

## **S1 Leitlinie: Diagnostik und Therapie der invasiven pulmonalen Aspergillose bei kritisch kranken/intensivpflichtigen Patienten**

Dominic Wichmann<sup>1</sup>; Martin Hoenigl<sup>2,3</sup>; Philipp Koehler<sup>4,5</sup>; Christina Koenig<sup>1</sup>; Frederike Lund<sup>6</sup>; Sebastian Mang<sup>1</sup>; Richard Strauß<sup>7</sup>; Markus Weigand<sup>6</sup>; Christian Hohmann<sup>8</sup>; Oliver Kurzai<sup>9, 10</sup>; Claus Heuvel<sup>11,12,13</sup>; Matthias Kochanek<sup>4</sup>

- 1) University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Intensive Care Medicine, Hamburg, Germany
- 2) Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria
- 3) Translational Mycology, ECMM Excellence Center, Medical University of Graz, Graz, Austria
- 4) University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Cologne, Germany
- 5) Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf (CIO ABCD) and Division for Clinical Immunology, Cologne, Germany
- 6) University Hospital Heidelberg, Department of Anaesthesiology, Im Neuenheimer Feld 420, Heidelberg, Germany
- 7) Universitätsklinikum Erlangen, Department of Medicine 1, Erlangen Germany
- 8) Department I of Internal Medicine, Department of Intensive Care Medicine, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen, Germany
- 9) Julius-Maximilians-University, Institute for Hygiene and Microbiology, Josef-Schneider-Str.2, Würzburg, Germany
- 10) Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen NRZMyk, Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie, Hans-Knöll-Institut, Jena, Germany
- 11) Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany
- 12) Diagnostic and Interventional Radiology with Nuclear Medicine, Thoraxklinik at University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany
- 13) Translational Lung Research Center (TLRC) Heidelberg, Member of the German Center for Lung Research (DZL), Heidelberg, Germany

### **I. Zusammensetzung der Leitliniengruppe**

Federführend:

Deutsche Gesellschaft für internistische Intensiv- und Notfallmedizin (DGIIN)

Beteiligte Fachgesellschaften:

Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker (ADKA)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMykG)

Deutsche Röntgen Gesellschaft (DRG)

## II. Methodik und Vorgehen

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung). Bei dem vorgelegten Leitlinienprojekt handelt es sich um eine S1-Leitlinie mit systematischer Recherche, Auswahl und Bewertung der Datenlage zu den als relevant identifizierten Fragestellungen (siehe 2.2.). Aufgrund weitestgehend fehlender randomisiert kontrollierter Studien oder ähnlich vergleichbaren Studien konnten in der Regel kein Empfehlungsgrad bzw. keine Evidenzqualitäten erstellt werden. Deswegen wurde in dieser Leitlinie auf eine Kategorisierung verzichtet.

### Formulierung von Schlüsselfragen

Schlüsselfragen wurden vor Erstellung der Leitlinie für die Bereiche Epidemiologie und Risikofaktoren, Diagnostik und Therapie formuliert. Die Recherche zu existierenden Leitlinien, Konsensus-Empfehlungen oder Positionspapiere ergab zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung die Existenz von einigen Veröffentlichungen, diese wurden in der Evaluation und Diskussion der Evidenz aufgrund der eigenen systematischen Literaturrecherche berücksichtigt. Eine direkte Übernahme einzelner Empfehlungen in die vorgelegte Leitlinie ergab sich teilweise aus diesem Prozess und wurde in die Literaturangabe aufgenommen.

### Systematische Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurden folgende Quellen herangezogen: MEDLINE, Livivo und ScienceDirect (bis 31.08.2024). Suchstrings beinhalteten:

("ICU OR intensive care OR critical care") AND "aspergill\* AND ("galactomannan OR aspergillus antigen OR LFA OR lateral flow OR glucan OR BDG"), ("Aspergill\*") AND (invasive OR infection OR case OR patient OR report) AND (guideline OR treatment OR therapy OR diagnosis OR therapeutic drug monitoring"), (Aspergill\*) AND (invasive OR infection) AND (ICU OR critical care OR critical illness OR intensive care) AND (risk OR factor OR epidemiology OR incidence OR mortality),

Zusätzlich wurde auch eine ausführliche Internetrecherche im gleichen Zeitraum durchgeführt. Angaben zur Auffindbarkeit und Datum des Abrufs entsprechend im Text.

## III. Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

### Formulierung der Empfehlungen

Für die Bearbeitung der Schlüsselfragen wurden innerhalb der Leitliniengruppe im Februar 2024 Arbeitsgruppen von zwei bis fünf Personen gebildet. Der Austausch dieser Arbeitsgruppen untereinander und mit der gesamten Leitliniengruppe erfolgte in mehreren Videokonferenzen (13.02.24, 14.05.24, 25.06.24 und 09.09.24). Es erfolgte zuerst eine Diskussion und Festlegung der als relevant identifizierten Fragestellungen bzw. Schlüsselfragen (analog dem PICO-Schema). Anschließend wurde eine Literatursuche durchgeführt, diese gesichtet und zusammengefasst und Empfehlungen aus der Untergruppe ausgesprochen, die dann anschließend in der gesamten Leitliniengruppe verabschiedet wurden.

Nach Abschluss der Arbeit der Leitliniengruppe und Erstellung der Leitlinie in Textform erfolgten ab April 2024 mehrere weitere interne Reviews und konsensuelle Revisionen. Das finale Manuskript wurde anschließend im Oktober 2024 den Vorständen der Fachgesellschaften vorgelegt und im Dezember 2024 in unveränderter Form zur Publikation freigegeben.

#### IV. Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften und Organisationen

Die Leitlinie wurde im Dezember 2024 in der vorliegenden Form von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

#### V. Redaktionelle Unabhängigkeit

##### Finanzierung der Leitlinie

Die Finanzierung der Erstellung der Leitlinie erfolgte ausschließlich mit direkten Mitteln der verantwortlichen Fachgesellschaft DGIIN und beschränkte sich lediglich auf Kosten für Software zu Erstellung der Leitlinie und für die Videokonferenzen.

##### Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Interessenerklärungen der AutorInnen sind in der mitgeltenden tabellarischen Zusammenstellung zusammengefasst. Alle AutorInnen haben im Rahmen der elektronischen Eingabe die Richtigkeit ihrer Angaben bestätigt. Die Interessenerklärungen wurden von den beiden LeitlinienkoordinatorInnen der DGIIN gemäß den Kategorien der AWMF (siehe Tabelle) hinsichtlich ihres thematischen Bezuges als von geringer, moderater und hoher Relevanz bewertet. Trotz moderater Interessenkonflikte wurde der Koordinator von der Leitliniengruppe in seiner Funktion bestätigt.

Ausprägung der Interessenkonflikte	Umstände für die Kategorie	Konsequenz
Gering	Einzelne Vorträge, finanziert von der Industrie	Limitierung von Leitlinienfunktion (Koordination/AG Leitung)
Moderat	Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/als Gutachter Managementverantwortung industriefinanzierter Studien Aktienbesitz einer Firma	Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Hoch	Eigentumsinteresse Arbeitsverhältnis bei der Industrie hohe Aktienbesitz einer Firma	Keine Teilnahme an Beratungen und keine Abstimmung

#### VI. Verbreitung der Leitlinie

Die Leitlinie wird auf der Homepage der AWMF eingestellt.

Eine Publikation der Empfehlungen (nicht des Gesamttextes) in deutscher und englischer Sprache in Fachjournalen sowie die Vorstellung der Leitlinie auf Fachkongressen ist vorgesehen.

#### VII. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Datum der ersten Fertigstellung: 16.12.24

Datum der ersten inhaltlichen Prüfung und Überarbeitung: November 2029

#### VIII. Redaktionelle Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf eine gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlechter.

## **Inhaltsverzeichnis**

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen .....	4
Abkürzungen .....	5
Einleitung .....	6
Epidemiologie und Risikofaktoren.....	8
Diagnostik .....	10
Indikation zur Diagnostik.....	11
Bronchoskopie .....	11
Radiologische Bildgebung .....	12
Serologie.....	13
Kultur.....	14
Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (NAT).....	14
Therapie.....	14
Systemische Therapie .....	15
Inhalative Therapie .....	16
Chirurgische Therapie.....	16
Arzneimittelinteraktionen.....	17
Azole .....	17
Liposomales Amphotericin B .....	19
Caspofungin.....	19
Therapeutisches Drug Monitoring.....	20
Voriconazol .....	20
Posaconazol .....	21
Isavuconazol.....	22
Liposomales Amphotericin B .....	22
Flowcharts Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle.....	24
Nachgewiesene Invasive pulmonale Aspergillose .....	24
Mögliche Invasive pulmonale Aspergillose und/oder tracheobronchiale Aspergillose.....	25
Literatur.....	30

## **Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen**

Tabelle 1: (Forschungs-) Definitionen für wahrscheinliche invasive pulmonale und tracheobronchiale Aspergillose bei nicht-neutropenischen, erwachsenen Patienten auf der Intensivstation.....	7
Tabelle 2: Risikofaktoren für eine invasive Aspergillose.....	9
Tabelle 3: Auszug wichtiger Arzneistoff-Interaktionen .....	18
Tabelle 4: CYP-Metabolismus für relevante Azole .....	19
Tabelle 5: Mikrobiologische Diagnostik bei der Invasiven Aspergillose.....	26
Tabelle 6: Therapie der invasiven pulmonalen Aspergillose und tracheobronchialen Aspergillose .....	28
Abbildungen: Exemplarische Bronchoskopiebefunde bei tracheobronchialer Aspergillose und exemplarische CT-Befunde bei invasiver pulmonaler Aspergillose .....	23

## Abkürzungen

ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AUC	Area under the curve
BAL	Broncho-alveoläre Lavage
BALF	Bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit
BDG	Beta-D-Glucan
CAPA	COVID-associated pulmonary aspergillosis
CARS	compensatory anti-inflammatory response syndrome
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
COVID	Corona virus disease
CT	Computertomographie
ECMM	European Confederation of Medical Mycology
EFISG	ESCMID Fungal Infection Study Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESGCIP	ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GM	Galactomannan
HIV	Human immunodeficiency virus
IA	Invasive Aspergillose
IAPA	Influenza-assoziierte pulmonale Aspergillose
ICU	Intensive care unit
IPA	Invasive pulmonale Aspergillose
ISA	Isavuconazol
ISAC	International Society of Antimicrobial Chemotherapy
ISHAM	International Society for Human & Animal Mycology
IAPA	Influenza-associated pulmonary aspergillosis
KM	Kontrastmittel
LAmB	liposomales Amphotericin B
LFA	lateral flow assay
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption Ionization time-of-flight-mass-spectrometry
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MSGERC	Mycosis Study Group Education & Research Consortium
MRT	Magnet-Resonanztomographie
NBLF	non bronchoalveolar lavage fluid (= Bronchialaspirat)
NNH	Nasennebenhöhle
PCR	Polymerase chain reaction
POSA	Posaconazol
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
RCT	Randomized controlled trial
SOFA-Score	Sequential organ failure assessment score
TA	Trachealaspirat
TBA	tracheobronchiale Aspergillose
VAPA	Virus-assoziierte pulmonale Aspergillose
VCZ	Voriconazol
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Einleitung

Die Gattung *Aspergillus* umfasst weit über 300 Arten von Schimmelpilzen, die ubiquitär im Boden, in der Luft, im Wasser, auf Lebensmitteln und besonders auf sich zersetzendem organischen Material vorkommen [1]. Sie können allergische, chronische und akut invasive Erkrankungen verursachen [2]. Die Aufnahme erfolgt in der Regel durch Einatmen von Sporen. Invasive Aspergillosen (IA) betreffen deshalb primär die Lunge und Atemwege inklusive der Nasennebenhöhlen.

Jeder Mensch atmet täglich zahlreiche *Aspergillus*-Sporen ein. Das Risiko für die Entwicklung invasiver Infektionen wird insbesondere durch den Immunstatus der Patienten definiert. Während Clearance Störungen (z.B. bei Mukoviszidose) zu einer chronischen Besiedlung der Lunge führen, treten invasive Infektionen insbesondere bei Patienten mit Defekten der neutrophilen Granulozyten und/oder der T-zellulären Immunantwort auf. Abhängig von der Lokalisation kann man eine invasive tracheobronchiale Aspergillose (TBA) von einer invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) abgrenzen, die aber auch gleichzeitig vorhanden sein können [3]. Im Rahmen hämatogener Dissemination oder lokaler Invasion kann es zur Beteiligung anderer Organe kommen (am häufigsten: ZNS, aber auch Leber, Milz, Herz, Nieren, Haut, Auge, Knochen) [4, 5].

Eine invasive Aspergillose ist bei Intensivpatienten schwierig zu diagnostizieren und wird deshalb wie Autopsiestudien nahelegen häufig übersehen [6, 7]. Klinisches Bild und Bildgebung sind meist unspezifisch. Die Kriterien einer gesicherten invasiven Aspergillose („proven“) – d.h. der histologische Nachweis invasiven Pilzwachstums oder der Nachweis von Aspergillen in normalerweise sterilen Proben – kann bei Intensivpatienten in der Regel nur sehr schwer geführt werden. Ein kürzlich veröffentlichter Bericht mehrerer infektiologischer und intensivmedizinischer Fachgesellschaften formulierte breit konsentiierte Kriterien für gesicherte („proven“) und wahrscheinliche („probable“) IPA und TBA bei nicht-neutropenen Intensivpatienten (FUNDICU) [3] (Tabelle 1). Auch wenn die genannten Definitionen primär zu Forschungszwecken formuliert sind, dienen sie doch auch für klinische Entscheidungen als Orientierung. Im konkreten klinisch vermuteten Fall einer vermuteten IPA kann eine antimykotische Therapie allerdings auch dann gerechtfertigt sein, wenn noch nicht alle Kriterien einer wahrscheinlichen („probable“) IPA vorliegen. Ein solcher Fall – d.h. klinischer Verdacht aber weder die Kriterien „gesichert“ noch „wahrscheinlich“ erfüllt – wird als mutmaßliche („putative“) IPA bezeichnet [8].

Außer im seltenen Falle einer histologisch gesicherten mykotischen Gewebeinvasion basiert die klinische Diagnose einer akuten invasiven pulmonalen Aspergillose bei nicht-neutropenen Intensivpatienten auf der Würdigung des klinischen Bildes, vorhandener Risikofaktoren, bildgebender Diagnostik und mikrobiologischer Befunde. Die Diagnose ist deshalb häufig – vor allem in frühen Stadien der Erkrankung – unsicher. Hier liegt die wesentliche Herausforderung bei der Behandlung der IPA: Aufgrund der hohen Sterblichkeit ist eine frühe und sichere Diagnosestellung nötig, um Therapieverzögerungen oder gar ein Übersehen der Infektion zu vermeiden.

**Tabelle 1: (Forschungs-) Definitionen für wahrscheinliche invasive pulmonale und tracheobronchiale Aspergillose bei nicht-neutropenischen, erwachsenen Patienten auf der Intensivstation [3]**

<b>Definitionen von wahrscheinlicher IPA und wahrscheinlicher TBA</b>
<b>Die Evaluation zur Definition einer wahrscheinlichen IPA und einer wahrscheinlichen TBA in Studien sollte nur bei Patienten mit mindestens einem der folgenden Aspergillose-kompatiblen Befunde und Symptome durchgeführt werden (Voraussetzung für die Evaluation)</b>
<i>Kompatible Befunde und Symptome:</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber (<math>\geq 38,3</math> °C), das nach einer mindestens 3-tägigen angemessenen Antibiotikatherapie (und ggf. Fokussanierung einer bakteriellen Infektion) anhält</li> <li>• Fieberrezidiv nach einer mindestens 48-stündigen fieberfreien Phase unter Antibiotikatherapie und ohne erkennbare andere Ursache</li> <li>• Pleuritische Brustschmerzen</li> <li>• Pleuritisches Reiben</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Hämoptysen</li> <li>• Verschlechterung der respiratorischen Insuffizienz trotz angemessener Antibiotikatherapie und Beatmungsunterstützung</li> </ul>
Patienten mit mindestens einem kompatiblen Befund oder Symptom sollten auf das Vorhandensein von mindestens einem der folgenden ICU-Wirfsfaktoren für eine wahrscheinliche IPA und TBA untersucht werden.
<i>ICU-Wirfsfaktoren*:</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza</li> <li>• COVID-19</li> <li>• mittelschwere/schwere COPD</li> <li>• Dekompensierte Leberzirrhose</li> <li>• Unkontrollierte HIV-Infektion mit CD4-Zellzahl <math>&lt; 200/\text{mm}^3</math></li> <li>• Solider Tumor</li> </ul>
Bei Patienten mit mindestens einem kompatiblen Befund oder Symptom und mindestens einem ICU-Wirfsfaktor sind wahrscheinliche IPA oder wahrscheinliche TBA definiert durch das Vorhandensein von mindestens einem klinischen Kriterium und mindestens einem mykologischen Kriterium
<i>Klinische Kriterien</i>
<p>wahrscheinliche TBA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchoskopischer Nachweis von tracheobronchialen Ulzerationen und/oder Knötchen und/oder Pseudomembranen und/oder Plaques und/oder Schorf</li> </ul>
<p>wahrscheinliche IPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Thorax-CT Nachweis eines oder mehrerer Lungeninfiltrate, oder von Kavernen, die nicht auf andere Ursachen zurückzuführen sind.</li> </ul>
<i>Mykologische Kriterien</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positive Aspergillus- Kultur in BALF</li> <li>• Galactomannan in BALF <math>\geq 1,0</math> ODI</li> <li>• Galactomannan im Serum <math>&gt; 0,5</math> ODI</li> </ul>

*BALF* bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit, *COPD* chronisch obstruktive Lungenerkrankung, *COVID-19* Coronavirus-Erkrankung 2019, *CT* Computertomographie, *HIV* human immunodeficiency virus, *ICU* intensive care unit, *IPA* invasive pulmonale Aspergillose, *ODI* optischer Dichte-Index, *TBA* tracheobronchiale Aspergillose \*unabhängig davon gelten klassische Risikofaktoren [9].

Die FUNDICU-Definitionen wurden in erster Linie für die klinische Forschung entwickelt, um die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von Forschungsstudien zu verbessern (z. B. Vorrang der Spezifität vor der Sensitivität), dies schließt in der Praxis nicht aus in Ausnahmefällen aufgrund klinischer Erwägungen eine antimykotische Behandlung einzuleiten.

## Epidemiologie und Risikofaktoren

*Aspergillus* spp. gehören zu den häufigsten Erregern invasiver Schimmelpilzinfektionen. Der Großteil der Infektionen (90%) wird durch Arten aus dem *A. fumigatus* Artkomplex (am häufigsten: *A. fumigatus sensu stricto*, selten: *A. lentulus*, *A. fischeri*) verursacht. Deutlich seltener werden Arten aus den Artkomplexen *A. flavus*, *A. niger* (*A. tubingensis*, *A. welwitschiae*), *A. terreus* als Ursache invasiver pulmonaler Aspergillosen oder *A. nidulans* (*A. latus*, *A. spinulosporus*) nachgewiesen, die oft atypische Resistenzmuster aufweisen [10-12].

Die Inzidenz invasiver pulmonaler Aspergillosen variiert je nach Patientenpopulation, geographischer Lage und zugrunde liegenden Diagnosekriterien [11, 13, 14]. Die adäquate Diagnosestellung einer IPA ist auch deshalb eine Herausforderung, da der kulturelle Nachweis von *Aspergillus* spp. aus nicht-sterilen Materialien sowohl Kolonisation als auch Infektion bedeuten kann. Bei etwa 0,7% - 7% aller kritisch-kranken Patienten gelingt der kulturelle Nachweis von *Aspergillus* spp. aus den unteren Atemwegen [13]. Bei bis zu 50% dieser Patienten liegt eine invasive Aspergillusinfektion vor [15-17]. Unter Einbeziehung klinischer Diagnosealgorithmen und Biomarker wurden in Studien Spezifitäten von 61-100 % und Sensitivitäten von 42-100 % für die Diagnose der IPA bei kritisch kranken Intensivpatienten erreicht [18].

Für das Kollektiv kritisch-kranker Patienten auf Intensivstationen wird die Inzidenz invasiver pulmonaler Aspergillosen sehr wahrscheinlich unterschätzt, wie Ergebnisse aus retrospektiven Autopsiestudien nahelegen: In einer Studie an 893 obduzierten verstorbenen Intensivpatienten wiesen 2,8% eine invasive Aspergillose auf, von denen lediglich 40% ante mortem, basierend auf Angaben zur Durchführung einer antimykotischen Therapie, identifiziert worden waren [6]. Erhebliche Unterschiede bestehen auch in den Angaben zur Sterblichkeit der Patienten, denn die IA tritt in der Regel bei Patienten mit ausgeprägter Krankheitsschwere und bereits deutlich erhöhtem Sterblichkeitsrisiko auf [11, 14]. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 1850 eingeschlossenen Patienten auf einer internistischen Intensivstation in Leuven, Belgien wiesen 6,9% der Patienten mikrobiologische oder histopathologische Nachweise einer Infektion mit *Aspergillus* spp. auf. Der Anteil gesicherter bzw. wahrscheinlicher IA lag bei Patienten ohne hämatologische Krebserkrankung bei 3,7%. Die Sterblichkeit war mit 90% sehr hoch [12]. Taccone und Kollegen identifizierten 2015 im Rahmen einer multizentrischen Kohortenstudie (30 Intensivstationen, 8 Länder) 563 Patienten mit kulturellem Nachweis von *Aspergillus* spp. (94% der Nachweise stammten aus den oberen Atemwegen bzw. der Lunge) [14]. 70% dieser Patienten waren auf Grund



internistischer Krankheitsbilder wie Atemwegserkrankungen und COPD, kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus auf der Intensivstation aufgenommen worden. 45% der Patienten wurden mit Kortikosteroiden behandelt. Bei 39% der Patienten lag zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eine Sepsis vor. Unter Zuhilfenahme der AsplCU-Kriterien erfolgte die Diagnose einer mutmaßlichen bzw. gesicherten IA in 36% bzw. 17% der Fälle aller Kultur-positiven Patienten [8]. Die Sterblichkeit der Patienten zwölf Wochen nach kulturellem Nachweis von *Aspergillus* spp. lag bei 67% (mutmaßliche IA) bzw. 79% (gesicherte IA) [14]. Zu den in der Literatur als „klassisch“ oder „traditionell“ bezeichneten Risikofaktoren für eine invasive Aspergillose gehören Patienten mit (prolongierter) Neutropenie ( $<500/\text{mm}^3$ ), nach allogener Stammzelltransplantation oder mit hämatologischer oder solider Krebserkrankung, nach Organtransplantation sowie Patienten mit angeborener oder erworbener Immundefizienz (AIDS, HIV-Infektion mit Neutropenie) [9, 14, 19]. Daneben wurden in den letzten Jahren anhand retrospektiver Arbeiten zahlreiche Risikofaktoren für das Kollektiv mechanisch beatmeter, kritisch-kranker Patienten identifiziert [3, 20]. Hierzu gehören u.a. die prolongierte Behandlung mit (hochdosierten) Kortikosteroiden [14, 19, 21], eine medikamentöse Immunsuppression auf Grund von Autoimmunerkrankungen [21], ein (Multi-)Organversagen [14, 19], ein ARDS [14, 19], ein erhöhter SOFA-Score [14, 19], Leberzirrhose und akut auf chronisches Leberversagen [14, 19, 22] sowie COPD [14, 21]. Eine Sepsis ist bislang nicht als eigenständiger Risikofaktor für eine invasive Aspergillose definiert. Es ist jedoch denkbar, dass eine Sepsis-bedingte Immundysfunktion, beispielsweise im Rahmen eines CARS („compensatory anti-inflammatory response syndrome“) das Risiko für eine IA bei Patienten mit bestimmten Komorbiditäten, wie beispielsweise COPD oder Leberversagen, erhöht [20, 22]. Respiratorische Virusinfektionen, insbesondere durch Influenzaviren und SARS-CoV-2 gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine Ko-Infektion durch eine IPA einher [13, 23]. In der Literatur haben sich die Akronyme VAPA („Virus-assoziierte pulmonale Aspergillose“), IAPA („Influenza-assoziierte pulmonale Aspergillose“) und CAPA („Covid-19-assoziierte pulmonale Aspergillose“) etabliert. In Kohortenstudien aus Belgien und den Niederlanden lag bei 16 - 23% der intensivpflichtigen Patienten mit Influenza eine IAPA vor [24-26]. Für CAPA sind Inzidenzen von 10 - 15% für die Gruppe intensivpflichtiger Patienten mit respiratorischer Insuffizienz beschrieben [2, 27-30]. Die Letalität einer IAPA bzw. einer CAPA liegt bei über 50% [2, 31]. Eine Übersicht über die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für eine invasive Aspergillose stellt Tabelle 2 dar.

**Tabelle 2: Risikofaktoren für eine invasive Aspergillose**

Risikofaktoren für IPA	Literatur
(Prolongierte) Neutropenie ( $<500/\text{mm}^3$ )	[9, 32]
Hämatologische Krebserkrankungen	[9, 19, 32]
Allogene Stammzelltransplantation	[9, 19, 32]
Verlängerte Behandlung mit Kortikosteroiden	[9, 33]
Andere medikamentöse Immunsuppression <ul style="list-style-type: none"> <li>- T-Zell-Immunsuppressiva, z.B.: Calcineurininhibitoren, TNF-alpha-Inhibitoren, Lymphozyten-spezifische monoklonale Antikörper, immunsuppressive Nukleosidanaloga</li> <li>- B-Zell-Immunsuppressiva, z.B.: Ibrutinib</li> </ul>	[9, 20, 32]

Akute und chronische Graft-versus-Host-Reaktion nach allogener Stammzelltransplantation	[9, 32]
Solide Organtransplantation, insbesondere Lungentransplantation	[19, 32, 34-36]
Solide Tumorerkrankungen	[3, 37]
AIDS, HIV-Infektion mit Neutropenie	[3, 19, 37, 38]
Angeborene Immundefizienz	[9]
ARDS	[14]
COPD	[3, 12, 14, 39, 40]
Respiratorische Virusinfektionen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Influenza</li> <li>- COVID-19</li> </ul>	[2, 3, 24-30, 41]
Lebererkrankungen, insbesondere fortgeschrittene Leberzirrhose, akut auf chronisches Leberversagen	[3, 14, 22, 39]
Rauchen	[14]
Alkoholabusus	[14]
Kolonisation mit <i>Aspergillus</i> spp.	[13, 15]
Umweltexposition gegenüber Schimmelpilzen (Bautätigkeit, Pflanzenerde, Nahrungsmittel)	[32]

Bei Steroiden deuten neuere Daten darauf hin, dass neben der Dosis und der Therapiedauer auch Unterschiede zwischen den einzelnen Steroiden in Bezug auf das Risiko für eine invasive Aspergillose bestehen [42, 43].

## Diagnostik

Welche Intensivpatienten sollten eine Diagnostik auf eine invasive Aspergillose erhalten?
<p>Risikopatienten*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influenza</li> <li>• COVID-19</li> <li>• Moderate/schwere COPD</li> <li>• Dekompensierte Leberzirrhose</li> <li>• Unzureichend behandelte HIV-Infektion (<math>&lt;200 \text{ CD4}^+ \text{ Zellen/mm}^3</math>)</li> <li>• Aktive Tumorerkrankung</li> </ul> <p>mit gleichzeitigem Vorliegen einem der nachfolgenden klinischen Symptome/Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trotz adäquater antibiotischer Therapie/Fokuskontrolle <math>&gt;72\text{h}</math> persistierendes Fieber (<math>\geq 38,3 \text{ }^\circ\text{C}</math>)</li> <li>• Ohne erkennbare andere Ursache, unter antibiotischer Therapie nach <math>&gt;48\text{h}</math> neu aufgetretenes Fieber</li> <li>• Pleuritische Schmerzen</li> <li>• Pleurareiben</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Hämoptysen</li> <li>• Respiratorische Verschlechterung trotz adäquater Antibiotikatherapie und Beatmungsunterstützung</li> </ul>

\* Inklusive in Tabelle 2 aufgeführte Erkrankungen und klassische Risikogruppen [9]

### Welche Diagnostik sollte für eine invasive Aspergillose bei Intensivpatienten erfolgen?

#### Bronchoskopie

- Bronchoalveoläre Lavage (BAL) zur Gewinnung von mikrobiologischen Proben
- Visueller Nachweis einer tracheobronchialen Aspergillose

#### Mikrobiologische Diagnostik

- Aspergillus-Kultur aus BAL
- Aspergillus-Galactomannan aus BAL
- Aspergillus-Galactomannan aus Serum (Sensitivität geringer als aus BAL)

#### Bildgebung

- Dünnschicht CT bei IPA-Verdacht, bei Anhalt für Angioinvasivität (Hämoptysen) mit KM
- Bei zerebralen Prozessen ist ein MRT mit KM anzustreben
- Vor radiologisch gesteuerter Probengewinnung enge Absprache zwischen allen Beteiligten

Mit den Ende März 2024 veröffentlichten Kriterien für invasive Pilzinfektionen bei Intensivpatienten ist es erstmalig gelungen über alle wichtigen internationalen Fachgesellschaften hinweg (ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM), einen breiten Konsens zur (Forschungs-)Definition der invasiven Aspergillose und der dafür notwendigen Diagnostik bei Intensivpatienten zu etablieren [3]. Um belastbare Evidenz zu schaffen, ist die primär zur Harmonisierung von Forschungsfragen gedachte Leitlinie in vielen Punkten sehr konservativ gehalten. Deshalb sind die Empfehlungen für diagnostische Maßnahmen und die Bewertung der Befunde strikt ausgelegt. Dass im klinischen Alltag in gut begründeten Ausnahmen von diesen Empfehlungen abgewichen werden darf und muss, kommentieren die Autoren an entsprechender Stelle.

### Indikation zur Diagnostik

Um eine Überdiagnostik und damit einhergehend Übertherapie zu vermeiden, empfehlen wir die Indikation zur Diagnostik analog zur EORTC-Leitlinie nur bei Vorliegen von Symptomen/klinischen Befunden UND Risikofaktoren zu stellen. In besonderen Einzelfällen sollte die Differentialdiagnose einer invasiven Aspergillose oder Aspergillus-Tracheobronchitis dennoch in Betracht gezogen werden. So gibt es bei Virus-assoziierten Formen der invasiven Aspergillose zum Beispiel bis jetzt nur solide Daten zu Influenza und SARS-CoV-2, Konfektionen sind aber auch bei anderen Virusinfektionen beschrieben [24, 44-46].

Das intensivmedizinische Setting bietet für die Diagnostik Vor- und Nachteile im Vergleich zu nicht-intensivpflichtigen Patienten. Bei allen diagnostischen Prozeduren (Thorax-CT, Bronchoskopie ± bronchoalveoläre Lavage, Biopsie, etc.) ist dem zu erwartenden Nutzen das prozedurale Risiko gegenüberzustellen. Hierbei muss insbesondere auch der differentialdiagnostische Mehrwert der Prozeduren berücksichtigt werden.

### Bronchoskopie

Die Differentialdiagnose zu erregerbedingten Verschlechterungen der Lungenfunktion ist bei Intensivpatienten groß (Sekretverlegungen, Lungenödem, Blutungen, etc.). Der Bronchoskopie kommt hier neben der diagnostischen, vielfach auch eine therapeutische Bedeutung zu. Die Gefahr einer respiratorischen Verschlechterung im Rahmen einer

Bronchoskopie ist im Allgemeinen gering [47], weshalb gerade bei intubierten Patienten niedrigschwellig einer invasive Diagnostik durchgeführt werden sollte. Bei der tracheobronchialen Aspergillose bietet die Bronchoskopie neben den genannten Aspekten noch den Vorteil der direkten Befunderhebung und -kontrolle (siehe auch Abbildungen).

### **Radiologische Bildgebung**

Wie schon erwähnt, sind die Ursachen für eine respiratorische Verschlechterung bei Intensivpatienten vielfältig. Der Beitrag den eine radiologische Bildgebung hier zur differentialdiagnostischen Klärung leisten kann ist groß. Empfehlungen zur radiologischen Diagnostik von Pilzerkrankungen wurden kürzlich publiziert [48, 49]. Diese unterscheidet sich beim Intensivpatienten nur insofern vom immuninsuffizienten Patienten, als dass der organisatorische Aufwand zur Nutzung der radiologischen Großgeräte in der Regel hoch ist. Dennoch sollte der Nutzen dieser Techniken nicht dem organisatorischen Mehraufwand geopfert werden, auch wenn er für das Kollektiv aufgrund ethischer Rahmenbedingungen nicht randomisiert belegbar ist. Die bettseitigen Techniken Ultraschall und Thoraxübersichtsaufnahme im Liegen erbringen keine ausreichende Information zu Früherkennung, Charakterisierung, Komplikationen oder Monitoring. Thoraxübersichten sind daher für diese Fragestellungen zu vermeiden. Folgende Techniken sind beim Verdacht auf eine IPA auf ICU und klinischen Organhinweisen zu empfehlen:

#### **Lunge:**

Native Dünnschicht-CT möglichst in Niedrigdosistechnik, bei Hämoptysen als Angio-CT zur Untersuchung einer eventuellen Gefäßinvasion. Die Charakterisierung der Infiltrate ermöglicht dabei auch eine gewisse Einordnung der zugrundeliegenden Ursachen, ersetzt natürlich keine mikrobiologische Diagnostik. Das Monitoring mit der Niedrigdosis-CT erfolgt normalerweise klinisch gesteuert bei neuen Symptomen (Verschlechterung) oder Ausbleiben einer erwarteten Verbesserung.

#### **Gehirn:**

Die empfohlene Untersuchungsmodalität ist MRT mit Kontrastmittel. Die CT ist nur in einer Akutsituation insbesondere zur Blutungssuche durchzuführen. Falls diese unauffällig bleibt, ist die MRT bei geeigneten Patienten zu ergänzen.

#### **Abdomen:**

Der möglicherweise höhere Erkenntnisgewinn der MRT Abdomenuntersuchung ist bei Intensivpatienten durch die eingeschränkte Compliance zum wiederholten Atemanhalt limitiert. Daher ist die mehrphasische KM-verstärkte CT zunächst anzuraten.

#### **Nasennebenhöhlen:**

NNH können gleichermaßen mit CT oder MRT untersucht werden. Dieser Teil der oberen Atemwege unterliegt bei Intensivpatienten sowieso einer sehr eingeschränkten natürlichen Reinigung und damit auch Beurteilbarkeit. Die NNH sollten daher bei entsprechenden klinischen Hinweisen im Rahmen anderer Besuche in CT oder MRT mit abgebildet werden. Die MRT kann einen eventuellen Einbruch in Orbita oder Gehirn wesentlich sensitiver darstellen. Im Falle wiederholter CTs, sollte bedacht werden, dass die besonders strahlenempfindliche Augenlinse zwangsläufig mit im Strahlengang liegt. Eine Linsentrübung (Katarakt) kann insbesondere bei jungen Menschen bereits durch wenige Schädel-CT ausgelöst werden [50, 51].

Interventionen z.B. zur Erregersicherung sind möglich, wenn die weniger invasiven Verfahren ausgeschöpft sind. Auch wenn z.B. kein zuführender Bronchus vorliegt, ist die transkutane CT-gesteuerte Biopsie ein sicheres Verfahren zur Diagnosesicherung. Diese ist bei erforderlicher Langzeittherapie und möglicher Sekundärprophylaxe einer empirischen Therapie vorzuziehen. Dabei sollte der korrekte Probenversand an die gewünschten Labore (Mikrobiologie und Pathologie) zuvor mit der interventionellen Radiologie abgestimmt werden.

Wir empfehlen eine Wiederholung der Bildgebung zur Kontrolle des Therapieansprechens im weiteren Verlauf auf individueller Basis der klinischen Entwicklung, z.B. bei Ausbleiben einer erwarteten klinischen Verbesserung [32, 52, 53]. Vor Beendigung der antimykotischen Therapie kann eine Abschlusskontrolle ebenfalls sinnvoll sein.

### **Serologie**

Zum serologischen Nachweis der IPA bei Intensivpatienten stehen in erster Linie ELISAs zur Verfügung, die Galaktomannan oder Galaktomannan-ähnliche Antigen detektieren. Die meiste Evidenz gibt es für den BioRad Platelia Assay. Der Euroimmune Aspergillus ELISA und der Vircia Assay sind ebenfalls unabhängig validiert [54-57]. Bei den Lateral Flow Assays gibt es die meiste Evidenz für den IMMY Aspergillus LFA, und auch der OLM LFD ist unabhängig evaluiert [58-62] (Tabelle 5). Bei direkten Vergleichen waren der Platelia GM Elisa und der IMMY Aspergillus LFA meist ebenbürtig in der Performance [61, 62]. Die Diagnostik aus Serum ist insbesondere bei neutropenischen Patienten über multiple Studie hinweg überzeugend, mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 85% (0.5 ODI cut-off) [57]. Sie weist bei nicht-neutropenischen Patienten jedoch zumeist eine niedrigere Sensitivität auf da die Infektion zumeist nicht angioinvasiv und damit noch nicht disseminiert ist [13, 59, 63, 64]. Ein positiver Test geht jedoch auch unter antimykotischer Therapie mit einer hohen Sterblichkeit (>80%) einher [63, 65, 66]. Zusätzlich wird die Sensitivität durch eine antimykotische Prophylaxe oder Therapie verringert, was auch, aber in geringerem Maße für die BAL gilt [60, 63, 65, 66].

Dies begründet weshalb die Galactomannan-Bestimmung (GM) immer auch aus respiratorischem Material erfolgen sollte [3, 58, 67]. Insbesondere für bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BALF) gibt es hier gute Evidenz für den Platelia GM ELISA (Sensitivität 78% und Spezifität 95% bei Verwendung eines 1.0 ODI cut-offs im Cochrane review, und vergleichbare Performance mit Sensitivität 80%, Spezifität 97% in einer multizentrischen Studie bei Intensivpatienten) [55, 68] und den Aspergillus LFA (Sensitivität 76%, Spezifität 80% für Virus assoziierte IPA auf der ICU) [59]. Die Studien zur GM-Bestimmung aus non-bronchoalveolärer Lavage (NBL) und Trachealsekret zeigen gute Sensitivitäten (90%) aber niedrige Spezifität (51%) besonders bei Virus assoziierter IPA [58, 59, 69, 70].

Die Testung von Beta-D-Glucan (BDG) in der BAL, als panfungalem Biomarker, für die Diagnose der IPA auf der Intensivstation wird nicht empfohlen. Grund ist die hohe Kontaminationsrate respiratorischer Sekrete durch Kolonisierung mit *Candida* spp. was zu einer niedrigen Spezifität führt [71, 72]. Die BDG-Testung aus Serum ist für die IPA ebenfalls nur eingeschränkt geeignet, insbesondere aufgrund niedriger Spezifität bei Intensivpatienten, aufgrund von *Candida* Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt und damit verbundenen falschpositiven Resultaten [73-75].

## Kultur

Neben der korrekten Speziesidentifikation erlaubt die Kultur auch eine phänotypische Resistenztestung und darauf basierend Aussagen zu einer gezielten antimykotischen Therapie, weshalb sie Bestandteil jeder Diagnostik bei Verdacht auf eine IPA sein sollte. Eine positive BALF-Kultur für *Aspergillus* spp. ist in bis zu 50 % der Patienten auf der Intensivstation mit einer IPA assoziiert [17]. Einschränkend muss allerdings betont werden, dass der kulturelle Nachweis aus BALF mit 20-50 % nur eine niedrige Sensitivität aufweist [76, 77], und eine sichere Unterscheidung zwischen Besiedlung und Infektion nicht möglich ist.

## Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (NAT)

Molekulare Nachweisverfahren für den Nachweis von *Aspergillus* spp. sind aus Blut (auch Plasma, Serum) und aus tiefen Atemwegsmaterialien beschrieben. Bei immunkompromittierten Patienten zeigen molekulare Nachweisverfahren aus Blut in einer systematischen Übersichtsarbeit eine Sensitivität von 79.2% (95% Konfidenzintervall (CI) 71.0 - 85.5) und 79.6% (95% CI 69.9 - 86.6) wenn ein singuläres Testergebnis interpretiert wird und 59.6% (95% CI 40.7 - 76.0) und 95.1% (95% CI 87.0 to 98.2) wenn zwei konsekutive positive Testergebnisse interpretiert werden [78].

Der reine Nachweis eines DNA-Amplifikats in der BALF erlaubt keine Unterscheidung zwischen Kontaminationen, *Aspergillus*besiedlung und -infektion. Studien zu NAT aus BALF konnten, selbst bei Hochrisiko-Populationen, nur eine geringe Sensitivität und Spezifität zeigen. Diese erhöhte sich jedoch deutlich, wenn die PCR mit einem Nachweis für die Vitalität der Pilzsporen (Galactomannan-Test) kombiniert wurde [79, 80].

Mit Hilfe von NAT-Verfahren, ggf. in Kombination mit Sequenzierung ist auch der gezielte Nachweis spezifischer Resistenzmutationen (Azolresistenz) möglich. Zudem können mit Hilfe von NAT-Verfahren histopathologisch festgestellte Pilzelemente auf Gattung- / Artebene bestimmt werden (NAT aus fixiertem Gewebe / Paraffinblock). Zusammengefasst können diese Verfahren zur Erhärtung einer Verdachtsdiagnose genutzt werden. Insgesamt ist die Evidenz für einen Nutzen dieser Verfahren bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstation jedoch aktuell nicht ausreichend. Dies und die nicht regelhafte Verfügbarkeit dieser Verfahren sind Gründe weshalb die NAT nicht Bestandteil des diagnostischen Ablaufs in der jüngsten Konsensusempfehlung für Studien bei ICU-Patienten sind [3].

## Therapie

### Was ist die Erstlinientherapie der invasiven Aspergillose bei Intensivpatienten?

Isavuconazol intravenös

- Höchste Evidenz
- Transaminasenerhöhung, QT-Zeitverkürzung

Voriconazol intravenös

- Höchste Evidenz
- Höheres Nebenwirkungs- und Interaktionspotential als Isavuconazol
- Transaminasenerhöhung, QT-Zeitverlängerung, Vigilanzminderung, Phototoxizität

### Was ist die Alternativtherapie der invasiven Aspergillose bei Intensivpatienten?

#### Liposomales Amphotericin B

- Geringere Evidenz als Isavuconazol und Voriconazol
- Weniger Interaktionspotential als Isavuconazol und Voriconazol
- Nephrotoxisch (zumeist passager)

#### Posaconazol intravenös

- Limitierte Evidenz für ICU-Patienten
- Transaminasenerhöhung, Vigilanzminderung

#### Caspofungin

- Kombinationspartner bei hoher Rate von Azolresistenzen (>10%) im empirischen Setting
- Kombinationspartner in der Salvagetherapie

Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

### Systemische Therapie

Die empfohlene Erstlinientherapie bei möglicher, wahrscheinlicher und bewiesener invasiver pulmonaler Aspergillose sind entweder Voriconazol (VCZ) oder Isavuconazol (ISA) [32, 81] intravenös. Grund hierfür ist die Landmark Studie für VCZ aus dem Jahr 2002, welche VCZ als Standardmedikament etabliert hat [82]. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten kann VCZ jedoch grundlegende Nachteile aufweisen, so dass die alternative Erstlinienbehandlungsoption ISA gerechtfertigt sein kann. Neben dem engen therapeutischen Fenster von VCZ können vor allem Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten [83, 84]. Mit Verstoffwechselung von VCZ über CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 ist VCZ ein Arzneimittel, das am häufigsten mit größeren Arzneimittelwechselwirkungen auf der Intensivstation in Verbindung gebracht wird [85]. Als Nebenwirkung steht bei beiden Substanzen die Transaminasenerhöhung im Vordergrund. Bei VCZ sind darüber hinaus Phototoxizität und neurologische Nebenwirkungen, sowie eine QT-Zeitverlängerung beschrieben, wohingegen bei ISA eine QT-Zeitverkürzung typisch ist.

Für ISA liegen außerhalb der Behandlung von hämatologischen Patienten nur begrenzte Daten für den intensivmedizinischen Einsatz vor, jedoch besitzt ISA, im Vergleich zu VCZ, ein günstigeres pharmakokinetisches Profil und ist mit weniger Toxizitäten verbunden [76, 84]. Obwohl ISA daher als attraktive Erstlinienbehandlung angesehen werden kann, ist es wichtig zu bedenken, dass auch ISA über CYP3A4 metabolisiert wird und daher problematisch sein könnte, obwohl Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln bei ISA im Allgemeinen weniger ausgeprägt sind als bei VCZ.

Liposomales Amphotericin B (LAmB) ist eine alternative Option für die Behandlung von IPA auf der Intensivstation [32, 81]. LAmB ist jedoch nephrotoxisch und kann daher zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen (welche zumeist reversibel ist), insbesondere bei Patienten, die bereits eine akute Nierenschädigung aufweisen. LAmB sollte bei Verdacht auf vorliegender Azolresistenz, vorhandene Arzneimittelinteraktionen oder bei hoher Resistenzrate in der lokalen Epidemiologie auch empirisch als Initialtherapie eingesetzt werden [86].

Mögliche alternative Zweitlinienoptionen können Posaconazol (POSA) oder die Echinocandine darstellen. Echinocandine sollten nicht als Firstline Monotherapie eingesetzt

werden. Wenn keine anderen Optionen mehr zur Verfügung stehen, können sie aber als Salvage-Therapie auch in Kombination mit Azolantimykotika eingesetzt werden [77, 87]. Insbesondere in Gebieten mit hoher Azolresistenzrate kann eine Kombinationstherapie von Echinocandinen und Azolderviaten bis zur vorhandenen Resistenztestung sinnvoll sein [88].

## Inhalative Therapie

Inhalative Therapie
<ul style="list-style-type: none"><li>• Die inhalative Therapie ist technisch sehr komplex und im Allgemeinen nicht empfohlen</li><li>• Liposomales Amphotericin B kann off-label in Einzelfällen eingesetzt werden</li></ul>

Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Wir empfehlen prinzipiell keine inhalative antimykotische Therapie bei der IA bei Intensivpatienten. Auch wenn theoretisch eine höhere Wirkstoffkonzentration im Lungengewebe erreicht werden kann, so ist die technische Anwendung insbesondere bei intubierten Patienten sehr komplex und viele Devices erreichen nicht die notwendige Partikelgröße um eine Applikation des Wirkstoffes in tiefen Lungenabschnitten zu gewährleisten. Für Details hierzu verweisen wir auf die Ausführungen zur antimikrobiellen Inhalationstherapie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.v. [89]. Die beste Evidenz für die inhalative antimykotische Therapie besteht bei lungentransplantierten Patienten mit Infektion der Anastomose [90]. Hierzu gibt es Empfehlungen der Infectious Disease Society of America (IDSA) und der International Society for Heart and Lung Transplantation [91, 92]. Verwendet wird in der Regel LAmB, allerdings findet weder bei diesem noch beim klassischen Amphotericin B die inhalative Anwendung eine Erwähnung in der Fachinformation. Die Vernebelung stellt somit einen “off-label-use” dar. Studien belegen die Sicherheit und Verträglichkeit [30, 90, 93-95]. Neben einer hohen Wirkstoffkonzentration am Zielort, bei niedriger systemischer Exposition [96, 97] erlaubt die Inhalation von LAmB eine Schonung des Surfactants [98]. Lokale Nebenwirkungen sind Atemwegsreizungen mit Husten, Kurzatmigkeit, Übelkeit oder Wahrnehmung eines unangenehmen Geschmacks [94, 95].

Insbesondere bei Befall der Anastomose von lungentransplantierten Patienten existieren vereinzelte Fallberichte eines erfolgreichen additiven Anwendung von VCZ per inhalationem [99].

Opelconazol (PC945) ist ein für die inhalative Therapie konzipiertes, in Deutschland (noch) nicht zugelassenes, neues Tri-Azol. Die bei gesunden Probanden gemessenen sehr hohen lokalen Wirkspiegel und sehr geringen systemischen Spiegel implizieren eine hohe (additive) Wirksamkeit bei der auf die Lunge begrenzten Aspergillose aber eine fehlende systemische Wirksamkeit bei disseminierten Formen [100].

## Chirurgische Therapie

Im intensivmedizinischen Setting hat die chirurgische Therapie bis auf seltene Einzelfälle keinen Stellenwert.



## Arzneimittelinteraktionen

### Welche Arzneimittelinteraktionen sind bei der IA-Therapie zu beachten?

Azole sind Inhibitoren und z.T. Substrate des CYP450-Systems

- Voriconazol >> Posaconazol >> Isavuconazol
- Monitoring/Dosisanpassung der Komedikation

Liposomales Amphotericin B

- Monitoring des Serumkaliums

Caspofungin beeinflusst den Spiegel von Tacrolimus

- Monitoring des Tacrolimusspiegel

Arzneimittelinteraktionen sind ein häufiges Problem, welches die Sicherheit und Wirksamkeit der antimykotischen Therapie aber auch der Begleitmedikation gefährden kann. Gerade im intensivmedizinischen Setting sind Interaktionen auf Grund der notwendigen Polypharmazie häufig und in ca. 30% sind Aspergillus-wirksame Antimykotika involviert [101, 102].

Arzneimittelinteraktionen können sich auf den Metabolismus und die Clearance von Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite aber auch auf das Antimykotikum selbst auswirken. Unerwünschte Nebenwirkungen, übermäßige Wirksamkeit aber auch Unwirksamkeit mancher Arzneimittel können die Folge sein. Daher ist ein Verständnis über das Auftreten und die klinischen Auswirkungen möglicher Interaktionen für den wirksamen Einsatz von Antimykotika von besonderer Bedeutung. Hilfreich ist an dieser Stelle der Einsatz von Interaktions-Datenbanken (siehe unten) als Screening-Tools die zusätzlich über generelle Empfehlungen zur Dosierung und zum Management verfügen [102, 103].

Auswirkungen von Azolen auf den Stoffwechsel häufig verwendeter Substanzen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Insbesondere in der Intensivmedizin ist jedoch in vielen Fällen eine individuelle, interdisziplinäre Interpretation notwendig, welche die klinische Situation, Monitoring Optionen, Risiken und die Wirksamkeit alternativer Therapien berücksichtigen sollte [103].

### Azole

Azol-Antimykotika sind auf Grund ihrer Eigenschaften als CYP-Inhibitoren und Substrate die Arzneistoffe in der IA-Therapie, die am meisten mit pharmakokinetischen Interaktionen assoziiert sind [104]. Dabei können Azole eine kompetitive, irreversible Hemmung oder auch gemischte Muster aufweisen, je nachdem welche CYP-Enzyme und Transporter (Tabelle 4) beteiligt sind. Mitunter muss bei der Interpretation der Wechselwirkung die Stärke der Inhibition (schwach bis stark) berücksichtigt werden [105-109]. VCZ weist die stärkste und breiteste CYP-Inhibition auf, gefolgt von POSA und ISA. Alle Azole hemmen so unter anderem den Metabolismus von Tacrolimus oder

Cyclosporin A, sodass bei einer solchen Kombination eine Reduktion der Immunsuppressiva Dosis und eine Überwachung der Plasmakonzentrationen erforderlich ist. Nach Beendigung des Azols ist davon auszugehen, dass sich 90% der CYP-Enzyme innerhalb von ca. 10 Tagen wieder regenerieren/neu bilden [110]. In dieser Zeit sollten Interaktionspartner mit enger therapeutischer Breite (z.B. Tacrolimus, Cyclosporin A) regelmäßig überwacht und angepasst werden [105, 111-120].

Azole sind auch Substrate von CYP-Enzymen und können selbst durch Interaktionspartner in ihrer Wirksamkeit geschwächt oder gar vollständig negiert werden. So ist z.B. eine Kombination von Rifampicin, Carbamazepin oder Phenytoin mit VORI und ISA kontraindiziert und sollte mit POSA nur unter Nutzen-Risiko Abwägung eingesetzt werden [121-126].

Darüber hinaus sind auch pharmakodynamische Interaktionen, bei denen sich Arzneistoffe unmittelbar beeinflussen zu berücksichtigen. Bei der Therapie der IA und den aktuell verfügbaren Azolen sind unterschiedliche Auswirkungen auf die QT-Zeit zu erwarten (Verlängerung VCZ >> POSA; Verkürzung ISA) [127-130]. Insbesondere in Kombination mit Ca-Kanal Blockern, die CYP 3A4 Substrate sind (z.B. Verapamil, Diltiazem), aber auch mit Amiodaron (CYP 3A4 Substrat) ist auf eine verstärkte Wirkung der Kardiaka (erhöhte Plasmakonzentration) und ein erhöhtes Risiko für QT-Verlängerung zu achten [131, 132]. Eine Auswertung zu den kardialen Nebenwirkungen unter Azoltherapie aus der FAERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) Datenbank von 2004 - 2022 gibt Hinweise, dass ISA möglicherweise mit weniger Nebenwirkungen vergesellschaftet ist. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass ISA erst seit 2015 zugelassen ist und der Analyse bis 2022 nur ca. 2600 Meldungen zu ISA im Vergleich zu ca. 21.000 Meldungen zu VCZ zugrunde lagen [127].

Eine Auswahl von Arzneistoffklassen, bei denen in Kombination mit Azolen schwerwiegende Interaktionen auftreten können, sind in Tabelle 3 zu finden. Diese sind allerdings nicht als umfassend zu betrachten und können lediglich als Hilfestellung dienen.

Datenbanken[133-138]

- <https://www.antifungalinteractions.org>
- Lexicomp® Drug Interactions (Holland)
- Stockely's Drug Interactions® (UK)
- mediQ® (Schweiz)
- AiDKlinik® (Deutschland)
- ID-Pharma® (Deutschland)

**Tabelle 3: Auszug wichtiger Arzneistoff-Interaktionen**

Arzneistoff Klasse	Arzneistoff Beispiele	Wechselwirkung
Antinfektiva	Clarithromycin	↓ Metabolismus, ↑ Exposition und ↑ Effekt des Makrolids (z.B. QT- Verlängerung)
	Rifampicin, Rifabutin	↑ Azol-Metabolismus, ↓ Azol-Exposition und ↓ Wirksamkeit der Azole
Chemotherapeutika	Cyclophosphamid, Ifosfamid, Protein Kinase Inhibitoren (PKI)	↓ Metabolismus/Efflux, ↑ Effekte der Chemotherapeutika (z.B. Toxizität)
Immunsuppressiva	Calcineurin/mTOR Inhibitoren	↓ Metabolismus/Efflux, ↑ Exposition und ↑ Effekte der Immunsuppressiva
Sedativa	Benzodiazepine	↓ Metabolismus, ↑ Exposition und ↑ Effekte der Benzodiazepine
Analgetika	Opioide	↓ Metabolismus, ↑ Exposition und ↑ Effekte der Opioide
Antikonvulsiva	Phenytoin, Carbamazepin	↑ Azol-Metabolismus, ↓ Azol-Exposition und ↓ Wirksamkeit der Azole

Neuroleptika	Quetiapin, Haloperidol	↓ Metabolismus, ↑ Exposition und ↑ Effekte der Neuroleptika (z.B. QT- Verlängerung)
Kardiaka	Amiodaron, Ca-Kanal Blocker, Digoxin, Ivabradin	↓ Metabolismus, ↑ Exposition und ↑ Effekte der Kardiaka (z.B. QT- Verlängerung)
HIV-Therapeutika	Ritonavir, Efavirenz	Komplexe Interaktion (Inhibitor/Substrat), ggf. ↓ Wirksamkeit der Azole
Orale Antikoagulantien	Orale Anti-Xa Inhibitoren, Phenprocoumon	↓ Metabolismus, ↑ Exposition und ↑ Effekte der Antikoagulantien

**Tabelle 4: CYP-Metabolismus für relevante Azole**

Azol	Inhibition			Substrat
	schwach	moderat	stark	
ISA	-	CYP 3A4	-	CYP 3A4
POSA	-	-	CYP 3A4, P-gp	UGT1A4
VCZ	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 3A4	CYP 3A4, CYP 2C19, CYP 2C9

CYP = Cytochrom P-450; P-gp = P-glycoprotein, UGT= UDP-Glucuronosyltransferase

### **Liposomales Amphotericin B**

Nach der Verabreichung von LAmB verbleibt der Großteil des Amphotericin B (AmB) in den Liposomen im Plasma (97 % nach 4h, 55 % nach 168h). LAmB wird nur zu einem geringen Anteil (<10%) unverändert mit dem Urin und der Galle ausgeschieden [139]. Die Elimination des freien AmB über den Urin korreliert jedoch mit der glomerulären Filtrationsrate, und weist auf eine renale Elimination des freien Anteils hin. Die geringere Exposition gegenüber dem freien und nicht liposomal verkapselten Wirkstoff, könnte eine Erklärung für die geringere Toxizität von LAmB im Vergleich zu konventionellem AmB sein [140, 141]. Auf Grund des besseren Nebenwirkungsprofils wird heute nur LAmB zur Therapie der IA verwendet.

Wenngleich für LAmB kein Interaktionspotential beschrieben ist, sollten Patienten regelmäßig auf Hypokaliämien überwacht werden. Dies gilt besonders bei Kombination mit anderen kaliumsenkenden Pharmaka wie Diuretika und Laxantien [139].

### **Caspofungin**

Arzneimittelinteraktionen mit Echinocandinen sind generell selten, jedoch weist das bei der Therapie der IA eingesetzte Caspofungin eine Sonderstellung auf. Anders als die anderen Vertreter seiner Klasse, hat Caspofungin Einfluss auf die Tacrolimus Plasmakonzentrationen, auch wenn es weder Inhibitor oder Induktor des CYP P450 System ist. So zeigte eine Studie einen ca. 20%igen Anstieg der Tacrolimus Konzentration unter Einsatz von Caspofungin [142]. Aufgrund der engen therapeutischen Breite von Tacrolimus ist eine regelmäßige Kontrolle der Plasmakonzentrationen empfohlen. Die Kombination von Caspofungin mit Cyclosporin A und Mycophenolat hingegen zeigte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil beider Immunsuppressiva [142, 143]

Neue Antimykotika-Klassen, die sich derzeit in der Entwicklung befinden, wie zum Beispiel Fosmanogepix [144], Ibrexafungerp [145], Olorofim [146] und Opelconazol [145] könnten zukünftige Optionen mit geringem Interaktionspotential werden.

## Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Bei welcher IA-Therapie muss ein TDM erfolgen?
<p>Voriconazol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dringend erforderlich</li> <li>• Engmaschiges TDM bei kurzer Halbwertszeit und nicht-linearen Kinetik notwendig</li> <li>• Zielspiegel: 2-6 mg/l</li> </ul> <p>Posaconazol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wünschenswert</li> <li>• Halbwertszeit und lineare Kinetik lassen ein einmal wöchentliches TDM zu</li> <li>• Zielspiegel: 1-3,5 mg/l</li> </ul> <p>Isavuconazol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Möglich, Zielspiegel aber noch nicht endgültig definiert, mutmaßlich: 1-4,8 mg/l</li> <li>• Gegebenenfalls nach der Aufsättigung um das Erreichen des Zielspiegels zu prüfen, v.a. bei transplantierten Patienten</li> <li>• Weitere Kontrollen bei langer Halbwertszeit und lineare Kinetik erst nach 14 Tagen sinnvoll</li> </ul> <p>Liposomales Amphotericin B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Monitoring möglich/notwendig</li> </ul>

### Voriconazol

Auf Grund seiner nicht-linearen Elimination zeigt VCZ eine ausgeprägte intra- und inter-individuelle pharmakokinetische Variabilität. Neben Arzneimittelinteraktionen können auch Polymorphismen des CYP2C19 Enzyms zu Schwankungen der VCZ-Konzentrationen beitragen [147]. Klinische retro- und prospektive Analysen konnten den Zusammenhang zwischen VCZ-Serumkonzentrationen und Wirksamkeit zeigen. Dabei waren niedrige Plasmakonzentrationen mit einem verringerten Ansprechen und erhöhte VCZ-Konzentrationen mit Toxizität assoziiert [91, 148-152]. In einem retrospektiven Vergleich von kritisch kranken Patienten, wies die TDM-Gruppe eine signifikant höhere Ansprechrate im Vergleich zur Kontrollgruppe auf [153]. Basierend auf systematischen Übersichtsarbeiten und einer rezenten Metaanalyse wird aktuell ein therapeutischer Zielbereich von 1-5.5 mg/l angestrebt [91]. Für Patienten mit schweren Infektionen (z.B. multifokal oder disseminiert), ZNS Beteiligung sowie Infektionen mit Erregern mit erhöhter MHK wird ein erhöhter Zielbereich von 2-6 mg/l empfohlen [39, 149, 154, 155]. VCZ-Konzentrationen sollten idealerweise innerhalb der ersten 5 Tage nach Therapiebeginn kontrolliert werden. McCreary et al. konnten zudem zeigen, dass eine schnelle Turn-around-Time (ca. 12h) die Zeit bis zum Erreichen des therapeutischen VCZ-Bereichs signifikant senkte (10 vs. 31 Tage externes Labor) [152]. Nach erfolgter Dosisanpassung sollte ein erneutes Monitoring nach 4 Tagen erfolgen. VCZ zeigt ein Nebenwirkungsprofil auf in dem unter anderem Neuro- und Hepatotoxizität der Substanz beschrieben wird [3, 156]. Diese werden mit supratherapeutischen VCZ-Konzentrationen in Verbindung gebracht. Die meisten nicht-

randomisierten Studien berichten Toxizitäten bei VCZ-Spiegeln > 5 mg/L [83, 148, 150, 157, 158]. Eine Metaanalyse schloss, dass ein VCZ-Spiegel > 6 mg/L der beste Prädiktor für Toxizität ist [91]. Eine durch TDM gesteuerte Dosisanpassung hat in zwei Studien zu einer Verbesserung der Hepatotoxizität geführt [157, 159]. Auch bei Intensivpatienten konnte in einer retrospektiven Untersuchung gezeigt werden, dass mit TDM die Inzidenz von Nebenwirkungen deutlich geringer war [153]. Derzeit sind zwei RCTs verfügbar die den klinischen Nutzen eines TDM von VCZ bewerten. Park et al. zeigte ein verbesserte Ansprechrate im TDM-Arm, sowie eine geringe Nebenwirkungsrate [155]. Dem gegenüber steht eine 2023 erschienene multizentrische RCT in der kein Vorteil eines TDM gegenüber der Standarddosierung gezeigt werden konnte [160]. Zu berücksichtigen ist in letzterer Analyse, dass die Kontrollgruppe mit Standardtherapie häufiger im VCZ-Zielbereich lag (> 80%) als in anderen prospektiven Untersuchungen [160].

### **Posaconazol**

Im Tiermodell konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen der POSA Exposition und dem pharmakodynamischen (PD) fungiziden Effekt fest gestellt werden. Hierbei war das Verhältnis der Area Under the Curve (AUC) zur MHK (AUC/MHK) am besten mit dem Therapieerfolg assoziiert [161-163]. Darüber hinaus konnte eine dosisabhängige Reduktion des Serum-Galactomannan im Maus-Modell gezeigt werden [162]. In retrospektiven Analysen von Patienten die POSA zur Prophylaxe oder IA-Therapie erhielten traten vermehrt Durchbruchinfektionen und ein verringertes Therapieansprechen bei Patienten auf, die geringe POSA-Konzentrationen aufwiesen [158, 164-167]. Auch für POSA ist eine Variabilität der Pharmakokinetik in verschiedenen Patientenkollektiven beschrieben, die sowohl in der Prophylaxe als auch bei der Therapie auftritt [164, 168-170]. Eine longitudinale Analyse zeigte beispielsweise, dass POSA-Konzentrationen häufig (36%) außerhalb des therapeutischen Bereiches lagen [171]. In hämatologischen Patienten zeigten Bopanna et al. dass in ca. 70% der Fälle eine Dosiserhöhung zum Erreichen des Prophylaxe-Ziels notwendig war. Auch bei Intensivpatienten lagen bis zu 35% der gemessenen POSA-Konzentrationen unterhalb des anzustrebenden Bereiches für die Therapie der IA [168]. Darüber hinaus wirkte sich in einer prospektiven Studie ein POSA-TDM positiv auf die Reduktion von Durchbruchinfektionen aus [167]. Für die Therapie der IA zeigte das Erreichen einer mittleren POSA-Konzentration von 1.25 mg/L ein verbessertes Ansprechen gegenüber der Kontrollgruppe [172]. Dem gegenüber stehen Studien, die keinen Zusammenhang zwischen niedrigen POSA-Konzentrationen und Therapieversagen zeigen konnten [173, 174]. Möglicherweise ist dies mit der Akkumulation von POSA im Lungengewebe zu erklären [175]. In einer Untersuchung mit gesunden Probanden lagen die Konzentrationen in der Lunge um ein Vielfaches (40x) höher als im Plasma [176]. Im Plasma gemessene Konzentrationen könnten somit die AUC-assozierte Effektivität am Infektionsfokus unterschätzen. Trotz der kontroversen Daten stellt ein TDM weiterhin eine wertvolle Maßnahme dar, um die Effektivität zu verbessern und Toxizität zu vermeiden. So empfehlen verwandte Leitlinien aktuell Talspiegel > 1 mg/l zur Behandlung der IA [9, 39, 92, 177]. Trotz des guten Nebenwirkungsprofils zeigten retrospektive Analysen eine dosisabhängige Toxizität. Eine retrospektive Kohortenanalyse identifizierte einen Zusammenhang zwischen POSA-Konzentrationen > 3 mg/L und dem Auftreten von Pseudohyperaldosteronismus [178, 179]. Eine Hepatotoxizität wurde bereits mit Konzentrationen ab 1.83 mg/L in Verbindung gebracht [174, 179]. Zwei weitere Untersuchungen konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen erhöhten POSA-Konzentrationen und Nebenwirkungen zeigen [180, 181]. Um das Risiko von Neben-

wirkungen zu vermeiden, sollte ein oberer Grenzbereich von (2) – 4 mg/L nicht überschritten werden [178, 179, 182-184]. Sollte ein TDM durchgeführt werden ist dies an Tag 5-7 der Therapie sinnvoll, wobei weitere Kontrollen erforderlich sein können [177].

### **Isavuconazol**

Ein TDM von ISA wird aktuell auf Grund der dosisproportionalen Pharmakokinetik (PK), moderaten interpatienten Variabilität und dem Fehlen klarer Wirksamkeits- oder Toxizitätsschwellen nicht in der Routine empfohlen [185]. Weniger als 3 % der Patienten aus der SECURE-Studie hatten eine durchschnittliche Konzentration außerhalb eines Bereichs von 1–7 mg/L, was darauf hindeutet, dass die empfohlene klinische Dosis zu Serumkonzentrationen führte, die weitgehend konsistent und vorhersehbar waren [186]. Ähnliche Konzentrationsverteilungen wurden in anderen Studien beobachtet, wobei bei > 85–90 % der Patienten Konzentrationen > 1 mg/L erreicht wurden [187]. Desai et al. fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem PK/PD Target AUC/MHK und den Endpunkten Mortalität und Therapieansprechen [188]. Mehrere Studien haben jedoch den Bedarf von TDM bei Intensivpatienten hervorgehoben, um potentiell subtherapeutische Konzentration zu überwachen. Insbesondere Patienten mit Nierenersatztherapie oder extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) sowie Patienten mit hohem BMI sind Risikokollektive [187, 189-194]. Sollte ein TDM durchgeführt werden kann dies auf Grund der langen Halbwertszeit unter Einhaltung der Loading Dosis nach 5-7 Tagen erfolgen. Dabei ist derzeit ein Zielwert von > 1mg/l basierend auf den Ergebnissen der SECURE Studie empfohlen in der >90% der Patienten Konzentrationen > 1mg/l erreichte [186]. Basierend auf pharmakokinetisch/-dynamischen Modellen empfehlen Experten Konzentrationen > 2mg/l [195]. Ein Grenzwert von 4.8 mg/l ist beschrieben bei dem es zu Nebenwirkungen kam [196, 197]. Kosmidis et al. berichten mittlere ISA-Konzentrationen von 5.5 mg/L in Patienten mit Nebenwirkungen [198]. Daten der Zulassungsstudie (SECURE) sowie aus einer Untersuchung eines gemischten Kollektivs, welches auch Intensivpatienten inkludierte, zeigten keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen ISA-Exposition und Nebenwirkungsraten [186, 192].

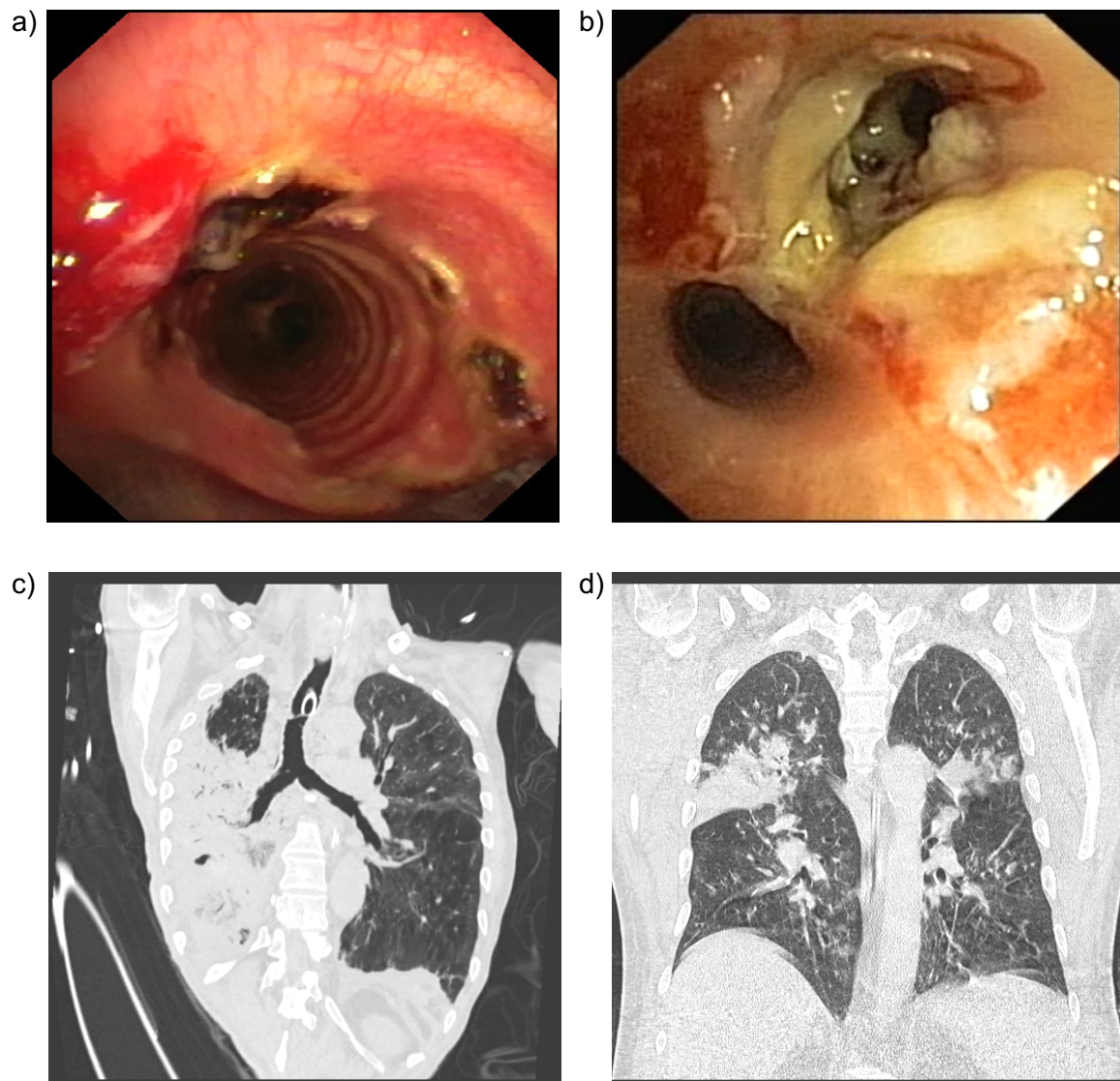
### **Liposomales Amphotericin B**

Amphotericin B zeigte in Tierversuchen einen konzentrationsabhängigen fungiziden Effekt [39, 199, 200]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Erzielen optimaler Spitzenkonzentrationen ( $C_{max}$ ) wichtig ist. Jedoch sind neben präklinischen Studien zur Etablierung eines PK/PD Ziels kaum/keine klinischen Studien zum antifungalen Effekt von Amphotericin B und seinem humanen Profil durchgeführt worden. Lediglich zwei RCT konnten zeigen, dass eine erhöhte Dosierung in der Therapiegruppe der IA keinen zusätzlichen Benefit schaffte [201, 202]. Jedoch zeigte eine dieser Studien auf, dass erhöhte Dosierungen signifikant mit einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen vergesellschaftet sind [201]. Eine weitere Studie untersuchte die Pharmakokinetik von Amphotericin B in pädiatrischen onkologischen Patienten (n= 9 mit IA) und fand Hinweise, dass das  $C_{max}$ /MHK Verhältnis bei Patienten mit Therapieansprechen höher war [203]. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass diese Studie primär eine pharmakokinetische Analyse und nicht die Korrelation von Dosis und Wirksamkeit zum Ziel hatte.

Das Verhältnis von  $C_{max}$  zur MHK ( $C_{max}$ /MHK) in präklinischen und klinischen Daten ist variabel (3,8 – 40.2 [204, 205]) und bleibt kontrovers. Bislang fehlt die klinische Validierung eines Grenzwertes, und somit kann bis dahin  $C_{max}$ /MHK  $\geq 4,5$  nur als Anhaltspunkt für Dosierungsstrategien dienen. Bis ein klarer Zusammenhang zwischen LAmB Exposition und

Effektivität hergestellt wurde wird ein TDM in der klinischen Routine aktuell nicht empfohlen [206].

**Abbildungen:**



(a/b) Exemplarische Bronchoskopiebefunde bei Aspergillentracheobronchitis, (c) CT-graphischer Befund einer pulmonalen Aspergillose nach komplikativem Verlauf einer operativen Versorgung eines Bauchaortenaneurysmas, (d) CT-graphischer Befund einer sekundär pulmonal disseminierten Aspergillentracheobronchitis.

## Flowcharts Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle

### Nachgewiesene Invasive pulmonale Aspergillose

#### Patienten mit bestätigter IA

- Histologischer oder zytopathologischer Nachweis der Gewebeinvasion aus einer durch Biopsie oder Nadelaspiration gewonnen Probe der Lunge oder einer normalerweise sterilen Stelle, in Kombination mit dem Nachweis von *Aspergillus spp.* (kulturell oder PCR-bestätigt)
- oder
- Kultureller Nachweis von *Aspergillus spp.* nach Biopsie oder Nadelaspiration eines infektiösen Prozesses aus normalerweise sterilen Stelle

Ja →

#### Therapiebeginn:

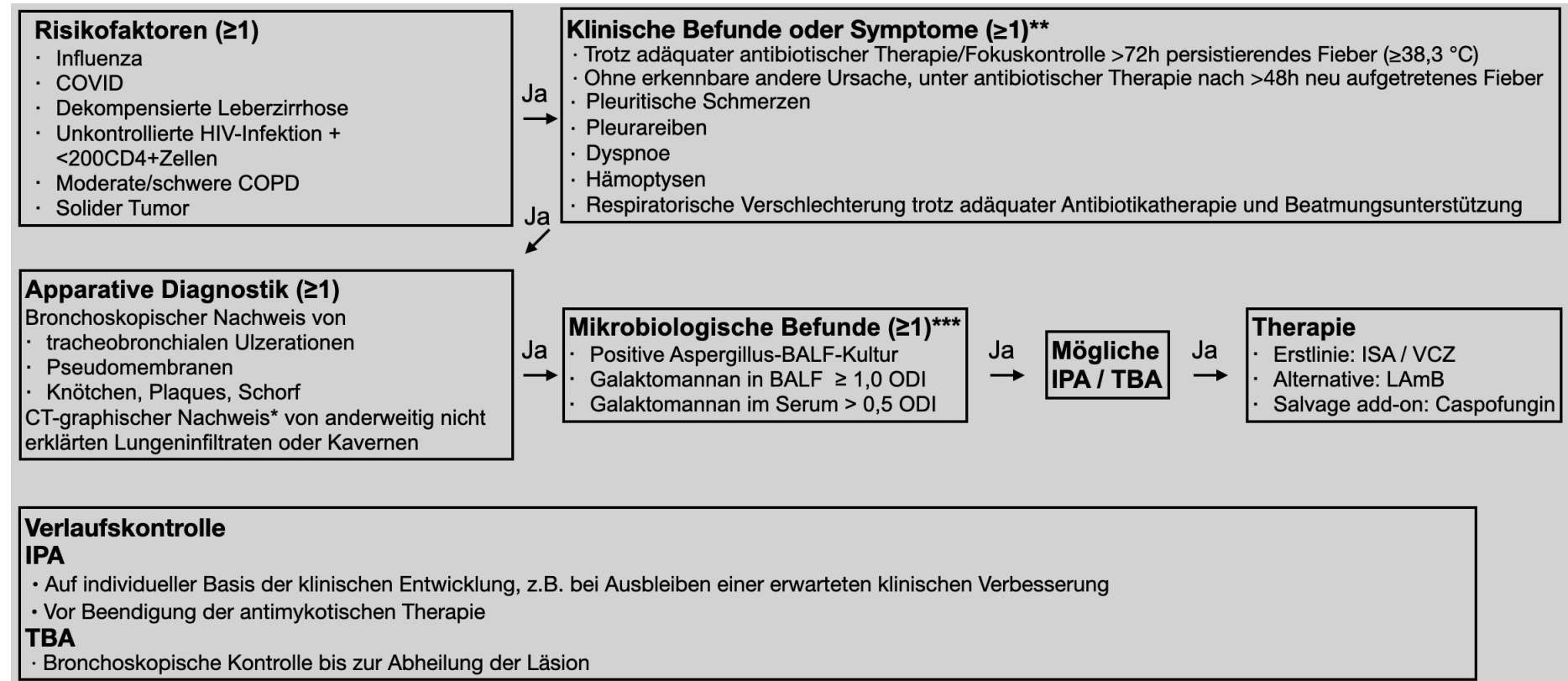
- Erstlinie: ISA / VCZ
- Zweitlinie: LAmB
- Salvage add-on: Caspofungin

#### Verlaufskontrolle IA

- Auf individueller Basis der klinischen Entwicklung, z.B. bei Ausbleiben einer erwarteten klinischen Verbesserung
- Vor Beendigung der antimykotischen Therapie



## Mögliche Invasive pulmonale Aspergillose und/oder tracheobronchiale Aspergillose



Klassische Risikofaktoren (z.B. allogene Stammzelltransplantation) werden durch die etablierte EORTC/MSG-Definition [9] abgedeckt. \* nicht bei der isolierten TBA; \*\* oligosymptomatischer Verlauf insbesondere bei isolierter TBA möglich; \*\*\* bei isolierter TBA kann Galactomannan und Kultur aus der bronchoalveolaren Lavage negativ sein, hier empfiehlt sich eine Diagnostik aus einer trachealen Aspiration/bronchialen Lavage.

**Tabelle 5: Mikrobiologische Diagnostik bei der Invasiven Aspergillose**

<b>Diagnostischer Test</b>	<b>Galactomannan</b>	<b>LFA</b>	<b>Beta-D-Glucan</b>	<b>PCR</b>	<b>Mikroskopie</b>	<b>Kulturbasierte Verfahren</b>	<b>Histopathologie</b>
<b>Material</b>	Serum, BALF	Serum, BALF	Serum	Serum, Sputum, Liquor, BALF	Blut, BALF, TA, Sputum, Liquor, diverse andere	Serum, Sputum, Liquor, BALF	Gewebe
<b>Früher Nachweis möglich</b>	+	+	+	+	+	-	-
<b>Nachweis eines breiten Erregerspektrums</b>	-	-	±	±	±	±	-
<b>Identifikation bis auf Speziesniveau</b>	-	-	-	+	-	±	-
<b>Quantitative Ergebnisse</b>	+	+(wenn Cube reader benutzt)	+	±	-	-	-
<b>Kommerzielle Teste / Färbungen</b>	Platelia™ Aspergillus; Euroimmun Aspergillus ELISA**, Virclia	IMMY sõna Aspergillus GM LFA	Fungitell® Assay (FDA cleared) / Wako test	Fungiplex® Universal PCR	Calcofluor-Weiß mit 10% Kaliumhydroxid oder Grocott-Gomori-	Sabouraud-Dextrose-Agar und selten Hirn-Herz Agar	Grocott-Gomori-Methenamin-Silber-Färbung oder Perjod-Schiffsäure

	Assay**, und andere				Methenamin-Silber-Färbung		Färbung; Immunhistologie / FISH
<b>Sensitivität</b>	Serum 11-83% BALF 58-95%	91-97%	55-96%	~80%		35-82%	
<b>Spezifität</b>	Serum 47-100% BALF 87-100%	92-98%	77-96%	~75%		95-100%	
<b>Schnell verfügbar</b>	+	++	+	±	±	-	-
<b>Niedrige Kosten</b>	± (in house oder Versand)	+	± (in house oder Versand)	-	±	±	±
<b>Kommentar</b>	Falsch positive möglich, beste Erfahrung bei Hämatologischen Patienten	Falsch positive möglich	Falsch positive möglich	Problem: Kolonisation vs Infektion	Untersucher abhängig; Kolonisation vs Infektion	Problem: Kolonisation vs Infektion	Untersucher abhängig

\* Identifizierung der angezüchteten Aspergillen-Isolate mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie, speziesspezifischer Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren oder Sequenzierverfahren (Detektion bzw. Analyse taxonomisch-einsetzbarer Nukleotidsequenzen mittels spezifischer PCR, Gen-Sequenzierung oder Ganzgenom-Sequenzierung) Potentielle Alternativen zum

\*\* sind unabhängig klinisch validiert

**Tabelle 6: Therapie der invasiven pulmonalen Aspergillose und tracheobronchialen Aspergillose [32, 81]**

Substanz	Dosierung	Dosisanpassung			TDM Zielbereich (mg/L)	Kommentar
		Niereninsuffizienz	Leberinsuffizienz	ECMO		
VCZ [82]	D1: 2 × 6mg/kg/d i.v. ab D2: 2 × 4mg/kg/d i.v.	GFR <50ml/min nach Nutzen-Risiko Abwägung	Child A, B: D1: 2x 6mg/kg ab D2: 2x 2mg/kg Child C: keine Angaben	TDM empfohlen, besonders nach Wechsel des Oxygenators	2 - 6	Erstlinie azolsensitiver Stamm
ISA [76]	D1-2: 3 × 200 mg/d i.v. ab D3: 1 × 200 mg/d i.v.	keine	Child A, B: keine Child C: keine Angaben	TDM empfohlen, besonders nach Wechsel des Oxygenators	1(2) - 4.8	Erstlinie azolsensitiver Stamm
LAmB [86]	3mg/kg/d i.v.	keine	unbekannt	unbekannt	unbekannt	Zweitlinie Azolresistenter Stamm Azolunverträglichkeit
POSA [207]	D1: 2 × 300mg/d i.v. ab D2: 1 × 300mg/kg/d i.v	GFR <50ml/min nach Nutzen-Risiko Abwägung	keine	TDM empfohlen, besonders nach Wechsel des Oxygenators	1 - 3.5	mögliche Alternative VCZ / ISA
Caspofungin	D1: 70mg/d i.v.	keine	Child C:	unbekannt	unbekannt	Add-on zu VCZ / ISA bei

[77, 87, 208]	ab D2: 50mg/d i.v.; bei KG >80kg weiter 70mg/d i.v.		D1: 1x 70mg/d D2: 1x 35mg/d			Salvagetherapie  Add-on zu VCZ / ISA bei empirischer Therapie bei möglicher Azolresistenz
LamB inhalativ [209-212]	50-100mg 2-3x/Woche	keine	keine	keine	keine	Nicht als Monotherapie Add-on z. B. nach Lungentransplantation

## Literatur

1. Paulussen, C., et al., *Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of Aspergillus fumigatus and some other Aspergillus species*. Microb Biotechnol, 2017. **10**(2): p. 296-322.
2. Janssens, I., B.N. Lambrecht, and E. Van Braeckel, *Aspergillus and the Lung*. Semin Respir Crit Care Med, 2024. **45**(1): p. 3-20.
3. Bassetti, M., et al., *Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM*. Intensive Care Med, 2024.
4. Soubani, A.O. and P.H. Chandrasekar, *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis*. Chest, 2002. **121**(6): p. 1988-99.
5. Kosmidis, C. and D.W. Denning, *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis*. Thorax, 2015. **70**(3): p. 270-7.
6. Tejerina, E.E., et al., *Invasive aspergillosis in critically ill patients: An autopsy study*. Mycoses, 2019. **62**(8): p. 673-679.
7. Winters, B., et al., *Diagnostic errors in the intensive care unit: a systematic review of autopsy studies*. BMJ Qual Saf, 2012. **21**(11): p. 894-902.
8. Blot, S.I., et al., *A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(1): p. 56-64.
9. Donnelly, J.P., et al., *Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(6): p. 1367-1376.
10. Lass-Flörl, C., *The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe*. Mycoses, 2009. **52**(3): p. 197-205.
11. Lass-Flörl, C. and S. Steixner, *The changing epidemiology of fungal infections*. Mol Aspects Med, 2023. **94**: p. 101215.
12. Meersseman, W., et al., *Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(6): p. 621-5.
13. Jenks, J.D., H.H. Nam, and M. Hoenigl, *Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches*. Mycoses, 2021. **64**(9): p. 1002-1014.
14. Taccone, F.S., et al., *Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes*. Crit Care, 2015. **19**: p. 7.
15. Azoulay, E. and B. Afessa, *Diagnostic criteria for invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(1): p. 8-10.
16. Vandewoude, K.H., et al., *Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence*. J Hosp Infect, 2004. **56**(4): p. 269-76.
17. Vandewoude, K.H., et al., *Clinical relevance of Aspergillus isolation from respiratory tract samples in critically ill patients*. Crit Care, 2006. **10**(1): p. R31.
18. Bassetti, M., et al., *Performance of existing definitions and tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in critically ill, non-neutropenic, adult patients: An update including COVID-19 data*. J Infect, 2022. **85**(5): p. 573-607.
19. Baddley, J.W., et al., *Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes*. BMC Infect Dis, 2013. **13**: p. 29.
20. Kluge, S., et al., *Aspergillosis: Emerging risk groups in critically ill patients*. Med Mycol, 2021. **60**(1).
21. Tortorano, A.M., et al., *Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008)*. Mycoses, 2012. **55**(1): p. 73-9.
22. Lahmer, T., et al., *Invasive fungal infections in acute and chronic liver impairment: A systematic review*. Mycoses, 2022. **65**(2): p. 140-151.

23. Koehler, P., et al., *Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance*. Lancet Infect Dis, 2021. **21**(6): p. e149-e162.
24. Schauwvlieghe, A., et al., *Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(10): p. 782-792.
25. van de Veerdonk, F.L., et al., *Influenza-Associated Aspergillosis in Critically Ill Patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(4): p. 524-527.
26. Wauters, J., et al., *Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study*. Intensive Care Med, 2012. **38**(11): p. 1761-8.
27. Gangneux, J.P., et al., *Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study*. Lancet Respir Med, 2022. **10**(2): p. 180-190.
28. Hurt, W., et al., *COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in mechanically ventilated patients: a prospective, multicentre UK study*. Thorax, 2023. **79**(1): p. 75-82.
29. Kariyawasam, R.M., et al., *Defining COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: systematic review and meta-analysis*. Clin Microbiol Infect, 2022. **28**(7): p. 920-927.
30. Prattes, J., et al., *Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients-a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology*. Clin Microbiol Infect, 2022. **28**(4): p. 580-587.
31. Schwartz, I.S., et al., *High Rates of Influenza-Associated Invasive Pulmonary Aspergillosis May Not Be Universal: A Retrospective Cohort Study from Alberta, Canada*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(7): p. 1760-1763.
32. Patterson, T.F., et al., *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2016. **63**(4): p. e1-e60.
33. Lewis, R.E. and D.P. Kontoyiannis, *Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients*. Med Mycol, 2009. **47 Suppl 1**: p. S271-81.
34. Gavalda, J., et al., *Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(1): p. 52-9.
35. Silveira, F.P. and S. Husain, *Fungal infections in solid organ transplantation*. Med Mycol, 2007. **45**(4): p. 305-20.
36. Singh, N., S. Husain, and A.S.T.I.D.C.o. Practice, *Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 4**: p. S180-91.
37. Sipsas, N.V. and D.P. Kontoyiannis, *Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit*. Int J Antimicrob Agents, 2012. **39**(6): p. 464-71.
38. Miller, W.T., Jr., et al., *Pulmonary aspergillosis in patients with AIDS. Clinical and radiographic correlations*. Chest, 1994. **105**(1): p. 37-44.
39. Cornely, O.A., et al., *Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(12): p. e405-e421.
40. Guinea, J., et al., *Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome*. Clin Microbiol Infect, 2010. **16**(7): p. 870-7.
41. Martino, R., et al., *Lower respiratory tract respiratory virus infections increase the risk of invasive aspergillosis after a reduced-intensity allogeneic hematopoietic SCT*. Bone Marrow Transplant, 2009. **44**(11): p. 749-56.
42. Yang, S.C., et al., *Corticosteroid dose and the risk of opportunistic infection in a national systemic lupus erythematosus cohort*. Lupus, 2018. **27**(11): p. 1819-1827.

43. Chastain, D.B., et al., *Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults*. Clin Infect Dis, 2024. **78**(4): p. e37-e56.
44. Hwang, D.M., et al., *Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto*. Mod Pathol, 2005. **18**(1): p. 1-10.
45. Milne-Price, S., K.L. Miazgowiec, and V.J. Munster, *The emergence of the Middle East respiratory syndrome coronavirus*. Pathog Dis, 2014. **71**(2): p. 121-36.
46. Magira, E.E., et al., *Outcomes in Invasive Pulmonary Aspergillosis Infections Complicated by Respiratory Viral Infections in Patients With Hematologic Malignancies: A Case-Control Study*. Open Forum Infect Dis, 2019. **6**(7): p. ofz247.
47. Klein, U., et al., *Changes in pulmonary mechanics after fiberoptic bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients*. Intensive Care Med, 1998. **24**(12): p. 1289-93.
48. Alexander, B.D., et al., *Guidance on Imaging for Invasive Pulmonary Aspergillosis and Mucormycosis: From the Imaging Working Group for the Revision and Update of the Consensus Definitions of Fungal Disease from the EORTC/MSGERC*. Clin Infect Dis, 2021. **72**(Suppl 2): p. S79-S88.
49. Rademacher, J., et al., *Key summary of German national guideline for adult patients with nosocomial pneumonia- Update 2024 Funding number at the Federal Joint Committee (G-BA): 01VSF22007*. Infection, 2024.
50. Schegerer, A., et al., *Diagnostic Reference Levels for Diagnostic and Interventional X-Ray Procedures in Germany: Update and Handling*. Rofo, 2019. **191**(8): p. 739-751.
51. Aghai, L., H. Heller, and M. Müller-Neumann, *Jahresbericht 2009 der Strahlenschutzkommission*. 2010.
52. Ullmann, A.J., et al., *Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline*. Clinical Microbiology and Infection, 2018. **24**: p. e1-e38.
53. Cornely, O.A., et al., *EQUAL Aspergillosis Score 2018: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive pulmonary aspergillosis*. Mycoses, 2018. **61**(11): p. 833-836.
54. Buil, J.B., et al., *Retrospective Multicenter Evaluation of the VirClia Galactomannan Antigen Assay for the Diagnosis of Pulmonary Aspergillosis with Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Hematological Disease*. J Clin Microbiol, 2023. **61**(5): p. e0004423.
55. de Heer, K., et al., *Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **5**(5): p. CD012399.
56. Egger, M., et al., *Performance of the Euroimmun Aspergillus Antigen ELISA for the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Bronchoalveolar Lavage Fluid*. J Clin Microbiol, 2022. **60**(4): p. e0021522.
57. Leeftang, M.M., et al., *Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(12): p. CD007394.
58. Aerts, R., et al., *Point-of-care testing for viral-associated pulmonary aspergillosis*. Expert Rev Mol Diagn, 2024. **24**(3): p. 231-243.
59. Autier, B., et al., *Aspergillus Lateral Flow Assay with Digital Reader for the Diagnosis of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA): a Multicenter Study*. J Clin Microbiol, 2022. **60**(1): p. e0168921.
60. Eigl, S., et al., *Influence of mould-active antifungal treatment on the performance of the Aspergillus-specific bronchoalveolar lavage fluid lateral-flow device test*. Int J Antimicrob Agents, 2015. **46**(4): p. 401-5.
61. Jenks, J.D., et al., *Performance of the Bronchoalveolar Lavage Fluid Aspergillus Galactomannan Lateral Flow Assay With Cube Reader for Diagnosis of Invasive*



- Pulmonary Aspergillosis: A Multicenter Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2021. **73**(7): p. e1737-e1744.
62. Mercier, T., et al., *Point of care aspergillus testing in intensive care patients*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 642.
  63. Aerts, R., et al., *Circulatory Inflammatory Proteins as Early Diagnostic Biomarkers for Invasive Aspergillosis in Patients with Hematologic Malignancies-an Exploratory Study*. Mycopathologia, 2024. **189**(2): p. 24.
  64. Eigl, S., et al., *Galactomannan testing and Aspergillus PCR in same-day bronchoalveolar lavage and blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis*. Med Mycol, 2017. **55**(5): p. 528-534.
  65. Ergun, M., et al., *Aspergillus Test Profiles and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients*. J Clin Microbiol, 2021. **59**(12): p. e0122921.
  66. Petraitiene, R., et al., *Effects of host response and antifungal therapy on serum and BAL levels of galactomannan and (1-->3)-beta-D-glucan in experimental invasive pulmonary aspergillosis*. Med Mycol, 2015. **53**(6): p. 558-68.
  67. Heldt, S., et al., *Diagnosis of invasive aspergillosis in hematological malignancy patients: Performance of cytokines, Asp LFD, and Aspergillus PCR in same day blood and bronchoalveolar lavage samples*. J Infect, 2018. **77**(3): p. 235-241.
  68. Acosta, J., et al., *A prospective comparison of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary invasive aspergillosis in medical patients under intensive care: comparison with the diagnostic performance of galactomannan and of (1--> 3)-beta-d-glucan chromogenic assay in serum samples*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17**(7): p. 1053-60.
  69. Marta, G.C., et al., *COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in a Tertiary Hospital*. J Fungi (Basel), 2022. **8**(2).
  70. Roman-Montes, C.M., et al., *Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis*. Mycoses, 2021. **64**(4): p. 364-371.
  71. Mutschlechner, W., et al., *Bronchoalveolar Lavage Fluid (1,3)beta-D-Glucan for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Solid Organ Transplantation: A Prospective Multicenter Study*. Transplantation, 2015. **99**(9): p. e140-4.
  72. Reischies, F.M., et al., *Prognostic potential of 1,3-beta-d-glucan levels in bronchoalveolar lavage fluid samples*. J Infect, 2016. **72**(1): p. 29-35.
  73. Egger, M., et al., *Fungal translocation measured by serum 1,3-ss-D-glucan correlates with severity and outcome of liver cirrhosis-A pilot study*. Liver Int, 2023. **43**(9): p. 1975-1983.
  74. Egger, M., et al., *Utility of Serum 1,3-beta-d-Glucan Testing for Diagnosis and Prognostication in COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis*. Microbiol Spectr, 2022. **10**(3): p. e0137322.
  75. Lamoth, F., et al., *Assessment of the Role of 1,3-beta-d-Glucan Testing for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Adults*. Clin Infect Dis, 2021. **72**(Suppl 2): p. S102-S108.
  76. Maertens, J.A., et al., *Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial*. Lancet, 2016. **387**(10020): p. 760-9.
  77. Marr, K.A., et al., *Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2015. **162**(2): p. 81-9.
  78. Cruciani, M., et al., *Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **9**(9): p. CD009551.
  79. Wehrle-Wieland, E., et al., *Diagnosis of invasive mold diseases in patients with hematological malignancies using Aspergillus, Mucorales, and panfungal PCR in BAL*. Transpl Infect Dis, 2018. **20**(5): p. e12953.

80. Mikulska, M., et al., *Use of Aspergillus fumigatus real-time PCR in bronchoalveolar lavage samples (BAL) for diagnosis of invasive aspergillosis, including azole-resistant cases, in high risk haematology patients: the need for a combined use with galactomannan*. Med Mycol, 2019. **57**(8): p. 987-996.
81. Ullmann, A.J., et al., *Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline*. Clin Microbiol Infect, 2018. **24 Suppl 1**: p. e1-e38.
82. Herbrecht, R., et al., *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. N Engl J Med, 2002. **347**(6): p. 408-15.
83. Hoenigl, M., et al., *Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies*. Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(7): p. 3262-7.
84. Jenks, J.D., S.R. Mehta, and M. Hoenigl, *Broad spectrum triazoles for invasive mould infections in adults: Which drug and when?* Med Mycol, 2019. **57**(Supplement\_2): p. S168-S178.
85. Baniasadi, S., B. Farzanegan, and M. Alehashem, *Important drug classes associated with potential drug-drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists*. Ann Intensive Care, 2015. **5**(1): p. 44.
86. Cornely, O.A., et al., *Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial)*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(10): p. 1289-97.
87. Heinz, W.J., D. Buchheidt, and A.J. Ullmann, *Clinical evidence for caspofungin monotherapy in the first-line and salvage therapy of invasive Aspergillus infections*. Mycoses, 2016. **59**(8): p. 480-93.
88. Lestrade, P.P.A., et al., *Triazole resistance in Aspergillus fumigatus: recent insights and challenges for patient management*. Clin Microbiol Infect, 2019. **25**(7): p. 799-806.
89. e.v., D.G.f.P.u.B. S3\_Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. 2024; Available from: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-013l\\_S3\\_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-erwachsener-Patienten-nosokomiale-Pneumonie\\_2024-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-013l_S3_Epidemiologie-Diagnostik-Therapie-erwachsener-Patienten-nosokomiale-Pneumonie_2024-03.pdf).
90. Monforte, V., et al., *Nebulized amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: study of risk factors*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(12): p. 1274-81.
91. Husain, S., et al., *The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary*. J Heart Lung Transplant, 2016. **35**(3): p. 261-282.
92. Cadena, J., G.R. Thompson, 3rd, and T.F. Patterson, *Invasive Aspergillosis: Current Strategies for Diagnosis and Management*. Infect Dis Clin North Am, 2016. **30**(1): p. 125-42.
93. Fortun, J., et al., *A Phase I/IIa Prospective, Randomized, Open-Label Study on the Safety and Efficacy of Nebulized Liposomal Amphotericin for Invasive Pulmonary Aspergillosis*. J Fungi (Basel), 2024. **10**(3).
94. Hullard-Pulstinger, A., et al., *Prophylactic application of nebulized liposomal amphotericin B in hematologic patients with neutropenia*. Onkologie, 2011. **34**(5): p. 254-8.
95. Peghin, M., et al., *10 years of prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B and the changing epidemiology of Aspergillus spp. infection in lung transplantation*. Transpl Int, 2016. **29**(1): p. 51-62.
96. Kuiper, L. and E.J. Ruijgrok, *A review on the clinical use of inhaled amphotericin B*. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2009. **22**(3): p. 213-27.
97. Lowry, C.M., et al., *Safety of aerosolized liposomal versus deoxycholate amphotericin B formulations for prevention of invasive fungal infections following lung transplantation: a retrospective study*. Transpl Infect Dis, 2007. **9**(2): p. 121-5.

98. Ruijgrok, E.J., A.G. Vulto, and E.W. Van Etten, *Efficacy of aerosolized amphotericin B desoxycholate and liposomal amphotericin B in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in severely immunocompromised rats*. J Antimicrob Chemother, 2001. **48**(1): p. 89-95.
99. Hilberg, O., et al., *Remarkably efficient inhaled antifungal monotherapy for invasive pulmonary aspergillosis*. Eur Respir J, 2012. **40**(1): p. 271-3.
100. Cass, L., et al., *Safety and nonclinical and clinical pharmacokinetics of PC945, a novel inhaled triazole antifungal agent*. Pharmacol Res Perspect, 2021. **9**(1): p. e00690.
101. Koeck, J.A., et al., *Clinically Relevant Interactions with Anti-Infectives on Intensive Care Units-A Multicenter Delphi Study*. Antibiotics (Basel), 2021. **10**(11).
102. Zhang, J., et al., *Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interactions among lung transplant patients*. Front Pharmacol, 2024. **15**: p. 1308260.
103. Bakker, T., et al., *The effect of computerised decision support alerts tailored to intensive care on the administration of high-risk drug combinations, and their monitoring: a cluster randomised stepped-wedge trial*. Lancet, 2024. **403**(10425): p. 439-449.
104. Niazi-Ali, S., et al., *Drug-drug interaction database for safe prescribing of systemic antifungal agents*. Ther Adv Infect Dis, 2021. **8**: p. 20499361211010605.
105. Groll, A.H., et al., *Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults*. Clin Pharmacol Drug Dev, 2017. **6**(1): p. 76-85.
106. Herbrecht, R., *Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections*. Int J Clin Pract, 2004. **58**(6): p. 612-24.
107. Hyland, R., B.C. Jones, and D.A. Smith, *Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole*. Drug Metab Dispos, 2003. **31**(5): p. 540-7.
108. Townsend, R., et al., *Pharmacokinetic Evaluation of CYP3A4-Mediated Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With Rifampin, Ketoconazole, Midazolam, and Ethinyl Estradiol/Norethindrone in Healthy Adults*. Clin Pharmacol Drug Dev, 2017. **6**(1): p. 44-53.
109. Weiss, J., et al., *CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole*. J Clin Pharmacol, 2009. **49**(2): p. 196-204.
110. Imai, H., T. Kotegawa, and K. Ohashi, *Duration of drug interactions: putative time courses after mechanism-based inhibition or induction of CYPs*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2011. **4**(4): p. 409-11.
111. Azanza, J.R., et al., *Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients*. Rev Esp Quimioter, 2023. **36**(3): p. 236-258.
112. Berge, M., et al., *Safe management of tacrolimus together with posaconazole in lung transplant patients with cystic fibrosis*. Ther Drug Monit, 2009. **31**(3): p. 396-9.
113. Capone, D., et al., *Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient*. J Clin Pharm Ther, 2010. **35**(1): p. 121-4.
114. Gaïes, E., et al., *[Interaction between azole antifungals drugs and tacrolimus in four kidney transplant patients]*. J Mycol Med, 2011. **21**(1): p. 46-50.
115. Inoue, Y., et al., *Highly activated oral bioavailability of tacrolimus on coadministration of oral voriconazole*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2011. **49**(4): p. 291-2.
116. Kawazoe, H., et al., *Change of the blood concentration of tacrolimus after the switch from fluconazole to voriconazole in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Pharm Bull, 2006. **29**(12): p. 2528-31.
117. Kramer, M.R., et al., *Voriconazole and itraconazole in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK 506): efficacy and drug interaction*. Clin Transplant, 2011. **25**(2): p. E163-7.

118. Lempers, V.J., et al., *Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice*. Curr Opin Pharmacol, 2015. **24**: p. 38-44.
119. Trifilio, S.M., et al., *Tacrolimus use in adult allogeneic stem cell transplant recipients receiving voriconazole: preemptive dose modification and therapeutic drug monitoring*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(8): p. 1352-6.
120. Zhang, S., et al., *Effect of voriconazole and other azole antifungal agents on CYP3A activity and metabolism of tacrolimus in human liver microsomes*. Xenobiotica, 2012. **42**(5): p. 409-16.
121. Fachinformation, *Posaconazol (Noxafil) Stand 02/2023*.
122. Fachinformation, *Voriconazol (Vfend), Stand 09/2023*.
123. Fachinformation, *Isavuconazol (Cresemba), Stand 04/2024*.
124. Geist, M.J., et al., *Induction of voriconazole metabolism by rifampin in a patient with acute myeloid leukemia: importance of interdisciplinary communication to prevent treatment errors with complex medications*. Antimicrob Agents Chemother, 2007. **51**(9): p. 3455-6.
125. Li, T.Y., et al., *The influence of combination use of CYP450 inducers on the pharmacokinetics of voriconazole: a systematic review*. J Clin Pharm Ther, 2017. **42**(2): p. 135-146.
126. Spader, T.B., et al., *In vitro interactions between amphotericin B and other antifungal agents and rifampin against Fusarium spp.* Mycoses, 2011. **54**(2): p. 131-6.
127. Chen, J., et al., *Evaluating cardiac disorders associated with triazole antifungal agents based on the US Food and Drug Administration Adverse Event reporting system database*. Front Pharmacol, 2024. **15**: p. 1255918.
128. Ohyama, K., et al., *Association of Torsade de Pointes and QT Prolongation With Antifungal Triazoles: Analysis Using a Pharmacovigilance Database*. In Vivo, 2023. **37**(6): p. 2719-2725.
129. Yu, Z. and X. Liao, *Torsade de Pointes/QT Prolongation Associated with Antifungal Triazoles: A Pharmacovigilance Study Based on the U.S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*. J Pharm Pharm Sci, 2022. **25**: p. 237-243.
130. Zhou, J., et al., *Pharmacovigilance of triazole antifungal agents: Analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) database*. Front Pharmacol, 2022. **13**: p. 1039867.
131. Mourad, A., et al., *Real-world implications of QT prolongation in patients receiving voriconazole and amiodarone*. J Antimicrob Chemother, 2019. **74**(1): p. 228-233.
132. Wang, J., et al., *Sudden Cardiac Arrest Triggered by Coadministration of Fluconazole and Amiodarone*. Cardiology, 2017. **137**(2): p. 92-95.
133. *Antifungal Interactions Database*. 2024 [cited 2024 10.02.2024]; Available from: <https://www.antifungalinteractions.org>.
134. *Lexicomp*. 2024 [cited 2024 10.01.2024]; Available from: [https://www.wolterskluwer.com/de-de/know/ent-int-utdld-drug-references/?utm\\_source=google&utm\\_medium=paid-search&utm\\_campaign=All\\_Lexicomp\\_DE&utm\\_source=google&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=ALL\\_Lexicomp\\_DE\\_Brand&utm\\_content=&utm\\_term=lexicomp&gad\\_source=1&gbraid=0AAAAAD\\_SI8cWLTppJdVhXCnVgpcaGzs4w&gclid=EAlaIQobChMIhf2-3aCQiQMVfGqYGAB2zqRnwEAAAYASAAEgI6fD\\_BwE](https://www.wolterskluwer.com/de-de/know/ent-int-utdld-drug-references/?utm_source=google&utm_medium=paid-search&utm_campaign=All_Lexicomp_DE&utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=ALL_Lexicomp_DE_Brand&utm_content=&utm_term=lexicomp&gad_source=1&gbraid=0AAAAAD_SI8cWLTppJdVhXCnVgpcaGzs4w&gclid=EAlaIQobChMIhf2-3aCQiQMVfGqYGAB2zqRnwEAAAYASAAEgI6fD_BwE).
135. *Stockley's Drug Interactions*. [01.02.2024] 2024 2024; Available from: <https://www.pharmaceuticalpress.com/products/stockleys-drug-interactions/>.
136. *MEDIQ*. 2024 [cited 2024 01.02.2024]; Available from: <https://mediqsuisse.ch>.
137. Heidelberg, U. *Arzneimittelportal*. 2024 [cited 2024 01.02.2024]; Available from: <https://www.aid-klinik.de/internetlogin/login.php>.
138. Pharma, I. *ID Pharma APO*. 2024 [cited 2024 01.02.2024]; Available from: <https://www.id-berlin.de/produkte/emedikation/id-pharma-apo/>.
139. Groll, A.H., et al., *Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Efficacy of Liposomal Amphotericin B*. Clin Infect Dis, 2019. **68**(Suppl 4): p. S260-S274.

140. Bekersky, I., et al., *Plasma protein binding of amphotericin B and pharmacokinetics of bound versus unbound amphotericin B after administration of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(3): p. 834-40.
141. Bekersky, I., et al., *Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(3): p. 828-33.
142. Sable, C.A., et al., *Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections*. Transpl Infect Dis, 2002. **4**(1): p. 25-30.
143. Groetzner, J., et al., *Caspofungin as first-line therapy for the treatment of invasive aspergillosis after thoracic organ transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(1): p. 1-6.
144. Cornely, O.A., et al., *Phase 1b safety and pharmacokinetics of intravenous and oral fosmanogepix in patients with acute myeloid leukaemia and neutropenia*. J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(11): p. 2645-2652.
145. Hoenigl, M., et al., *The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin*. Drugs, 2021. **81**(15): p. 1703-1729.
146. du Pré, S., et al., *Effect of the Novel Antifungal Drug F901318 (Olorofim) on Growth and Viability of Aspergillus fumigatus*. Antimicrob Agents Chemother, 2018. **62**(8).
147. Geist, M.J.P., et al., *Safety of Voriconazole in a Patient with *CYP2C9\*2/CYP2C9\*2* Genotype*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006. **50**(9): p. 3227-3228.
148. Ueda, K., et al., *Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders*. Int J Hematol, 2009. **89**(5): p. 592-9.
149. Chen, P.F., et al., *Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients  $\geq$  75 years: one-center study in a Chinese patient group*. J Geriatr Cardiol, 2015. **12**(6): p. 626-33.
150. Pascual, A., et al., *Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(2): p. 201-11.
151. Karthaus, M., et al., *Therapeutic drug monitoring in the treatment of invasive aspergillosis with voriconazole in cancer patients—an evidence-based approach*. Annals of Hematology, 2015. **94**(4): p. 547-556.
152. McCreary, E.K., et al., *Impact of Triazole Therapeutic Drug Monitoring Availability and Timing*. Antimicrob Agents Chemother, 2019. **63**(10).
153. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0. 2020*  
<http://www.eucast.org>.
154. Siopi, M., et al., *Susceptibility breakpoints and target values for therapeutic drug monitoring of voriconazole and Aspergillus fumigatus in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(6): p. 1611-9.
155. Kim, H.J., et al., *A national cross-sectional study for poliovirus seroprevalence in the Republic of Korea in 2012: implication for deficiency in immunity to polio among middle-aged people*. BMC Infect Dis, 2015. **15**: p. 164.
156. Ashley, C.W., et al., *High-Sensitivity Mutation Analysis of Cell-Free DNA for Disease Monitoring in Endometrial Cancer*. Clin Cancer Res, 2023. **29**(2): p. 410-421.
157. Matsumoto, K., et al., *Therapeutic drug monitoring of voriconazole in Japanese patients: analysis based on clinical practice data*. Journal of Chemotherapy, 2016. **28**(3): p. 198-202.
158. Abratenko, P., et al., *First Measurement of Energy-Dependent Inclusive Muon Neutrino Charged-Current Cross Sections on Argon with the MicroBooNE Detector*. Phys Rev Lett, 2022. **128**(15): p. 151801.



159. Suzuki, Y., et al., *Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity*. Clinica Chimica Acta, 2013. **424**: p. 119-122.
160. Veringa, A., et al., *Therapeutic drug monitoring-guided treatment versus standard dosing of voriconazole for invasive aspergillosis in haematological patients: a multicentre, prospective, cluster randomised, crossover clinical trial*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2023. **61**(2): p. 106711.
161. Investigators, R.-C., et al., *Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19*. N Engl J Med, 2021. **384**(16): p. 1491-1502.
162. Howard, S.J., et al., *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole for Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Implications for Antifungal Therapy*. The Journal of Infectious Diseases, 2011. **203**(9): p. 1324-1332.
163. Forastiero, A., et al., *In vivo efficacy of voriconazole and posaconazole therapy in a novel invertebrate model of Aspergillus fumigatus infection*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2015. **46**(5): p. 511-517.
164. Dolton, M.J., et al., *Understanding variability in posaconazole exposure using an integrated population pharmacokinetic analysis*. Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(11): p. 6879-85.
165. Dolton, M.J., et al., *Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(11): p. 5503-10.
166. Azoulay, E., et al., *Critical Care Management of Chimeric Antigen Receptor T Cell-related Toxicity. Be Aware and Prepared*. Am J Respir Crit Care Med, 2019. **200**(1): p. 20-23.
167. Boppana, M., et al., *A Prospective Study to Evaluate the Effect of Therapeutic Drug Monitoring-Based Posaconazole Prophylaxis on Invasive Fungal Infection Rate During Acute Myeloid Leukemia Induction Therapy*. Indian J Hematol Blood Transfus, 2024. **40**(2): p. 204-212.
168. Konig, C., et al., *Posaconazole exposure in critically ill ICU patients: a need for action*. Infection, 2023.
169. Sime, F.B., et al., *A pharmacokinetic case study of intravenous posaconazole in a critically ill patient with hypoalbuminaemia receiving continuous venovenous haemodiafiltration*. Int J Antimicrob Agents, 2018. **52**(4): p. 506-509.
170. Van Daele, R., et al., *Pharmacokinetics and target attainment of intravenous posaconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation*. J Antimicrob Chemother, 2021. **76**(5): p. 1234-1241.
171. Martson, A.G., et al., *Posaconazole therapeutic drug monitoring in clinical practice and longitudinal analysis of the effect of routine laboratory measurements on posaconazole concentrations*. Mycoses, 2019. **62**(8): p. 698-705.
172. Walsh, T.J., et al., *Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial*. Clinical Infectious Diseases, 2007. **44**(1): p. 2-12.
173. Kraljevic, M., et al., *Clinical considerations on posaconazole administration and therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients*. Medical Mycology, 2020. **59**(7): p. 701-711.
174. Tverdek, F.P., et al., *Real-Life Assessment of the Safety and Effectiveness of the New Tablet and Intravenous Formulations of Posaconazole in the Prophylaxis of Invasive Fungal Infections via Analysis of 343 Courses*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2017. **61**(8): p. 10.1128/aac.00188-17.
175. Cendejas-Bueno, E., et al., *Blood and tissue distribution of posaconazole in a rat model of invasive pulmonary aspergillosis*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2017. **87**(2): p. 112-117.
176. Conte, J.E., et al., *Intrapulmonary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole at Steady State in Healthy Subjects*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009. **53**(2): p. 703-707.

177. Chau, M.M., et al., *Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplant recipients*, 2021. *Intern Med J*, 2021. **51 Suppl 7**: p. 37-66.
178. Nguyen, M.-V.H., et al., *Posaconazole Serum Drug Levels Associated With Pseudohyperaldosteronism*. *Clinical Infectious Diseases*, 2019. **70**(12): p. 2593-2598.
179. Jensen, K., et al., *Association of adverse effects with high serum posaconazole concentrations*. *Med Mycol*, 2023. **61**(8).
180. Maertens, J.A., et al., *Pharmacokinetic and Exposure Response Analysis of the Double-Blind Randomized Study of Posaconazole and Voriconazole for Treatment of Invasive Aspergillosis*. *Clinical Drug Investigation*, 2023. **43**(9): p. 681-690.
181. Sabatino, D.C., et al., *Elevated posaconazole trough concentrations are not associated with increased risk for posaconazole toxicity in lung transplant recipients*. *Clinical Transplantation*, 2023. **37**(1): p. e14826.
182. Bloos, F., et al., *(1 --> 3)-beta-D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial*. *Intensive Care Med*, 2022. **48**(7): p. 865-875.
183. Cornely, O.A., et al., *Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease*. *J Antimicrob Chemother*, 2016. **71**(3): p. 718-26.
184. Boyer, J., M. Hoenigl, and L. Kriegl, *Therapeutic drug monitoring of antifungal therapies: do we really need it and what are the best practices?* *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2024. **17**(4): p. 309-321.
185. Andes, D., et al., *Isavuconazole Concentration in Real-World Practice: Consistency with Results from Clinical Trials*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. **62**(7).
186. Kaindl, T., et al., *Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases*. *J Antimicrob Chemother*, 2019. **74**(3): p. 761-767.
187. Risum, M., et al., *Therapeutic Drug Monitoring of Isavuconazole: Serum Concentration Variability and Success Rates for Reaching Target in Comparison with Voriconazole*. *Antibiotics (Basel)*, 2021. **10**(5).
188. Desai, A.V., et al., *Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017. **61**(12).
189. Bertram, R., et al., *Clinical and demographic factors affecting trough levels of isavuconazole in critically ill patients with or without COVID-19*. *Mycoses*, 2023. **66**(12): p. 1071-1078.
190. Hohl, R., et al., *Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: A monocentric retrospective analysis*. *Mycoses*, 2022. **65**(7): p. 747-752.
191. Bolcato, L., et al., *Variability of Isavuconazole Trough Concentrations during Longitudinal Therapeutic Drug Monitoring*. *J Clin Med*, 2022. **11**(19).
192. Zurl, C., et al., *Isavuconazole Treatment in a Mixed Patient Cohort with Invasive Fungal Infections: Outcome, Tolerability and Clinical Implications of Isavuconazole Plasma Concentrations*. *J Fungi (Basel)*, 2020. **6**(2).
193. Chen, T., et al., *Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study*. *BMJ*, 2020. **368**: p. m1091.
194. Lahmer, T., et al., *Influence of Sustained Low-Efficiency Dialysis Treatment on Isavuconazole Plasma Levels in Critically Ill Patients*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2019. **63**(11): p. 10.1128/aac.01162-19.
195. Willeman, T., et al., *Refining the therapeutic range of posaconazole and isavuconazole for efficient therapeutic drug monitoring using a bioassay approach*. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020. **34**(2): p. 279-287.
196. Gomez-Lopez, A., et al., *Observed isavuconazole exposure: 5-year experience of azole TDM from a Spanish reference laboratory*. *Med Mycol*, 2023. **61**(8).

197. Furfaro, E., et al., *Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2019. **74**(8): p. 2341-2346.
198. Kosmidis, C., et al., *Isavuconazole Therapeutic Drug Monitoring during Long-Term Treatment for Chronic Pulmonary Aspergillosis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2020. **65**(1): p. 10.1128/aac.01511-20.
199. Andes, D., T. Stamsted, and R. Conklin, *Pharmacodynamics of Amphotericin B in a Neutropenic-Mouse Disseminated-Candidiasis Model*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2001. **45**(3): p. 922-926.
200. Adler-Moore, J.P., et al., *Treatment of murine candidosis and cryptococcosis with a unilamellar liposomal amphotericin B formulation (AmBisome)*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1991. **28**(suppl\_B): p. 63-71.
201. Bassetti, M., et al., *Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project*. Crit Care, 2019. **23**(1): p. 219.
202. Ellis, M., et al., *An EORTC International Multicenter Randomized Trial (EORTC Number 19923) Comparing Two Dosages of Liposomal Amphotericin B for Treatment of Invasive Aspergillosis*. Clinical Infectious Diseases, 1998. **27**(6): p. 1406-1412.
203. Bruhn, A., et al., *Effects of dexamethasone on macrophage migration inhibitory factor production in sepsis*. Shock, 2006. **26**(2): p. 169-73.
204. Andes, D., et al., *Pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison of amphotericin B (AMB) and two lipid-associated AMB preparations, liposomal AMB and AMB lipid complex, in murine candidiasis models*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(2): p. 674-84.
205. Takemoto, K. and K. Kanazawa, *AmBisome: relationship between the pharmacokinetic characteristics acquired by liposomal formulation and safety/efficacy*. Journal of Liposome Research, 2017. **27**(3): p. 186-194.
206. Gómez-López, A., *Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation*. Clinical Microbiology and Infection, 2020. **26**(11): p. 1481-1487.
207. Maertens, J.A., et al., *Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial*. Lancet, 2021. **397**(10273): p. 499-509.
208. Hiemenz, J.W., et al., *Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010. **29**(11): p. 1387-94.
209. Palmer, S.M., et al., *Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients*. Transplantation, 2001. **72**(3): p. 545-8.
210. Bassetti, M., et al., *EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group*. Clin Infect Dis, 2021. **72**(Suppl 2): p. S121-S127.
211. Guillen-Guio, B., et al., *Sepsis-associated acute respiratory distress syndrome in individuals of European ancestry: a genome-wide association study*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(3): p. 258-266.
212. Hagiya, H., Y. Nishimura, and F. Otsuka, *Safety and usefulness of nebulized liposomal amphotericin B: Systematic scoping review*. Pulm Pharmacol Ther, 2023. **82**: p. 102233.



**Versionsnummer:** 1.0

**Erstveröffentlichung:** 12/2024

**Nächste Überprüfung geplant:** 12/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online