

Aus der III. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Inzidenz, Epidemiologie und Verlauf invasiver Pilzinfektionen nach allogener
Blutstammzelltransplantation an der Universitätsmedizin Mainz**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Julia Möhrke
aus Remscheid

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

30.Juni 2023

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	10
Abbildungsverzeichnis	10
1. Einleitung	11
2. Literaturdiskussion	13
2.1 Maligne und nicht-maligne hämatologische Erkrankungen	13
2.2 Die allogene Blutstammzelltransplantation.....	14
2.3 Komplikationen der BSCT	15
2.3.1 Graft-versus-Host-Erkrankungen	17
2.3.2 Bakterielle und virale Komplikationen	19
2.4 Invasive Pilzkrankungen (IFDs)	26
2.4.1 Inzidenz und Epidemiologie	33
2.4.2 Antimykotische Resistenzen	36
2.4.3 Diagnostik.....	38
2.4.4 Prophylaxe und Therapie.....	42
2.4.4.1 Prophylaxe	43
2.4.4.2 Therapie	50
3. Material und Methode	56
3.1 Aufbau und Ziele der Untersuchung.....	56
3.2 Datenerhebung	56
3.3 Datenkategorien	57
3.3.1 Patientencharakteristika	57
3.3.2 Diagnostik.....	58
3.3.3 Therapie und Verlauf	59

3.3.4	Infektionskomplikationen	60
3.4	Statistische Auswertung	60
4.	Ergebnisse	63
4.1	Patientencharakteristika	63
4.2	Invasive Pilzerkrankungen (IFDs)	66
4.3	Risikofaktoren für IFDs.....	72
4.4	Verlauf und Outcome der IFDs.....	83
5.	Diskussion	89
5.1	Einfluss von Patienten- und Transplantationscharakteristika auf eine IFD	89
5.1.1	Komplikationen der allogenen BSCT und deren Einfluss auf eine IFD	96
5.2	Diagnostik bei IFD	100
5.3	Einfluss der antimykotischen Therapie auf IFD	110
5.4	Verlauf und Outcome bei vorliegender IFD	114
5.5	Limitationen und Ausblick.....	116
6.	Zusammenfassung	121
7.	Literaturverzeichnis	123
	Danksagung	159

Abkürzungsverzeichnis

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
AFS	Antifungal Stewardship
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie)
aGvHD	Acute Graft-versus-Host-Disease (Akute Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
APACHE-II-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II-Score (klinisches Ratingsystem zur Evaluierung der Schwere einer Erkrankung und des Sterberisikos in der Intensivmedizin)
ATG	Anti-T-Zell-Immunglobulin
BAL	Bronchoalveolärer Lavage
BG	1->3-β-D-Glukan
BSCT	Blood stem cell transplantation (hämatopoetische Blutstammzelltransplantation)
BSI	Blutstrominfektion
Bzgl.	Bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CAPA	COVID-19-assoziierte pulmonale Aspergillose
CARV	Community-acquired respiratory virus (ambulant erworbene respiratorische Virusinfektion)
CDI	<i>Clostridoides difficile</i> Infektion
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
cGvHD	Chronic Graft-versus-Host-Disease (chronische Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CNI	Calcineurin-Inhibitoren

COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COVID-19	Coronavirus disease-2019 (Coronavirus Erkrankung-19)
CR	Complete remission (komplette Remission)
CT	Computertomographie
CTPA	CT-Pulmonalisangiographie
CyA	Cyclosporin A
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Fachgesellschaft)
DM	Diabetes mellitus
ECMO	Extrakorporaler Membranoxygenierung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group = Performance-Score
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus
EMA	(European Medicines Agency) Europäische Arzneimittelagentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Fachgesellschaft)
FDG PET/CT	[18F] Fluorodeoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie)
Flamsa	Fludarabin, Cytarabin, Amsacrin (Chemotherapieprotokoll)
FUO	Fever of unknown origin (Fieber unklarer Genese)
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor)
Ggf.	Gegebenenfalls
GITMO	Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (Fachgesellschaft)
GM	Galactomannan
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)
GvL	Graft-versus-Leukemia-effect (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt)
HD	Hodgkin Disease (Hodgkin-Lymphom)

HEPA-Filter	High Efficiency Particulate Air Filter (Filter mit hoher Wirksamkeit gegen Teilchen)
HR-CT	High-resolution computer tomography (hochauflösende Computertomographie)
HLA	Human leukocyte antigen (humanes Leukozytenantigen)
HR	Hazard Ratio (Hazard Rate)
IA	Invasive Aspergillose
IAPA	Influenza-assoziierte pulmonale Aspergillose
IBM	International Business Machines Corporation (Unternehmen)
IC	Invasive Candidose
ICU	Intensiv care unit (Intensivstation)
i.d.R.	In der Regel
IFDs	Invasive fungal disease/s (invasive Pilzerkrankung/en)
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
Insg.	Insgesamt
IPA	Invasive pulmonale Aspergillose
I.v.	Intravenös
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KHK	Koronare Herzerkrankung
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
LFD	Lateral-Flow-Device
MAC	Myeloablative conditioning (myeloablative Konditionierung)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycofenolat Mofetil
MMRD	Mismatched-related donor (nicht übereinstimmender verwandter Spender)
MMUD	Mismatched-unrelated donor (nicht übereinstimmender nicht verwandter Spender)
MPN	myeloproliferative Neoplasie

MRD	Matched-related donor (passender verwandter Spender)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MUD	Matched-unrelated donor (passender nicht verwandter Spender)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NNT	Number needed to treat (Anzahl notwendiger Behandlungen)
NPV	Negative predictive value (negativer prädiktiver Wert)
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
PAMPs	Pathogenassoziierte molekulare Muster
PBSCT	Peripheral blood stem cell transplantation (periphere Blutstammzelltransplantation)
PD	Progressive Disease (fortschreitende Erkrankung)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PPV	Positive predictive value (positiver prädiktiver Wert)
PR	Partial remission (partielle Remission)
RA	Rheumatoide Arthritis
RD	Refractory Disease (refraktäre Erkrankung)
RIC	Reduced-intensity conditioning (dosisreduzierte Konditionierung)
RR	(Riva Rocci) Blutdruck
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SOFA	Sepsis-related organ failure assessment
Sog.	Sogenannte
SOP	Standard Operating Procedure (Standardarbeitsanweisung)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Einzelphotonen-Emissions- Computertomographie)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Unternehmen)
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylokokkus epidermidis</i>
<i>St. viridans</i>	<i>Streptokokkus viridans</i>
TCD	T-Zell-Depletion

TDM	Therapeutic Drug Monitoring (Therapeutische Arzneimittelüberwachung)
U.a.	Unter anderem
UCT Mainz	Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Mainz
V.a.	Verdacht auf
Vs.	Versus
Z.B.	Zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	64
Tabelle 2: Invasive Pilzerkrankungen (IFDs) kategorisiert anhand der EORTC-Kriterien	68
Tabelle 3: Risikofaktoren für possible/probable/proven-IFDs	75
Tabelle 4: Risikofaktoren für probable/proven-IFDs	79
Tabelle 5: Verlauf und Outcome der possible/probable/proven-IFDs	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm: methodischer Algorithmus.....	62
Abbildung 2: Invasive Pilzerkrankungen (IFDs).....	70
Abbildung 3: Risikofaktoren für probable/proven-IFDs.....	81
Abbildung 4: Verlauf und Outcome der probable/proven-IFDs.....	87

1. Einleitung

Im Rahmen der Therapie von Patienten mit malignen, sowie nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen wird nicht selten eine Blutstammzelltransplantation (BSCT) durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein evidenzbasiertes Therapieverfahren, welches mit einem hohen kurativen Potenzial einhergeht (1). In Bezug auf die BSCT unterscheidet man die Knochenmarktransplantation (KMT) von der peripheren Blutstammzelltransplantation (PBSCT). Bei der Übertragung von Blutstammzellen wird des Weiteren unterschieden, ob es sich bei dem Spender und Empfänger um ein und dieselbe Person handelt (autolog), oder ob der Patient die Blutstammzellen eines gesunden, kompatiblen Spenders (Familienmitglied oder fremde Person) erhält (allogen). Die vorliegende Dissertation thematisiert im weiteren Verlauf nur die allogene Blutstammzelltransplantation.

Trotz des hohen kurativen Potenzials stellt die Therapie der Blutstammzelltransplantation einen umfangreichen und riskanten Eingriff für den Patienten dar und kann heutzutage noch mit teilweise tödlichen Komplikationen verbunden sein. Während der Phase der massiven Myelosuppression und Regeneration des Knochenmarks sind die Patienten besonders vulnerabel für jegliche Art von Infektionen, da ihr Körper nicht auf das eigene Immunsystem zurückgreifen kann (2). Die begleitende Therapie mit Immunsuppressiva, sowie die neutropene Phase eines jeden Patienten erschweren die Situation zusätzlich. Die Infektionsgefahr bleibt auch noch Wochen nach der Transplantation bestehen.

Im Rahmen der allogenen BSCT stellen invasive Pilzinfektionen (IFDs) auf Grund ihrer hohen Morbidität und Letalität nach wie vor ein bedeutendes Risiko für immunsupprimierte Patienten dar (3). Insbesondere die invasiven Aspergillus- und Candidaspezies sind dabei von besonderer Bedeutung und treten vor allem bei immunsupprimierten/hämato-onkologischen Patienten und Patienten nach allogener BSCT als häufige infektiöse Komplikation auf (4-7). Humanpathogenen Pilze werden medizinisch in drei Gruppen eingeteilt: Dermatophyten, Hefen (v.a. *Candida spp.*) und Schimmelpilze (v.a. *Aspergillus spp.*). Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer IFD wird entsprechend der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)“ – Klassifikation für invasive Pilzkrankungen anhand von 3 unterschiedlichen Gruppen definiert (8): möglich (possible IFD), wahrscheinlich (probable IFD), sowie nachgewiesen (proven IFD).

Als Risikofaktoren, die das Auftreten einer IFD begünstigen, werden in der Literatur häufig eine verlängerte Neutropenie, eine hochdosierte Steroidtherapie, sowie eine intensive Chemotherapie oder virale Infektionen gelistet (6, 9-11). Darüber hinaus können schwere immunologisch vermittelte Unverträglichkeitsreaktionen, die sog. Graft-versus-Host-Erkrankungen (GvHD), ebenfalls IFDs hervorrufen (6, 9-12).

Da die Symptome einer IFD sehr variabel sein können, gestaltet sich die Diagnostik häufig schwierig. Aber gerade diese ist von zentraler Bedeutung, um eine IFD möglichst frühzeitig zu diagnostizieren und adäquat zu therapieren. Konkrete Empfehlungen, u.a. die der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO), dienen hierbei als wichtige Hilfestellungen (13). Im Rahmen der Prophylaxe und der Therapie von IFDs spielen bei Patienten mit malignen hämatopoetischen Erkrankungen, die sich einer BSCT unterziehen, vor allem spezielle Hygienemaßnahmen, wöchentliche Screenings, sowie Antimykotika eine große Rolle. Bezüglich der medikamentösen Behandlung werden hauptsächlich drei unterschiedliche Substanzklassen verwendet: die Polyene, die Azole und die Echinokandine (14).

Die vorliegende Dissertation erfasst retrospektiv alle Patienten, die in den Jahren 2011-2015 an der Universitätsmedizin Mainz allogene blutstammzelltransplantiert wurden. Herausgearbeitet wurden relevante Patientencharakteristika, die Besonderheiten der BSCT und die Medikation. Anschließend wurde deren Einfluss auf die Inzidenz, sowie Risikofaktoren einer IFD analysiert. Des Weiteren wurde der Therapieverlauf dokumentiert, sowie die Diagnostik und die Epidemiologie in Bezug auf eine IFD genauer erörtert. Ziel der Dissertation war es Risikofaktoren für eine IFD näher zu beleuchten, sowie den Zusammenhang zwischen der Letalität und dem Auftreten einer IFD nach allogener BSCT herauszuarbeiten. Das genauere Verständnis möglicher Risikokonstellationen verspricht vielfältige Ansätze, die die Morbidität und Letalität in Zukunft senken könnten.

2. Literaturdiskussion

2.1 Maligne und nicht-maligne hämatologische Erkrankungen

Mutationen der hämatopoetischen Stammzellen, Vorläuferzellen und Effektorzellen führen zu einer unkontrollierten Teilung und Proliferation von funktionsunfähigen Zellen. Diese Hyperproliferation führt zu einer Verdrängung der gesunden Hämatopoese im Knochenmark. Folglich kommt es durch die Suppression aller drei Zelllinien zu einer Anämie, zu vermehrten Blutungen und einer erhöhten Infektanfälligkeit (2).

Ein klassisches Beispiel für maligne hämatologische Erkrankungen sind die akuten und chronischen Leukämien. Abhängig von der betroffenen Zellreihe unterteilt man weiter in eine myeloische oder lymphatische Form der Leukämie.

Die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrienationen ist die chronische lymphatische Leukämie (CLL) mit einer altersstandardisierten Inzidenzrate von 4,1% (pro 100.000 Einwohner). Die akute myeloische Leukämie (AML) folgt als zweithäufigste Erkrankung mit einer Inzidenz von 3,1% (pro 100.000 Einwohner) und steigt mit zunehmendem Alter weiter an. Abhängig von Faktoren, wie Geschlecht und Alter unterscheidet sich das relative 5-Jahres-Überleben bei CLL und AML in Deutschland. CLL-Patienten haben mit einem relativen 5-Jahres-Überleben von 76% eine gute Prognose, dagegen haben AML-Patienten nur ein relatives 5-Jahres-Überleben von 24% (15, 16).

Im Gegensatz dazu sind die chronische myeloische Leukämie (CML) mit einer Inzidenz von 1,2-1,5% (pro 100.000 Einwohner) und die akute lymphatische Leukämie (ALL) mit einer Gesamtinzidenz von 1,1% (pro 100.000 Einwohnern) seltener (17, 18).

Als anerkannte Therapiemöglichkeit mit kurativer Zielsetzung ist die BSCT häufig die letzte Chance auf eine (vollständige) Genesung bei malignen hämatologischen Erkrankungen (1). Hierbei sind die akuten Leukämien (AML, ALL) der häufigste Grund für die Durchführung einer allogenen BSCT (19-22). Weitere Indikationen stellen unter anderem (u.a.) das myelodysplastische Syndrom (MDS), die myeloproliferativen Neoplasien (MPN), die CML, reife B-/T-Zell-Neoplasien und das Multiple Myelom dar (23). Neben den aufgeführten malignen hämatologischen Erkrankungen werden zunehmend auch nicht-maligne Erkrankungen, wie Autoimmunerkrankungen und kongenitale Stoffwechselstörungen, mittels allogener BSCT therapiert (24-26).

2.2 Die allogene Blutstammzelltransplantation

Im Umgang mit malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen hat sich die allogene BSCT in den letzten Jahren immer mehr als fester Therapiebestandteil etabliert. Die Zahl der durchgeführten Transplantationen stieg in den vergangenen Jahren kontinuierlich an. Seit 1990 wird durch die Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarkstransplantation (EBMT) ein Register geführt. Eine Erhebung im Jahr 2010 berichtete über 30.000 Patienten, die innerhalb eines Jahres in Europa transplantiert wurden. Im Jahr 2014 stieg die Zahl der Transplantationen erstmals auf eine Rekordzahl von 40.829 Stammzelltransplantationen (allogene (43%), autologe (57%)) weiter an (27). In den folgenden Jahren setzte sich der Trend bis 2019 stetig fort. Im Jahr 2020 listete die EBMT ca. 3.000 durchgeführte Stammzelltransplantationen weniger (45.364 BSCT: allogene (41%), autologe (59%)). Diese Veränderungen sind als Folge der COVID-19-Pandemie anzusehen und spiegeln die unterschiedlichen Auswirkungen der Pandemie in den europäischen Ländern wider (28). Ein wesentlicher Grund für die zunehmenden Stammzelltransplantationen ist u.a. die Optimierung des Konditionierungsregimes. Eine Konditionierungstherapie geht der eigentlichen BSCT voran. Diese führt sowohl zu einer Myeloablation, um Raum für die Spenderzellen zu schaffen, als auch zu einer Immunsuppression, sodass die transplantierten Zellen leichter einwachsen können. Darüber hinaus zielt die Konditionierung drauf ab verbliebene Tumorzellen zu zerstören. Die Therapie kann individuell an den Patienten bzgl. seines Allgemeinzustandes und der vorliegenden Komorbiditäten angepasst werden. Jüngere Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten erhalten meist eine myeloablative Konditionierung (MAC), bestehend aus einer Radiochemotherapie oder einer Hochdosis-Chemotherapie (bei Fremdspendern zusätzlich Anti-T-Zell-Immunglobulin (ATG)). Patienten > 55 Jahre erhalten in der Regel (i.d.R.) ein dosisreduziertes Regime, die sog „reduced intensity conditioning“ (RIC), sodass auch ältere Patienten und Patienten mit relevanten Komorbiditäten heutzutage von einer BSCT profitieren können (29, 30).

Bevor aber eine allogene Blutstammzelltransplantation durchgeführt werden kann, muss für den Empfänger ein geeigneter Spender gefunden werden. Hierbei ist entscheidend, wie sehr die Humanen Leukozytenantigene (HLA) - Gewebemerkmale des Spenders mit denen des Empfängers übereinstimmen. HLA-Gewebemerkmale sind Oberflächenmerkmale auf Körperzellen, die das eigene Immunsystem vom fremden Gewebe unterscheiden. Nur bei einer nahezu vollständigen Übereinstimmung der HLA-

Gewebemerkmale von Spender und Empfänger ist das Risiko einer Abstoßung gering. Um eine hohe HLA-Kompatibilität für eine erfolgreiche Transplantation zu generieren, eignen sich vor allem Familienmitglieder als passende Spender (31, 32). Darüber hinaus helfen weltweit organisierte Spenderdatenbanken, da mitunter eine völlig fremde Person kompatibel sein kann. Um die gesunden hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark des Spenders gewinnen zu können, wird diesem vorab jeweils an 4-5 Tagen der Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF) subkutan appliziert. Mittels G-CSF werden die hämatopoetischen Stammzellen des Spenders aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisiert, sodass sich dort blutbildende Zellen befinden, die als Spendermaterial gewonnen werden können (33, 34). Die Sammlung der peripheren Blutstammzellen erfolgt anschließend über einen venösen Gefäßzugang. Bis zu drei Sammlungen, die wiederum mehrere Stunden Zeit in Anspruch nehmen, können nötig sein, um eine ausreichende Anzahl an Stammzellen zu gewinnen.

Nach den Sammlungen werden die entnommenen Blutstammzellen in speziellen Laboratorien aufgearbeitet und entweder direkt frisch transplantiert oder mithilfe von flüssigem Stickstoff bis zum Tag der Transplantation aufbewahrt.

Nach vorangegangener Konditionierungstherapie folgt die Blutstammzelltransplantation. Diese bewirkt, dass das Knochenmark des Patienten mit neuen Stammzellen besiedelt wird. Es folgt eine Regenerationsphase, in der das Knochenmark die Produktion aller drei blutbildenden Zelllinien (Engraftment) wieder aufnimmt. Nach erfolgreichem Engraftment ist idealerweise ein kompletter Chimärismus nachweisbar. Dies bedeutet, dass alle Zellen des blutbildenden Systems beim Patienten die genetischen Eigenschaften des Spenders aufweisen, da diese vom Zeitpunkt der Transplantation an durch dessen Blutstammzellen produziert werden. Alle übrigen Körperzellen stimmen weiterhin mit dem Empfänger genetisch überein. Ein vorliegender Chimärismus wirkt sich somit bei Patienten nach durchgeführter BSCT positiv auf das Überleben aus (35).

2.3 Komplikationen der BSCT

Als Schwerpunkt der vorliegenden Dissertation wird der Zusammenhang IFDs und allogene BSCT in den folgenden Kapiteln (siehe 2.4 ff.) detailliert beschrieben. Weitere Komplikationen, die mit einer allogenen BSCT einhergehen können, werden der Vollständigkeit halber in diesem Kapitel aufgelistet.

Innerhalb der ersten zwei Jahren nach BSCT ist das Infektionsrisiko für allogentransplantierte Patienten besonders hoch, bis zu 17-20% der Todesfälle nach BSCT sind auf Infektionen zurückzuführen (36, 37). Durch die vorgeschaltete Konditionierung wird zum einen eine Myeloablation, zum anderen eine massive Immunsuppression hervorgerufen. Ebenso sollen verbliebene Tumorzellen des Patienten vernichtet werden. Aufgrund der Aplasiaphase, sowie einer Dysfunktion sowohl des angeborenen als auch erworbenen Immunsystems nach durchgeführter BSCT besitzt der Patient zunächst keinen ausreichenden immunologischen Schutz gegen Bakterien, Viren und Pilze. Zellen beider Teile des Immunsystems und humorale Faktoren sind jedoch wichtig für eine adäquate Infektabwehr. Nach BSCT erholen sich zunächst die natürliche Killerzellen und die Zahl der CD8-T-Zellen steigt, aber erst später regenerieren sich zusätzlich die CD4-T-Zellen und B-Zellen. Bis das Immunsystem des Empfängers wieder hergestellt ist, ist eine medikamentöse Infektionsprophylaxe gegen Bakterien, Viren und Pilze erforderlich (36). Vor allem in der frühen post-BSCT-Phase spielt die antibakterielle Prophylaxe mit Fluorchinolonen eine große Rolle (38). Die Durchführung einer Prophylaxe mit oralen Fluorchinolonen kann nachweislich die Häufigkeit von febrilen neutropenischen Episoden, sowie die Letalität bei Patienten in der Neutropenie senken (39). Darüber hinaus wird mit Hilfe einer geeigneten antiviralen Prophylaxe versucht Virusinfektionen und virale Reaktivierungen zu verhindern. Diesbezüglich erfolgt eine Prävention der Herpes-simplex-Viren und des Varizella-zoster-Virus mit Aciclovir über einen längeren Zeitraum (40-42). Des Weiteren können Infektionen sowie Reaktivierungen mit dem Cytomegalievirus (CMV) ursächlich für eine erfolglose Transplantation sein. Um dies zu verhindern, wurde in der Vergangenheit oftmals eine anti-CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir oder Foscarnet durchgeführt (43). Die Zulassung von Letemovir im Jahr 2017 hat jedoch in vielen Zentren zu einen Paradigmenwechsel geführt, sodass das neue Medikament seitdem als CMV-Prophylaxe bevorzugt zum Einsatz kommt (44, 45). Zusätzlich zu der antibakteriellen- und antiviralen Prophylaxe erhalten BSCT-Patienten auch eine antimykotische Prophylaxe. Dabei stehen verschiedene Antimykotika zur Verfügung, um vor allem IFDs, wie eine invasive Aspergillose oder eine invasive Candidiasis, zu verhindern (46). Eine ausführliche Erläuterung der antimykotischen Prophylaxe und Therapie erfolgt im weiteren Verlauf der Arbeit (siehe Kapitel 2.4.3 ff.). Neben den Infektionskomplikationen sind die Patienten im Rahmen einer BSCT ebenfalls sehr anfällig für immunologische Komplikationen (z.B. Graft-versus-Host-Erkrankungen

(GvHD)). T-Zellen des Spenders erkennen Gewebe/Organe als fremd und zerstören diese. Es kommt zu Transplantatabstoßungen und/oder immunologischen Unverträglichkeitsreaktionen. Um dies von Anfang an zu unterbinden, erhalten Patienten nach BSCT eine prophylaktische Therapie mit Immunsuppressiva (36). Diesbezüglich werden Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus/Ciclosporin) in Kombination mit Methotrexat oder Mycophenolatmofetil als Standardprophylaxe eingesetzt (47). Darüber hinaus wird zusätzlich Antithrombozytenglobulin oder posttransplantiertes Cyclophosphamid verwendet, um das Auftreten einer akuten und chronischen GvHD zu reduzieren (48, 49). Kommt es im Verlauf dennoch zu einer GvHD umfasst die Therapie, abhängig von Art der GvHD sowie vom Grad der GvHD, eine alleinige topische Steroidbehandlung oder aber eine hochdosierte systemische Steroidtherapie mit oder ohne Calcineurin-Inhibitoren (48, 50). Je nach Substanz greifen die Immunsuppressiva an unterschiedlichen Stellen des Immunsystems an und senken, v.a. durch Hemmung der Lymphozytenproliferation, die körpereigene Immunantwort. So können Immunsuppressiva sowohl die DNA-Synthese von Lymphozyten als auch deren Aktivierung hemmen. Anders als andere Körperzellen müssen Lymphozyten ihre Nukleotide aufwändig über die De-novo-Synthese herstellen. Wird aber die Synthese gehemmt, reduziert sich automatisch die Immunabwehr. Darüber hinaus hat Interleukin-2 normalerweise eine aktivierende, sowie proliferierende Wirkung auf Lymphozyten. Immunsuppressiva jedoch blockieren die Interleukin-2-Wirkung, sodass es wiederum zu einer reduzierten Immunantwort kommt (51). Durch die Gabe von Immunsuppressiva wird das körpereigene Immunsystem unterdrückt, allogentransplantierten Patienten, die ohnehin ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, sind somit zusätzlich anfällig für Infektionen.

Die Immunsuppression und die Immunsystemrekonstruktion sind eng miteinander verbunden und müssen regelmäßig kontrolliert werden. Die Vermeidung von Komplikationen ist für ein erfolgreiches Outcome des Patienten von besonderer Bedeutung, aber nicht immer realisierbar.

2.3.1 Graft-versus-Host-Erkrankungen

Schwere immunologisch vermittelte Unverträglichkeitsreaktionen, die Graft-versus-Host-Erkrankungen (GvHD) können durch die allogene BSCT ausgelöst werden. Hervorgerufen durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Zellen der Immunabwehr, Zytokinen und proinflammatorischen Faktoren kommt es zu einer GvHD.

Dabei gelten zytotoxische T-Zellen als Haupteffektorzellen einer GvHD (52). Ein gesundes Immunsystem ist normalerweise in der Lage T-Zellen von einem Spender als fremd zu erkennen und abzustößen. Wenn aber im Rahmen der BSCT das Immunsystem des Empfängers durch die Verwendung verschiedener immunsuppressiver Maßnahmen beeinträchtigt wird, ist der Empfänger nicht in der Lage die transplantierten Zellen abzustößen. Heute weiß man, dass HLA-Oberflächenmerkmale und deren Expression entscheidend für die Aktivierung allogener T-Zellen und die Initiierung einer GvHD sind (53, 54). Hierbei wird anhand des zeitlichen Verlaufs eine akute und eine chronische Verlaufsform unterschieden.

Bei der akuten GvHD (aGvHD) handelt es sich um eine systemische und entzündliche Erkrankung, die innerhalb der ersten Wochen nach allogener BSCT auftritt. Rund 30-60% der Patienten erkranken nach einer BSCT an einer aGvHD, die ebenfalls in 15-30% der Fälle zum Tode führt (12). Hauptmanifestationsstellen einer aGvHD sind Haut, Darm und Leber. Dabei korreliert die HLA-Typisierung mit der Inzidenz einer aGvHD, sodass diese bei verwandten Blutstammzellspendern niedriger ist als bei Nichtverwandten.

Neben der aGvHD gibt es die chronische Verlaufsform einer GvHD (cGvHD). Hierbei tritt die erwünschte Immuntoleranz nach allogener BSCT nicht ein. Vergleichbar mit einer Autoimmunkrankheit richtet sich das Immunsystem, bestehend aus den Spenderzellen, gegen den eigenen Körper. Die cGvHD tritt meistens nach 2 bis 18 Monaten zum ersten Mal in Erscheinung. Wie auch schon bei der aGvHD korreliert die HLA-Kompatibilität mit der Inzidenz der Erkrankung. Im Rahmen einer allogenen BSCT erkranken circa 50% der Patienten an einer cGvHD. Bei 25% der Patienten führt die Erkrankung u.a. durch eine ausgeprägte Thrombozytopenie, sowie einer massiven Hautbeteiligung von über 50% über ein Multiorganversagen zum Tod (55, 56).

Um einer GvHD vorzubeugen, erhalten die Patienten nach Durchführung einer allogenen BSCT eine geeignete immunsuppressive Therapie. Diese wird unter Berücksichtigung des Remissionsstatus der Grunderkrankung, des Alters des Patienten und dem Grad der HLA-Übereinstimmung entsprechend dosiert und zeitlich ausreichend lange verordnet. Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus oder Cyclosporin A (CyA) stellen in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder Mycophenolat Mofetil (MMF) den Goldstandard dar (57). Zusätzlich zur Standard-Immunsuppression wird bei nicht verwandten Spendern eine unterstützende Therapie mittels Anti-T-Zell-Immunglobulin (ATG), basierend auf einer randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie, im Rahmen der Konditionierung eingesetzt

(58). Aufgrund der verwendeten Immunsuppressiva im Rahmen der GvHD-Prophylaxe/Therapie ist es nicht verwunderlich, dass das Risiko für eine IFD deutlich erhöht ist. Für eine erfolgreiche Kontrolle der GvHD ist es unvermeidlich körpereigene Abwehrmechanismen mit Hilfe der Immunsuppressiva zu unterdrücken. Dadurch kann es wiederum einfacher zu IFDs kommen (10). Studien belegen, dass sowohl eine akute GvHD als auch eine chronische GvHD Risikofaktoren für eine IFD darstellen und ursächlich für ein vermehrtes Auftreten von IFDs sind (6, 59, 60). Dabei gehen vor allem Grad III-IV der akuten GvHD mit einer erhöhten Inzidenz von invasiven Schimmelpilzinfektionen einher (6, 60), wohingegen die chronische GvHD mit einem erhöhtem Risiko für eine invasive Aspergillose verbunden ist (61). Darüber hinaus konnte ebenso gezeigt werden, dass eine IFD ein unabhängiger Risikofaktor für eine chronische GvHD ist. Die genauen Mechanismen, wie eine IFD die chronische GvHD verstärkt, müssen noch genauer untersucht werden (10). Oftmals sind IFDs auch mit bakteriellen und viralen Infektionen verbunden (62). Somit könnten IFDs durch indirekte Effekte, das Potenzial haben, das Risiko für eine chronische GvHD, samt bakterieller und viraler Infektionen, zu erhöhen, wie sie z.B. für CMV bekannt sind (63, 64).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es im Rahmen einer GvHD zu einer zytotoxischen Immunreaktion kommt, bei der sich Spender-T-Zellen gegen den Wirtsorganismus richten. Schwere Erkrankungen, wie Hautveränderungen, Diarrhoe und Leberschädigung, sind die Folge und können einen tödlichen Verlauf nehmen. Diverse Faktoren sind dabei für das Auftreten einer GvHD von Bedeutung. Die HLA-Kompatibilität, die Art der medikamentösen Behandlung, das verwendete Konditionierungsprotokoll, die Verarbeitungsart des Transplantats und das Alter haben hierbei einen sehr hohen Stellenwert. Darüber hinaus belegen Studien, dass die Mechanismen, die an akuter und chronischer GVHD beteiligt sind, nicht ganz übereinstimmen, und dass eine cGvHD nicht einfach als das Endstadium einer aGvHD gesehen werden kann (65).

2.3.2 Bakterielle und virale Komplikationen

Patienten, die sich einer allogenen BSCT unterziehen, sind sowohl während der Transplantation als auch darüber hinaus anfällig für bakterielle und virale Infektionen.

Eine bakterielle Blutstrominfektion (BSI) nach allogener BSCT ist eine häufige Komplikation. In der Literatur werden Inzidenzen von 21%-62% und mehr beschrieben (66-68). Manchen Studien zufolge liegt die Gesamtsterblichkeit bei 10-27% und steigt auf

bis zu 24-40%, wenn die BSI vor allem durch gramnegative Erreger hervorgerufen wurde. Hingegen konnten andere Studien keine Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen BSCT-Empfängern mit und ohne BSI aufzeigen (69, 70).

In Bezug auf die Krankheitserreger, die ursächlich für eine BSI sind, lassen sich sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien identifizieren. Hierbei zeigen sich Koagulase-negative *Staphylokokken* und *E. coli* als häufigste isolierte grampositive bzw. gramnegative Erreger (67, 69).

Als mögliche Risikofaktoren für eine BSI lassen sich u.a. Transplantationen von nicht-verwandten Spendern und Nabelschnurblut als Stammzellenquelle identifizieren (66). Zudem kommen Blenow O., et al. in ihrer Studie zu der Schlussfolgerung, dass trotz niedriger BSI-Sterblichkeit (3,3%) die Gesamtsterblichkeit an Tag 120 nach der BSCT von 21% auf einen Zusammenhang zwischen BSI und anderen Risikofaktoren schließen lässt (66).

Darüber hinaus ist das Risiko bei allogenen transplantierten Patienten an einer *Clostridium difficile* Infektion (CDI), der am häufigsten beobachteten nosokomialen Diarrhoe und Enterokolitis, zu erkranken deutlich erhöht. Innerhalb des ersten Jahres nach allogener BSCT gibt es verschiedene Risikofaktoren, die die Entstehung einer CDI begünstigen. So geht die Reaktivierung des Cytomegalievirus (CMV) und anderer *Herpesviridae* mit einem erhöhten Risiko für eine CDI einher. Auch der Einsatz von Antibiotika in der späten Phase nach Transplantation scheint mit einer CDI assoziiert (71). So konnten Vehreschild M.J., et al. in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen einer Carbapenem-Exposition und der Entwicklung einer CDI herstellen. Sie verglichen 310 Krankenhausaufenthalte von 152 Patienten mit einer AML als Grunderkrankung, mit 229 Krankenhausaufenthalten von 223 Patienten, die allogenen transplantiert wurden. Die CDI-Inzidenzen lagen bei 17,9% für AML-Patienten und 27,4% für allogene BSCT-Empfänger. Bei AML- und allogenen HSCT-Patienten betrug die mediane Zeit vom Beginn der Chemotherapie bis zum CDI 10 Tage bzw. 17 Tage. Die statistischen Berechnungen identifizierten die Carbapenem-Exposition klar als Einflussvariable für die Entwicklung einer CDI (AML-Patienten: OR:2.2; allogene BSCT-Empfänger: OR:1.4) (72).

Gerade in der frühen Phase nach der Transplantation sind die Patienten besonders anfällig für opportunistische Infektionen. Begünstigt wird dies durch die Neutropenie und die zeitliche Dysfunktion von T-/B-Lymphozyten. Hierbei bilden sowohl die geschädigten Schleimhautbarrieren als auch die häufig benötigten intravenösen Verweilkatheter

typische Eintrittspforten für Erreger (73). Während dieser Phase sind grampositive Bakterien, wie z.B. *Enterokokken* und *Staphylokokken* oder gramnegative Bakterien, wie z.B. *Escherichia coli*, die über die geschädigte Darmmukosa eintreten, häufige Infektionserreger (74).

Darüber hinaus lassen sich ebenso Infektionen mit Bakterien in Kombination mit Pilzen, die entweder gleichzeitig oder nacheinander vorkommen, bei Patienten mit schwacher Immunabwehr beobachten. Welche Entität dabei als Risikofaktor für die jeweils andere Erkrankung erfasst wird, kann ganz unterschiedlich sein. So zeigte eine Studie von Kaya S., et al. von 2017, dass das Vorliegen einer bakteriellen Infektion einen Risikofaktor für eine invasive pulmonale Aspergillose (IPA) darstellt. Sie kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Inzidenz der IPA verringert werden kann, indem man die Risikofaktoren beseitigt. Dafür ist es wichtig Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer IPA frühestmöglich zu erkennen und engmaschig zu kontrollieren. Die Zusammenarbeit eines interdisziplinären Teams trägt zusätzlich dazu bei das Outcome der Patienten zu verbessern (75). Ebenso kann aber auch das Vorliegen einer IFD zu einer bakteriellen Infektion führen. In einer Studie aus dem Jahr 2019 konnten Yang A. et al. mit Hilfe von multivariaten Analysen die IFD wiederum als einen Risikofaktor für das Auftreten einer Tuberkulose nach allogener BSCT identifizieren (76).

Hinsichtlich der viralen Komplikationen, die im Rahmen der allogenen BSCT auftreten können, spielen v.a. das CMV und die respiratorischen Viren eine große Rolle.

Das CMV ist ein globaler Erreger und sein Vorkommen innerhalb einer Population ist durch einen altersbedingten Anstieg der Seropositivität gekennzeichnet (77, 78). Nach einer Primärinfektion verbleibt das Virus in latenter Form in den Wirtszellen und kann bei einer Immunsuppression reaktiviert werden. Das Risiko einer CMV-Reaktivierung hängt vom Grad der Inkompetenz des Immunsystems ab, das sich als Beeinträchtigung der T-Zell-Immunität manifestiert (77).

Als mögliche Risikofaktoren für eine CMV-Reaktivierung und eine CMV-Erkrankung bei allogenen Transplantierten lassen sich eine akute oder chronische GvHD, ein nicht verwandter Spender, sowie ein CMV-negativer Spender bei einem CMV-positivem Empfänger-Serostatus ausmachen (79, 80). Zudem haben sich routinemäßig eingesetzte Anti-CMV-Wirkstoffe als äußerst nebenwirkungsreich erwiesen und sind möglicherweise

ursächlich für die zunehmende Inzidenz der späten (mehr als 3 Monate) CMV-Krankheit nach BSCT (81).

Sowohl Infektionen mit dem CMV als auch IFDs sind häufig und kommen bei immunsupprimierten Patienten entweder gleichzeitig oder nacheinander vor. Obwohl es umfassende Kenntnisse über die Risikofaktoren für diese Infektionen als einzelne Entitäten gibt, sind die Wechselbeziehungen zwischen IFDs und CMV nicht eindeutig erforscht. Yong M.K., et al. veröffentlichten 2017 eine multizentrische, retrospektiv durchgeführte Kohortenstudie mit dem Ziel, das Risiko und die Beziehung zwischen CMV-Reaktivierung nach BSCT und IFD zu analysieren. Innerhalb der Studie erfolgte eine CMV-Reaktivierung bei 106 Teilnehmern (25%) innerhalb von 56 Tagen. 38 Teilnehmer (9,1%) wurden mit 41 IFD-Fällen ($n=22$ proven, $n=8$ probable, $n=11$ possible) innerhalb von 76 Tagen identifiziert. Die Inzidenz der IFD war bei Teilnehmern mit einer CMV-Reaktivierung höher als bei Teilnehmern ohne CMV-Reaktivierung (15% gegenüber 7%, $p = 0,012$). Auch nach durchgeführten multivariaten Analysen blieb die CMV-Reaktivierung ein unabhängiger Risikofaktor für eine IFD (HR:3,7; 95% CI: 1,6-8,5; $p=0,002$). Hingegen waren mehrere Episoden einer CMV-Reaktivierung, sowie die Virusspitzenbelastung nicht mit der Entwicklung einer IFD assoziiert. Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen, dass eine CMV-Reaktivierung bei BSCT-Empfängern in der Zeit nach der Transplantation mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer IFD verbunden ist (82).

Durch die begleitende Immunsuppression im Rahmen einer BSCT kann ein zuvor latentes CMV reaktiviert werden. Darüber hinaus zeigt das CMV selbst immunmodulierende Effekte, sodass dadurch das Virus bekanntermaßen die Aktivität der Neutrophilen beeinträchtigt und die Makrophagen in den Atemwegen zerstört (83, 84). In speziellen klinischen Situationen, wie einer BSCT, kann somit die immunsuppressive Wirkung vermehrt zu IFDs führen (85, 86). Studien belegen, dass die Inzidenz einer IFD bei Patienten mit einer CMV-Reaktivierung signifikant höher ist als bei Patienten ohne CMV-Reaktivierung (82). Außerdem erhöhen sowohl eine CMV-Virämie als auch der CMV-Serostatus des Empfängers ebenfalls das Risiko für eine IFD. Dazu werden als Ursache behandlungsbedingte Faktoren (Ganciclovir-induzierte Neutropenie), sowie genetische Toll-like-Rezeptor-Polymorphismen des Wirts diskutiert (87).

Die respiratorische Virusinfektion ist bei allogenen transplantierten Patienten eine relevante und häufige Komplikation, die innerhalb eines Jahres nach der Transplantation etwa 60% der BSCT-Empfänger betrifft und mit einer hohen Morbidität und Letalität einher geht (88-90). Die meisten dieser Infektionen, mit Ausnahme des Rhinovirus, des Adenovirus und des Parainfluenzavirus, sind saisonal bedingt und treten vor und nach einer BSCT auf. Ein Fortschreiten der Erkrankung bei gleichzeitig hoher Sterblichkeit ist oftmals mit respiratorischen Syncytial-Viren, Parainfluenzaviren, Influenzaviren und Metapneumoviren verbunden (90, 91).

Respiratorische Viren infizieren zunächst die oberen Atemwege und können sich dann im Verlauf zu Erkrankungen der unteren Atemwege entwickeln. Die Erkrankungen der unteren Atemwege äußern sich dann als Luftstrombehinderung oder virale Pneumonie, die unter anderem tödlich verläuft (92).

Mögliche Risikofaktoren für eine zunehmende Virusausbreitung sind eine frühe Infektion nach BSCT, eine geringe Anzahl von Neutrophilen oder Lymphozyten, das Alter und der Einsatz von Glukokortikoiden (89).

Das Management der Virusinfektionen umfasst die Entnahme von Atemwegsproben, sowie Sputum, Tracheal- oder Tracheobronchialsplüngen. Diese werden dann mit Hilfe von Multiplex-PCR-Assays analysiert, um einen schnellen Nachweis der Atemwegsviren zu ermöglichen (91, 93). Diesbezüglich ist das Management von Virusinfektionen vor allem vor einer geplanten BSCT von besonderer Bedeutung. So untersuchten Campbell A.P., et al. den Einfluss von nachgewiesenen respiratorischen Viren vor der BSCT auf die Notwendigkeit einer Bronchoskopie, eines Krankenhausaufenthaltes, sowie auf das Gesamtüberleben nach der BSCT hin. Dabei wiesen Patienten mit einem positiven Virusnachweis ein geringeres Gesamtüberleben, sowie eine größere Krankenhaushospitalisierung auf. Weiter zeigten auch symptomatische Patienten mit zuvor positivem Nachweis respiratorischer Viren eine erhöhte Gesamtsterblichkeit. Die Arbeitsgruppe empfiehlt eine routinemäßige Untersuchung auf respiratorische Viren vor geplanter BSCT bei symptomatischen Patienten und zieht eine Verzögerung der BSCT bei Virusnachweis in Betracht. Ob sich zudem auch asymptomatische Patienten vor einer Transplantation einem respiratorischen Virenscreening unterziehen sollen, dazu bedarf es weitere Studien (94).

In Bezug auf eine IFD nimmt die ambulant erworbene, respiratorische Virusinfektion (community-acquired respiratory virus (CARV)) eine besondere Stellung ein. Pinana J.L.,

et al. gehen davon aus, dass das CARV das Risiko einer pulmonalen IFD nach allogener BSCT erhöht. In ihrer prospektiven longitudinalen Studie aus dem Jahr 2019 untersuchten sie bei 287 allogenen-BSCT-Patienten den Einfluss von CARV auf eine mögliche IFD-Entwicklung. Die Ergebnisse zeigten, dass nach einer CARV-Episode 29 von 287 Patienten (10%) eine IFD entwickelten. Ab dem Tag der ersten CARV-Detektion betrug die mediane Zeit für das Aufkommen einer IFD 21 Tage. Zudem wurden vier Risikofaktoren für eine IFD identifiziert: ein ATG-basiertes Konditionierungsschema, CARV-Erkrankungen der unteren Atemwege, eine CARV-Infektion im ersten Jahr nach der Transplantation und Kortikosteroide während einer CARV-Episode (95).

In den letzten Jahren wurde zunehmend das Auftreten einer invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) bei schwerkranken Patienten mit viraler Pneumonitis dokumentiert. Die Influenza-assoziierte pulmonale Aspergillose (IAPA) und die COVID-19-assoziierte pulmonale Aspergillose (CAPA) sind dabei die beiden häufigsten Formen dieser Pilzinfektion. Die Pathogenese, sowohl der IAPA, als auch der CAPA, ist noch nicht vollständig geklärt, doch spielen virale und pilzbedingte Wirtsfaktoren eine Rolle. Zudem sind beide Erkrankungen mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert (96).

Seit fast einem Jahrhundert ist bekannt, dass die Influenza bakterielle Superinfektionen begünstigt, aber in den letzten Jahren häufen sich die Berichte, dass Patienten ebenso eine invasive pulmonale Aspergillose (IPA) als Komplikation einer schweren Influenza entwickeln können. Diesbezüglich identifizierten mehrere Studien Influenza als unabhängigen Risikofaktor für eine IPA und zeigten, dass eine IPA vor allem bei immungeschwächten Patienten mit einer hohen Sterblichkeit verbunden ist (97-99). Die Letalität einer IAPA wird in der Literatur mit einer Inzidenz von 40%-60% angegeben (100, 101). Wiederum als Risikofaktoren für eine Influenza-assoziierte pulmonale Aspergillose (IAPA) lassen sich folgende Faktoren ausmachen: längere Liegedauern sowohl auf der Intensivstation, als auch generell im Krankenhaus, eine langandauernde Glukokortikoidtherapie, ein höherer Krankheitsschweregrad und ebenso zeigt sich eine statistisch signifikante positive Korrelation mit Vasopressortherapie/Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)-Unterstützung (98). Darüber hinaus kann die Influenza eine IPA zum einen durch den Abbau der Bronchialschleimhaut und zum anderen durch die Störung der mukoziliären Clearance begünstigen, was wiederum mit einem erhöhten IPA-Risiko assoziiert ist (102). Zudem kann eine Virusinfektion zu einer Reduktion der CD4-T-Zellen führen. CD4-T-Zellen spielen eine entscheidende Rolle in der Pilzabwehr

(101). Für eine adäquate Immunantwort ist ein komplexes Zusammenspiel der T-Zellen mit Makrophagen und Neutrophilen wichtig. In Studien konnte aufgezeigt werden, dass eine Reduktion der CD4-T-Zellen, sowie die Dauer einer Neutropenie bei AML-Patienten mit dem Risiko eine IPA zu entwickeln, korreliert (103, 104).

Gegenwärtig besteht die Standardbehandlung darin kritisch kranken Influenza-Patienten engmaschig zu überwachen und sie auf eine IAPA zu untersuchen. Sobald ein klinischer, mykologischer oder radiologischer Verdacht auf IAPA besteht, wird eine antimykotische Therapie (z.B. Voriconazol) in Kombination mit therapeutischer Arzneimittelüberwachung (TDM) eingeleitet. Das antimykotische Behandlungsschema sollte die lokale Epidemiologie azolresistenter Aspergillus-Spezies widerspiegeln und an die klinische Entwicklung angepasst werden. Die TDM ist notwendig, da Azole wie Voriconazol durch eine nichtlineare Pharmakokinetik gekennzeichnet sind, vor allem bei schwerkranken Patienten (100).

Zuletzt wurde weltweit über das Auftreten der IPA bei schwerer Coronavirus Erkrankung-19 (COVID-19)-Pneumonie berichtet, die als COVID-19-assoziierte pulmonale Aspergillose (CAPA) bezeichnet wird (105-107). Als mögliche Risikofaktoren für eine CAPA zählen eine Leukopenie, eine Neutropenie, eine Immundysregulation/Immunparalyse infolge der COVID-19-Pneumonie, eine strukturelle Lungenerkrankungen und/oder andere Komorbiditäten, Antibiotikaeinsatz, der für die Pilzkolonisation prädisponierend ist und Therapien der COVID-19-Infektion selbst, wie Kortikosteroide oder Immunmodulatoren (108, 109). Erste Studien deuten auf eine hohe Inzidenz der CAPA (20%-30%) hin, jedoch geht diese auch mit einer breiten (regionalen und wahrscheinlich zumindest teilweise teststrategiebezogenen) Variation einher (110, 111). Ähnlich wie bei der IAPA spielen virusinduzierte Atemwegsephitelschäden mit einer daraus resultierenden gestörten mukoziliären Clearance eine entscheidende Rolle bei einer erhöhten IPA-Anfälligkeit. Wie bei der IAPA beschrieben, beruht die Immunantwort gegen eine IPA hauptsächlich auf Makrophagen und Neutrophilen. Im Rahmen einer CAPA kann es zu einer Beeinträchtigung der zellulären Immunität kommen, da alveoläre Makrophagen (die ersten Immunzellen, die auf die Konidien (Pilzsporen) stoßen) zunehmend erschöpft sind und T-Zellen (die, die antimykotische Immunität unterstützen) bei Patienten mit schwerem COVID-19 stark fehlreguliert sind (112). Eine zusätzliche intrinsische Immundysregulation, die durch das Virus selbst hervorgerufen wird, kann so eine Ausbreitung des Erregers ermöglichen (113).

Ob es sich bei CAPA um eine eigenständige Entität handelt, ist nach wie vor umstritten, und viele Fragen bleiben unbeantwortet, z.B. die tatsächliche Inzidenz, die prädisponierende Rolle von Kortikosteroiden oder immunmodulatorischen Medikamenten und die Indikationen für eine antimykotische Therapie (114). Darüber hinaus darf man neben den patientenbezogenen Risikofaktoren auch Faktoren, die den Krankenhaus- und Intensivpflegeverlauf charakterisieren, sowie die spezifischen Merkmale der COVID-Behandlung selbst nicht außer Acht lassen. Verlängerte invasive oder nicht-invasive Atemunterstützung sowie die Wirkung von Kortikosteroiden und/oder immunbiologischen Therapien scheinen eine zentrale Rolle zu spielen. Faktoren, die mit dem Umfeld der Intensivstation zusammenhängen, wie Umweltfaktoren, Isolationsbedingungen, Belüftungssysteme, Renovierungsarbeiten in Gebäuden und die zeitliche Ausbreitung der Pandemiewellen, müssen berücksichtigt werden (105).

Zwar wurden Definitionen für possible/probable/proven CAPA vorgeschlagen, aber die Unterscheidung zwischen Kolonisierung und invasiver Pilzinfektion ist schwierig und in den meisten Fällen nicht möglich, wenn kein histopathologischer Nachweis oder positives Galaktomannan im Serum vorliegt. Festzuhalten ist, dass der Nachweis eines Aspergillus durch einen direkten (Kultur, PCR) oder indirekten (Galaktomannan) Test in einer Atemwegsprobe einen Indikator für einen schlechteren Verlauf darstellt, was ein Screening zur Früherkennung und die Einleitung einer präventiven antimykotischen Therapie in solchen Fällen rechtfertigt. Die COVID-19-Pandemie hat das Bewusstsein für eine IPA bei Intensivpatienten geschärft. Obwohl die derzeitigen Empfehlungen hauptsächlich auf Expertenmeinungen beruhen, sind prospektive Studien erforderlich, um mehr evidenzbasierte Unterstützung für den diagnostischen Ansatz und das Management von CAPA zu erhalten (115).

2.4 Invasive Pilzkrankungen (IFDs)

Im Allgemeinen wird das Immunsystem in ein angeborenes, sowie in ein erworbenes Immunsystem, jeweils mit seinen eigenen Abwehrmechanismen unterteilt. Je nach Pilzerreger sind die Immunzellen in unterschiedlichem Ausmaß an einer Immunantwort beteiligt. Während IFDs, hervorgerufen durch *Cryptococcus spp.* und *Pneumocystis spp.*, überwiegend bei Patienten mit einer CD4-T-Zell-Defizienz vorherrschen, führen neutrophile Dysfunktion oder Neutropenie zu IFDs, die durch *Aspergillus spp.* oder

Candida spp. ausgelöst werden (116-118). Darüber hinaus spielen Lymphozyten in der Immunantwort gegen *Aspergillus spp.* und *Candida spp.* ebenfalls eine entscheidende Rolle (119).

Bei der Invasion von Pilzerregern legen diese pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMPs) frei. Dazu zählen Zellwandbestandteile wie 1->3- β -Glucan, Mannan und Chitin (120). Diese werden von speziellen Mustererkennungsrezeptoren, wie z.B. den "Toll-Like"-Rezeptoren, des angeborenen Immunsystems identifiziert. Mit Hilfe der "Toll-Like"-Rezeptoren wird eine komplexe Signalkaskade aktiviert, die pro- und antiinflammatorische Zytokine und Chemokine mobilisiert, die wiederum sowohl zur Aktivierung und Rekrutierung von Immunzellen führen als auch eine Verstärkung und Diversifizierung der Immunantwort auslösen. Zellen des angeborenen Immunsystems, darunter Neutrophile, Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen können die speziellen Mustererkennungsrezeptoren exprimieren, die für eine adäquate Immunaktivierung als Reaktion auf Pilzantigene von Bedeutung sind (116). Kommt es nun aber zu Defekten in den Mustererkennungsrezeptoren oder aber Zellen des angeborenen Immunsystems sind gar nicht erst vorhanden, da diese durch die Therapie der allogenen BSCT zerstört wurden, wird die antimykotische Immunität stark beeinflusst. In Mausmodellen konnte nachgewiesen werden, dass es aufgrund von Defekten in den Mustererkennungsrezeptoren zu einem unkontrollierten pulmonalen Pilzwachstum, einer Beeinträchtigung der neutrophilen Rekrutierung und Funktion sowie einer fehlerhaften Produktion von Zytokinen und Chemokinen kam (121). Darüber hinaus zeigten die Mäuse auch einen Funktionsverlust der dendritischen Zellen, was wiederum zu einer defekten CD4-T-Zell-Kostimulation und einem erheblichen Anstieg der CD4-T-Zell-Apoptose führte und letztendlich eine IFD auslöste (122).

Kann das Pilzwachstum nicht allein durch das angeborene Immunsystem begrenzt werden, so kommt es mit Hilfe der Antigenpräsentation zur Aktivierung des erworbenen Immunsystems. Dadurch wird eine gezieltere antimykotische Immunantwort hervorgerufen (123).

Durch Antigen-präsentierende Zellen werden CD4-T-Zellen aktiviert. Naive CD4-T-Zellen könne sich daraufhin in verschiedene T-Helferzellen differenzieren. Dabei zeigen Th1-Zellen eine schützende Immunität gegen Pilze. Durch die Produktion von Zytokinen können sie die Funktion von phagozytischen Zellen erhöhen und zudem die B-Zell-Produktion von opsonisierenden antimykotischen Antikörpern fördern. Weiter können

Th17-Zellen Zytokine sezernieren, die die Rekrutierung von Neutrophilen hervorrufen, die bei der Pilzbekämpfung eine wichtige Rolle spielen (124). Ein Mangel an Th1/Th17-Zellen und deren Signalwegmolekülen weisen nachweislich auf eine erhöhte Inzidenz von IFDs hin, sodass diese Effektorzellen im Rahmen der antimykotischen Immunantwort von großer Bedeutung sind (125, 126).

Darüber hinaus werden hinsichtlich einer antimykotischen Immunantwort CD8-T-Zellen entweder durch direkte Stimulation (z.B. "Toll-Like"-Rezeptoren), oder ebenfalls durch Antigen-präsentierenden Zellen aktiviert. Dabei werden zytotoxische CD8-T-Zellen mobilisiert, die u.a. eine schützende Gedächtnisreaktion auf *Aspergillus fumigatus* aufweisen. Somit scheinen die CD8-T-Zellen eine protektive und CD4-T-Zell-unabhängige Rolle im Rahmen der antimykotischen Immunität zu besitzen. In Studien werden derzeit CD8-T-Zellen als potenzielle zellbasierte Immuntherapien zur IFD-Bekämpfung untersucht (123, 127-129).

Ein weiterer Zelltyp, der bei der antimykotischen Immunität wichtig ist, sind die B-Zellen. Sobald diese ein Pilzantigen erkennen, produzieren sie verschiedene Klassen von Antikörpern. Dabei unterscheidet man eine direkte, sowie eine indirekte fungizide Wirkung. Bei der direkten Wirkung kommt es zu einer Antikörperbindung von Pilzen und das Pilzwachstum und deren Stoffwechsel wird gehemmt. Die indirekten Wirkungen werden durch die Antikörper-vermittelten Aktivierung von mikrobioziden Immuneffektorwegen (z.B. Komplement und Opsonisierung) vermittelt (130, 131). Zudem konnte in *in-vitro*-Modellen mit *Candida albicans*-Infektionen beobachtet werden, dass B-Zellen antimykotische T-Zellen auch auf antikörperunabhängige Weise unterstützen, indem sie kostimulierende Signale aussenden (132). Darüber hinaus zeigen Patienten, die sich einer B-Zell-dezimierenden Therapie unterziehen nachweislich eine erhöhte Inzidenz von IFDs. Dies lässt rückschließen, dass die B-Zell-Unterstützung der T-Zellen eine wichtige Rolle in der antimykotischen Immunantwort darstellt (123).

Patienten, die sich einer allogenen BSCT unterziehen können zu Beginn, aufgrund der durchgeführten Therapiemaßnahmen, weder auf Zellen des angeborenen noch auf Zellen des erworbenen Immunsystems zurückgreifen und besitzen somit keine ausreichende antimykotische Immunität gegen IFDs. Sowohl die Konditionierungsschemata (+ATG) als auch die antiviralen und antimykotischen Prophylaxemaßnahmen führen u.a. zu einer ausgeprägten Depletion der Lymphozyten und einer Neutropenie (87, 133, 134). Nach BSCT erholen sich zunächst die natürlichen Killerzellen, als Teil des angeborenen

Immunsystems. Die Zahl der CD8-T-Zellen, als Teil des erworbenen Immunsystems, steigt langsam an. Eine wirksame Interaktion der verschiedenen Zellen, wie oben beschrieben, fehlt jedoch. Erst später regenerieren zusätzlich die übrigen Zellen des angeborenen Immunsystems, sowie die CD4-T-Zellen und die B-Zellen, sodass eine antimykotische Immunität wieder hergestellt ist (36). Häufig ist es dann aber schon im Vorfeld zu einer IFD gekommen.

Die Einteilung der humanpathogenen Pilzen erfolgt für den klinischen Gebrauch anhand des DHS-Systems nach Rieth in drei Gruppen: Dermatophyten, Hefen (v.a. *Candida spp.*) und Schimmelpilze (v.a. *Aspergillus spp.*). Während die Dermatophyten nur die Haut und ihre Anhangsgebilde wie Nägel und Haare infizieren, können Hefe- und Schimmelpilze Haut-, Schleimhaut- sowie schwerste invasive Mykosen auslösen (135, 136). Bezüglich der IFDs sind die *Aspergillus*- und *Candida*-Spezies die wichtigsten Pilzerreger, die ihre Pathogenität entweder endogen oder inhalativ verbreiten.

Infektionen ausgelöst durch *Aspergillus spp.* sind die häufigsten invasiven Schimmelpilzinfektionen (Aspergillosen) in Deutschland. Mit über 80% ist *Aspergillus fumigatus* die am stärksten vertretene Gattung, vor *Aspergillus flavus* und anderen (137). Dabei präsentiert sich eine Aspergillose in sehr unterschiedlichen klinischen Manifestationsformen. Man unterscheidet die broncho-pulmonale Aspergillose, die extrapulmonale Aspergillose, das Aspergillom, sowie die invasive Aspergillose (IA). Als Eintrittspforte dienen beim Menschen die Atemwege. Immunkompetente Menschen atmen täglich eine große Zahl von Aspergillussporen aus der Umgebungsluft ein, ohne an einer Aspergillose zu erkranken, geschützt durch ein intaktes Immunsystem (138). Es ist davon auszugehen, dass die Alveolarmakrophagen in den Atemwegen den Großteil der Immunabwehr gegen die Pilzsporen (Konidien) leisten. Sobald *Aspergillus spp.* in das Lungengewebe eindringen (z.B. bei vorliegender Immunsuppression), können diese Hyphen ausbilden, die die eigentlichen Virulenzfaktoren darstellen (138). Die Granulozytopenie und/oder Granulozytendysfunktion ist der wichtigste Risikofaktor, um an einer IA zu erkranken, dabei korreliert der Schweregrad der Granulozytopenie eng mit der Wahrscheinlichkeit sich mit einer IA zu infizieren. Bei immunkompetenten Patienten werden die *Aspergillus*-Hyphen normalerweise schnell von den neutrophilen Granulozyten vernichtet. Ähnlich wie bei der invasiven Candidose (IC) spielt auch in der Pathogenese der IA die Aktivierung von "Toll-Like"- Rezeptoren (TLR2/TLR4) der erworbenen Immunabwehr eine Rolle. Somit stellen die Lymphozyten, abgesehen von

den neutrophilen Granulozyten, ebenfalls einen wichtigen Faktor in der pilzspezifischen Abwehr dar (139).

Neben den *Aspergillus spp.* gibt es noch andere Schimmelpilzerreger, die 10-25% aller IFDs bei hämatookologischen Patienten ausmachen und in den letzten Jahren stetig zugenommen haben (140-142). Dabei ist die Mykormykose, hervorgerufen durch *Mucorales spp.*, die häufigste Schimmelpilzinfektion (143-145). Fälschlicherweise werden häufig die Begriffe Mykormykose und Zygomycose benutzt, um eine IFD zu beschreiben, die durch Pilze des Stammes Zygomycota (bestehend aus Mucorales, Entomophthorales und anderen) verursacht wird. Jedoch ist der Begriff Zygomycota durch molekulare Analysen obsolet geworden und es wird heutzutage der Begriff Mykormykose verwendet (146). IFDs ausgelöst durch nicht-*Aspergillus spp.* sind mit einer hohen Letalität verbunden. Oft werden diese als solche spät erkannt, die diagnostischen Möglichkeiten sind begrenzt und die Resistenz vieler dieser Schimmelpilze gegen die derzeit verfügbaren Antimykotika erschweren eine effiziente Behandlung (147).

Hefepilze der Gattung *Candida spp.* sind in Deutschland die häufigsten Erreger einer invasiven Hefepilzinfektion. Nach *Candida albicans*, der am besten untersuchten Candidaspezies findet man häufig auch *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* und *Candida krusei* als ursächliches Pathogen. Im Rahmen einer IC kommt es durch kolonisierende Erreger im Gastrointestinaltrakt zu einer Invasion in den Blutkreislauf und somit letztendlich zu einer Disseminierung im gesamten Organismus (137, 148). Bei immunsupprimierten Patienten kann es lokal zu Hautcandidosen, einer vulvovaginaler Candidiasis oder einer Soor-Stomatitis kommen. Systemische Infektionen mit *Candida spp.*, die die inneren Organe befallen, betreffen häufig den Ösophagus (Soorösophagitis), können aber auch jedes andere Organ infiltrieren. Eine Candida-Sepsis ist mit einem schlechten Outcome verbunden (149). In Bezug auf die Pilzabwehr spielt die Interaktion von Granulozyten, Komplementfaktoren und spezifischem Immunsystem eine wichtige Rolle. So können Granulozyten, denen das Enzym Myeloperoxidase fehlt, *C.albicans* nicht abtöten und es kann zu einer schweren Disseminierung im Organismus kommen. Weiter konnte in Tierversuchen deutlich gemacht werden, dass wenn eine Immunantwort der TH-1-Zellen fehlt und nur eine TH-2-Immunantwort vorliegt, die Mäuse an einer systemischen Infektion durch *C.albicans* erkrankten. Einige Studien deuten darauf hin, dass das Überwiegen der Th-2-Immunantwort mit weiterer Aktivierung von Interleukinen und Zytokinen bei der IC einen wichtigen Pathomechanismus darstellt. Hingegen konnte

in Tiermodellen gezeigt werden, dass die "Toll-Like"-Rezeptoren Typ 2+4 *C.albicans* als Pathogen identifizieren und die Immunantwort aktivieren (150).

Um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer invasiven Mykose zu identifizieren, sind entsprechende Kriterien von der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -behandlung (EORTC) aufgestellt worden. Als führende europäische Organisation im Rahmen von klinischer Forschung bei Krebserkrankungen hat sich die EORTC weltweit etabliert. Anhand ihrer Klassifikation für invasive Pilzkrankungen werden drei Gruppen unterschieden (8):

- nachgewiesen (proven IFD)
- wahrscheinlich (probable IFD)
- möglich (possible IFD)

Eine IFD gilt als nachgewiesen (proven), wenn ein histo- oder zytologischer Nachweis oder eine Organbiopsie mit dem Nachweis einer Gewebeschädigung vorliegt. Eine positive Kultur, welche innerhalb einer sterilen Prozedur von einem sterilen Gewebe entnommen wurde und klinisch oder radiologisch pathologische Veränderungen aufweist, spricht auch für eine proven IFD (8).

Für eine wahrscheinliche (probable) IFD müssen folgende Kriterien erfüllt sein: mindestens ein Patientenfaktor, ein klinisches Kriterium, sowie ein mykologisches Kriterium. Im Gegensatz dazu geht eine mögliche (possible) IFD ohne ein mykologisches Kriterium einher (8).

Zu den möglichen Patientenfaktoren gehören eine Neutropenie > 10 Tage im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der IFD, ein Zustand nach allogener BSCT, eine Therapie mit Glukokortikoiden, eine immunsuppressive Therapie > 90 Tage, sowie eine angeborene Immunsuppression. Die klinischen Kriterien schließen vor allem ein typisches dichtes Infiltrat in der Computertomographie (CT), eine Tracheobronchitis, eine Sinusitis, sowie eine fokale ZNS-Läsion ein. Der Nachweis von Schimmelpilz in der Direktmikroskopie, Zytologie oder Kultur und die Nachweise von Galactomannan-Antigenen in Plasma und/oder BAL, sowie 1->3-β-D-Glucan im Serum stellen die mykologischen Kriterien dar (8).

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die EORTC-Kriterien im klinischen Alltag für eine Therapieentscheidung nur begrenzt von Nutzen sind. Zum einen sind Kriterien für immunsupprimierte Patienten erstellt worden, nicht aber für kritisch kranke Patienten, die ebenfalls an einer IFD erkranken können. Zum anderen schließt eine Nichterfüllung der

Kriterien eine IFD nicht aus, sondern macht nur deutlich, dass unzureichende Beweise zur Unterstützung der Diagnose vorliegen.

Schlussendlich sollen die vordefinierten IFD-Kriterien der EORTC sowohl die klinische als auch die epidemiologische Forschung voranbringen und können bei Hochrisikopatienten unterstützend herangezogen werden (8).

Bei hämatoonkologischen Patienten sind zwei wesentliche Komponenten für die Entstehung einer IFD von besonderer Bedeutung. Zum einen kommt es zu einem schweren Immundefekt, hervorgerufen durch eine Granulozytopenie, z.B. bei MDS (erkrankungsbedingt) oder bei Chemotherapie (therapieassoziiert), zum anderen führen sowohl die vorherrschende Grunderkrankung als auch die medikamentöse Immunsuppression (z.B. Steroidgabe nach BSCT) zu einer Abnahme der zellulären Immunantwort der T-Zellen (59, 151). Darüber hinaus konnten Studien belegen, dass die Inzidenz von IFDs mit den Spiegeln der Granulozyten korreliert und die Prävalenz umgekehrt proportional zur Zellzahl steht. Zudem wurde die höchste Letalität bei denjenigen Patienten beobachtet, die eine schwere und langanhaltende Neutropenie aufweisen (152, 153). Zusätzlich führen iatrogene Faktoren, wie z.B. eine zytotoxische Chemotherapie und/oder Strahlentherapie, zu einer mechanischen Zerstörung der Schleimhautintegrität im Respirations- und Gastrointestinaltrakt, sodass ein zusätzlicher Barrierschutz verloren geht und Pathogene ungehindert in den menschlichen Organismus eindringen können (154).

Das Risiko an einer IFD zu erkranken ist bei Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen unterschiedlich groß und variiert in verschiedenen Regionen und Zentren (7, 155-157). Von besonderer Bedeutung sind hierbei die Dauer und der Schweregrad der vorliegenden Granulozytopenie, da diese eng mit dem Risiko einer IFD-Erkrankung korrelieren. (151). Diesbezüglich haben Patienten mit AML oder MDS vor allem während der Remissions-Induktionschemotherapie, oder Patienten, die sich einer allogenen BSCT unterziehen das höchste Risiko an einer IFD zu erkranken (158, 159). Studien beschrieben die IFD-Inzidenz bei AML-Patienten mit 11%. Bei Patienten, die sich einer allogenen BSCT unterziehen lag die IFD-Inzidenz bei 5-15% (160-163). Darüber hinaus identifizierten sich vor kurzem ebenso ALL-Patienten mit einer IFD-Inzidenz von 10% als weitere Hochrisikogruppe, während die Inzidenz bei CLL-Patienten zwischen 2-8% lag (164-167). Dennoch konnte jüngst bei CLL-Patienten ein erhöhtes Risiko an Schimmelpilz-IFDs verzeichnet werden. Diese ist am ehesten auf die immunsuppressive Therapie mit Alemtuzumab, einem

monoklonalem Antikörper, zurückzuführen (168). Hingegen sind Patienten mit Lymphomen, Myelomen und soliden Tumoren eher weniger gefährdet an einer IFD zu erkranken, was durch die geringere Neutropeniehäufigkeit erklärt werden kann (13, 169).

Bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die eine zytotoxische Chemotherapie oder eine BSCT erhalten, gehen die IFDs mit einer hohen Morbidität und Letalität einher (5, 170). Die bedrohlichsten IFDs stellen derzeit die IA mit einer Letalität von bis zu 88% dar (171, 172). Eine IC geht mit einer Letalität von 39% bis zu 90% bei Disseminierung der Infektion in innere Organe (173, 174) einher.

Die niedrige Detektionsrate, die u.a. der Komplexität der Diagnostik geschuldet ist, führt dazu, dass die IFDs nur in 50 % der Fälle zu Lebzeiten eines Patienten erkannt werden. Sie zählen zu den am häufigsten übersehenen Todesursachen bei Intensivpatienten und stellen jeden Kliniker vor eine enorme Herausforderung (175, 176).

2.4.1 Inzidenz und Epidemiologie

In den letzten Jahren hat die Häufigkeit der IFDs zugenommen und das Spektrum der Pilzpathogene hat sich verändert. Zahlreiche Faktoren, wie die Entwicklung von Organtransplantationspraktiken, der Einsatz von neuen Immunsuppressiva und aktuelle antimikrobielle Prophylaxestrategien haben mutmaßlich zur verändernden Epidemiologie der IFDs beigetragen. Je nach geografischer Region können IFDs unterschiedliche Inzidenzmuster und epidemiologische Merkmale aufzeigen, die in Bezug auf eine adäquate Therapie zu berücksichtigen sind, sodass die Patienten von gezielten Behandlungsstrategien profitieren (177-179).

In mehreren Studien wurden Schimmel- und die Hefepilze als die häufigsten Erreger einer IFD identifiziert. Unter den Empfängern einer BSCT stehen *Aspergillus spp.*, gefolgt von *Candida spp.* an führender Stelle. Diese Pilzpathogene waren in großen Studien ursächlich für 43% bzw. 28% der IFDs (7). Trotz antimykotischer Prophylaxe lag die 1-Jahres-Inzidenz bei circa 10% (180, 181). Hingegen stellen *Cryptococcus spp.*, *nicht-Aspergillus spp.* und Erreger der endemischen Mykosen seltenere Pilzpathogene dar (182).

Vor Einführung der Azole als antimykotische Prophylaxe dominierten bei hämato-onkologischen Patienten und BSCT-Empfängern IFDs, die durch *Candida spp.* (10-25%) hervorgerufen wurden (183). Die Letalität einer Candidämie lag bei 39% und stieg auf bis zu 90% an, sobald Gewebe infiltriert wurde (184). Jedoch ließ sich im Laufe der letzten

Jahre in Deutschland anhand von retrospektiven Analysen ein klarer Wandel des vorherrschenden Pilzpathogens bei hämato-onkologischen Patienten erkennen. Bis in die 90iger Jahre kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme von Aspergillusinfektionen, während die Prävalenz von Candidainfektionen eher stabil bis leicht rückläufig war (185). In den darauffolgenden Jahren blieben die Aspergillusinfektionen bis 2005 weiterhin an erster Stelle und eine erneute Zunahme an Candidainfektionen war zu beobachten (186). Vor allem bei allogenen BSCT-Empfängern ist eine hohe Inzidenz der invasiven Aspergillose (IA) zu erkennen. Mit einer Inzidenz von bis zu 28% bei einer Letalität von 88%, identifiziert sich die IA als gefährlichste IFD bei allogenen BSCTs (171).

Bezüglich der IA ist *Aspergillus fumigatus* das vorherrschende Pathogen. Vor allem aufgrund der geringen Größe von *A. fumigatus conidia* kann der Erreger tief in den Alveolarraum eindringen. Zudem ist *A. fumigatus* sehr hitzebeständig und kann bei hohen Temperaturen (37-50 °C) wachsen und ist somit widerstandfähiger als andere *Aspergillus spp.* (187). Jedoch scheint die IA durch *nicht-Fumigatus spp.*, wie *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* und *Aspergillus flavus* zuzunehmen. In durchgeführten Studien stieg die Inzidenz einer IA, verursacht durch *nicht-Fumigatus spp.*, von 18% auf 34% an (188). Die invasive Candidiasis (IC) stellt die zweithäufigste Ursache einer IFD bei BSCT-Patienten dar. Hierbei galt *Candida albicans*, bis zur Einführung der Azole vor mehr als einem Jahrzehnt, als der häufigste Pilzerreger. Durch die Prophylaxe mit Azolen verringerte sich nicht nur die Gesamtinzidenz der IC, sondern auch die Zahl der IFDs, die durch *nicht-Albicans spp.* hervorgerufen wurden, stieg. In dem Register der Prospective Antimycot Therapie Alliance, einem multizentrischen Beobachtungsregister, wurden 76% der IC durch *nicht-Albicans spp.* dokumentiert, darunter 44% ausgelöst durch *Candida glabrata* und 11% durch *Candida krusei* (4, 7, 189). Es zeigte sich, dass die Candidiasis-Epidemiologie maßgeblich durch den antimykotischen Selektionsdruck beeinflusst wurde (190, 191).

Das Risiko eine IFD zu entwickeln, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Wirtsfaktoren, Transplantationsart und Begleitinfektionen sind dabei häufige Risikofaktoren. Sowohl ein höheres Lebensalter als auch Diabetes mellitus und Hyperglykämie wurden mit einem erhöhten IFD-Risiko assoziiert (192). Zudem stellt der Einsatz von Glukokortikoiden einen weiteren Risikofaktor dar. Durch die Immunsuppression kommt es zum einen zur Störung der neutrophilen Chemotaxis sowie zu einer oxidativen Burst-Hemmung. Zum anderen

sind die Makrophagen außer Lage die Konidien adäquat zu entfernen (193). Darüber hinaus sind ein verzögertes Engraftment und eine verlängerte Neutropenie, auch heutzutage noch, eine der Hauptrisikofaktoren für eine IFD und gehen mit einer erhöhten Morbidität und Letalität einher (180, 181, 194, 195). Ebenso gilt die GvHD als ein weiterer Hauptrisikofaktor für eine IFD. Die Erkrankung selbst geht mit einer starken immunsuppressiven Wirkung einher und auch die Behandlung einer GvHD benötigt häufig hochdosierte Glukokortikoide, sodass das IFD-Risiko deutlich erhöht ist (196). Zusätzlich stellen Erkrankungen (aktive oder refraktäre) zum Zeitpunkt der Transplantation, die Transplantationsquelle, die Spenderverwandtschaft sowie die Intensität der zytotoxischen Chemotherapie weitere Risikofaktoren für eine IFD da (59, 197, 198). Darüber hinaus spielen Begleitinfektionen hinsichtlich des IFD-Risikos eine entscheidende Rolle. So sind gleichzeitig vorliegende Infektionen mit dem Cytomegalovirus (CMV) und verschiedenen Atemwegsviren mit einem erhöhten Risiko für eine IFD verbunden. Ursächlich hierfür könnte die schädliche Wirkung der Viren auf das angeborene Immunsystem sein, sowie die hervorgerufene Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance (187, 199). Die Verbindung zwischen Begleitinfektion und IFD ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Influenza und schwerer COVID-19-Infektion von großer Bedeutung (200, 201). Darüber hinaus ist die Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion bei hämatologischen Patienten ein weiterer wichtiger Faktor, da gerade diese Patienten vor Einleitung der Chemotherapie mit verlängerter Neutropeniezeit ein Risiko >90% haben eine IA zu entwickeln (202). Zudem korreliert der Nachweis von Aspergillus-DNA vor Transplantation signifikant mit dem späteren Auftreten einer IA. Somit scheint die Aktivierung des Pilzwachstums bei bereits kolonisierten Patienten einen relevanten Risikofaktor darzustellen (203).

Heutzutage unterstützen Berichte in der Literatur, dass Patienten mit schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder schlecht kontrolliertem Asthma oder allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA) ein hohes Risiko besitzen eine IA zu entwickeln. Ursächlich dafür sind Aspergillus-Zellbestandteile, die die Pilzadhärenz an der Wirtsoberfläche, der extrazellulären Matrix oder der Basallamina fördern, sodass das Pathogen persistieren kann. Die individuellen Unterschiede in der Clearance von *A. fumigatus* aus der Lunge bei anfälligen Patienten ist bisher nur unzureichend erforscht (204). Um dennoch kolonisierte Patienten und Patienten mit vorstehenden Atemwegsinfektionen vor einer IA zu schützen, braucht es eine möglichst frühe

Diagnosesicherung (Kolonisation vs. Infektion) mit anschließendem individualisiertem Therapiekonzept.

Letztendlich gibt es eine Vielzahl von Risikofaktoren für eine IFD. Vor allem allogene BSCT-Empfänger sind dabei einem erhöhten Risiko für eine IFD ausgesetzt, die in jeder Phase nach Transplantation auftreten kann (163, 205).

2.4.2 Antimykotische Resistenzen

Obwohl in den letzten Jahren Fortschritte bei der Prävention und der Behandlung von IFDs nach Transplantation verzeichnet werden konnten, haben die Resistenzen gegenüber Antimykotika zugenommen (206). Dies konfrontiert Kliniker mit einem immer ernsteren Problem (178, 207). Durch den epidemiologischen Wandel der Pilzspezies kommt es vermehrt zu nicht-*albicans*/nicht-*fumigatus*-IFDs, die weniger anfällig bzw. resistent gegenüber gebräuchlichen Antimykotika sind, sodass diese wirkungslos bleiben (208, 209).

So können z.B. *Candida spp.* ihre antimykotische Resistenz entweder während der Therapie erwerben, sind intrinsisch resistent oder sind generell weniger anfällig für einige Antimykotika (208, 210, 211). Bezüglich *Candida albicans* liegt die Fluconazol- und Echinocandine-Resistenz unter 2 bzw. 1% (212-214). Bei nicht-*Candida albicans spp.* ist die antimykotische Resistenz jedoch deutlich häufiger (215). Darüber hinaus wird, hinsichtlich der *Aspergillus spp.*, eine zunehmende Häufigkeit von *azolresistenten A.fumigatus-Isolaten* beobachtet. Zum einen konnte festgestellt werden, dass Patienten mit chronischer Aspergillose, die ein Azol erhielten, In-Host-Resistenzmutationen entwickelten (216). Zum anderen wird vermutet, dass über 90% der klinisch *azolresistenten A.fumigatus-Isolate* durch den weit verbreiteten Einsatz von Triazol-Fungiziden in der Landwirtschaft Resistenzmutationen erworben haben (217-219).

Antimykotika lassen sich insgesamt in 3 Hauptklassen unterteilen: die Azole, die Echinocandine und die Polyene. Dabei wird jede Klasse mit unterschiedlichen Resistenzmechanismen konfrontiert.

Eine Azolresistenz in *Candida spp.* kann durch eine Punktmutation im ERG11-Gen hervorgerufen werden. Kommt es gleichzeitig zu einer Gain-of-Funktion-Mutation im Transkriptionsfaktor UPC2, dass die ERG11-Expression reguliert, führt dies zu einer überschüssigen ERG11-Konzentration und letztendlich zu einer reduzierten Azolaktivität (220, 221). Darüber hinaus hat sich der schnelle Ausfluss, der durch Überexpression von

Multidrug-Transportern erreicht wird, zu einem wichtigen Resistenzmechanismus gegen Azole entwickelt. Dabei verwenden azolresistente *Candida spp.* ausgewählte Effluxpumpenproteine, die zu den ABC-/MFS-Superfamilien gehören, um die toxische Akkumulation der Azole zu verhindern und somit das Überleben der Zellen sicherzustellen. Die Multidrug-Resistenzen konnten vor allem bei nicht-*Albicans*-Arten, wie *C. glabrata* und in jüngster Zeit auch bei *C. auris* festgestellt werden, die erhebliche Herausforderungen bei der Behandlung und Infektionskontrolle in der Intensivmedizin darstellen (208, 222, 223). Durch Mutationen in der Promotorregion CYP51A können *Aspergillus spp.* den Zielort der Azole verändern und so ihre Azolresistenz erwerben. Zudem können weitere Mutationen eine phänotypische Resistenz, sowie klinisches Behandlungsversagen hervorrufen (224-226).

In Bezug auf die Echinocandine besitzen einige *Candida spp.* Polymorphismen eines integralen Membranprotein der 1->3- β -D-Glucan-Synthase – dem FKS1, die zu einer verringerten Antimykotikawirkung führen können (227). Ebenso können Resistenzen bei *C. glabrata* durch Mutationen an "Hot Spot"-Stellen auf dem FKS1-Gen/FKS2-Gen ausgelöst werden (228). Hingegen sind die Echinocandin-Resistenzmechanismen bei *Aspergillus spp.* weniger gut erforscht. Eine Mutation von FKS1 könnte auch bei *Aspergillus spp.* für eine Resistenz gegenüber der Echinocandine verantwortlich sein (229, 230).

Über die Resistenzmechanismen der Polyene ist bisher am wenigsten bekannt. Die Resistenz bei *Candida spp.* geht mit Mutationen einher, die eine Störung der Sterolsynthese hervorrufen (215). Bei *Aspergillus spp.* ist die Resistenz mit einer Veränderung der Zellwandzusammensetzung assoziiert, sowie mit einer Reduktion der Oxidationsfähigkeit des Antimykotikums (231-233).

Häufige Treiber von Resistenzen sind die allgemeine Verwendung von Antimykotika, subtherapeutische Arzneimittelspiegel und bei Ausbrüchen die suboptimale Infektionskontrolle. Des Weiteren deuten neuere Forschungsergebnisse daraufhin, dass DNA-Mismatch-Reparatur-Genmutationen den Erwerb von Resistenzen erleichtern können. In klinischen Isolaten von *Candida glabrata* konnte gezeigt werden, dass ein Mutator-Phänotyp, der durch ein Mismatch-Reparaturdefekt hervorgerufen wird, in diesen Spezies vorliegt. Stämme, die diese genetische Änderung im Mismatch-Reparaturgen MSH2 tragen, begünstigen den Erwerb von Resistenzen gegen mehrere Antimykotika (208, 222, 223, 234).

Um der Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, liegt die Herausforderung zum einen in der rechtzeitigen und angemessenen Einleitung einer IFD-Therapie. Diesbezüglich wurden frühe antimykotische Strategien, wie der Candida-Kolonisationsindex, klinische Vorhersageregeln, sowie pilzbasierte nicht-kulturbasierte Tests entwickelt. Zum anderen liegt die Herausforderung im rechtzeitigen Absetzen der antimykotischen Therapie, wenn keine Notwendigkeit für diese vorliegt. Die Reduzierung des unnötigen Einsatzes von Antimykotika durch antimykotische Stewardships ist wichtig, um die Entstehung von Multiresistenzen zu begrenzen (208, 235).

2.4.3 Diagnostik

Oftmals präsentieren sich IFDs mit unspezifischen Symptomen, wie Fieber, Schüttelfrost, abdominellen Beschwerden und Ähnlichem, sodass eine frühzeitige Diagnosestellung erschwert sein kann. Daher lässt häufig erst das nicht adäquate Ansprechen einer antibiotischen oder der viralen Therapie eine IFD vermuten. Ursächlich dafür ist unter anderem die Komplexität der Diagnostik, die klinische, radiologische und mikrobiologische Befunde umfasst. Sowohl eine frühzeitige Diagnose als auch der schnelle Beginn einer Therapie mit einem Antimykotikum sind somit für das klinische Outcome der Patienten unerlässlich (236-239).

Die drei Grundpfeiler der IFD-Diagnostik umfassen die klinische Untersuchung, den Erregernachweis, sowie die Bildgebung. Hierbei sollten die unterschiedlichen diagnostischen Maßnahmen immer miteinander kombiniert werden.

Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) gibt bzgl. der Diagnostik von IFDs konkrete Empfehlungen vor (13). Die direkte Diagnostik schließt das Anzüchten von Pilzkulturen, die optische Identifizierung mittels Mikroskopie und die molekulare Diagnostik ein. Der Antigen- und Antikörpernachweis stellt die indirekte Diagnostik dar. Bildgebende Verfahren, die Endoskopie, sowie die Biopsie werden als Standarddiagnostik bzw. erweiterte Diagnostik herangezogen (13).

Patienten mit hohem Erkrankungsrisiko (hohes Infektionsrisiko, mit oder ohne Fieber) werden nach den Empfehlungen der AGIHO zudem in drei Gruppen unterteilt: Patienten vor der Neutropenie, Patienten während der Neutropenie und Patienten mit erneutem Fieber bei schon stattgefundenener Regeneration (13).

Laut AGIHO sollte bei jedem Hochrisikopatienten die Anlage von Pilzkulturen bei Verdacht auf eine IFD erfolgen. Vor allem bei einer systemischen Infektion mit *Candida*

spp. kann die Anzucht erfolgreich sein. Die Ausbeute positiver Pilzkulturen schwankt stark (nur in 50% der Fälle positiv) und ist abhängig von Patientengruppe, der Art und Häufigkeit der Blutkulturabnahme und der *Candida spp.* (240, 241). Die angezüchtete Kultur umfasst ebenfalls eine genaue Identifizierung des Erregers und sollte zusätzlich immer auch mikroskopisch beurteilt werden.

Bzgl. der Empfehlungen zum Einsatz des Antigen- und Antikörpernachweises wird eine routinemäßige Untersuchung auf *Candida*-Antikörper/-Antigene, sowie auf *Aspergillus*-Antikörper nicht empfohlen. Hingegen wird eine routinemäßige Durchführung des *Aspergillus*/Galactomannan (GM)-Tests (2x/Woche oder häufiger) bei Patienten ohne Schimmelpilzprophylaxe empfohlen. Dieser Test kann zirkulierendes Galactomannan aus der Zellwand von *Aspergillus spp.* nachweisen, welches durch wachsende Hyphen und keimende Sporen in den systemischen Blutkreislauf freigesetzt wird (242, 243). Material für den Test kann z.B. aus dem Serum oder aus dem Bronchialsekret gewonnen werden. Die Sensitivität für den Test aus dem Serum liegt bei ca. 78%, die Spezifität beträgt ca. 85%, jeweils angelehnt an den Cut-off-Wert und das Patientenkollektiv (244).

Bei Hochrisikopatienten kann zudem eine Diagnostik auf 1->3- β -D-Glucan (BG) erfolgen. Das Polysaccharid BG ist ein Hauptbestandteil vieler Pilzwände (u.a. *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*) und lässt sich bei Patienten mit IFD im Serum in erhöhter Konzentration nachweisen (245). Ein anhaltend hoher Serumgehalt von BG kann somit auf eine IFD hinweisen und sollte stets eine zusätzliche Diagnostik nach sich ziehen (246). Da dieser Biomarker aber in vielen pathogenen Pilzspezies nachweisbar ist, ist es nicht spezifisch für eine Pilzinfektion. Zudem variieren sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität des Markers deutlich zwischen verschiedenen Patientenkollektiven und hängen vom verwendeten Testsystem ab (247-249). Azoulay, E., et al. sehen die Diagnostik mittels BG ebenfalls kritisch. In ihren Untersuchungen zeigten sie, dass die diagnostische Leistung des BG unzufriedenstellend war und IFDs eher selten diagnostiziert wurden. Dennoch räumen sie ein, dass der negative Vorhersagewert des BGs hoch war und fordern weitere Studien, die Aufschluss darüber geben können, ob ein negativer BG-Test beweisend für eine sichere antimykotische Behandlung ist (250).

Darüber hinaus kann eine zusätzlich durchgeführte molekulare Diagnostik sehr nützlich sein. Um die Effektivität der antimykotischen Therapie zu untersuchen, verglichen Morrissey, C. O., et al. im Jahr 2013 eine Standard-Diagnosestrategie (Histologie und Kultur) mit einer biomarkerbasierten Methode (*Aspergillus*-Antigen/Galactomannan (GM)

und PCR). Hierbei zeigte die biomarkerbasierte Diagnostik, dass deutlich weniger antimykotische Therapie zur Behandlung von IFDs nötig war, da man die vorliegende IFD schnell gezielt behandeln konnte. Gerade für das Management von IA bei Hochrisikopatienten erscheint die Kombination aus Aspergillus-Antigen/Galactomannan und PCR eine effektive Diagnosestrategie darzustellen (251).

Aguado, J. M., et al. untermauern die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Morrissey, C. O., et al.. Sie verglichen in ihrer Arbeit eine kombinierte Diagnostik mit GM und PCR-Testung mit einer singulären GM-Diagnostik. Bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen stellten sie fest, dass die Inzidenz einer IA in der GM-PCR-Gruppe niedriger war (4,2% vs 13,1%; Odds Ratio: 0,29; [95% Konfidenzintervall, 0.09-0.91]). Zudem zeigte die kombinierte Überwachungsstrategie eine frühere Diagnosesicherung (13 vs. 20 Tage; $p= 0,022$), sowie eine Verkürzung der antimykotischen Therapiedauer (16,7% vs. 29,0%; $p= 0,038$) (252).

Auch konnten Boch T., et al. in mehreren Studien deutlich machen, dass eine Kombination von molekularen Assays (DNA-Microarrays und Aspergillus-spezifische PCR) die Identifizierung der ursächlichen IFD-Pathogene verbessert und hilft, die diagnostische Unsicherheit von Kultur- und/oder histopathologischen Befunden zu überwinden, trotz laufender antimykotischer Therapie (253). Darüber hinaus ist die zusätzliche Kombination mit Antigentests, insbesondere bei der Diagnosefindung einer IA, vielversprechend (254) und die Integrierung sowohl von BAL-, als auch Blutproben nützlich (255).

Vor allem den hochmodernen Techniken, wie der 18S rDNA RT-PCR und der Sanger-Sequenzierung ist es zu verdanken, dass auch Pilzpathogene bei Patienten mit einer klinisch bestätigten IFD, in Kultur-negativen und internen transkribierten Spacer (ITS)-PCR-negativen Proben nachgewiesen werden konnten (256).

Die Diagnostik mithilfe molekularer Marker ermöglicht eine schnelle Identifizierung von Pilzen, bietet neue Einblicke in die Dynamik von IFDs und eröffnet neue Möglichkeiten für die Kontrolle und Prävention von IFDs (256).

Bildgebende Verfahren, wie die hochauflösende Computertomographie (HR-CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT), sollten zum Nachweis von IFDs genutzt werden, da diese Verfahren die geeignete Technik besitzen, um vor allem das Lungenparenchym adäquat auf eine IFD hin zu untersuchen. Sowohl die HR-CT als auch die MRT sollten dabei dem konventionellen Röntgen vorgezogen werden, da die Sensitivität für eine Pneumonie in der konventionellen Thoraxaufnahme sehr gering ist und somit für die

sichere Detektion einer IFD unzureichend. Auch ist davon auszugehen, dass 40-50% der Übersichtsaufnahmen in zwei Ebenen falsch negativ sind, sodass das konventionelle Röntgen zum sicheren Ausschluss einer Pilzpneumonie nicht geeignet ist (13). Neben den herkömmlichen Verfahren (HR-CT und MRT) haben sich zuletzt auch andere diagnostische Methoden, wie die CT-Pulmonalisangiographie (CTPA), die Radionuklid-Bildgebung und neuartige Tracer zur IFD-Diagnostik als Erfolg versprechend erwiesen. In verschiedenen Studien zeigte sich die CTPA durch den Nachweis von Angioinvasion als vielversprechende Bildgebung, um invasive Schimmelpilzinfektionen von anderen ursächlichen makroichten Lungeninfiltraten zu unterscheiden (257). Die Sensitivität sowie Spezifität der CTPA liegt für die Diagnose einer probable/proven Schimmelpilzinfektion zwischen 80% und 100%. Somit stellt sich ein nachgewiesener Gefäßverschluss durch die Angiographie als ein empfindlicheres und spezifischeres radiologisches Zeichen im Vergleich zu anderen häufigen CT-Befunden einer IFD dar (258). Des Weiteren nutzt die Radionuklid-Bildgebung mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) Radiopharmazeutika, die auf die Wirtsantwort oder spezifische molekulare Signalwege oder Strukturen innerhalb des Erregers abzielen (259). Mit Hilfe des direkten Targeting pathogener Pilzorganismen können nicht nur IFDs mit hoher Spezifität detektiert werden, sondern auch das Therapieansprechen beurteilt und die Dauer einer antimykotischen Behandlung gesteuert werden (260, 261). Hinsichtlich der Radionuklid-Bildgebung hat sich die PET mit CT und [18F] Fluorodeoxyglucose (FDG PET / CT) im IFD-Management etabliert (262). Neben dem FDG werden zurzeit weitere Radiopharmazeutika, die auf unterschiedliche Stoffwechselwege oder molekulare Strukturen pathogener Pilze abzielen, erforscht (263). So werden z.B. Siderophoren, hochaffine Fe³⁺-Chelatoren, als weitere Radiopharmazeutika untersucht. Siderophoren werden von *Aspergillus spp.* und anderen Pilzarten sezerniert und durch intrazelluläre Aufnahme sind die Chelatoren auch für die Bildgebung von Nutzen. Mit radioaktivem Gallium-68 konjugiert können Siderophoren infizierte Körperstellen im PET sichtbar machen. Damit sich Siderophoren auch zukünftig in der IFD-Diagnostik wiederfinden, sind multizentrische Studien unverzichtbar, um die bisherigen Ergebnisse zu bestätigen (264).

Bei entsprechend vorliegenden Symptomen sind nach Empfehlungen der AGIHO auch Bronchoskopien mit bronchoalveolärer Lavage (BAL), Ösophagogastroduodenoskopien (bevorzugt mit Biopsie) und alleinige Organbiopsien durchzuführen (13). Hier kann gerade

die BAL zum Nachweis von GM als hilfreiche Zusatzdiagnostik zu anderen konventionellen mikrobiologischen und radiologischen Untersuchungen hinzugezogen werden (265-267). Die diagnostische Leistung und Genauigkeit erhöhen sich, wenn zusätzlich zur BAL (mit GM) das BG bestimmt wird. Darüber hinaus hat die Kombination der beiden Parameter auch den Vorteil, dass somit frühzeitig und zuverlässig invasive pulmonale Aspergillosen (IPA) erkannt werden (268). Ebenso kann die Durchführung einer Organbiopsie sowohl zu Lebzeiten als auch bei verstorbenen Patienten wichtige Informationen liefern (13). So haben CT-gesteuerte transkutane Nadelbiopsien von Lungenherden eine diagnostische Genauigkeit von bis zu 80% (269). Führt man anschließend weitere mykologische, molekulare und histopathologische Untersuchungen durch, erhält man eine hohe diagnostische Ausbeute (270, 271). Dabei kann vor allem die Histologie mit dem Nachweis von Pilzen in Gewebeschnitten für die endgültige Diagnose einer IFD nützlich sein. Durch Beschreibung von morphologischen Eigenschaften der Pilze und Gewebereaktionen durch die Pathologen, können Rückschlüsse über Art des Erregers erfolgen. Kombiniert man darüber hinaus die Histopathologie mit immunhistochemischen Untersuchungen oder mit weiteren molekularen Techniken, so können auch hier die diagnostischen Ergebnisse verbessert werden (272, 273).

Die Diagnose von IFDs stellt den Kliniker vor eine große Herausforderung, da unspezifische Symptome, die ebenso gut durch eine bakterielle Infektion oder durch eine virale Genese hervorgerufen werden können, eine zielgerichtete Diagnosefindung erschweren. Diesbezüglich sollte immer die durchgeführte Diagnostik zusammen mit den sich daraus ergebenden Ergebnissen sowie den vorliegenden Symptomen den weiteren Therapieverlauf vorgeben.

Gerade weil die IFDs mit einer erhöhten Morbidität und Letalität einhergehen, ist eine frühe und exakte Diagnose für das Outcome des Patienten von großer Bedeutung. Die Kombination verschiedener diagnostischer Maßnahmen soll dabei helfen IFDs schnell und effizient zu diagnostizieren, sodass schnellstmöglich mit einer zielgerichteten antimykotischen Therapie begonnen werden kann. Dadurch kann zusätzlich die Dauer der antimykotischen Behandlung verkürzt werden.

2.4.4 Prophylaxe und Therapie

Um Hochrisikopatienten, von Beginn an, vor IFDs zu schützen, erhalten diese eine IFD-Prophylaxe. Diese besteht aus allgemeinen Maßnahmen, sowie einer medikamentösen

Prophylaxe. Kommt es trotz Prophylaxe zu einer IFD, so gehen die prophylaktischen Vorgehensweisen in therapeutische Maßnahmen über.

Nicht selten haben Patienten zu Beginn einer IFD über Fieber, für welches sich kein definierter Fokus finden lässt (Fever of unknown origin (FUO)), sodass zunächst eine empirische Therapie eingeleitet wird. Diese wird dann später anhand des nachgewiesenen Erregers, den patienteneigenen Risikofaktoren und der Abwägung möglicher Nebenwirkungen erregerspezifisch angepasst.

Die medikamentöse antimykotische Prophylaxe und Therapie, die üblicherweise in der Behandlung von IFDs eingesetzt wird, lässt sich in drei unterschiedliche Substanzklassen zusammenfassen: den Polyenen, den Azolen und den Echinokandinen (274).

Ende der 1950iger Jahre wurde aus der Gruppe der Polyenen das Amphotericin B als Antimykotikum erstmalig beschrieben. Schwerste nephrotoxische und hepatotoxische Nebenwirkungen des Amphotericin B führten zur stetigen Weiterentwicklung neuer Antimykotika. Mit Einführung der Azolen konnte die medikamentöse Therapie nicht nur oralisiert, sondern auch ein sehr breites Wirkungsspektrum abgedeckt werden. Vielversprechend, bzgl. der guten Verträglichkeit, erscheinen die Antimykotika aus der Gruppe der Echinokandine (275-277).

2.4.4.1 Prophylaxe

Nach Induktionstherapie bei AML/MDS-Patienten, während und nach allogener BSCT, bei einer zu erwartenden Neutropeniedauer > 10 Tagen, sowie bei weiteren Risikofaktoren (Mukositis, Enteritis, zusätzlicher Glukokortikoidtherapie) wird standardmäßig eine systemische antimykotische Prophylaxe durchgeführt (274, 278, 279). In den letzten Jahren haben diverse wissenschaftliche Gesellschaften Empfehlungen bzgl. der antimykotischen Prophylaxe herausgegeben. Dabei stützt sich deren Expertise auf durchgeführte Studien mit unterschiedlichsten Medikamenten (280, 281). Fest steht, dass die Inzidenz von probable/proven IFDs durch eine antimykotische Prophylaxe deutlich verringert werden kann. Allerdings gilt, dass jede eingeleitete antimykotische Therapie individuell betrachtet werden muss – gerade im Hinblick auf Patientenstatus und Komorbiditäten, die wiederum mit Medikamenten therapiert werden und somit ein großes Interaktionspotential bieten (280, 281).

IFDs spielen in der Behandlung von Patienten mit Granulozytopenie eine große Rolle. Vor allem Patienten mit langer krankheitsbedingter oder Zytostatika-induzierter

Granulozytopenie, sowie Patienten nach allogener BSCT sind besonders gefährdet. Das Risiko an einer IFD zu erkranken, steigt ab einer Neutropeniedauer von 10 Tagen und mehr deutlich an (282). Zusätzliche Risikofaktoren, wie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Einnahme von Antibiotika, parenterale Ernährung, Vorerkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus sowie eine intensive Chemotherapie, sind ebenfalls für die Entstehung einer IFD von Bedeutung (9, 282).

Um die Inzidenz der IFDs zu verringern oder eine IFD gar nicht erst aufkommen zu lassen wurden diverse Prophylaxestrategien entwickelt. Neben den allgemeinen Prophylaxemaßnahmen unterscheidet man bei der medikamentösen Prophylaxe eine Primärprophylaxe, sowie eine Sekundärprophylaxe.

Die allgemeinen Prophylaxestrategien stellen wichtige Vorgehensweisen dar. Somit können Maßnahmen, wie z.B. eine regelmäßige Händedesinfektion, ein zurückhaltender Umgang mit Antibiotika, eine sorgfältige Haut-/Schleimhautpflege des Patienten, die Beseitigung von Pflanzen aus der Umgebung von immunsupprimierten Patienten, sowie eine keimarme Ernährung dazu beitragen, eine systemische Candidainfektion zu reduzieren (283, 284).

Bautätigkeiten in der unmittelbaren Umgebung von Hochrisikopatienten sind mit einem hohen Risiko von invasiven Aspergillose assoziiert, welche ein epidemieartiges Auftreten von *Aspergillus spp.* zur Folge haben können. Zudem können Nahrungsmittel, wie z.B. Nüsse, Pfeffer und Vollkornprodukte mit *Candida spp.* und Aspergilluspezies kontaminiert sein und sollten konsequent gemieden werden. Um das Auftreten einer IA bestenfalls ganz zu verhindern, findet in den Räumlichkeiten von Hochrisikopatienten eine spezielle Hochleistungsfiltration der Luft ((High Efficiency Particulate Air) HEPA-Filtration) statt. Diese HEPA-Filter können die mit Pilzsporen belastete Raumluft fast zu 100% reinigen (283, 284).

Eine medikamentöse antimykotische Prophylaxe ist nicht immer von Vorteil, da zum einen nur ein kleiner Teil der Patienten von einer medikamentösen Prophylaxe wirklich profitiert, zum anderen kann der großzügige Einsatz von Antimykotika eine Selektion primär resistenter *Candida spp.* hervorrufen. Die Prophylaxe, als frühe antimykotische Behandlungsstrategie, führt zu einer langfristigen Exposition gegenüber Antimykotika. Eine IFD durch arzneimittelresistente Erreger stellt somit eine wachsende Bedrohung für stark immunsupprimierte Patienten mit hämatologischen Erkrankungen dar. Der weit verbreitete Einsatz von landwirtschaftlichen und industriellen Fungiziden mit ähnlichen

chemischen Strukturen und Wirkungsmechanismen hat zur Entwicklung von Umweltreservoirs für einige arzneimittelresistente Pilze, v.a. azolresistente Aspergillusarten, geführt. Zudem hat sich bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen eine Verschiebung der Epidemiologie von *Candida albicans* spp. hin zu resistenten nicht-*albicans* Candidaspezies. ergeben. Da die Behandlungsmöglichkeiten für resistente Pilzinfektionen stark begrenzt sind, werden zwingend alternative Medikamente mit neuen Wirkmechanismen benötigt (285). Aber dennoch konnte sich vor allem bei Patienten nach allogener BSCT und bei AML- und MDS-Patienten eine wirksame Prophylaxe gegen IFDs, sowie eine Senkung der Letalität durch *Candida* spp. eindeutig nachweisen lassen (279, 286, 287).

Eine sogenannte IFD-Primärprophylaxe stellt eine vorbeugende medikamentöse Maßnahme dar, sodass Hochrisikopatienten erst gar nicht an einer IFD erkranken. Somit sollte eine Primärprophylaxe bei diesem Patientenkollektiv unmittelbar nach Induktionschemotherapie bei AML bzw. MDS, im Rahmen einer allogenen BSCT, einer erwarteten Neutropeniedauer > 10 Tagen, sowie bei weiteren Risikofaktoren (Mukositis, Enteritis, zusätzlicher Glukokortikoidtherapie) erfolgen.

Im Vergleich zu einer Primärprophylaxe wird eine IFD-Sekundärprophylaxe nach vorausgegangener IFD noch vor Beginn einer erneuten Risikophase eingeleitet. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine genauen Empfehlungen für eine bestimmte Prophylaxe. Häufig wird die Sekundärprophylaxe mit dem Antimykotikum durchgeführt, welches die vorangegangene IFD erfolgreich therapierte.

Die neue Generation der Azole beinhaltet wirksame Antimykotika, die sich sehr gut zur Prophylaxe von IFDs eignen. In Bezug auf die IFD-Prophylaxe scheint Posaconazol das wirksamste Azol zu sein (288).

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat Posaconazol u.a. für die Behandlung von Aspergillose bei Patienten zugelassen, die gegenüber anderen Azolen oder Amphotericin B resistent sind, sowie für die Prophylaxe von IFDs bei Hochrisikopatienten und Empfängern von BSCT. Neben den zugelassenen Indikationen wird Posaconazol ebenso erfolgreich als Therapie bei invasiven Schimmelpilzinfektionen und bei Kindern eingesetzt (289, 290). Posaconazol zeigt sowohl eine starke *in-vitro*-Aktivität als auch *in-vivo*-Aktivität gegen eine Vielzahl von Pilzen, darunter *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. und einschließlich solcher, die selten vorkommen und viele Resistenzen aufweisen. Des Weiteren besitzt Posaconazol ein gutes Sicherheitsprofil und

kann somit bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Bis heute sind schwere Nebenwirkungen auch bei längerer Anwendung selten (289, 291-293).

Im Vergleich zu anderen Azolen kommt es bei einer Prophylaxe mit Posaconazol zu weniger IFDs und auch das Gesamtüberleben der Patienten zeigt ein deutlich positiveres Outcome (286, 293). Die Überlegenheit von Posaconazol lässt sich ebenfalls mit den Ergebnissen von Cornely OA, et al. verdeutlichen. Sie verglichen in ihrer Untersuchung Posaconazol (als Weiterentwicklung des Itraconazol) mit Fluconazol und Itraconazol. Nach dem Zufallsprinzip wurden 304 Patienten den drei verschiedenen Azolen zugeteilt. Dabei wurden 7 proven/probable IFDs (2%) in der Posaconazol-Gruppe und 25 proven/probable IFDs (8%) in der Fluconazol/Itraconazol-Gruppe festgestellt ($p < 0,001$). Weiter erkrankten deutlich weniger Patienten in der Posaconazol-Gruppe an einer IA (2 (1%) vs. 20 (7%), $p < 0,001$) und auch das Gesamtüberleben der Patienten zeigte in der Posaconazol-Gruppe ein deutlich positiveres Outcome ($p = 0,04$) (286).

Wenn man Alternativen für Posaconazol sucht und die anderen Azole untereinander vergleicht, wird ersichtlich, dass sich diese in ihrem Wirkungsspektrum und Nebenwirkungsprofil deutlich unterscheiden, was in der Anwendung berücksichtigt werden muss.

Morgenstern GR, et al. arbeiteten in ihrer Studie die Vor- und Nachteile von Fluconazol und Itraconazol heraus. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe zeigten, dass sowohl Fluconazol als auch Itraconazol eine wirksame antimykotische Prophylaxe gegen *Candida spp.* darstellen, weniger effektiv aber gegen *Aspergillus spp.* sind. Da Fluconazol nicht fest zu den Mahlzeiten eingenommen werden muss und auch mit einer geringeren Tablettenanzahl verbunden ist, scheint es das bevorzugte Medikament bzgl. der Patientencompliance zu sein. Fluconazol wird häufig als Prophylaxe eingesetzt, sodass vermehrt Pilzerreger gegen Fluconazol resistent sind. Zudem ist Fluconazol gegenüber *Aspergillus* wirkungslos. Itraconazol bietet hierbei einen effektiveren Schutz vor Aspergillose. Dennoch zeigt Itraconazol bzgl. seiner Bioverfügbarkeit bei neutropenen Patienten Unregelmäßigkeiten, die mit einer verminderten Wirksamkeit einhergehen können. Zusätzlich kann es unter Itraconazol zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie Hepatotoxizität und gastrointestinale Unverträglichkeiten kommen (294-297).

Als weiteres Antimykotikum aus der Gruppe der Azole steht Voriconazol als Prophylaxe zur Verfügung. Im Vergleich mit den anderen Antimykotika weist Voriconazol eine

gleichwertige Wirksamkeit auf und wird im Allgemeinen gut vertragen (298). Als antimykotische Prophylaxe hat Voriconazol ein breites Wirkungsspektrum, ein niedriges Toxizitätsprofil und ist sowohl oral als auch intravenös applizierbar. In randomisierten, kontrollierten Studien konnte belegt werden, dass der Gebrauch von Voriconazol mit einer geringen Inzidenz von IFDs verbunden ist. Zudem scheint das Azol sowohl als Primärprophylaxe, als auch als Sekundärprophylaxe von IFDs bei allogentransplantierten Patienten wirksam und sicher zu sein (299-301). Auch im direkten Vergleich schneidet Voriconazol als gutes Antimykotikum ab. Marks D., et al. verglichen in einer prospektiven, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Voriconazol (234 Patienten) und Itraconazol (255 Patienten) bei allogenen BSCT-Empfängern. Der primäre Endpunkt erfasste zum einen die Medikamentenverträglichkeit, zum anderen das Überleben bis Tag 180 ohne probable/proven IFD. Der Erfolg der Prophylaxe war mit Voriconazol signifikant höher als mit Itraconazol ($p < 0,01$); mehr Voriconazol-Patienten tolerierten die Prophylaxe für 100 Tage ($p < 0,01$; mediane Gesamtdauer 96 vs. 68 Tage). Itraconazol-Patienten mussten häufiger auf andere systemische Antimykotika wechseln ($p < 0,01$). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass ausgehend vom primären Endpunkt Voriconazol Itraconazol als antimykotische Prophylaxe überlegen war, da es über einen deutlich längeren Zeitraum ohne Unterbrechung verabreicht werden konnte und somit weniger andere Antimykotika gebraucht werden mussten (302). Als antimykotische Prophylaxe scheint Voriconazol sicher und gut verträglich zu sein, dennoch sind mit dem Azol auch Nebenwirkungen verbunden. Bei der Einnahme von Voriconazol kann es zu Leberfunktionsstörungen bis hin zur Lebertoxizität und einer verlängerten QT-Zeit kommen (301). Auch besteht das Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln, da Voriconazol über das P450-Cytochrom-System metabolisiert wird (299).

Trotz der erwähnten Nebenwirkungen, die durch Voriconazol hervorgerufen werden können, stellt das Azol eine gute antimykotische Prophylaxe dar, auf die man zurückgreifen kann. Innerhalb der Universitätsmedizin Mainz gehört Voriconazol nicht zum Hausstandard der primären antimykotischen Prophylaxe bei BSCT. Entsprechend der hausinternen Standard Operating Procedures (SOPs) „Antimykotische Therapie bei Stammzelltransplantation“ kommt Voriconazol erst im Rahmen der antimykotischen Therapie zum Einsatz (303).

In Bezug auf die antimykotischen Prophylaxe bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen wird Posaconazol als Mittel der 1. Wahl angegeben (279). Im Vergleich zu anderen Azolen kommt es unter der Therapie mit Posaconazol zu weniger unerwünschten Nebenwirkungen, die Inzidenzen von proven/probable IFDs sind deutlich geringer, sodass dies insgesamt mit einem längeren Gesamtüberleben der Patienten einhergeht.

Darüber hinaus eignen sich Antimykotika aus anderen Substanzklassen ebenfalls zur IFD-Prophylaxe. Echinokandine scheinen aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und Wirksamkeit eine annehmbare Alternative für die Azole darzustellen. Diesbezüglich wird die schimmelpilzwirksame antimykotische Prophylaxe mit Micafungin (aus der Klasse der Echinokandine) zunehmend bei Patienten eingesetzt, die anfällig für invasive Pilzkrankungen sind. Nachbaur D., et al. untersuchten im Zeitraum von 2011-2012 100 Patienten mit unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen. Dabei erhielten die Patienten eine i.v.-Prophylaxe von 50mg Micafungin/Tag für durchschnittlich 2 Wochen während ihrer neutropenen Phase. Die Inzidenz von probable/proven IFDs betrug 3% bzw. 6%. Bei zwei Patienten gab es jeweils zwei Blutstrominfektionen. Eine Besiedlung mit *Candida spp.* zeigte sich bei 51% der Patienten, ohne aber eine Resistenz gegen Micafungin festzustellen. Im Vergleich zu einer älteren Studie mit Posaconazol als Primärprophylaxe, ist Micafungin mindestens ebenso effektiv bei der Prävention von IFDs (304).

Ebenfalls wird eine antimykotische Prophylaxe bei Kindern, die ein erhöhtes Risiko für eine IFD haben, empfohlen (305). Toxizitäten und Medikamentenwechselwirkungen können den Gebrauch von Polyenen und Triazolen verhindern, sodass ein anderes Antimykotikum gefunden werden muss, z.B. Micafungin. Bochennek K., et al. untersuchten in ihrer Studie 21 Kinder mit hohem IFD-Risiko. Sie erhielten Micafungin in einer Körpergewicht adaptierten Dosierung 2x/Woche. Während der Untersuchung kam es zu keinen signifikanten klinischen Nebenwirkungen, bzgl. Nieren- und Leberfunktion. Probable/proven IFDs traten bei keinem der Kinder auf. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Micafungin, als antimykotische Prophylaxe, eine durchaus sichere und effektive Alternative bei Patienten mit hohem IFD-Risiko darstellt. Gerade dann, wenn Polyene und Triazole aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen nicht verwendet werden können, sollte man auf die Echinokandine zurückgreifen (305).

Aus der Gruppe der Polyene stammen das Amphotericin B und dessen Weiterentwicklung das liposomale Amphotericin B. Amphotericin B wird aufgrund seiner toxischen

Nebenwirkungen nicht als routinemäßige IFD-Prophylaxe empfohlen, sondern sollte nur in ausgewählten Fällen und klinischen Studien verwendet werden (306, 307). Hinsichtlich des liposomalen Amphotericin B als prophylaktisches Antimykotikum ist die Studienlage sehr heterogen. Penack, O. et al. analysierten in ihrer Arbeit die Wirksamkeit von niedrig dosiertem liposomalem Amphotericin B zur Verringerung der Inzidenz einer IFD bei Patienten mit hämatologischen Malignomen und verlängerter Neutropenie (>10 Tage) nach intensiver Chemotherapie. Die Patienten erhielten entweder 50 mg liposomales Amphotericin B jeden zweiten Tag oder keine systemische antimykotische Prophylaxe. Die invasive Aspergillose trat bei Patienten mit liposomalen Amphotericin B seltener auf ($p= 0,0057$), während die Reduktion der invasiven Candidiasis keine statistische Signifikanz erreichte ($p= 0,0655$). Unerwünschte Nebenwirkungen, möglicherweise im Zusammenhang mit dem Polyen, wurden bei 4,6% der Patienten beobachtet und bei 2,8% der Patienten wurde das Antimykotikum abgesetzt. Innerhalb der Untersuchung wurden keine Toxizitäten des Grades 3 oder 4 beobachtet. Die Arbeitsgruppe kam zu der Schlussfolgerung, dass eine antimykotische Prophylaxe mit niedrig dosiertem liposomalem Amphotericin B wirksam und gut durchführbar ist (308). Auch Bochennek, K. et al. kamen in ihrer pädiatrisch durchgeführten Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Die systemische antimykotische Prophylaxe mit liposomalem Amphotericin B 2,5mg/kg 2x/Woche zeigte eine gute Wirksamkeit gegen probable/proven IFDs ($p= 0,01$). Bei pädiatrischen Krebspatienten mit einem hohen Risiko für IFDs scheint die Prophylaxe sicher und zumutbar für das spezielle Patientenkollektiv (309). Trotz der positiven Darstellung des Polyens gibt es ebenso Studien, die unter einer Prophylaxe mit dem Antimykotikum eine hohe Rate an Durchbruch-IFDs, Leberfunktionsstörungen und Darmabsorptionsschwierigkeiten verzeichnen und in denen weder eine Evidenz für eine geringere Inzidenz an IFDs, noch ein Unterschied im Gesamtüberleben herausgearbeitet werden konnte (310, 311). Weitere Studien sind somit unabdingbar, um das optimale Regime einer liposomalen Amphotericin B- Prophylaxe zu erstellen, vor allem dann, wenn Azole ungeeignet sind (312). Darüber hinaus werden derzeit neue Präventions- und Behandlungsstrategien erarbeitet. Diese beinhalten unter anderem aerosolierte Formulierung von Amphotericin B gegen eine IPA. Da die pulmonale Ablagerung von Konidien in der Pathogenese der IPA eine wichtige Rolle spielt, vermutet man, dass die Inhalation von liposomalem Amphotericin B eine IPA verhindern könnte (313). Die Autoren der Studien, die die Verwendung von aerosolisiertem Amphotericin B zur

Prävention von IFDs analysierten, haben jedoch Bedenken hinsichtlich der Medikamentenverabreichung/-verträglichkeit. Neue Daten zur Verabreichung des liposomalen Amphotericin B weisen auf potenzielle Vorteile gegenüber dem ursprünglichen Amphotericin B bei der Prävention und Zusatzbehandlung von IFDs hin (314). Auch in den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionskrankheiten der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) findet man die aerosolierte Verabreichung des liposomalen Amphotericin. So kann das aerosolierte liposomale Amphotericin-B in Verbindung mit Fluconazol bei Patienten mit verlängerter Neutropenie angewendet werden (315). Weiter zeigen durchgeführte randomisierte, placebokontrollierte Studien, dass die Inhalation von liposomalem Amphotericin B bei Hochrisikopatienten statistisch signifikant die Inzidenz einer IPA reduziert. Zudem wurden keine schwerwiegenden, unerwünschten Nebenwirkungen bzgl. der Inhalation dokumentiert. Gerade bei einer Zunahme der Azolresistenz, kann sich die inhalative Prophylaxe mit liposomalem Amphotericin B zu einer attraktiven Strategie entwickeln (313, 316, 317).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass allgemeine nicht medikamentöse Prophylaxemaßnahmen wichtige Strategien zur Vorbeugung einer IFD darstellen. Darüber hinaus sollten Patienten mit langandauernder Neutropenie oder besonderen Risikofaktoren eine zusätzliche medikamentöse Prophylaxe erhalten. Hierbei ist Posaconazol, aus der Substanzklasse der Azole, hervorzuheben. Eine Prophylaxe mit diesem Azol führt zu weniger Nebenwirkungen und geht mit einer geringeren IFD-Inzidenz einher, sodass dies insgesamt mit einer geringeren Gesamtsterblichkeit der Patienten verbunden ist. Neben den Azolen scheinen die Echinokandine eine gute Alternative für eine IFD-Prophylaxe darzustellen, da diese gut verträglich sind und ein breites Wirkungsspektrum zeigen.

2.4.4.2 Therapie

Im Rahmen der Therapie von hämatoonkologischen Erkrankungen ist Fieber in der neutropenen Phase eine häufige Komplikation. Es ist oft das erste und einzige Warnsignal für das Vorhandensein einer Infektion bei immunsupprimierten Patienten. Infektionen in der Neutropenie verlaufen oft fulminant und gehen mit einer hohen Letalität einher.

Heutzutage wird bei Antibiotika-refraktärem Fieber in der Neutropenie zunächst mit einer empirischen antimykotischen Therapie begonnen. Sobald eine Initialtherapie mit einem

Breitbandantibiotikum angefangen wurde, sollte innerhalb der nächsten 72 bis 96 Stunden der Therapieerfolg kontrolliert werden. Gerade bei Hochrisikopatienten mit Persistenz des Fiebers in der Neutropenie sind häufig IFDs ursächlich. Spätestens bei vorliegendem Hinweis auf eine IFD sollte die initial empirische antimykotische Therapie auf eine kalkulierte antimykotische Therapie umgesetzt werden. Im Gegensatz zu einer kalkulierten Therapie setzt die gezielte Therapie den Erregernachweis voraus und orientiert sich an vorhandenen Leitlinien. Diesbezüglich stehen verschiedene antimykotische Therapieoptionen aus unterschiedlichen Substanzklassen (Polyene, Echinokandine, Azole) zur Verfügung, sodass entsprechend des Wirkspektrums und dem lokalen Vorkommen des Erregers individuelle Therapieentscheidungen getroffen werden können.

Ein bekannter Vertreter aus der Substanzklasse der Polyene ist Amphotericin B. Dessen Weiterentwicklung ist das liposomale Amphotericin B. Es wurde entwickelt, um das Verträglichkeitsprofil von Amphotericin B zu verbessern. Dieses galt viele Jahrzehnte lang als Goldstandard der Antimykotikatherapie, obwohl es mit infusionsbezogenen Ereignissen und Nephrotoxizität in Verbindung gebracht wurde.

Das liposomale Amphotericin B ist gut wirksam gegen klinisch relevante Hefen und Schimmelpilze, z.B. *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* und filamentöse Schimmelpilze, sowie Zygomyceten. Weltweit ist es zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen in vielen Ländern zugelassen. In kontrollierten Studien zeigte das liposomale Amphotericin B eine ähnliche Wirksamkeit wie Amphotericin B als empirische Therapie bei Patienten mit Fieber in der Neutropenie. *In vitro*- und *in vivo*-Studien haben gezeigt, dass das liposomale Amphotericin B eng mit den Liposomen im Kreislauf verbunden bleibt, wodurch das Potenzial für Nephrotoxizität und infusionsbezogene Toxizität im Vergleich zum konventionellen Amphotericin B reduziert wird. Unter Verwendung des liposomalen Amphotericin Bs ist keine Dosisanpassung bzgl. des Alters oder einer vorhandenen Niereninsuffizienz erforderlich. Ein großer Nachteil der liposomale Amphotericin B-Therapie ist, dass sie sehr kostenintensiv ist.

Basierend auf vergleichenden Daten aus kontrollierten Studien, umfangreichen klinischen Erfahrungen und hinsichtlich seines breiten Wirkungsspektrum, bleibt liposomales Amphotericin B aber dennoch eine Option für die Therapie bei Patienten mit Fieber in der Neutropenie und bei Patienten mit IC und IA. Zudem ist das liposomale Amphotericin B

ein idealer Partner für eine Kombinationstherapie, insbesondere mit Echinokandinen (318, 319).

Mit der Einführung einer neuen Substanzklasse, der Echinokandine, kam es zu einem wichtigen Durchbruch in der IFD-Therapie (320). Caspofungin war hierbei das erste zugelassene Antimykotikum dieser Klasse (275). Bei Patienten, die sich gegenüber anderen Antimykotika refraktär zeigten, wiesen 45% der Patienten ein teilweises oder vollständiges Ansprechen auf Caspofungin auf, welches als Rescue-Behandlung verabreicht wurde (321). Weitere Daten einer randomisierten Studie dokumentierten beim Vorhandensein einer invasiven Candidose eine um 12% bessere Wirksamkeit von Caspofungin im Vergleich zu Amphotericin B (322, 323). Darüber hinaus wird Caspofungin ein geringes Nebenwirkungsprofil und Interaktionspotential mit anderen Medikamenten, sowie eine gute Verträglichkeit zugeschrieben (275).

Aus der Substanzklasse der Triazole sind Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Isavuconazol für die Behandlung von IFDs zugelassen.

Im Vergleich zu Amphotericin B kommt es mit Fluconazol zu einem ähnlich guten Ansprechen, jedoch werden die meisten IFDs, innerhalb der Hochrisikogruppe, durch *Aspergillus spp.* hervorgerufen, sodass hier Fluconazol unwirksam und somit kontraindiziert ist (295). Hinsichtlich einer invasiven Aspergillose erweisen sich Itraconazol und Voriconazol als wertvolle Alternativen, da sie eine deutlich erhöhte Aktivität gegen *Aspergillus spp.* zeigen. Gerade Letzteres stellt einen großen Erfolg für die Therapie der invasiven Aspergillose dar. Zum ersten Mal konnte mithilfe einer Studie aufgezeigt werden, dass Voriconazol Amphotericin B in der Therapie von IFDs statistisch signifikant überlegen ist (324, 325). Mit der Einführung von Posaconazol im Jahr 2005 ist ein zusätzliches Azol-Derivat zur Behandlung von IFDs hinzugekommen. Posaconazol weist ein sehr breites Wirkungsspektrum, mitunter gegen *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* und *Cryptococcus spp.* auf. Zudem ist es sehr gut verträglich und geht bei geringem Nebenwirkungspotential mit einem guten Sicherheitsprofil einher. Darüber hinaus ist es sehr gut als Monotherapie oder für eine Kombination mit anderen Substanzklassen geeignet (291, 292).

Seit 2015 ist Isavuconazol als Azol in den USA und Europa für die Behandlung der invasiven Aspergillose (IA) und der invasiven Mukormykose zugelassen. Das Triazol ist sowohl oral als auch in intravenöser Form erhältlich und weist ein breites antimykotisches Spektrum auf, welches Hefe-/Schimmelpilze und dimorphe Pilze umfasst. In Phase-III-

Studien wird derzeit auch die Wirksamkeit gegen invasive Candidose (IC) und Candidämie überprüft. Zudem muss in klinischen Studien sein Nutzen als Prophylaxe gegen IFDs und bei Patienten mit vorheriger Azolexposition noch geklärt werden (326, 327).

In verschiedenen Studien, in denen Isavuconazol mit anderen Antimykotika hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit verglichen wurde, konnte keine Unterlegenheit des Azols festgestellt werden. Maertens J.A., et al. untersuchten in ihrer doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie 527 Patienten, die entweder Isavuconazol oder Voriconazol für die primäre Behandlung einer probable IA erhielten. Dabei stellte sich heraus, dass die Gesamltletalität der beiden Antimykotika nahezu gleich war (Isavuconazol: 19% vs. Voriconazol: 20%). Die mit Isavuconazol behandelten Patienten zeigten aber eine geringere Häufigkeit von hepatobiliären Störungen ($p= 0,016$), Augenerkrankungen ($p= 0,002$) und Haut- oder Unterhauterkrankungen ($p= 0,037$). Zudem wurde unter der Therapie mit Isavuconazol von weniger arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen berichtet ($p < 0,001$) (328). Des Weiteren ergaben Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von Isavuconazol bei der Behandlung von invasiven Mukormykosen vergleichbare Ansprechraten, wie bei Amphotericin B und Posaconazol behandelten Gruppen (329).

Die Triazole sind die wichtigsten therapeutischen Optionen zur Behandlung der IFDs. Dabei hat Voriconazol seine primäre Rolle bei der Behandlung von IA. Das neueste Triazol-Antimykotikum, Isavuconazol, stellt sich als ausgezeichnete Alternative zu Voriconazol zur Primärbehandlung bei IA dar und weist ein günstiges Interaktions- und Sicherheitsprofil auf. Im Vergleich zu den anderen Azolen geht die Behandlung mit Isavuconazol mit weniger pharmakologischen Wechselwirkungen und einer geringeren Hepatotoxizität einher. Darüber hinaus verfügt das Azol über ein breites Wirkungsspektrum und ist somit auch eine Option zur Behandlung der invasiven Mukormykose bei Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Amphotericin B (330-333).

Die Gesamtdauer einer antimykotischen Therapie orientiert sich am Ansprechen des Patienten auf die Pilztherapie und sollte immer individuell auf den Patienten abgestimmt werden. Auch sollte man darauf achten, dass nach klinischer Stabilisierung bei Patienten mit guter enteraler Resorption eine anfängliche intravenöse Therapie im weiteren Verlauf auf eine orale Therapie umgestellt wird.

Die Therapiedauer einer Candidämie umfasst mindestens zwei Wochen (334). Dabei kann die exakte Dauer nur mit Hilfe von Folgeblutkulturen bestimmt werden. Bei anhaltenden Symptomen oder Granulozytopenie sollte die Therapie bis zur hämatologischen Regeneration erfolgen, d.h. die neutrophilen Granulozyten sollten zum Therapieende stabil über 500/ μ l liegen. Im Gegensatz dazu wird eine chronisch disseminierte Candidose von Beginn an über mindestens 8-12 Wochen oder gar über mehrere Monate bis zur Rückbildung der Läsionen therapiert (239, 334-336).

Abhängig von der klinischen Entwicklung des Patienten und unter Berücksichtigung der individuellen Immunsuppression dauert die Therapie einer invasiven Aspergillose im Durchschnitt 6-12 Wochen (337, 338). Radiologische Verlaufskontrollen erscheinen sinnvoll, dennoch listen die momentanen Leitlinien keine geeigneten Zeitintervalle auf (339). Eine Verlaufsbeurteilung mit Hilfe von seriellen CT-Untersuchungen direkt zu Beginn der Therapie, eine Woche und zwei Wochen danach, sowie monatlich über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten hinweg sollte bei IA jedoch durchgeführt werden. Vor allem zwischen Tag 7 und Tag 14 geht jede Progression des CT-Läsionsvolumens in über 50% der Fälle mit einem tödlichen Ausgang einher (339). Im Gegensatz zum konventionellen Thorax-Röntgen ist die HR-CT in der Lage schon zu Beginn der Infektion typische Läsionen einer invasiven Aspergillose (Halo-Zeichen/Luftsichelzeichen) zu detektieren (340-343). Des Weiteren hilft die CT bei der Verlaufsbeurteilung von IFD, in dem diese zum einen die Läsionsgröße detektiert und weitere Komplikationen, wie Gefäßerosion oder Bronchialkompression erfasst. Zum anderen kann die CT typische radiomorphologische Befunde späterer Infektionsstadien erfassen, die mit dem therapeutischen Ansprechen und der Prognose assoziiert sind (344-346).

Darüber hinaus können die Biomarker, Galactomannan (GM) und 1->3- β -D-Glukan (BG), ebenfalls hilfreich sein, um das Therapieansprechen sowie den Therapieverlauf zu kontrollieren (347). Diesbezüglich kann GM sowohl als nützlicher Marker zur Nachsorge bei invasiver Aspergillose verwendet werden, als auch einen prognostischen Marker für eine chronische Aspergillose darstellen (348). Zudem konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von GM in BAL deutlich sensitiver ist als im Serum (349, 350). Bei asymptomatischen Patienten, die eine schimmelaktive antimykotische Prophylaxe erhalten, wird ein routinemäßiges GM-Screening nicht empfohlen, da es zu negativen oder falsch positiven Ergebnissen kommen kann (351). Ebenso können Antibiotika oder eine gastrointestinale cGvHD einen falsch positiven Wert des GM hervorrufen (352, 353).

Dennoch bleibt das Serum-GM ein nützlicher Biomarker vor allem bei der Diagnose einer Durchbruchs-IA bei symptomatischen Patienten unter antimykotischer Prophylaxe (351). Im Gegensatz zu GM ist 1->3- β -D-Glukan (BG) nicht pilzspezifisch. Als Bestandteil der Pilzwand wird BG von einer Vielzahl an Pilzen – so auch *Aspergillus spp.* und *Candida spp.*, nicht jedoch *Mucorales spp.* – sezerniert. Dabei kann BG schon Tage vor der eigentlichen klinischen Manifestation einer IFD positiv sein (354). Zwei aufeinanderfolgende positive Tests von BG sind mit einem hohen Verdacht auf eine IFD verbunden. Eine Persistenz oder eine Erhöhung, trotz antimykotischer Therapie, gehen mit einer schlechten Prognose einher. Solange BG ordnungsgemäß verwendet und interpretiert wird, stellt es einen guten diagnostischen Marker zur IFD-Diagnostik und zur Kontrolle des Therapieverlaufes dar (355) und ist als fester Bestandteil in den diagnostischen Leitlinien für IFD wiederzufinden (236, 279).

3. Material und Methode

3.1 Aufbau und Ziele der Untersuchung

Die Universitätsmedizin Mainz als universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Mainz (UCT Mainz) führt das größte Zentrum für Stammzelltransplantationen im Rhein-Main-Gebiet. Jedes Jahr werden ca. 110 allogene Transplantationen bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen durchgeführt.

In der 3. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz unter Verantwortung von Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Theobald, Direktor der Klinik, sowie Dr. med. Eva Wagner, Leiterin der Blutstammzelltransplantation, werden hämatologische Patienten im Rahmen ihrer allogenen BSCT langfristig betreut. Zu Beginn erfolgt eine stationäre Behandlung. Im Anschluss daran findet eine ambulante Nachsorge, auch noch Jahre nach der Transplantation, in der Stammzell-Transplantations-Ambulanz statt.

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Untersuchung. Als Erhebungszeitraum wurden die Jahre 2011-2015 definiert, in denen insgesamt 410 Patienten an der Universitätsmedizin Mainz eine allogene BSCT erhielten. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer invasiven Mykose wurde mit Hilfe der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)“-Klassifikation erarbeitet.

Zu Beginn der Analyse wurde das gesamte Patientenkollektiv anhand von 113 vordefinierten Variablen untersucht. Um die Inzidenz von IFDs nach allogener BSCT innerhalb eines Jahres zu erfassen, wurden systematische Ansätze, wie Datenerhebung (siehe 3.2), Datenkategorien (siehe 3.3) und statistische Auswertung (siehe 3.4) genutzt. Ziel der Dissertation war es Risikofaktoren für eine invasiven Mykose näher zu beleuchten, sowie den Zusammenhang zwischen der Letalität und dem Auftreten einer invasiven Pilzinfektion nach allogener BSCT herauszuarbeiten.

3.2 Datenerhebung

Zum Erhalt der Daten wurden für jeden Patienten drei Zeitpunkte bestimmt und analysiert: der stationäre Aufenthalt (Zeitpunkt der Transplantation), der Tag +100, sowie der Tag +365.

Der Endpunkt der Dokumentation über jeden Patienten war entweder der Ablauf des Beobachtungsjahres (über Tag +365 hinaus), oder der Tod des Patienten innerhalb des zu untersuchenden Jahres.

Alle Patienten, die an der Universitätsklinik Mainz allogotransplantiert wurden, sind auf speziellen Transplantationslisten registriert. Dementsprechend konnten anhand dieser Listen alle Patienten, die innerhalb unseres Untersuchungszeitraums (2011-2015) transplantiert wurden (410 Patienten), chronologisch für die Datenerhebung erfasst werden. Zu jedem Patienten erhielt man somit im Vorfeld Informationen über den Namen, das Geburtsdatum, das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, sowie das Geschlecht. Im nächsten Schritt wurden weitere Daten mittels elektronischer Patientenakte (SAP) der Universitätsmedizin Mainz ausgewertet. Das SAP lieferte mithilfe der Arztbriefe, der Funktionsdiagnostik (Radiologie), des Lauris (Laborparameter) und der Mikrobiologie zu jedem Untersuchungspunkt Informationen. Zusätzlich konnte man über die elektronischen Krankenakten der Patienten Daten zu den stationären Aufenthalten, sowie zu den Terminen in der hämatologischen Ambulanz sammeln.

Abschließend konnten noch fehlende Informationen den Papierakten des Archivs der Universitätsmedizin Mainz entnommen werden.

Die Erfassung der Daten erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 23 der Softwarefirma International Business Machines Corporation (IBM), zur Verfügung gestellt durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz. Insgesamt wurden 113 Variablen analysiert. Die erste Analyse erfasst alle Patienten, die während des fünfjährigen Untersuchungszeitraumes allogotransplantiert wurden (bezüglich der genauen Untersuchungskriterien siehe 3.3). Die zweite Analyse untersucht anhand zusätzlicher Parameter die Patienten ein weiteres Mal detaillierter, die innerhalb des Jahres nach Transplantation an einer invasiven Pilzinfektion erkrankten (siehe 3.3).

3.3 Datenkategorien

3.3.1 Patientencharakteristika

Neben dem Geburtsdatum und dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation, wurden ebenfalls das Geschlecht, die Grunderkrankung, die die

Indikation zur BSCT gab, erfasst, sowie mögliche Begleiterkrankungen herausgearbeitet. Hierbei definieren sich fünf verschiedene Gruppen als Grunderkrankung: AML, ALL, Lymphome und MM, MDS und andere. Analog der Grunderkrankung unterschied man bzgl. der Begleiterkrankungen folgende Gruppen: Bluthochdruck (RR) und koronare Herzerkrankungen (KHK), Lungenerkrankungen und Nikotin, Infektionen, Tumoren, Diabetes mellitus (DM), rheumatoide Arthritis (RA) und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), sowie psychische Erkrankungen und andere (nicht näher definierte Erkrankungen). Hierbei konnten Patienten auch gleichzeitig an mehr als einer Begleiterkrankung leiden.

Des Weiteren wurden die Stammzellenquelle (Knochenmark oder PBSCT), der Spendertyp (verwandt oder fremd) und die HLA-Kompatibilität (matched oder mismatched) festgehalten, sowie das Schema der Konditionierung in die vier Gruppen: myeloablativ, dosisreduziert, FLAMSA und andere unterteilt. Der Remissionsstatus vor Transplantation wurde anhand von fünf verschiedenen Unterkategorien erarbeitet: komplette Remission (CR); partielle Remission (PR); stabile Erkrankung (SD); progressive Erkrankung (PD); refraktäre Erkrankung (RD).

3.3.2 Diagnostik

Um eine invasive Pilzinfektion rechtzeitig zu diagnostizieren, wurden die Patienten nach allogener BSCT engmaschig untersucht.

Bei jedem Patienten erfolgte im Verlauf nach Transplantation ein wöchentliches Screening des Serums auf Galactomannan (GM). Der Cut-off für einen positiven Nachweis im Serum lag bei einem Index von $\geq 0,5$.

Eine Standarddiagnostik wurde durchgeführt, sobald der Patient in seiner neutropenen Phase Fieber entwickelte. Diesbezüglich nahm man Blutkulturen ab und es erfolgte eine Bildgebung mittels HR-CT nach drei Tagen anhaltendem Fieber.

Bei Verdacht auf eine invasive Mykose wurde eine erweiterte Diagnostik angeschlossen. Diese umfasste das Durchführen einer BAL, sowie gegebenenfalls weitere Bildgebungen. Nach Untersuchung der BAL bzgl. des GM erfolgte zusätzlich ein Materialgewinn zur Anlage einer Pilzkultur. Der Cut-off für einen positiven Nachweis des Aspergillus-Ag in der BAL lag bei einem Index von $\geq 1,5$.

Mithilfe der EORTC-Klassifikation wurden alle Patienten mit einer invasiven Pilzinfektion anhand von drei unterschiedlichen Gruppen charakterisiert: möglich (possible), wahrscheinlich (probable) und gesichert (proven). Diesbezüglich diente die EORTC-Klassifikation dazu, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer invasiven Pilzinfektion einschätzen zu können.

3.3.3 Therapie und Verlauf

Zu Beginn wurden alle dokumentierten Patienten hinsichtlich ihres IFD-Verlaufes innerhalb des ersten Jahres nach allogener BSCT untersucht. Berücksichtigt waren neben der Dauer des Krankenhausaufenthaltes auch die ermittelte Neutropeniedauer der Patienten und die Anzahl der Tage auf der Intensivstation.

Ob ein Patient neben einer Pilzinfektion an einer GvHD erkrankte, wurde zusätzlich erfasst. Hinsichtlich der GvHD unterschied man eine akute und chronische Form. Weiter wurde von allen Patienten die Sterblichkeit erfasst. Hierbei unterschied man die beiden Untergruppen: Letalität bis einschließlich Tag 100 (+100d), vom Tag der Transplantation ausgehend berechnet, und Letalität bis 1 Jahr nach Transplantation (+365d). Wenn ein Patient während des Untersuchungszeitraumes verstarb, wurden das Todesdatum und die Überlebenstage ab Transplantation ermittelt. Sowohl die Art der antimykotischen Therapie als auch die der immunsuppressiven Therapie waren von Bedeutung. Angelehnt an die Standard Operating Procedures (SOPs): „Primäre Prophylaxe bei Stammzelltransplantation“ und „antimykotische Therapie bei Stammzelltransplantation“ wurde die antimykotische Behandlung bei Entlassung ausgewertet. Diesbezüglich gab es fünf Untergruppen: Posaconazol, Voriconazol, Ambisome, Micafungin sowie alle anderen. Bei den Immunsuppressiva bildeten die Calcineurininhibitoren (CNI) und Steroide die Untergruppen.

Die Patienten, die innerhalb des zu untersuchenden Jahres an einer invasiven Pilzinfektion erkrankten, wurden mit Hilfe der EORTC-Klassifikation in drei Untergruppen gegliedert: possible-, probable- und proven-IFD. Jede dieser Untergruppen wurde bezüglich zusätzlicher Variablen genauer untersucht: Organmanifestation, Zeitpunkt des Auftretens einer invasiven Mykose, Anteil der identifizierten Spezies, sowie Diagnostik. Hinsichtlich der Organmanifestation wurde weiter zwischen Lunge, Blutstrombahn und andere unterteilt. Eine gleichzeitige Infektion mehrerer Organe war möglich. Die Identifizierung der Spezies gliedert sich in *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* und nicht

bekannt. Bezüglich der Diagnostik wurden vier Untersuchungsmethoden herangezogen: Serum-GM, Blutkulturen, HR-CT und BAL.

3.3.4 Infektionskomplikationen

In der vorliegenden Dissertation lag die Konzentration auf den invasiven Pilzinfektionen, verursacht durch Hefe- und Schimmelpilze. Diesbezüglich gliedern sich die IFDs in die folgenden drei Kategorien: Candidaspezies, Aspergilluspezies und nicht bekannt.

Die Arbeit zeigt auch mögliche Koinfektionen auf. Eine Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Erkrankungen erfolgte dabei nicht.

3.4 Statistische Auswertung

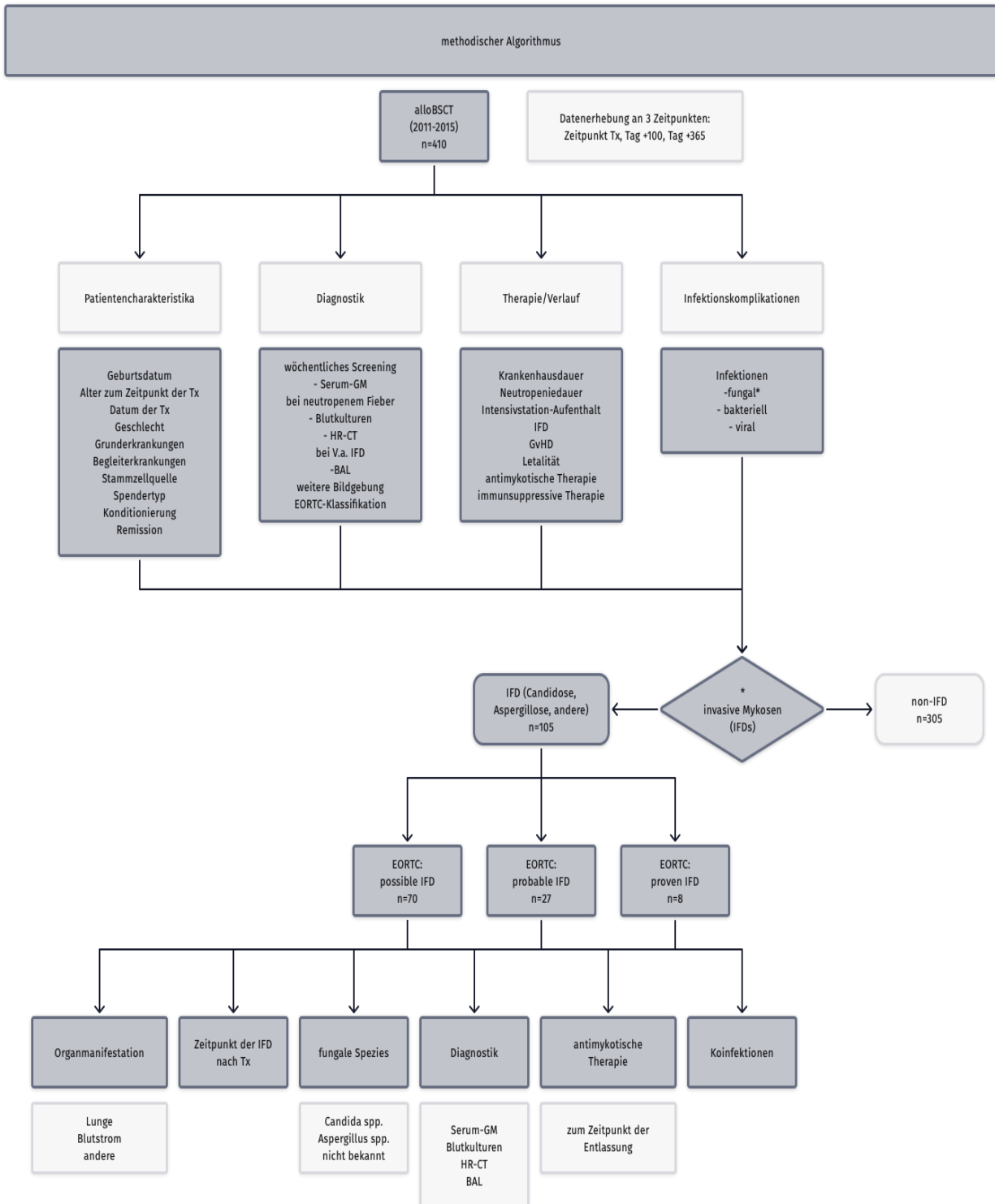
Insgesamt liegen der Dissertation 113 Variablen als Informationsquelle zugrunde, die im Vorfeld zusammen mit dem Betreuer der Arbeit (Dr. med. D. Teschner) erarbeitet wurden. Die vordefinierten Variablen ließen sich mittels elektronischer Patientenakten (SAP) der Universitätsmedizin Mainz, sowie aus den Papierakten des Archivs der Universitätsmedizin Mainz herausarbeiten. Unter Anleitung des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) erfolgte die statistische Auswertung der Daten mit der Software SPSS 23.

Die statistische Auswertung umfasste eine rein deskriptive Analyse. Innerhalb dieser wurden absolute und relative Häufigkeiten von kategorialen Variablen erarbeitet. Bei den stetigen Variablen erfolgte die Auswertung mithilfe von Mittelwerten und der Spanne (Range). Um eine mögliche Auffälligkeit der Daten herauszustellen, wurde bzgl. der kategorialen Variablen der Exakte Fisher-Test durchgeführt, bei den stetigen Variablen der Mann-Whitney-U-Test. P-Werte $\leq 0,05$ galten hierbei als statistisch signifikant und konnten somit als Einflussvariable für eine IFD identifiziert werden.

Anhand von Kaplan-Meier-Kurven wurden die Überlebenszeitdaten dargestellt. Der verwendete Log-rank-Test verglich dabei die Überlebenszeiten von nicht-pilzinfizierten Patienten, mit denen, die innerhalb des Untersuchungsjahres an einer Pilzinfektion erkrankten.

Bei Patienten, die man unter einer Pilzinfektion transplantierte, wurde der Zeitpunkt des Auftretens einer Pilzinfektion als Tag 0 definiert, somit gingen auch diese Patienten mit in die Analysen ein.

Abbildung 1: Flussdiagramm: methodischer Algorithmus



4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die gesamte Untersuchung schließt 410 Patienten ein, 239 (58,3%) männliche und 171 (41,7%) weibliche Patienten. Ausgehend vom Tag der allogenen BSCT wurde jeder Patient über einen Zeitraum von 365 Tage beobachtet. Zum Zeitpunkt der BSCT lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 51 Jahren (range: 17-75 Jahre). Die am häufigsten vorliegende Grunderkrankung war eine AML (208 Fälle, 50,7%, $p=0,214$), gefolgt von Lymphomen (NHL; HD) und Multiplen Myelomen (MM) (60 Fälle, 14,6%), einem MDS (47 Fälle, 11,5%) und einer ALL (40 Fälle, 9,8%), sowie anderen (55 Fälle, 13,4%).

Bei 21 Patienten (5,1%) wurde das Knochenmark als Stammzellquelle herangezogen. Der Großteil der Patienten (389 Fälle, 94,9%) erhielt Stammzellen, gewonnen aus peripheren Blut (PBSCT).

Den häufigsten Spendertyp stellte der HLA-kompatible nicht verwandte Spender (MUD) dar (243 Fälle, 59,3%). Es folgten 93 Patienten (22,7%) mit einem nicht übereinstimmenden nicht verwandten Spender (MMUD), sowie 73 Patienten (17,8%) mit einem kompatiblen verwandten Spender (MRD). Ein nicht HLA-kompatibler verwandter Spender (MMRD) wurde einmal (0,2%) verwendet.

Bei über der Hälfte der Patienten (269 Fälle, 65,6%) wurde eine dosisreduzierte Konditionierung (RIC) durchgeführt. Der Rest der Patienten erhielt entweder eine konventionelle Standardkonditionierung (MAC) (94 Fälle, 22,9%) oder ein Fludarabin-basiertes remissionsinduziertes Regime (FLAMSA) (46 Fälle, 11,2%).

Bezüglich des Remissionsstatus befanden sich 219 Patienten (53,4%) in einer kompletten Remission (CR). Bei der anderen Hälfte der Patienten lagen entweder eine stabile Erkrankung (SD) (89 Fälle, 21,7%), eine partielle Remission (PR) (53 Fälle, 12,9%), eine refraktäre Erkrankung (RD) (39 Fälle, 9,5%) oder eine progrediente Erkrankung (PD) (10 Fälle, 2,4%) zugrunde.

Eine detaillierte Auflistung der erhobenen Daten zeigt *Tabelle 1: Patientencharakteristika*.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Variablen:	Gesamtkollektiv (n=410)
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Transplantation:	51 (range: 17-75)
Anzahl (%)	
Geschlecht: - männlich - weiblich	239 (58,3) 171 (41,7)
Grunderkrankung: - AML - MDS - ALL - Lymphome (NHL; HD) und Multiples Myelom (MM) - andere	208 (50,7) 47 (11,5) 40 (9,8) 60 (14,6) 55 (13,4)
Stammzellquelle: - PBSCT - KM	389 (94,9) 21 (5,1)
Spendertyp: - MUD - MMUD - MRD - MMRD	243 (59,3) 93 (22,7) 73 (17,8) 1 (0,2)
Konditionierung: - RIC - MAC - FLAMSA - andere	269 (65,6) 94 (22,9) 46 (11,2) 1 (0,2)
Remission: - komplette Remission (CR) - stabile Erkrankung (SD) - partielle Remission (PR) - refraktäre Erkrankung (RD) - progressive Erkrankung (PD)	219 (53,4) 89 (21,7) 53 (12,9) 39 (9,5) 10 (2,4)

Legende zu Tabelle 1: Patientencharakteristika

In Tabelle 1 wird das Gesamtkollektiv charakterisiert. Das durchschnittliche Alter ist in Jahren angegeben und zusätzlich beschreibt die Range die Altersspanne vom jüngsten Patienten bis hin zum ältesten Patienten. Die Variablen Geschlecht, Grunderkrankung, Stammzellquelle, Spendertyp Konditionierung und Remission sind mit den jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

4.2 Invasive Pilzerkrankungen (IFDs)

Innerhalb des Gesamtkollektivs (n=410) erkrankten 105 Patienten (25,6%) an einer possible, probable oder proven IFD. Diesbezüglich wurde bei 70 Patienten (66,6%) eine possible IFD identifiziert, 27 Patienten (25,7%) mit einer probable IFD dokumentiert und 8 Patienten (7,6%) erkrankten an einer proven IFD.

Als vermutlicher Fokus einer IFD ließen sich drei Organsysteme identifizieren: Lunge, Blutstrom und andere (ZNS und Leber). Bei den insgesamt 105 Patienten, die von einer IFD betroffen waren, zeigte sich in 99 Fällen (94,3%) die Lunge als Infektionsherd, gefolgt von Blutstrom (8 Fälle, 7,6%) und andere (3 Fälle, 2,9%). Aus den Zahlen wird ersichtlich, dass auch mehrere Patienten gleichzeitig an unterschiedlichen Organmanifestationen erkrankten. Die weitere Unterteilung in die drei EORCT-Gruppen – possible, probable, proven IFD - machte deutlich, dass sowohl bei den 70 possible Patienten als auch bei den 27 probable Patienten ebenfalls die Lunge am häufigsten von einer IFD betroffen war (possible IFD: 69 Fälle, 98,6%; probable IFD: 25 Fälle, 92,6%). Nur bei den 8 proven Patienten zeigten sich Lunge und Blutstrom gleichermaßen von einer IFD betroffen (je 5 Fälle, je 62,5%).

Im weiteren Verlauf der Dissertation stehen alle Patienten, die an einer IFD erkrankten (n=105), den probable und proven IFD-Patienten (n=35) vergleichend gegenüber.

Im Durchschnitt kam es bei den IFD-Patienten am Tag 100 (range: 0-365) nach allogener BSCT zu einer invasiven Pilzerkrankung. Patienten mit einer probable/proven-IFD erkrankten hingegen durchschnittlich 17 Tage früher an einer IFD (Tag 83, range: 0-306). In Bezug auf alle IFD-Erkrankten konnte bei 93 Patienten (88,6%), trotz Diagnostik, kein Pathogen identifiziert werden. Candidaspezien ließen sich bei 7 Patienten (6,7%) und Aspergilluspezien bei 5 Patienten (4,8%) als Ursache für die IFD identifizieren. Eine gleiche Häufigkeitsverteilung ließ sich bei den probable/proven-IFD-Patienten erkennen (Pathogen nicht bekannt: 23 Fälle, 65,7%; *Candida spp.*: 7 Fälle, 20,0%; *Aspergillus spp.*: 5 Fälle, 14,3%).

Um eine IFD zu diagnostizieren, zog man sowohl die Bildgebung (HR-CT), das Blut des Patienten, als auch aufwändigere Methoden, wie die BAL, als Diagnostikkriterium heran. Eine HR-CT wurde bei allen pilzinfizierten Patienten (Gesamt-IFD: 105 Fälle, 100% vs. probable/proven-IFD: 35 Fälle, 100%) durchgeführt. Dabei zeigten 67 Fälle aller IFD-Erkrankter (63,8%) und 2 Patienten mit einer probable/proven-IFD eine pilzsuspekte CT. Zusätzlich untersuchte man das Serum der Patienten auf das Galactomannan (GM) hin.

Diese Untersuchung erfolgte bei allen pilzinfizierten Patienten (Fälle 105, 100% vs. 35 Fälle, 100%). Sie zeigte bei 11 Patienten (10,5%) von allen IFD-Patienten und bei 10 Patienten (28,6%) mit einer probable/proven-IFD ein positives Ergebnis $>0,5$. Bei 104 Patienten (97,1%) des IFD-Kollektivs und bei 35 probable/proven IFD-Patienten (100%) entnahm man eine Blutkultur und untersuchte diese auf Pilzspezies. Diese zeigten bei jeweils sieben Patienten (6,7% vs. 20,0%) einen positiver Pilznachweis. Eine BAL mit anschließender mikrobiologischer Untersuchung (Kultur + GM) wurde bzgl. der Pilzinfektionen bei 23 Patienten (21,9%) durchgeführt, innerhalb der probable/proven-Erkrankten bei 13 Patienten (37,1%). Letztendlich erfolgte bei 16 Patienten (15,2%) mit einer IFD, sowie der Hälfte der Patienten mit einer probable/proven-IFD (8 Fälle, 22,9%) mithilfe der BAL eine genauere Untersuchung des Serums auf GM. Jeweils vier Patienten zeigten ein positives Ergebnis der BAL $>1,5$ (3,8% vs. 11,4%). Bei einem Patienten konnte sowohl ein positiver Serumnachweis als auch eine positive BAL (1,0% vs. 2,9%) diagnostiziert werden.

Eine genaue Darstellung der ausgewerteten Daten zeigen *Tabelle 2: Invasive Pilzkrankungen (IFDs) kategorisiert anhand der EORTC-Kriterien*, sowie *Abbildung 2: Invasive Pilzkrankungen (IFDs)*.

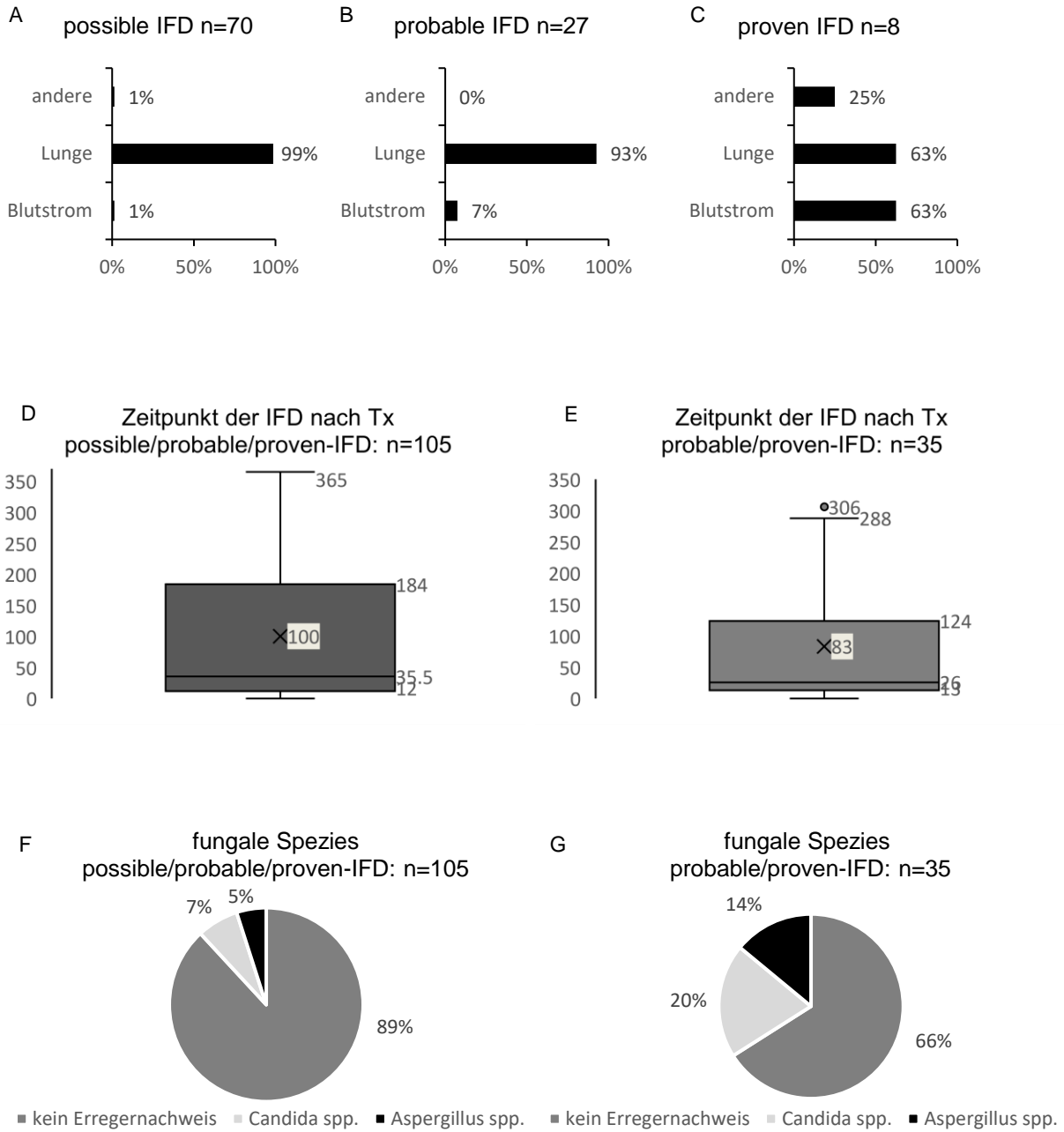
Tabelle 2: Invasive Pilzkrankungen (IFDs) kategorisiert anhand der EORTC-Kriterien

Variablen:	IFD (possible; probable; proven) n=105	IFD (EORTC: possible) n=70	IFD (EORTC: probable) n=27	IFD (EORTC: proven) n=8
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Organmanifestation: (mehrfach Nennung möglich)				
- Lunge	99 (94,3)	69 (98,6)	25 (92,6)	5 (62,5)
- Blutstrom	8 (7,6)	1 (1,4)	2 (7,4)	5 (62,5)
- andere	3 (2,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	2 (25,0)
	IFD (possible; probable; proven) n=105		IFD (probable; proven) n=35	
	Mittelwert		Mittelwert	
Zeitpunkt der IFD nach Tx (Tage):	100,0 (range: 0-365)		83,0 (range: 0-306)	
	Anzahl (%)		Anzahl (%)	
fungale Spezies:				
- kein Erregernachweis	93 (88,6)		23 (65,7)	
- <i>Candida spp.</i>	7 (6,7)		7 (20,0)	
- <i>Aspergillus spp.</i>	5 (4,8)		5 (14,3)	
Diagnostik:				
HR-CT				
- durchgeführt	105 (100,0)		35 (100,0)	
- positiv („pilzsuspekt“)	67 (63,8)		2 (5,7)	
Serum (GM)				
- durchgeführt	105 (100,0)		35 (100,0)	
- positiv > 0,5	11 (10,5)		10 (28,6)	
Blutkulturen				
- durchgeführt	104 (97,1)		35 (100,0)	
- positiv (Pilznachweis)	7 (6,7)		7 (20,0)	
BAL (Kultur)				
- durchgeführt	23 (21,9)		13 (37,1)	
- Kultur	23 (21,9)		13 (37,1)	
- positiv (Pilznachweis)	0 (0,0)		0 (0,0)	
BAL (GM)				
- durchgeführt	16 (15,2)		8 (22,9)	
- positiv > 1,5	4 (3,8)		4 (11,4)	
- Serum + BAL positiv	1 (1,0)		1 (2,9)	

Legende zu Tabelle 2: Invasive Pilzerkrankungen (IFDs)

Tabelle 2 verdeutlicht die IFDs und listet die Diagnostik auf, die bzgl. einer IFD durchgeführt wurde. Dies erfolgt angelehnt an die EORTC-Kriterien. Die erste Spalte gibt das Gesamt-IFD-Kollektiv an, anschließend werden die einzelnen Untergruppen (possible, probable, proven) nochmals separat aufgeführt. In Bezug auf die Variable „Organmanifestation“ sind bei der Datenerhebung mehrfach Nennungen möglich, somit kann ein Patient gleichzeitig an mehreren IFDs unterschiedlicher Organmanifestation erkranken. Die Variable „Zeitpunkt der IFD nach Tx“ ist in Tagen dargestellt. Die Range gibt die Zeitspanne vom niedrigsten bis hin zum höchsten Tag an. Die Angaben der übrigen Variablen werden jeweils mit den absoluten und relativen Häufigkeiten aufgelistet.

Abbildung 2: Invasive Pilzkrankungen (IFDs)



Legende zu Abbildung 2: Invasive Pilzerkrankungen (IFDs)

In Abbildung 2 werden die IFDs, sowie die Diagnostik, die bzgl. einer IFD durchgeführt wurde analog zur Tabelle 2: Invasive Pilzerkrankungen (IFDs) grafisch dargestellt. Zur eindeutigen Kennzeichnung werden relative Häufigkeiten verwendet.

Die Abbildungen A-C zeigen die drei EORTC-Untergruppen - possible, probable und proven. Zudem ist jede Abbildung in drei weitere Kategorien aufgeschlüsselt, anhand derer die IFD-Patienten untersucht wurden: andere, Lunge und Blutstrom.

Die Abbildungen D-G bilden im weiteren Verlauf die Gesamt-IFD-Patienten, sowie die probable/proven-IFD-Patienten ab.

Die Boxplots D und E zeigen dabei den zeitlichen Zusammenhang zwischen Transplantation und IFD, gemessen in Tagen. Zusätzlich sind das Minimum, das untere Quartil, der Median, das obere Quartil, sowie das Maximum herausgearbeitet. Ausreißer sind punktförmig dargestellt und der jeweilige Mittelwert ist als „x“ gekennzeichnet.

Die Abbildungen F-G stellen den Anteil der fungalen Spezies in einem Kreisdiagramm dar. Hinsichtlich der IFD werden die Patienten auf Candida- und Aspergilluspezies, sowie keinen Erregernachweis untersucht.

4.3 Risikofaktoren für IFDs

Transplantationsassoziierte und patienteneigene Risikofaktoren, die für die Entwicklung einer IFD ursächlich sein können, sowie diesbezügliche Risikofaktoren, die erst im Verlauf nach einer allogenen BSCT ersichtlich waren, wurden analysiert.

Sowohl bei Patienten, die nicht an einer IFD erkrankten, als auch bei den IFD-Patienten, war die Hauptindikation zur allogenen BSCT eine zugrundeliegende AML (non-IFD-Patienten: 149 Fälle, 48,9% vs. IFD-Patienten: 59 Fälle, 56,2%). Grunderkrankungen, die weniger häufig eine Indikation zur Transplantation darstellten, waren jeweils das MDS und die ALL.

Des Weiteren wurden mehrere Begleiterkrankungen analysiert. Hierbei ähnelte sich die Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen bei den Patienten ohne und mit einer IFD. Zudem konnten Patienten auch gleichzeitig an mehr als einer Begleiterkrankung leiden. Am häufigsten wurden jeweils psychische Erkrankungen und andere (nicht weiter relevante) Erkrankungen festgestellt (109 Fälle, 35,7% vs. 32 Fälle, 30,5%). Kardiopulmonale Begleiterkrankungen, sowie Infektionen ließen sich ebenfalls dokumentieren. Weniger häufig ließen sich sonstige Tumoren, Diabetes Mellitus, sowie rheumatoide Arthritis (RA) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) herausarbeiten.

Weiter wurden transplantationsassoziierte Risikofaktoren erfasst. In Bezug auf die Variablen: Spender, Konditionierung und Remission ließen sich sowohl bei Patienten ohne eine IFD als auch bei Patienten mit einer IFD gleiche Häufigkeitsverteilungen ausmachen. Häufigster Spendertyp war ein MUD (182 Fälle, 59,7% vs. 61 Fälle, 58,1%), gefolgt von einem MMUD (70 Fälle, 23,0% vs. 23 Fälle, 21,9%) und einem MRD (52 Fälle, 17,0% vs. 21 Fälle, 20,0%). Nur einmal wurde ein MMRD bei einem Patienten verwendet, der nicht an einer IFD erkrankte. Bei einem IFD-Patienten wurde dieser Spendertyp nicht genutzt.

In Bezug auf die Konditionierung führte man eine RIC am häufigsten durch (206 Fälle, 67,5% vs. 63 Fälle, 60,0%). Die Standardkonditionierung (MAC) fand sich an zweithäufigster Stelle wieder (70 Fälle, 23,0% vs. 24 Fälle, 22,9%). Verglichen mit den anderen beiden Konditionierungsformen wurde eine FLAMSA-Konditionierung vor einer BSCT weniger häufig durchgeführt (28 Fälle, 9,2% vs. 18 Fälle, 17,1%). Dennoch ging hierbei aus den statistischen Berechnungen ein signifikanter p-Wert ($p=0,032$) hervor und identifizierte FLAMSA als Einflussvariable für eine IFD.

Zum Zeitpunkt der allogenen BSCT befanden sich die meisten Patienten in einer CR (166 Fälle, 54,4% vs. 53 Fälle, 50,5%), gefolgt von einer SD (71 Fälle, 23,3% vs. 18 Fälle, 17,1%). Sowohl bei einer PR (39 Fälle, 12,8% vs. 14 Fälle, 13,3%), als auch bei einer RD (22 Fälle, 7,2% vs. 17 Fälle, 16,2%) lagen die Remissionshäufigkeiten im unteren Mittelfeld. In den wenigsten Fällen transplantierte man Patienten aus einer PD heraus (7 Fälle, 2,3% vs. 3 Fälle, 2,9%). Bezüglich der statistischen Berechnungen ergab sich für die RD ein signifikanter p-Wert ($p=0,011$).

Vom Tag der Transplantation an bekam jeder Patient eine antimykotische Prophylaxe. Als Prophylaxe benutzte man entweder ein Azol (Posaconazol, Fluconazol) oder das Echinokandin Micafungin. Wenn ein Patient schon einmal vor der Transplantation an einer IFD erkrankte oder zum Zeitpunkt der Transplantation eine IFD hatte, bekamen diese Patienten eine Sekundärprophylaxe bzw. eine weitergeführte Therapie mit einem der folgenden Antimykotika: Voriconazol, Ambisome oder anderen.

Diesbezüglich wurden, sowohl bei den non-IFD-Patienten als auch bei den IFD-Patienten, hauptsächlich die Azole verwendet, überwiegend Posaconazol (256 Fälle, 83,9% vs. 64 Fälle, 61,0%). Zweihäufigstes Antimykotikum war Voriconazol (33 Fälle, 10,8% vs. 30 Fälle, 28,6%). Die beiden Antimykotika Fluconazol und Micafungin, setzte man deutlich häufiger bei den non-IFD-Patienten ein (Fluconazol: 9 Fälle, 3,0%; Micafungin: 5 Fälle, 1,6% vs. Fluconazol: 1 Fall, 1,0%, Micafungin: 2 Fälle, 1,9%). Hingegen wurde die antimykotische Therapie mit Ambisomen nur bei den IFD-Patienten angewandt (0 Fälle, 0,0% vs. 2 Fälle, 1,9%).

Eine Begleitmedikation mit Calcineurininhibitoren (CNI) und Steroiden wurde ebenfalls bei den Patienten verwendet. Annähernd alle Patienten, ob ohne IFD oder mit IFD, erhielten CNI (303 Fälle, 99,3% vs. 104 Fälle, 99,0%), sowie Steroide in jeweils 60% der Fälle (193 Fälle, 63,3% vs. 63 Fälle, 60,0%).

Unter weiteren möglichen Risikofaktoren für eine IFD untersuchte man auch das Auftreten einer GvHD. Dabei wurden eine akute und eine chronische Verlaufsform unterschieden. Hinsichtlich der Patienten, die nicht an einer IFD erkrankten, waren 158 Patienten (51,8%) von einer aGvHD und 79 Patienten (25,9%) von einer cGvHD betroffen, allein 68 Patienten (22,3%) erkrankten nicht an einer GvHD. Bei Patienten mit einer IFD ließ sich eine ähnliche Verteilung erkennen (keine GvHD: 29 Fälle, 27,6%, aGvHD: 55 Fälle, 52,4%; cGvHD: 21 Fälle, 20,0%).

Eine genaue Darstellung der ausgewerteten Daten zeigt *Tabelle 3: Risikofaktoren für possible/probable/proven-IFDs*. Hierbei werden in Tabelle 3 Patienten, die nicht an einer IFD erkrankten (n=305), sowie die IFD-Patienten (n=105) aufgelistet.

Tabelle 3: Risikofaktoren für possible/probable/proven-IFDs

Variablen:	non-IFD n=305	IFD (possible;probable; proven) n= 105	p-Werte
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
Grunderkrankung:			
- AML	149 (48,9)	59 (56,2)	0,214
- MDS	40 (13,1)	7 (6,7)	0,078
- ALL	30 (9,8)	10 (9,5)	
- Lymphome (NHL; HD) u. Multiples Myelom (MM)	45 (14,8)	15 (14,3)	
- andere	41 (13,4)	14 (13,3)	
Begleiterkrankungen: (mehrfach Nennung möglich)			
- RR u. KHK	89 (29,2)	30 (28,6)	
- Lungen-EK u. Nikotin	66 (21,6)	23 (21,9)	
- Koinfektionen	50 (16,4)	17 (16,2)	
- Tumoren	40 (13,1)	8 (7,6)	0,160
- DM	24 (7,9)	8 (7,6)	
- RA u. CED	24 (7,9)	3 (2,9)	0,108
- psych. Erkrankungen u. andere	109 (35,7)	32 (30,5)	
Spender:			
- MUD	182 (59,7)	61 (58,1)	
- MMUD	70 (23,0)	23 (21,9)	
- MRD	52 (17,0)	21 (20,0)	
- MMRD	1 (0,3)	0 (0,0)	
Konditionierung:			
- RIC	206 (67,5)	63 (60,0)	
- MAC	70 (23,0)	24 (22,9)	
- FLAMSA	28 (9,2)	18 (17,1)	0,032*
- andere	1 (0,3)	0 (0,0)	
Remission:			
- CR	166 (54,4)	53 (50,5)	
- SD	71 (23,3)	18 (17,1)	
- PR	39 (12,8)	14 (13,3)	
- RD	22 (7,2)	17 (16,2)	0,011*
- PD	7 (2,3)	3 (2,9)	
Antimykotische Therapie bei Entlassung:			
- Posaconazol	256 (83,9)	64 (61,0)	#
- Voriconazol	33 (10,8)	30 (28,6)	#
- Fluconazol	9 (3,0)	1 (1,0)	
- Micafungin	5 (1,6)	2 (1,9)	
- Ambisome	0 (0,0)	2 (1,9)	
- andere	2 (0,7)	6 (5,7)	
Begleitmedikation zum Zeitpunkt der IFD:			
- CNI	303 (99,3)	104 (99,0)	
- Steroide	193 (63,3)	63 (60,0)	
GvHD:			
- keine GvHD	68 (22,3)	29 (27,6)	
- akut	158 (51,8)	55 (52,4)	
- chronisch	79 (25,9)	21 (20,0)	

Legende zu Tabelle 3: Risikofaktoren für possible/probable/proven-IFDs

Tabelle 3 verdeutlicht die Risikofaktoren von IFDs. In der ersten Spalte werden die non-IFD-Patienten, in der zweiten Spalte die IFD-Patienten aufgelistet. In Bezug auf die Variable „Begleiterkrankungen“ sind bei der Datenerhebung mehrfach Nennungen möglich, somit kann ein Patient gleichzeitig an mehreren Begleiterkrankungen erkranken. Die Angaben aller Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Auffällige p- Werte ($\leq 0,05$) sind mit einem * markiert.

#: Bezüglich der antimykotischen Therapie bei Entlassung lassen sich bei Posaconazol und Voriconazol vermeintliche statistische Signifikanzen (p -Wert: 0,00) errechnen. Jedoch kann man diese Werte aufgrund von einer vorliegenden Scheinkorrelation nicht als statistisch signifikant interpretieren, da die Verabreichung dieser Medikamente von Therapiebeginn an durch Standard Operating Procedures (SOPs) festgelegt wurden. Zudem wurde kein dezidiertes Verlaufsprotokoll der antimykotischen Behandlung, sowie ein Regimewechsel bei vorhandener IFD dokumentiert. Lediglich die antimykotische Therapie bei Entlassung wurde erarbeitet.

Um die nachweisbaren – probable und proven-IFDs genau herauszustellen, wurden diese in einem weiteren Schritt nochmals von den übrigen IFD-Patienten separat dokumentiert und analysiert.

In der nachfolgenden Tabelle 4 sind die probable/proven-IFD-Patienten (n= 35), sowie alle übrigen Patienten, die non-probable/proven- IFD-Patienten (n=375) aufgelistet. Hierbei umfasst das non-probable/proven-IFD-Kollektiv alle non-IFD-Patienten, sowie die possible-IFD-Patienten.

Bezüglich der Grunderkrankungen lässt sich aufzeigen, dass eine AML die häufigste Indikation für eine allogene BSCT darstellte (non-probable/proven-IFD-Patienten: 192 Fälle, 51,2% vs. probable/proven-IFD-Patienten: 16 Fälle, 45,7%). Bei Grunderkrankungen, wie dem MDS oder einer ALL, wurde weniger häufig eine BSCT durchgeführt.

Mit Blick auf die patientenbezogenen Begleiterkrankungen wird schnell ersichtlich, dass Patienten ohne eine probable/proven-IFD am häufigsten psychischen Erkrankungen und andere (nicht weiter relevante) (130 Fälle, 34,7%) mit sich bringen. Bei Patienten mit einer probable/proven-IFD kristallisierten sich die kardiovaskulären Erkrankungen, wie der Hypertonus und die koronare Herzerkrankung (KHK), als häufigste Begleiterkrankungen heraus (13 Fälle, 37,1%). Die restlichen Begleiterkrankungen zeigten in beiden Gruppen eine ähnliche Häufigkeitsverteilung. Auch hier konnten Patienten gleichzeitig an mehr als einer Begleiterkrankung leiden. Eine statistische Signifikanz ging aus den Berechnung nicht hervor.

Darüber hinaus wurden transplantationsassoziierte Risikofaktoren anhand von drei Variablen: Spender, Konditionierung und Remission ausgewertet. Diesbezüglich lag sowohl bei den Patienten ohne probable/proven-IFD, als auch bei den Patienten mit einer probable/proven-IFD eine gleiche Häufigkeitsverteilung vor. Als häufigster Spender wurde ein MUD (non-probable/proven-IFD-Patienten: 220 Fälle, 58,7% vs. probable/proven-IFD-Patienten: 23 Fälle, 65,7%) verwendet, gefolgt von einem MMUD (85 Fälle, 22,7% vs. 8 Fälle, 22,9%) und einem MMRD (69 Fälle, 18,4% vs. 4 Fälle, 11,9%). Nur einmal wurde bei den non-probable/proven-IFD-Patienten ein MMRD genutzt. Dieser Spendertyp wurde bei Patienten mit einer probable/proven-IFD nie verwendet. Bezüglich der Konditionierungsformen wurde eine RIC am häufigsten vor einer allogenen BSCT durchgeführt (247 Fälle, 65,9% vs. 22 Fälle, 62,9%), als zweithäufigste eine hochdosierte Standardkonditionierung (MAC) (87 Fälle, 23,2% vs. 7 Fälle, 20,0%). Ein

Konditionierungsregime mittels FLAMSA wurde jeweils weniger häufig genutzt (40 Fälle, 10,7% vs 6 Fälle, 17,1%). Die meisten Patienten, ob ohne probable/proven-IFD oder mit probable/proven IFD, wurden innerhalb einer CR transplantiert (202 Fälle, 53,9% vs. 17 Fälle, 48,6%). Als zweithäufigster Remissionsstatus lag sowohl bei Patienten ohne probable/proven-IFD, als auch bei Patienten mit einer probable/proven-IFD eine SD (81 Fälle, 21,6% vs. 8 Fälle, 22,9%) vor, gefolgt von einer PR (49 Fälle, 13,1% vs. 4 Fälle, 11,4%) und einer RD (36 Fälle, 9,6% vs. 3 Fälle, 8,6%). Nur sehr wenige Patienten wurden aus einer PD heraus (7 Fälle, 1,9% vs. 3 Fälle, 8,6%) transplantiert.

Neben den stationären Risikofaktoren arbeitete man auch Risikofaktoren heraus, die erst im Verlauf nach allogener BSCT ersichtlich wurden. Jeder Patient erhielt nach durchgeführter Transplantation eine antimykotische Prophylaxe. Am häufigsten wurden hierbei die Azole, Posaconazol und Voriconazol, verwendet (Posaconazol: 301 Fälle, 80,3%; Voriconazol: 51 Fälle, 13,6% vs. Posaconazol: 19 Fälle, 54,3%; Voriconazol: 12 Fälle, 34,3%). Bei Patienten, die nicht an einer probable/proven-IFD erkrankten, wurden zudem auch Fluconazol und Micafungin als antimykotische Therapie verwendet (Fluconazol: 10 Fälle, 2,7%; Micafungin: 7 Fälle, 1,9%). Diese beiden Antimykotika nutzte man bei Patienten mit einer probable/proven-IFD nicht. Das Ambisome, aus der Gruppe der Polyene, wurde jeweils einmal als antimykotische Therapie herangezogen.

Eine Begleitmedikation mit Calcineurininhibitoren (CNI) und Steroiden wurde ebenfalls bei den Patienten verwendet. Annähernd alle Patienten, ob ohne probable/proven-IFD oder mit probable/proven IFD, erhielten CNI (373 Fälle, 99,5% vs. 34 Fälle, 97,1%), sowie Steroide in jeweils 60% der Fälle (234 Fälle, 62,4% vs. 22 Fälle, 62,9%).

Hinsichtlich der GvHD waren 195 non-probable/proven-IFD-Patienten (52,0%) und 18 probable/proven-IFD-Patienten (51,4) von einer aGvHD betroffen. An einer cGvHD erkrankten 92 non-probable/proven-IFD-Patienten (24,5%) und 8 probable/proven-IFD-Patienten (22,9%). Lediglich 88 non-probable/proven-IFD-Patienten (23,4%) und 9 probable/proven-IFD-Patienten (25,7%) erlitten keine GvHD.

Eine genaue Darstellung der ausgewerteten Daten zeigen *Tabelle 4: Risikofaktoren für probable/proven-IFDs*, sowie *Abbildung 3: Risikofaktoren für probable/proven-IFDs*. In *Tabelle 4* werden Patienten, die nicht an einer probable/proven-IFD erkrankten (n= 375), sowie die probable/proven-IFD-Patienten (n= 35) aufgelistet.

Tabelle 4: Risikofaktoren für probable/proven-IFDs

Variablen:	non-probable/proven-IFD* n=375	probable/proven-IFD n=35	p-Werte
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
Grunderkrankung:			
- AML	192 (51,2)	16 (45,7)	0,598
- MDS	43 (11,5)	4 (11,4)	
- ALL	36 (9,6)	4 (11,4)	
- Lymphome (NHL; HD) u. Multiples Myelom (MM)	55 (14,7)	5 (14,3)	
- andere	49 (13,1)	6 (17,1)	
Begleiterkrankungen: (mehrfach Nennung möglich)			
- RR u. KHK	106 (28,3)	13 (37,1)	0,407 0,493
- Lungen-EK u. Nikotin	81 (21,6)	8 (22,9)	
- Koinfektionen	61 (16,3)	6 (17,1)	
- Tumoren	46 (12,3)	2 (5,7)	
- DM	28 (7,5)	4 (11,4)	
- RA u. CED	24 (6,4)	3 (8,6)	
- psych. Erkrankungen u. andere	130 (34,7)	11 (31,4)	
Spender:			
- MUD	220 (58,7)	23 (65,7)	
- MMUD	85 (22,7)	8 (22,9)	
- MRD	69 (18,4)	4 (11,9)	
- MMRD	1 (0,3)	0 (0,0)	
Konditionierung:			
- RIC	247 (65,9)	22 (62,9)	0,260
- MAC	87 (23,2)	7 (20,0)	
- FLAMSA	40 (10,7)	6 (17,1)	
- andere	1 (0,3)	0 (0,0)	
Remission:			
- CR	202 (53,9)	17 (48,6)	
- SD	81 (21,6)	8 (22,9)	
- PR	49 (13,1)	4 (11,4)	
- RD	36 (9,6)	3 (8,6)	
- PD	7 (1,9)	3 (8,6)	
Antimykotische Therapie bei Entlassung:			
- Posaconazol	301 (80,3)	19 (54,3)	# #
- Voriconazol	51 (13,6)	12 (34,3)	
- Fluconazol	10 (2,7)	0 (0,0)	
- Micafungin	7 (1,9)	0 (0,0)	
- Ambisome	1 (0,3)	1 (2,9)	
- andere	5 (1,3)	3 (8,6)	
Begleitmedikation zum Zeitpunkt der IFD:			
- CNI	373 (99,5)	34 (97,1)	
- Steroide	234 (62,4)	22 (62,9)	
GvHD:			
- keine GvHD	88 (23,4)	9 (25,7)	
- akut	195 (52,0)	18 (51,4)	
- chronisch	92 (24,5)	8 (22,9)	

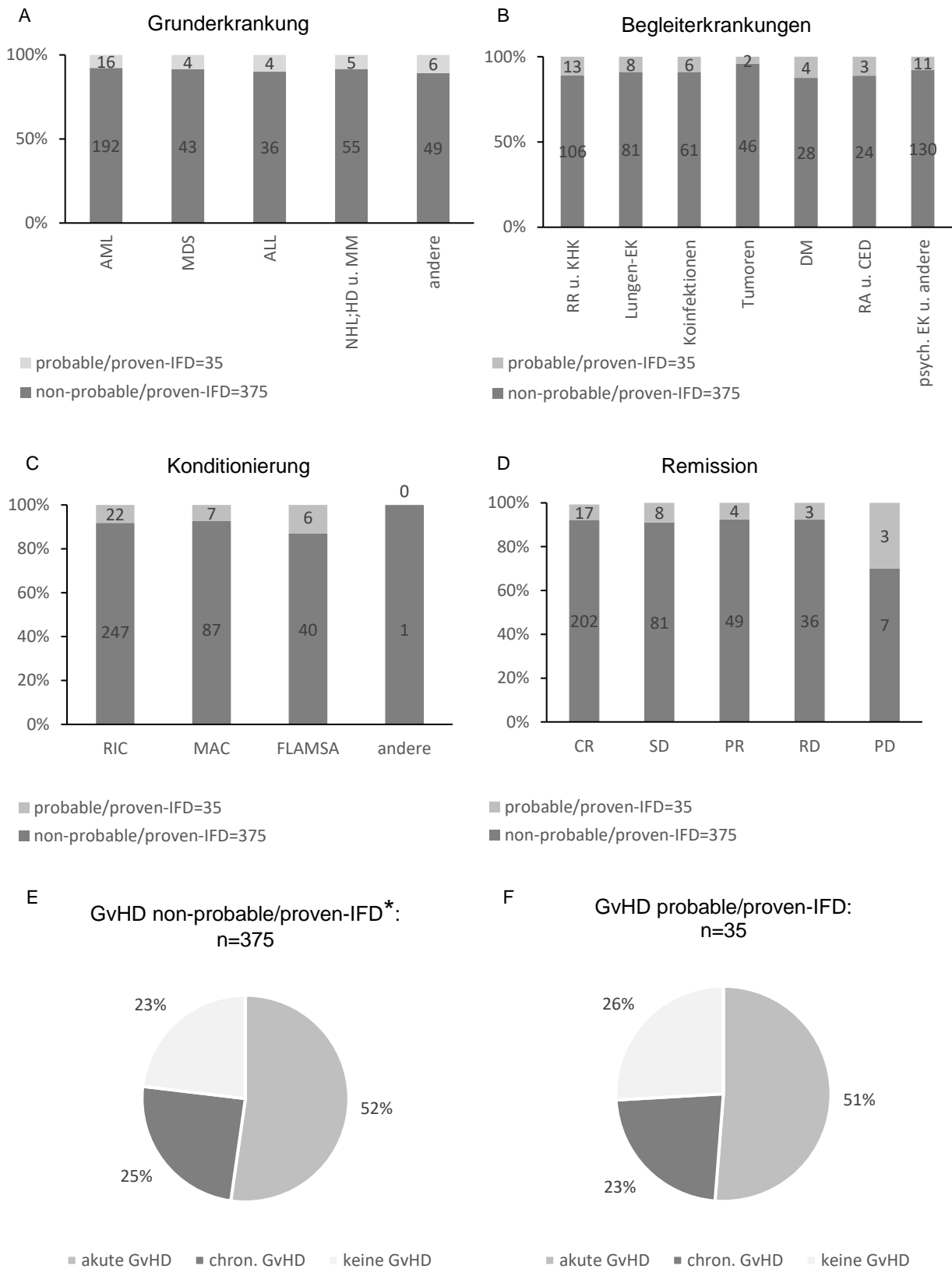
*: das non-probable/proven-IFD-Kollektiv umfasst alle non-IFD-Patienten, sowie die possible-IFD-Patienten

Legende zu Tabelle 4: Risikofaktoren für probable/proven-IFDs

Tabelle 4 verdeutlicht die Risikofaktoren von IFDs. In der ersten Spalte werden Patienten, die nicht an einer probable/proven-IFD erkrankten aufgelistet, in der zweiten Spalte werden die probable/proven-IFD-Patienten zusammengetragen. In Bezug auf die Variable „Begleiterkrankungen“ sind bei der Datenerhebung mehrfach Nennungen möglich, somit kann ein Patient gleichzeitig an mehreren Begleiterkrankungen erkranken. Die Angaben aller Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten angegeben und auffällige p-Werte ($\leq 0,05$) mit einem * markiert.

#: Bezüglich der antimykotischen Therapie bei Entlassung lassen sich bei Posaconazol und Voriconazol vermeintliche statistische Signifikanzen (p -Wert: 0,00) errechnen. Jedoch kann man diese Werte aufgrund von einer vorliegenden Scheinkorrelation nicht als statistisch signifikant interpretieren, da die Verabreichung dieser Medikamente von Therapiebeginn an durch Standard Operating Procedures (SOPs) festgelegt wurde. Zudem wurde kein dezidiertes Verlaufsprotokoll der antimykotischen Behandlung, sowie ein Regimewechsel bei vorhandener IFD dokumentiert. Lediglich die antimykotische Therapie bei Entlassung wurde erarbeitet.

Abbildung 3: Risikofaktoren für probable/proven-IFDs



*: das non-probable/proven-IFD-Kollektiv umfasst alle non-IFD-Patienten, sowie die possible-IFD-Patienten

Legende zu Abbildung 3: Risikofaktoren für probable/proven-IFDs

Abbildung 3 stellt die Risikofaktoren dar, die für eine probable/proben-IFD ursächlich sein können, analog zu den Tabellen 4. Zur eindeutigen Kennzeichnung werden absolute und relative Häufigkeiten verwendet. Entsprechend der Tabellen 4 wird das probable/proven-IFD-Kollektiv (n= 35) mit den übrigen non-probable/proven-IFD-Patienten (n=375) verglichen.

In den Abbildung A werden die Grunderkrankungen der Patienten dargestellt. Diesbezüglich werden folgende fünf Grunderkrankungen analysiert: AML, MDS, ALL, Lymphome (NHL; HD) und Multiple Myelome und andere.

Abbildung B zeigt die Begleiterkrankungen des Kollektivs. Sieben unterschiedliche Gruppen lassen sich definieren: RR und KHK, Lungenerkrankungen und Nikotin, Infektionen, Tumoren, DM, RA und CED und psychische Erkrankungen/andere.

Die Abbildung C listet die unterschiedlichen Konditionierungen auf. Hierbei wird zwischen vier verschiedenen Regimen unterschieden: RIC, MAC, FLAMSA und andere.

Die Abbildungen D zeigt den Remissionsstatus. Dabei werden fünf Gruppen unterteilt: CR, SD, PR, RD und PD.

Zum Schluss stellen die Abbildungen E und F die GvHD als weiteren Risikofaktor für eine IFD dar.

4.4 Verlauf und Outcome der IFDs

Innerhalb unserer Datenerhebung analysierten wir den stationären Aufenthalt, sowie den weiteren klinischen Verlauf, gemessen an der Letalität, bis ein Jahr nach allogener BSCT. Entsprechend der Tabellen 5 und 6 wurden zunächst alle non-IFD-Patienten (n= 305) mit allen IFD-Patienten (n= 105) verglichen (siehe Tabelle 5). In einem weiteren Schritt wurden die probable/proven-IFD-Patienten (n= 35) genauer analysiert, dokumentiert und den übrigen non-probable/proven-IFD-Patienten (n=375) gegenübergestellt (siehe Tabelle 6). Auch hierbei umfasst das non-probable/proven-IFD-Kollektiv alle non-IFD-Patienten, sowie die possible-IFD-Patienten.

Patienten, die im Verlauf an einer IFD erkrankten, wiesen im Gegensatz zu den non-IFD-Patienten einen im Durchschnitt 10 Tage längeren Krankenhausaufenthalt auf, zudem war die Zeitspanne der Krankenhausverweildauer deutlich höher (IFD-Patienten: 51 Tage, range: 14-224 vs. non-IFD-Patienten: 38 Tage, range: 14-133).

Ähnliches ließ sich bzgl. der Neutropeniedauer feststellen. Hier zeigten die IFD-Patienten im Durchschnitt eine um 3,5 Tage längere neutropene Phase (23,5 Tage vs. 20 Tage). Zudem wiesen Patienten mit einer IFD deutlich höhere Ausgangs- und Endwerte auf, verglichen mit den non-IFD-Patienten (range: 7-100 vs. range: 4-67). Durchgeführte statistische Auswertungen zeigten einen statistischen Hinweis ($p= 0,042$), sodass die Neutropeniedauer als Einflussvariable für eine IFD gewertet werden kann.

Weiter verdeutlichen die Ergebnisse, dass mehr IFD-Patienten, während ihres stationären Aufenthaltes, auf einer Intensivstation (ICU) lagen, als non-IFD-Patienten (17 Fälle, 16,2% vs. 36 Fälle, 11,8%).

Die Letalität nach 100 Tagen war nahezu identisch, sie lag jeweils bei ca. 12,5% (13 Fälle, 12,4% vs. 39 Fälle, 12,8%). Erst die 1-Jahres-Letalität zeigte einen deutlichen Unterschied. Bei Patienten mit einer IFD war die Letalität um ca. 10% höher als bei den non-IFD-Patienten (48 Fälle, 45,7% vs. 107 Fälle, 35,1%). Diesbezüglich ging aus statistischen Berechnungen ein auffälliger p-Wert ($p= 0,027$) hervor.

Eine genaue Darstellung der ausgewerteten Daten zeigt *Tabelle 5: Verlauf und Outcome der possible/probable/proven-IFDs*.

Analysiert man nun in einem weiteren Schritt die probable/proven-IFD-Patienten (n= 35) und die non-probable/proven-IFD-Patienten (n=375), werden, verglichen mit der vorherigen Unterteilung, ähnliche Zusammenhänge bzgl. einer IFD ersichtlich.

Sowohl die Krankenhausverweildauer als auch die Zeit des Klinikaufenthaltes, war bei den probable/proven-IFD-Patienten länger als bei den non-probable/proven-IFD-Patienten. Im Durchschnitt verbrachten probable/proven-IFD-Patienten 23,5 Tage länger in der Klinik (probable/proven-IFD-Patienten: 64,5 Tage, range: 24-224 vs. non-probable/proven-IFD-Patienten: 39 Tage, range: 14-171).

Weiter ließ sich seitens der probable/proven-IFD-Patienten eine längere Neutropeniedauer, um ca. 6 Tage, verglichen mit den non-probable/proven-IFD-Patienten, ausmachen (26 Tage vs. 20 Tage). Aus den statistischen Berechnungen ging hinsichtlich der Neutropeniedauer kein deutlicher p-Wert hervor.

Zudem wird ersichtlich, dass probable/proven-IFD-Patienten häufiger auf einer Intensivstation (ICU) lagen (6 Fälle, 17,1% vs. 47 Fälle, 12,5%).

Die 100-Tage-Letalität war leicht erhöht bei den probable/proven-IFD-Patienten (5 Fälle, 14,2% vs. 47 Fälle, 12,5%). Auch hier machte erst die 1-Jahres-Letalität einen ausschlaggebenden Unterschied. Eine um ca. 15% höhere Sterblichkeit lag bei den probable/proven-IFD-Patienten vor (18 Fälle, 51,4% vs. 137 Fälle, 36,5%). Zusätzliche statistische Berechnungen ergaben keinen auffälligen p-Wert.

Eine genaue Darstellung der ausgewerteten Daten zeigen *Tabelle 6: Verlauf und Outcome der probable/proven-IFDs*, sowie *Abbildung 4: Verlauf und Outcome der probable/proven-IFDs*.

Tabelle 5: Verlauf und Outcome der possible/probable/proven-IFDs

Variablen:	non-IFD n=305	IFD (possible; probable; proven) n=105	p-Werte
Krankenhausverweildauer (Tage):	38 (range: 14-133)	51 (range: 14-224)	0,000*
Neutropeniedauer (Tage):	20 (range:4-67)	23,5 (range: 7-100)	0,042*
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
Intensivstation-Aufenthalt:	36 (11,8)	17 (16,2)	0,243
Letalität:			
- nach 100 Tagen	39 (12,8)	13 (12,4)	0,027*
- nach 1 Jahr	107 (35,1)	48 (45,7)	

Tabelle 6: Verlauf und Outcome der probable/proven-IFDs

Variablen:	non- probable/proven- IFD* n=375	IFD (probable; proven) n=35	p-Werte
Krankenhausverweildauer (Tage):	39 (range: 14-171)	64,5 (range: 24-224)	0,001*
Neutropeniedauer (Tage):	20 (range:4-100)	26 (range: 8-93)	0,067
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
Intensivstation-Aufenthalt:	47 (12,5)	6 (17,1)	0,430
Letalität:			
- nach 100 Tagen	47 (12,5)	5 (14,2)	0,103
- nach 1 Jahr	137 (36,5)	18 (51,4)	

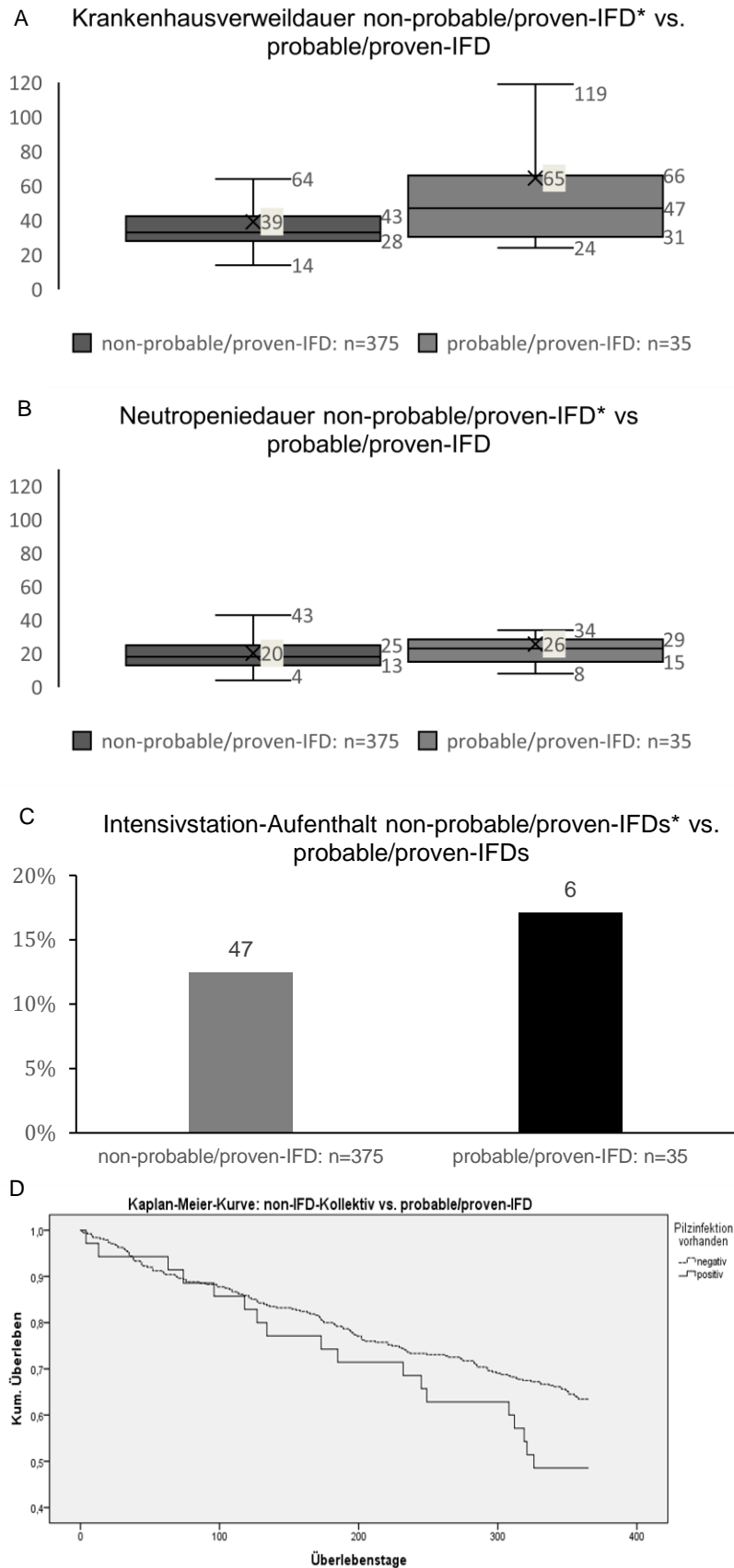
*: das non-probable/proven-IFD-Kollektiv umfasst alle non-IFD-Patienten, sowie die possible-IFD-Patienten

Legende zu Tabelle 5 und 6: Verlauf und Outcome der possible/probable/proven-IFDs
und Verlauf und Outcome der probable/proven-IFDs

Tabelle 5 und 6 stellen den Verlauf und das Outcome der Patienten dar. In Tabelle 5 werden in der ersten Spalte alle non-IFD-Patienten (n=305), in der zweiten Spalte alle IFD-Patienten (n=105) aufgelistet. Analog dazu werden in Tabelle 6 in der ersten Spalte die non-probable/proven-IFD-Patienten (n=375) und in der zweiten Spalte die probable/proven-IFD-Patienten (n=35) dargestellt.

Die Variablen Krankenhausverweildauer und Neutropeniedauer stellen die durchschnittliche Anzahl an Tagen dar. Zusätzlich verdeutlicht die Range, die Zeitspanne vom Minimum bis hin zum Maximum der jeweiligen Dauer. Die Variablen Intensivstation-Aufenthalt und Letalität sind mit den jeweiligen absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Auffällige p-Werte ($\leq 0,05$) sind mit einem * markiert.

Abbildung 4: Verlauf und Outcome der probable/proven-IFDs



*: das non-probable/proven-IFD-Kollektiv umfasst alle non-IFD-Patienten, sowie die possible-IFD-Patienten

Legende zu Abbildung 4: Verlauf und Outcome der probable/proven-IFDs

Abbildung 4 stellt den stationären Verlauf und das Outcome der probable/proven-IFD-Patienten dar. Entsprechend der Tabelle 6 werden die probable/proven-IFD-Patienten (n=35) den non-probable/proven-IFD-Patienten (n=375) gegenübergestellt.

In dem Boxplot A ist die Krankenhausverweildauer der einzelnen Kollektive, gemessen in Tagen, dargestellt. In dem Boxplot B wird die Neutropeniedauer der einzelnen Kollektive, ebenfalls gemessen in Tagen, abgebildet. Zusätzlich zu den Boxplots sind das Minimum, das untere Quartil, das obere Quartil, sowie das Maximum herausgearbeitet. Der jeweilige Mittelwert ist als „x“ gekennzeichnet.

In den Abbildung C wird der Intensivstation-Aufenthalt graphisch sichtbar gemacht. Zur eindeutigen Kennzeichnung werden absolute und relative Häufigkeiten verwendet.

Abschließend wird in Abbildung D das kumulative Überleben in Abhängigkeit zu den Überlebenstagen in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Liegt eine Pilzinfektion vor, so werden die Patienten der „positiven“-Kurve zugeordnet, ist keine Pilzinfektion vorhanden zählen die Patienten zur „negativen“-Kurve.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht die Inzidenz, Epidemiologie, Risikofaktoren und den Verlauf von IFD nach allogener BSCT. Während des Erhebungszeitraumes (2011 bis 2015) erkrankte 1/4 des Gesamtkollektivs an einer IFD. Ausgehend von den IFD-Patienten entwickelten wiederum 1/3 der Patienten eine probable/proven-IFD. In über der Hälfte der Fälle charakterisierte sich der allogene BSCT-Empfänger wie folgt: männlicher Patient mittleren Alters mit einer AML als Grunderkrankung. Dieser erhielt von einem passendem nicht verwandten Spender peripher gewonnene Stammzellen. Vor der Gabe der Stammzellen erfolgte mehrheitlich eine RIC und der Patient wurde in den meisten Fälle in einer CR transplantiert. Als Risikofaktoren für eine probable/proven-IFD identifizierten wir zum einen die allogene BSCT selbst und zum waren sowohl eine längere Krankenhausverweildauer als auch eine längere Neutropeniedauer mit einer probable/proven-IFD assoziiert. Entwickelten die Patienten innerhalb eines Jahres nach allogener BSCT eine probable/proven-IFD, so verstarb jeder zweite Patient. Somit lässt sich schlussfolgern, dass eine probable/proven-IFD im Rahmen der allogene BSCT mit einer erhöhten 1-Jahres-Letalität einhergeht.

5.1 Einfluss von Patienten- und Transplantationscharakteristika auf eine IFD

Maligne hämatologische Erkrankungen stellen u.a. eine Indikation zur Durchführung einer allogenen BSCT dar. An oberster Indikationsstelle finden sich die akuten Leukämien. Sowohl im Rahmen der Therapie einer AML als auch einer ALL, kann die allogene BSCT eine Chance auf eine (vollständige) Heilung darstellen (19-22).

Auch unsere Auswertungen zeigen, dass die AML mit 50,7% die häufigste Transplantationsindikation darstellt, gefolgt von der Gruppe Lymphome und Multiples Myelom (14,6%), sowie dem MDS (11,5%), die ebenfalls weitere Indikationen für eine allogene BSCT sind (23). Diese Häufigkeitsverteilung setzt sich auch in der weiteren IFD-Unterteilung fort. Mehr als die Hälfte der IFD-Patienten (56,2% und 6,7%) wiesen im Rahmen der BSCT eine AML oder ein MDS als Grunderkrankung auf. Im direkten Vergleich lag nur bei 14,3% der IFD-Patienten ein Lymphom oder Multiples Myelom vor. Hinsichtlich der Grunderkrankung als Einflussvariable für eine IFD hat jede Erkrankung, bedingt durch ihre Auswirkungen auf das Immunsystem, prädisponierende Faktoren für eine IFD.

Die AML und das MDS als vorliegende Grunderkrankungen sind maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems und führen zu einer Neoplasie der Myelopoese. Dabei stellt das MDS in 30% der Fälle ein Vorläuferstadium der AML dar. Pathophysiologisch wird das gesunde Knochenmark durch die Erkrankungen verdrängt und es kommt zu einer Depletion der gesunden Hämatopoese mit den resultierenden klinischen Konsequenzen einer Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Gerade die Granulozyten spielen eine wichtige Rolle in der zellulären Immunabwehr. Aus multipotenten Vorläuferzellen im Knochenmark gebildet, sind die Granulozyten zur unspezifischen Erkennung und Bindung von Pathogenen sowie zur aktiven Migration fähig, sodass sie gegen Krankheitserreger vorgehen und diese unschädlich machen. Dies führt dazu, dass bei knochenmarksgesunden Patienten zu Beginn einer Infektion die Granulozytenzahl ansteigt. Abhängig von der Grunderkrankung (AML oder MDS) kommt es jedoch zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Myelodepression. Da alle Zelllinien vermindert sind, führt eine Granulozytopenie zu einer deutlich herabgesetzten Immunabwehr und geht mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einher. In Bezug auf eine IFD korreliert das Risiko der Erkrankung stark mit der Schwere und Dauer der Granulozytopenie. Wesentliche prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer IFD sind: der bestehende Immundefekt durch eine erkrankungsbedingte Granulozytopenie (z.B. aplastische Anämie, MDS), eine Granulozytopenie als Folge der Chemotherapie sowie die Abnahme der zellulären Immunantwort der T-Lymphozyten im Rahmen der Grunderkrankung oder die medikamentös bedingte Immunsuppression (13). Innerhalb unserer Untersuchung lag bei über der Hälfte der IFD-Patienten eine AML als Grunderkrankung vor. Die hohe Zahl an IFD-Patienten erklärt sich somit sowohl durch die hervorgerufene Granulozytopenie der Grunderkrankung als auch durch die Tatsache, dass die AML die häufigste Transplantationsindikation in unserer Arbeit darstellt. Deutlich weniger Patienten (7 Fälle) erkrankten mit einem MDS an einer IFD. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nur bei wenigen Patienten, die bei guter Gesundheit sind, eine allogene BSCT als kuratives Verfahren durchgeführt wird. Außerhalb des Transplantationsgeschehens zählt das MDS zu einer der häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen und hat eine Inzidenz von 4-5/100.000 Einwohner pro Jahr, die mit zunehmenden Alter weiter ansteigt (356). Das weitaus häufigere Therapiekonzept bei MDS besteht aus alleiniger Beobachtung („watch and wait“) oder einer supportiven Therapie mit Medikamenten. Diesbezüglich werden Eisenchelatoren und Wachstumsfaktoren bis hin zu Immunmodulatoren

eingesetzt. Diese Ansätze sind im Vergleich zur allogenen BSCT nicht kurativ und zielen stattdessen darauf ab den Krankheitsverlauf zu verzögern, Zytopenien zu reduzieren und die Lebensqualität der Patienten insgesamt zu verbessern (357). Darüber hinaus stellt das MDS ein Vorläuferstadium der AML dar, sodass MDS-Patienten, im Vergleich zu AML-Patienten, bezüglich einer Infektion auf ein noch funktionierendes Immunsystem zurückgreifen können. Ein zunehmend besseres Wissen über die Erkrankung selbst führt dazu, dass sich die Perspektiven der Patienten hinsichtlich ihrer Genesung insgesamt verbessern (358, 359). Derzeitige Therapien umfassen Wachstumsfaktoren, Immunmodulatoren, hypomethylierende Wirkstoffe sowie intensive Chemotherapie und die allogene BSCT, als einzig kuratives Verfahren. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine zugelassenen Interventionen für Patienten mit progredienter oder refraktärer Erkrankung, sodass diese Patienten auch weiterhin auf klinische Studien, Cytarabin-basierte Therapien oder eine allogene BSCT angewiesen sind (360).

Darüber hinaus zeigen unsere Daten, dass nur bei einer geringen Anzahl an IFD-Patienten (14,3%) ein Lymphom oder ein Multiples Myelom als Grunderkrankung vorlag. Ebenso wie bei dem MDS, wird eine allogene BSCT bei diesen Grunderkrankungen selten durchgeführt. Abhängig vom Krankheitsstadium und der Konstitution des Patienten stehen hier eine Polychemotherapie/Strahlentherapie oder eine autologe BSCT im Vordergrund (361, 362). Im Hinblick auf das Immunsystem führen die Erkrankungen hauptsächlich zu Störungen der Zellen aus der lymphatischen Reihe – den Lymphozyten und haben zunächst keine Einfluss auf die aus der myeloischen Reihe hervorgehenden Granulozyten. Patienten mit einem Lymphom oder Multiplen Myelom können somit auf funktionsfähige Granulozyten zurückgreifen, die in der IFD-Abwehr von Bedeutung sind. Erst im Krankheitsverlauf kommt es zu einer Störung der T-Zell-vermittelten Immunität oder einem Antikörpermangelsyndrom, wodurch die Infektanfälligkeit der Patienten steigt (363-366). Die destruktive Ausbreitung der malignen Plasmazellen führt dazu, dass die im Knochenmark für die Hämatopoese verantwortlichen Stammzellen in unterschiedlichem Ausmaß verdrängt werden. Indirekt wird so auch die Granulopoese beeinflusst. Die hervorgerufene Granulozytopenie führt dann zu einer verminderten Immunabwehr, sodass das IFD-Risiko auch bei diesen Patienten erhöht ist.

Neben der Auswirkungen der jeweiligen Grunderkrankungen auf das Immunsystem und des damit verbundenen IFD-Risikos muss man jedoch sagen, dass die allogene BSCT selbst den größten Risikofaktor für eine IFD darstellt. Durch ihre hoch aggressive Therapie

verfolgt die BSCT bewusst das Ziel, das blutbildende System des Empfängers zu zerstören, sodass im Anschluss an die Transplantation neue Stammzellen anwachsen und diese die Hämatopoese im Empfänger übernehmen (367). Jegliche Auswirkungen der Grunderkrankung auf das Immunsystem egalisiert die invasive Therapie der BSCT. Diesbezüglich sind die Patienten durch die vorangegangene Konditionierung, die Aplasiaphase sowie einer Dysfunktion des Immunsystems bis zur Zellrekonstitution dem größten IFD-Risiko ausgesetzt.

In Bezug auf die Begleiterkrankungen der Patienten aus unserem Kollektiv traten kardiopulmonale Erkrankungen, sowie metabolische Erkrankungen, neben psychischen Erkrankungen am häufigsten auf. Dies entspricht den allgemeinen Statistiken, verglichen mit anderen Industrienationen (368). Wie in der Literatur beschrieben, können u.a. infektiöse und metabolische Erkrankungen, die unser Immunsystem negativ beeinflussen, mit einer IFD einhergehen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass z.B. Diabetes mellitus einen signifikanten Faktor für die Inzidenz einer IFD darstellt (3, 369, 370). Darüber hinaus sind COPD-Patienten ebenfalls sehr anfällig für die Entwicklung einer IFD. Zum einen kann eine IFD durch mukoziliäre Aktivitätsstörungen und Immunsuppression aufgrund der Hemmung von alveolären Makrophagen/Neutrophilen durch Steroide und Breitbandantibiotika begünstigt werden (371). Zum anderen haben pulmonal vorerkrankte Patienten (COPD/Asthma bronchiale), die zusätzlich mit einem Pilz kolonisiert sind, ein deutlich erhöhtes Risiko eine IFD zu entwickeln (202).

Obwohl jede der untersuchten Begleiterkrankungen allein betrachtet, ein möglicher Risikofaktor für eine IFD sein kann, zeigten sich diese in unserer Untersuchung, anders als erwartet, nicht als wesentliche Einflussvariable für eine IFD. Ursächlich hierfür könnte wiederum ein Selektionseffekt seitens der allogenen BSCT sein. Patienten, die für eine allogene BSCT infrage kommen, befinden sich oftmals, abgesehen von ihrer Grunderkrankung, in einem guten Allgemeinzustand und sind selten multimorbide. Die Durchführung einer allogenen BSCT setzt eine gute Patientenkonstitution voraus, was sich auch in unserem Patientenkollektiv widerspiegelte. Nur 21,9% der pulmonal vorerkrankten Patienten erkrankten an einer IFD, bei den Diabetes mellitus-Patienten erkrankten noch weniger (7,6%) an einer IFD. Obwohl unser Patientenkollektiv hinsichtlich der erhobenen Begleiterkrankungen als nicht schwer vorerkrankt anzusehen war, relativiert auch hier die allogene BSCT durch ihre Invasivität jegliche Risikofaktoren der einzelnen Begleiterkrankungen für eine IFD und stellt das eigentliche IFD-Risiko dar.

In Bezug auf die unterschiedlichen Spendertypen zeigte unsere Analyse, dass in 59,3% der Fälle ein passender nicht verwandter Spender (MUD) benutzt wurden, was wiederum mit mehr IFD verbunden war. Dem gegenüber stehen Patienten mit MMUD, MRD und MMRD bei denen es weitaus seltener zur einer IFD (21,9%, 20,0% und 0,0%) kam. Studien, die im Rahmen der allogenen BSCT verschiedene Spendertypen verglichen, stellten trotz eines besseren Transplantationsergebnisses bei MUD einen Zusammenhang zwischen Spender und IFD her. So weisen Transplantationen mit MUD auf ein erhöhtes IFD-Risiko hin (3, 60, 372). Durchgeführte Studien belegen, dass gerade die pilzspezifische Immunrekonstitution bei allogener BSCT mit MUD im Vergleich zu einer HLA-identischen Transplantation verzögert ist. Eine wichtige Rolle spielen dabei die CD4-T-Zellen, deren Immunrekonstitution vor allem in den ersten 90 Tagen nach MUD signifikant langsamer ist als nach HLA-identischer BSCT (3, 373, 374). Des Weiteren kann das Anti-T-Zell-Immunglobulin (ATG), das z.B. im Rahmen eines ATG-basierten Konditionierungsregimes genutzt wird, CD3-T-Zellen abbauen. Der Mangel an CD3-T-Zellen kann über die Transplantation hinaus für lange Zeit bestehen bleiben und ist möglicherweise ein weiterer Grund für die vermehrten IFDs (375).

Auch unsere Ergebnisse decken sich hier mit der Literatur und zeigen, dass vor allem MUD-/MMUD-Empfänger von einer IFD betroffen waren (58,1% und 21,9%). Die verzögerte T-Zellrekonstitution und der zusätzliche Gebrauch des ATGs sind vor allem bei der Nutzung nicht-verwandter Spendertypen bzgl. des IFD-Risikos von großer Bedeutung.

Anhand unserer Auswertungen wird deutlich, dass innerhalb des Gesamtkollektivs die meisten Patienten (65,6%) mit einer dosisreduzierten Konditionierung (RIC) behandelt wurden, gefolgt von einer myeloablativen Konditionierung (MAC) und FLAMSA (22,9% und 11,2%). In Bezug auf die IFD-Patienten erkrankten 60,0% der RIC-Patienten, 22,9% der MAC-Patienten und weitere 17,1% der FLAMSA-Patienten an einer IFD. Während eine RIC und eine MAC keinen wesentlichen Einfluss auf eine IFD zeigten, identifizierten wir ein FLAMSA geführtes Regime als statistisch signifikante Einflussvariable für eine IFD ($p= 0,032$).

Eine RIC, verglichen mit einer MAC, würde vermuten lassen, dass es zu weniger infektionsbedingten Komplikationen kommt und somit zu einer reduzierten Morbidität und Letalität. Durch eine geringere therapiebedingte Toxizität und kürzere Dauer der Neutropenie kommt es bei den Patienten zu einer schnelleren zellulären Rekonstitution.

Zudem sind eine verringerte Rate schwerer GvHDs, sowie ein geringerer Einsatz von Immunsuppressiva, im Vergleich zu einer MAC, mit weniger opportunistischen Infektionen verbunden (376, 377). In der Literatur bleibt es jedoch umstritten, ob eine RIC das Infektionsrisiko und somit die infektionsbedingte Letalität reduzieren kann (378). Studien zeigen, dass sowohl eine Verringerung der Dauer als auch des Tiefpunktes der Neutropenie, im Rahmen einer RIC, zu einer signifikanten Abnahme der Bakteriämie innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation führt (379). Dennoch sind vor allem virale Infektionen und IFDs deutlich stärker von Veränderungen der zellulären Immunität abhängig. Einige durchgeführte Studien, die RIC und MAC, bezüglich der Inzidenzen von Virusinfektionen und IFDs vergleichen, kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Wahrscheinlichkeiten für eine Virusinfektion oder IFD nicht signifikant durch die Intensität des Konditionierungsregimes unterscheiden. Erwachsene zeigten, unabhängig von der Konditionierung, ein gleichwertiges Risiko für Aspergillose. Lediglich ein Trend zu einem erhöhten 1-Jahres-Überleben bei RIC nach invasiver Aspergillose ließ sich erkennen (378, 380-382). Ein möglicher Grund für eine höhere Inzidenz von IFDs bei einer RIC kann ein höheres Risiko eines Transplantatversagens bei BSCT-Empfängern sein und die damit verbundene Notwendigkeit einer verlängerten Immunsuppression. Zusätzlich wurde die Anwendung von ATG mit einer verzögerten Immunrestitution in Verbindung gebracht (6, 375, 380). Des Weiteren zeigten Ergebnisse mehrerer kleiner Studien, dass IFDs auch nach einer dosisreduzierten Konditionierung, vor allem in der Spätphase einer allogenen BSCT, auftreten. Zu den primären Risikofaktoren hierfür zählen eine schwere akute GvHD, eine chronische GvHD, sowie CMV-Erkrankungen (6). Unsere Auswertungen zeigten, dass mehr als die Hälfte der Patienten (60,0%), die an einer IFD erkrankten, eine RIC erhielten. Zudem identifizierten wir eine GvHD, wie in der Literatur beschrieben, ebenfalls als einen Risikofaktor für eine IFD. Jedoch untersuchten wir in unserer Auswertung nicht den Zusammenhang zwischen einer GvHD und den einzelnen Konditionierungsregimen auf das IFD-Risiko. Man kann diesbezüglich nicht sagen, ob eine RIC, im Vergleich zu einer MAC, bei vorliegender GvHD vermehrt zu einer IFD führt. Fest steht, dass sowohl RIC-Patienten als auch MAC-Patienten im Rahmen ihrer allogenen Transplantation mit ATG therapiert wurden. Innerhalb beider Konditionierungsregime finden sich IFD-Patienten wieder, was man wiederum auf die verzögerte Immunrestitution, hervorgerufen durch das ATG, zurückführen kann. Einen

statistisch signifikanten Vor- oder Nachteil eines der beiden Regime ließ sich in unseren Auswertungen nicht ermitteln.

Auffällig ist, dass in unseren Auswertungen v.a. FLAMSA-Patienten signifikant häufiger an einer IFD erkrankten (17,1%, $p=0,032$). Als möglicher Grund könnte die Verwendung einer FLAMSA-Konditionierung, überwiegend bei Patienten mit Hochrisikoerkrankungen oder persistierenden Erkrankungen, angenommen werden (383-386). Nicht selten weist dieses Patientenkollektiv schwerwiegende Komorbiditäten auf. Dies lässt sich sowohl auf die Hochrisikoerkrankung bzw. refraktäre Erkrankung als auch auf die erhöhte Toxizität seitens der Therapie zurückführen. Mit der FLAMSA-Konditionierung wird somit versucht, auch Patienten mit Hochrisikomerkmale, wie primär refraktärer oder rezidivierender Erkrankung, langfristig ein krankheitsfreies Überleben zu ermöglichen (387). Eine detaillierte Untersuchung, wer innerhalb unseres Kollektivs eine FLAMSA-Konditionierung erhielt, fand nicht statt, sodass hier keine genaue Aussage zu Grunderkrankung und Begleiterkrankung vor Konditionierung getroffen werden kann. Dennoch lässt sich vermuten, dass Patienten, die in ihrer aktiven Erkrankung transplantiert werden bezüglich ihrer zellulären Immunabwehr deutlich eingeschränkt sind. Zum einen wird dies durch die Grunderkrankung selbst hervorgerufen. Zum anderen können vorangegangene invasive Chemotherapien und ein deutlich toxischeres Therapieprotokoll, im Vergleich zu RIC und MAC, ursächlich für eine unzureichende Immunabwehr sein, sodass es vermehrt zu IFDs kommen kann. Auch bei FLAMSA ist der Gebrauch von ATG mit einer verzögerten Immunrestitution verbunden, was wiederum vermehrt IFDs hervorruft (375). Entsprechend der Literatur fanden wir eine signifikante FLAMSA-Konditionierung ($p=0,032$) und identifizieren daher FLAMSA als Einflussvariable für eine IFD.

Hinsichtlich des Remissionsstatus vor allogener BSCT sollte das Ziel sein, den Patienten in einer kompletten Remission (CR) zu transplantieren. Auch bei einem Rezidiv der Grunderkrankung, sollte im bestmöglichen Fall ein weiteres Mal eine CR erreicht werden, da Studien bei Patienten, die nicht in einer CR transplantiert wurden, ein schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen (388-390). Anhand unserer Datenerhebung wird deutlich, dass an der Universitätsmedizin Mainz aus unterschiedlichen Remissionsstatus heraus transplantiert wurde. Ob die Patienten mehrere Remissionen durchliefen, lässt sich aus den erhobenen Daten nicht sagen, da nur der Status unmittelbar vor allogener BSCT dokumentiert wurde. Dabei zeigte sich der Remissionsstatus „refraktäre Erkrankung“

(RD) als Einflussvariable für eine IFD und war in den Berechnungen signifikant ($p=0,011$). Wie schon zuvor erwähnt, sind Patienten, die aus ihrer aktiven Erkrankung heraus transplantiert werden, deutlich eingeschränkter bzgl. ihrer Immunabwehr. Wird dann die BSCT durchgeführt, sind die Patienten sowohl durch ihre Ausgangssituation „RD“, als auch durch die Transplantation selbst, im Vergleich zu Patienten mit einem Remissionsstatus „CR“, „SD“ oder „PR“, deutlich anfälliger für IFDs. Verwunderlich ist, dass aus unseren Daten für den Remissionsstatus „progressive Erkrankung“ (PD) kein statistisch signifikantes Ergebnis hervorgeht. Ähnlich, wie bei einer RD würde man bei einer PD davon ausgehen, dass das Immunsystem des Patienten stark eingeschränkt ist und sich dieses Patientenkollektiv somit ebenfalls anfälliger für IFDs zeigt. Nichtsdestotrotz war aus unseren Daten ersichtlich, dass nur wenige Patienten aus einer „PD“ heraus transplantiert wurden. Dies findet sich auch in der aktuellen Studienlage wieder. Im Allgemeinen wird empfohlen eine BSCT nach dem Erreichen einer CR durchzuführen (391). Studien belegen, dass Patienten mit aktiven Erkrankungen im Vergleich zu Patienten, die in CR transplantiert wurden, deutlich schlechtere Ergebnisse aufwiesen (367). Transplantationen bei Patienten mit einer PD sind daher selten. Trotzdem sollte man diese Patienten nach BSCT in Bezug auf eine IFD engmaschig beobachten.

5.1.1 Komplikationen der allogenen BSCT und deren Einfluss auf eine IFD

Die BSCT zählt zu einer zentralen Therapieoption bei der Behandlung verschiedener hämatologischer Malignome, die aber nicht frei von Komplikationen ist. Diesbezüglich stellt die GvHD nicht nur in der frühen Phase der allogenen Transplantation, sondern auch noch Monate nach stattgefundener BSCT eine gefürchtete Komplikation dar (392). Gerade weil die Therapien zur Vorbeugung und Behandlung einer GvHD immunsuppressiv sind, identifiziert sich die GvHD als wesentlicher Risikofaktor für eine IFD (393-395).

In der vorliegenden Dissertation untersuchten wir unser Kollektiv auch auf eine mögliche GvHD, sowie immunsupprimierte Begleitmedikation. In Bezug auf die Begleitmedikation zum Zeitpunkt der IFD, ließ sich kein Unterschied zwischen den IFD-Patienten und den non-IFD-Patienten feststellen. Annähernd alle Patienten erhielten Calcineurin-Inhibitoren (99,0%) als GvHD-Prophylaxe. Kam es im Verlauf zu einer GvHD erhielten die Patienten in jeweils 60% der Fälle hochdosierte Steroide. Diese Angaben unterscheiden sich nur unwesentlich, auch dann, wenn man das IFD-Kollektiv weiter in das probable/proven-IFD-

Kollektiv unterteilt. Die immunsuppressive Begleitmedikation in unserem Datensatz entsprach den aktuellen Leitlinien und wird ebenfalls in der Literatur so beschrieben (396-399). Es erkrankten ca. 50% der Patienten an einer aGvHD, unabhängig davon, ob sich diese Patienten im Verlauf mit einer IFD infizierten oder nicht. Allein bei der cGvHD ließ sich ein kleiner Unterschied ausmachen. Zudem entwickelten non-IFD-Patienten im Verlauf häufiger eine GvHD als IFD-Patienten. Dieser Trend zeigte sich auch in der weiteren Unterteilung bei den probable/proven-IFD-Patienten. Diese Ergebnisse widersprechen der aktuellen Datenlage, in der sich, unabhängig des zugrundeliegenden Erkrankungsmechanismus, sowohl die immunsuppressive Therapie als auch die GvHD eindeutig als Risikofaktoren für eine IFD identifizieren lassen (6, 9, 205, 282). Dies wird dadurch erklärt, dass schon zu Beginn einer BSCT mithilfe von prophylaktischer Immunsuppressivgabe das Immunsystem heruntergefahren wird, um so das Risiko möglicher Abstoßungsreaktionen oder aber einer GvHD zu verhindern. Kommt es im Verlauf der Therapie zu einer GvHD, werden zusätzlich hochdosierte Steroide eingesetzt. Auf das Infektionsrisiko bezogen führen jedoch sowohl die Prophylaxe mit Immunsuppressiva als auch die therapeutische Steroidgabe dazu, dass die zelluläre Immunantwort (vor allem Granulozyten und T-Zellen) noch weiter geschwächt wird (400, 401). Das Infektionsrisiko wird somit durch die GvHD-Prophylaxe/Behandlung erhöht, sodass es vermehrt zu IFDs kommen kann.

Jeder unserer Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Transplantation sowohl eine immunsuppressive Prophylaxe, um einer GvHD vorzubeugen, als auch eine antimykotische Prophylaxe, um eine IFD zu verhindern. Da alle Patienten somit, hinsichtlich einer GvHD und einer IFD, die gleichen Voraussetzungen hatten, scheint auch hier wiederum die alleinige invasive Therapie der BSCT ausschlaggebend für mögliche Komplikationen zu sein. Im Rahmen der BSCT kommt es zur Transplantation immunkompetenter Zellen durch den Spender. Darüber hinaus ist das Immunsystem des Empfängers so stark supprimiert, dass dieser die transplantierten Zellen nicht abstoßen kann. Kriterien, die Billingham schon 1966 definierte, und die bei der Entwicklung einer GvHD von Bedeutung sind (392). Außerdem liegt bei den Patienten durch die BSCT bis zur Immunrestitution ein dysfunktionales Immunsystem vor, sodass das IFD-Risiko zusätzlich erhöht ist. Die allogene BSCT egalisiert somit den Zusammenhang GvHD und IFD und ist selbst entscheidender Faktor für die Komplikationen GvHD und IFD.

Einschränkend muss zudem gesagt werden, dass der genaue Zeitpunkt einer IFD nach Transplantation innerhalb unserer Daten zwar erhoben wurde, jedoch bzgl. der GvHD nur eine Unterteilung zwischen akuter und chronischer GvHD gemacht wurde, sodass sich hier rückwirkend nicht eindeutig klären lässt, ob die GvHD primär als Risikofaktor für die IFD genannt werden kann, oder aber eine IFD im Verlauf zu einer GvHD geführt hat. Darüber hinaus fand in unserer Arbeit weder eine detaillierte Differenzierung der GvHD (leicht/mittel/schwer; refraktär), noch eine genaue zeitliche Beobachtung der GvHD, sowie der begleitenden immunsuppressiven Therapie statt, sodass hier bzgl. möglicher Risikofaktoren für eine IFD keine Rückschlüsse gezogen werden können. Eine genauere Betrachtung dieser drei Faktoren – GvHD, Zeitpunkt und Immunsuppression – hinsichtlich einer IFD ist aber von Bedeutung. Dies verdeutlicht eine Studie von Choi JK., et al.. In dieser identifizierte die Arbeitsgruppe entsprechende Phasen, in denen eine GvHD, sowie eine Immunsuppression als Risikofaktoren für eine IFD ausgemacht werden können. Somit ist in der Spätphase einer allogenen BSCT (Tag 41-100) die Verwendung von Immunsuppressiva bei refraktärer GvHD mit einer IFD assoziiert. Hingegen wurden in der sehr späten Phase einer allogenen BSCT (Tag 101-365) die Variablen: schwere chronische GvHD, sowie die Verwendung von TNF-alpha-Inhibitoren für eine refraktäre GvHD, als mögliche IFD-Faktoren definiert. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl die GvHD, als auch eine immunsuppressive Therapie in jeder Phase nach vorangegangener Transplantation Risikofaktoren für eine IFD darstellen (205). Darüber hinaus wäre eine Stratifizierung von Risikogruppen vor einer BSCT und die Überwachung von IFD-Patienten mit schwerer GvHD, die zusätzlich hochdosierte Steroide erhalten, wünschenswert. Dies wurde aber innerhalb unserer Untersuchung nicht durchgeführt. Studien belegen, dass dadurch die Morbidität und Letalität der post-BSCT IFD reduziert werden kann, insbesondere bei Patienten mit einer IFD in der Vorgeschichte (402).

Abhängig vom Grad der Inkompetenz des Immunsystem kann es, während der allogenen BSCT, ebenfalls vermehrt zu viralen Infektionen/Reaktivierungen kommen. Dabei wird die Virusinfektion häufig durch respiratorische Viren ausgelöst. In Bezug auf mögliche Virusreaktivierungen spielen vor allem das CMV und das Epstein-Barr-Virus (EBV) eine große Rolle, da diese wiederum Risikofaktoren für eine IFD darstellen (77). Auch unser Patientenkollektiv wurde hinsichtlich vorliegender Infektionen untersucht. Dabei ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied erkennen. Sowohl bei Patienten, die nicht an einer IFD erkrankten, als auch bei Patienten, die im Verlauf an einer IFD erkrankten,

wurde jeweils eine Infektionshäufigkeit von ca. 16%-17% analysiert. Auch eine weitere Unterteilung in non-probable/proven-IFD-Patienten und probable/proven-IFD-Patienten ergab keinen signifikanten Unterschied. Jedoch lässt unsere Datenerhebung keine Aussagen bzgl. möglicher Risikofaktoren einer Infektion für eine IFD zu. Hinsichtlich der Infektionen untersuchten wir lediglich, ob es im Verlauf der HSCT zu einer Infektion kam. Es erfolgte somit nur eine allgemeine Analyse der Infektionen. Eine separate Erfassung von einzelnen Untergruppen, wie z.B. CMV, EBV und den respiratorischen Viren erfolgte nicht. Somit können mithilfe unserer Daten zu den in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren einer Infektion für IFDs keine Rückschlüsse gezogen werden. Jedoch lassen unsere Ergebnisse Freiraum für Spekulationen. Innerhalb unseres Patientenkollektivs lag die Häufigkeit für eine Infektion bei 16%-17%, unabhängig davon, ob der Patient im Verlauf zusätzlich an einer IFD erkrankte oder nicht. Ausschlaggebend für eine Koinfektion scheint somit wiederum primär die BSCT selbst und deren Rahmenbedingungen zu sein. Alle Patienten erhielten vor Transplantation ein Konditionierungsregime (RIC, MAC, FLAMSA und z.T. ATG). Alle BSCT-Patienten bekamen sowohl eine IFD-/GvHD-Prophylaxe als auch eine antibakterielle und antivirale Prophylaxe. Entscheidende Faktoren, die vermehrt zu einer Koinfektion führen könnten, liegen evtl. im Detail. So führen Konditionierungsschemata, die ATG enthalten, zu einer Depletion der Lymphozyten. Zudem konnte in Studien gezeigt werden, dass Fludarabin die gemischte Lymphozytenreaktion *in-vitro* hemmt. Zusätzlich zu ATG kann die Kombination zu einem längeren Zustand einer tiefen Immundepression führen (133). Darüber hinaus spielt möglicherweise die Dauer der Prophylaxe eine nicht unwesentliche Rolle für das Auftreten von Infektionen. Ob alle Patienten im Durchschnitt alle Prophylaxemedikamente gleich lang erhielten oder diese wegen Unverträglichkeiten vorzeitig abgesetzt wurden, gibt unser retrospektiver Datensatz nicht her. Zudem zeigen *in-vitro*-Studien, dass Antimykotika immunmodulatorische Nebenwirkungen auf verschiedene Immunzellen (z. B. T-Zellen) aufweisen (134). In Bezug auf die GvHD untersuchten wir lediglich, ob eine akute oder chronische GvHD vorlag. Dabei erfolgte weder eine differenzierte Analyse der möglichen Schweregrade einer GvHD noch wurde dokumentiert, wie lange die Immunsuppressiva verabreicht wurden. Alle Faktoren zusammen ergeben Risikofaktoren, die im Rahmen einer allogenen BSCT zu einer Koinfektion führen können. Innerhalb unserer Datenerhebung nahmen wir keine detaillierte Risikoanalyse hinsichtlich der Koinfektionen vor. Nichtsdestotrotz können

Patienten intraindividuelle Eigenschaften aufweisen, die möglicherweise bei einer vorliegenden Koinfektion zusätzlich zu einer IFD führen können. Eine CMV-Reaktivierung, sowie pulmonale Vorerkrankungen konnten in Studien eindeutig als Risikofaktoren für eine IFD identifiziert werden (82, 96). Des Weiteren gab es Patienten, die vor der allogenen Transplantation oder aber auch zum Zeitpunkt der Transplantation eine IFD aufwiesen, sodass diese Patienten von Anfang an ein erhöhtes Risiko für eine IFD mitbrachten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass wir innerhalb unserer Untersuchung den Einfluss von Patienten- und Transplantationscharakteristika, sowie den der Komplikationen einer allogenen BSCT auf das Auftreten von IFDs untersucht haben. Es hat sich gezeigt, dass mit unter einzelne Variablen, für sich allein genommen, durchaus zu einem erhöhten IFD-Risiko beitragen. Dennoch egalisiert die allogene BSCT durch ihre hoch aggressive Therapie jegliche zuvor untersuchten Einflussfaktoren für eine IFD. Die allogene BSCT stellt den größten Einflussfaktor überhaupt für eine IFD dar.

5.2 Diagnostik bei IFD

Innerhalb unserer Datenerhebung identifizierten wir insgesamt 105 IFD-Patienten. Diesbezüglich konnten, anhand der EORTC-Klassifikation, 70 possible IFDs, 27 probable IFDs und 8 proven IFDs diagnostiziert werden.

Als häufigste Organmanifestation stellte sich in unserer Untersuchung die Lunge (94,3%) heraus, gefolgt von Blutstrominfektionen (7,6%) und anderen Organmanifestationen (2,9%). Eine gleiche Häufigkeitsverteilung ging auch aus den einzelnen EORTC-Untergruppen hervor. Unsere Ergebnisse hinsichtlich der betroffenen Organe spiegeln auch die aktuelle Literatur wider. Die invasive pulmonale Aspergillose als häufigste IFD manifestiert sich in der Lunge. Gefolgt von *Candida spp.* Infektionen, die sich häufig als Infektion der Blutbahn (Candidämie) präsentieren. Über die Blutbahn können dann die Erreger in andere Organe disseminieren (403, 404).

Da eine IFD oft mit unspezifischen Symptomen einhergeht und die Diagnostik Zeit in Anspruch nimmt, kann es mehrere Tage bis zur richtigen Diagnose dauern. Unsere Auswertungen zeigten, dass eine IFD durchschnittlich innerhalb von 100 Tagen nach Transplantation auftrat. Dabei erkrankten Patienten mit einer probable/proven-IFD schon 17 Tage früher, im Durchschnitt am Tag 83. Im Vergleich zu anderen Studien traten die

IFDs nach BSCT dort in ähnlichen Zeiträumen auf (60, 82, 163, 402). Entsprechend der SOP „Primäre antimykotische Prophylaxe bei Stammzelltransplantation“ der Universitätsmedizin Mainz erhielten alle Patienten, die sich einer allogenen BSCT unterzogen ab Tag -2 bis zur Rekonstitution ihrer neutrophilen Granulozyten eine Standardprophylaxe mit Posaconazol. Im Anschluss an die Rekonstitution bekamen alle Patienten Fluconazol bis einschließlich Tag +75. Patienten mit einer Hochrisikokonstellation (d.h. Patienten mit einer prolongierten Neutropenie/ausbleibendem Engraftment, Z.n. T-Zell-depletierender Konditionierung, persistierender Grunderkrankung und/oder akuter/chronischer GvHD unter immunsupprimierender Therapie) erhielten eine Posaconazol-Prophylaxe ab Tag -2 bis Tag +100 und ggf. auch darüber hinaus (278). In Bezug auf die Dauer der antimykotischen Prophylaxe, sowie dem Wissen, dass bei der allogenen BSCT ATG-basierte Konditionierungsregime verwendet wurden, die zu einer deutlich verzögerten Immunrekonstitution beitragen, erscheint das Auftreten von IFDs etwa am Tag 100 plausibel (375). Die gleichzeitige Verwendung von Immunsuppressiva, die als Prophylaxe/Therapie einer GvHD eingesetzt wurden, tragen zusätzlich zu einer verzögerten Immunrekonstitution bei (405, 406). Zusätzlich wiesen, in unserer Datenerhebung, die probable/proven-IFD-Patienten eine längere Neutropeniedauer, im Vergleich zu den non-probable/proben-IFD-Patienten, auf, wodurch sich ein weiterer Faktor einer verzögerten Immunrekonstitution herausstellt, der das frühere Auftreten einer probable/proven-IFD erklären kann. Darüber hinaus werden in der Literatur, neben der verlängerten Neutropeniedauer noch weitere Risikofaktoren für das frühzeitige Auftreten einer probable/proven-IFD genannt. Hierzu zählen u.a. eine CMV-Reaktivierung, vorher durchgeführte HSCT, das Alter > 40 Jahre, sowie eine schwere chronische GvHD (282, 381). In unserer Analyse wurde eine mögliche CMV-Reaktivierung oder eine zuvor durchgeführte HSCT nicht mit in die Datenerhebung aufgenommen, sodass diesbezüglich keine Aussagen gemacht werden können. Lediglich das Alter des Gesamtkollektivs (Durchschnitt: 51 Jahre) wurde analysiert und hinsichtlich der cGvHD hatten, unseren Daten zufolge, non-probable/proven-IFD-Patienten häufiger eine cGvHD als probable/proven-IFD-Patienten. Es lässt sich also die Hypothese aufstellen, dass die verschiedenen Risikofaktoren nicht allein betrachtet, sondern in der Gesamtkonstellation das frühere Auftreten von probable/proven-IFDs erklären können. Zwar führte jeder genannte Risikofaktor zu einer verzögerten Immunrekonstitution des Patienten, aber erst

die Summe der Faktoren führt zu einem früheren Auftreten von probable/proven-IFDs, da durch die Risikofaktoren auf unterschiedlichste Weisen das Immunsystem des Patienten unterdrückt wird.

Das Pathogen, welches zur IFD führte, konnte in unseren Auswertungen in den meisten Fällen nicht identifiziert werden. Im Gesamt-IFD-Kollektiv (n=105) ließ sich bei 93 Patienten (88,6%) und in der probable/proven-IFD-Gruppe (n=35) bei 23 Patienten (65,7%) kein Erreger nachweisen. In sieben Fällen konnte eine IC und in weiten fünf Fällen eine IA detektiert werden. Vergleicht man unseren Ergebnissen mit der aktuellen Studienlage wird deutlich, dass dort die IA als häufigste IFD diagnostiziert wurde, gefolgt von der IC (137, 181). Unsere abweichenden Daten lassen sich am ehesten durch die durchgeführte bzw. zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht etablierte Diagnostik erklären. In Bezug auf die Diagnostik einer IFD gibt die AGIHO konkrete Empfehlungen vor (13). Hierbei bilden die klinische Untersuchung, der Erregernachweis, sowie die Bildgebung die Basis der IFD-Diagnostik und sollten aufgrund der diagnostischen Aussagekraft immer miteinander kombiniert werden. Des Weiteren wird zwischen einer direkten bzw. indirekten Diagnostik, sowie einer erweiterten Diagnostik unterschieden. Die direkte Diagnostik schließt das Anzüchten von Pilzkulturen, die optische Identifizierung mittels Mikroskopie und die molekulare Diagnostik ein. Der Antigen- und Antikörpernachweis stellt die indirekte Diagnostik dar. Bildgebende Verfahren, die Endoskopie, sowie die Biopsie werden als erweiterte Diagnostik herangezogen.

Unser IFD-Patientenkollektiv ließ sich anhand von vier diagnostischen Maßnahmen als solches identifizieren. Bei jedem IFD-Patienten wurde eine Bildgebung mittels HR-CT durchgeführt, das GM im Serum bestimmt, sowie Blutkulturen abgenommen und auf einen Pilznachweis geprüft. In seltenen Fällen kam es darüber hinaus zur Durchführung einer Bronchoskopie mit begleitender BAL.

Im Rahmen unserer durchgeführten IFD-Diagnostik erhielten alle Patienten, die im Verlauf an einer IFD erkrankten, eine HR-CT. Diese konnte in über 50% der Fälle als pilzsuspekt bewertet werden. Nur in 5,7% traf das auf probable/proven-IFDs zu. Oft sind herkömmliche Röntgenaufnahmen des Thorax in frühen Stadien der pulmonalen Aspergillose unauffällig, sodass hierbei die HR-CT von besonderer Bedeutung ist, da sie typische Infiltrationsmuster frühzeitig erkennt (407-410). Dabei können unscharf begrenzte Rundherde bei onkologischen Patienten mit oder ohne umgebener milchglasartiger Dichteanhebung („halo“) auf eine Pilzpneumonie hindeuten (411, 412).

Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass die Spezifität des Halo-Zeichen begrenzt ist (413) und andere Differentialdiagnosen wie Blutungen, Embolien, leukämische Infiltrate und bisher unbekannte Bronchialkarzinome in Betracht gezogen werden müssen (271, 414, 415). Die Bildgebung spielt sowohl in der Diagnostik und der Früherkennung (Fokussuche) von IFDs, als auch in der Erregeridentifizierung (Steuerung von Interventionen) und Verlaufskontrollen zur Beurteilung des Therapieansprechens eine wichtige Rolle. Diesbezüglich dürfen die radiologischen Befunde nur in Zusammenschau mit klinischen Informationen, wie Grunderkrankung, aktuelle Therapie und wahrscheinliche Keime bewertet werden (411). Dadurch können frühzeitig charakteristische Hinweise auf den möglichen Erreger gesammelt und die empirische antimykotische Therapie gesteuert werden. Die letztendliche Befundssicherung bzgl. einer Erregeridentifikation kann nur durch eine invasive Diagnostik erfolgen (416-418). Die unterstützende Rolle der HR-CT spiegelt sich auch in unserer Datenerhebung wider. Zwar zeigten über 50% der IFD-Patienten eine pilzsuspekte CT, jedoch wiesen nur 5,7% der probable/proven-IFD-Patienten eine pilzsuspekte HR-CT auf. Aus unseren Daten wird deutlich, dass die HR-CT entscheidende Hinweise für eine IFD liefern kann. Dennoch müssen zwingend weitere Diagnostiken folgen, um eine IFD als solche zu identifizieren sowie im weiteren Verlauf deren Erreger zu ermitteln.

Als eine weitere diagnostische Maßnahme screenen wir alle Patienten einmal pro Woche auf ein positives Serum-GM. Innerhalb unserer Datenerhebung zeigten 10,5% der IFD-Patienten ein positives Serum-GM. Im Vergleich dazu hatten, in der weiteren EORTC-Unterteilung, die probable/proven-IFD-Patienten (28,6%) annähernd dreimal häufiger ein positives GM im Serum. Mit einer hohen Spezifität von 90%-100% und einer Sensitivität von 80%-100% stellt sich das GM-Antigen als guter indirekter Marker heraus, um eine IFD, entsprechend der EORTC-Klassifikation, als probable/proven-IFD zu identifizieren (419-423). Dies macht deutlich, dass das Serum-GM eine nützliche Diagnosemaßnahme darstellt, um probable/proven-IFDs als solche zu erkennen, aber nur bedingt zur Identifizierung der Spezies geeignet ist.

Wird darüber hinaus das GM mit einer biomarkerbasierten Methode kombiniert, wie der PCR, so entwickelt man eine noch effektivere Strategie im Management der IFD, v.a. bei Hochrisikopatienten. Im Vergleich zu einer Standard-Diagnosestrategie (Kultur und Histologie) oder GM, als alleiniges diagnostisches Kriterium, kann mit der Kombination, GM und PCR, die IFD-Inzidenz verringert, eine IFD früher diagnostiziert sowie der Einsatz

von Antimykotika deutlich reduziert werden (251, 252). Obwohl der GM-Antigennachweis bei der Diagnose von IFD geeignet scheint und weit verbreitet ist, konnten mehrere Studien zeigen, dass GM auch mit falsch-positiven Testergebnissen in Verbindung gebracht wurde. Die gleichzeitige Therapie mit Antibiotika oder eine gastrointestinale cGvHD können falsch positive Werte des GM hervorrufen (352, 353, 424, 425). Des Weiteren kann das GM trotz einer IFD unter antimykotischer Therapie auch falsch negativ sein (351). Alle wichtigen Faktoren, die bei der Interpretation der Befunde berücksichtigt werden müssen. Auch unsere Patienten erhielten ab Beginn der Transplantation sowohl eine antibakterielle als auch antimykotische Therapie. Es erkrankten 20-23% der IFD-Patienten an einer cGvHD. Als logische Konsequenz sollte ein positives Serum-GM immer durch eine weitere Messung bestätigt werden. Dies erfolgte so auch innerhalb unserer Untersuchung, sobald das GM positiv war. Darüber hinaus lassen auch unsere Daten vermuten, dass der GM-Wert unter antimykotischer Prophylaxe zum Teil falsch negativ war. So stellten wir bei 100% durchgeführtem Serum-GM lediglich zehn (28,6%) positive Serum-GM fest, bei über der Hälfte der Patienten war das Serum-GM negativ, obwohl mehr IFDs auftraten.

Die Abnahme von Blutkulturen bei Verdacht auf eine IFD stellte eine weitere diagnostische Maßnahme innerhalb unserer Arbeit dar. Mit Hilfe der angezüchteten Kultur kann es gelingen den Erreger zu identifizieren, sodass die Kultur ebenfalls mikroskopisch beurteilt werden sollte. Unsere Auswertungen zeigten, dass bei annähernd allen IFD-Patienten Blutkulturen abgenommen wurden, bei sieben Patienten kam es hierbei zu einer positiven Anzucht. Bei Verdacht auf eine IFD gilt der mikrobiologische Nachweis von Pilzen aus dem Blut mithilfe von Blutkulturen, als die wichtigste diagnostische Methode. Der Literatur entsprechend kann vor allem bei einer invasiven Infektion mit *Candida spp.* eine kulturelle Anzucht erfolgreich sein. Erfolgt ein Nachweis von *Candida spp.* in mehreren Blutkulturen gilt dies als sicherer Nachweis einer IFD und stellt eine absolute Therapieindikation dar. Jedoch scheint die Ausbeute positiver Kulturen ebenfalls abhängig von der Patientengruppe, der Art und Häufigkeit der Blutkulturabnahme und der *Candida spp.* selbst zu sein (240, 241). Im Gegensatz dazu sind Blutkulturen bei einer IFD durch *Aspergillus spp.* häufig negativ (334, 426, 427). Anhand der positiven Blutkulturen ließen sich in unserer Untersuchung alle sieben *Candida spp.*-IFDs identifizieren. In Bezug auf eine adäquate IFD-Diagnostik sollten die Ergebnisse der Blutkulturen immer in Zusammenschau der restlichen Befunde beurteilt werden. Darüber

hinaus wird, gemäß der europäischen Leitlinie für die Diagnose einer Candida-Infektion, empfohlen täglich drei Blutkultur-Paare abzunehmen und die Inkubationszeit muss mindestens fünf Tage betragen (428).

Im Vergleich zu allen bisher erwähnten diagnostischen Maßnahmen wurde eine BAL, innerhalb unserer Auswertungen, nur in wenigen Fällen zur IFD-Diagnostik herangezogen. Nur in 21,9% der Fälle wurde bei den IFD-Patienten eine BAL mit anschließender Kulturanzucht durchgeführt. Eine BAL mit GM-Bestimmung wurde noch seltener (15,2%) umgesetzt. Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung bzgl. der BAL zeigte sich bei den probable/proven-IFD-Patienten (BAL (Kultur): 37,1% und BAL (GM): 22,9%). Obwohl die Bronchoskopie mit BAL ebenfalls zur IFD-Diagnostik an der Universitätsmedizin Mainz herangezogen wurde, könnte eine, zum damaligen Zeitpunkt, mangelnde Indikationsstellung seitens der Kliniker ursächlich für die wenig dokumentierten Bronchoskopien mit BAL sein. Erst in den darauffolgenden Jahren etablierte sich die BAL als IFD-Standarddiagnostik. Darüber hinaus sollte stets auch eine Risiko-Nutzen-Abwägung bzgl. möglicher Komplikationen eines endoskopischen Eingriffs während der Phase der Panzytopenie erfolgen, sodass unter Umständen eher auf eine Bronchoskopie verzichtet wurde (13). Auch wenn die Sensitivität der BAL mit Kultur nur bei ca. 50% liegt, kann die Bronchoskopie mit BAL nützlich für die Aufarbeitung von Lungeninfiltraten sein (13, 429). Vor allem stellt die BAL in Kombination mit GM eine wichtige Diagnosestrategie dar. In retrospektiven Analysen konnte gezeigt werden, dass BAL mit GM ein verbessertes Empfindlichkeitsprofil aufweist, als die Kultur und Mikroskopie. Zudem konnte die Diagnosegenauigkeit verbessert werden. Dies macht deutlich, dass sich die BAL mit GM als wertvolles, ergänzendes diagnostisches Instrument eignet, vor allem in Kombination mit anderen konventionellen mikrobiologischen und radiologischen Diagnosemaßnahmen (266, 420).

In unseren Auswertungen wurde die Diagnostik mit Hilfe einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder einer Biopsie nicht berücksichtigt. Ebenso wenig wurde 1->3-β-D-Glucan (BG) zum Nachweis invasiver Pilzinfektionen herangezogen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass diese diagnostischen Werkzeuge zum Zeitpunkt der Datenerhebung an der Universitätsmedizin Mainz nicht etabliert waren. Somit konnten sie für die IFD-Diagnostik nicht genutzt werden.

Dennoch wäre das BG ein zusätzlicher diagnostischer Marker gewesen, welcher IFDs frühzeitig identifiziert und andere Pilzspezies (z.B. Mukormykosen) ausgeschlossen hätte,

da diese Pilzarten kein BG produzieren. Darüber hinaus zeigt BG im Serum im Vergleich zum GM bei Patienten mit hämatologischen Malignomen eine höhere Sensitivität beim Nachweis von IA und anderen Schimmelpilzinfektionen (424). Ebenso wird der Nachweis von BG in Körperflüssigkeiten als mikrobiologisches Kriterium der EORTC/MSG-Definitionen zur Diagnose einer IA gelistet (8). Die AGIHO ordnet zudem die Kombinationstests von GM zusammen mit BG als klinisch aussagekräftig ein, sodass sich daraus ein zusätzlicher Nutzen bzgl. der diagnostischen Genauigkeit hätte ergeben können (13). Einschränkend muss man jedoch sagen, dass BG nicht zwischen den einzelnen Pilzarten (*Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, etc.) unterscheidet. Darüber hinaus stehen falsch-positive Reaktionen im Zusammenhang mit einer Vielzahl von Infusionsflüssigkeiten, Nährstoffen und anderen Materialien (354, 430). Durch das Nichtbestimmen des BG innerhalb unserer Untersuchung, unabhängig der Vor- und Nachteile des Markers, mussten wir so auf ein nützliches Diagnosekriterium verzichten, welches in Kombination mit anderen direkten/indirekten Diagnostiken, sowie erweiterten Diagnostiken hinsichtlich der Identifizierung von IFDs, und der diagnostischen Genauigkeit hilfreich gewesen wäre.

Des Weiteren wurden innerhalb unserer Untersuchung keinerlei Organbiopsien entnommen und auf mögliche IFDs untersucht. Obwohl die kulturelle Isolierung von Pilzen und der histologische Nachweis aus Lungengewebe als diagnostischer Goldstandard zur Identifizierung einer IA zählen, gibt es keine Qualitätsstandards für diagnostische Verfahren und die Patientenpopulationen, die sich einer Biopsie unterziehen, variieren stark (428, 431). Zusätzlich muss gesagt werden, dass die Komplikationen einer Lungenbiopsie im Vergleich zu einer BAL signifikant größer sind, sodass häufig von einer Biopsie abgesehen wird. Darüber hinaus werden eine transbronchiale Biopsie oder eine perkutane Biopsie bei stark thrombozytopenischen Patienten nicht empfohlen (432, 433). Jedoch steht fest, dass bei Tumorpatienten CT-gesteuerte Biopsien eine hohe diagnostische Aussagekraft haben, wenn gleichzeitig eine mykologische und histopathologische Untersuchung durchgeführt wird (271, 434). Zusätzlich kann mithilfe der molekularen Diagnostik eine Identifizierung von IFDs erfolgen (270, 435). Obwohl wir keine Organbiopsien durchgeführt haben, empfiehlt die AGIHO sowohl zu Lebzeiten als auch bei Verstorbenen eine Biopsie durchzuführen, da so wichtige epidemiologische Daten gesammelt und klinische Daten bestätigt werden können (13).

Darüber hinaus nutzten wir hinsichtlich der IFD-Diagnostik zu keinem Zeitpunkt molekularbiologische Verfahren, wie die PCR. In den letzten Jahren wurden PCR-Testsysteme zum Nachweis von *Aspergillus spp.* etabliert (436). Diese wurden hauptsächlich in Blut und/oder BAL von granulozytopenischen Patienten mit IPA untersucht. Dabei zeigte sich, dass sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der PCR bei BAL-Proben höher war als bei Blutproben (253). Um eine probable/proven-IFD auszuschließen kann ein negatives PCR-Ergebnis im Serum ausreichen. Dem Gegenüber sind zur Bestätigung der Diagnose einer IFD zwei positive Ergebnisse erforderlich, da so die Spezifität deutlich erhöht ist (437). Neben den *Aspergillus*-PCR-Assays sind auch *Candida*-PCR-Assays etabliert. Damals konnte mit dem ersten publizierten *Candida*-PCR-Assay eine minimale DNA-Qualität, die ca. der von 100 koloniebildenden Einheiten entsprach, in einer klinischen Probe nachgewiesen werden (438). Die stetige Weiterentwicklung des molekularbiologischen Verfahrens zielte auf die Verbesserung der Nachweisgrenze und Speziespezifität ab. Ein großer Nachteil der PCR-Technologien ist bis heute die fehlende Standardisierung, sowie die eingeschränkte klinische Vergleichbarkeit der einzelnen Assays (oft hauseigene PCR-Testsysteme). Nach der derzeitigen Datenlage können die unterschiedlichen PCR-Assays allein eine IFD nicht eindeutig sichern oder ausschließen. Positive PCR-Befunde können einen entscheidenden Hinweis für eine IFD liefern und tragen somit zur Sicherung der Diagnose bei (439, 440). Molekulardiagnostische Methoden sollten, so auch die Empfehlung der AGIHO, immer in Kombination mit anderen Biomarkern/nicht-kulturellen Tests, wie dem *Aspergillus*-GM, eingesetzt werden (13). Die Vorteile der PCR-Diagnostik sind gut belegt und wenn zum damaligen Zeitpunkt der Datenerhebung die Diagnostik mittels PCR schon etabliert gewesen wäre, hätte man evtl. auch unsere Ergebnisse hinsichtlich des Erregernachweises noch besser differenzieren können.

Trotz alledem werden unter Berücksichtigung der durchgeführten Diagnostik unsere Ergebnisse in Bezug auf die Keimidentifikation verständlicher und es erklärt auch unseren hohen Anteil an nicht diagnostizierten Pathogenen.

Eine HR-CT wurde bei allen IFD-Patienten (100,0%) mit der Fragestellung nach „pilzsuspekt“ durchgeführt, sodass sich hinsichtlich einer IFD ein erster Verdacht formulieren ließ. Die eigentliche Keimidentifikation erfolgte dann durch die Kombination der weiter durchgeführten Diagnostiken.

Innerhalb unserer Datenerhebung wurde bei annähernd alle Patienten eine Blutkultur abgenommen. Diese zeigte bei sieben Patienten ein positives Ergebnis. Überträgt man dieses Ergebnis auf die Keimidentifikation unserer Daten, so finden sich die sieben positiven Blutkulturen in den sieben dokumentierten *Candida spp.*-IFDs wieder. Im Vergleich zu *Aspergillus spp.*-IFDs sind bei einer IFD mit *Candida spp.* die Blutkulturen häufiger positiv, sodass ein Nachweis von *Candida spp.* in mehreren Blutkulturen als sicheres Zeichen für eine IFD zu interpretieren ist (334, 426, 427).

Hinsichtlich einer *Aspergillus spp.*-Keimidentifikation nutzen wir das Serum-GM, sowie die BAL – hier vor allem auch in der Kombination mit GM. Eine BAL mit anschließender Kulturanzucht erbrachte in unserer Erhebung kein Ergebnis. Dies lässt sich durch die höhere Spezifität und Sensitivität einer BAL + GM erklären (266, 420). Unsere Ergebnisse der BAL + GM identifizierten einen Patienten mit einer alleinigen positiven BAL und weitere vier Patienten mit sowohl einer positiven BAL als auch einem positivem Serum. Insgesamt entspricht dies fünf Patienten, die positiv auf GM diagnostiziert wurden. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Keimidentifikation, so findet man diese in den fünf *Aspergillus spp.*-IFDs wieder. Die Prüfung von GM mit einer BAL ist ein gängiges Verfahren, um Pilzspezies identifizieren zu können. Jedoch wird in der Literatur beschrieben, dass der zusätzliche Gebrauch von PCR-Assays, dem isolierten Nachweis von GM in BAL oder von GM im Serum deutlich überlegen scheint (349). Vieles deutet darauf hin, dass die Kombination von GM + PCR eine deutlich bessere Sensitivität aufweist als jeder einzelne Test, vor allem zur Diagnose einer IA (441-443). Dies gilt nicht nur für das Serum, sondern auch für die BAL, wenn GM + PCR kombiniert werden. Auch die AGIHO verweist darauf, dass derzeit die beste diagnostische Genauigkeit bei der Diagnose einer IA durch eine Kombination von GM + PCR ± BG erreicht wird (13). Des Weiteren wird aus unseren Daten ersichtlich, dass wir zwar das Serum-GM (1x/Woche) gemessen haben, jedoch nicht mit anderen diagnostische Methoden kombiniert haben. Die GM-Bestimmung im Serum kann fehlerbehaftet sein und ist zudem nicht spezifisch für *Aspergillus fumigatus* (444). Die Schwäche von der alleinigen Testung des GM im Serum zeigten unsere Auswertungen. In Bezug auf das Serum-GM sprechen unsere Ergebnisse für einen doppelt so hohen Nachweis an *Aspergillus spp.*-IFDs. Zehn Patienten zeigten hier ein positives Serum-GM. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Keimidentifikation bzgl. der *Aspergillus spp.* höher ist, als sie auf den ersten Blick

scheint. Dies würde auch den Ergebnissen in der Literatur entsprechen, in denen Studien die IA als häufigste IFD diagnostizieren, gefolgt von der IC (4, 181).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in dem hohen Anteil der nicht identifizierten Pathogene die fehlende Kombination der unterschiedlichen Biomarker, sowie die fehlende Etablierung der PCR widerspiegelt. Ohne diese diagnostischen Maßnahmen kann eine differenzierte Keimidentifikation nur schwer erfolgen. Allein unsere Serum-GM-Ergebnisse lassen vermuten, dass unser Anteil an *Aspergillus spp.* doch höher ist. Dennoch sind unsere Daten vergleichbar mit anderen durchgeführten Erhebungen (445, 446). So veröffentlichten Rieger H., et al. 2015 eine Studie, in der sie bzgl. der IFD-Diagnostik ähnlich vorgehen wie wir. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe zeigen ebenfalls, dass sich die mykologischen Ergebnisse allein durch ein konsequentes und strukturiertes diagnostisches Vorgehen verbessern lassen (447).

Letztendlich kommt man zu der Schlussfolgerung, dass mit der uns zur Verfügung stehenden Diagnostik, sowohl die diagnostische Ausbeute als auch die Anzahl der dadurch identifizierten IFDs zu erwarten war.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt, der in unserer Untersuchung bisher nicht berücksichtigt wurde, ist die „Mucor-Lücke“. Durch unsere durchgeführte Diagnostik haben wir die identifizierten IFDs entweder den Hefe- oder den Schimmelpilzen zugeordnet, da bei unseren Patienten Schimmelpilze, wie *Aspergillus spp.* und *Mucorales spp.*, die Hauptpathogene ausmachen, gefolgt von Hefepilzen, wie *Candida spp.* (448). Diesbezüglich stellen die IA und die IC die häufigsten IFDs dar (137). Gerade aber in Bezug auf die Schimmelpilze und die Diagnostik mit den vorliegenden Ergebnissen könnte auch vermuten lassen, dass sich neben *Aspergillus spp.* auch *Mucorales spp.* in dem hohen Anteil von nicht identifizierten Pathogenen wiederfinden. Bei der Mukormykose, hervorgerufen durch *Mucorales spp.*, handelt es sich um eine sehr aggressive IFD und kann eine Vielzahl von Patientengruppen betreffen (449-451). Obwohl die Mukormykose bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen seltener auftritt als eine IA, konnte eine Mukormykose bei diesen Patienten in Studien den Tod voraussagen und ist mit einer hohen Letalität (24%-49%) verbunden (452-456). Der Nachweis von *Mucorales spp.* bleibt auch heutzutage noch eine Herausforderung. So zeigt sich z.B., dass BG als häufiger Bestandteil der Zellwand bei vielen Pilzarten, nicht aber bei *Mucorales spp.*, nachweisbar ist (457, 458). Eine BG-Bestimmung kann hier

somit als Ausschlussmarker sinnvoll sein, setzten wir als diagnostische Methode aber nicht ein. Vielmehr stellen BAL/Serum + PCR und/oder eine Bildgebung diagnostische Maßnahmen dar, um *Mucorales spp.* zu identifizieren (459-462). Eine BAL wurde innerhalb unserer Datenerhebung nur sehr selten durchgeführt und wenn diese erfolgte wurde sie mit einer GM-Bestimmung kombiniert, einem Biomarker u.a. für *Aspergillus spp.*. Darüber hinaus setzten wir eine PCR nicht ein, sodass man mithilfe dieser Methoden keine Rückschlüsse auf den Anteil an *Mucorales spp.* ziehen kann. Mithilfe der GM-Bestimmung untersuchten wir unsere IFD-Patienten auf *Aspergillus spp.*, jedoch stehen zum Nachweis von *Mucorales spp.* keine spezifischen Antigennachweise zur Verfügung. Allein der Ausschluss, durch negative Testergebnisse von GM im Serum oder in der BAL, bei gleichzeitig pilzsuspektem CT, würde eher auf eine Mukormykose schließen lassen als auf eine IA (463).

Letztendlich fand innerhalb unserer Untersuchung keine *Mucorales spp.* spezifische Diagnostik statt, sodass hier vermutlich eine diagnostische „Mucor-Lücke“ vorliegt. Primär wurden unsere IFD-Patienten entsprechende der durchgeführten Diagnostik auf *Aspergillus spp.* untersucht. Es erfolgte keine differenzierte Unterscheidung hinsichtlich der Schimmelpilzspezies, sodass sich in Bezug auf die Keimidentifikation und den hohen Anteil an nicht identifizierten Erregern vermuten lässt, dass sich *Mucorales spp.* darunter befinden. Eine PCR in Kombination mit weiteren diagnostischen Maßnahmen hätte eine deutlich höhere Aussagekraft und die „Lücke“ schließen können.

5.3 Einfluss der antimykotischen Therapie auf IFD

Die antimykotische Behandlung im Rahmen der allogenen BSCT umfasst zum einen prophylaktische Maßnahmen und zum anderen therapeutische Vorgehensweisen. Da die Wirksamkeit einer IFD-Prophylaxe, vor allem hinsichtlich einer reduzierten Letalität, gerade bei Patienten nach allogener BSCT eindeutig nachgewiesen werden konnte (279, 286, 287), erhielten unsere Patienten ebenfalls eine IFD-Prophylaxe.

Wir verwendeten in erster Linie Posaconazol als antimykotische Prophylaxe. Dies erfolgte entsprechend der SOP „Primäre antimykotische Prophylaxe bei Stammzelltransplantation“ (278). Aus dem IFD-Gesamtkollektiv (n=105) erhielten 61,0% und von den probable/proven-IFD-Patienten (n=35) 54,3% eine Prophylaxe mit Posaconazol. Die große Mehrheit unserer IFD-Patienten nahmen somit eine

Posaconazol-Prophylaxe ein, vorgegeben durch die SOP und gleichzeitig in Übereinstimmung der Literaturangaben (279, 330, 464). Posaconazol als IFD-Prophylaxe zeigt ein sehr breites Wirkungsspektrum, darunter gegen *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* und einschließlich solcher, die selten vorkommen und viele Resistenzen aufweisen. Im Vergleich zu anderen Azolen kommt es bei einer Prophylaxe mit Posaconazol zu weniger IFDs und auch das Gesamtüberleben der Patienten ist erhöht, sodass das Azol als Mittel der ersten Wahl angegeben wird (286, 293).

Innerhalb unserer Untersuchung wurde ebenfalls Fluconazol, auch aus der Substanzklasse der Azole, bei zehn Patienten als antimykotische Prophylaxe eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung (2011-2015) waren diese zehn Patienten Teilnehmer einer Transplantationsstudie. Fluconazol als antimykotische Prophylaxe erfolgte hier gemäß des vorliegenden Studienprotokolls.

Aus der Substanzgruppe der Echinokandine wurde in unseren Auswertungen Micafungin sieben Mal als IFD-Prophylaxe verwendet. Entsprechend der SOP „Primäre antimykotische Prophylaxe“ erhielten die Patienten immer dann Micafungin, wenn zum einen ein persistierend niedriger Spiegel des Posaconazols und zum anderen eine Unfähigkeit der parenteralen Aufnahme vorlag (278). Wir verwendeten das Echinokandin somit als Zweitlinienprophylaxe. Aus dem IFD-Gesamtkollektiv (n=105) erkrankten zwei Patienten an einer IFD, kein Patient erlitt eine probable/proven-IFD unter einer Prophylaxe mit Micafungin. Micafungin ist ein breit wirksames Antimykotikum und hemmt die Produktion von 1->3- β -DGlucan. Zudem zeigt Micafungin eine starke antimykotische Aktivität gegen viele pathogene Pilze, einschließlich polyen- und azolresistente Erreger. Sowohl bei Infektionen durch *Candida spp.*, als auch bei *Aspergillus spp.* erweist sich Micafungin als wirksam (276). Weiterhin konnten Nachbaur D., et al. in ihrer klinischen Studie verdeutlichen, dass Micafungin als Primärprophylaxe mindestens ebenso effektiv bei der Prävention von IFD ist, wie Posaconazol (304).

Innerhalb unserer Untersuchung erfolgte die Umsetzung der antimykotischen Prophylaxe anhand der vorliegenden SOP, sodass es diesbezüglich klare Vorgaben gab. Die Frage, ob die jeweiligen Medikamente einen Nutzen als Schutz gegen eine IFD zeigten, können wir mit unserer Datenerhebung nicht beantworten. Alle Patienten erhielten im Rahmen der allogenen BSCT eine antimykotische Prophylaxe, eine vergleichende Kontrollgruppe lag bei uns nicht vor. Somit ist zum Nutzen einer IFD-Prophylaxe keine Aussage unsererseits möglich.

Obwohl sich die antimykotische Prophylaxe vor allem bei Patienten nach allogener BSCT und bei AML- und MDS-Patienten als äußerst wirksam erwiesen hat und zudem eine Senkung der Letalität durch *Candida spp.* nachgewiesen wurde, muss man diese auch kritisch hinterfragen. Eine Prophylaxe ist nicht immer von Vorteil, da zum einen nur ein kleiner Teil der Patienten (z.B. hämatonkologische Patienten) von einer medikamentösen Prophylaxe profitieren, zum anderen kann der großzügige Einsatz von Antimykotika eine Selektion primär resistenter *Candida spp.* hervorrufen (279, 286, 287). Im Laufe der letzten Jahre hat sich bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen eine Verschiebung der Epidemiologie von *Candida albicans spp.* hin zu resistenten nicht-albicans Candidaspezies. ergeben. Da die Behandlungsmöglichkeiten für resistente Pilzinfektionen stark begrenzt sind, werden zwingend alternative Medikamente mit neuen Wirkmechanismen benötigt (285). Dies verdeutlicht einmal mehr die Problematik der antimykotischen Prophylaxe, da auf der einen Seite der Patient bestmöglich vor einer IFD geschützt werden soll, auf der anderen Seite muss eine Resistenzentwicklung verhindert werden.

Darüber hinaus zeigen Daten aus Mainz, dass der regelmäßige Gebrauch einer antimykotischen Prophylaxe ebenfalls zu einem Missverhältnis in der zellulären antimykotischen Immunantwort führen kann – hervorgerufen durch Einschränkung der T-Zell-Funktion bedingt durch Antimykotika (134, 465). Neben den Antimykotika können auch Immunsuppressiva, die als GvHD-Prophylaxe eingesetzt werden, die zelluläre Immunantwort stören (466). Beide Faktoren zusammen spielen eine entscheidende Rolle hinsichtlich der IFDs im Rahmen einer allogenen BSCT. Innerhalb unseres Patientenkollektivs erhielten alle Patienten sowohl eine antimykotische Prophylaxe als auch eine GvHD-Prophylaxe. Mit dem zusätzlichen Wissen der Mainzer Ergebnisse sollte stets eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bzgl. der antimykotischen Prophylaxe erfolgen. Auch wenn gerade bei unserem Patientenkollektiv häufig nicht auf eine Prophylaxe verzichtet werden kann, sollte man sich der immunologischen Wirkung der Antimykotika bewusst sein und diese nur so lange wie nötig verwenden, auch mit Blick auf die Resistenzentwicklung.

Kommt es trotz einer IFD-Prophylaxe zu einer IFD, so wird zunächst eine kalkulierte IFD-Therapie eingeleitet, die dann im weiteren Verlauf auf eine gezielte IFD-Therapie umgestellt wird.

Das aus der Gruppe der Azole stammende Voriconazol wurde in unserer Untersuchung als zweithäufigstes Antimykotikum benutzt. Entsprechend der SOP „Antimykotische Therapie bei Stammzelltransplantation“ wurde Voriconazol bei einer IA als Firstline-Therapie eingesetzt. Bei einer IC wurde das Azol, bei nicht-neutropenischen Patienten, als Alternative zum Hausstandard, ebenfalls im Rahmen einer Primärtherapie verwendet. Kam es unter der Primärprophylaxe zu einer Durchbruchinfektion so wurde Voriconazol bei einer IC als alternatives Antimykotikum benutzt. Abhängig von der zuvor durchgeführten antimykotischen Prophylaxe sollte bei Therapieversagen laut SOP grundsätzlich ein Substanzklassenwechsel erfolgen (303). Inwieweit Voriconazol innerhalb unserer Untersuchung als Firstline-Therapie eingesetzt wurde, können wir mit unseren Ergebnissen nicht differenzieren, da wir die antimykotische Behandlung nur zum Zeitpunkt der Entlassung dokumentiert haben. Voriconazol ist ein Triazol der zweiten Generation mit einer ausgezeichneten Bioverfügbarkeit und einem breiten antimykotischen Spektrum (467), jedoch werden in der Literatur auch einige unerwünschte Nebenwirkungen, wie Neurotoxizität und Hepatotoxizität beschrieben (468). Zudem weist Voriconazol eine hochgradig variable interindividuelle Pharmakokinetik auf, sodass die routinemäßige therapeutische Arzneimittelüberwachung (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) von Voriconazol gerechtfertigt ist, um somit das Absetzen des Medikaments aufgrund von unerwünschten Ereignissen zu verringern und den klinischen Erfolg bei IFDs zu optimieren (469, 470). Obwohl eine TDM nachweislich die Behandlung von IFDs verbessert, vor allem bei Medikamenten mit einer hohen pharmakokinetischen Variabilität (471), haben wir in unserer Analyse keine Daten bzgl. eines TDM erhoben. Somit können wir diesbezüglich keine Aussagen machen.

Zweimal wurde in unseren Auswertungen das aus der Substanzklasse der Polyene stammende Ambisome verwendet. In Übereinstimmung mit der SOP „Antimykotische Therapie bei Stammzelltransplantation“ erhielten die Patienten sowohl bei einer IA als auch bei einer IC (neutropenische Patienten und nicht-neutropenische Patienten) liposomales Amphotericin-B als Alternative zum Hausstandard zur Primärtherapie. Kam es im Rahmen der Primärprophylaxe bei einer IA oder einer IC zu einem Therapieversagen, wurde standardmäßig liposomales Amphotericin-B eingesetzt. Somit erfolgte auch hier, entsprechend der SOP, ein Substanzklassenwechsel bei vorliegendem Therapieversagen (303). Gerade, wenn vorherige Therapien nicht ansprechen, erweist sich das liposomale Amphotericin-B als adäquate und sichere Therapieoption im

Management von IFDs bei immunsupprimierten Patienten (472). Darüber hinaus verdeutlicht eine *in-vitro*-Studie von Ries F., et al. aus dem Jahr 2019, bei denen der Einfluss verschiedener Antimykotika auf neutrophile Effektorfunktionen untersucht wurde, dass gerade das liposomale Amphotericin-B im Vergleich zu den anderen Antimykotika keine Wechselwirkungen mit den Neutrophilen aufzeigte. Entsprechend ihrer normalen Arbeitsweise wurden alle Effektorfunktionen aktiviert (134). Eine andere Studie, die das liposomale Amphotericin-B mit den Triazolen und den Echinokandinen verglich, verdeutlicht die Beschränkungen des Polyens. So wurde hierbei die antimykotische Behandlung mit liposomalem Amphotericin B gut vertragen, jedoch war die Häufigkeit einer IFD bei Patienten, die liposomales Amphotericin-B erhielten, höher als bei anderen Antimykotika (473).

Für die Therapie einer IFD nutzten wir innerhalb unseres Kollektivs entweder Voriconazol (Firstline-Therapie bei IA) oder Amphotericin-B als alternative Primärtherapie (bei IA und bei IC). Zudem wurden sowohl Voriconazol, als auch Amphotericin-B bei Durchbruchinfektionen unter Primärprophylaxe eingesetzt. Die Umsetzung erfolgte auf Grundlage der SOP „Antimykotische Therapie bei Stammzelltransplantation“, sodass hier strikt nach einem hausinternen Standard vorgegangen wurde. Dieses Vorgehen wird durch die aktuelle Literatur gestützt (274, 474). Ob es sich bei unseren zwei Patienten, die das Polyen erhielten, um eine alternative Primärtherapie oder aber um ein Versagen der Primärprophylaxe handelte, können unsere Daten nicht beantworten. Wie schon zuvor bei der IFD-Prophylaxe kritisch erwähnt, haben wir auch hinsichtlich der IFD-Therapie keine Kontrollgruppe, mit deren Hilfe man den Nutzen der unterschiedlichen Antimykotika vergleichen könnte. Somit lassen sich, gestützt auf unsere Ergebnisse, keine Aussagen zu Vor-/Nachteilen der Antimykotika hinsichtlich einer IFD-Therapie machen.

5.4 Verlauf und Outcome bei vorliegender IFD

Innerhalb unserer Datenerhebung haben wir zum einen den stationären Aufenthalt, zum anderen den weiteren klinischen Verlauf jedes Patienten bis ein Jahr post-BSCT genauer untersucht.

Unsere Ergebnisse belegen, dass sowohl bei dem gesamten IFD-Kollektiv (n=105), als auch bei den probable/proven-IFD-Patienten (n=35) der Krankenhausaufenthalt, sowie

die Neutropeniedauer, verglichen mit den non-IFD-Patienten, länger waren. Alle non-IFD-Patienten wiesen im Durchschnitt eine neutropene Phase von 20 Tagen auf. Im Vergleich dazu, hielt die Neutropenie bei den IFD-Patienten ca. dreieinhalb Tage länger an. Zusätzlich zeigte die weitere Unterteilung bei den probable/proven-IFD-Patienten eine sechs Tage länger andauernde Neutropeniephase. Somit kann eine längere Neutropeniedauer als Risiko für die Entwicklung einer IFD angesehen werden. Diese Schlussfolgerung unserer Auswertungen deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Fällen (3, 9). Bezüglich der antimykotischen Immunabwehr spielen sowohl Zellen aus dem angeborenen als auch aus dem erworbenen Immunsystem eine wichtige Rolle (475). Makrophagen und neutrophile Granulozyten, als Teile der angeborenen Immunantwort, sind in der IFD-Bekämpfung unabdingbar und bilden häufig die erste Barriere gegen die opportunistischen Pathogene (476-478). Darüber hinaus sind T-Zellen, als Teile der erworbenen Immunantwort, ein weiterer wichtiger Bestandteil der antimykotischen Immunantwort. Hierbei haben sie ihre Funktion in der Koordination und Verbesserung der zellulären antimykotischen Abwehr (130). Somit lässt sich schlussfolgern, dass zum einen eine Neutropenie, zum anderen aber auch T-Zell-Defekte wesentliche Risikofaktoren für eine IFD darstellen. Durch die allogene BSCT selbst kommt es jedoch unabdingbar sowohl zu Störungen der Granulozyten und einer damit einhergehenden Neutropenie als auch zu einer Beeinträchtigung der spezifischen Immunabwehr. Da der Patient somit keine antimykotische Immunantwort hat, ist dieser höchst anfällig für IFDs. Erst nach dem erfolgreichen Anwachsen der Spenderzellen kann der Stammzellempfänger wieder auf seine antimykotische Immunabwehr zurückgreifen. Bei einer prolongierten Neutropenie (dreieinhalb bis sechs Tage länger als bei non-IFD-Patienten) weisen die Patienten wiederum eine prolongierte mangelnde antimykotische Immunantwort auf, was einen prädisponierenden Faktor für eine IFD darstellt.

In Bezug auf den weiteren klinischen Verlauf wird deutlich, dass ein Jahr nach allogener BSCT mehr Patienten verstarben, die zuvor an einer IFD erkrankten (45,7%). Patient mit BSCT, die im ersten Jahr an einer probable/proven-IFD erkrankten, verstarben zu 51,4%. Die Ergebnisse zeigen, dass eine IFD mit einer höheren Letalität assoziiert ist. Hinsichtlich der probable/proven-IFDs kommen Kuster S., et al. zu ähnlichen Schlussfolgerungen. Ihre Auswertungen verdeutlichen ebenfalls, dass es häufig, v.a. hervorgerufen durch post-allogene probable/proven-IFDs, zu Durchbruch-IFDs kommt und die Letalität bei diesen

Patienten größer 50% ist (181). Auch andere Studien zeigten, dass die Letalität angefangen bei Patienten mit einer possible IFD hin zu einer proven IFD zunimmt (3). Innerhalb unserer Auswertungen identifizierte sich eine verlängerte Neutropenie als eindeutiger Risikofaktor für eine IFD. Dies wiederum ging mit einer erhöhten Letalität (probable/proven- IFDs: > 50%) einher. Im Rahmen einer allogenen BSCT müssen Ärzte hinsichtlich ihres Patientenkollektivs von einem erhöhten IFD-Risiko ausgehen und sich der damit einhergehenden erhöhten Letalität bewusst sein. Aus diesem Grunde ist es von großer Bedeutung, dass nicht nur vor und während der BSCT, sondern auch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus das anhaltend hohe Risiko einer IFD beachtet wird. Daher erfolgte für unsere Patienten im Anschluss an ihre Krankenhausentlassung eine ambulante Nachsorge in der Stammzell-Transplantations-Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz. In regelmäßigen Abständen wurden die Patienten in die Ambulanz einbestellt, um deren Blutbild und Infektionsparameter zu kontrollieren. Unsere Datenerhebung erfolgte an drei festgelegten Zeitpunkten – Tag der Transplantation, Tag +100 und Tag +365. Unsere IFD-Nachsorge endete somit nach einem Jahr. Abhängig vom jeweiligen Gesundheitszustand der Patienten erfolgt die ambulante Nachsorge jedoch über viele Jahre.

5.5 Limitationen und Ausblick

In Bezug auf die Limitationen der Arbeit muss festgehalten werden, dass es sich bei der vorliegenden Dissertation um eine retrospektive, monozentrische Untersuchung handelt. Die Patientendaten lagen somit während des fünfjährigen Untersuchungszeitraums zum großen Teil an der Universitätsmedizin Mainz vor. Gerade hinsichtlich der Datenerhebung wurden die Nachteile dieses Untersuchungsdesigns ersichtlich. Nicht immer konnten direkt alle Variablen des Patientenkollektivs lückenlos dokumentiert werden. Je weiter man in den Jahren zurückging, desto unvollständiger war die Datenqualität. Mithilfe des Betreuers konnten jedoch alle Lücken innerhalb unseres Datensatzes gefüllt werden. Des Weiteren gab es keine Kontrollgruppe. Unserer Ergebnisse wurden somit rein deskriptiv erhoben.

Die Qualität der Daten, die fehlende Kontrollgruppe, sowie das Untersuchungsdesign selbst können die wissenschaftliche Aussagekraft der vorliegenden Dissertation mindern.

Obwohl die Therapie mittels allogener BSCT in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, stellt sie eine nicht ungefährliche Therapieoption in der Behandlung von malignen und nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen dar. Aufgrund ihrer hohen Invasivität und den damit einhergehenden Einschränkungen des Immunsystems ist die allogene BSCT ursächlich für viele Infektionen. Vor allem die IFDs, als mögliche Komplikationen einer BSCT, gehen mit einer erhöhten Morbidität und Letalität einher.

Um eine IFD in dieser vulnerablen Patientengruppe gar nicht erst aufkommen zu lassen, müssen alle Maßnahmen rund um die BSCT stets hinterfragt und neu reevaluiert werden. Mit Hilfe von prospektiv angelegten Studien kann man so die Rahmenbedingungen einer BSCT weiter verbessern und mögliche Komplikationen minimieren. Diesbezüglich könnte die adoptive T-Zell-Behandlung eine Option sein, um die IFD-Behandlung zu verbessern. Die Rekonstitution der antimykotischen Immunität stellt eine Möglichkeit dar, den zugrunde liegenden Mangel, der die IFD verursacht, zu korrigieren. Somit wird nicht nur das Pilzwachstum durch Antimykotika unterbunden, sondern zusätzlich das Immunsystem des Patienten in der IFD-Bekämpfung unterstützt. Die klinische Entwicklung pilzspezifischer T-Zellen steht jedoch noch am Anfang, sodass weitere Studien erforderlich sind, um die Sicherheit und Wirksamkeit zu beurteilen (123, 479). Darüber hinaus könnten immunmodulatorische Behandlungsstrategien oder deren Kombination das IFD-Management weiter optimieren (480).

Trotz immer wieder aktualisierter Leitlinien ist es auch heutzutage schwierig eine IFD frühzeitig zu diagnostizieren. Im Vergleich zu den aktuell gültigen Standards in der IFD-Diagnostik belegen unsere Ergebnisse, dass bezüglich der Pilzdiagnostik noch weitere Möglichkeiten vorlagen, um unsere IFD-Diagnostik zu verbessern. Derzeit gilt die BAL + GM als Goldstandard-Testverfahren um eine IFD (v.a. eine IA) zu diagnostizieren. Mithilfe dieser Methode können IFDs früher diagnostiziert und therapiert werden. Darüber hinaus erhöhen sich sowohl die diagnostische Leistung als auch die Genauigkeit, wenn zusätzlich zur BAL + GM das BG bestimmt wird (268). Neben dem Goldstandard (BAL + GM) gibt es noch weitere diagnostische Möglichkeiten, die man mit einer BAL kombinieren kann. Als äußerst nützlich erwiesen sich dabei auch die Aspergillus-PCR und der Lateral-Flow-Device (LFD)-Test, da diese Kombinationen sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität zeigten. Im Gegensatz dazu sind die Testmethoden BAL + Kultur und BAL + BG durch eine geringe Sensitivität bzw. geringe Spezifität limitiert (481).

Zudem sollte man vermehrt auf die molekulare Diagnostik, wie z.B. eine PCR zurückgreifen. Neben spezifischen *Aspergillus spp.*-PCRs wurden im Laufe der Zeit auch multimykotische DNA-Microarrays entwickelt, die ebenso andere Schimmelpilze (z.B. *Mucorales spp.*) und Hefepilze identifizieren können. Diese zeigen zwar nur eine Sensitivität von 64%, aber mit 80% weisen sie eine gute Spezifität auf, um auch Nicht-*Aspergillus*-Schimmelpilze zu detektieren (253). Darüber hinaus lässt sich die PCR-Methode gut mit dem GM-Nachweis kombinieren, wodurch die Inzidenz einer IFD geringer und das krankheitsfreie Überleben höher waren, was Studien veranschaulichen. Auch war die kombinierte Diagnosestrategie (PCR und GM) mit einer früheren Diagnose und einer kürzeren antimykotischen Therapiedauer verbunden (252). Somit ist es nicht verwunderlich, dass sich die PCR in Kombination mit anderen Biomarkern oder dem Antigennachweis auch in den Empfehlungen der AGIHO wiederfindet (13). Des Weiteren stellte sich die PCR + BAL-Flüssigkeit im Rahmen der pulmonalen IFD-Früherkennung als durchaus wertvoll dar. Der Vorteil dieser Methode ergibt sich durch den Ort des Infektionsgeschehens selbst, den Lungenalveolen. Hier sammeln sich inhalativ eingeatmeten Pilzerreger, sodass für die durchgeführte Diagnostik ausreichend Material zur Verfügung steht (349, 482). Obwohl v.a. bei hämatologischen Patienten häufig eine BAL-Flüssigkeitsprobe zur Diagnostik angestrebt wird, war bisher unklar, ob sich hinsichtlich der angeschlossenen PCR das Zellpellet oder die Überstandsfraktion der BAL-Probe für die Untersuchung besser eignet. In einer Studie von Springer J., et al. aus dem Jahr 2018 konnte gezeigt werden, dass eine PCR in Kombination von Zellpellet + Überstandsfraktion, den Einzeluntersuchungen (PCR + Zellpellet oder PCR + Überstandsfraktion), hinsichtlich der Sensitivität für den Nachweis von Pilzspezies deutlich überlegen war. Dies galt in der durchgeführten Untersuchung sowohl für *Aspergillus spp.*-DNA, als auch für *Mucorales spp.*-DNA. Hätte man nur die Einzeluntersuchungen durchgeführt, wäre ein Großteil der Schimmelpilzspezies in den Proben übersehen worden (483). Die Studie von Springer J., et al. macht deutlich, dass es nicht nur wichtig ist, pilzspezifische Diagnostik sinnvoll zu kombinieren, sondern sich auch bewusst zu machen, welches Untersuchungsmaterial verwendet wird, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen.

Darüber hinaus stellt 1->3- β -D-Glukan (BG) einen zusätzlichen und wertvollen Biomarker dar, auf den man zurückgreifen sollte. Für die Diagnose und Verlaufskontrolle von IFDs bei hämatologischen Patienten erweist sich BG als durchaus nützlich. Kliniker müssen

sich jedoch über Vor- und Nachteile des BG bewusst sein. Da BG bei einer Vielzahl von Pilzen vorkommt (außer *Mucorales spp.* und *Cryptococcus spp.*), ist BG nicht erregerspezifisch (354, 484). Diesbezüglich sollte das BG-Ergebnis immer mit anderen diagnostischen Werkzeugen interpretiert werden (485, 486). Hinsichtlich einer *Mucorales spp.*-Infektion kann BG als hilfreicher Ausschlussmarker genutzt werden. Entsprechend einer leitliniengerechten IFD-Diagnostik hat sich BG als wesentlicher Bestandteil etabliert (236, 279).

Eine weitere diagnostische Maßnahme, die man nutzen sollte, stellt die Biopsie dar. So zeigen CT-gesteuerte Nadelbiopsien von Lungenherden eine hohe diagnostische Genauigkeit (bis zu 80%) (269). Wenn anschließend zusätzlich eine mykologische, molekulare, sowie histopathologische Untersuchung stattfindet, erhöht dies das mykologische Ergebnis (270, 271, 434). Entsprechend der Empfehlungen der AGIHO sollte nicht nur zu Lebzeiten eine Biopsie bei auffälligen Befunden erfolgen, sondern auch bei Verstorbenen. So lassen sich zum einen wichtige epidemiologische Daten gewinnen und zum anderen vorbestehende klinische Daten bestätigen (13).

Durch eine verbesserte Diagnostik ließe sich auch die Pilztherapie gezielter einsetzen. Patienten, bei denen es trotz IFD-Prophylaxe zu einer Infektion kommt, profitieren somit von Anfang an von einer erregerspezifischen und individuellen IFD-Therapie. Zusätzlich könnte man eine routinemäßige TDM durchführen, da diese nachweislich die Behandlung von IFDs optimiert. Vor allem bei Antimykotika mit einer genau definierten Expositions-Wirkungs-Beziehung und einer hohen pharmakokinetischen Variabilität spielt die TDM eine wichtige Rolle. Ausgewählte Triazole, wie Voriconazol und Posaconazol erfüllen diese Kriterien, während die Echinocandine, Fluconazol und Amphotericin B diese im Allgemeinen nicht erfüllen (471).

Darüber hinaus ist die Versorgung eines solchen Patienten mit einer hohen wirtschaftlichen Belastung für das Gesundheitssystem verbunden. Häufig kommt es durch die mangelnde Sensitivität der derzeitigen IFD-Diagnostik zu einem unnützen Gebrauch an Antimykotika (487-489). Der übermäßige Einsatz von Antimykotika wiederum kann zu unerwünschten Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen, sowie Resistenzen gegenüber den gebräuchlichen Antimykotika führen. Um diesen Mechanismen entgegenzuwirken wurden fungale Stewardship-Programme (AFS) implementiert (490, 491). Die Umsetzung der AFS soll helfen den unnützen Antimykotikagebrauch, sowie deren hohen Kosten in der Prävention und Behandlung von IFDs zu reduzieren. Ebenso

soll mithilfe des AFS ein adäquates IFD-Management umgesetzt werden. Kernelemente eines AFS erstrecken sich von der Führungsebene eines Krankenhausmanagements über Expertenwissen zum Infektionsmanagement, sowie Ausbildung bis hin zur Überwachung und Berichterstattung (492). Ein interdisziplinäres Team, bestehend aus Klinikern, Mikrobiologen, Apothekern, Experten für Infektionskontrolle, sowie Spezialisten für Infektionskrankheiten, stellen die Basis eines AFS-Teams dar. Innerhalb des Programms sollten bzgl. der IFDs unterschiedliche Aspekte thematisiert werden: lokale Pilzepidemiologie, Information über antimykotische Resistenzraten, Festlegung/Anwendung therapeutischer Leitlinien, Deeskalations- und "Switch- und Step-down-Strategien" in definierten Patientenpopulationen und vieles mehr (493). Weltweit werden immer mehr solcher Programme eingeführt, zuletzt haben jedoch europäische Umfragen offengelegt, dass nur wenige Krankenhäuser AFS auch wirklich nutzen, obwohl sich die Vorteile der Programme deutlich zeigen (494, 495). Ein AFS sollte auch an der Universitätsmedizin Mainz eingeführt werden. Als universitäre Einrichtung hält die Klinik alle notwendigen Ressourcen vor, um ein AFS umzusetzen und könnte, wenn noch nicht etabliert, als gutes Beispiel vorgehen. Der unnütze Gebrauch an Antimykotika könnte reduziert werden, sodass wiederum Kosten eingespart werden und die Patienten hinsichtlich ihrer Versorgung erheblich davon profitieren.

Auch noch heutzutage ist es für Kliniker schwierig eine IFD frühzeitig zu diagnostizieren. Dies kann aber für den Patienten tödlich enden. Um daher eine IFD frühzeitig zu identifizieren, bieten sowohl die Konsensdefinitionen der EORTC/MSG, als auch die Empfehlungen der AGIHO Hilfestellungen. Ihr Nutzen muss aber regelmäßig auf deren Aktualität überprüft werden, da zum einen neu etablierte Diagnosemaßnahmen eine Aktualisierung erforderlich machen und zum anderen gelten die Hilfestellungen z.T. nur für bestimmte Patientengruppen (13, 496, 497). Dies setzt ein hohes Expertenwissen, intensive Forschung, finanzielle Möglichkeiten und einen Austausch unter den Experten voraus und erfordert viel Zeit und Einsatz seitens der Beteiligten. An einem universitären Haus, wie der Universitätsmedizin Mainz, sollte dies mit engagierten Klinikern/Forschern umsetzbar sein. Fraglich scheint dies für kleinere Häuser. Hier muss ein interkollegialer Austausch stattfinden, um langfristig die Versorgung von IFD-gefährdeten Patienten zu sichern bzw. zu verbessern.

6. Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit lag darin, die Inzidenz, Epidemiologie, Risikofaktoren und den Verlauf einer IFD nach allogener BSCT herauszuarbeiten.

Als Untersuchungszeitraum wurden die Jahre 2011-2015 definiert, in denen 410 Patienten an der Universitätsmedizin Mainz eine allogene BSCT erhielten. Jeder Patient wurde vom Tag der Transplantation an ein Jahr lang in Bezug auf eine IFD nachbeobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer IFD wurde entsprechend der EORTC-Klassifikation analysiert.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ca. 1/4 der Patienten (105 Patienten) an einer IFD erkrankten; von den 105 IFD-Patienten erkrankten 35 Patienten an einer probable/proven-IFD. Hierbei ließ sich v.a. die Lunge als Hauptmanifestationsort identifizieren.

Im Rahmen unserer IFD-Diagnostik wurde bei dem V.a. eine IFD bei jedem Patienten eine HR-CT durchgeführt, das GM im Serum bestimmt, sowie Blutkulturen auf Pilznachweis überprüft. Im Vergleich dazu, wurde eine BAL nur selten als diagnostische Maßnahme genutzt, obwohl in der Literatur die Vorteile einer BAL in Kombination mit GM in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit gut beschrieben sind.

Mit Hilfe der durchgeführten Diagnostik ließen sich sowohl *Aspergillus spp.*, als auch *Candida spp.* als Erreger nachweisen. Jedoch zeigen die Ergebnisse auch einen hohen Anteil an nicht identifizierten Erregern. Dieser lässt sich zum einen durch unsere im Nachhinein unzureichende Diagnostik, zum anderen durch die „Mucor-Lücke“ erklären. Von Beginn der Therapie an erhielt jeder Patient eine antimykotische Prophylaxe. Entsprechend der Literatur wurde auch in unserer Arbeit Posaconazol als Mittel der 1.Wahl identifiziert. Darüber hinaus wurden ebenfalls Antimykotika aus anderen Substanzklassen, entsprechend den hausinternen SOPs, sowohl für eine IFD-Prophylaxe als auch für eine IFD-Therapie verwendet.

Der stationäre Verlauf von Patienten mit einer IFD zeigt, dass eine längere Krankenhausverweildauer sowie eine länger anhaltende Neutropenedauer Risikofaktoren für die Entwicklung einer IFD darstellen.

Vergleicht man das Gesamtüberleben der einzelnen Gruppen nach 100 Tagen, so ist dies nahe zu gleich. Erst die 1-Jahres-Letalität verdeutlicht, dass eine IFD mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert ist. Entsprechend kann eine IFD als Risikofaktor für ein geringeres Gesamtüberleben und eine erhöhte Morbidität angesehen werden.

Zusammenfassend konnten diverse Variablen mit einer IFD in Verbindung gebracht werden. Auch heute noch stellt die IFD eine sehr ernst zu nehmende Komplikation einer allogenen BSCT dar. Jeder Patient, der sich eine allogenen BSCT unterzieht, sollte anhand eines leitliniengerechten Therapiekonzepts behandelt werden. Dies führt dazu, dass das Risiko an einer IFD zu erkranken, so gering wie möglich gehalten wird. Des Weiteren sollten zukünftig im Rahmen der IFD-Früherkennung weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden. Gerade eine BAL mit GM oder eine PCR mit GM als Standardprozedere scheinen berechtigt, um die diagnostische Genauigkeit zu erhöhen und somit letztendlich das Outcome des Patienten zu verbessern.

Weitere Untersuchungen, hinsichtlich der klinischen Relevanz der vorliegenden Ergebnisse, sind zwingend notwendig und wünschenswert.

7. Literaturverzeichnis

1. Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. *Cancer research*. 2016;76(22):6445-51.
2. Broers AE, van der Holt B, Haze S, Braakman E, Gratama JW, Lowenberg B, et al. A comparison of postengraftment infectious morbidity and mortality after allogeneic partially T cell-depleted peripheral blood progenitor cell transplantation versus T cell-depleted bone marrow transplantation. *Experimental hematology*. 2005;33(8):912-9.
3. Sun Y, Meng F, Han M, Zhang X, Yu L, Huang H, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(6):1117-26.
4. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(3):265-73.
5. Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, Tanaka J, Nishio M, Kaneda M, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *International journal of hematology*. 2012;96(6):748-57.
6. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2003;102(3):827-33.
7. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(8):1091-100.
8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(12):1813-21.
9. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018;7(3):191-8.
10. Jin H, Fan Z, Huang F, Chai Y, Xuan L, Lin R, et al. Invasive fungal disease is associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a single center, retrospective study. *Infection*. 2019.
11. Douglas AP, Slavin MA. Risk factors and prophylaxis against invasive fungal disease for haematology and stem cell transplant recipients: an evolving field. *Expert review of anti-infective therapy*. 2016;14(12):1165-77.
12. Barton-Burke M, Dwinell DM, Kafkas L, Lavalley C, Sands H, Proctor C, et al. Graft-versus-host disease: a complex long-term side effect of hematopoietic stem cell transplant. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2008;22(11 Suppl Nurse Ed):31-45.

13. Ruhnke M, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, Hamprecht A, Heinz W, et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). *Mycoses*. 2018;61(11):796-813.
14. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2014;93(1):13-32.
15. Nennecke A, Wienecke A, Kraywinkel K. [Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2014;57(1):93-102.
16. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
17. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9584):342-50.
18. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best practice & research Clinical haematology*. 2009;22(3):295-302.
19. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127(1):62-70.
20. Dong WM, Cao XS, Wang B, Lin Y, Hua XY, Qiu GQ, et al. Allogeneic hemopoietic stem cell transplants for the treatment of B cell acute lymphocytic leukemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(15):6127-30.
21. Poire X, Labopin M, Maertens J, Yakoub-Agha I, Blaise D, Ifrah N, et al. Allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukaemia and 17p abnormalities in first complete remission: a study from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1):20.
22. Bachegowda LS, Saliba RM, Ramlal R, Kongtim P, Chen J, Rondon G, et al. Predictive model for survival in patients with AML/MDS receiving haploidentical stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129(22):3031-3.
23. Shamsi TS, Irfan M, Ansari SH, Farzana T, Khalid MZ, Panjwani VK, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with haematological malignancies. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2004;14(9):522-6.
24. Elhasid R, Rowe JM. Hematopoietic stem cell transplantation in neutrophil disorders: severe congenital neutropenia, leukocyte adhesion deficiency and chronic granulomatous disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2010;38(1):61-7.
25. Wang Q, Qian S, Li J, Che N, Gu L, Wang Q, et al. Combined transplantation of autologous hematopoietic stem cells and allogenic mesenchymal stem cells increases T regulatory cells in systemic lupus erythematosus with refractory lupus nephritis and leukopenia. *Lupus*. 2015;24(11):1221-6.
26. Vanikar AV, Trivedi HL, Patel RD, Kanodia KV, Modi PR, Shah VR. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in pemphigus vulgaris: a single-center experience. *Indian journal of dermatology*. 2012;57(1):9-11.
27. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(6):786-92.

28. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone marrow transplantation*. 2022;57(5):742-52.
29. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Nagler A. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: long-term follow-up. *Leukemia*. 2010;24(5):1050-2.
30. Oran B, Giralt S, Couriel D, Hosing C, Shpall EJ, de Meis E, et al. Treatment of AML and MDS relapsing after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2007;21(12):2540-4.
31. Bochtler W, Gragert L, Patel ZI, Robinson J, Steiner D, Hofmann JA, et al. A comparative reference study for the validation of HLA-matching algorithms in the search for allogeneic hematopoietic stem cell donors and cord blood units. *Hla*. 2016;87(6):439-48.
32. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576-83.
33. Deotare U, Al-Dawsari G, Couban S, Lipton JH. G-CSF-primed bone marrow as a source of stem cells for allografting: revisiting the concept. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(9):1150-6.
34. Karakukcu M, Unal E. Stem cell mobilization and collection from pediatric patients and healthy children. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2015;53(1):17-22.
35. Zhai WH, Liu QZ, Shi YY, Li G, Sun JL, Chen X, et al. [Prognostic significance of early phase donor chimerism after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation]. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*. 2018;39(11):932-6.
36. Wollmer E, Neubauer A. [Complications after allogeneic bone marrow and stem cell transplantation]. *Der Internist*. 2014;55(5):547-60; quiz 61.
37. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(10):1143-238.
38. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, Baddour LM, Erwin PJ, Tsigrelis C, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2008;27(1):53-63.
39. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Current opinion in infectious diseases*. 2011;24(6):545-53.
40. Gluckman E, Lotsberg J, Devergie A, Zhao XM, Melo R, Gomez-Morales M, et al. Prophylaxis of herpes infections after bone-marrow transplantation by oral acyclovir. *Lancet (London, England)*. 1983;2(8352):706-8.
41. Wade JC, Newton B, Flournoy N, Meyers JD. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *Annals of internal medicine*. 1984;100(6):823-8.
42. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006;107(5):1800-5.

43. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2009;44(8):471-82.
44. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine*. 2017;377(25):2433-44.
45. Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. *Current treatment options in infectious diseases*. 2021;13(3):123-40.
46. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Annals of hematology*. 2016;95(9):1435-55.
47. Goptu M, Antin JH. GVHD Prophylaxis 2020. *Frontiers in immunology*. 2021;12:605726.
48. Hooker DS, Grabe-Heyne K, Henne C, Bader P, Toumi M, Furniss SJ. Improved Therapeutic Approaches are Needed to Manage Graft-versus-Host Disease. *Clinical drug investigation*. 2021;41(11):929-39.
49. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(6):641-50.
50. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet Haematology*. 2020;7(2):e157-e67.
51. Frey FJ. [Immunosuppressive drugs--useful confusion of the 20th century?]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 1999;56(12):708-12.
52. Kernan NA, Collins NH, Juliano L, Cartagena T, Dupont B, O'Reilly RJ. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. *Blood*. 1986;68(3):770-3.
53. Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang XN, Dickinson AM, Holler E. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Frontiers in immunology*. 2017;8:79.
54. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 1990;76(8):1464-72.
55. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2003;9(4):215-33.
56. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97(5):1219-26.
57. Hamad N, Shanavas M, Michelis FV, Uhm J, Gupta V, Seftel M, et al. Mycophenolate-based graft versus host disease prophylaxis is not inferior to methotrexate in myeloablative-related donor stem cell transplantation. *American journal of hematology*. 2015;90(5):392-9.

58. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Prognostic factors affecting outcome after allogeneic transplantation for hematological malignancies from unrelated donors: results from a randomized trial. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(11):1716-26.
59. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(8):1041-50.
60. Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, Coughlin E, Kourkoumpetis T, McAfee SL, et al. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(8):1190-6.
61. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002;100(13):4358-66.
62. Martino R, Subirá M, Rovira M, Solano C, Vázquez L, Sanz GF, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *British journal of haematology*. 2002;116(2):475-82.
63. Taur Y, Jenq RR, Perales MA, Littmann ER, Morjaria S, Ling L, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;124(7):1174-82.
64. Lönnqvist B, Ringdén O, Wahren B, Gahrton G, Lundgren G. Cytomegalovirus infection associated with and preceding chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1984;38(5):465-8.
65. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9.
66. Blennow O, Ljungman P, Sparrelid E, Mattsson J, Remberger M. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2014;16(1):106-14.
67. Youssef A, Hafez H, Madney Y, Elanany M, Hassanain O, Lehmann LE, et al. Incidence, risk factors, and outcome of blood stream infections during the first 100 days post-pediatric allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantations. *Pediatric transplantation*. 2019:e13610.
68. Han QZ, Chen Y, Yang H, Zhang XF, Chen J, Wu DP, et al. [Incidence of blood stream infections of 1265 patients with hematopoietic stem cell transplantation and analysis of pathogenic bacteria]. *Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi*. 2017;38(11):930-3.
69. Poutsiaka DD, Price LL, Ucuzian A, Chan GW, Miller KB, Snyderman DR. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone marrow transplantation*. 2007;40(1):63-70.
70. Ustun C, Young JH, Papanicolaou GA, Kim S, Ahn KW, Chen M, et al. Bacterial blood stream infections (BSIs), particularly post-engraftment BSIs, are associated with increased mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2019;54(8):1254-65.

71. Lavallee C, Labbe AC, Talbot JD, Alonso CD, Marr KA, Cohen S, et al. Risk factors for the development of Clostridium difficile infection in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A single-center study in Quebec, Canada. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2017;19(1).
72. Vehreschild MJ, Weitershagen D, Biehl LM, Tacke D, Waldschmidt D, Tox U, et al. Clostridium difficile infection in patients with acute myelogenous leukemia and in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and risk factor analysis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(6):823-8.
73. Mir MA, Battiwalla M. Immune deficits in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Mycopathologia*. 2009;168(6):271-82.
74. McCoy D, Depestel DD, Carver PL. Primary antifungal prophylaxis in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: current therapeutic concepts. *Pharmacotherapy*. 2009;29(11):1306-25.
75. Kaya S, Gençaliolu E, Sönmez M, Köksal I. The importance of risk factors for the prediction of patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. 2017;63(9):764-70.
76. Yang A, Shi J, Luo Y, Ye Y, Tan Y, Huang H, et al. Allo-HSCT recipients with invasive fungal disease and ongoing immunosuppression have a high risk for developing tuberculosis. *Scientific reports*. 2019;9(1):20402.
77. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infectious diseases and therapy*. 2018;7(1):1-16.
78. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2011;25(1):151-69.
79. Dziedzic M, Sadowska-Krawczenko I, Styczynski J. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *Anticancer research*. 2017;37(12):6551-6.
80. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(4):473-81.
81. Mori T, Kato J. Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of hematology*. 2010;91(4):588-95.
82. Yong MK, Ananda-Rajah M, Cameron PU, Morrissey CO, Spencer A, Ritchie D, et al. Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Increased Risk of Late-Onset Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study in the Current Era of Viral Load Monitoring. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(11):1961-7.
83. Laursen AL, Mogensen SC, Andersen HM, Andersen PL, Ellermann-Eriksen S. The impact of CMV on the respiratory burst of macrophages in response to *Pneumocystis carinii*. *Clinical and experimental immunology*. 2001;123(2):239-46.
84. Lehner PJ, Wilkinson GW. Cytomegalovirus: from evasion to suppression? *Nature immunology*. 2001;2(11):993-4.
85. Boeckh M. Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2011;2011:305-9.

86. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(5):1673-80.
87. Yong MK, Slavin MA, Kontoyiannis DP. Invasive fungal disease and cytomegalovirus infection: is there an association? *Current opinion in infectious diseases*. 2018;31(6):481-9.
88. Paulsen GC, Danziger-Isakov L. Respiratory Viral Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinics in chest medicine*. 2017;38(4):707-26.
89. Seo S. Respiratory viral infections occurring after hematopoietic stem cell transplantation. [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology*. 2017;58(7):818-26.
90. Abbas S, Raybould JE, Sastry S, de la Cruz O. Respiratory viruses in transplant recipients: more than just a cold. Clinical syndromes and infection prevention principles. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017;62:86-93.
91. Pochon C, Voigt S. Respiratory Virus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Frontiers in microbiology*. 2018;9:3294.
92. Waghmare A, Englund JA, Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2016;127(22):2682-92.
93. Sim SA, Leung VKY, Ritchie D, Slavin MA, Sullivan SG, Teh BW. Viral Respiratory Tract Infections in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients in the Era of Molecular Testing. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(7):1490-6.
94. Campbell AP, Guthrie KA, Englund JA, Farney RM, Minerich EL, Kuypers J, et al. Clinical outcomes associated with respiratory virus detection before allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(2):192-202.
95. Pinana JL, Gomez MD, Montoro J, Lorenzo I, Perez A, Gimenez E, et al. Incidence, risk factors, and outcome of pulmonary invasive fungal disease after respiratory virus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2019;21(5):e13158.
96. Dewi IM, Janssen NA, Rosati D, Bruno M, Netea MG, Brüggemann RJ, et al. Invasive pulmonary aspergillosis associated with viral pneumonitis. *Current opinion in microbiology*. 2021;62:21-7.
97. Schauwvlieghe A, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018;6(10):782-92.
98. Chong WH, Saha BK, Tan CK. Clinical characteristics and outcomes of influenza-associated pulmonary aspergillosis among critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of hospital infection*. 2021;120:98-109.
99. van de Veerdonk FL, Kolwijck E, Lestrade PP, Hodiament CJ, Rijnders BJ, van Paassen J, et al. Influenza-Associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(4):524-7.
100. Vanderbeke L, Spriet I, Breynaert C, Rijnders BJA, Verweij PE, Wauters J. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment. *Current opinion in infectious diseases*. 2018;31(6):471-80.

101. Huang L, Zhang N, Huang X, Xiong S, Feng Y, Zhang Y, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: A retrospective study and review of the literature. *The clinical respiratory journal*. 2019;13(4):202-11.
102. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, Deleon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *The American journal of pathology*. 2010;177(1):166-75.
103. Fox A, Le NM, Horby P, van Doorn HR, Nguyen VT, Nguyen HH, et al. Severe pandemic H1N1 2009 infection is associated with transient NK and T deficiency and aberrant CD8 responses. *PloS one*. 2012;7(2):e31535.
104. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Annals of internal medicine*. 1984;100(3):345-51.
105. Montrucchio G, Lupia T, Lombardo D, Stroffolini G, Corcione S, De Rosa FG, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in ICU patients with COVID-19: current insights and new key elements. *Annals of intensive care*. 2021;11(1):136.
106. Permpalung N, Chiang TP, Massie AB, Zhang SX, Avery RK, Nematollahi S, et al. Coronavirus Disease 2019-Associated Pulmonary Aspergillosis in Mechanically Ventilated Patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;74(1):83-91.
107. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;73(11):e3606-e14.
108. Chauvet P, Mallat J, Arumadura C, Vangrunderbeek N, Dupre C, Pauquet P, et al. Risk Factors for Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical care explorations*. 2020;2(11):e0244.
109. Costantini C, van de Veerdonk FL, Romani L. Covid-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: The Other Side of the Coin. *Vaccines*. 2020;8(4).
110. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020;63(6):528-34.
111. Alanio A, Dellière S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(6):e48-e9.
112. Wauters E, Van Mol P, Garg AD, Jansen S, Van Herck Y, Vanderbeke L, et al. Discriminating mild from critical COVID-19 by innate and adaptive immune single-cell profiling of bronchoalveolar lavages. *Cell research*. 2021;31(3):272-90.
113. Feys S, Almyroudi MP, Braspenning R, Lagrou K, Spriet I, Dimopoulos G, et al. A Visual and Comprehensive Review on COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA). *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2021;7(12).
114. Lamoth F, Lewis RE, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Navigating the uncertainties of COVID-19 associated aspergillosis (CAPA): A comparison with influenza associated aspergillosis (IAPA). *The Journal of infectious diseases*. 2021.
115. Lamoth F. Invasive aspergillosis in coronavirus disease 2019: a practical approach for clinicians. *Current opinion in infectious diseases*. 2022.
116. Lionakis MS, Levitz SM. Host Control of Fungal Infections: Lessons from Basic Studies and Human Cohorts. *Annual review of immunology*. 2018;36:157-91.

117. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *The European respiratory journal*. 2012;39(3):730-45.
118. Kaur R, Dhakad MS, Goyal R, Bhalla P, Dewan R. Spectrum of Opportunistic Fungal Infections in HIV/AIDS Patients in Tertiary Care Hospital in India. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*. 2016;2016:2373424.
119. van de Veerdonk FL, Netea MG. T-cell Subsets and Antifungal Host Defenses. *Current fungal infection reports*. 2010;4(4):238-43.
120. Hatinguais R, Willment JA, Brown GD. PAMPs of the Fungal Cell Wall and Mammalian PRRs. *Current topics in microbiology and immunology*. 2020;425:187-223.
121. Werner JL, Metz AE, Horn D, Schoeb TR, Hewitt MM, Schwiebert LM, et al. Requisite role for the dectin-1 beta-glucan receptor in pulmonary defense against *Aspergillus fumigatus*. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2009;182(8):4938-46.
122. Drummond RA, Dambuza IM, Vautier S, Taylor JA, Reid DM, Bain CC, et al. CD4(+) T-cell survival in the GI tract requires dectin-1 during fungal infection. *Mucosal immunology*. 2016;9(2):492-502.
123. Dunne MR, Wagener J, Loeffler J, Doherty DG, Rogers TR. Unconventional T cells - New players in antifungal immunity. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2021;227:108734.
124. Sparber F, LeibundGut-Landmann S. Interleukin-17 in Antifungal Immunity. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2019;8(2).
125. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting human IL-12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine*. 2010;89(6):381-402.
126. Cypowyj S, Picard C, Maródi L, Casanova JL, Puel A. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *European journal of immunology*. 2012;42(9):2246-54.
127. Leibundgut-Landmann S, Osorio F, Brown GD, Reis e Sousa C. Stimulation of dendritic cells via the dectin-1/Syk pathway allows priming of cytotoxic T-cell responses. *Blood*. 2008;112(13):4971-80.
128. Carvalho A, De Luca A, Bozza S, Cunha C, D'Angelo C, Moretti S, et al. TLR3 essentially promotes protective class I-restricted memory CD8⁺ T-cell responses to *Aspergillus fumigatus* in hematopoietic transplanted patients. *Blood*. 2012;119(4):967-77.
129. Kumaresan PR, da Silva TA, Kontoyiannis DP. Methods of Controlling Invasive Fungal Infections Using CD8(+) T Cells. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1939.
130. Verma A, Wüthrich M, Deepe G, Klein B. Adaptive immunity to fungi. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2014;5(3):a019612.
131. Casadevall A, Pirofski LA. Immunoglobulins in defense, pathogenesis, and therapy of fungal diseases. *Cell host & microbe*. 2012;11(5):447-56.
132. Li R, Rezk A, Li H, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. Antibody-Independent Function of Human B Cells Contributes to Antifungal T Cell Responses. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2017;198(8):3245-54.
133. Mohty M, Faucher C, Vey N, Stoppa AM, Viret F, Chabbert I, et al. High rate of secondary viral and bacterial infections in patients undergoing allogeneic bone marrow mini-transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2000;26(3):251-5.
134. Ries F, Alflen A, Aranda Lopez P, Beckert H, Theobald M, Schild H, et al. Antifungal Drugs Influence Neutrophil Effector Functions. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(6).

135. Rieth H. [Demonstration of pathogenic yeasts and their pathogenetic evaluation]. *Mykosen*. 1967;10(9):441-2.
136. Dittrich O, Rieth H. [Fungal infections in humans. Part 1: Fungus classification and sources of fungal infection]. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*. 1992;15(3):66-9.
137. Ruhnke M, Groll AH, Mayser P, Ullmann AJ, Mendling W, Hof H, et al. Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses*. 2015;58 Suppl 5:22-8.
138. Blanchard E, Gabriel F, Jeanne-Leroyer C, Servant V, Dumas PY. [Invasive pulmonary aspergillosis]. *Revue des maladies respiratoires*. 2018;35(2):171-87.
139. Braedel S, Radsak M, Einsele H, Latgé JP, Michan A, Loeffler J, et al. *Aspergillus fumigatus* antigens activate innate immune cells via toll-like receptors 2 and 4. *British journal of haematology*. 2004;125(3):392-9.
140. Bitar D, Che D. [Epidemiology of mucormycosis in metropolitan France, 1997-2010]. *Medecine sciences : M/S*. 2013;29 Spec No 1:7-12.
141. Lamarinis GA, Chamilos G, Lewis RE, Safdar A, Raad, II, Kontoyiannis DP. *Scedosporium* infection in a tertiary care cancer center: a review of 25 cases from 1989-2006. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43(12):1580-4.
142. Dalyan Cilo B, Al-Hatmi AM, Seyedmousavi S, Rijs AJ, Verweij PE, Ener B, et al. Emergence of fusarioses in a university hospital in Turkey during a 20-year period. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2015;34(8):1683-91.
143. Lee HJ, Cho SY, Lee DG, Park C, Chun HS, Park YJ. Characteristics and risk factors for mortality of invasive non-*Aspergillus* mould infections in patients with haematologic diseases: A single-centre 7-year cohort study. *Mycoses*. 2020;63(3):257-64.
144. Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough Invasive Mold Infections in the Hematology Patient: Current Concepts and Future Directions. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;67(10):1621-30.
145. Wattier RL, Dvorak CC, Hoffman JA, Brozovich AA, Bin-Hussain I, Groll AH, et al. A Prospective, International Cohort Study of Invasive Mold Infections in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2015;4(4):313-22.
146. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54 Suppl 1(Suppl 1):S8-s15.
147. Jenks JD, Cornely OA, Chen SC, Thompson GR, 3rd, Hoenigl M. Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? *Mycoses*. 2020;63(10):1021-32.
148. Duggan S, Leonhardt I, Hünninger K, Kurzai O. Host response to *Candida albicans* bloodstream infection and sepsis. *Virulence*. 2015;6(4):316-26.
149. d'Enfert C, Kaune AK, Alaban LR, Chakraborty S, Cole N, Delavy M, et al. The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS microbiology reviews*. 2021;45(3).
150. Filler SG. *Candida*-host cell receptor-ligand interactions. *Current opinion in microbiology*. 2006;9(4):333-9.
151. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-75.

152. Bodey GP. Infectious complications of acute leukemia. *Medical times*. 1966;94(9):1076-85.
153. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(23):3849-54.
154. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, Schacter B. Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1995;21(2):361-9.
155. Zhang P, Jiang EL, Yang DL, Yan ZS, Huang Y, Wei JL, et al. Risk factors and prognosis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplantation recipients: a single-institution experience. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2010;12(4):316-21.
156. Montagna MT, De Giglio O, Napoli C, Lovero G, Caggiano G, Delia M, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies (aurora project): lights and shadows during 18-months surveillance. *International journal of molecular sciences*. 2012;13(1):774-87.
157. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood*. 2005;106(8):2641-5.
158. Rüpung MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs*. 2008;68(14):1941-62.
159. Caira M, Girmenia C, Fadda RM, Mitra ME, Picardi M, Van Lint MT, et al. Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and in those submitted to allogeneic hemopoietic stem cell transplant: who is at highest risk? *European journal of haematology*. 2008;81(3):242-3.
160. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica*. 2012;97(3):459-63.
161. Tang JL, Kung HC, Lei WC, Yao M, Wu UI, Hsu SC, et al. High Incidences of Invasive Fungal Infections in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Induction Chemotherapy without Systemic Antifungal Prophylaxis: A Prospective Observational Study in Taiwan. *PloS one*. 2015;10(6):e0128410.
162. Corzo-León DE, Satlin MJ, Soave R, Shore TB, Schuetz AN, Jacobs SE, et al. Epidemiology and outcomes of invasive fungal infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients in the era of antifungal prophylaxis: a single-centre study with focus on emerging pathogens. *Mycoses*. 2015;58(6):325-36.
163. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(6):872-80.
164. Henden A, Morris K, Truloff N, Nakagaki M, Kennedy GA. Incidence and outcomes of invasive fungal disease in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone: implications for prophylaxis. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(6):1329-31.

165. Cornely OA, Leguay T, Maertens J, Vehreschild M, Anagnostopoulos A, Castagnola C, et al. Randomized comparison of liposomal amphotericin B versus placebo to prevent invasive mycoses in acute lymphoblastic leukaemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(8):2359-67.
166. Teng JC, Slavin MA, Teh BW, Lingaratnam SM, Ananda-Rajah MR, Worth LJ, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in lymphoproliferative disorders. *Haematologica*. 2015;100(11):e462-6.
167. Pagano L, Mayor S. Invasive fungal infections in high-risk patients: report from TIMM-8 2017. *Future science OA*. 2018;4(6):Fso307.
168. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*. 2010;95(4):644-50.
169. Rabagliati BR, Fuentes LG, Guzmán DA, Orellana UE, Oporto CJ, Aedo CI, et al. [Invasive fungal disease in hemato-oncological and hematopoietic stem cell transplantation patients from Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile using revised EORTC/MSG diagnostic criteria]. *Revista chilena de infectología : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2009;26(3):212-9.
170. Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia*. 2006;162(1):1-15.
171. Williamson EC, Millar MR, Steward CG, Cornish JM, Foot AB, Oakhill A, et al. Infections in adults undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. *British journal of haematology*. 1999;104(3):560-8.
172. Ribaud P, Chastang C, Latge JP, Baffroy-Lafitte L, Parquet N, Devergie A, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;28(2):322-30.
173. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2004;23(4):317-22.
174. Goodrich JM, Reed EC, Mori M, Fisher LD, Skerrett S, Dandliker PS, et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *The Journal of infectious diseases*. 1991;164(4):731-40.
175. Winters B, Custer J, Galvagno SM, Jr., Colantuoni E, Kapoor SG, Lee H, et al. Diagnostic errors in the intensive care unit: a systematic review of autopsy studies. *BMJ quality & safety*. 2012;21(11):894-902.
176. Dignani MC. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. *F1000prime reports*. 2014;6:81.
177. Nucci M, Garnica M, Gloria AB, Lehugeur DS, Dias VC, Palma LC, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(8):745-51.
178. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(10):1692-6.

179. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, Koehler D, Vehreschild M, Bohlius J, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019;25(10):1200-12.
180. Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, Kalhs P, Rabitsch W, Greinix H, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases*. 2015;15:584.
181. Kuster S, Stampf S, Gerber B, Baettig V, Weisser M, Gerull S, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A Swiss transplant cohort study. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2018;20(6):e12981.
182. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(8):1101-11.
183. Saral R. Candida and Aspergillus infections in immunocompromised patients: an overview. *Reviews of infectious diseases*. 1991;13(3):487-92.
184. LaRocco MT, Burgert SJ. Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation. *Clinical microbiology reviews*. 1997;10(2):277-97.
185. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *The Journal of infection*. 1996;33(1):23-32.
186. Lehrnbecher T, Frank C, Engels K, Kriener S, Groll AH, Schwabe D. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *The Journal of infection*. 2010;61(3):259-65.
187. Garcia-Vidal C, Viasus D, Carratalà J. Pathogenesis of invasive fungal infections. *Current opinion in infectious diseases*. 2013;26(3):270-6.
188. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(7):909-17.
189. Pagano L, Cairra M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(9):1161-70.
190. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181(1):309-16.
191. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(2):532-8.
192. Busca A, Passera R, Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Dellacasa CM, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index and risk of developing invasive fungal infections after allografting. *Bone marrow transplantation*. 2018;53(10):1304-10.

193. Stuehler C, Kuenzli E, Jaeger VK, Baettig V, Ferracin F, Rajacic Z, et al. Immune Reconstitution After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Association With Occurrence and Outcome of Invasive Aspergillosis. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(6):959-67.
194. Kontoyiannis DP, Selleslag D, Mullane K, Cornely OA, Hope W, Lortholary O, et al. Impact of unresolved neutropenia in patients with neutropenia and invasive aspergillosis: a post hoc analysis of the SECURE trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(3):757-63.
195. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Solza C, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003;98(2):315-9.
196. Teshima T, Reddy P, Zeiser R. Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(1):11-6.
197. Puerta-Alcalde P, Champlin RE, Kontoyiannis DP. How I perform hematopoietic stem cell transplantation on patients with a history of invasive fungal disease. *Blood*. 2020;136(24):2741-53.
198. Egerer G, Schmitt T. [Fungal infections in hematology patients and after blood stem cell transplantation: prophylaxis and treatment]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2014;109(7):526-30.
199. Garcia-Vidal C, Royo-Cebrecos C, Peghin M, Moreno A, Ruiz-Camps I, Cervera C, et al. Environmental variables associated with an increased risk of invasive aspergillosis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20(11):O939-45.
200. Garcia-Vidal C, Barba P, Arnan M, Moreno A, Ruiz-Camps I, Gudiol C, et al. Invasive aspergillosis complicating pandemic influenza A (H1N1) infection in severely immunocompromised patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(6):e16-9.
201. Marr KA, Platt A, Tornheim JA, Zhang SX, Datta K, Cardozo C, et al. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease. *Emerging infectious diseases*. 2021;27(1):18-25.
202. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *The Journal of infectious diseases*. 1997;175(6):1459-66.
203. Erdmann JH, Graf B, Blau IW, Fischer F, Timm G, Hemmati P, et al. Anti-*Aspergillus* immunoglobulin-G testing in serum of hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2016;18(3):354-60.
204. Gago S, Denning DW, Bowyer P. Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease. *Medical mycology*. 2019;57(Supplement_2):S219-s27.
205. Choi JK, Cho SY, Yoon SS, Moon JH, Kim SH, Lee JH, et al. Epidemiology and Risk Factors for Invasive Fungal Diseases among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in Korea: Results of "RISK" Study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(10):1773-9.
206. Schwartz IS, Patterson TF. The Emerging Threat of Antifungal Resistance in Transplant Infectious Diseases. *Current infectious disease reports*. 2018;20(3):2.

207. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019;25(7):792-8.
208. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant *Candida*: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *The Journal of infectious diseases*. 2017;216(suppl_3):S445-s51.
209. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20 Suppl 6:5-10.
210. Redding S, Smith J, Farinacci G, Rinaldi M, Fothergill A, Rhine-Chalberg J, et al. Resistance of *Candida albicans* to fluconazole during treatment of oropharyngeal candidiasis in a patient with AIDS: documentation by in vitro susceptibility testing and DNA subtype analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1994;18(2):240-2.
211. Lewis JS, 2nd, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(9):4559-61.
212. Pfaller MA, Messer SA, Woosley LN, Jones RN, Castanheira M. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for clinical opportunistic yeast and mold isolates collected from 2010 to 2011: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values for characterization of geographic and temporal trends of antifungal resistance. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(8):2571-81.
213. Castanheira M, Deshpande LM, Davis AP, Rhomberg PR, Pfaller MA. Monitoring Antifungal Resistance in a Global Collection of Invasive Yeasts and Molds: Application of CLSI Epidemiological Cutoff Values and Whole-Genome Sequencing Analysis for Detection of Azole Resistance in *Candida albicans*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(10).
214. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(4):1366-77.
215. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(12):e383-e92.
216. Verweij PE, Zhang J, Debets AJM, Meis JF, van de Veerdonk FL, Schoustra SE, et al. In-host adaptation and acquired triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a dilemma for clinical management. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(11):e251-e60.
217. Snelders E, Huis In 't Veld RA, Rijs AJ, Kema GH, Melchers WJ, Verweij PE. Possible environmental origin of resistance of *Aspergillus fumigatus* to medical triazoles. *Applied and environmental microbiology*. 2009;75(12):4053-7.
218. Verweij PE, Snelders E, Kema GH, Mellado E, Melchers WJ. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use? *The Lancet Infectious diseases*. 2009;9(12):789-95.
219. Chowdhary A, Kathuria S, Xu J, Meis JF. Emergence of azole-resistant *aspergillus fumigatus* strains due to agricultural azole use creates an increasing threat to human health. *PLoS pathogens*. 2013;9(10):e1003633.

220. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. Mechanisms of Antifungal Drug Resistance. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2014;5(7):a019752.
221. Dunkel N, Liu TT, Barker KS, Homayouni R, Morschhäuser J, Rogers PD. A gain-of-function mutation in the transcription factor Upc2p causes upregulation of ergosterol biosynthesis genes and increased fluconazole resistance in a clinical *Candida albicans* isolate. Eukaryotic cell. 2008;7(7):1180-90.
222. Prasad R, Nair R, Banerjee A. Multidrug transporters of *Candida* species in clinical azole resistance. Fungal genetics and biology : FG & B. 2019;132:103252.
223. Nishimoto AT, Sharma C, Rogers PD. Molecular and genetic basis of azole antifungal resistance in the opportunistic pathogenic fungus *Candida albicans*. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2020;75(2):257-70.
224. van der Linden JW, Arendrup MC, Melchers WJ, Verweij PE. Azole Resistance of *Aspergillus fumigatus* in Immunocompromised Patients with Invasive Aspergillosis. Emerging infectious diseases. 2016;22(1):158-9.
225. Van Der Linden JW, Warris A, Verweij PE. *Aspergillus* species intrinsically resistant to antifungal agents. Medical mycology. 2011;49 Suppl 1:S82-9.
226. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Azole-Resistant Aspergillosis: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. The Journal of infectious diseases. 2017;216(suppl_3):S436-s44.
227. Garcia-Effron G, Katiyar SK, Park S, Edlind TD, Perlin DS. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2008;52(7):2305-12.
228. Perlin DS. Echinocandin Resistance in *Candida*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;61 Suppl 6(Suppl 6):S612-7.
229. Gonçalves SS, Souza ACR, Chowdhary A, Meis JF, Colombo AL. Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. Mycoses. 2016;59(4):198-219.
230. Jiménez-Ortigosa C, Moore C, Denning DW, Perlin DS. Emergence of Echinocandin Resistance Due to a Point Mutation in the *fks1* Gene of *Aspergillus fumigatus* in a Patient with Chronic Pulmonary Aspergillosis. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2017;61(12).
231. Seo K, Akiyoshi H, Ohnishi Y. Alteration of cell wall composition leads to amphotericin B resistance in *Aspergillus flavus*. Microbiology and immunology. 1999;43(11):1017-25.
232. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, Field-Ridley A, Sutton D, Ghannoum M, et al. Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. The Journal of infectious diseases. 2003;188(2):305-19.
233. Blum G, Perkhofer S, Haas H, Schrettl M, Würzner R, Dierich MP, et al. Potential basis for amphotericin B resistance in *Aspergillus terreus*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2008;52(4):1553-5.
234. Healey KR, Zhao Y, Perez WB, Lockhart SR, Sobel JD, Farmakiotis D, et al. Prevalent mutator genotype identified in fungal pathogen *Candida glabrata* promotes multi-drug resistance. Nature communications. 2016;7:11128.
235. Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. Intensive care medicine. 2020;46(11):2001-14.

236. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
237. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 7:53-67.
238. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 7:38-52.
239. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 7:19-37.
240. Jones JM. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Clinical microbiology reviews*. 1990;3(1):32-45.
241. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *Journal of clinical microbiology*. 2018;56(5).
242. Prattes J, Flick H, Pruller F, Koidl C, Raggam RB, Palfner M, et al. Novel tests for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(8):922-9.
243. White PL, Jones T, Whittle K, Watkins J, Barnes RA. Comparison of galactomannan enzyme immunoassay performance levels when testing serum and plasma samples. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2013;20(4):636-8.
244. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(12):Cd007394.
245. Douglas CM. Fungal beta(1,3)-D-glucan synthesis. *Medical mycology*. 2001;39 Suppl 1:55-66.
246. Presterl E, Parschalk B, Bauer E, Lassnigg A, Hajdu S, Graninger W. Invasive fungal infections and (1,3)-beta-D-glucan serum concentrations in long-term intensive care patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2009;13(6):707-12.
247. Dichtl K, Seybold U, Wagener J. Serological biomarkers of candidemia: a retrospective evaluation of three assays. *Infection*. 2019;47(2):217-24.
248. Friedrich R, Rappold E, Bogdan C, Held J. Comparative Analysis of the Wako beta-Glucan Test and the Fungitell Assay for Diagnosis of Candidemia and Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Journal of clinical microbiology*. 2018;56(9).
249. Held J, Kohlberger I, Rappold E, Busse Grawitz A, Hacker G. Comparison of (1->3)-beta-D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec Candida antigen as serum biomarkers for candidemia. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(4):1158-64.

250. Azoulay E, Guigue N, Darmon M, Mokart D, Lemiale V, Kouatchet A, et al. (1, 3)-beta-D-glucan assay for diagnosing invasive fungal infections in critically ill patients with hematological malignancies. *Oncotarget*. 2016;7(16):21484-95.
251. Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, Milliken S, Bardy PG, Bradstock KF, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(6):519-28.
252. Aguado JM, Vazquez L, Fernandez-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(3):405-14.
253. Boch T, Reinwald M, Postina P, Cornely OA, Vehreschild JJ, Heussel CP, et al. Identification of invasive fungal diseases in immunocompromised patients by combining an *Aspergillus* specific PCR with a multifungal DNA-microarray from primary clinical samples. *Mycoses*. 2015;58(12):735-45.
254. Boch T, Spiess B, Cornely OA, Vehreschild JJ, Rath PM, Steinmann J, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in haematological patients by combined use of galactomannan, 1,3-beta-D-glucan, *Aspergillus* PCR, multifungal DNA-microarray, and *Aspergillus* azole resistance PCRs in blood and bronchoalveolar lavage samples: results of a prospective multicentre study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22(10):862-8.
255. Boch T, Reinwald M, Spiess B, Liebrechts T, Schellongowski P, Meybohm P, et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and *Aspergillus* specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. *Journal of critical care*. 2018;47:198-203.
256. Wagner K, Springer B, Pires VP, Keller PM. Molecular detection of fungal pathogens in clinical specimens by 18S rDNA high-throughput screening in comparison to ITS PCR and culture. *Scientific reports*. 2018;8(1):6964.
257. Stanzani M, Battista G, Sassi C, Lewis RE, Tolomelli G, Clissa C, et al. Computed tomographic pulmonary angiography for diagnosis of invasive mold diseases in patients with hematological malignancies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(5):610-6.
258. Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, Tolomelli G, Bazzocchi A, Cavo M, et al. High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(11):1603-10.
259. Lawal I, Zeevaart J, Ebenhan T, Ankrah A, Vorster M, Kruger HG, et al. Metabolic Imaging of Infection. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(11):1727-32.
260. Sathekge MM, Ankrah AO, Lawal I, Vorster M. Monitoring Response to Therapy. *Seminars in nuclear medicine*. 2018;48(2):166-81.
261. Ankrah AO, Span LFR, Klein HC, de Jong PA, Dierckx R, Kwee TC, et al. Role of FDG PET/CT in monitoring treatment response in patients with invasive fungal infections. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019;46(1):174-83.

262. Ankrah AO, Lawal IO, Dierckx R, Sathekge MM, Glaudemans A. Imaging of Invasive Fungal Infections- The Role of PET/CT. *Seminars in nuclear medicine*. 2023;53(1):57-69.
263. Ankrah AO, Sathekge MM, Dierckx R, Glaudemans A. Radionuclide Imaging of Fungal Infections and Correlation with the Host Defense Response. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2021;7(6).
264. Kriegl L, Havlicek V, Dichtl K, Egger M, Hoenigl M. Siderophores: a potential role as a diagnostic for invasive fungal disease. *Current opinion in infectious diseases*. 2022;35(6):485-92.
265. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(11):1688-93.
266. Nguyen MH, Leather H, Clancy CJ, Cline C, Jantz MA, Kulkarni V, et al. Galactomannan testing in bronchoalveolar lavage fluid facilitates the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(7):1043-50.
267. Affolter K, Tamm M, Jahn K, Halter J, Passweg J, Hirsch HH, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage for diagnosing invasive fungal disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(3):309-17.
268. Lahmer T, Neuenhahn M, Held J, Rasch S, Schmid RM, Huber W. Comparison of 1,3-beta-d-glucan with galactomannan in serum and bronchoalveolar fluid for the detection of *Aspergillus* species in immunosuppressed mechanically ventilated critically ill patients. *Journal of critical care*. 2016;36:259-64.
269. Carrafiello G, Laganà D, Nosari AM, Guffanti C, Morra E, Recaldini C, et al. Utility of computed tomography (CT) and of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in early diagnosis of fungal pulmonary infections. Study of infections from filamentous fungi in haematologically immunodeficient patients. *La Radiologia medica*. 2006;111(1):33-41.
270. Rickerts V, Mousset S, Lambrecht E, Tintelnot K, Schwerdtfeger R, Presterl E, et al. Comparison of histopathological analysis, culture, and polymerase chain reaction assays to detect invasive mold infections from biopsy specimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(8):1078-83.
271. Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, Mayr A, Gastl G, Auberger J, et al. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(7):e101-4.
272. Shah AA, Hazen KC. Diagnostic accuracy of histopathologic and cytopathologic examination of *Aspergillus* species. *American journal of clinical pathology*. 2013;139(1):55-61.
273. Rickerts V. Identification of fungal pathogens in Formalin-fixed, Paraffin-embedded tissue samples by molecular methods. *Fungal biology*. 2016;120(2):279-87.
274. Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M, Alakel N, Boell B, Buchheidt D, et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses*. 2020;63(7):653-82.

275. Denning DW. Echinocandins: a new class of antifungal. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002;49(6):889-91.
276. Wiederhold NP, Lewis JS, 2nd. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007;8(8):1155-66.
277. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(8):805-17.
278. <M3-KMT-SOP-Ä-028 - Primäre antimykotische Prophylaxe bei Stammzelltransplantation.pdf>.
279. Mellinshoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2018;97(2):197-207.
280. Vazquez L, Carreras E, Serrano D, Jarque I, Mensa J, Barberan J. Antifungal prophylaxis in the haematological patient: a practical approach. *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*. 2012;25(4):299-304.
281. Vazquez L. Antifungal Prophylaxis in Immunocompromised Patients. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2016;8(1):e2016040.
282. Montesinos P, Rodriguez-Veiga R, Boluda B, Martinez-Cuadron D, Cano I, Lancharro A, et al. Incidence and risk factors of post-engraftment invasive fungal disease in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving oral azoles prophylaxis. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(11):1465-72.
283. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2001:392-421.
284. Dykewicz CA. Preventing opportunistic infections in bone marrow transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 1999;1(1):40-9.
285. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Sipsas NV. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies: Emergence of Resistant Pathogens and New Antifungal Therapies. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. 2018;35(1):1-11.
286. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England journal of medicine*. 2007;356(4):348-59.
287. Doan TN, Kirkpatrick CM, Walker P, Slavin MA, Ananda-Rajah MR, Morrissey CO, et al. Primary antifungal prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre audit. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(2):497-505.
288. Pagano L, Caira M. The role of primary antifungal prophylaxis in patients with haematological malignancies. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20 Suppl 6:19-26.
289. Clark NM, Grim SA, Lynch JP, 3rd. Posaconazole: Use in the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2015;36(5):767-85.

290. Doring M, Cabanillas Stanchi KM, Queudeville M, Feucht J, Blaeschke F, Schlegel P, et al. Efficacy, safety and feasibility of antifungal prophylaxis with posaconazole tablet in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2017;143(7):1281-92.
291. Schiller DS, Fung HB. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent. *Clinical therapeutics*. 2007;29(9):1862-86.
292. Moore JN, Healy JR, Kraft WK. Pharmacologic and clinical evaluation of posaconazole. *Expert review of clinical pharmacology*. 2015;8(3):321-34.
293. Tang L, Yang XF, Qiao M, Zhang L, Tang XW, Qiu HY, et al. Posaconazole vs. voriconazole in the prevention of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: A retrospective study. *Journal de mycologie medicale*. 2018;28(2):379-83.
294. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *British journal of haematology*. 1999;105(4):901-11.
295. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood*. 2004;103(4):1527-33.
296. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2003;138(9):705-13.
297. Huijgens PC, Simoons-Smit AM, van Loenen AC, Prooy E, van Tinteren H, Ossenkoppele GJ, et al. Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. *Journal of clinical pathology*. 1999;52(5):376-80.
298. Marks DI, Liu Q, Slavin M. Voriconazole for prophylaxis of invasive fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert review of anti-infective therapy*. 2017;15(5):493-502.
299. Zabalza A, Gorosquieta A, Equiza EP, Olavarria E. Voriconazole and its clinical potential in the prophylaxis of systemic fungal infection in patients with hematologic malignancies: a perspective review. *Therapeutic advances in hematology*. 2013;4(3):217-30.
300. Atoui A, Omeirat N, Fakhreddine O, El Alam R, Kanafani Z, Abou Dalle I, et al. The Use of Voriconazole as Primary Prophylaxis for Invasive Fungal Infections in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Single Center's Experience. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2021;7(11).
301. Martin T, Sharma M, Damon L, Kaplan L, Guglielmo BJ, Working M, et al. Voriconazole is safe and effective as prophylaxis for early and late fungal infections following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2010;12(1):45-50.
302. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *British journal of haematology*. 2011;155(3):318-27.
303. <M3-KMT-SOP-Ä-034 - Antimykotische Therapie bei Stammzelltransplantation.pdf>.
304. Nachbaur D, Angelova O, Orth-Holler D, Ditlbacher A, Lackner M, Auberger J, et al. Primary antifungal prophylaxis with micafungin in patients with haematological

malignancies: real-life data from a retrospective single-centre observational study. *European journal of haematology*. 2015;94(3):258-64.

305. Bochennek K, Balan A, Muller-Scholden L, Becker M, Farowski F, Muller C, et al. Micafungin twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric patients at high risk for invasive fungal disease. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(5):1527-30.

306. Arning M, Aul C. [Prophylaxis against mycoses in neutropenic patients]. *Mycoses*. 1994;37 Suppl 2:70-6.

307. Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M. [Antifungal prophylaxis in neutropenic patients]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 2001;151(3-4):73-9.

308. Penack O, Schwartz S, Martus P, Reinwald M, Schmidt-Hieber M, Thiel E, et al. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17(8):1306-12.

309. Bochennek K, Tramsen L, Schedler N, Becker M, Klingebiel T, Groll AH, et al. Liposomal amphotericin B twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric haematological malignancy patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(12):1868-74.

310. Kelsey SM, Goldman JM, McCann S, Newland AC, Scarffe JH, Oppenheim BA, et al. Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone marrow transplantation*. 1999;23(2):163-8.

311. Tollemar J, Ringdén O, Andersson S, Sundberg B, Ljungman P, Tydén G. Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (Ambisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 1993;12(6):577-82.

312. Batchelor R, Thomas C, Gardiner BJ, Lee SJ, Fleming S, Wei A, et al. When Azoles Cannot Be Used: The Clinical Effectiveness of Intermittent Liposomal Amphotericin Prophylaxis in Hematology Patients. *Open forum infectious diseases*. 2021;8(7):ofab113.

313. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduyn JK, Hop WC, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(9):1401-8.

314. Drew R. Potential role of aerosolized amphotericin B formulations in the prevention and adjunctive treatment of invasive fungal infections. *International journal of antimicrobial agents*. 2006;27 Suppl 1:36-44.

315. Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, Krause SW, Maschmeyer G, Neumann S, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Annals of hematology*. 2014;93(9):1449-56.

316. Chong GL, Broekman F, Polinder S, Doorduyn JK, Lugtenburg PJ, Verbon A, et al. Aerosolised liposomal amphotericin B to prevent aspergillosis in acute myeloid leukaemia: Efficacy and cost effectiveness in real-life. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;46(1):82-7.

317. Morello E, Pagani L, Coser P, Cavattoni I, Cortelazzo S, Casini M, et al. Addition of aerosolized deoxycholate amphotericin B to systemic prophylaxis to prevent airways

invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic SCT: a single-center retrospective study. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(1):132-6.

318. Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs*. 2009;69(3):361-92.

319. Aversa F, Busca A, Candoni A, Cesaro S, Girmenia C, Luppi M, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome(R)) at beginning of its third decade of clinical use. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*. 2017;29(3):131-43.

320. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(11):1445-57.

321. Agarwal MB, Rathi SA, Ratho N, Subramanian R. Caspofungin: a major breakthrough in treatment of systemic fungal infections. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2006;54:943-8.

322. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine*. 2002;347(25):2020-9.

323. Tunger O, Bayram H, Degerli K, Dinc G, Cetin BC. Comparison of the efficacy of combination and monotherapy with caspofungin and liposomal amphotericin B against invasive candidiasis. *Saudi medical journal*. 2008;29(5):728-33.

324. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England journal of medicine*. 2002;347(6):408-15.

325. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, Marchetti O, Maertens J, Johnson EM, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(5):713-20.

326. McCormack PL. Isavuconazonium: first global approval. *Drugs*. 2015;75(7):817-22.

327. Walker RC, Zeuli JD, Temesgen Z. Isavuconazonium sulfate for the treatment of fungal infection. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*. 2016;52(1):7-16.

328. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, 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 (London, England)*. 2016;387(10020):760-9.

329. Donnelley MA, Zhu ES, Thompson GR, 3rd. Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections. *Infection and drug resistance*. 2016;9:79-86.

330. Jenks JD, Mehta SR, Hoenigl M. Broad spectrum triazoles for invasive mould infections in adults: Which drug and when? *Medical mycology*. 2019;57(Supplement_2):S168-s78.

331. Kronig I, Masouridi-Levrat S, Chalandon Y, Glampedakis E, Vernaz N, Van Delden C, et al. Clinical Considerations of Isavuconazole Administration in High-Risk Hematological Patients: A Single-Center 5-Year Experience. *Mycopathologia*. 2021;186(6):775-88.

332. Kosmidis C, Otu A, Moore CB, Richardson MD, Rautemaa-Richardson R. Isavuconazole Therapeutic Drug Monitoring during Long-Term Treatment for Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;65(1).

333. Oarbeascoa G, Dorado N, Bailén R, Serrano D, Balsalobre P, Pradillo V, et al. Successful Treatment of Severe Aspergillosis with Isavuconazole Therapy after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Chemotherapy*. 2019;64(2):57-61.
334. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(4):e1-50.
335. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 7:53-67.
336. Lortholary O, Petrikos G, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 7:68-77.
337. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
338. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(4):e1-e60.
339. Vehreschild JJ, Heussel CP, Groll AH, Vehreschild M, Silling G, Würthwein G, et al. Serial assessment of pulmonary lesion volume by computed tomography allows survival prediction in invasive pulmonary aspergillosis. *European radiology*. 2017;27(8):3275-82.
340. Pasmans HL, Loosveld OJ, Schouten HC, Thunnissen F, van Engelshoven JM. Invasive aspergillosis in immunocompromised patients: findings on plain film and (HR)CT. *European journal of radiology*. 1992;14(1):37-40.
341. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest*. 1987;92(1):95-9.
342. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology*. 1985;157(3):611-4.
343. Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Tellez C, Sigmund G, Herbst EW, Langer M. Invasive pulmonary aspergillosis. MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest*. 1994;106(4):1156-61.
344. Caillot D, Latrabe V, Thiébaud A, Herbrecht R, De Botton S, Pigneux A, et al. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: an useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. *European journal of radiology*. 2010;74(3):e172-5.
345. Alexander BD, Lamoth F, Heussel CP, Prokop CS, Desai SR, Morrissey CO, 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;72(Suppl 2):S79-s88.
346. Horger M, Einsele H, Schumacher U, Wehrmann M, Hebart H, Lengerke C, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the "hypodense sign" on unenhanced CT. *The British journal of radiology*. 2005;78(932):697-703.
347. Kovanda LL, Kolamunnage-Dona R, Neely M, Maertens J, Lee M, Hope WW. Pharmacodynamics of Isavuconazole for Invasive Mold Disease: Role of Galactomannan for Real-Time Monitoring of Therapeutic Response. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(11):1557-63.
348. Kaya H, Ozaki J, Okumura H. Usefulness of Aspergillus Galactomannan Antigen Testing and the Prediction of an Outbreak during Hospital Reconstruction. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2018;57(14):1983-8.
349. Heng SC, Morrissey O, Chen SC, Thursky K, Manser RL, Nation RL, et al. Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in microbiology*. 2015;41(1):124-34.
350. Fortún J, Martín-Dávila P, Gomez Garcia de la Pedrosa E, Silva JT, Garcia-Rodríguez J, Benito D, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive aspergillosis in non-hematological patients. *The Journal of infection*. 2016;72(6):738-44.
351. Vena A, Bouza E, Álvarez-Uría A, Gayoso J, Martín-Rabadán P, Cajuste F, et al. The misleading effect of serum galactomannan testing in high-risk haematology patients receiving prophylaxis with micafungin. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017;23(12):1000.e1-.e4.
352. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *The New England journal of medicine*. 2003;349(24):2366-7.
353. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, et al. False-positive Aspergillus galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;61(2):411-6.
354. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(2):199-205.
355. Bouza E, Almirante B, García Rodríguez J, Garnacho-Montero J, Salavert M, Muñoz P, et al. Biomarkers of fungal infection: Expert opinion on the current situation. *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*. 2020;33(1):1-10.
356. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leukemia research*. 2011;35(12):1591-6.
357. Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019;133(10):1096-107.
358. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone marrow transplantation*. 2009;43(8):597-609.

359. Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, Bryant EM, Gooley TA, Slattery JT, et al. Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. *Blood*. 2000;95(4):1188-94.
360. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *American journal of hematology*. 2020;95(11):1399-420.
361. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2020;95(8):978-89.
362. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematological oncology*. 2019;37 Suppl 1(Suppl 1):62-5.
363. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(11):1046-60.
364. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8(8):479-91.
365. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(11):1574-83.
366. Nishikori M. [Hodgkin lymphoma]. [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology*. 2019;60(5):447-52.
367. Loke J, Buka R, Craddock C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Frontiers in immunology*. 2021;12:659595.
368. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, Rayner M, Townsend N. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(15):1182-9.
369. Singh G, Pitoyo CW, Aditjaningsih D, Rumende CM. Risk factors for early invasive fungal disease in critically ill patients. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2016;20(11):633-9.
370. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Critical care (London, England)*. 2011;15(6):R287.
371. Barberán J, Mensa J. [Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Revista iberoamericana de micología*. 2014;31(4):237-41.
372. Sun Y, Xu L, Liu D, Zhang X, Han W, Wang Y, et al. Incidence of invasive fungal disease after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation was significantly higher than that after HLA-matched sibling transplantation. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(11):1029-34.
373. Hohl TM, Rivera A, Pamer EG. Immunity to fungi. *Current opinion in immunology*. 2006;18(4):465-72.
374. Chang YJ, Zhao XY, Huo MR, Xu LP, Liu DH, Liu KY, et al. Immune reconstitution following unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical transplantation compared with HLA-identical sibling transplantation. *Journal of clinical immunology*. 2012;32(2):268-80.
375. Zhang XH, Huang XJ, Liu KY, Xu LP, Liu DH, Lu DP. [Pharmacokinetics of antithymocyte globulin in recipients under-going HLA partially matched hematopoietic stem cell transplantation]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. 2007;15(1):152-5.
376. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, Milligan DW, Kottaridis PD, Verfuerth S, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell

transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood*. 2002;99(3):1071-8.

377. Nagler A, Aker M, Or R, Naparstek E, Varadi G, Brautbar C, et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. *Experimental hematology*. 2001;29(3):362-70.

378. Kim SH, Kee SY, Lee DG, Choi SM, Park SH, Kwon JC, et al. Infectious complications following allogeneic stem cell transplantation: reduced-intensity vs. myeloablative conditioning regimens. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2013;15(1):49-59.

379. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood*. 2002;99(6):1978-85.

380. Satwani P, Baldinger L, Freedman J, Jacobson JS, Guerra J, van de Ven C, et al. Incidence of Viral and fungal infections following busulfan-based reduced-intensity versus myeloablative conditioning in pediatric allogeneic stem cell transplantation recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(12):1587-95.

381. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2002;8(9):512-20.

382. Martino R, Caballero MD, Canals C, San Miguel J, Sierra J, Rovira M, et al. Reduced-intensity conditioning reduces the risk of severe infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2001;28(4):341-7.

383. Owattanapanich W, Ungprasert P, Wais V, Kungwankiattichai S, Bunjes D, Kuchenbauer F. FLAMSA-RIC for Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(9).

384. Saraceni F, Labopin M, Brecht A, Kroger N, Eder M, Tischer J, et al. Fludarabine-treosulfan compared to thiotepa-busulfan-fludarabine or FLAMSA as conditioning regimen for patients with primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Journal of hematology & oncology*. 2019;12(1):44.

385. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5675-87.

386. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;108(3):1092-9.

387. Schneidawind D, Federmann B, Faul C, Vogel W, Kanz L, Bethge WA. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning following FLAMSA for primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Annals of hematology*. 2013;92(10):1389-95.

388. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood*. 2020;136(9):1023-32.
389. Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, Milligan D, Prentice A, Yin J, et al. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1293-301.
390. Ganzel C, Sun Z, Cripe LD, Fernandez HF, Douer D, Rowe JM, et al. Very poor long-term survival in past and more recent studies for relapsed AML patients: The ECOG-ACRIN experience. *American journal of hematology*. 2018;93(8):1074-81.
391. Tachibana T. [Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia that is not in remission]. [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology*. 2021;62(5):496-504.
392. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey lectures*. 1966;62:21-78.
393. Rubinstein SM, Culos KA, Savani B, Satyanarayana G. Foiling fungal disease post hematopoietic cell transplant: review of prophylactic strategies. *Bone marrow transplantation*. 2018;53(2):123-8.
394. Christen D, Sohlbach K, Metzelder SK, Wollmer E, Hoeffkes HG, Naumann R, et al. Outcome of non-mold effective anti-fungal prophylaxis in patients at high-risk for invasive fungal infections after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(8):2056-61.
395. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2016;22(8):505-14.
396. Sabry W, Le Blanc R, Labbé AC, Sauvageau G, Couban S, Kiss T, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with tacrolimus and mycophenolate mofetil in HLA-matched nonmyeloablative transplant recipients is associated with very low incidence of GVHD and nonrelapse mortality. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(8):919-29.
397. Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood*. 1997;89(8):3048-54.
398. Malard F, Szydlo RM, Brissot E, Chevallier P, Guillaume T, Delaunay J, et al. Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(1):28-34.
399. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(9):855-64.
400. Thomson BG, Robertson KA, Gowan D, Heilman D, Broxmeyer HE, Emanuel D, et al. Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation. *Blood*. 2000;96(8):2703-11.
401. Mohty M, Bay JO, Faucher C, Choufi B, Bilger K, Tournilhac O, et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with

antithymocyte globulin-based reduced-intensity preparative regimen. *Blood*. 2003;102(2):470-6.

402. Liu YC, Chien SH, Fan NW, Hu MH, Gau JP, Liu CJ, et al. Incidence and risk factors of probable and proven invasive fungal infection in adult patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2016;49(4):567-74.

403. Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss medical weekly*. 2016;146:w14281.

404. Maertens JA. Invasive Fungal Infections. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer

Copyright 2019, EBMT and the Author(s). 2019. p. 273-80.

405. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood*. 2000;96(6):2062-8.

406. Piñana JL, Valcárcel D, Fernández-Avilés F, Martino R, Rovira M, Barba P, et al. MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis after reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(9):1449-56.

407. Oude Nijhuis CS, Gietema JA, Vellenga E, Daenen SM, De Bont ES, Kamps WA, et al. Routine radiography does not have a role in the diagnostic evaluation of ambulatory adult febrile neutropenic cancer patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2003;39(17):2495-8.

408. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildemberger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(3):796-805.

409. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildemberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1997;169(5):1347-53.

410. Rámila E, Sureda A, Martino R, Santamaría A, Franquet T, Puzo C, et al. Bronchoscopy guided by high-resolution computed tomography for the diagnosis of pulmonary infections in patients with hematologic malignancies and normal plain chest X-ray. *Haematologica*. 2000;85(9):961-6.

411. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(1):7-14.

412. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Holler E. [Diagnosis and therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients. Standard recommendations of the Work Group of Infections in Hematology and Oncology of the German Association of Hematology and Oncology]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 1999;124 Suppl 1:S18-23.

413. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo

sign. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(3):373-9.

414. Kami M, Kishi Y, Hamaki T, Kawabata M, Kashima T, Masumoto T, et al. The value of the chest computed tomography halo sign in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. An autopsy-based retrospective study of 48 patients. *Mycoses*. 2002;45(8):287-94.

415. Kim Y, Lee KS, Jung KJ, Han J, Kim JS, Suh JS. Halo sign on high resolution CT: findings in spectrum of pulmonary diseases with pathologic correlation. *Journal of computer assisted tomography*. 1999;23(4):622-6.

416. Heckmann M, Uder M, Bautz W, Heinrich M. [Diagnosis of fungal pneumonia in the thoracic CT]. *Rontgenpraxis; Zeitschrift fur radiologische Technik*. 2008;56(6):207-18.

417. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(1):253-9.

418. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(1):139-47.

419. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(9):1242-50.

420. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood*. 2001;97(6):1604-10.

421. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive Aspergillosis. *Journal of clinical microbiology*. 1999;37(10):3223-8.

422. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(3):641-9.

423. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, Leblanc T, Lacroix C, Derouin F. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer*. 2001;91(2):311-8.

424. Penack O, Schwartz S, Thiel E, Wolfgang Blau I. Lack of evidence that false-positive *Aspergillus* galactomannan antigen test results are due to treatment with piperacillin-tazobactam. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(9):1401-2; author reply 2-3.

425. Penack O, Rempf P, Graf B, Thiel E, Blau IW. False-positive *Aspergillus* antigen testing due to application of piperacillin/tazobactam--is it still an issue? *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2008;60(1):117-20.

426. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, et al. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011;54(4):279-310.
427. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive care medicine*. 2009;35(2):206-14.
428. Lehrnbecher T, Becker K, Groll AH. Current Algorithms in Fungal Diagnosis in the Immunocompromised Host. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2017;1508:67-84.
429. Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R, Zeidler D, Lorenz J. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax*. 2001;56(2):115-20.
430. Yoshida M, Obayashi T, Iwama A, Ito M, Tsunoda S, Suzuki T, et al. Detection of plasma (1 → 3)-beta-D-glucan in patients with *Fusarium*, *Trichosporon*, *Saccharomyces* and *Acremonium* fungaemias. *Journal of medical and veterinary mycology : bi-monthly publication of the International Society for Human and Animal Mycology*. 1997;35(5):371-4.
431. Chellapandian D, Lehrnbecher T, Phillips B, Fisher BT, Zaoutis TE, Steinbach WJ, et al. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(5):501-9.
432. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(1):21-33.
433. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax*. 2003;58(11):920-36.
434. Bialek R, Konrad F, Kern J, Aepinus C, Cecenas L, Gonzalez GM, et al. PCR based identification and discrimination of agents of mucormycosis and aspergillosis in paraffin wax embedded tissue. *Journal of clinical pathology*. 2005;58(11):1180-4.
435. Gomez CA, Budvytiene I, Zemek AJ, Banaei N. Performance of Targeted Fungal Sequencing for Culture-Independent Diagnosis of Invasive Fungal Disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(12):2035-41.
436. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Löffler J, Patterson TF, Slavin MA, et al. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(8):1293-303.
437. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2009;9(2):89-96.
438. Buchman TG, Rossier M, Merz WG, Charache P. Detection of surgical pathogens by in vitro DNA amplification. Part I. Rapid identification of *Candida albicans* by in vitro amplification of a fungus-specific gene. *Surgery*. 1990;108(2):338-46; discussion 46-7.
439. Buchheidt D, Hummel M, Schleiermacher D, Spiess B, Schwerdtfeger R, Cornely OA, et al. Prospective clinical evaluation of a LightCycler-mediated polymerase chain

reaction assay, a nested-PCR assay and a galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay for detection of invasive aspergillosis in neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *British journal of haematology*. 2004;125(2):196-202.

440. Buchheidt D, Hummel M. Aspergillus polymerase chain reaction (PCR) diagnosis. *Medical mycology*. 2005;43 Suppl 1:S139-45.

441. Boch T, Spiess B, Cornely OA, Vehreschild JJ, Rath PM, Steinmann J, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in haematological patients by combined use of galactomannan, 1,3- β -D-glucan, Aspergillus PCR, multifungal DNA-microarray, and Aspergillus azole resistance PCRs in blood and bronchoalveolar lavage samples: results of a prospective multicentre study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22(10):862-8.

442. Reinwald M, Spiess B, Heinz WJ, Vehreschild JJ, Lass-Flörl C, Kiehl M, et al. Diagnosing pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies: a multicenter prospective evaluation of an Aspergillus PCR assay and a galactomannan ELISA in bronchoalveolar lavage samples. *European journal of haematology*. 2012;89(2):120-7.

443. Gupta P, Ahmad A, Khare V, Kumar A, Banerjee G, Verma N, et al. Comparative evaluation of pan-fungal real-time PCR, galactomannan and (1-3)- β -D-glucan assay for invasive fungal infection in paediatric cancer patients. *Mycoses*. 2017;60(4):234-40.

444. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *The Lancet Infectious diseases*. 2004;4(6):349-57.

445. Peterson L, Ostermann J, Rieger H, Ostermann H, Rieger CT. Posaconazole prophylaxis--impact on incidence of invasive fungal disease and antifungal treatment in haematological patients. *Mycoses*. 2013;56(6):651-8.

446. Rieger CT, Huppmann S, Peterson L, Rieger H, Ostermann H. Classification of invasive fungal disease in patients with acute myeloid leukaemia. *Mycoses*. 2011;54(4):e92-8.

447. Rieger H, Lustig D, Barlow S, Ostermann H, Fiegl M, Peterson L, et al. Applicability of the EORTC/MSG criteria for IFD in clinical practice. *Annals of hematology*. 2015;94(5):847-55.

448. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, Bekeredjian-Ding I, Buchheidt D, Doelken G, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *International journal of antimicrobial agents*. 2017;49(2):218-23.

449. Christopeit M, Lindner A, Surov A, Weber T, Vehreschild MJ, Bialek R, et al. Right flank pain and high fever in a neutropenic patient with acute lymphoblastic leukaemia. *Mycoses*. 2013;56(1):90-2.

450. Neblett Fanfair R, Benedict K, Bos J, Bennett SD, Lo YC, Adebajo T, et al. Necrotizing cutaneous mucormycosis after a tornado in Joplin, Missouri, in 2011. *The New England journal of medicine*. 2012;367(23):2214-25.

451. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(5):634-53.

452. Pagano L, Girmenia C, Mele L, Ricci P, Tosti ME, Nosari A, et al. Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program. *Haematologica*. 2001;86(8):862-70.
453. Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-Ami R, Tamboli P, et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. *Mycoses*. 2013;56(6):638-45.
454. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(12):1859-67.
455. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(9):1395-401.
456. Rüping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(2):296-302.
457. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Iwasaki H, et al. Plasma (1->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet (London, England)*. 1995;345(8941):17-20.
458. Pazos C, Pontón J, Del Palacio A. Contribution of (1->3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(1):299-305.
459. Lengerova M, Racil Z, Hrnčirova K, Kocmanova I, Volfova P, Ricna D, et al. Rapid detection and identification of mucormycetes in bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients with pulmonary infiltrates by use of high-resolution melt analysis. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(8):2824-8.
460. Spiess B, Seifarth W, Hummel M, Frank O, Fabarius A, Zheng C, et al. DNA microarray-based detection and identification of fungal pathogens in clinical samples from neutropenic patients. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(11):3743-53.
461. Millon L, Herbrecht R, Grenouillet F, Morio F, Alanio A, Letscher-Bru V, et al. Early diagnosis and monitoring of mucormycosis by detection of circulating DNA in serum: retrospective analysis of 44 cases collected through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections (RESSIF). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22(9):810.e1-.e8.
462. Marchiori E, Zanetti G, Hochegger B, Irion KL, Carvalho AC, Godoy MC. Reversed halo sign on computed tomography: state-of-the-art review. *Lung*. 2012;190(4):389-94.
463. Jha AK, Bansal D, Chakrabarti A, Shivaprakash MR, Trehan A, Marwaha RK. Serum galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis in children with haematological malignancies. *Mycoses*. 2013;56(4):442-8.
464. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(12):3221-30.

465. Kretschmar M, Geginat G, Bertsch T, Walter S, Hof H, Nichterlein T. Influence of liposomal amphotericin B on CD8 T-cell function. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(8):2383-5.
466. Teschner D, Wenzel G, Distler E, Schnürer E, Theobald M, Neurauder AA, et al. In vitro stimulation and expansion of human tumour-reactive CD8+ cytotoxic T lymphocytes by anti-CD3/CD28/CD137 magnetic beads. *Scandinavian journal of immunology*. 2011;74(2):155-64.
467. Rosanova MT, Bes D, Serrano Aguilar P, Sberna N, Lede R. Efficacy and safety of voriconazole in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *Infectious diseases (London, England)*. 2018;50(7):489-94.
468. Xing Y, Chen L, Feng Y, Zhou Y, Zhai Y, Lu J. Meta-analysis of the safety of voriconazole in definitive, empirical, and prophylactic therapies for invasive fungal infections. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):798.
469. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(7):1786-99.
470. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(8):1080-7.
471. John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2019;15(11):881-95.
472. Moghnieh R, El-Rajab N, Abdallah DI, Fawaz I, Mugharbil A, Jisr T, et al. Retrospective Analysis on the Use of Amphotericin B Lipid Complex in Neutropenic Cancer Patients with Suspected Fungal Infections in Lebanon, a Single Center Experience and Review of International Guidelines. *Frontiers in medicine*. 2015;2:92.
473. Nivoix Y, Ledoux MP, Herbrecht R. Antifungal Therapy: New and Evolving Therapies. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2020;41(1):158-74.
474. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2017;96(11):1775-92.
475. Balloy V, Chignard M. The innate immune response to *Aspergillus fumigatus*. *Microbes and infection*. 2009;11(12):919-27.
476. Garth JM, Steele C. Innate Lung Defense during Invasive Aspergillosis: New Mechanisms. *Journal of innate immunity*. 2017;9(3):271-80.
477. De La Rosa GR, Champlin RE, Kontoyannis DP. Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2002;4(1):3-9.
478. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, Ledoux MP, Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1272:23-30.
479. Castellano-Gonzalez G, Clancy LE, Gottlieb D. Prospects for adoptive T-cell therapy for invasive fungal disease. *Current opinion in infectious diseases*. 2017;30(6):518-27.

480. Sam QH, Yew WS, Seneviratne CJ, Chang MW, Chai LYA. Immunomodulation as Therapy for Fungal Infection: Are We Closer? *Frontiers in microbiology*. 2018;9:1612.
481. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Pruessler F, Raggam RB, et al. Performance of galactomannan, beta-d-glucan, Aspergillus lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(6):2039-45.
482. Smibert OC, Slavin MA. Cart before the horse: use of Aspergillus PCR to increase the diagnostic yield from BAL in hematological patients at risk of invasive aspergillosis. *Leukemia & lymphoma*. 2017;58(12):2773-6.
483. Springer J, White PL, Kessel J, Wieters I, Teschner D, Korczynski D, et al. A Comparison of Aspergillus and Mucorales PCR Testing of Different Bronchoalveolar Lavage Fluid Fractions from Patients with Suspected Invasive Pulmonary Fungal Disease. *Journal of clinical microbiology*. 2018;56(2).
484. White SK, Schmidt RL, Walker BS, Hanson KE. (1→3)-β-D-glucan testing for the detection of invasive fungal infections in immunocompromised or critically ill people. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;7(7):Cd009833.
485. Lamothe F, Akan H, Andes D, Cruciani M, Marchetti O, Ostrosky-Zeichner L, et al. Assessment of the Role of 1,3-β-d-Glucan Testing for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;72(Suppl 2):S102-s8.
486. Springer J, Held J, Mengoli C, Schlegel PG, Gamon F, Träger J, et al. Diagnostic Performance of (1→3)-β-D-Glucan Alone and in Combination with Aspergillus PCR and Galactomannan in Serum of Pediatric Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2021;7(3).
487. Muñoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*. 2015;58 Suppl 2:14-25.
488. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Muñoz P, Caliz B, Sanjurjo M, Bouza E. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(7):1993-9.
489. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl JP, Francois A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection*. *Critical care medicine*. 2012;40(3):813-22.
490. Khanina A, Tio SY, Ananda-Rajah MR, Kidd SE, Williams E, Chee L, et al. Consensus guidelines for antifungal stewardship, surveillance and infection prevention, 2021. *Internal medicine journal*. 2021;51 Suppl 7(Suppl 1):18-36.
491. Johnson MD, Lewis RE, Dodds Ashley ES, Ostrosky-Zeichner L, Zaoutis T, Thompson GR, et al. Core Recommendations for Antifungal Stewardship: A Statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(Suppl 3):S175-s98.
492. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2019;25(1):20-5.
493. Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive Candida infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20 Suppl 6:11-8.

494. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(4):1245-55.
495. Micallef C, Ashiru-Oredope D, Hansraj S, Denning DW, Agrawal SG, Manuel RJ, et al. An investigation of antifungal stewardship programmes in England. *Journal of medical microbiology*. 2017;66(11):1581-9.
496. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019.
497. Bassetti M, Scudeller L, Giacobbe DR, Lamoth F, Righi E, Zuccaro V, et al. Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUNgal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project. *Mycoses*. 2018.

Danksagung

Allen voran gilt mein Dank meinem Doktorvater und meinem Betreuer, für ihre exzellente wissenschaftliche Betreuung in den letzten Jahren, sowie die Bereitstellung der Patientendaten, die mir überhaupt erst das Erstellen dieser Arbeit ermöglichten.

Ebenfalls danke ich dem IMBEI Mainz für die statistische Beratung, sowie die Geduld und Hilfsbereitschaft bei der Datenanalyse.

Insbesondere danke ich den Kolleginnen des Aktenarchivs für das Heraussuchen der Patientenakten aus dem Archiv der Universitätsmedizin Mainz. Ohne deren Hilfe hätte die Datenerhebung deutlich länger in Anspruch genommen.

Meinen Freunden danke ich für die motivierende Unterstützung zu jedem Zeitpunkt und den Informationsaustausch rund um das wissenschaftliche Arbeiten.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, allen voran meinen Eltern, die mir überhaupt erst diesen Lebensweg ermöglicht haben. Während des gesamten Studiums waren sie stets eine große Unterstützung für mich und standen mir liebevoll zur Seite.

