

„Fungal Burden“ weltweit und in Österreich – LIFE Project



Univ.-Prof. Dr. Cornelia LASS-FLÖRL
(Foto)

Sektion für
Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
Medizinische Universität Innsbruck
Schöpfstraße 41/III, 6020 Innsbruck
Tel.: +43 512 9003-70700

Veronika Greil
Tiroler Landeskrankenanstalten, Innsbruck
Medical University, Austria

David W. Denning
National Aspergillosis Centre, Education and
Research Centre
3University Hospital of South Manchester
(Wythenshawe Hospital), Manchester, UK

Epidemiologie

Infektionskrankheiten zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit, als Krankheitserreger werden in der Öffentlichkeit meist nur Bakterien und Viren wahrgenommen. Doch auch Pilzinfektionen können lebensgefährliche Komplikationen verursachen. Daran sterben jedes Jahr bis zu 1,5 Millionen Menschen und damit mindestens so viele Betroffene wie bei Tuberkulose oder Malaria. So lautet das Ergebnis einer Hochrechnung [1], das Problem der Pilzinfektionen müsse ernster genommen werden [2]. Pilzinfektionen bei schwerkranken Patienten haben in den letzten Jahren dramatisch an Bedeutung gewonnen. Ein wesentlicher Grund dafür ist die steigende Zahl stark immungeschwächter oder schwerstkranker Patienten, denen durch die Fortschritte der Medizin ein längeres Überleben ermöglicht wird.

Weltweit existieren mindestens 1 Million Pilzarten, von denen lediglich ca. 100.000 bis 200.000 Arten beschrieben sind und überwiegend saprophytisch leben d.h., durch Verwertung abgestorbener Organismen. Beim Menschen werden ca. 150 Arten als primäre Krankheitserreger eingestuft [1].

Unabhängig von pilzlichen Allergenen (Allergien) und Mykotoxinen, die Krankheitssymptome verursachen können, werden Mykosen (akut und chronisch) in

1. **primäre systemische Mykosen,**
 2. **opportunistische (systemische) Infektionen,**
 3. **subkutane Mykosen und**
 4. **kutane Mykosen (Dermatomykosen)**
- eingeteilt.

Pilze sind opportunistische Erreger. Das bedeutet, anders als viele Bakterien verfügen sie nur über relativ wenige Virulenzfaktoren und können invasive Infektionen nur bei Patienten auslösen, deren Abwehrmechanismen wesentlich beeinträchtigt sind.

Weltweit stellen kutane und opportunistische Pilzinfektionen vor allem durch Candida (Hefepilze)- und Aspergillus (Schimmelpilze)-

Spezies eine große Herausforderung dar. Primäre Systemmykosen (z. B. verursacht durch Pilze der Gattungen Histoplasma und Coccidioides) und subkutane Mykosen (z.B. Sporothrix) spielen in Mitteleuropa eine untergeordnete Rolle (siehe Tabelle 1).

Die meisten Pilzinfektionen sind lästig, aber harmlos: Der Fußpilz zum Beispiel, an dem jeder fünfte Erwachsene im Laufe seines Lebens leidet, sowie der Nagelpilz, der jeden zehnten Menschen trifft. Weit mehr als jede zweite Frau hatte mindestens schon einmal einen Scheidenpilz. Etwa 75 Millionen Frauen kommen auf vier solcher Infektionen pro Jahr. Insgesamt haben laut Studie 1,7 Milliarden Menschen irgendwann in ihrem Leben mit solchen oberflächlichen Infektionen zu tun [1].

Candida kommen regelhaft als Kommensale auf Haut und Schleimhäuten vor und sind speziesabhängig ubiquitär in der belebten und unbelebten Natur nachweisbar [3]. Abwehrschwäche, Verletzung natürlicher Barrieren oder Störung der mikrobiellen Flora des Wirtes können jedoch zur Folge haben, dass C. albicans und andere Spezies durch ungehemmtes Wachstum vom Kommensalismus zum Parasitismus übergeht.

Der Schimmelpilz Aspergillus fumigatus kommt ubiquitär in der Natur vor und ist der häufigste Erreger der Aspergillose beim Menschen. Die invasive Aspergillose stellt als akute nekrotisierende Form vor allem für neutropenische Patienten eine lebensbedrohliche Komplikation dar. Ein ernstes Problem stellen also invasive Pilzerkrankungen dar [4]. Sie enden in mehr als der Hälfte der Fälle tödlich und werden zu 90 % von Kryptokokken, Candida, Aspergillus und Pneumocystis verursacht. Die Zahlenangaben sind allerdings unsicher, da Pilzerkrankungen generell nicht gemeldet werden müssen.

Die Flut harmloser Infektionen mag davon ablenken, dass Millionen Menschen weltweit invasive – also in den Körper eindringende – lebensbedrohliche Infektionen haben, die schwieriger zu diagnostizieren und zu behandeln sind.

Die klinischen Symptome von Pilzinfektionen sind unspezifisch und unterscheiden sich nicht von bakteriellen Infektionen: Fie-

Tab. 1: Statistik der 10 bedeutendsten invasiven Pilzinfektionen

Erkrankung (Erreger)	Vorkommen	Lebensbedrohliche Pilzinfektionen/Jahr	Sterblichkeit (% bei infizierter Bevölkerung)*
Opportunistische invasive Mykosen			
Aspergillose (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	weltweit	>200.000	30–95
Candidose (<i>Candida albicans</i>)	weltweit	> 400.000	46–75
Kryptokokkose (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	weltweit	> 1.000.000	20–70
Mucormy Kose (<i>Rhizopus oryzae</i>)	weltweit	> 10.000	30–90
Pneumozystis (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)	weltweit	> 400.000	20–80
Endemische dimorphe Mykosen*+			
Blastomykose (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	Mittlerer Westen und Atlantik USA	~ 3.000	< 2–68
Coccidioidomykose (<i>Coccidioides immitis</i>)	Südwestliche USA	~ 25.000	< 1–70
Histoplasmose (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	Mittlerer Westen USA	~ 25.000	28–50
Paracoccidioidomykose (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)	Brasilien	~ 4.000	5–27
Penicilliose (<i>Penicillium marneffei</i>)	Südost Asien	> 8.000	2–75

* Großteil der Zahlen sind Hochrechnungen, basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten.
 + Endemische dimorphe Mykosen können an vielen Orten der Welt vorkommen. Für viele dieser Orte ist der Zugang zu Daten sehr limitiert. Für diese Mykosen wurden die Infektionen pro Jahr und die Sterblichkeit jener Gebiete herangezogen, von welchen die meisten Daten vorhanden waren.
 Brown GD et al., Science Translational Medicine 2012, 4: 1-9

Oft entscheidet daher die Summe der Risiken darüber ob die Patienten eine präemptive Therapie (bei wahrscheinlicher Infektion) oder empirische Therapie benötigen (siehe Kapitel Therapie von Candida-Infektionen).

Die Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen stützt sich in der Regel auf mehrere Hinweise aus mikrobiologischen, radiologischen, laborchemischen und evtl. histologischen Untersuchungen:

- Klinik:** Klinische Untersuchung, Körpertemperatur
- Laborwerte:** Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten u.a.)
- Mikrobiologie:** Erregernachweis in Blutkulturen, ZVK, Punkttaten, Gewebe; Bei Candida-Nachweis in Trachealsekret, BAL, Urin, Stuhl: Unterscheidung Kolonisa-

tion/Infektion
Serologie: Antigen-Nachweis im Serum
 Bildgebende Verfahren: Röntgen Thorax, Ultraschall, CT Lunge, Abdomen Spiegelung Augenhintergrund
Histologie: histologischer Erregernachweis im Gewebe.

ber über 38,5°C oder Hypothermie unter 36°C, klinische Symptome einer schweren Infektion, die nicht auf Antibiotika reagiert, evtl. Septischer Schock, Multiorganversagen, Gerinnungsstörungen. Wegen dieser unspezifischen Zeichen werden diese Pilzinfektionen oft zu spät erkannt. Entscheidend für die Prognose ist jedoch eine frühzeitige Therapie. Bei Candidämie bietet eine adäquate Therapie innerhalb von 12 Stunden die beste Prognose. Verzögerungen um 24–48 Stunden können die Letalität verdreifachen.

Prädisponierende Faktoren

- Neutropenie**
- Immunsuppression**
- Diabetes mellitus**
- Malignome**
- Gastrointestinale Perforation (Eintrittspforte für Pilze)**
- APACHE-Score > 20**
- Aufenthalt auf der Intensivstation >8 Tage**
- Akute Niereninsuffizienz**
- Alter (Risiko: Haut- und Schleimhautveränderungen)**
- Antibiotikatherapie > 2 Wochen (Störung**

- bakterieller Flora, Kolonisation mit Pilzen)**
- Chemotherapie (Immunsuppression, Schädigung des Darmepithels)**
- ZVK, peripherer Venenkatheter (Eintrittspforte für Pilze)**
- Viszeralchirurgische Eingriffe**
- Mechanische Beatmung >10 Tage**
- Totale parenterale Ernährung**
- Haemodialyse**
- Kortikosteroide (Immunsuppression)**
- Kolonisierung mit Candida an mind. 2 Körperstellen**

Diagnostik

Die Diagnose von invasiven Candida Infektionen stellt noch immer ein Problem mit vielen Unsicherheiten dar und kommt deshalb oft zu spät. Im Gegensatz zu den Fortschritten bei der antimykotischen Therapie haben sich die diagnostischen Möglichkeiten in den letzten 20 Jahren kaum verbessert. Die klinischen Symptome sind unspezifisch. Kulturelle mikrobiologische Ergebnisse liegen frühestens nach 24 Stunden vor und histologische Untersuchungen erfordern invasive Maßnahmen.

Invasive Pilzinfektionen sind bei immunkompetenten Patienten selten. In absteigender Häufigkeit können Candida-, Aspergillus- und Cryptococcus-Arten vor allem bei immunsupprimierten Patienten zu schweren Infektionen mit unterschiedlicher Organmanifestation führen.

Die Diagnostik invasiver Pilzinfektionen ist schwierig, insbesondere die Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion ist häufig nicht eindeutig zu treffen. Der kulturelle Nachweis von Pilzen aus primär sterilen Materialien (Liquor, Blutkultur, Pleurapunktat, Aszites, Blasenpunktat (bei Nicht-Dauerkatheträgern) ist mit großer Wahrscheinlichkeit Ausdruck einer Infektion. Die Anzucht von Sprosspilzen aus Dauerkathetern (zB. Blasenkathe- ter, Drainagen) hat nur eine geringe diagnostische Relevanz, eine Kolonisation des Materials ist wahr-

scheinlich. Der Nachweis von Sprosspilzen in respiratorischen Sekreten ist zumeist Hinweis auf Kolonisation oder Fehlbesiedlung infolge antibiotischer Vortherapie und nicht Ausdruck einer echten Infektion. Bei sekundärer Peritonitis (Trauma, Nahtinsuffizienz) hat der Nachweis von Sprosspilzen neben Bakterien keine diagnostische Relevanz. Bei Verdacht auf eine Pilz-bedingte Peritonitis (z.B. persistierende Infektion trotz antibiotischer Therapie über mehrere Tage) sollte zur Diagnose-sicherung Biopsiematerial histologisch und mikrobiologisch untersucht werden (Pilzmyzel im Gewebe als Ausdruck einer invasiven Infektion).

Der Nachweis von Antikörpern gegen Pilzantigene wird für die Akut-Diagnostik nicht empfohlen. Beim Nachweis von Aspergillus-Antigenen sind die Ergebnisse abhängig

vom eingesetzten Testverfahren. Der Platelia-Aspergillus-Antigentest eine hohe Sensitivität mit niedrigerer Spezifität. Falsch positive Ergebnisse auch bei Gabe von Antibiotika (z.B. Piperacillin/Tazobactam) möglich. Beim Candida-Antigen Test kommen falsch-positive wie auch falsch-negative Testergebnisse vor. Beim Cryptococcus-Antigen liegt die höchste diagnostische Aussagekraft. Ein negatives Ergebnis im Liquor schließt eine Kryptokokkenmeningitis weitgehend aus, ein positives Ergebnis macht eine Infektion sehr wahrscheinlich.

Routinemäßige pilzserologische Überwachungsuntersuchungen sind außer bei Patienten mit schweren primären oder sekundären Immundefekten nicht zu empfehlen, Ausnahmen (z. B. nach Organtransplantati-

onen) sind individuell zu entscheiden. Bei komplexen Fragestellungen (Aspergillusdiagnostik, Auslandsinfektionen, HIV-Patienten, PCR zur weiteren Sicherung der Diagnose) sollte immer Kontakt mit einem mikrobiologischen Labor aufgenommen werden.

Therapie

Hinsichtlich der Substanzauswahl und Applikationsweise (intravenös vs. oral) sind bei Infektionen die Erkrankungslokalisation, der klinische Zustand des Patienten mit Schweregrad der Erkrankung, Arzneimittelunverträglichkeiten und -interaktionen, Organfunktionen (insbesondere Leber und Nieren) des Patienten, eine mögliche antimykotische Vorbehandlung sowie Erregeridentität und -resistenz, die lokale Erreger-Epidemiologie

Tab. 2:

Antimykotische Substanzen und deren Indikationen in Österreich (nach Codex 2012)

	Substanzklassen und Substanzen										
	Polyene				Azole				Candine		
	Ampho B ¹	L-Ampho ²	ABLC ³	ABCD ⁴	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Itraconazol	Caspofungin	Anidulafungin	Micafungin
	Amphotericin Deoxycholat ⁵	Ambisome [®]	Abelect [®]	Amphocil [®]	Diflucan [®]	Vfend [®]	Sporanox [®]	Noxafil [®]	Cancidas [®]	Ecalta [®]	Mycamine [®]
Prophylaxe											
• Candidose	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
• Aspergillose	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Empirie (Fieber & Neutropenie)	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
First Line											
• Candidose Neutropenie	+	+	+	+	+	-	+	-***	+	-	-
• Candidose Nicht-Neutropenie	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-
• Aspergillose	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-
• Andere invasive Mykosen	+ schwere Organmykosen disseminierte Formen	+ Kryptokokkenmeningitis Mucormykose		+* Tiefe Mykosen	-	+ Fusariose Scedosporiose	+ Dermatomykosen				
Second und/oder Salvage-Therapie**	+	+	+ Aspergillose, Kryptokokkenmeningitis, Fusariose, Zygomykosen	+	+ Dermatomykosen	-	+ Aspergillose	+ Aspergillose, Fusariose	+ Aspergillose	-	+ Candidiasis, Nichtneutropenie

¹ Konventionelles Amphotericin B

² Lipo 1 Konventionelles Amphotericin B

³ Liposomales Amphotericin

⁴ Lipidkomplex-Form von Amphotericin B

⁵ Kolloidale Form, an Natrium-Cholesterylsulfat gebundenes Amphotericin B

⁶ Nur in Kombination

* First Line Zulassung bei Patienten mit schwerer Neutropenie

** Inkludiert die Zulassung bei Unverträglichkeiten gegenüber der Standardmedikation

*** oropharyngeale Candidose

und auch das Alter von großer Bedeutung. Therapeutische Optionen Eine Übersicht zu therapeutischen Optionen sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Lipidformulierungen von Amphotericin B

Amphotericin B ist ein Polyen-Makrolid, das bereits seit den 1960-er-Jahren in klinischer Verwendung steht. Der Wirksamkeit von Amphotericin B gegen Candida und eine Reihe anderer Pilze steht seine relativ hohe Toxizität gegenüber (Nephrotoxizität, Anämie, Hypokaliämie und akute Infusionsreaktionen). Aus diesem Grund wurden mehrere unterschiedliche Lipidformulierungen von Amphotericin B entwickelt, die zum Teil zu höheren Ansprechraten und zu niedrigerer Nephrotoxizität geführt haben. Die Lipidformulierungen von Amphotericin B umfassen liposomales AmB (LAMB, AmBisome®), kolloidales AmB (ABCD, Amphocil®) und AmB Lipidkomplex (ABLC, Abelcet®). Durch die Lipidformulierungen ist eine Dosissteigerung möglich, auch treten weniger Nebenwirkungen auf.

Azole

Das breiteste Spektrum aller Azole haben Posaconazol und Voriconazol mit einer Wirksamkeit gegen Candida und Aspergillus sp. Posaconazol wirkt darüber hinaus gegen Mucormyzetten.

Fluconazol galt lange Zeit als Goldstandard für die Therapie von Candida-Infektionen, wurde jedoch zunehmend auch in der antimykotischen Prophylaxe verwendet, was seine Verwendbarkeit für eine spätere Therapie deutlich einschränkt. Auch sehen wir derzeit eine Ausbreitung von non C. albicans Iso-laten mit Resistenz gegenüber Azolen.

Posaconazol ist zum First-Line-Einsatz bei therapieresistenter oropharyngealer Candidose sowie zur Prophylaxe invasiver Mykosen bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung invasiver Mykosen unter Chemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischen Syndromen (MDS) und unter Hochdosis-Immunsuppressionstherapie wegen einer Graft-versus-Host-Reaktion nach hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) indiziert. Posaconazol wird zu 15% in der Leber metabolisiert und nahezu unverändert in den Faeces ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz und mäßig-gradiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig. Bei schwerem Leberversagen kann es durch eine Verlänge-

Tab. 3:

Belastung mit schweren Pilzinfektionen in Österreich

Infektion	Infektionen pro Erkrankung pro Jahr					Gesamt	Rate/100t
	Keine	HIV/AIDS	Atemwegs- erkrankung	Krebs/Tx	ICU		
Oesophagitis	-	100	-	418	-	518	6,3
Orale Candidose	?	100	100	503	?	703	8,6
Candidemie	-	-	-	70	139	209	2,6
Candida Peritonitis	-	-	-	-	70	70	0,9
Vaginalcandidose (4x/Jahr)	110.000	-	-	-	-	110.000	2.616
ABPA	-	-	7.537	-	-	7.537	91,7
SAFS/Schweres Asthma mit fungaler Sensibilisierung)	-	-	9.949	-	-	9.949	121
Chronische Lungen Aspergillose	-	-	382	-	-	382	4,7
Invasive Aspergillose	-	-	-	50	283	333	4,1
Mucormycose	-	-	-	28	-	28	0,3
Kryptokokkenmeningitis	-	5	-	-	-	5	0,06
Pneumocystis Pneumonie	-	?	?	?	-	?	-
Histoplasmose	?	2	-	?	-	2	0,02
Fungale Keratitis	?	-	-	-	-	-	-
Tinea capitis	1221	-	-	-	-	1221	14,9
Total	111.221	207	17.976	1.068	492	130.964	

rung der Halbwertszeit allerdings zu einer längeren Exposition kommen.

Das Indikationsspektrum von Voriconazol umfasst die invasive Aspergillose, Fluconazol-resistente, schwere invasive Candida-Infektionen, schwere Infektionen mit Scedosporium sp. und Fusarium sp. und anderen Schimmelpilzen sowie zerebrale Mykosen. Aufgrund der Metabolisierung in der Leber interagiert Voriconazol wie andere Triazole mit anderen Medikamenten, das Nebenwirkungsspektrum ist gering (gastrointestinale Störungen, Hautausschläge, Fieber, AP-Erhöhung, passagere Sehstörung).

Echinocandine

Echinocandine haben eine gute klinische Wirksamkeit bei Candida-Infektionen. Vertreter dieser Substanzgruppe haben ein geringes Interaktionspotenzial und wenig Nebenwirkungen, das Wirkspektrum ist bei allen Candinen sehr ähnlich.

Caspofungin ist als First-Line-Therapie der invasiven Candidose bei Erwachsenen und Kindern sowie zur empirischen Therapie bei Verdacht auf Pilzinfektionen mit Candida oder Aspergillus bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten mit Fieber und Neutropenie zugelassen.

Micafungin ist zugelassen bei Erwachsenen und Kindern zur 2nd-Line Therapie der invasiven Candidose und zur Prophylaxe von Candida-Infektionen nach allogener, hämatopoetischer Stammzelltransplantation bzw. wenn eine Neutropenie zu erwarten ist. Eine weitere Indikation ist die ösophageale Candidose bei Indikation für eine i.v. Behandlung. Anidulafungin ist zur Behandlung von invasiver Candidiasis bei erwachsenen, nichtneutropenischen Patienten zugelassen. Anidulafungin wird nicht in der Leber metabolisiert und auch nicht über die Niere ausgeschieden, sondern nach Bruch der Ketten als inaktive Peptide abgebaut und über den Faeces ausgeschieden. Daher ist weder bei Nieren-

noch bei Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung erforderlich, und es sind auch keine Interaktionen von klinischer Signifikanz bekannt.

Aktuelles aus der Mykologie

Die Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck beteiligt sich am LIFE-Projekt (<http://www.life-worldwide.org>). Dieses weltweite Projekt hat zum Ziel, den „fungal burden“ zu erfassen, auf Pilzinfektionen aufmerksam zu machen, über Pilzinfektionen zu informieren und eine Folgeabschätzung für das Gesundheitssystem zu erheben. Für Pilzinfektionen per se besteht in Österreich keine Meldepflicht. Die erhobenen Daten (Statistik Austria [5], AURES Berichte [2], Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten) können daher nur eine grobe Einschätzung der lokalen Situation und keine exakte Prävalenz widerspiegeln. Bei einer aktuellen Bevölkerungszahl von 8,22 Millionen liegt die Rate an Candidämien bei 2,6/100.000 Einwohner. Davon sind ca. zwei Drittel Intensivpatienten und zu einem Drittel Malignom- oder Transplantationspatienten betroffen (siehe Tabelle 3). Die Dunkelziffer dürfte jedoch etwas höher liegen. Das Ereignis einer wiederkehrenden Candida-Vaginitis wird mit 2,1/100.000 Einwohner hochgerechnet. In Deutschland werden inzwischen 7–15 % aller nosokomialen Infektionen durch Pilze, vorwiegend Candida, verursacht [6]. Bei Septikämien von Intensivpatienten gehören sie zu den fünf häufigsten Erregern [7,8]. Bei Intensivpatienten beträgt die Prävalenz schwerer Candida-Infektionen 2–20 pro 1000 Aufnahmen auf Intensivstationen, in Europa wie in den USA. Die Inzidenz von Candidämien, die den Hauptanteil der nosokomialen invasiven Pilzinfektionen bei nicht-neutropenischen Patienten ausmacht, liegt bei 1 pro 1000 Patiententagen auf Intensivstationen. Weltweit werden alljährlich mehr als sechs Milliarden Euro für antifungale Medikamente ausgegeben, und die Gesamtkosten für die medizinische Behandlung von Infektionserkrankungen durch pathogene Pilze übersteigen dreistellige Milliardenbeträge. Die Prävention dieser Infektionen muss daher eine hohe Priorität haben.

Die Dokumentation des „fungal burden“ weist in Österreich noch große Lücken auf, an deren Behebung dringend gearbeitet werden sollte.

Wir benötigen österreichische Referenzdaten, um die gesamte Last von Infektionen durch

Pilze abschätzen und verfolgen zu können. Das Ziel muss der Aufbau einer Referenzdatenbank, die Lieferung von Referenzdaten sowie die Unterstützung bei der Durchführung der Surveillance und der Interpretation der Surveillance-Daten sein. Das gilt für Krankenanstalten ebenso für Gesundheitsämter, die die Infektionssurveillance überwachen sollen. Nur so kann uns die erfolgreiche Ableitung von epidemiologischen Daten und Risikofaktoren für das Infektionsmanagement gelingen. Beide Informationen sind wichtig für Entscheidungen zur Infektionsprävention. Die korrekte österreichweite Erfassung muss die Grundlage aussagekräftiger Analysen sein, welche dem epidemiologischen, wissenschaftlichen, sozio-ökonomischen Zweck oder der Verbesserung der Qualitätsinfrastrukturen dienen.

Literatur:

Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC (2012) Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine* 4, 1-9.

Resistenzbericht Österreich. AURES 2011: <http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Medizin/AURES>

Lass-Flörl C (2013) „Ein Pilz den niemand will“. *Ärztzeitschrift* 12, 20-24.

Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, Russ G, Krause R, Hönigl M, Geltner C, Auberger J, Gastl G, Mitterbauer M, Willinger B, Knöbl P, Resch G, Waldner R, Makrai A, Hartmann G, Girschikofsky M, Greil R. (2010) The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents* 36: 531-536.

Statistik Austria: Menschen und Gesellschaft - Gesundheit: http://www.statistik.at/web_de/dokumentationen/Gesundheit/index.html

Ostrosky-Zeichner I, Pappas P (2006) Invasive Candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34:857-863.

Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al. (2007) Epidemiology of Sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter Study. *Intensive Care Med* 33: 606-618.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. (2006) Sepsis in European Intensive Care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 34:344-353.