, Piane R, Nucci M, Pallavicini F, Bassetti M, Cristini F, M LAS, and Viviani M.** Zygomycosis in Italy: a survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). *J Chemother* 21: 322-329, 2009.
119. **Page RL, 2nd, Schwiesow J, and Hilts A.** Posaconazole as salvage therapy in a patient with disseminated zygomycosis: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 27: 290-298, 2007.
120. **Pasticci MB, Terenzi A, Lapalorcia LM, Giovenale P, Pitzurra L, Costantini V, Lignani A, Gurdo G, Verzini F, and Baldelli F.** Absidia corymbifera necrotizing cellulitis in an immunocompromised patient while on voriconazole treatment. *Ann Hematol* 87: 687-689, 2008.
121. **Pazos C, Ponton J, and Del Palacio A.** Contribution of (1->3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 43: 299-305, 2005.
122. **Perfect JR, and Casadevall A.** Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 16: 837-874, v-vi, 2002.

123. **Perkhofer S, Lechner V, and Lass-Flörl C.** In vitro activity of Isavuconazole against *Aspergillus* species and zygomycetes according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53: 1645-1647, 2009.
124. **Pfaller MA, and Diekema DJ.** Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical microbiology reviews* 20: 133-163, 2007.
125. **Prentice HG, Kibbler CC, and Prentice AG.** Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 110: 273-284, 2000.
126. **Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, Graham DR, Greenberg RN, Hadley S, Langston A, Negroni R, Perfect JR, Pitisuttithum P, Restrepo A, Schiller G, Pedicone L, and Ullmann AJ.** Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 42: 1726-1734, 2006.
127. **Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer EA, Santabarbara P, Wacker B, and Brettman L.** Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 20: 3891-3897, 2002.
128. **Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J, Jr., Filler SG, Goldberg R, and Spellberg B.** Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 47: 364-371, 2008.
129. **Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA, Pullen R, and Rinaldi MG.** Disseminated phaeohyphomycosis: review of an emerging mycosis. *Clin Infect Dis* 34: 467-476, 2002.
130. **Revankar SG, Sutton DA, and Rinaldi MG.** Primary central nervous system phaeohyphomycosis: a review of 101 cases. *Clin Infect Dis* 38: 206-216, 2004.
131. **Ribes JA, Vanover-Sams CL, and Baker DJ.** Zygomycetes in human disease. *Clinical microbiology reviews* 13: 236-301, 2000.
132. **Rickerts V, Atta J, Herrmann S, Jacobi V, Lambrecht E, Bialek R, and Just-Nubling G.** Successful treatment of disseminated mucormycosis with a combination of liposomal amphotericin B and posaconazole in a patient with acute myeloid leukaemia. *Mycoses* 49 Suppl 1: 27-30, 2006.
133. **Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, Kontoyiannis DP, and Walsh TJ.** Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 41: 634-653, 2005.
134. **Rodríguez MM, Serena C, Marine M, Pastor FJ, and Guarro J.** Posaconazole combined with amphotericin B, an effective therapy for a murine disseminated infection caused by *Rhizopus oryzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 3786-3788, 2008.
135. **Rogers TR.** Treatment of zygomycosis: current and new options. *J Antimicrob Chemother* 61 Suppl 1: i35-40, 2008.
136. **Rosenstein NE, Emery KW, Werner SB, Kao A, Johnson R, Rogers D, Vugia D, Reingold A, Talbot R, Plikaytis BD, Perkins BA, and Hajjeh RA.** Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis: Kern County, California, 1995-1996. *Clin Infect Dis* 32: 708-715, 2001.

137. **Rüping M, Vehreschild J, Beisel C, Heinz W, Rickerts V, Lass-Floerl C, Groll A, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Herbrecht R, Maertens J, Maschmeyer G, Roth Y, Simon A, Fischer G, and Cornely OA.** Under the Fungiscope - Risk factors, Treatment and Outcome of 26 Oncological Patients with Invasive Zygomycosis. In: *DGHO*. Heidelberg/Mannheim: Onkologie, 2009, p. 96 (V377).
138. **Rüping M, Vehreschild JJ, Beisel C, Fischer G, Müller C, Kindo A, Lass-Floerl C, Heinz W, and Cornely OA.** Fungiscope: a global database for rare fungal infections In: *ECCMID - 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Helsinki: Clinical Microbiology and Infection, 2009, p. P1970.
139. **Ruping MJ, Albermann N, Ebinger F, Burckhardt I, Beisel C, Muller C, Vehreschild JJ, Kochanek M, Fatkenheuer G, Bangard C, Ullmann AJ, Herr W, Kolbe K, Hallek M, and Cornely OA.** Posaconazole concentrations in the central nervous system. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 62: 1468-1470, 2008.
140. **Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Florl C, Beisel C, Herbrecht R, Roth Y, Silling G, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Maertens J, Maschmeyer G, Simon A, Wattad M, Fischer G, Vehreschild JJ, and Cornely OA.** Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009.
141. **Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Florl C, Beisel C, Herbrecht R, Roth Y, Silling G, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Maertens J, Maschmeyer G, Simon A, Wattad M, Fischer G, Vehreschild JJ, and Cornely OA.** Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 65: 296-302.
142. **Rüping MJ, Vehreschild J, Beisel C, Fischer G, Mueller C, Kindo A, Lass-Floerl C, Heinz W, Bialek R, and Cornely O.** Fungiscope - A global database for rare fungal infections. In: *ISHAM 2009*. Tokyo: 2009, p. 231.
143. **Rüping MJ, Vehreschild J, Beisel C, Heinz W, Rickerts V, Lass-Floerl C, Ullmann AJ, Groll A, Maertens J, Herbrecht R, Kindo A, Roth Y, Wattad M, Egerer G, Maschmeyer G, Simon A, Borchert K, Fischer G, and Cornely O.** Under the fungiscope: 41 cases of invasive zygomycosis. In: *43rd Annual Meeting of the German-Speaking Mycological Society (DMykG)*. Cologne, Germany: mycoses, 2009, p. 391.
144. **Rüping MJ, Vehreschild JJ, Beisel C, Auerbach U, Mueller C, Wickenhauser C, and Cornely OA.** Fungiscope - die globale Datenbank für seltene Pilzinfektionen In: *114 Tagung der DGIM*. Wiesbaden, Germany: Medizinische Klinik, 2008, p. 101 (Abstract Nr. PS291).
145. **Rüping MJ, Vehreschild JJ, Beisel C, Auerbach U, Mueller C, Wickenhauser C, and Cornely OA.** Fungiscope - the Global Rare Fungal Infection Registry. In: *ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)*. Barcelona, Spain: Clinical Microbiology and Infection, 2008, p. (Abstract No. O453).
146. **Rüping MJ, Vehreschild JJ, Beisel C, Auerbach U, Wickenhauser C, and Cornely OA.** Fungiscope - the Global Rare Fungal Infection Registry. In: *9 Kongress für Infektiologie und Tropenmedizin*. Innsbruck, Austria: Infection, 2008, p. 11.

147. **Rüping MJ, Vehreschild JJ, Beisel C, Auerbach U, Wickenhauser C, and Cornely OA.** Fungiscope – The Global Rare Fungal Infection Registry (poster). In: *Acute Leukemias XII*. Munich: Annals of Hematology, 2008.
148. **Rüping MJ, Vehreschild JJ, Beisel C, Karthaus M, Auerbach U, Mueller C, Wickenhauser C, and Cornely OA.** Fungiscope: the Global Database for Rare Fungal Infections. 2008.
149. **Rüping MJ, Vehreschild JJ, Beisel C, Müller C, Fischer G, Wickenhauser C, and Cornely OA.** Fungiscope - a Global Registry for Rare Fungal Infections. In: *15th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host*. Thessaloniki, Greece: International Journal of Infectious Diseases, 2008, p. S. 44, 108.
150. **Ruping MJ, Vehreschild JJ, and Cornely OA.** Antifungal treatment strategies in high risk patients. *Mycoses* 51 Suppl 2: 46-51, 2008.
151. **Rüping MJ VJ, Beisel C, Karthaus M, Auerbach U, Wickenhauser C, Müller C, Cornely OA.** Fungiscope: Global rare fungal infection data base. *9th Focus on Fungal Infections, San Antonio, USA* 2008.
152. **Rüping MJGT HW, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, Herbrecht R, Silling G, Roth Y, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Maertens J, Maschmeyer G, Wattad M, Fischer G, Vehreschild JJ, Cornely OA.** Under the Fungiscope – Forty – one Cases of Invasive Zygomycosis from a Global Clinical Registry. *4th Trends in Medical Mycology (TIMM), Athen, Griechenland* 2009.
153. **Rüping MJGT VJ, Beisel C, Fischer G, Müller C, Wickenhauser C, Cornely OA.** Fungiscope – Weltweite Datenbank für seltene Pilzinfektionen. *42 Kongress der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft eV, Jena* 2008.
154. **Rüping MJTG, Vehreschild J, Beisel C, Karthaus M, Auerbach U, and Cornely O.** Fungiscope - The Global Registry for Rare Fungal Infections. In: *2008 International MASCC/ISOO Symposium*. Houston, TX, USA: Support Care Cancer, 2008, p. 662-663.
155. **Rüping MJTG, Vehreschild JJ, Beisel C, Fischer G, Mueller C, Wickenhauser C, and Cornely OA.** Fungiscope - A Global Rare Fungal Infection Registry. In: *Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie*. Wien, Österreich: Onkologie, 2008.
156. **Rutar T, and Cockerham KP.** Periorbital zygomycosis (mucormycosis) treated with posaconazole. *Am J Ophthalmol* 142: 187-188, 2006.
157. **Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, Loebenberg D, Black TA, and McNicholas PM.** In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 2009-2015, 2006.
158. **Sanguinetti M, Posteraro B, Pagano L, Pagliari G, Fianchi L, Mele L, La Sorda M, Franco A, and Fadda G.** Comparison of real-time PCR, conventional PCR, and galactomannan antigen detection by enzyme-linked immunosorbent assay using bronchoalveolar lavage fluid samples from hematology patients for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 41: 3922-3925, 2003.
159. **Schlemmer F, Lagrange-Xelot M, Lacroix C, de La Tour R, Socie G, and Molina JM.** Breakthrough Rhizopus infection on posaconazole prophylaxis

following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 42: 551-552, 2008.

160. **Sedlacek M, Cotter JG, Suriawinata AA, Kaneko TM, Zuckerman RA, Parsonnet J, and Block CA.** Mucormycosis peritonitis: more than 2 years of disease-free follow-up after posaconazole salvage therapy after failure of liposomal amphotericin B. *Am J Kidney Dis* 51: 302-306, 2008.

161. **Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, Walsh TJ, Maertens J, Patterson TF, Perfect JR, Dupont B, Wingard JR, Calandra T, Kauffman CA, Graybill JR, Baden LR, Pappas PG, Bennett JE, Kontoyiannis DP, Cordonnier C, Viviani MA, Bille J, Almyroutidis NG, Wheat LJ, Graninger W, Bow EJ, Holland SM, Kullberg BJ, Dismukes WE, and De Pauw BE.** Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 47: 674-683, 2008.

162. **Shoham S, Magill SS, Merz WG, Gonzalez C, Seibel N, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, and Walsh TJ.** Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases. *Med Mycol* 2009.

163. **Simmons JH, Zeitler PS, Fenton LZ, Abzug MJ, Fiallo-Scharer RV, and Klingensmith GJ.** Rhinocerebral mucormycosis complicated by internal carotid artery thrombosis in a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus: a case report and review of the literature. *Pediatr Diabetes* 6: 234-238, 2005.

164. **Skiada A, Vrana L, Polychronopoulou H, Prodromou P, Chantzis A, Tofas P, and Daikos GL.** Disseminated zygomycosis with involvement of the central nervous system. *Clin Microbiol Infect* 15 Suppl 5: 46-49, 2009.

165. **Slavin MA, Kannan K, Buchanan MR, Sasadeusz J, and Roberts AW.** Successful allogeneic stem cell transplant after invasive pulmonary zygomycosis. *Leuk Lymphoma* 43: 437-439, 2002.

166. **Sorensen J, Becker M, Porto L, Lambrecht E, Schuster T, Beske F, Rickerts V, Klingebiel T, and Lehrnbecher T.** Rhinocerebral zygomycosis in a young girl undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia. *Mycoses* 49 Suppl 1: 31-36, 2006.

167. **Spellberg B, Edwards J, Jr., and Ibrahim A.** Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clinical microbiology reviews* 18: 556-569, 2005.

168. **Spellberg B, Fu Y, Edwards JE, Jr., and Ibrahim AS.** Combination therapy with amphotericin B lipid complex and caspofungin acetate of disseminated zygomycosis in diabetic ketoacidotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 830-832, 2005.

169. **Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J, Jr., and Ibrahim AS.** Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 48: 1743-1751, 2009.

170. **Stark D, Milliken S, Marriott D, and Harkness J.** Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis sinus-orbital zygomycosis in an immunosuppressed patient: successful treatment with posaconazole after a complicated clinical course. *J Med Microbiol* 56: 699-701, 2007.

171. **Sun HY, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N, John GT, Pursell KJ, Munoz P, Patel R, Fortun J, Martin-Davila P, Philippe B, Philit F, Tabah A, Terzi N, Chatelet V, Kusne S, Clark N, Blumberg E, Julia MB, Humar**

- A, Houston S, Lass-Florl C, Johnson L, Dubberke ER, Barron MA, Lortholary O, and Singh N.** Pulmonary zygomycosis in solid organ transplant recipients in the current era. *Am J Transplant* 9: 2166-2171, 2009.
172. **Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, and Graybill JR.** In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1581-1582, 2002.
173. **Thompson GR, 3rd, Cadena J, and Patterson TF.** Overview of antifungal agents. *Clin Chest Med* 30: 203-215, v, 2009.
174. **Thompson GR, 3rd, Rinaldi MG, Pennick G, Dorsey SA, Patterson TF, and Lewis JS, 2nd.** Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 2223-2224, 2009.
175. **Thompson GR, 3rd, and Wiederhold NP.** Isavuconazole: A Comprehensive Review of Spectrum of Activity of a New Triazole. *Mycopathologia*.
176. **Tintelnot K, Lemmer K, Losert H, Schar G, and Polak A.** Follow-up of epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany and Switzerland with special focus on the characterization of clinical isolates. *Mycoses* 47: 455-464, 2004.
177. **Tobon AM, Arango M, Fernandez D, and Restrepo A.** Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis* 36: 1488-1491, 2003.
178. **Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, and Durrant S.** Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 356: 335-347, 2007.
179. **van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, and Kontoyiannis DP.** Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 42: e61-65, 2006.
180. **Vazquez L, Mateos JJ, Sanz-Rodriguez C, Perez E, Caballero D, and San Miguel JF.** Successful treatment of rhinocerebral zygomycosis with a combination of caspofungin and liposomal amphotericin B. *Haematologica* 90: ECR39, 2005.
181. **Vehreschild JJ, Beisel C, Auerbach U, Mueller C, Wickenhauser C, and Cornely OA.** Fungiscope – a survey on rare fungal infections (poster). In: *41 Wissenschaftliche Tagung der DMykG*. Berlin: Mycoses, 2007, p. 364.
182. **Verweij PE, Gonzalez GM, Wiedrhold NP, Lass-Florl C, Warn P, Heep M, Ghannoum MA, and Guinea J.** In vitro antifungal activity of isavuconazole against 345 mucorales isolates collected at study centers in eight countries. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 21: 272-281, 2009.
183. **Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, and Patterson TF.** Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 46: 327-360, 2008.
184. **Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, and Holcenberg JS.** Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with

persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 340: 764-771, 1999.

185. **Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, Silber JL, DiNubile MJ, Reboli A, Bow E, Lister J, and Anaissie EJ.** Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 26: 1383-1396, 1998.

186. **Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdiere M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, and Lee J.** Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346: 225-234, 2002.

187. **Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, and dePauw BE.** Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 351: 1391-1402, 2004.

188. **Wheat LJ, and Kauffman CA.** Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 17: 1-19, vii, 2003.

189. **Willinger B.** Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Curr Drug Targets* 7: 513-522, 2006.

190. **Wu G, Vilchez RA, Eidelman B, Fung J, Kormos R, and Kusne S.** Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 4: 183-188, 2002.

191. **Zonios DI, Falloon J, Huang CY, Chaitt D, and Bennett JE.** Cryptococcosis and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Medicine (Baltimore)* 86: 78-92, 2007.

6. Vorabpublikationen

6.1. Originalarbeiten

1. "Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry" (141)
Rüping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, **Beisel C**, Herbrecht R, Roth Y, Silling G, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Maertens J, Maschmeyer G, Simon A, Wattad M, Fischer G, Vehreschild JJ, Cornely OA.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2010 Feb;65(2):296-302.
2. "Posaconazole concentrations in the central nervous system" (139)
Rüping MJ, Albermann N, Ebinger F, Burckhardt I, **Beisel C**, Müller C, Vehreschild JJ, Kochanek M, Fätkenheuer G, Bangard C, Ullmann AJ, Herr W, Kolbe K, Hallek M, Cornely OA.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008 Dec;62(6):1468-70.

6.2. Vorträge

1. "Under the Fungiscope – Forty-one Cases of Invasive Zygomycosis from a Global Clinical Registry" (152)
Rüping MJGT, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, **Beisel C**, Herbrecht R, Silling G, Roth Y, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Maertens J, Maschmeyer G, Wattad M, Fischer G, Vehreschild JJ, Cornely OA
4th Trends in Medical Mycology (TIMM), Athen, Griechenland (18.-21.10.2009)
2. "Under the Fungiscope – Risk factors, Treatment and Outcome of 26 Oncological Patients with Invasive Zygomycosis"(137)
Rüping M, Vehreschild J, **Beisel C**, Heinz W, Rickerts V, Lass-Flörl C, Groll A, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Herbrecht R, Maertens J, Maschmeyer G, Roth Y, Simon A, Fischer G, Cornely OA.
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Mannheim (2.-6.10.2009)
3. "Under the fungiscope: 41 cases of invasive zygomycosis" (143)
Rüping MJ, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Heinz W, Rickerts V, Lass-Flörl C, Ullmann AJ, Groll A, Maertens J, Herbrecht R, Kindo A, Roth Y, Wattad M, Egerer G, Maschmeyer G, Simon A, Borchert K, Fischer G, Cornely O.
43. Kongress der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V. (DMyKG e.V.), Köln(3.-5.9.2009)
4. "Fungiscope – A global Database for rare fungal infections" (142)

Rüping M, Vehreschild J, **Beisel C**, Müller C, Kindo A, Lass-Flörl C, Heinz W, Bialek R, Cornely OA.
17th Congress of The International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM), Tokyo, Japan (25.-29.5.2009)

5. "Fungiscope – the Global Rare Fungal Infection Registry" (145)
Rüping MJ, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Auerbach U, Müller C, Wickenhauser C, Cornely OA.
18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Barcelona, Spanien (19.-22.4.2008)
6. "Fungiscope – a Global Registry for Rare Fungal Infections" (113)
Rüping M; Vehreschild J; **Beisel C**; Muller C; Fischer G; Wickenhauser C; Cornely O.
Als Abstract: International Journal of Infectious Diseases 2007 Vol.12 No.2 (Supplement)

6.3. Poster

1. "Fungiscope: A global database for rare fungal infections" (138)
Rüping M, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Fischer G, Müller C, Kindo A, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely OA
19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Helsinki, Finnland (16.-19.3. 2009)
2. „Fungiscope: Globale Datenbank für seltene Pilzinfektionen“ (144)
Rüping M, Vehreschild J, **Beisel C**, Fischer G, Müller C, Kindo AJ, Lass-Flörl C, Heinz JW, Cornely OA
Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Freiburg (12.-14.3.2009)
3. "Fungiscope – A Global Registry for Rare Fungal Infections" (155)
Rüping MJ, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Fischer G, Müller C, Wickenhauser C, Cornely OA
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Vienna, Österreich (10.-14.10.2008)
4. „Fungiscope – Weltweite Datenbank für seltene Pilzinfektionen“ (153)
Rüping MJGT, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Fischer G, Müller C, Wickenhauser C, Cornely OA
42. Kongress der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V., Jena (4.-6.9.2008)
5. "Fungiscope – The Global Registry for Rare Fungal Infections" (154)
Rüping MJ, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Karthaus M, Auerbach U, Cornely OA

- International MASCC/ISOO Symposium Supportive Care in Cancer, Houston, Texas, USA (26.-28.6.2008)
6. “Fungiscope – The Global Rare Fungal Infection Registry” (149)
Rüping MJ, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Müller C, Fischer G, Wickenhauser C, Cornely OA
15th Symposium on Infections in the Immunocompromised Host, Thessaloniki, Griechenland (22.-25.6.2008)
 7. “Fungiscope: the Global Database for rare Fungal Infections” (148)
Rüping MJ, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Karthaus M, Auerbach U, Müller C, Wickenhauser C, Cornely OA
13th International Society for Infectious Diseases, Kuala Lumpur, Malaysia (19.-22.6.2008)
 8. „Fungiscope – die globale Datenbank für seltene Pilzinfektionen“ (144)
Rüping M, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Auerbach U, Müller C, Wickenhauser C, Cornely OA
114. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden (29.3.-2.4.2008)
 9. “Fungiscope – the Global rare Fungal Infection Registry” (146)
Rüping M, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Auerbach U, Wickenhauser C, Cornely OA
9. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Innsbruck, Österreich (27.2.-1.3.2008)
 10. “Fungiscope: Global rare fungal infection data base” (151)
Rüping MJ, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Karthaus M, Auerbach U, Wickenhauser C, Müller C, Cornely OA
9th Focus on Fungal Infections, San Antonio, USA (6.-8.3.2008)
 11. “Fungiscope – The Global Rare Fungal Infection Registry” (147)
Rüping M, Vehreschild JJ, **Beisel C**, Auerbach U, Wickenhauser C, Cornely OA
12. Symposium “Akute Leukämien”, München (16.-20.2.2008)
 12. “Fungiscope – a survey on rare fungal infections” (181)
Vehreschild JJ, **Beisel C**, Auerbach U, Müller C, Wickenhauser C, Cornely OA
41. Wissenschaftliche Tagung der DMykG, Berlin (6.-8.9.2007)

7. Anhang

Material, Methoden und Ergebnisse

“Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry.“

Rüping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, **Beisel C**, Herbrecht R, Roth Y, Silling G, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Maertens J, Maschmeyer G, Simon A, Wattad M, Fischer G, Vehreschild JJ, Cornely OA.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, veröffentlicht: 11. Dezember 2009

Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry

M. J. G. T. Rüping¹, W. J. Heinz², A. J. Kindo³, V. Rickerts⁴, C. Lass-Flörl⁵, C. Beisel¹, R. Herbrecht⁶, Y. Roth⁷, G. Silling⁸, A. J. Ullmann⁹, K. Borchert¹⁰, G. Egerer¹¹, J. Maertens¹², G. Maschmeyer¹³, A. Simon¹⁴, M. Wattad¹⁵, G. Fischer¹⁶, J. J. Vehreschild¹ and O. A. Cornely^{1,17*}

¹1st Department of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ²Medizinische Klinik und Poliklinik II, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany; ³Department of Microbiology, Sri Ramachandra University, Porur, Chennai, India; ⁴Medizinische Klinik II—Infectious Diseases, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany; ⁵Department of Hygiene, Microbiology and Social Medicine, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; ⁶Haematology and Oncology Department, Hopital de Hautepierre, Strasbourg, France; ⁷Department of Otolaryngology—Head & Neck Surgery, The Edith Wolfson Medical Centre, Tel-Aviv University, Holon, Israel; ⁸Infectious Diseases Research Program Centre for Bone Marrow Transplantation and Department of Paediatric Haematology/Oncology, Children's University Hospital, Münster, Germany; ⁹3rd Medical Department, Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany; ¹⁰3rd Medical Department—Haematology, Oncology and Palliative Medicine at the University of Rostock, Rostock, Germany; ¹¹Department of Internal Medicine V, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ¹²Department of Haematology, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium; ¹³Department of Haematology and Oncology, Ernst-von-Bergmann Clinic, Potsdam, Germany; ¹⁴Paediatric Haematology and Oncology, Children's Hospital Medical Centre, University of Bonn, Bonn, Germany; ¹⁵Unit of Infectious Diseases, Rabin Medical Centre at Beilinson Hospital, Tel-Aviv University, Petah-Tiqwa, Israel; ¹⁶Institute for Hygiene and Environmental Medicine, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH), Aachen, Germany; ¹⁷Clinical Trials Centre Cologne, ZKS Köln, BMBF 01KN0706, University of Cologne, Cologne, Germany

*Corresponding author. Klinikum der Universität zu Köln—Klinik I für Innere Medizin, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Germany.
Tel: +49-(0)221-478-6494; Fax: +49-(0)221-478-3611; E-mail: oliver.cornely@ctuc.de

Received 23 September 2009; returned 23 October 2009; revised 2 November 2009; accepted 9 November 2009

Background: Invasive zygomycosis accounts for a significant proportion of all invasive fungal diseases (IFD), but clinical data on the clinical course and treatment response are limited.

Patients and methods: Fungiscope™—A Global Rare Fungal Infection Registry is an international university-based case registry that collects data of patients with rare IFD, using a web-based electronic case form at www.fungiscope.net.

Results: Forty-one patients with invasive zygomycosis from central Europe and Asia were registered. The most common underlying conditions were malignancies ($n=26$; 63.4%), diabetes mellitus ($n=7$; 17.1%) and solid organ transplantation ($n=4$; 9.8%). Diagnosis was made by culture in 28 patients (68.3%) and by histology in 26 patients (63.4%). The main sites of infection were the lungs ($n=24$; 58.5%), soft tissues ($n=8$; 19.5%), rhino-sinu-orbital region ($n=8$; 19.5%) and brain ($n=6$; 14.6%). Disseminated infection of more than one non-contiguous site was seen in six patients (14.6%). *Mucor* was the most frequently identified species ($n=10$, 24.4%). A favourable response was observed in 23 patients (56.1%). Overall survival was 51.2% ($n=21$). At diagnosis, four patients (9.8%) were on continuous antifungal prophylaxis with itraconazole ($n=1$; 2.4%) or posaconazole ($n=3$; 7.3%). Initial targeted treatment with activity against zygomycetes was administered to 34 patients (82.9%). Liposomal amphotericin B was associated with improved response ($P=0.012$) and survival rates ($P=0.004$).

Conclusions: Pathogen distribution and, consequently, drug susceptibility seem to vary across different geographic regions. Furthermore, protection from invasive zygomycosis for patients on posaconazole prophylaxis is not absolute. Our findings indicate that the use of liposomal amphotericin B as first-line treatment for patients diagnosed with zygomycoses merits further investigation, preferably in the form of a clinical trial.

Keywords: invasive fungal diseases, Fungiscope™, antifungal treatment, breakthrough infections

Introduction

Currently, zygomycetes account for an increasing proportion of all invasive fungal diseases (IFD), particularly among patients undergoing chemotherapy or allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for a haematological malignancy. Recent results from a prospective registry showed an incidence of 7.2% in this group.¹ Other immunocompromised patients at risk include those using corticosteroids or undergoing solid organ transplantation. Diabetic ketoacidosis, iron overload, use of deferoxamine and long-term antifungal prophylaxis with voriconazole, as well as disruption of the barrier function of the skin, e.g. after trauma or burns, have also been associated with invasive zygomycosis.^{2–5}

Even though no well-designed randomized clinical trials have been conducted to evaluate different treatment approaches, treatment with antifungal drugs in combination with surgical debridement is considered standard.⁶ Amphotericin B deoxycholate (D-AMB) remains the only antifungal approved for the treatment of zygomycosis. While amphotericin B lipid complex (ABLC) was associated with a favourable response in 52% of patients in a larger series, liposomal amphotericin B (L-AMB) is another popular option.^{7–9} Thus, optimal treatment remains to be defined, but options include ABLC or L-AMB at >5 mg/kg daily. Evaluation of posaconazole as salvage treatment for zygomycosis, administered as 4×200 or 2×400 mg/day orally, has yielded response rates of 60% and 79%, respectively.^{10,11} There is not sufficient clinical evidence to support the use of combination antifungal therapy.

In a large analysis by Roden *et al.*,¹² disseminated, gastrointestinal and pulmonary infection were associated with a particularly poor prognosis, as well as concomitant renal failure and infection with *Cunninghamella* spp. Survival without any therapy was only 3% as opposed to 70% in patients receiving both surgical debridement and antifungal therapy.

We have developed Fungiscope™—A Global Rare Fungal Infection Registry and will examine all cases of invasive zygomycosis from this registry to expand the data on demographics, pathogen distribution, diagnosis, treatment and outcomes of this infection. Most importantly, we aim to provide further data as to the best initial treatment of invasive zygomycoses.

Patients and methods

Study type

Fungiscope™ is an international university-based case registry that collects demographic, clinical and microbiological data of patients with rare IFD using a web-based electronic case report form (eCRF), which can be accessed via www.fungiscope.net.

The survey is hosted by ClinicalSurveys.net, an internet research platform for rare infectious diseases. Case registration is on a voluntary basis. For inclusion in the registry, cases have to have positive cultures or histopathological, antigen or molecular genetic evidence of IFD and the associated clinical symptoms and signs of invasive infection.

The data that are entered onto the registry include demographics, underlying conditions, neutrophil count, concomitant immunosuppressive medications, clinical signs and symptoms of IFD, site of infection, diagnostic tests performed, pathogen identification, antifungal treatment, surgical procedures performed, response to treatment, overall

survival, and attributable mortality. All incoming datasets are regularly checked for completeness and queries are made in written form. Follow-up information is repeatedly requested until patients display complete or partial response to treatment, or treatment failure. If follow-up could not be continued to this point, clinical response at last contact with the patient was used for analysis.

For this study, the registry was searched for invasive infections due to zygomycetes. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Cologne, Germany.

Definitions

The day of diagnosis was defined as the day on which the first diagnostic procedure identifying a zygomycete was performed. For patients with a diagnosis obtained during post-mortem examination, the day of death was considered to be the day of diagnosis. Isolates were identified at the local microbiology laboratory and collected at the study laboratory for further molecular genetic diagnostics.

Antifungal treatment was analysed using a one-dose-received approach. Empirical treatment was defined as antifungal treatment given prior to the diagnostic procedure that led to establishing a diagnosis of invasive zygomycosis, excluding antifungal prophylaxis. Initial targeted treatment was defined as the first treatment given after the day of diagnosis. A favourable response to therapy was defined as complete or partial clinical response at the end of treatment. Complete, partial, stable response, and failure were used as defined elsewhere.¹³

Statistical analysis

All statistical analyses were carried out using SPSS software (SPSS, version 16.0; SPSS, Chicago, IL, USA). Differences between the qualitative variables in two groups were analysed by a χ^2 test with continuity correction or Fisher's exact test, as appropriate. A two-sided *P* value of <0.05 was considered significant. Multivariate analysis was not performed, since the sample size did not appear large enough to yield reliable results.

Results

Demographics

Between January 2006 and April 2009, a total of 41 patients with an invasive zygomycosis were registered. Five patients (12.2%) were paediatric. Patient ages ranged from 2 to 88 years, with a median age of 49 years. There were 28 (68.3%) male subjects. Cases were reported from 15 centres in Germany (*n*=25; 61%), India (*n*=5; 12.2%), Austria (*n*=4; 9.8%), France (*n*=3; 7.3%), Israel (*n*=3; 7.3%) and the Netherlands (*n*=1; 2.4%). The number of cases contributed by individual centres was as follows: Würzburg=9; Chennai=5; Frankfurt=5; Innsbruck=4; Cologne=3; Strasbourg=3; Holon=2; Mainz=2; Münster=2; Bonn=1; Heidelberg=1; Leuven=1; Petah-Tiqwa=1; Potsdam=1; and Rostock=1.

Underlying conditions

Information on underlying conditions is given in Table 1. Ten patients (24.4%) presented with multiple risk factors. One patient (2.4%) presented without any underlying condition.

Except for one, all patients after chemotherapy for a haematological malignancy had been neutropenic at the time of diagnosis or within 28 days prior to diagnosis. Haematological

Table 1. Underlying conditions, associated mortality and treatment response in 41 patients with invasive zygomycosis

Underlying conditions ^a	n (%)	Mortality [n (%)]	Favourable response [n (%)]
Haematological or oncological malignancy	26 (63.4)	15 (57.7)	15 (57.7)
haematological malignancy	13 (50)	6 (46.2)	10 (76.9)
solid tumour	1 (3.8)	0 (0)	1 (100)
allogeneic HSCT ^b	12 (46.2)	9 (75)	4 (33.3)
Diabetes mellitus	7 (17.1)	4 (57.1)	3 (42.9)
Solid organ transplant	4 (9.8)	0 (0)	4 (100)
Major surgery	4 (9.8)	2 (50)	2 (50)
Intensive care unit	4 (9.8)	2 (50)	2 (50)
Chronic pulmonary disease	3 (7.3)	1 (33.3)	2 (66.7)
Corticosteroids ^c	2 (4.9)	1 (50)	1 (50)
Haemodialysis for chronic renal failure	2 (4.9)	1 (50)	1 (50)
Trauma	2 (4.9)	1 (50)	1 (50)

HSCT, haematopoietic stem cell transplantation.

^aSuperadditive data.

^bAll peripheral stem cell transplants.

^cExcluding allogeneic HSCT and solid organ transplant recipients.

malignancies included acute myelogenous leukaemia ($n=7$; 17.1%), acute lymphoblastic leukaemia ($n=3$; 7.3%), myelodysplastic syndrome ($n=1$; 2.4%), mantle cell lymphoma ($n=1$; 2.4%) and natural killer cell precursor leukaemia ($n=1$; 2.4%). The only solid tumour was a urinary bladder transitional cell carcinoma ($n=1$; 2.4%). Mortality and favourable response to treatment in patients with acute myelogenous leukaemia was 71.4% ($n=5$) and 57.1% ($n=4$), respectively. For all other haematological malignancies, pooled mortality and favourable outcome was 16.7% ($n=1$) and 100% ($n=6$), respectively. The patient receiving chemotherapy for a solid tumour survived with a favourable outcome.

Of 12 patients (29.3%) undergoing allogeneic HSCT, 9 (75%) received myeloablative and 3 (25%) received non-myeloablative conditioning regimens. One patient (8.3%) received corticosteroids alone, seven (58.3%) received other immunosuppressives and four (33.3%) received a combination of both. Other immunosuppressives included cyclosporin, methotrexate, mycophenolate mofetil, sirolimus and tacrolimus.

Of seven patients (17.1%) with diabetes mellitus, three (42.9%) were insulin dependent and four (57.1%) were non-insulin dependent.

The four (9.8%) solid organ transplants included heart ($n=1$; 25%), liver ($n=1$; 25%), lung ($n=1$; 25%) and kidneys ($n=1$; 25%). All patients receiving solid organ transplantation were on immunosuppressives at the time of diagnosis of IFD. In addition, two patients (50%) received corticosteroids, one in prophylactic and one in therapeutic dosage.

Diagnosis and site of zygomycosis

The sites of infection are shown in Table 2. Of the 24 patients (58.5%) with a pulmonary focus, a chest computed tomography (CT) scan was performed in 22 (91.7%). A halo sign was reported in seven patients (31.8%), an air crescent sign in two (9.1%) and

Table 2. Sites of infection from 41 patients with invasive zygomycosis

Site of infection	n	%
Lungs	24	58.5
Rhino-sinu-orbital region	8	19.5
Soft tissues ^a	8	19.5
Central nervous system	6	14.6
Intestine or peritoneum	5	12.2
Liver or spleen	4	9.8
Kidneys	3	7.3
Biliary tract	1	2.4
Disseminated infection ^b	6	14.6

^aIncluding lower extremities ($n=4$), upper extremities ($n=1$), face ($n=2$) and central venous catheter site ($n=1$).

^bMore than one non-contiguous site.

a nodule (with or without halo not further specified) in nine (40.9%). A pulmonary focus was present in 22 out of 26 patients with a malignancy (84.6%).

In total, diagnosis was made by culture in 28 patients (68.3%) and by histology in 26 patients (63.4%); both were present in 15 patients (36.6%). PCR for detection of fungi in addition to culture or histology was performed in nine cases (22%). Zygomycetes were detected in five of these cases (55.6%). All pathogens identified are given in Table 3.

In accordance with the 2008 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, 30 patients (73.2%) were diagnosed with proven and 7 patients (17.1%) with probable invasive zygomycosis.¹⁴ The remaining four patients (9.8%) did not meet EORTC criteria. Two (4.9%) of

Table 3. Causative pathogens identified in 41 patients with invasive zygomycosis

Pathogen	n (%)
<i>Mycocladius corymbifer</i>	10 (24.4)
<i>Apophysomyces elegans</i>	1 (2.4)
<i>Conidiobolus</i> spp.	1 (2.4)
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	1 (2.4)
<i>Mucor</i> spp.	5 (12.2)
<i>Rhizomucor</i> spp.	4 (9.8)
<i>Rhizomucor pusillus</i>	2 (50)
<i>Rhizopus</i> spp.	7 (17.1)
<i>Rhizopus homothallicus</i>	1 (14.3)
<i>Rhizopus microsporus</i>	2 (28.6)
<i>Rhizopus oryzae</i>	1 (14.3)
Mucorales (NOS)	12 (29.3)

NOS, not otherwise specified.

them presented with positive cultures from debrided deep soft tissue infection, but were lacking histological proof of invasive disease. As clinical criteria for deep soft tissue infection are not listed in the current EORTC/MSG criteria, the categories ‘probable’ and ‘possible’ IFD were not applicable. The other two patients (4.9%) presented with a host factor (allogeneic HSCT and neutropenia after induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia) and positive cultures from bronchoalveolar lavage fluid, but their chest CT scan revealed unspecific infiltrates as opposed to those typical of lower respiratory tract fungal disease. Since no alternative origin of infection was identified in spite of every reasonable attempt to exclude an alternative aetiology having been made, these cases were accepted as invasive zygomycoses.

Treatment and outcome

Overall, a favourable response was observed in 23 patients (56.1%). Overall survival was 51.2% ($n=21$). Mortality attributed to invasive zygomycosis was 36.6% ($n=15$). Causes of death for the remaining five patients were given as progress of underlying malignancy ($n=3$; 60%), CNS viral infection ($n=1$; 20%) and myocardial infarction ($n=1$, 20%).

Information on breakthrough IFD in patients on antifungal prophylaxis is provided in Table 4.

Detailed information on overall, empirical and initial targeted treatment is given in Table 5. Use of L-AMB as initial antifungal therapy significantly improved the favourable response rate and survival, while additional surgical treatment did not.

Table 4. Breakthrough IFD in 41 patients with invasive zygomycosis

Antifungal prophylaxis	n	%	Average duration (days)	Median duration (days)
Overall	10	24.4	46.6	31
voriconazole	4	9.8	48	23
posaconazole	3	7.3	33	35
fluconazole	2	4.9	73	73
itraconazole	1	2.4	31	31

Table 5. Treatment and outcome of 41 patients with invasive zygomycosis

Treatments	n	Favourable response		Survival	
		n (%)	P	n (%)	P
Overall	41	23 (56.1)	NA	21 (51.2)	NA
antifungal Tx only	18	10 (55.6)	NS	9 (50)	NS
surgical Tx only	2	1 (50)	NS	2 (100)	NS
antifungal+surgical Tx	19	13 (68.4)	NS	11 (57.9)	NS
no Tx	2	0 (0)	NS	0 (0)	NS
Empirical Tx	17	9 (52.9)	NS	6 (35.3)	NS
active Tx	7	5 (71.4)	NS	5 (71.4)	0.035
L-AMB	4	3 (75)	NS	3 (75)	NS
POS	2	1 (50)	NS	1 (50)	NS
POS+L-AMB	1	1 (100)	NS	1 (100)	NS
Initial targeted Tx	39	23 (59)	NA	20 (51.3)	NA
active Tx	34	23 (67.6)	0.014	20 (58.8)	NS
L-AMB	17	16 (94.1)	0.012	14 (82.4)	0.004
D-AMB	4	1 (25)	NS	1 (25)	NS
POS	6	4 (66.7)	NS	3 (50)	NS
POS+L-AMB	7	4 (57.1)	NS	2 (28.6)	NS
any AMB ^a	28	17 (60.7)	NS	19 (67.9)	NS

Tx, treatment; L-AMB, liposomal amphotericin B; D-AMB, amphotericin B deoxycholate; POS, posaconazole; NA, not applicable; NS, not significant.

^aIncluding patients with L-AMB, D-AMB and POS+L-AMB.

Dosages given to patients with a favourable response to L-AMB alone as initial treatment ranged between 2 and 10 mg/kg/day. The average dosage was 5 mg/kg/day and the median was 4.5 mg/kg/day. For one patient (2.4%), L-AMB dosage was not available.

On average, an antifungal agent with activity against zygomycetes was administered 3.4 days after acquisition of the sample that led to the diagnosis (minimum=same day; maximum=18 days). In seven patients (17.1%), time from sample acquisition to treatment was ≥ 7 days.

Seven patients (17.1%) did not receive any initial targeted treatment with activity against zygomycetes. Two patients (4.9%) had a deep soft tissue infection and were treated by surgical debridement alone. Of these two patients, one (2.4%) experienced a complete and one (2.4%) a stable response. Two patients were initially treated with caspofungin. Both were switched to D-AMB and L-AMB after 2 weeks and 1 week, respectively. Both died from IFD within the following week. One patient (2.4%) died the same day the diagnosis had been established. In two patients (4.9%), diagnosis was made post mortem.

Eleven patients (26.8%) were switched to posaconazole after having received D-AMB or L-AMB. Reasons for this switch were given as follows: failure plus drug toxicity in two cases (18.2%); drug toxicity alone in two patients (18.2%); failure alone in four cases (36.4%); and switch to oral drug for discharge purposes in three patients (27.3%). If only patients who were switched to posaconazole due to toxicity or treatment failure were analysed, a favourable response was observed in five patients

(62.5%). Survival was 75% ($n=6$). All patients who were switched to posaconazole for discharge from hospital survived with a favourable outcome.

Discussion

To our knowledge, this is the largest series of patients with invasive zygomycosis on the basis of a uniform electronic documentation and an open registration policy with respect to country, institution and patient group.¹ All other case series of significant size and with a uniform dataset were restricted to patients with haematological malignancies or limited to a specific treatment, centre or geographical region.^{5,7,8,10–12,15,16}

Malignancy, HSCT and diabetes mellitus predominated as underlying conditions. While this study cannot yield any information on incidence rates of invasive zygomycosis in different patient groups, frequency of registration may suggest epidemiological tendencies. In the largest subgroup of patients with malignancies, the lungs could be confirmed as the typical site of infection, as reported previously.⁸

Genus and species distribution differed from previous reports. *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. and *Cunninghamella bertholletiae* have been mentioned as the most frequently isolated zygomycetes by a number of authors who have focused on patients in North America and Italy.^{7,8,10,15,16} In our study, *Mycoclados corymbifer* was the most commonly identified species, followed by *Rhizopus* and *Mucor* spp. The fact that patients in our study were reported from central Europe and Asia might account for this pathogen shift.

Ten patients (24.4%) experienced a breakthrough infection during continuous antifungal prophylaxis (Table 4). Special attention should be paid to the four patients on posaconazole or itraconazole prophylaxis. While both antifungals exhibit some activity against zygomycetes, *in vitro* data suggest superior activity of posaconazole compared with itraconazole.^{17–19} In line with these findings, several authors have already reported on breakthrough infections during itraconazole prophylaxis, but to date only four cases of breakthrough zygomycosis during prophylaxis with posaconazole have been identified in the literature.^{7,10,11,20–22} In two large clinical trials, posaconazole effectively reduced the incidence of IFD and significantly improved overall survival in patients with acute myelogenous leukaemia and myelodysplastic syndrome, as well as attributable survival in patients on immunosuppressives due to severe graft-versus-host disease following allogeneic HSCT.^{23,24} Cornely *et al.*²³ and Ullmann *et al.*²⁴ both observed one case of invasive zygomycosis in their respective control groups. While these studies demonstrated the overall efficacy of posaconazole for antifungal prophylaxis in high-risk patients, the low number of invasive zygomycoses in the control groups does not allow for conclusions concerning its protective effect against these infections in particular. Unfortunately, in the cases described in the present study, measurements of antifungal plasma concentrations were not carried out, meaning that antifungal resistance as well as subtherapeutic antifungal concentrations are possible explanations for the occurrence of breakthrough infection.

As early treatment initiation in patients with IFD, including those with invasive zygomycosis, has a profound impact on mortality rates, empirical treatment is gaining popularity.^{16,25,26}

In our study, receiving empirical treatment with activity against zygomycetes, as opposed to empirical therapy with no activity against zygomycetes, was associated with significantly improved survival. Clearly, this statement is limited by the small number of patients. Nevertheless, considering the lack of satisfying alternative data, it should be discussed. Even though the positive effect of active empirical treatment comes somewhat expected, it may be difficult to carry over into clinical practice. In the febrile neutropenic patient, caspofungin is often preferred over L-AMB, because it was associated with fewer treatment discontinuations due to adverse events in a large clinical trial.²⁷ Due to the results from a major clinical trial by Herbrecht *et al.*,²⁸ patients with clinical symptoms compatible with an invasive aspergillosis combined with the presence of a halo or an air crescent sign on a pulmonary CT scan benefit significantly from antifungal treatment with voriconazole. Obviously, this general principle applies to patients at risk of invasive pulmonary zygomycosis as well, while they will not profit from the above-mentioned treatments. Thus, if empirical and pre-emptive strategies are applied according to current guidelines, patients with zygomycosis are not covered. This underlines the importance of performing rapid diagnostic measures that may lead to a distinction between *Aspergillus* spp. and zygomycetes, e.g. the use of CT-guided biopsy of typical pulmonary radiographic signs has been shown to be safe and of great diagnostic value.^{29,30}

In this patient population, initial therapy with L-AMB was associated with improved favourable response and survival rates when compared with other treatment modalities. Again, our number of patients is limited, but our findings are supported by those of Pagano *et al.*^{7,8} Using univariate analysis, they showed that treatment with L-AMB correlated significantly with recovery from infection. The favourable effect of L-AMB may be explained by findings from Ibrahim *et al.*:³¹ in diabetic ketoacidotic or neutropenic mice with disseminated zygomycosis, monotherapy with L-AMB improved time to death as opposed to placebo, while posaconazole monotherapy mediated only a non-significant trend to improve time to death. At the same time, posaconazole did not reduce tissue fungal burden compared with placebo, whereas L-AMB therapy mediated ~10-fold reductions in kidney and ~30-fold reductions in brain fungal burdens. L-AMB is available as an intravenous formulation, while posaconazole steady-state plasma concentrations are attained at 7–10 days following multiple-dose administration.³² Consequent delays in achieving effective exposure to the drug may account for reduced efficacy.

As opposed to previous findings, surgery alone or in combination with antifungal therapy was not associated with improved response or survival.^{8,12} Limited sample size and a possible selection bias towards operating on severely ill patients may have contributed to this finding.

In the absence of randomized clinical trials, registries are an alternative approach to guide clinical decision-making, although they come with certain caveats.³³ Primarily, these are reporting bias, sample size, multiple testing for a larger number of secondary endpoints and other possible confounders.

Nevertheless, in the absence of comprehensive information on clinically relevant aspects of invasive zygomycosis, our study can provide meaningful information. The pathogen distribution and, consequently, drug susceptibility seem to vary

across different geographic regions. Furthermore, protection from invasive zygomycosis for patients on posaconazole prophylaxis is not absolute. At the suspicion of IFD, immunosuppressed patients should receive a rapid and thorough work-up. Finally, our findings indicate that the use of L-AMB as first-line treatment for patients with the diagnosis of zygomycoses merits further investigation, preferably in the form of a clinical trial.

Acknowledgements

We would like to thank Susanna Proske, Karen Pankraz, Blasius Liss, Axel Hamprecht, Andreas 'Mop' Streichardt and the entire team of the Clinical Trials Unit Infectious Diseases II, Cologne, Germany for their ongoing efforts and contributions to Fungiscope™.

Funding

The study was supported by unrestricted grants from Astellas Pharma, Essex/Schering-Plough, Gilead Sciences and Pfizer.

Transparency declarations

M. J. G. T. R. has served on the speakers' bureau of Schering-Plough/Essex, MSD and Gilead Sciences. W. J. H. has received research grants from Schering-Plough/Essex, has been a consultant to MSD and Schering-Plough/Essex and has served on the speakers' bureau of MSD, Gilead, Schering-Plough/Essex and Pfizer. V. R. has received research grants from Gilead and Pfizer. C. L.-F. has received research grants from Gilead and Pfizer, has been a consultant to MSD and Pfizer and has served on the speakers' bureau of MSD, Gilead and Pfizer. R. H. has received research grants from Pfizer, been a consultant to Gilead, MSD, Schering-Plough/Essex and Pfizer and has served on the speakers' bureau of Gilead, MSD, Schering-Plough/Essex and Pfizer. G. S. has received research grants from MSD, Pfizer, Astellas, Janssen-Cilag and Schering-Plough/Essex and has been a consultant to MSD. A. J. U. has been a consultant to Basilea, Aicuris, Pfizer, Gilead, MSD, Schering-Plough/Essex and Astellas and has served on the speakers' bureau of Pfizer, Gilead, MSD, Schering-Plough/Essex and Astellas. J. M. has received research grants from Merck/MSD and Pfizer, has been a consultant to Merck/MSD, Astellas, Bio-Rad, Nektar, Schering-Plough/Essex, Zeneus/Cephalon and Viropharma. G. M. has received research grants from Pfizer, has been a consultant to Merck/MSD, Pfizer and Gilead and has served on the speakers' bureau of Merck/MSD, Pfizer and Gilead. J. J. V. has served on the speakers' bureau of Schering-Plough/Essex and MSD/Merck. O. A. C. is supported by the German Federal Ministry of Research and Education (BMBF grant 01KN0706) has received research grants from Astellas, Basilea, Bayer, Genzyme, Gilead, Pfizer, Merck, Optimer, Schering-Plough and Vicuron, has been a consultant to Astellas, Basilea, F2G, Gilead, Pfizer, Merck, Mölnlycke, Nektar, Schering-Plough and Zeneus and has served on the speakers' bureau of Astellas, Gilead, Merck, Schering-Plough, SpePharm and United Medical. All other authors: none to declare.

References

- 1 Neofytos D, Horn D, Anaissie E et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; **48**: 265–73.
- 2 Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1906–12.
- 3 Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; **25**: 215–29.
- 4 Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; **16**: 895–914, vi.
- 5 Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; **191**: 1350–60.
- 6 Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009; **48**: 1743–51.
- 7 Pagano L, Offidani M, Fianchi L et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004; **89**: 207–14.
- 8 Pagano L, Valentini CG, Posteraro B et al. Zygomycosis in Italy: a survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). *J Chemother* 2009; **21**: 322–9.
- 9 Larkin JA, Montero JA. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infect Med* 2003; **20**: 201–6.
- 10 van Burik JA, Hare RS, Solomon HF et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; **42**: e61–5.
- 11 Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**: 126–33.
- 12 Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 634–53.
- 13 Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 674–83.
- 14 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.
- 15 Marr KA, Carter RA, Crippa F et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 909–17.
- 16 Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 503–9.
- 17 Almyroutidis NG, Sutton DA, Fothergill AW et al. In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51**: 2587–90.
- 18 Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI et al. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46**: 1581–2.
- 19 Arikian S, Sancak B, Alp S et al. Comparative in vitro activities of posaconazole, voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* and *Rhizopus*, and synergy testing for *Rhizopus*. *Med Mycol* 2008; **46**: 567–73.
- 20 Lekakis LJ, Lawson A, Prante J et al. Fatal *Rhizopus* pneumonia in allogeneic stem cell transplant patients despite posaconazole

prophylaxis: two cases and review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**: 991–5.

- 21** Schlemmer F, Lagrange-Xelot M, Lacroix C et al. Breakthrough *Rhizopus* infection on posaconazole prophylaxis following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; **42**: 551–2.
- 22** Kishel JJ, Sivik J. Breakthrough invasive fungal infection in an immunocompromised host while on posaconazole prophylaxis: an omission in patient counseling and follow-up. *J Oncol Pharm Pract* 2008; **14**: 189–93.
- 23** Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; **356**: 348–59.
- 24** Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 335–47.
- 25** Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 373–9.
- 26** Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 3640–5.
- 27** Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1391–402.
- 28** 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.
- 29** Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D et al. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: e101–4.
- 30** Carrafiello G, Lagana D, Nosari AM et al. Utility of computed tomography (CT) and of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in early diagnosis of fungal pulmonary infections. Study of infections from filamentous fungi in haematologically immunodeficient patients. *Radiol Med* 2006; **111**: 33–41.
- 31** Ibrahim AS, Gebremariam T, Schwartz JA et al. Posaconazole mono- or combination therapy for treatment of murine zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 772–5.
- 32** FDA. Drugs@FDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022003s007lbl.pdf (1 November 2009, date last accessed).
- 33** Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 851–4.

8. Lebenslauf Claudia Beisel

Persönliche Daten

Geboren am: 20.11.1982 in Heidelberg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung

1989 – 1993 Schiller-Grundschule Wiesloch
1993 – 2002 Gymnasium Wiesloch
06/2002 Abitur
2002 – 2003 Europäischer Freiwilligendienst, Spanien

Hochschulausbildung

2003 – 2010 Universität zu Köln
Studium der Humanmedizin
10/2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2006 Universidad de Guadalajara, Mexiko
06/2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

Chirurgie:

02/2009 – 03/2009 St. Thomas' Hospital, King's College London, UK
04/2009 – 05/2009 Kilimanjaro Christian Medical Center, Tansania

Pädiatrie:

06/2009 – 09/2009 Inselspital – Universitätsklinikum Bern, Schweiz

Innere Medizin:

10/2009 – 01/2010 Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln

Facharztausbildung

07/2010 – heute Klinik I für Innere Medizin Universitätsklinikum
Hamburg Eppendorf: Gastroenterologie,
Infektiologie & Bernhard-Nocht-Klinik für
Tropenmedizin