

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Invasive Infektionen durch *Paecilomyces variotii*
und *Purpureocillium lilacinum*: Epidemiologie,
prädisponierende Faktoren, Diagnostik,
Management und Verlauf**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Rosanne Sprute
aus Lübbecke

promoviert am 21. November 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. O. A. Cornely
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. A. Hamprecht

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Univ.-Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely
Dr. med. Ullrich Bethe

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

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

Beschreibung des eigenen Anteils und des Anteils anderer an der vorliegenden Arbeit

Das dem verwendeten Datensatz zugrunde liegende Register „Fungiscope®“ wurde von Prof. Dr. Oliver A. Cornely gegründet und wird von ihm geleitet. Die Verwaltung des Registers unterliegt der wissenschaftlichen Mitarbeiterin Dr. Danila Seidel. Das Studienkonzept wurde von Prof. Dr. Oliver A. Cornely, Dr. Jannik Stemler und mir selbst entwickelt. Ein Teil der dieser Arbeit zugrunde liegenden Fallregisterdaten wurde bereits vor Start des Projekts durch Personal der kollaborierenden Zentren dokumentiert. Die Rekrutierung weiterer Fälle wurde über Emailkontakt im Kollaborationsnetzwerk und über einen Aufruf in sozialen Medien von mir selbst durchgeführt. Diese Fälle wurden zum Teil vom Personal der kollaborierenden Zentren dokumentiert, zum Teil wurden mir anonymisiert medizinische Unterlagen zur Verfügung gestellt, auf deren Basis ich die Fälle selbst im Register dokumentiert habe. Die formale und medizinische Validierung der in dieser Analyse aufgenommenen Fälle wurde von mir selbst durchgeführt. Die Literatursuche wurde von mir selbst vorgenommen. Die Dokumentation erfolgte durch die wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter Xhorxha Malaj, Dr. Ertan Sal, Dr. Jon Salmanton-García und mich selbst. Das Einholen fehlender Informationen der in der Literatur berichteten Fälle geschah durch Dr. Jon Salmanton-García und mich selbst. Das Zusammenführen der Datensätze und die statistische Auswertung des Datensatzes mit dem Statistical Package for the Social Sciences (Version 25.0, IBM, USA) wurden gemeinsam von Dr. Jon Salmanton-García und mir selbst durchgeführt. Das Verfassen der initialen Manuskriptentwürfe für beide Publikationen erfolgte durch mich. Die Abbildungen und Tabellen wurden gemeinsam von Dr. Jon Salmanton-García und mir selbst entwickelt und entworfen.

Alle Koautorinnen und Koautoren haben das jeweilige Manuskript überarbeitet und der Veröffentlichung in der vorliegenden Form zugestimmt. Mein Betreuer und alle Koautorinnen und Koautoren haben der Verwendung der Publikationen als Teil meiner medizinischen Dissertation zugestimmt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.11.2021

Unterschrift: **Rosanne
Sprute**

Digital unterschrieben von
Rosanne Sprute
Datum: 2022.12.25
18:24:32 +01'00'

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. Oliver A. Cornely für die optimale Betreuung dieser Arbeit und die inspirierende Arbeitsatmosphäre in seinem Institut. Danke für die zahlreichen Chancen und Möglichkeiten für spannende Projekte und deine Unterstützung bei der Umsetzung. Deine Großzügigkeit in der Förderung deiner Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ist beispiellos.

Meinen Koautorinnen und Koautoren für die schöne Zusammenarbeit und die interessanten Fälle und im Speziellen dem Kölner Team bestehend aus Xhorxha Malaj, Dr. Ertan Sal, Dr. Jon Salmanton-García, Dr. Danila Seidel, Dr. Jannik Stemler für die Anleitung, den regen Austausch, die Inspiration, eure Freundschaft und eure ständige Verfügbarkeit. Ich freue mich sehr auf alle folgenden Projekte mit euch.

Meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik I für Innere Medizin, die selbst hochmotiviert forschen und parallel großartige klinische Arbeit leisten und mich trotzdem nach Kräften motivieren und unterstützen. Die Zusammenarbeit mit euch ist ein großes Vergnügen.

Meinen Bürokolleginnen in der Herderstraße für die moralische und technische Unterstützung und die vergnügliche Zeit.

Meinen Tieren, die die besten Prioritäten setzen und mir den optimalen Ausgleich schaffen.

Und schlussendlich danke ich meiner Familie, meinen Eltern Dr. Rosemarie und Bernhard Sprute und meiner Schwester Rosina, für die Förderung meiner Interessen schon von Kindheit an und für die vielen Freiräume, das Verständnis und die Zeit, die ihr euch nehmt und die mir manchmal fehlt. Danke für eure uneingeschränkte Unterstützung und eure Verlässlichkeit.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
ZUSAMMENFASSUNG	9
1. EINLEITUNG	11
1.1 Epidemiologie von Pilzinfektionen	11
1.2 Erkrankungen durch seltene Pilze	12
1.3 Diagnostik und diagnostische Kriterien	14
1.4 Therapeutische Optionen und Herausforderungen	16
1.5 Medikamentöse Prophylaxe und Durchbruchsinfektionen	19
1.6 <i>Paecilomyces</i> und <i>Purpureocillium</i> species	19
1.6.1 Erstbeschreibung und phylogenetische Einordnung	20
1.6.2 Vorkommen und industrielle Nutzung	20
1.6.3 Epidemiologie	21
1.6.4 Assoziierte Erkrankungen	21
1.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	23
2. PUBLIKATIONEN	25
2.1 Characterization and outcome of invasive infections due to <i>Paecilomyces variotii</i> : analysis of patients from the FungiScope® registry and literature reports	25
2.2 Invasive infections with <i>Purpureocillium lilacinum</i> : clinical characteristics and outcome of 101 cases from FungiScope® and the literature	36
3. DISKUSSION	49
3.1 Epidemiologie von Pilzinfektionen	49
3.2 Pathomechanismus und prädisponierende Faktoren	50
3.3 Eintrittspforten und klinische Symptomatik	51
3.4 Diagnostisches Vorgehen	52

3.5	Empfindlichkeitstestung	54
3.6	Therapeutische Maßnahmen	55
3.7	Durchbruchsinfektionen	57
3.8	Neue Antimykotika	58
3.9	Limitationen	59
3.10	Fazit	59
4.	LITERATURVERZEICHNIS	61

Abkürzungsverzeichnis

ASM	American Society for Microbiology
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COVID-19	Coronavirus Diseases 2019
CYP	Cytochrom P450
D-AmB	Amphotericin B in Natriumdesoxycholat
ECMM	European Confederation of Medical Mycology
ECOFF	Epidemiologischer Cut-Off-Wert
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food and Drug Administration
ISHAM	International Society for Human and Animal Mycology
ITS	Internal Transcribed Spacer
JAK	Januskinase
MALDI-TOF	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation und Flugzeitanalyse
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MSGERC	Mycoses Study Group Education and Research Consortium
mTOR	Mammalian target of rapamycin
PI3K	Phosphatidylinositol-3-kinase
TEF	Translation-Elongation-Factor
ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Mykosen durch seltene Schimmelpilze stellen aufgrund verschiedener diagnostischer und therapeutischer Fallstricke eine klinische Herausforderung dar. Die beiden Schimmelpilze *Paecilomyces variotii* und *Purpureocillium lilacinum* wurden in den letzten Jahren vermehrt als ursächlich für invasive Infektionen bei vornehmlich immungeschwächten Wirten beschrieben. Das Management von Infektionen mit *P. variotii* und *P. lilacinum* basierte bisher auf Daten aus Resistenztestungen und einzelnen Fallberichten oder kleinen Fallserien.

Mit den vorliegenden Analysen wollen wir eine Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung bei invasiven Infektionen durch *P. variotii* und *P. lilacinum* schaffen. Dazu wurden weltweit Fälle im internationalen Fungiscope®-Register für seltene Pilzinfektionen zusammengetragen und gemeinsam mit den in der Literatur berichteten Fällen bezüglich Epidemiologie, prädisponierender Faktoren, klinischer Charakteristika, Diagnostik, therapeutischer Maßnahmen und Behandlungsergebnissen ausgewertet.

Wir identifizierten 59 Fälle mit invasiven Infektionen durch *P. variotii* und 101 Fälle durch *P. lilacinum*. Für *P. variotii* zeigte sich als wichtigster prädisponierender Faktor das Vorhandensein von Fremdmaterial in 29 Fällen (49,2 %), wobei Peritonealdialysekatheter (n = 20, 33,9 %) und Herzklappenprothesen (n = 6, 10,2 %) den größten Anteil ausmachten. Auch hämatologische oder onkologische Erkrankungen (n = 19, 32,2 %), chirurgische Eingriffe (n = 11, 18,6 %) und Diabetes mellitus (n = 10, 16,9 %) begünstigen das Auftreten von invasiven *P. variotii*-Infektionen. Die wichtigsten prädisponierenden Faktoren für eine Infektion mit *P. lilacinum* waren hämatologische und onkologische Erkrankungen (n = 31 Fälle, 30,7 %), eine Behandlung mit Kortikosteroiden (n = 27, 26,7 %), Zustand nach Organtransplantation (n = 26, 25,7 %) und Diabetes mellitus (n = 19, 18,8 %). Die häufigsten von *P. variotii* betroffenen Organe waren das Peritoneum (n = 20, 33,3 %) und die Lunge (n = 16, 27,1 %). Eine Dissemination trat in 14 Fällen (23,7 %) auf. Durch *P. lilacinum* waren zumeist die Haut (n = 37/101, 36,6 %) und die Lunge (n = 26/101, 25,7 %) betroffen. Zu einer Dissemination kam es in 22 Fällen (21,8 %). Schmerzen und Fieber waren bei beiden invasiven Pilzinfektionen die häufigsten Symptome (n = 35, 59,3 % bzw. n = 33, 55,9 % für *P. variotii*, n = 40, 39,6 % bzw. n = 34, 33,7 % für *P. lilacinum*). Die Diagnose erfolgt in beiden Kohorten fast ausschließlich mittels phänotypischer Methoden und wurde in 58 Fällen (98,3 %) bzw. 98 Fällen (97,0 %) durch kulturelle Anzucht gestellt. Die Rate an Durchbruchsinfektionen lag bei 13,6 % (n = 8) für *P. variotii* und bei 9,9 % (n = 10) für *P. lilacinum*. Zur Therapie der *P. variotii*-Infektionen wurden bei 52 Patientinnen und Patienten (88,1 %) systemisch Antimykotika eingesetzt. Amphotericin B war dabei das am häufigsten verabreichte Antimykotikum (n = 39, 66,1 %). Itraconazol kam in 15 (25,4 %) und Posaconazol in 8 Fällen (13,6 %) zum Einsatz. Die klinischen Isolate von *P. variotii* waren häufig resistent gegen Voriconazol, während die oben genannten Antimykotika eine gute *in vitro*-Aktivität zeigten. Bei *P. lilacinum*-Infektionen

wurde eine systemische antimykotische Behandlung in 90 Fällen (89,1 %) durchgeführt. Die am häufigsten eingesetzten Antimykotika waren Voriconazol (n = 51, 56,7 %) und Itraconazol (n = 26, 28,9 %). Die klinischen Isolate von *P. lilacinum* waren häufig resistent gegen Amphotericin B, während Posaconazol und Voriconazol eine gute *in vitro*-Aktivität zeigten. Die Empfindlichkeitstestung gegenüber Echinocandinen zeigte sehr heterogene Resultate. Blutstrominfektionen und Infektionen des Zentralnervensystems verursachten eine hohe Sterblichkeit bei *P. variotii*. Die Gesamtmortalität betrug 28,8 %. Bei Infektionen mit *P. lilacinum* betrug die Gesamtmortalität 21,8 % (n = 22). Dabei war der Einsatz von Amphotericin B in der Behandlung von *P. lilacinum*-Infektionen mit einer signifikant höheren Sterblichkeitsrate verbunden als der Einsatz anderer Antimykotika (n = 13/33, 39,4 %, p <0,001).

P. variotii und *P. lilacinum* verursachen beide lebensbedrohliche invasive Infektionen mit hoher Letalität insbesondere in immungeschwächten und kritisch kranken Patientinnen und Patienten. Einliegendes Fremdmaterial stellt dabei den wichtigsten prädisponierenden Faktor für Infektionen mit *P. variotii* dar. Patientinnen und Patienten, die sich einer Peritonealdialyse unterziehen, sind besonders gefährdet. Amphotericin B, Itraconazol und Posaconazol sind die Substanzen der Wahl zur systemischen Pharmakotherapie. Eine Kombination mit Flucytosin kann in Betracht gezogen werden. *P. lilacinum* tritt hauptsächlich als Weichteil-, Lungen- oder disseminierte Infektion in immungeschwächten Populationen auf. Die Behandlungsergebnisse sind bei Patientinnen und Patienten, die mit Triazolen behandelt werden, besser als mit Amphotericin B-Formulierungen.

Ein multidisziplinäres Management ist für beide Mykosen von entscheidender Bedeutung und sollte eine schnelle und sichere Diagnosestellung unter Nutzung molekularer Techniken sowie eine prompte Behandlungseinleitung mit wirksamen systemischen Antimykotika umfassen. Aufgrund intrinsischer Resistenzen sind eine Identifizierung auf Spezieslevel und eine Empfindlichkeitstestung für beide Pilze unerlässlich.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie von Pilzinfektionen

Die Häufigkeit von Erkrankungen durch Pilze und deren Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit werden häufig unterschätzt. Oberflächliche Infektionen der Haut, Hautanhangsgebilde und Schleimhäute sind die häufigsten durch Pilze ausgelösten Erkrankungen beim Menschen und haben in der weltweiten Bevölkerung eine Prävalenz von etwa 25 %.¹ In Deutschland wurde unter Verwendung lokaler Daten und verfügbarer nationaler und internationaler Literatur eine Gesamtinzidenz von etwa 12 % für alle Formen von Mykosen berechnet, wobei oberflächliche Infektionen mit 95 % klar dominierten.²

Invasive Pilzinfektionen treten somit deutlich weniger häufig auf als oberflächliche Infektionen. Dennoch sind invasive Mykosen von großer Bedeutung, da sie bei vulnerablen Populationen mit einer inakzeptabel hohen Sterblichkeitsrate verbunden sind.³ Jedes Jahr versterben weltweit etwa eineinhalb Millionen Menschen an invasiven Pilzinfektionen.⁴ Damit verursachen invasive Pilzinfektionen jährlich mehr Todesfälle als Tuberkulose oder Malaria.¹ In einer Studie zur Inzidenz invasiver Mykosen in Frankreich wurden über den Zeitraum von 2001 bis 2010 eine Gesamtinzidenz 5,9/100.000 Fällen pro Jahr und eine Sterblichkeit von 27,6 % gefunden.⁵ Die Inzidenz und Sterblichkeit stieg über den gesamten Beobachtungszeitraum jährlich um 1,5 % bzw. 2,9 %.⁵ Berechnungen für das Vereinigte Königreich schätzen alleine die Zahl invasiver *Candida*-Infektionen auf 8,1/100.000 Einwohner und invasiver Aspergillosen auf 4,6/100.000 Einwohner.⁶ Für Deutschland liegen keine aktuellen Zahlen vor.

Berechnungen dieser Art unterschätzen zudem vermutlich das wahre Ausmaß, da epidemiologische Daten zu Pilzinfektionen durch das Fehlen nationaler Überwachungssysteme und einer Meldepflicht für Pilzerkrankungen in den meisten Ländern notorisch unzuverlässig sind.¹ Zudem leidet die Statistik unter einer hohen Rate an Diagnosefehlern.⁷ Auf Basis von Autopsiedaten werden invasive Pilzinfektionen nur zu etwa 50 % zu Lebzeiten der Patientin oder des Patienten diagnostiziert.⁸ Die bekannten Prävalenzen variieren zudem stark zwischen den geografischen Regionen, bedingt durch sehr heterogene Faktoren wie Unterschiede in den klimatischen Bedingungen, der Empfänglichkeit der Wirte und den vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten.⁹

Die weltweit beobachtete Zunahme invasiver Pilzinfektionen über die letzten Jahre und Jahrzehnte ist multifaktoriell verursacht.¹⁰ Säugetiere mit intaktem Immunsystem sind bemerkenswert resistent gegen invasive Pilzerkrankungen, was auf die Kombination eines hoch entwickelten Immunsystems mit angeborener und adaptiver Komponente und eine hohe Basaltemperatur des Körpers zurückgeführt wird, die das Wachstum der meisten Pilzarten hemmt.¹¹ Es wird vermutet, dass die höhere Körpertemperatur endothermer Lebewesen durch die höhere Resilienz gegen invasive Pilzerkrankungen zu einem deutlichen Überlebensvorteil

am Ende der Kreidezeit geführt hat, weshalb Säugetiere trotz des höheren Energieverbrauchs einen Selektionsvorteil erhielten.¹² Die in den letzten Jahrzehnten zu verzeichnende Zunahme von Pilzpathogenen mit höherer Virulenz für endotherme Organismen wird von einigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auf die Anpassung von Pilzen an die globale Klimaerwärmung zurückgeführt.¹³

Durch die Fortschritte der modernen Medizin sind zudem neue Populationen mit erhöhtem Risiko für invasive Pilzerkrankungen entstanden.⁹ Neben der oben genannten Hypothese wird die derzeit steigende Inzidenz invasiver Mykosen größtenteils als eine Folge der erheblichen Zunahme von Patientinnen und Patienten mit herabgesetzter Immunkompetenz gesehen. Unter anderem der Einsatz immunsuppressiver oder neuer immunmodulatorischer Therapien in der Hämatologie und Onkologie und in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen hat die Therapie vieler dieser Erkrankungen revolutioniert, jedoch auch die Zahl opportunistischer Infektionen in die Höhe getrieben.¹⁴ Auch mit Immunsuppression einhergehende Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus oder eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus erhöhen die Anfälligkeit für invasive Mykosen. Zudem werden neue Populationen ohne diese Risikofaktoren zunehmend als gefährdet für invasive Pilzerkrankungen angesehen.¹⁵ So haben unter anderem Patientinnen und Patienten nach invasiven Interventionen sowie während intensivmedizinischer Behandlung und Populationen mit strukturellen Lungenerkrankungen wie chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder schwer verlaufenden respiratorischen Virusinfektionen ein erhöhtes Risiko, invasive Mykosen entwickeln.^{10,16-18} Eine spannende Entwicklung der jüngsten Zeit stellen invasive Pilzinfektionen dar, die während oder nach einer Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) auftreten und Gegenstand aktueller Forschung sind.¹⁸⁻²⁰

Hefe- und Schimmelpilze sind als saprophytisch lebende Organismen ubiquitär in der Umwelt verbreitet, sodass auch Personen mit Risikofaktoren kaum einer Exposition entgehen können.¹⁷ Ein weiterer Triebfaktor für die Zunahme von Mykosen ist der Selektionsdruck durch den weitverbreiteten Einsatz von Antimykotika nicht nur zur Prophylaxe und Therapie in Human- und Veterinärmedizin, sondern insbesondere auch in der Landwirtschaft.²¹ Durch das Zusammenwirken all dieser Faktoren ist sowohl Labor- als auch klinisch tätiges Personal zunehmend mit invasiven Mykosen konfrontiert.^{3,17}

1.2 Erkrankungen durch seltene Pilze

In Deutschland sind Hefepilze der Gattung *Candida* die häufigsten Erreger invasiver Pilzinfektionen, insbesondere in Form von Candidämien.² Infektionen durch *Aspergillus* spp. sowie Mukormykosen stellen die häufigsten invasiven Schimmelpilzinfektionen dar.² Jedoch sind eine Vielzahl an Hefe- und Schimmelpilzarten in der Lage, opportunistische invasive Mykosen zu verursachen.²² Die Prävalenz dieser Erkrankungen durch die sogenannten „seltenen“ Schimmelpilze hat in den letzten zwei Jahrzehnten stetig zugenommen.¹⁰ Dabei

bezieht sich der Begriff „selten“ nicht auf das Vorkommen der Pilze in der Umwelt – viele der seltenen Pilze sind ubiquitär in der Umwelt zu finden – sondern auf die Häufigkeit, mit der diese Pilze mit Infektionen beim Menschen in Verbindung gebracht werden.

Es wird geschätzt, dass es zwischen 1,5 und 5 Millionen Pilzarten gibt, von denen bisher nur ein Bruchteil von etwa 100.000 Arten identifiziert wurde.²³ Davon sind bisher nur einige hundert Pilzarten als krankheitsverursachend beim Menschen beschrieben.²⁴ In den letzten Jahrzehnten wurden eine Vielzahl neuer Pilzpathogene bei Menschen, Pflanzen und Tieren beschrieben, sodass Erkenntnisse zur klinischen Relevanz noch nicht bekannter Spezies in der Zukunft mit Spannung erwartet werden können.^{25,26}

Zu den bereits bekannten selten humanpathogenen Schimmelpilzspezies gehören unter anderem *Fusarium* spp., *Lomentospora* spp., *Scedosporium* spp., Phäohyphomykosen verursachende *Dematiaceae*, *Rasamsonia* spp., *Scopulariopsis* spp., *Penicillium* spp., non-marneffeii *Talaromyces* spp., *Paecilomyces* spp., *Purpureocillium* spp. und *Schizophyllum* spp. sowie andere Basidiomyceten.³ Diese Pilze stellen durch ihre Seltenheit im klinischen Kontext und dem damit einhergehenden Mangel an klinischer Erfahrung und evidenzbasiertem Wissen über das Infektionsgeschehen, Diagnostik und Therapie eine besondere Herausforderung im Management dar.

Die Zunahme berichteter Fälle von Pilzinfektionen mit seltenen Schimmelpilzen hat – neben den bereits oben genannten Ursachen für das allgemein häufigere Vorkommen invasiver Pilzinfektionen in den letzten Jahrzehnten – weitere spezifische Ursachen. Neue Entwicklungen in der mikrobiologischen Diagnostik wie der routinemäßige Einsatz molekulardiagnostischer Verfahren, Lateral-Flow-Assays, Hybridisierungsassays, massenspektrometrischer Verfahren und Sequenzierungstechniken sowie eine generelle erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber dem Auftreten von seltenen Pilzen als Krankheitserreger forcieren eine häufigere Identifizierung in mikrobiologischen Laboren.²⁷ Früher wurden seltene Pilze häufiger als Kontaminanten fehlinterpretiert. Zudem treten viele dieser Mykosen aufgrund ihres Resistenzprofils als sogenannte Durchbruchinfektionen unter antimykotischer Prophylaxe oder Therapie auf.²⁸ Seltene Erreger invasiver Pilzinfektionen werden somit das medizinische Personal zunehmend beschäftigen.

Seltene Schimmelpilze können sowohl oberflächliche Mykosen als auch lokale Infektionen beispielsweise nach penetrierenden Traumata und disseminierte Erkrankungen zumeist bei prädisponierenden Faktoren verursachen.³ Die Risikofaktoren, die Diagnostik, der Verlauf und die Mortalität der Infektion unterscheiden sich teilweise erheblich zwischen den verschiedenen Schimmelpilzspezies. So treten invasive Infektionen mit *Rasamsonia* spp. gehäuft bei chronischer Granulomatose als prädisponierendem Faktor auf und befallen fast ausschließlich die Lunge.²⁹ Die Anzucht von *Scedosporium* spp. und *Lomentospora prolificans* gelingt mit größerer Wahrscheinlichkeit auf selektiven Kulturmedien, weshalb der klinische Verdacht und

die Verfügbarkeit der entsprechenden Medien zur Diagnostik entscheidend sind.³⁰ Zahlreiche pathogene Schimmelpilze weisen eine verminderte Anfälligkeit gegen Antimykotika auf oder sind sogar intrinsisch resistent, was die Therapiemöglichkeiten stark einschränkt.³ Dies erschwert die Behandlung enorm, sodass bei Infektionen mit *Lomentospora prolificans* Mortalitätsraten von bis zu 85% in hämatologischen und onkologischen Patientenpopulationen beschrieben sind.³¹

Diese Beispiele zeigen, dass das Wissen über die Diagnostik, den Verlauf und die Therapie seltener Pilzkrankungen ein entscheidender Faktor ist, um das Management der Patientinnen und Patienten zu verbessern und den Krankheitsverlauf und das Gesamtüberleben zu beeinflussen.

1.3 Diagnostik und diagnostische Kriterien

Eine sichere und frühzeitige Diagnose invasiver Pilzinfektionen ist die zentrale Herausforderung im klinischen Alltag und die entscheidende Grundlage für eine gezielte Therapie. Die niedrige Detektionsrate seltener Pilzinfektionen ist unter anderem der Komplexität der Diagnostik geschuldet, für die klinische, radiologische und mikrobiologische Befunde zugleich berücksichtigt werden müssen und die ein hohes Maß an klinischem Verdacht voraussetzt. Infektionen mit seltenen Pilzen können jedes Organ betreffen und dementsprechend eine Vielzahl an Symptomen verursachen.

Für die Mehrzahl der seltenen Pilze fehlen zudem Referenzstandards für diagnostische Biomarker wie beispielsweise Galaktomannan oder β -D-Glucan, welche für Pilze wie *Aspergillus* oder *Candida* spp. etabliert sind.¹⁵ Für Infektionen mit *Fusarium* oder *Penicillium* spp. liegen einige Erfahrungen vor, sodass Galaktomannan in deren Diagnostik eingesetzt werden kann, während der Stellenwert für andere seltene Schimmelpilze unklar ist oder sich Biomarker nicht als diagnostisches Werkzeug zur Sicherung der Diagnose eignen.^{3,32}

Eine genaue Identifizierung bis auf Spezieslevel ist unter anderem aufgrund der unterschiedlichen Resistenzprofile auch innerhalb einer Gattung für das klinische Management von essentieller Bedeutung. Jedoch hat die Taxonomie von klinisch relevanten Pilzen innerhalb der letzten Jahre erhebliche Umwälzungen erlebt, was die Mykologie vor einige Herausforderungen stellt.³³ In der Vergangenheit wurden Pilze ausschließlich anhand von morphologischen Charakteristika und anderen phänotypischen Merkmalen klassifiziert.³³ Phänotypische Methoden wie die direkte Mikroskopie aus klinischen Proben, die kulturelle Anzucht und die histologische Untersuchung stellen für viele Pilze auch weiterhin den Goldstandard zur Identifizierung dar.³ Jedoch sind in den letzten Jahren eine Vielzahl weiterer molekularer und proteomischer Methoden hinzugekommen, die eine genaue Spezieseinordnung erleichtern.³ Dazu gehören unter anderem Sequenzierungstechniken und massenspektrometrische Verfahren wie die Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation und Flugzeitanalyse (MALDI-TOF). Der Einsatz molekularer und proteomischer Techniken zur

Identifizierung und Klassifizierung hat zu tiefgreifenden Änderungen in der Taxonomie und Nomenklatur von Pilzen geführt, sodass die Beziehungen einzelner Arten zu anderen und innerhalb größerer taxonomischer Gruppen neu definiert wurden.³³

Zusätzlich zu taxonomischen Neuerungen kamen auch tiefgreifende Änderungen durch die Abschaffung des sogenannten dualen Systems in der Pilznomenklatur zustande. Bis 2013 waren zahlreichen Pilzen separate Namen für ihre entweder teleomorphen, d.h. sexuellen, oder anamorphen, d.h. asexuellen, Stadien des Lebenszyklus zugeordnet.³⁴ Da es sich jedoch um verschiedene Stadien eines genetisch identischen Organismus handelt, wurde diese duale Nomenklatur mit der Einführung von taxonomischer Zugehörigkeit auf Basis von Sequenzierungstechniken obsolet. Ein einzelner Name aus häufig mehreren verwendeten musste gewählt werden und dabei handelte es sich nicht immer um die klinisch gängigste Bezeichnung.³⁵

Zur Untersuchung des Resistenzprofils klinisch relevanter Pilze werden die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der verschiedenen Pilzisolat untersucht.³⁶ Diese werden mittels standardisierter Methoden wie Makro- und Mikrodilutionsmethoden zumeist nach der Methodologie des „Clinical and Laboratory Standards Institute“ (CLSI) oder dem „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST) erhoben.³⁶

Sogenannte klinische „Breakpoints“ sind speziesabhängig und können zur klinischen Interpretation der MHK verwendet werden. Dafür werden bestimmte MHK der Kategorien „sensibel“ zugeordnet, wenn nach derzeitigem Kenntnisstand eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg bei Verwendung eines Standarddosierungsschemas des Wirkstoffs besteht. „Sensibel bei erhöhter Exposition“ ersetzt seit 2019 die Kategorie „intermediär“ und wird verwendet, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg besteht, weil die Exposition gegenüber dem Wirkstoff beispielsweise durch Anpassung des Dosierungsschemas erhöht werden kann. Die Kategorie „resistent“ beschreibt, dass die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens auch bei erhöhter Exposition hoch ist.³⁷ Zur Festlegung von klinischen Breakpoints werden verschiedene Faktoren berücksichtigt. Unter anderem können Dosierungsinformationen, MHK-Verteilungen, epidemiologische Cut-Off-Werte (ECOFF), pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter sowie Ergebnisse klinischer Studien in die Festlegung einfließen. Da diese Daten jedoch für Arten, die nur selten Infektionen beim Menschen verursachen, nicht ausreichend zur Verfügung stehen, wurden bisher für die meisten seltenen Pilze keine klinischen Breakpoints festgelegt.³⁷ Dies erschwert die Interpretation der klinischen Bedeutung von MHK-Werten bei seltenen Pilzen erheblich, sodass hier die Ergebnisse der Resistenztestung nur sehr vorsichtig für klinische Entscheidungen genutzt werden dürfen.

Eine Bestimmung der MHK-Werte ist dennoch immer sinnvoll, da die Daten zudem nützlich für die epidemiologische Surveillance seltener Pilzisolat sind. So kann beispielsweise ein

weiterer speziesabhängiger Parameter, der ECOFF, errechnet werden, der die Unterscheidung zwischen Wildtypen mit sogenannter intrinsischer oder natürlicher Resistenz einerseits und Mikroorganismen mit erworbener Resistenz andererseits ermöglicht. Auch hier liegen momentan jedoch fast ausschließlich Werte für die seltenen Spezies einer Gattung mit großer klinischer Relevanz, wie beispielsweise *Candida* spp. oder *Aspergillus* spp., vor.

Wenn die Identifizierung eines Pilzes in einer klinischen Probe gelungen ist, muss zunächst eine Einschätzung erfolgen, ob der Nachweis des Pilzes auch mit einer Infektion assoziiert ist. Durch das ubiquitäre Vorkommen von Pilzen ist die Unterscheidung zwischen Kontamination der Probe, Kolonisation der Patientin oder des Patienten und klinisch relevanter Infektion oftmals eine Herausforderung. Kriterien zur Einordnung der Wahrscheinlichkeit einer invasiven Pilzinfektion wurden von einer internationalen Arbeitsgruppe, der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ und der „Mycoses Study Group Education and Research Consortium“ (EORTC/MSGERC) definiert.³⁸ Diese Konsensuskriterien wurden primär zur Vereinheitlichung epidemiologischer und klinischer Studien konzipiert und können zudem nur bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten uneingeschränkt angewandt werden, was die Einordnung von Populationen ohne klassisches Risikoprofil erschwert. Dennoch erleichtert die Kenntnis dieser Kriterien die Einschätzung, ob ein Pilznachweis klinisch relevant ist.

Die aufgeführten diagnostischen Herausforderungen zeigen, dass zur Diagnosestellung einer invasiven Pilzerkrankung ein hohes Maß an klinischem Verdacht und an mykologischem Fachwissen zur Wahl reliabler Nachweismethoden erforderlich ist. Kenntnisse über Epidemiologie, Risikofaktoren, klinische und mikrobiologische Merkmale der einzelnen Erreger können dabei die Einordnung von Befunden sehr erleichtern.

1.4 Therapeutische Optionen und Herausforderungen

Neben einer frühzeitigen Diagnostik ist die prompte Einleitung einer antimykotischen Therapie der größte Prädiktor für das Überleben von invasiven Pilzerkrankungen.¹⁵

Bis Mitte der 1950er Jahre wurden invasive Pilzerkrankungen weitestgehend chirurgisch behandelt, da keine systemisch wirksamen, antimykotischen Substanzen zur Verfügung standen.³⁹ Die chirurgische Sanierung von Infektionsherden ist auch weiterhin ein wichtiger Bestandteil der Therapie invasiver Mykosen. Für eine Vielzahl der seltenen Pilze gibt es Fallberichte oder Auswertung von Fallserien, die eine Besserung der Symptomatik oder einen Überlebensvorteil von operativ sanierten Infektionsfoki nahelegen.^{29,40-42}

Für die systemische Therapie invasiver Mykosen stehen trotz der großen Auswirkungen von Pilzen als Infektionserreger auf die menschliche Gesundheit und trotz des alarmierenden Anstiegs der Zahl neu beschriebener Pathogene derzeit nur wenige Substanzklassen oder einzelne Substanzen zur Verfügung.⁴³ Ein elementarer Grund dafür ist, dass Pilze als Eukaryoten dem Menschen evolutionär sehr nah sind, was die Entwicklung von verträglichen Medikamenten erschwert. Bisher konnten nur wenige Zielstrukturen für antimykotisch

wirksame Substanzen pharmakologisch nutzbar gemacht werden, die nicht auch in humanen Zellen vorhanden sind und somit weniger Toxizität für den Menschen zur Folge haben.⁴³

Mit der Isolation vom Polyen Amphotericin B aus *Streptomyces nodosus* im Jahr 1953 und der Einführung von Amphotericin B in Natriumdesoxycholat-Lösung (D-AmB) zur intravenösen Applikation stand die erste systemische antimykotische Behandlungsoption zur Verfügung.⁴⁴ Polyene binden an Ergosterol, ein Bestandteil in der Zellmembran von Pilzen, und erhöhen somit durch Porenbildung die Permeabilität der Zellmembran.⁴⁵ Auch eine Induktion oxidativen Stresses auf die Pilzzelle wird als Wirkmechanismus diskutiert.⁴⁵ Ergosterol kommt in der menschlichen Zelle nicht vor, gleichwohl ist die Verwendung von D-AmB durch Interaktion mit menschlichen Sterolen mit einer dosislimitierenden Nephrotoxizität und weiteren schweren Nebenwirkungen verbunden.⁴⁵ Neue lipidbasierte Formulierungen weisen eine geringere Toxizität auf, dennoch beschränkt das Spektrum an Nebenwirkungen den Anwendungsbereich von intravenösen Amphotericin B-Formulierungen auf schwere Pilzinfektionen.⁴⁶

Im Rahmen der Entwicklung antineoplastischer Substanzen wurde im Jahr 1957 das Pyrimidin-Analogon 5-Flucytosin synthetisiert.⁴⁷ Es ist derzeit das einzige zugelassene Antimykotikum, das nicht an der fungalen Zellmembran oder Zellwand als Zielstrukturen ansetzt, sondern das die Synthese von fungaler DNA und RNA inhibiert. Flucytosin kann aufgrund schneller Resistenzbildungen gegen die Substanz nur in Kombination mit anderen Antimykotika eingesetzt werden, eine Monotherapie mit Flucytosin verbietet sich.⁴⁷

Zudem wurden seit den 1960er Jahren mehrere Imidazol-Derivate entwickelt, welche heutzutage nicht mehr oder nur noch in topischer Applikationsform als Antimykotika eingesetzt werden. Dazu zählen Clotrimazol, Econazol, Ketoconazol und Miconazol.⁴⁸ Sie waren Vorläufersubstanzen der nächsten Generation an Antimykotika, den Triazolderivaten wie Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und zuletzt Isavuconazol, welche alle sowohl als intravenöse als auch orale Formulierungen verfügbar sind. Azol-Antimykotika hemmen die Lanosterol-14 α -Demethylase, ein Cytochrom P450 (CYP)-Enzym, das für die Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol essenziell ist. Ein dadurch entstehender Mangel an Ergosterol beeinträchtigt die Funktion der Zellmembran und inhibiert das Wachstum der Pilzzellen. Triazole haben ein klinisch relevantes Interaktionspotential mit humanen CYP-Enzymen, was zu Lebertoxizität und einer Vielzahl an Medikamenteninteraktionen führen kann.⁴⁹

Eine weitere Gruppe, die der Allylamine, inhibiert ebenfalls die Ergosterolsynthese, greift dabei jedoch an einem anderen Enzym, der Squalenepoxidase, an.⁵⁰ Naftifin war die erste Substanz der Gruppe, aus welcher das wirksamere Terbinafin abgeleitet wurde.⁵⁰ Mit Terbinafin steht ein Wirkstoff zur Verfügung, der nicht nur topisch, sondern bei einer oralen Bioverfügbarkeit von 80 % auch systemisch verabreicht werden kann.⁵¹ Allylamine werden vornehmlich in der

Behandlung von oberflächlichen Infektionen mit Dermatophyten eingesetzt,⁵² haben jedoch auch einen Stellenwert in der Behandlung invasiver Mykosen durch seltene Schimmelpilze.³ Die neueste Gruppe zugelassener antimykotischer Substanzen ist die der Echinocandine. Caspofunginacetat wurde 2001 als erster Vertreter durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen.⁵³ Caspofungin ist ein halbsynthetisches Derivat von Pneumocandin B0, einem natürlich vorkommenden zyklischen Peptid, welches bereits 1985 aus dem Pilz *Glarea lozoyensis* isoliert wurde.⁵³ Echinocandine greifen an der Synthese von β -D-Glucan, einer Zellwandkomponente, an. Dadurch haben sie im Menschen weniger Toxizität als die anderen verfügbaren Antimykotikaklassen. Zwei Nachteile der Klasse sind eine ausschließlich intravenöse Darreichungsform sowie eine geringe Penetration in das Zentralnervensystem (ZNS).⁵⁴

Insbesondere die Einführung der neueren Triazole und der Echinocandine hat die therapeutischen Möglichkeiten für viele Pilzerkrankungen verbessert. Dennoch gibt es weiterhin viele Limitationen antimykotischer Medikamente, etwa bei der Applikationsform, der Bioverfügbarkeit in den Zielgeweben, unerwünschten Wirkungen, dem Wechselwirkungsprofil und dem Wirkspektrum gegen verschiedene Pilze. Innerhalb der letzten 20 Jahre haben keine neuen Substanzklassen eine Zulassung in Deutschland erreicht und die Raten an berichteten antimykotischen Resistenzen steigen.⁵⁵

Erfreulicherweise befinden sich derzeit mehrere vielversprechende neue Antimykotika in klinischer Prüfung.⁵⁶ Dazu zählen Medikamente mit bekanntem Wirkmechanismus, jedoch verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften wie Rezafungin, einem Echinocandin mit einer Halbwertszeit von etwa 150 Stunden im menschlichen Körper.⁵⁷ Hieraus resultiert, dass eine intravenöse Verabreichung nur einmal wöchentlich erfolgen muss. Zudem wird durch den hohen Spitzenspiegel große Hoffnung in die Wirksamkeit und die Unterdrückung von Resistenzbildungen gesetzt. Rezafungin wird momentan in zwei Phase 3-Studien erprobt (NCT03667690 und NCT04368559). Mit dem Triterpenoid Ibrexafungerp befindet sich auch ein Medikament in klinischer Prüfung, dessen Wirkung über eine Abwandlung bekannter Mechanismen entsteht (NCT03059992, NCT03672292 und NCT03363841). Ähnlich wie die Echinocandine hemmt Ibrexafungerp den β -D-Glucan-Synthase-Komplex. Anhand von Untersuchungen an Pilzstämmen mit Mutationen in den für die β -D-Glucan-Synthase kodierenden *FKS*-Genen konnte gezeigt werden, dass die Triterpenoide jedoch an einer anderen Stelle des Enzymkomplexes binden als die Echinocandine.^{58,59} Ein großer Vorteil der Substanz ist die Möglichkeit, sie in Tablettenform zu verabreichen. Ganz neue Wirkmechanismen werden momentan beispielsweise mit Olorofim, einem Hemmer der Dihydroorotat-Dehydrogenase, untersucht. Olorofim inhibiert die fungale Pyrimidinsynthese und zeigt dabei *in vitro*-Aktivität gegen eine Reihe von Schimmelpilzen, jedoch nicht gegen

Hefepilze.^{60,61} Das Medikament wird derzeit in einer Phase 2b-Studie untersucht (NCT03583164).

1.5 Medikamentöse Prophylaxe und Durchbruchsinfektionen

Neben Umgebungsmaßnahmen wie beispielsweise Luftfiltersystemen in Krankenhäusern kann eine medikamentöse Prophylaxe mit antimykotischen Medikamenten Patientinnen und Patienten mit einem Risikoprofil für invasive Pilzinfektionen Schutz vor lebensbedrohlichen Infektionen bieten. Dabei muss diese Maßnahme medizinisch und wirtschaftlich gerechtfertigt sein. Hochrisikopopulationen, für die ein Vorteil durch eine antimykotische Prophylaxe gezeigt wurde, sind beispielsweise Patientinnen und Patienten, die sich einer Chemotherapie zur Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom unterziehen, sowie Empfängerinnen und Empfänger einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.⁶²

Auch beim Einsatz neuer Substanzen wie Immuntherapeutika entsteht ein hohes Risiko für invasive Pilzinfektionen, welches eben erst begonnen wird zu verstehen. Für Brutonkinase-Inhibitoren ist bereits bekannt, dass ihre Verwendung mit schweren Pilzinfektionen mit ungewöhnlichem Verlauf einhergehen kann.^{63,64} Der Einsatz von Mammalian target of rapamycin (mTOR) Inhibitoren, Januskinase (JAK)-Inhibitoren und Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) delta-Inhibitoren erhöht ebenfalls das Risiko für eine invasive Pilzinfektion.⁶² Auch von Substanzen zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Fingolimod, einem Sphingosin-1-Phosphat-Analogon zur Therapie schubförmig remittierender Multipler Sklerose, geht ein erhöhtes Risiko für invasive Pilzinfektionen aus.⁶⁵ Es muss weiter untersucht werden, ob für diese neueren Substanzen eine medikamentöse antimykotische Prophylaxe zur Risikoreduktion gerechtfertigt ist.

Durchbruchsmykosen sind definiert als Infektionen, die während einer prophylaktischen oder therapeutischen Exposition gegenüber einem Antimykotikum auftreten. Dies schließt Infektionen mit Pilzen ein, die außerhalb des Wirkungsspektrums des eingesetzten Antimykotikums liegen.⁶⁶ Auch seltene Pilze treten als Durchbruchsinfektionen unter antimykotischer Exposition auf. Verschiedene Untersuchungen weisen auf eine Häufung von Infektionen mit seltenen Pilzen unter antimykotischer Prophylaxe hin,^{28,67} während andere Untersuchungen dies nicht bestätigen.^{68,69}

1.6 *Paecilomyces* und *Purpureocillium* species

Zu den seltenen Schimmelpilzen zählen unter anderem *Paecilomyces* spp. und *Purpureocillium* spp.³ Die beiden Schimmelpilze mit den Stellvertretern *Paecilomyces variotii* und *Purpureocillium lilacinum* wurden in klinischen Proben in der Vergangenheit häufig als Kontaminanten angesehen, werden nun aber zunehmend mit verschiedenen Infektionen beim

Menschen in Verbindung gebracht und gehören zu den neuen Erregern opportunistischer Mykosen.⁷⁰

1.6.1. Erstbeschreibung und phylogenetische Einordnung

Die Gattung *Paecilomyces* mit ihrem Vertreter *Paecilomyces variotii* wurde 1907 von Bainier eingeführt, der sie als eng verwandt mit *Penicillium* Link ex Fr. beschrieb.⁷¹ *Purpureocillium lilacinum* wurde von Thom als *Penicillium lilacinum* erstbeschrieben.⁷² Seitdem wurden durch neue Untersuchungstechniken die Merkmale und Zugehörigkeit der Gattungen *Paecilomyces* und *Penicillium* sowie ihrer Vertreter mehrfach neu definiert.⁷³⁻⁷⁵ *P. lilacinum* wurde ab dem Jahr 1974 über mehrere Jahrzehnte der Gattung *Paecilomyces* zugeordnet,⁷⁴ was sich in der Literatur auch heute noch widerspiegelt. Zuletzt wurden jedoch 2011 phylogenetische Analysen von Mitgliedern der Gattung *Paecilomyces* mittels Sequenzierung der für 18S ribosomale RNA codierenden Genregionen durchgeführt.⁷⁶ Anhand dieser Ergebnisse wurde *Paecilomyces lilacinus* nebst *Paecilomyces nostocoides*, *Isaria takamizusanensis* and *Nomuraea atypicola* zur Familie der *Ophiocordycipitaceae* (Ordnung *Hypocreales*) zugehörig definiert, welche wenige Jahre zuvor beschrieben worden war.⁷⁷ Dies bedingte die Einführung der neuen Gattung *Purpureocillium*. *P. variotii* verblieb in der Gattung *Paecilomyces* (Familie *Trichocomaceae*, Ordnung *Eurotiales*).

1.6.2. Vorkommen und industrielle Nutzung

Sowohl *Paecilomyces variotii* als auch *Purpureocillium lilacinum* sind Saprophyten und kommen ubiquitär im Erdboden, in sich zersetzendem organischen Material und in Lebensmitteln vor.^{70,78} Beide Pilze sind sehr umweltresistent. *P. variotii* ist ein extrem thermotoleranter Pilz und zudem resistent gegenüber niedrigem Sauerstoffgehalt und Konservierungsstoffen, sodass er regelmäßig Lebensmittelverderb hervorruft und selbst aus pasteurisierten Lebensmitteln isoliert wird.⁷⁹ Für *P. lilacinum* ist ebenfalls eine hohe Resistenz gegenüber chemischer Desinfektion,⁸⁰ Sterilisation und Konservierungsstoffen⁸¹ beschrieben. Wie viele andere Pilze haben *P. variotii* und *P. lilacinum* jedoch nicht nur pathogenes Potential, sondern können für verschiedene industrielle Anwendungen eingesetzt werden. So wurde für *P. variotii* aufgrund seiner Eigenschaft, extrazelluläre Enzyme zu produzieren, eine Vielzahl an Anwendungsgebieten in der Biotechnologie gefunden, beispielsweise zur Produktion von Enzymen wie Amylasen, Cellulasen, Chitinasen, Pektinasen, Phytasen, Tannasen und Xylanasen.⁸² Zudem wird aufgrund der hohen Toleranz gegenüber Temperaturen und einem breiten pH-Optimum sowie einer höheren Eliminationskapazität als in einem vergleichbaren bakteriellen System am Einsatz von *P. variotii* zur Biodegradation von schwer abbaubaren oder toxischen Substanzen und damit zur Reinigung von Abgasen oder Abwässern geforscht.⁸³⁻⁸⁵

Auch für *P. lilacinum* wurde über das Potential, verschiedene Enzyme wie industriell nutzbare Proteasen zu produzieren^{86,87} sowie Kohlenwasserstoffe wie Alkanen, Toluol, Benzo[a]pyren abzubauen, berichtet.⁸⁸⁻⁹⁰ Kommerzielles Haupteinsatzgebiet vom *P. lilacinum* ist jedoch die Nutzung als biologisches Mittel zur Bekämpfung von Pflanzen-schädigenden Nematoden.⁹¹ Eine Genotypisierung mittels Sequenzierung der *Internal-Transcribed-Spacer (ITS)*-Region und des *Translation-Elongation-Factor (TEF)*-Gens konnte zur Biokontrolle von Schädlingen in die Umwelt freigesetzte Isolate nicht von humanpathogenen Stämmen unterscheiden.⁷⁶ Die extreme Toleranz beider Pilze gegenüber Umweltbedingungen und ihre Fähigkeit, unter suboptimalen Bedingungen Nährstoffe zum Wachstum zu assimilieren, trägt vermutlich zu ihrer Pathogenität im Menschen bei.⁷⁰

1.6.3. Epidemiologie

Daten über die Inzidenz und Prävalenz von Infektionen mit *P. variotii* und *P. lilacinum* sind wie bei anderen seltenen Pilzen rar und weisen je nach geografischer Region und Verfügbarkeit diagnostischer Mittel eine hohe Variabilität auf.¹⁰ In der kürzlich erschienenen Leitlinie für seltene Schimmelpilze aus dem weltweiten Leitlinienprogramm der European Confederation of Medical Mycology (ECMM) in Kooperation mit der International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) und der American Society for Microbiology (ASM) wurde die Verteilung in einer geografischen Region aus den veröffentlichten Fällen pro Einwohnerzahl extrapoliert.³

Insgesamt wurden 93 Fälle von schweren Infektionen durch *Paecilomyces* spp. aus 23 Ländern identifiziert. Die meisten Fälle wurden aus den Vereinigten Staaten (n = 16), Spanien (n = 13) und Taiwan (n = 14) gemeldet. Die höchste Zahl berichteter Fälle pro Millionen Einwohner fand sich in Hongkong mit 0,7 Fällen/Mio. Einwohner zwischen 1971 und 2018.³

Für *Purpureocillium* spp. wurden insgesamt 250 Fälle schwerer Infektionen aus 28 Ländern identifiziert. Die meisten Fälle wurden aus den USA (n = 113), Australien (n = 26), Spanien (n = 17), Indien und Japan (jeweils n = 13) berichtet. Die meisten Fälle pro Millionen Einwohner kamen aus Australien, Island und der Slowakei mit 1-3 Fällen/Mio. Einwohner.³

Die Zahl veröffentlichter Fälle wird durch verschiedene Faktoren verzerrt, wie etwa durch die medizinische Infrastruktur des jeweiligen Landes, die wirtschaftlichen Ressourcen und die Verfügbarkeit von mykologischer Expertise.³ Entsprechend können die Zahlen keine robuste Aussage über die Inzidenz in einem bestimmten Land machen, geben aber dennoch einen Eindruck vom weltweiten Verteilungsmuster von Infektionen durch beide Gattungen.

1.6.4. Assoziierte Erkrankungen

Sowohl *P. variotii* als auch *P. lilacinum* können im Menschen für eine Vielzahl oberflächlicher und invasiver Infektionen ursächlich sein, die verschiedene Organsysteme betreffen können.

Infektionen der Haut und Hautanhangsgebilde wie Onychomykosen wurden sowohl für *P. variotii* als auch für *P. lilacinum* beschrieben und treten sowohl bei immunkompetenten als auch bei immunsupprimierten Personen auf.⁹²⁻⁹⁵ Diese Infektionen können nach Inokulation entstehen⁹⁶ und rekurren.⁹⁵ Oberflächliche und invasive lokale Infektionen der Haut sind beschrieben, wobei invasive Infektionen beim anfälligen Wirt zur Dissemination führen können.^{94,97} Für *P. lilacinum* ist ein Ausbruch aufgrund einer kontaminierten Hautlotion in einer Gruppe von schwer immunsupprimierten Patientinnen und Patienten berichtet worden, bei dem zwei von neun Betroffenen verstarben.⁹⁸

Die kutanen und subkutanen Infektionen können sich mit einem sehr breiten Spektrum an klinischen Merkmalen manifestieren. Lokalisierte und disseminierte, erythematöse, noduläre und vesikuläre Läsionen⁹⁸ bis hin zu hämorrhagischen Läsionen und Ulcera⁹⁴ sind beschrieben. Auch Myzetome, chronische granulomatöse Infektionen zumeist der Haut und des subkutanen Gewebes, sind für beide Pilze berichtet worden.^{99,100}

Insbesondere für *P. lilacinum* ist zudem ein Tropismus für okuläre Strukturen beschrieben und Okulomykosen in Form von Keratitis und Endophthalmitis stellen die häufigste klinische Manifestation von *P. lilacinum*-Infektionen beim Menschen dar.¹⁰¹ Diese treten insbesondere im Zusammenhang mit der Implantation von Intraokularlinsen, Traumata oder Operationen und dem Gebrauch von weichen Kontaktlinsen auf.¹⁰¹ Der Verlust des Sehvermögens und eine Enukleation des betroffenen Auges sind in vielen Fällen die Folge der Infektion.¹⁰¹ In weitaus geringerer Zahl sind auch Fälle von Okulomykosen durch *P. variotii* beschrieben.^{102,103} Auch durch endogene Streuung bedingte Infektionen der Augen wurden für beide Pilze bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten berichtet.^{102,104}

Deutlich seltener, aber dafür weitaus bedrohlicher sind *P. variotii*- und *P. lilacinum*-Infektionen außerhalb von kutanen oder okulären Manifestationen. Wie bei vielen der seltenen Pilze wird auch für *P. variotii* und *P. lilacinum* eine moderate Virulenz angenommen und invasive Infektionen sind zumeist als opportunistische Infektionen des immungeschwächten Wirts oder bei Immunkompetenten nach direkter Inokulation etwa im Rahmen eines Traumas berichtet worden. Nahezu alle Organsysteme können betroffen sein. So wurden für *P. variotii* und *P. lilacinum* neben Augen- und Hautinfektionen unter anderem auch Infektionen der Gelenke und Knochen,^{105,106} Herzklappen,^{107,108} Lunge,^{109,110} Nieren,^{81,111} des Peritoneums,^{112,113} der Sinus paranasales,^{114,115} des tiefen Weichgewebes^{116,117} und des ZNS^{118,119} beschrieben.

Auch im Zusammenhang mit Fremdmaterial wie künstlichen Herzklappen^{104,120} und zentralen Venenkathetern^{121,122} treten die Pilze als Infektionserreger auf. Bei Dissemination der Infektion wurde in mehreren Fällen auch von positiven Blutkulturen berichtet.^{123,124}

Ein besonderes Merkmal von *P. lilacinum* ist die Fähigkeit, reproduktive Strukturen einschließlich Phialiden und Konidien in infiziertem Gewebe zu erzeugen, die den *in vitro*

beobachteten ähnlich sind. Dieses Phänomen nennt sich adventive Gewebesporulation (engl. adventitious sporulation) und ist mit einer erhöhten Rate an positiven Blutkulturen assoziiert.¹²⁵

1.7 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ansichts der enormen Vielfalt und steigenden Zahl an Pilzen, die in der Lage sind, Krankheiten beim Menschen zu verursachen, besteht Bedarf an evidenzbasiertem Wissen zu Infektionen mit seltenen Erregern, welches Labor- und klinisches Personal in der Diagnostik und im klinischen Management leiten kann.

Randomisierte prospektive klinische Studien sind bei seltenen Erkrankungen mit geringen Inzidenzen kaum realisierbar. Angesichts des derzeit fast vollständigen Fehlens vergleichender klinischer Studien für seltene Mykosen stützen sich die meisten Empfehlungen zum Management weitestgehend auf verfügbare Suszeptibilitätsdaten, veröffentlichte Fälle und Fallserien sowie auf Expertenmeinungen. Eine valide Methode zur Gewinnung von Informationen über seltene Erkrankungen sind Analysen auf Basis von Fallregisterdaten.¹²⁶⁻¹²⁸

„Fungiscope®- A Global Emerging Fungal Infection Registry“ (NCT01731353) wurde im Jahr 2003 gegründet und ist ein internationales, webbasiertes Register für seltene, invasive Pilzinfektionen.¹²⁷ In diesem Register werden unter Verwendung einer Online-Umfragesoftware anonymisiert und retrospektiv Fälle mit seltenen, invasiven Pilzinfektionen gesammelt. Die Fälle werden formal und medizinisch von einem Team aus Ärztinnen und Ärzten sowie wissenschaftlichem Personal validiert. Zudem werden verfügbare Pilzisolat zentral gesammelt und eine Referenzanalyse mit erneuter Speziesbestimmung sowie umfangreicher Resistenztestung durchgeführt, deren Ergebnisse ebenfalls im Register festgehalten werden.

Als Beispiel für den Nutzen solcher Register für die Erforschung seltener Erkrankungen ist die Zulassung von Isavuconazol zur Behandlung von Mukormykosen zu nennen. Hier wurde für die Zulassungsstudie aufgrund der geringen Fallzahlen ein Matched-Control-Studiendesign gewählt und eine Kontrollgruppe aus dem Fungiscope®-Register verwendet, was zur Zulassung von Isavuconazol führte.¹²⁹

Wie für viele der seltenen Pilze sind der klinische Verlauf sowie diagnostische und therapeutische Standards für eine Infektion mit *P. variotii* oder *P. lilacinum* wenig erforscht, sodass die evidenzbasierte Entscheidungsfindung im klinischen Umfeld erheblich erschwert ist.³ Der derzeitige Wissensstand über invasive Infektionen mit *Paecilomyces* spp. und *Purpureocillium* spp. basiert hauptsächlich auf einzelnen Fallberichten und kleinen Fallserien. Deshalb werden wir in der vorliegenden Arbeit eine kombinierte Analyse durchführen, welche bereits im Fungiscope®-Register eingetragene Patientinnen und Patienten, neu dokumentierte Fälle sowie aus einer systematischen Literatursuche extrahierte Fälle mit invasiven *Paecilomyces*- und *Purpureocillium*-Infektionen beinhaltet.

Durch einen Aufruf im Kollaborationsnetzwerk per E-Mail und über soziale Medien werden zunächst weitere Fälle mit invasiven *Paecilomyces*- und *Purpureocillium*-Infektionen in der Fungiscope® Datenbank gesammelt und dokumentiert. Die Datensätze werden retrospektiv auf Vollständigkeit und Widerspruchsfreiheit überprüft und medizinisch validiert. Danach wird ein Datensatz aus dem Register exportiert und Fälle mit Nachweis von *Paecilomyces*- und *Purpureocillium* spp. aus dem Datensatz extrahiert. Zusätzlich werden wir eine systematische Literatursuche in PubMed® und Web of Science™ (Clarivate Analytics, USA) nach berichteten Fällen von *Paecilomyces*- und *Purpureocillium*-Infektionen durchführen.

Alle dokumentierten und publizierten Fälle werden zusammengetragen und nach den aktuellen Konsensuskriterien der EORTC/MSG für invasive Pilzerkrankungen klassifiziert.³⁸ Nur als wahrscheinlich („probable“) oder sicher („proven“) invasiv klassifizierte Fälle werden in die Analyse aufgenommen. Die Analyse wird eine statistische Auswertung der Epidemiologie, der prädisponierenden Faktoren, vorliegender Organbeteiligung, klinischer Zeichen der Infektion, verwendeter mikrobiologischer, apparativer und bildgebender Diagnostik, Ergebnisse von Resistenztestungen sowie des klinischen Verlaufs, der therapeutischen Maßnahmen und der Behandlungsergebnisse für beide Pilze umfassen.

Unser Ziel ist es, das demografische Wissen über diese beiden seltenen Pilzerkrankungen zu erweitern, Faktoren zu identifizieren, die für eine Infektion mit *Paecilomyces* oder *Purpureocillium* spp. prädisponieren, und eine Grundlage für diagnostische und therapeutische Entscheidungen für diese hochkomplexen und lebensbedrohlichen Pilzinfektionen zu schaffen.

2. Publikationen

2.1 Characterization and outcome of invasive infections due to *Paecilomyces variotii*: analysis of patients from the FungiScope® registry and literature reports

Characterization and outcome of invasive infections due to *Paecilomyces variotii*: analysis of patients from the FungiScope[®] registry and literature reports

Rosanne Sprute ^{1,2,3†}, Jon Salmanton-García ^{1,2,3†}, Ertan Sal ^{1,2,3}, Xhorxha Malaj ^{1,2,3}, Iker Falces-Romero ⁴, Lóránt Hatvani ⁵, Melina Heinemann ⁶, Nikolai Klimko ⁷, Leyre López-Soria ⁸, Joseph Meletiadis ⁹, Malik Shruti ¹⁰, Joerg Steinmann ¹¹, Danila Seidel ^{1,2,3}, Oliver A. Cornely ^{1,2,3,12,13*‡} and Jannik Stemler ^{1,2,3‡}

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, Germany; ²University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Chair Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Germany; ³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Germany; ⁴Clinical Microbiology and Parasitology Department, University Hospital La Paz, Madrid, Spain; ⁵Department of Microbiology, Faculty of Science and Informatics, University of Szeged, Szeged, Hungary; ⁶Division of Infectious Diseases, I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ⁷Department of Clinical Mycology, Allergy and Immunology, North Western State Medical University, St Petersburg, Russia; ⁸Clinical Microbiology Department, Cruces University Hospital, Barakaldo, Bizkaia, Spain; ⁹Clinical Microbiology Laboratory, Attikon University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ¹⁰Department of Microbiology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India; ¹¹Institute for Clinical Hygiene, Medical Microbiology and Clinical Infectiology, Paracelsus Medical University, Nuremberg Hospital, Nuremberg, Germany; ¹²University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Cologne, Germany; ¹³University of Cologne, Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), Cologne, Germany

*Corresponding author. E-mail: Oliver.Cornely@uk-koeln.de

†Equally contributing.

‡Equally contributing.

Received 22 September 2020; accepted 26 October 2020

Objectives: To provide a basis for clinical management decisions in *Paecilomyces variotii* infection.

Methods: Unpublished cases of invasive *P. variotii* infection from the FungiScope[®] registry and all cases reported in the literature were analysed.

Results: We identified 59 cases with *P. variotii* infection. Main baseline factors were presence of indwelling devices in 29 cases (49.2%), particularly peritoneal catheters (33.9%) and prosthetic heart valves (10.2%), haematological or oncological diseases in 19 (32.2%), major surgery in 11 (18.6%), and diabetes mellitus in 10 cases (16.9%). The most prevalent infection sites were peritoneum ($n = 20$, 33.3%) and lungs ($n = 16$, 27.1%). Pain and fever were frequent ($n = 35$, 59.3% and $n = 33$, 55.9%, respectively). Diagnosis was established by culture in 58 cases (98.3%). *P. variotii* caused breakthrough infection in 8 patients. Systemic antifungals were given in 52 patients (88.1%). Amphotericin B was administered in 39, itraconazole in 15, and posaconazole in 8 patients. Clinical isolates were frequently resistant to voriconazole, whereas the above-mentioned antifungals showed good *in vitro* activity. Infections of the blood and CNS caused high mortality. Overall mortality was 28.8% and death was attributed to *P. variotii* in 10 cases.

Conclusions: *P. variotii* causes life-threatening infections, especially in immunocompromised and critically ill patients with indwelling devices. Patients undergoing peritoneal dialysis are at particular risk. Multidisciplinary management is paramount, including molecular techniques for diagnosis and treatment with efficacious systemic antifungals. Amphotericin B, itraconazole and posaconazole are regarded as treatments of choice. Combination with flucytosine may be considered. Surgical debridement and removal of indwelling devices facilitate favourable outcome.

Introduction

Paecilomyces spp. are filamentous and thermo-tolerant fungi that are ubiquitously found in soil, decomposing organic material, food products and house dust.^{1,2} They were often considered as contaminants when isolated clinically, but are recently increasingly recognized to cause invasive infections, primarily in immunocompromised patients or those with indwelling material.³ However, immunocompetent individuals can also be affected.^{3,4}

The majority of these infections is caused by the *Paecilomyces variotii* species complex, comprising *P. brunneolus*, *P. dactylethromorphus*, *P. divaricatus*, *P. formosus*, and *P. variotii sensu stricto*.⁵ *P. variotii* is the asexual state of *Byssoschlamys spectabilis*.¹

Until 2011, *P. variotii* and *P. lilacinus* were considered the most prevalent agents of human infection in the *Paecilomyces* genus.⁴ However, in the last decade, phylogenetic analysis of the 18S ribosomal RNA gene revealed that these species are not related.⁶ *Paecilomyces* spp. belong to the Family *Aspergillaceae* (Order *Eurotiales*), close to *Aspergillus*, *Penicillium* and related genera, whereas *P. lilacinus* has been transferred to the new Family *Ophiocordycipitaceae* (Order *Hypocreales*).⁶ For *P. lilacinus*, a new genus name, *Purpureocillium*, has been proposed.^{5,6} Available *in vitro* susceptibility data suggest major differences in species-dependent MIC ranges, with voriconazole demonstrating generally good *in vitro* activity and amphotericin B having poor activity against *P. lilacinus*.^{1,7,8} making prompt and accurate species identification vital.

P. variotii can affect various organ systems and has been reported to cause bloodstream infections, CNS infections, osteomyelitis, peritonitis, pneumonia, skin and soft-tissue infections, among others.^{1,3,8-14} In addition, *P. variotii* has been associated with severe, often vision-threatening, endophthalmitis.¹⁵ Symptoms of infection appear to be non-specific and may be difficult to distinguish from other fungal infections.³ Infections with *P. variotii* are generally rare.¹⁴ However, larger numbers of cases were observed during outbreaks, e.g. after earthquakes.⁹

Hence, there are several challenges in diagnosing and treating these emerging infections. Owing to the low number of reported cases and the lack of clinical trials, the optimal strategy for disease management has not yet been defined. Therefore, we have conducted a combined analysis of cases registered in FungiScope[®] and cases reported in the literature, in order to identify baseline factors, establish demographic knowledge and provide a basis for diagnostic and therapeutic decisions for *Paecilomyces*-associated infections.

Methods

FungiScope[®] (www.fungiscope.net) is an international web-based registry for rare and emerging invasive fungal infections (IFI) (www.clinicaltrials.gov, NCT 01731353). The methodology has been described elsewhere.¹⁶ FungiScope[®] is approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of the University Hospital Cologne, Germany (Study ID: 05-102). A dataset of *Paecilomyces* spp. patient cases was extracted from the registry and included in the analysis (Figure 1).

Additionally, a literature search was performed in PubMed[®] and Web of Science (Clarivate Analytics, USA) for all reported cases of invasive *Paecilomyces* infections from database inception to 31 July 2020. The predefined search filters '(*Paecilomyces**) AND ((invasive OR disseminated OR infection) AND (case OR patient OR report))' yielded 358 results. Publications in English, French, German, Spanish, and Turkish were selected based on title and abstract for further evaluation. Reference lists of articles were screened for other suitable studies and authors were contacted to obtain additional data. Cases with colonization, superficial infections such as keratitis, microbiological studies on isolates and non-human infections were excluded (Figure 1). Small case-series were included to allow complete data reporting.

We excluded cases of *P. lilacinus* infection, as this fungus was recently transferred to the new genus *Purpureocillium*.⁶ For the same reason, we excluded cases of *Paecilomyces* spp. with identification only to the genus level. Additionally, two cases caused by *Metarhizium marquandii* (formerly *Paecilomyces marquandii*) and *Cordyceps javanica* (formerly *Paecilomyces javanicus*) were excluded.

Every report was reviewed for patient demographics, underlying conditions and immunosuppression as predisposing factors for IFI, clinical signs and symptoms at diagnosis, site of infection and diagnostic and therapeutic procedures. If available, radiological results suggesting IFI, mycological

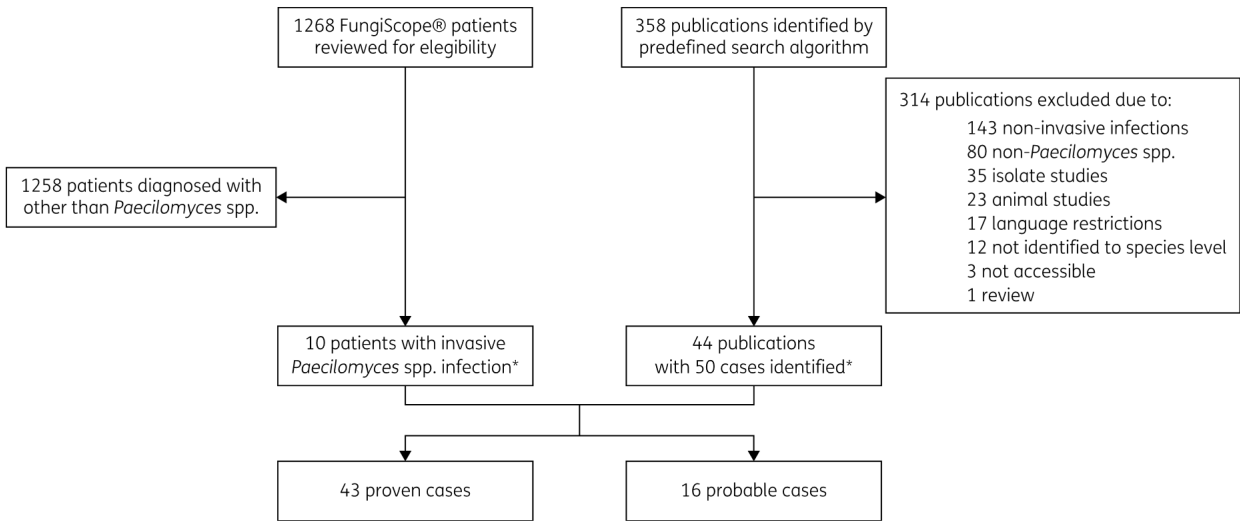


Figure 1. Enrolment and study flow chart. *One case was reported both in FungiScope[®] and the literature.

evidence, susceptibility testing and MIC, antifungals used for prophylaxis and treatment as well as surgical treatment of IFI were documented. Mortality on day 42 and day 90 after diagnosis and mortality attributed to the infection were documented. Follow-up period was defined from day of diagnosis to last patient contact.

Proven or probable IFI were included following the revised 2019 EORTC/MSG criteria.¹⁷ Dissemination was defined as either infection at two or more non-contiguous body sites or bloodstream infection with at least one positive blood culture. Breakthrough IFI (BT-IFI) was defined as *Paecilomyces* infection occurring during exposure to any antifungal agent.¹⁸

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (version 25.0, IBM, USA). Patient characteristics from categorical variables were summarized employing frequencies and percentages, while median and IQR were used for continuous variables. Categorical data were compared using Fisher's exact test. A *P* value ≤ 0.05 was set as statistically significant.

Results

Fifty-nine cases of *Paecilomyces* infection reported in the FungiScope® registry (*n*=9, 15.3%) and the literature (*n*=49, 83.1%) were included in our study (Table S1, available as [Supplementary data](#) at JAC Online). One case was both published and registered in FungiScope®.¹⁹

Cases were reported from 22 countries worldwide with the highest number of cases from the United States (*n*=15, 25.4%), five cases each (8.5%) from Australia and India, and four each (6.8%) from China and Turkey (Figure 2). Cases were diagnosed between 1967 and 2020. All infections were caused by *P. variotii*. Coinfections with other fungal pathogens were present in two cases (3.4%) (Table 1). Additional identification of bacterial pathogens was reported in eight cases (13.6%), of which two were detected at other body sites than *P. variotii* (Table S2), and *P. variotii* was considered the main causative agent in all cases.

Predisposing factors

The most frequent predisposing factor was presence of indwelling devices (*n*=29/59, 49.2%), with 33.9% being peritoneal catheters (*n*=20/59), and 10.2% prosthetic heart valve infections (*n*=6/59). Haematological and oncological diseases (*n*=19/59, 32.2%) were the second most prevalent baseline factor. Major surgery and diabetes mellitus were also frequent with 11 (18.6%) and 10 cases (16.9%), respectively. Only two patients (3.4%) lacked factors predisposing for IFI (Table 1).

Site of infection

The peritoneum was the most prevalent site of infection (*n*=20/59, 33.3%), followed by the lungs (*n*=16/59, 27.1%). Other frequent sites of infection were deep soft-tissue (*n*=7/59, 11.9%), bloodstream (*n*=6/59, 10.2%), and heart valve (*n*=6/59, 10.2%). Disseminated disease occurred in 14 patients (23.7%), adjacent organs were affected in 5 patients (8.5%) (Table 1, Table S2).

Signs and symptoms

Fever at the time of diagnosis of the IFI was frequently reported (*n*=33/59, 55.9%). Clinical symptoms were mostly associated with the anatomic region involved, such as pain at the site of infection (*n*=35/59, 59.3%), dyspnoea (*n*=14/59, 23.7%), gastrointestinal symptoms (*n*=11/59, 18.6%), and cough (*n*=10/59, 16.9%) (Table 2, Table S3).

Diagnostics

Imaging procedures supported diagnosis in 25 cases (42.4%). Chest CT (*n*=10/59, 16.9%) and chest radiograph (*n*=5/59, 8.5%) were predominantly performed, followed by paranasal sinus CT and echocardiography (*n*=4/59, 6.8%, each). In chest CT, nodular

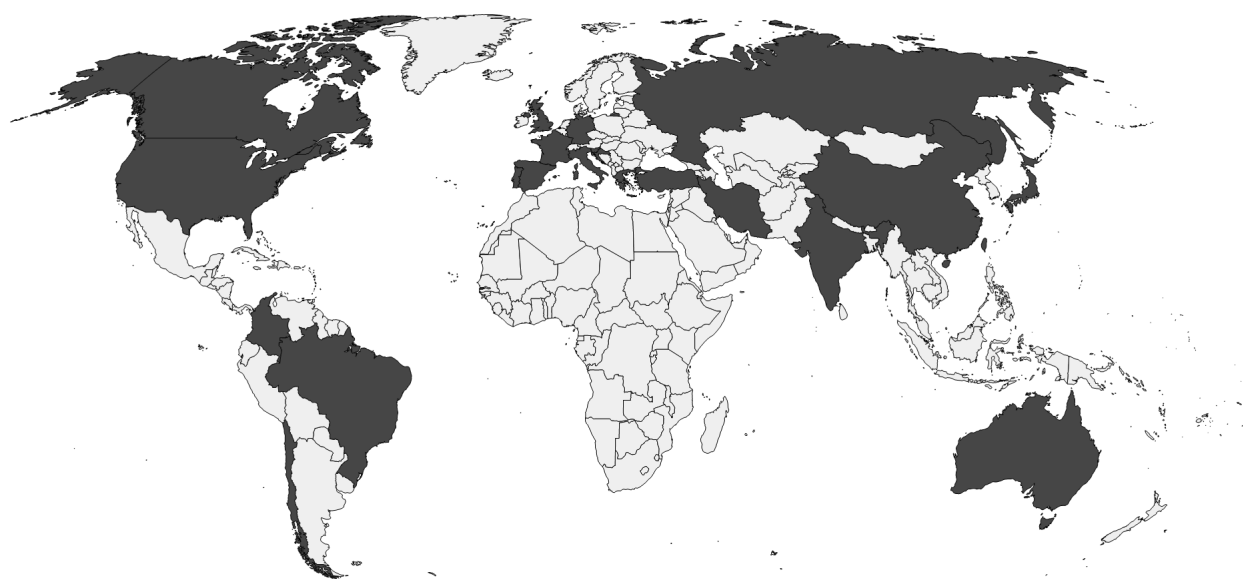


Figure 2. Countries where *Paecilomyces variotii* infections have been reported. Fifteen cases were reported from the United States, five cases each from Australia and India, four each from China and Turkey, three each from Chile and Spain, two each from Canada, France, Germany, Greece and Russia, and one each from Brazil, Colombia, Croatia, Iran, Italy, Japan, Portugal, Slovenia, Taiwan and the United Kingdom.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Total (N = 59)		Deaths in the respective cohort (N, %)		Mortality (N = 59)
EORTC					
Proven	43	72.9%	11	25.6%	18.6%
Probable	16	27.1%	6	37.5%	10.2%
Age, years, median (IQR)	52 (25–61)				
Sex					
Female	26	44.1%	9	34.6%	15.3%
Mixed infection					
<i>Aspergillus fumigatus</i> and <i>A. niger</i> , lung	1	1.7%	1	100.0%	1.7%
<i>Aspergillus</i> spp., lung	1	1.7%	0	–	–
Underlying condition ^a					
Haematological/oncological disease ^b	19	32.2%	7	36.8%	11.9%
Acute leukaemia	5	8.5%	2	40.0%	3.4%
Breast cancer	2	3.4%	2	100.0%	3.4%
Chronic granulomatous disease	4	6.8%	0	–	–
Non-Hodgkin lymphoma	3	5.1%	1	33.3%	1.7%
Allogeneic HSCT ^c	7	11.9%	3	42.9%	5.1%
Autologous HSCT ^c	3	5.1%	2	66.7%	3.4%
GVHD	2	3.4%	2	100.0%	3.4%
Neutropenia	9	15.3%	4	44.4%	6.8%
Major surgery	11	18.6%	4	36.4%	6.8%
Trauma	1	1.7%	0	–	–
SOT ^d	3	5.1%	1	33.3%	1.7%
Diabetes mellitus	10	16.9%	4	40.0%	6.8%
Steroid treatment	5	8.5%	3	60.0%	5.1%
Chronic lung disease	4	6.8%	4	100.0%	6.8%
Chronic renal disease (peritoneal dialysis)	19	32.2%	3	15.8%	5.1%
Indwelling devices ^{a,e}					
Central venous catheter	2	3.4%	0	–	–
Peritoneal catheter	20	33.9%	3	15.0%	5.1%
Prosthetic valve	6	10.2%	4	66.7%	6.8%
Other baseline factors ^f	3	5.1%	1	33.3%	1.7%
No baseline factor identified	2	3.4%	0	–	–
Organ involvement ^a					
Blood	6	10.2%	3	50.0%	5.1%
Bone and joints	5	8.5%	0	–	–
CNS	3	5.1%	3	100.0%	5.1%
Deep tissue	7	11.9%	2	28.6%	3.4%
Heart	6	10.2%	4	66.7%	6.8%
Kidney	5	8.5%	2	40.0%	3.4%
Liver	2	3.4%	2	100.0%	3.4%
Lung	16	27.1%	6	37.5%	10.2%
Peritoneum	20	33.9%	3	15.0%	5.1%
Sinuses	3	5.1%	1	33.3%	1.7%
Skin	3	5.1%	1	33.3%	1.7%
Spleen	4	6.8%	3	75.0%	5.1%
Vessels	2	3.4%	2	100.0%	3.4%
Other sites ^g	3	5.1%	2	66.6%	3.4%

Continued

Table 1. Continued

Characteristic	Total (N = 59)		Deaths in the respective cohort (N, %)		Mortality (N = 59)
Dissemination					
Adjacent organs	5	8.5%	1	20.0%	1.7%
Disseminated	14	23.7%	5	35.7%	8.5%
Not disseminated	39	66.1%	9	23.1%	15.3%

ALL, acute lymphoblastic leukaemia; AML, acute myeloid leukaemia; GVHD, graft-versus-host disease; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; MDS, myelodysplastic syndrome; SOT, solid organ transplantation.

^aData may be superadditive.

^bEach one case reported with β -thalassaemia major, chronic leukaemia, hairy cell leukaemia, myelodysplastic syndrome, multiple myeloma.

^cOne case received both autologous and allogenic transplantation.

^dLung ($n = 2$) and liver ($n = 1$) transplant.

^eEach one ureteral stent and ventriculoperitoneal shunt.

^fOther baseline factors include lung resection, multiple episodes of lung and liver abscesses of unknown aetiology, malnutrition ($n = 1$, each).

^gOther sites include intestine, ear and pancreas ($n = 1$, each).

infiltrates and ground-glass opacifications were common findings. Definitive diagnosis was established via fungal culture in all cases except one, which had an unreported diagnostic procedure (98.3%)(Table 2, Table S4).

Antifungal susceptibility

In vitro antifungal susceptibility was evaluated for 20 clinical isolates by different methods (Table 2). In 11 isolates, the method was not reported.

Amphotericin B demonstrated generally good *in vitro* activity in susceptibility testing against *P. variotii*, however, variable results were obtained by CLSI microdilution method (Table 2). Itraconazole and posaconazole showed good *in vitro* activity by any of the methods used. The same was observed for flucytosine. High MICs were shown for caspofungin and voriconazole, particularly when evaluated with Etest and EUCAST microdilution method. No susceptibility testing was performed for isavuconazole.

Treatment and outcome

Nine patients (15.3%) had received antifungal prophylaxis prior to the diagnosis of invasive *Paecilomyces* infection, with eight patients developing BT-IFI (13.6%). One case did not fulfil the pharmacokinetic parameters classifying BT-IFI.¹⁸ Prophylaxis was administered due to underlying haematological disease or after lung solid organ transplantation. In the majority of patients ($n = 52/59$, 88.1%), systemic antifungal therapy was administered, mainly with single ($n = 23/52$, 44.2%) or sequential monotherapy ($n = 18/52$, 34.6%). Antifungal combination therapies have been described in individual cases ($n = 11/52$, 21.2%) (Table 3) and with lower mortality rates than with monotherapy ($n = 1/11$ versus $n = 12/41$, $P = 0.253$, Tables S5 and S6).

Amphotericin B was most frequently used ($n = 39/52$, 75.0%). Mortality in this group was 28.2%. Azoles were given in 59.6% of cases ($n = 31/52$) with a 22.6% mortality rate. Echinocandins were used in five cases (9.6%) with no death reported. Flucytosine was

combined with fluconazole or itraconazole in three cases (5.8%) with favourable outcome (Table 3).

The systemic administration of a specific antifungal class was not associated with a significant decrease in mortality (amphotericin B, $P = 0.475$; triazoles, $P = 1.000$; echinocandins, $P = 0.314$) (Table S6).

Median duration of systemic antifungal therapy was 35 days (IQR 18–91). Surgical interventions for IFI were performed in 15 patients (25.4%) with good treatment response reported in most ($n = 12/15$, 80.0%). Removal of vascular or intraperitoneal catheters was performed in all but one patient ($n = 21/22$, 95.5%; Table 3). In patients where removal of indwelling devices was reported the mortality rate was lower compared with patients with preserved devices ($n = 4/25$ and $n = 2/3$, respectively; $P = 0.107$; Table S6).

All-cause mortality was 28.8% ($n = 17/59$). One patient was lost to follow-up with unknown outcome. In BT-IFI, the mortality rate did not significantly differ from non-BT-IFI cases ($P = 0.690$; Table S6). In 10 cases, death was attributed to IFI (58.8%; Table 3).

No deaths were seen in patients with bone or joint infection ($n = 0/5$). Peritoneal infection also had a comparably low mortality rate of 15.0% ($n = 3/20$), while CNS and bloodstream infections/endocarditis had a remarkably high mortality ($n = 3/3$ and $n = 7/12$, respectively). Mortality in disseminated disease was higher than in cases with single organ involvement or adjacent organs ($P = 0.161$) (Table 3; Table S6).

Death occurred within 42 days after diagnosis in 13 of 17 cases (76.5%) and within 90 days in 15 cases (88.2%). Autopsy was performed on five patients (29.4%). Median duration from diagnosis to last follow-up day was 58 days (IQR 19–180) (Table 3).

Discussion

Previously considered a contaminant, *P. variotii* has been identified as the cause of an increasing number of infections in both immunocompromised and immunocompetent hosts. Here, we present the largest analysis addressing management and outcome of invasive *P. variotii* infections to date by identifying 59 cases in FungiScope[®] and the literature.

Table 2. Diagnostic procedures and susceptibility testing

Characteristic	N	Percentage of total
Signs and symptoms of infection ^a		
Bleeding	2	3.4%
Cough	10	16.9%
Dyspnoea	14	23.7%
Erythema	4	6.8%
Fever	33	55.9%
Gastrointestinal symptoms	11	18.6%
Haemoptysis	2	3.4%
Neurological signs	8	13.6%
Pain	35	59.3%
Tachypnoea	2	3.4%
Other signs and symptoms ^b	14	23.7%
Imaging procedures ^a		
CT head	1	1.7%
CT paranasal sinuses	4	6.8%
CT thorax	10	16.9%
MRI head	1	1.7%
Ultrasound heart	4	6.8%
X-ray thorax	5	8.5%
Mycological evidence ^a		
Culture	58	98.3%
Histology	5	8.5%
Microscopy	4	6.8%
Susceptibility testing		
CLSI microdilution	4	6.8%
Etest	2	3.4%
EUCAST microdilution	3	5.1%
Macrodilution method	1	1.7%
Unknown	11	16.9%
MIC (mg/L) by CLSI microdilution, median (IQR)		
Amphotericin B		1.5 (0.6-2.0)
Caspofungin		1.0 (1.0-8.0)
Fluconazole		10.0 (4.0-72.0)
Flucytosine		0.5 (0.5-0.5)
Itraconazole		0.8 (0.3-1.5)
Ketoconazole		2.0 (2.0-2.0)
Miconazole		32.0 (32.0-32.0)
Posaconazole		0.1 (0.1-0.1)
Terbinafine		1.0 (1.0-1.0)
Voriconazole		1.0 (1.0-1.0)
MIC (mg/L) by concentration gradient diffusion assay, median (IQR)		
Amphotericin B		0.02 (0.01-0.03)
Caspofungin		8.5 (1.0-16.0)
Itraconazole		0.4 (0.1-0.6)
Posaconazole		0.03 (0.03-0.03)
Voriconazole		4.8 (1.5-8.0)
MIC (mg/L) by EUCAST microdilution, median (IQR)		
Amphotericin B		0.1 (0.03-0.5)
Anidulafungin		0.001 (0.001-0.001)
Caspofungin		1.1 (0.1-2.0)
Flucytosine		0.1 (0.1-0.1)

Continued

Table 2. Continued

Characteristic	N	Percentage of total
Itraconazole		0.05 (0.03-0.1)
Posaconazole		0.03 (0.03-0.03)
Voriconazole		1.0 (0.3-8.0)

MRI, magnetic resonance imaging.

^aData may be superadditive.

^bOther signs and symptoms included haematuria (*n* = 3), malaise (*n* = 3), nasal congestion (*n* = 1), otorrhoea (*n* = 1), rhinorrhoea (*n* = 1), signs of heart failure (*n* = 2), and weight loss (*n* = 3).

Symptoms of *P. variotii* infection are often non-specific.³ A multidisciplinary approach seems indispensable to diagnose this infection in at-risk patients. Our analysis shows that imaging techniques have mainly been used to detect pulmonary infections, and to a lesser extent for detection of heart and sinus involvement. Clinical isolation by direct specimen sampling from the affected sites represents the most important diagnostic measure.³

There is potential for misidentification as other fungal pathogens.¹ Knowledge of phylogenetic relationships and identification to species level is crucial to allow conclusions on susceptibility and clinical outcome. Additionally, the morphology of other fungi such as *Hamigera* spp. or *Rasamsonia* spp. poses a challenge for correct identification.^{5,20} Molecular diagnostic approaches facilitate definitive identification, e.g. by small subunit ribosomal sequence analysis or proteomic profiling via matrix-assisted laser desorption-ionization mass spectrometry.^{1,3,5}

Notably, we identified no case from the African continent (Figure 2). The geographical distribution of *P. variotii* infections seems unlikely to be affected by limited diagnostic resources, as most cases were diagnosed by culture. A reporting bias can be suspected, as *P. variotii* was isolated from non-clinical samples in African countries.²¹ However, infections caused by *Paecilomyces* mainly affect patients with severe chronic conditions who are less present in healthcare settings with limited resources.²²

In vitro activity is difficult to correlate with clinical efficacy in *Paecilomyces* spp. infections. Clinical breakpoints have not been established and susceptibility is largely extrapolated from MIC values and breakpoints of related fungi.³ We detected low amphotericin B MICs, as has been reported in other studies.¹ Mortality during treatment with amphotericin B was higher than with azoles. However, this is likely to be biased, as amphotericin B may have been used predominantly in critically ill patients. Itraconazole and posaconazole have good *in vitro* activity against *P. variotii* isolates. In our analysis, the mortality rate was high in patients treated with posaconazole, however, with a small sample size. Conversely, high MIC values of voriconazole suggest low clinical efficacy.¹ Nonetheless, successful treatment with voriconazole was achieved in five patients. Combination therapies yielded high survival rates although infrequently used. Thus, it is not possible to draw firm conclusions on synergistic effects. A combination of active azoles or amphotericin B with flucytosine appears reasonable considering the good *in vitro* activity of flucytosine and the favourable outcome in cases reporting a combination therapy. However, the adverse effects of

flucytosine, particularly bone marrow suppression, must be taken into account in the decision-making process.

Susceptibility data are scant for newer antifungal agents such as isavuconazole and no *Paecilomyces*-associated infection treated with isavuconazole has been reported to date. Interestingly, the new orally available β -glucan synthase inhibitor ibrexafungerp was shown to be highly active against *P. variotii in vitro*.²³ It is currently being evaluated in clinical trials and may offer new treatment options in the future. Surgery and removal of indwelling devices facilitated favourable outcome in our dataset and should be considered whenever possible.

Unexpectedly, we observed *P. variotii* as a frequent cause of fungal peritonitis. IFI is a serious complication in peritoneal dialysis, causing 1%–15% of peritonitis episodes.²⁴ *Candida* spp. is most prevalent with approximately 75%, but mould infections, particularly *Aspergillus* spp., are occasionally reported.²⁵ Reported mortality rates range from 20% to 40%.^{25,26} Our analysis demonstrates a comparably low mortality of 15%. As for other peritoneal dialysis-associated infections, dialysis catheters should be removed in persistent peritonitis.²⁷ However, catheter preservation and intraperitoneal administration of fluconazole was performed in one case with favourable outcome. The intraperitoneal administration of antifungal drugs, particularly amphotericin B and fluconazole, is sporadically reported in the treatment of peritonitis caused by filamentous fungi and may support cure. The use of intraperitoneal amphotericin B is, however, limited by the occurrence of chemical peritonitis and abdominal pain.²⁸

As with most analyses of rare infections, our study has certain limitations. There is a potential selection bias in case reports and registry data. Patients receiving higher quality of care and successfully treated cases are more likely to be enrolled, implying that the overall mortality in this analysis may be lower than in an unselected population.²⁹ Review of the literature was complicated by frequent microbiological identification only to genus level and recent taxonomic changes of *Paecilomyces* species. Complete information for analysis was not always retrievable from the original reports and some authors could not provide missing information. Owing to various standards in mycological diagnostics and considering that most of the *P. variotii* isolates were identified based on culture with subjective observation of morphological characteristics, there may be an unknown rate of misidentification.

In conclusion, *P. variotii* is an emerging fungal pathogen representing a threat for patients with inherited or acquired immunodeficiency. Patients with indwelling catheters are at particular risk. Infections may present as primary or BT-IFI. High virulence

Table 3. Antifungal treatment and outcome

Characteristic	n	%	Deaths		
			n	Proportion of respective cohort	Proportion all cases (n = 59)
Prophylactic agent	9	15.3%	3	33.3%	5.1%
Amphotericin B	5	8.5%	2	40.0%	3.4%
Caspofungin	1	1.7%	1	100.0%	1.7%
Fluconazole	1	1.7%	0	–	–
Itraconazole	2	3.4%	0	–	–
Voriconazole	1	1.7%	0	–	–
Breakthrough IFI	8	13.6%	3	37.5%	5.1%
Systemic antifungal therapy ^a	52	88.1%	12	23.1%	20.3%
Amphotericin B	39	66.1%	11	28.2%	18.6%
Triazoles	31	52.5%	7	22.6%	11.9%
Fluconazole	7	11.9%	1	14.3%	1.7%
Itraconazole	15	25.4%	2	13.3%	3.4%
Posaconazole	8	13.6%	4	50.0%	6.8%
Voriconazole	6	10.2%	1	16.7%	1.7%
Echinocandins	5	8.5%	0	–	–
Anidulafungin	1	1.7%	0	–	–
Caspofungin	4	6.8%	0	–	–
Other antifungal agent	8	13.6%	1	12.5%	1.7%
Flucytosine	3	5.1%	0	–	–
Ketoconazole	5	8.5%	1	20.0%	1.7%
Treatment days, median (IQR)				35 (28-91)	
Non-systemic therapy	2	3.4%	1	50.0%	1.7%
Local amphotericin B	1	1.7%	1	100.0%	1.7%
Local fluconazole	1	1.7%	0	–	–
G-CSF	3	5.1%	1	33.3%	1.7%
Granulocyte infusion	1	1.7%	0	–	–
Treatment sequence					
Combination single	3	5.1%	0	–	–
Combination sequential	2	3.4%	0	–	–
Monotherapy + combination	6	10.2%	1	16.7%	1.7%
Monotherapy single	23	39.0%	5	21.7%	8.5%
Monotherapy sequential	18	30.5%	6	33.3%	10.2%
No treatment	5	8.5%	4	80.0%	6.8%
Combinations					
Amphotericin B plus azole	7	11.9%	1	14.3%	1.7%
Amphotericin B plus echinocandin	3	5.1%	0	–	–
Azoles plus other antifungal agent	3	5.1%	0	–	–
Antifungal surgery	15	25.4%	3	20.0%	5.1%
Removal of indwelling devices					
Catheter removal	21	35.6%	3	14.3%	5.1%
Prosthesis replacement	4	6.8%	2	50.0%	3.4%
Removal Double J stent	1	1.7%	0	–	–
Ventriculoperitoneal shunt removal	1	1.7%	1	100.0%	1.7%
Overall mortality					
Deaths			17		28.8%
Unknown			1		1.7%
Death attributed to IFI			10	58.8%	16.9%
Autopsy			5	29.4%	8.5%
Death before or on day 42			14	82.4%	23.7%

Continued

Table 3. Continued

Characteristic	n	%	Deaths		
			n	Proportion of respective cohort	Proportion all cases (n = 59)
Death before or on day 90			16	94.1%	27.1%
Date of death unknown			1	5.9%	1.7%
Observation time (days), median (IQR)	58 (19–180)				

G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IFI, invasive fungal infection.

^aData may be superadditive.

and less predictable susceptibility patterns urge for prompt pathogen identification to the species level. Cultural and molecular techniques are paramount for accurate diagnosis. Treatment is challenging due to resistance to some antifungals and the lack of clinical breakpoints. The dilemma is clearly reflected by the high mortality rates. Amphotericin B, itraconazole and posaconazole show the most favourable *in vitro* susceptibility patterns and may constitute the best treatment options. This is in line with the guidance for optimal treatment of rare mould infections upcoming by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Guideline programme (in press) but needs confirmation in a larger and more homogeneous cohort. Broader knowledge on emerging IFI should be acquired, and international registries such as FungiScope[®] provide a valuable source of comprehensive data, particularly for rare pathogens.

Acknowledgements

We thank Susann Bloßfeld (University Hospital Cologne, Germany) for her administrative support.

Funding

FungiScope[®] is supported by unrestricted grants from Amplyx Pharmaceuticals, Basilea Pharmaceutica, Cidara Therapeutics, F2G Ltd., Matinas BioPharma, Mundipharma, and SCYNEXIS Inc. FungiScope[®] has been supported in the past by unrestricted grants from Astellas Pharma, Gilead Sciences, MSD Sharp & Dohme GmbH, and Pfizer Inc.

Transparency declarations

R.S., J.S.G., X.M., I.F.R., L.H., L.L.S., M.S. and D.S. declare that they have no conflicts of interest. E.S. reports grants from The Philipp Schwartz Initiative of the Alexander von Humboldt Foundation, during the conduct of the study. N.K. reports personal fees from Astellas, personal fees from Gilead, personal fees from MSD, and grants and personal fees from Pfizer, outside the submitted work. M.H. reports grants from Bayer AG, outside the submitted work. J.M. reports grants from Astellas, Gilead, MSD, Pfizer, outside the submitted work. J. Steinmann received personal fees from Pfizer, outside of the submitted work. O.A.C. is supported by the German Federal Ministry of Research and Education, is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy—CECAD, EXC 2030—390661388 and has received research grants from Actelion, Amplyx, Astellas, Basilea, Cidara, Da Volterra, F2G, Gilead, Janssen, Medicines Company, Melinta, Merck/MSD, Octapharma, Pfizer, Scynexis, is a consultant to

Actelion, Allegra, Amplyx, Astellas, Basilea, Biosys, Cidara, Da Volterra, Entasis, F2G, Gilead, Matinas, MedPace, Menarini, Merck/MSD, Mylan, Nabriva, Noxxon, Octapharma, Paratek, Pfizer, PSI, Roche Diagnostics, Scynexis, and Shionogi, and received lecture honoraria from Al-Jazeera Pharmaceuticals, Astellas, Basilea, Gilead, Grupo Biotoscana, Merck/MSD and Pfizer. J. Stemler reports research grants from Basilea Pharmaceutica International Ltd. and travel grants from Meta-Alexander Foundation and from the German Society for Infectious Diseases (DGI).

Author contributions

R.S. conceived the study idea, enrolled cases, performed literature research, analysed and interpreted data, drafted the manuscript, created tables and figures, revised and approved the final manuscript. J.S.G. enrolled cases, performed literature search, analysed and interpreted data, created tables and figures, revised and approved the final manuscript. E.S. and X.M. performed literature research and revised and approved the final manuscript. I.F.R., L.H., M.H., N.K., L.L.S., J.M., J. Steinmann and M.S. contributed cases to the FungiScope[®] registry and revised and approved the final manuscript. D.S. manages FungiScope[®], enrolled cases, interpreted data, revised and approved the final manuscript. O.A.C. conceived and leads FungiScope[®], contributed cases to the FungiScope[®] registry, interpreted data, revised and approved the final manuscript. J. Stemler conceived the study idea, performed literature research, analysed and interpreted data, revised and approved the final manuscript.

Supplementary data

Tables S1 to S6 are available as [Supplementary data](#) at JAC Online.

References

- Houbraken J, Verweij PE, Rijs AJ *et al.* Identification of *Paecilomyces variotii* in clinical samples and settings. *J Clin Microbiol* 2010; **48**: 2754–61.
- Urquhart AS, Mondo SJ, Mäkelä MR *et al.* Genomic and genetic insights into a cosmopolitan fungus, *Paecilomyces variotii* (Eurotiales). *Front Microbiol* 2018; **9**:3058.
- Feldman R, Cockerham L, Buchan BW *et al.* Treatment of *Paecilomyces variotii* pneumonia with posaconazole: case report and literature review. *Mycoses* 2016; **59**: 746–50.
- Marques DP, Carvalho J, Rocha S *et al.* A case of pulmonary mycetoma caused by *Paecilomyces variotii*. *Eur J Case Rep Intern Med* 2019; **6**: 001040.
- Barker AP, Horan JL, Slechta ES *et al.* Complexities associated with the molecular and proteomic identification of *Paecilomyces* species in the clinical mycology laboratory. *Med Mycol* 2014; **52**: 537–545.

- 6 Luangsa-Ard J, Houbroken J, van Doorn T et al. *Purpureocillium*, a new genus for the medically important *Paecilomyces lilacinus*. *FEMS Microbiol Lett* 2011; **321**: 141–9.
- 7 Castelli MV, Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I et al. Susceptibility testing and molecular classification of *Paecilomyces* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**: 2926–8.
- 8 Bellanger AP, Cervoni JP, Faucher JF et al. *Paecilomyces variotii* Fungemia in a Patient with Lymphoma Needing Liver Transplant. *Mycopathologia* 2017; **182**: 761–5.
- 9 Torres R, Gonzalez M, Sanhuesa M et al. Outbreak of *Paecilomyces variotii* peritonitis in peritoneal dialysis patients after the 2010 Chilean earthquake. *Perit Dial Int* 2014; **34**: 322–5.
- 10 Tarkkanen A, Raivio V, Anttila V-J et al. Fungal endophthalmitis caused by *Paecilomyces variotii* following cataract surgery: a presumed operating room air-conditioning system contamination. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; **82**: 232–5.
- 11 Lee J, Yew WW, Chiu CSW et al. Delayed sternotomy wound infection due to *Paecilomyces variotii* in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2002; **21**: 1131–4.
- 12 Eren D, Eroglu E, Ulu Kilic A et al. Cutaneous ulcerations caused by *Paecilomyces variotii* in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2018; **20**: e12871.
- 13 Cohen-Abbo A, Edwards KM. Multifocal osteomyelitis caused by *Paecilomyces variotii* in a patient with chronic granulomatous disease. *Infection* 1995; **23**: 55–7.
- 14 Salmanton-García J, Koehler P, Kindo A et al. Needles in a haystack: extremely rare invasive fungal infections reported in FungiScope® - Global Registry for Emerging Fungal Infections. *J Infect* 2020; **81**: 802–15.
- 15 Lam DSC, Koehler AP, Fan DSP et al. Endogenous fungal endophthalmitis caused by *Paecilomyces variotii*. *Eye* 1999; **13**: 113–6.
- 16 Seidel D, Durán Graeff LA, Vehreschild M et al. FungiScopeTM -Global Emerging Fungal Infection Registry. *Mycoses* 2017; **60**: 508–16.
- 17 Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2019; **71**: 1367–76.
- 18 Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses* 2019; **62**: 716–29.
- 19 Alkorta Gurrutxaga M, Saiz Camín M, Rodríguez Antón L. [Fungal endocarditis in a patient bearing a valve prosthesis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; **25**: 549–50.
- 20 Stemler J, Salmanton-García J, Seidel D et al. Risk factors and mortality in invasive *Rasamsonia* spp. infection: analysis of cases in the FungiScope[®] registry and from the literature. *Mycoses* 2020; **63**: 265–74.
- 21 van den Brule T, Punt M, Teertstra W et al. The most heat-resistant conidia observed to date are formed by distinct strains of *Paecilomyces variotii*. *Environ Microbiol* 2020; **22**: 986–99.
- 22 Essue BM, Laba M, Knaul F et al. Economic Burden of Chronic Ill Health and Injuries for Households in Low- and Middle-Income Countries. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S et al. eds. *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*. International Bank for Reconstruction and Development, 2017; 121–43.
- 23 Lamothe F, Alexander BD. Antifungal activities of SCY-078 (MK-3118) and standard antifungal agents against clinical non-*Aspergillus* mold isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; **59**: 4308–11.
- 24 Prasad N, Gupta A. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; **25**: 207–22.
- 25 Nguyen MH, Muder RR. *Aspergillus* peritonitis in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. Case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; **20**: 99–103.
- 26 Goldie SJ, Kiernan-Tridle L, Torres C et al. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis* 1996; **28**: 86–91.
- 27 Ballinger AE, Palmer SC, Wiggins KJ et al. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd005284.
- 28 Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. *Perit Dial Int* 2009; **29** Suppl 2: S161–165.
- 29 Krumholz HM. Registries and selection bias: the need for accountability. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; **2**: 517–8.

2.2 Invasive infections with *Purpureocillium lilacinum*: clinical characteristics and outcome of 101 cases from FungiScope® and the literature

Invasive infections with *Purpureocillium lilacinum*: clinical characteristics and outcome of 101 cases from FungiScope® and the literature

Rosanne Sprute ^{1,2,3,†}, Jon Salmanton-García ^{1,2,3,†}, Ertan Sal^{1,2,3}, Xhorxha Malaj^{1,2,3}, Zdeněk Ráčil^{4,5}, Carlos Ruiz de Alegría Puig⁶, Iker Falces-Romero ⁷, Aleksandra Barać⁸, Guillaume Desoubreaux⁹, Anupma Jyoti Kindo¹⁰, Arthur J. Morris¹¹, René Pelletier¹², Joerg Steinmann¹³, George R. Thompson 3rd^{14,15}, Oliver A. Cornely ^{1,2,3,16,17*}, Danila Seidel^{1,2,3,‡} and Jannik Stemler^{1,2,3,‡} on behalf of the FungiScope® ECMM/ISHAM Working Groups

¹University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, Germany; ²University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Chair Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Germany; ³German Centre for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Germany; ⁴Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic; ⁵Charles University, First Faculty of Medicine, Institute of Clinical and Experimental Hematology, Prague, Czech Republic; ⁶University Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Spain; ⁷Clinical Microbiology and Parasitology Department, La Paz University Hospital, Paseo de la Castellana 261, 28046, Madrid, Spain; ⁸Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ⁹Department of Parasitology-Mycology-Tropical Medicine, Tours University hospital, France; ¹⁰Department of Microbiology, SriRamachandra Institute of Higher Education and Research, Chennai, India; ¹¹Clinical Microbiology Laboratory, LabPLUS, Auckland City Hospital, Auckland, 1023, New Zealand; ¹²Laboratoire de Microbiologie, L'Hôtel-Dieu de Québec du Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, Canada; ¹³Institute for Clinical Hygiene, Medical Microbiology and Clinical Infectiology, Paracelsus Medical University, Nuremberg Hospital, Nuremberg, Germany; ¹⁴Department of Internal Medicine Division of Infectious Diseases, University of California Davis Medical Center, Sacramento, CA, USA; ¹⁵Department of Medical Microbiology and Immunology, University of California Davis Medical Center, Sacramento, CA, USA; ¹⁶University of Cologne, Faculty of Medicine, and University Hospital Cologne, Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), Cologne, Germany; ¹⁷University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Center for Molecular Medicine Cologne (CMC), Cologne, Germany

*Corresponding author. E-mail: Oliver.Cornely@uk-koeln.de

†These authors contributed equally.

‡These authors contributed equally.

§Members of the FungiScope® ECMM/ISHAM Working Group are listed in the Acknowledgements section.

Received 8 November 2020; accepted 25 January 2021

Objectives: To provide a basis for clinical management decisions in *Purpureocillium lilacinum* infection.

Methods: Unpublished cases of invasive *P. lilacinum* infection from the FungiScope® registry and all cases reported in the literature were analysed.

Results: We identified 101 cases with invasive *P. lilacinum* infection. Main predisposing factors were haematological and oncological diseases in 31 cases (30.7%), steroid treatment in 27 cases (26.7%), solid organ transplant in 26 cases (25.7%), and diabetes mellitus in 19 cases (18.8%). The most prevalent infection sites were skin ($n = 37/101$, 36.6%) and lungs ($n = 26/101$, 25.7%). Dissemination occurred in 22 cases (21.8%). Pain and fever were the most frequent symptoms ($n = 40/101$, 39.6% and $n = 34/101$, 33.7%, respectively). Diagnosis was established by culture in 98 cases (97.0%). *P. lilacinum* caused breakthrough infection in 10 patients (9.9%). Clinical isolates were frequently resistant to amphotericin B, whereas posaconazole and voriconazole showed good *in vitro* activity. Susceptibility to echinocandins varied considerably. Systemic antifungal treatment was administered in 90 patients (89.1%). Frequently employed antifungals were voriconazole in 51 (56.7%) and itraconazole in 26 patients (28.9%). Amphotericin B treatment was significantly associated with high

mortality rates ($n = 13/33$, 39.4%, $P = <0.001$). Overall mortality was 21.8% ($n = 22/101$) and death was attributed to *P. lilacinum* infection in 45.5% ($n = 10/22$).

Conclusions: *P. lilacinum* mainly presents as soft-tissue, pulmonary or disseminated infection in immunocompromised patients. Owing to intrinsic resistance, accurate species identification and susceptibility testing are vital. Outcome is better in patients treated with triazoles compared with amphotericin B formulations.

Introduction

With increasing numbers of immunosuppressed patients at risk for opportunistic infections, the selective pressure caused by widespread antifungal use, and improvement in diagnostics, mycoses caused by filamentous fungi other than *Aspergillus* or *Mucorales* are on the rise.¹ *Purpureocillium lilacinum*, formerly known as *Paecilomyces lilacinus*,² is increasingly reported to cause opportunistic infections in immunocompetent and immunocompromised individuals, affecting different organ systems with potential to cause systemic disease.

P. lilacinum is a saprobic, hyaline hyphomycete with a ubiquitous environmental distribution, and can be detected in soil samples and decaying material worldwide. It has been found in hospital water supply systems as well as water streams in the Middle East,^{3,4} likely as a consequence of its agricultural use as a biological control agent for plant-parasitic nematodes.⁵ Outbreaks of infections related to sterilized sodium bicarbonate solution and skin lotions have been reported, as this fungus is potentially resistant to sterilization processes.^{6,7}

P. lilacinum causes a variety of clinical manifestations in immunocompetent and immunocompromised individuals, ranging from superficial mycoses to life-threatening systemic infections.^{8,9} *P. lilacinum* has a tropism for ocular structures, thus, the most frequently reported clinical manifestations in humans are eye infections such as keratomycosis in contact lens wearers, after intra-ocular lens implantation or ocular trauma.^{10,11} However, *Purpureocillium* is increasingly recognized as an aetiological agent of invasive fungal infections (IFI), such as bloodstream infections,

bursitis, endocarditis, invasive sinusitis, peritonitis, and pneumonia.^{9,12-16}

Infections with *P. lilacinum* possess several diagnostic and therapeutic challenges as their tissue morphology is nearly indistinguishable from that of *Aspergillus* spp. and other agents of hyalohyphomycosis.¹⁷ Additionally, until 2011 *P. lilacinum* was considered to belong to the genus *Paecilomyces* spp., as they share morphological similarities.² However, based on phylogenetic analysis and partial 18S ribosomal RNA gene sequencing, a nomenclature shift has been proposed and *P. lilacinum* has been transferred to the new family *Ophiocordycipitaceae* (Order *Hypocreales*) as a new genus *Purpureocillium*.² The accurate identification to species level is crucial as *Paecilomyces* and *Purpureocillium* spp. show major differences in MICs of antifungal agents.¹¹

Current knowledge on infections with *Purpureocillium* spp. is mainly based on case reports and small case series. Due to the paucity of reported cases and the lack of clinical trials, the optimal strategy for disease management has not yet been defined. Therefore, we have conducted a combined analysis of cases of invasive *Purpureocillium* infection entered in the FungiScope® registry and cases reported in the literature to identify baseline factors, establish demographic knowledge, and provide a basis for diagnostic and therapeutic decisions.

Methods

FungiScope® (www.fungiscope.net) is an international web-based registry for rare and emerging IFI (www.clinicaltrials.gov, NCT 01731353). The methodology has been described elsewhere.¹⁸ FungiScope® is approved by

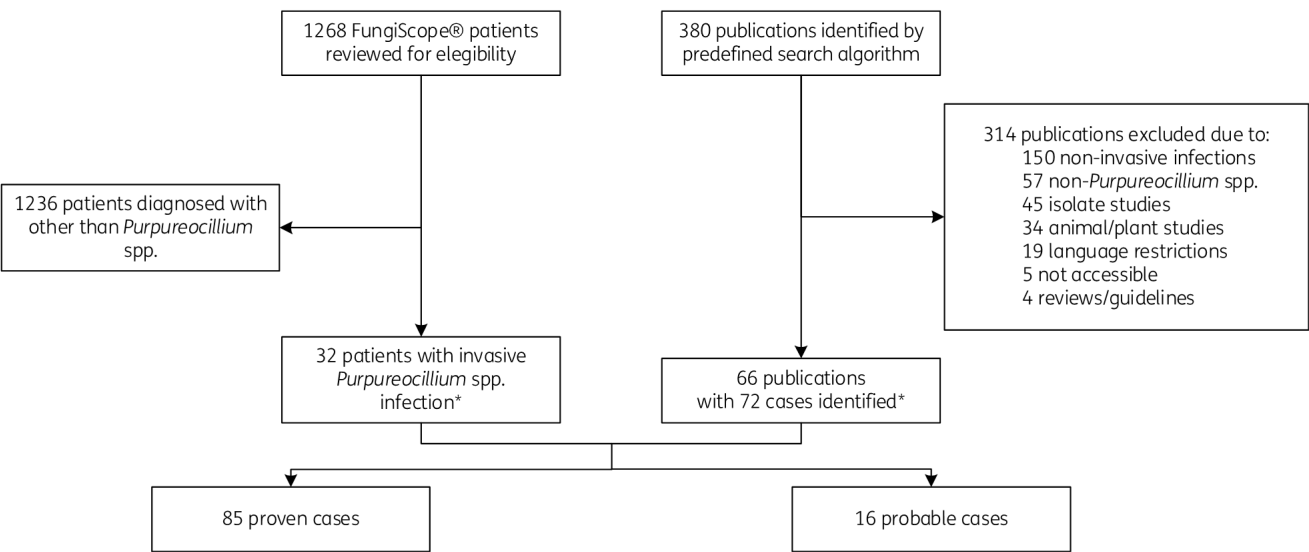


Figure 1. Enrolment and study flow chart. *Three cases were reported both in FungiScope® and the literature.^{15,16,21}

the Institutional Review Board and Ethics Committee of the University Hospital Cologne, Germany (Study ID: 05–102). A dataset of *Purpureocillium* spp. cases was extracted from the registry and records were retrospectively reviewed (Figure 1).

Additionally, a literature search was performed in PubMed® and Web of Science (Clarivate Analytics, USA) for all reported cases of invasive *Purpureocillium* infections since database inception until 31 August 2020. The predefined search filters '(*Paecilomyces**) OR (*Purpureocillium**) AND ((invasive OR disseminated OR infection) AND (case OR patient OR report))' yielded 380 results. Publications in English, French, German, Spanish, and Turkish were selected based on title and abstract for further evaluation. Reference lists of articles were screened for other suitable studies and authors were contacted to obtain additional data. Cases with colonization, superficial infections, non-systemic eye infections, microbiological studies on isolates and non-human infections were excluded (Figure 1). Small case series were included to allow complete data reporting. We excluded cases of *Paecilomyces* spp. identified only to the genus level and *Paecilomyces* other than *P. lilacinus*.

Each report was reviewed for patient demographics, underlying conditions and immunosuppression as predisposing factors for IFI, signs and symptoms at diagnosis, infection site and diagnostic and therapeutic procedures. If available, radiological results suggesting IFI, mycological evidence, susceptibility testing and MIC, antifungals used for prophylaxis and treatment as well as surgical treatment of IFI were documented. Mortality on day 42 and 90 after diagnosis, and mortality attributed to the infection were documented. The follow-up period was defined as being from day of diagnosis to last patient contact.

Proven or probable IFI were included, following the revised 2019 EORTC/MSG criteria.¹⁹ Dissemination was defined as either infection at two or more non-contiguous anatomical sites or bloodstream infection with at least one positive blood culture. Breakthrough IFI (BT-IFI) was defined as *Purpureocillium* infection occurring during exposure to any systemic antifungal agent.²⁰

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25 (IBM, USA). Patient characteristics from categorical variables were summarized employing frequencies and percentages, while median and IQR were used in continuous variables. Categorical data were compared using Fisher's exact test. A *P* value ≤ 0.05 was set as statistically significant.

Results

In our study, 101 cases of *Purpureocillium* infection reported in the FungiScope® registry (*n* = 32, 31.7%) and the literature (*n* = 69, 68.3%) were included (Table S1). Three cases have been both published and registered in the FungiScope® registry and were only included once in the analysis.^{15,16,21}

A total of 85 cases (84.2%) were classified as proven and 16 (15.8%) as probable IFI. Median age at diagnosis was 53 years (IQR 31–64), and patients were mostly male (*n* = 62; 61.4%).

Cases were reported from 26 countries worldwide with the highest number of cases from the United States (*n* = 31, 30.7%) (Figure 2). Cases were diagnosed between 1974 and 2020. All infections were caused by *P. lilacinum*. Coinfection with at least one other fungal pathogen was present in eight cases (7.9%) (Table 1).

Predisposing factors

The most frequent predisposing factors were haematological and oncological diseases (*n* = 31/101, 30.7%), with 9.9% being acute leukaemia (*n* = 10/101), and 7.9% solid tumours (*n* = 8/101). Steroid treatment was second most prevalent predisposing factor (*n* = 27/101, 26.7%). Solid organ transplantation (SOT) and diabetes mellitus were also frequent with 26 (25.7%) and 19

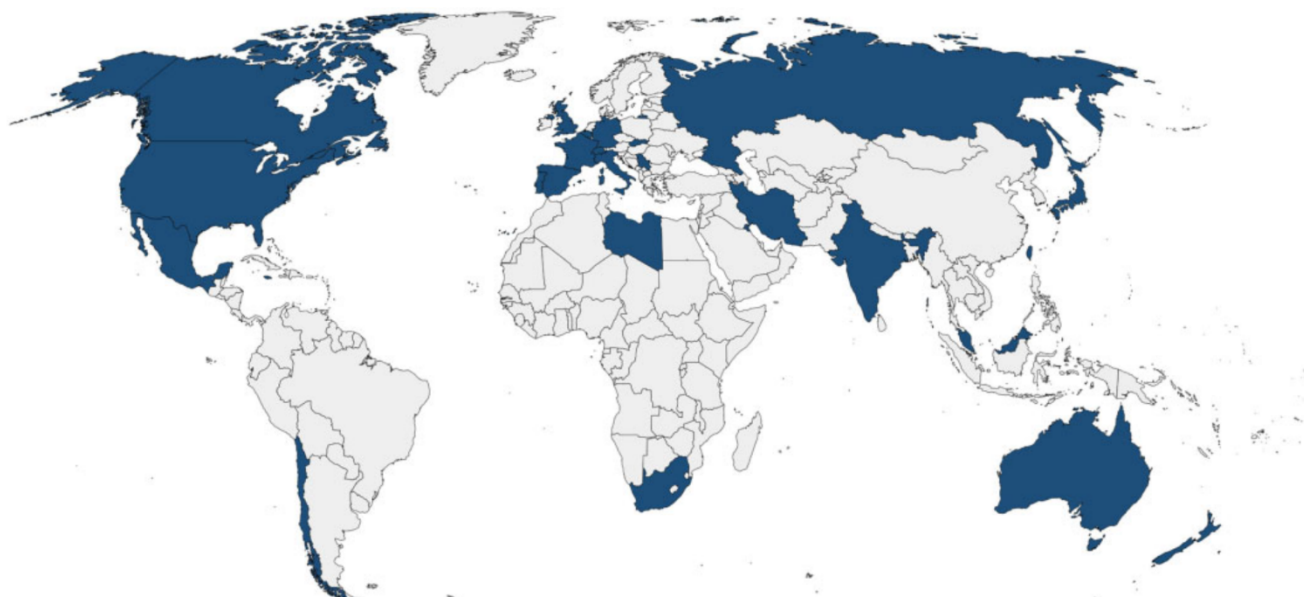


Figure 2. Countries where *Purpureocillium lilacinum* infections have been reported. Thirty-one cases were reported from the United States, thirteen from Spain, eight from India, five from Slovakia, four each from France, Japan, and Taiwan, three each from Canada and Germany, two each from Belgium, Iran, Malaysia, New Zealand, Portugal, Russia, Serbia, Switzerland, and United Kingdom, and one case each was reported from Australia, Chile, Italy, Jamaica, Kuwait, Libya, Mexico, and South Africa. This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the print version of JAC.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Total (n = 101)		Deaths in the respective cohort, n (%)		Mortality (n = 101)
EORTC/MSG					
Probable	16	15.8%	3		
Proven	85	84.2%	18	21.2%	17.8%
Age, years, median (IQR)	53	(31–64)			
Sex					
Female	38	37.6%	9	23.7%	8.9%
Male	62	61.4%	12	19.4%	11.9%
Unknown	1	1.0%	–	–	–
Mixed infection	8	7.9%	3	37.5	3.0%
<i>Alternaria alternata</i> , skin	1	1.0%	–	–	–
<i>Alternaria infectoria</i> , skin	1	1.0%	1	100.0%	1.0%
<i>Arthrographis kalrae</i> , lung	1	1.0%	–	–	–
<i>Aspergillus flavus</i> + <i>Penicillium</i> spp., lung	1	1.0%	1	100.0%	1.0%
<i>Aspergillus niger</i> , lung	1	1.0%	–	–	–
<i>Aspergillus terreus</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Penicillium</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., lung	1	1.0%	–	–	–
<i>Cunninghamella bertholletiae</i> + <i>Aspergillus alliaceus</i> , lung	1	1.0%	–	–	–
<i>Fusarium</i> spp., skin	1	1.0%	1	100.0%	1.0%
Underlying conditions ^a					
Haematological/oncological disease	31	30.7%	8	25.8%	7.9%
Acute leukaemia ^b	10	9.9%	2	20.0%	2.0%
Solid tumours ^c	8	7.9%	2	25.0%	2.0%
Lymphoma ^d	7	6.9%	1	14.3%	1.0%
Autoimmune haemolytic anaemia	2	1.0%	1	50.0%	1.0%
Chronic granulomatous disease	2	2.0%	1	50.0%	1.0%
Hypogammaglobulinaemia	1	1.0%	–	–	–
Immune thrombocytopenic purpura	1	1.0%	1	100.0%	1.0%
HSCT					
Allogenic	3	3.0%	1	33.3%	1.0%
Autologous	3	3.0%	–	–	–
GvHD	3	3.0%	2	66.7%	2.0%
Solid organ transplant	26	25.7%	4	15.4%	4.0%
Heart	3	3.0%	1	33.3%	1.0%
Kidney	10	9.9%	–	–	–
Kidney + liver	2	2.0%	–	–	–
Liver	2	2.0%	1	50.0%	1.0%
Lung	9	8.9%	2	22.2%	2.0%
Chronic lung disease	9	8.9%	3	33.3%	3.0%
Chronic renal disease	10	9.9%	2	20.0%	2.0%
Diabetes mellitus	19	18.8%	4	21.1%	4.0%
HIV	4	4.0%	3	75.0%	3.0%
Dialysis					
Haemodialysis	3	3.0%	–	–	–
Peritoneal dialysis	3	3.0%	–	–	–
Long-term immunosuppression	7	6.9%	1	14.3%	1.0%
Neutropenia	14	13.9%	4	28.6%	4.0%
Major surgery	6	5.9%	1	16.7%	1.0%
Steroid treatment	27	26.7%	6	22.2%	5.9%
Trauma	5	5.0%	–	–	–
No baseline factor	11	10.9%	–	–	–
Indwelling devices					

Continued

Table 1. Continued

Characteristic	Total (n = 101)		Deaths in the respective cohort, n (%)		Mortality (n = 101)
Bronchial stent	3	3.0%	–	–	–
Central venous catheter	10	9.9%	–	–	–
Prosthetic aortic valve	3	3.0%	3	100.0%	3.0%
Organ involvement ^e					
Blood	18	17.8%	6	33.3%	5.9%
Bone and joints	6	5.9%	1	16.7%	1.0%
Central nervous system	5	5.0%	1	20.0%	1.0%
Deep tissue	24	23.8%	3	12.5%	3.0%
Heart	5	5.0%	4	80.0%	4.0%
Lung	26	25.7%	4	15.4%	4.0%
Peritoneum	4	4.0%	1	25.0%	1.0%
Sinuses	13	12.9%	1	7.7%	1.0%
Skin	37	36.6%	6	16.2%	5.9%
Dissemination					
Adjacent organs	15	14.9%	1	6.7%	1.0%
Disseminated	22	21.8%	7	31.8%	6.9%
Not disseminated	64	63.4%	13	20.3%	12.9%

Abbreviations: EORTC/MSG, European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium; GvHD, graft-versus-host disease; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; MDS, myelodysplastic syndrome; SOT, solid organ transplantation.

Data may be superadditive.

^aOther underlying conditions included hepatitis C (n = 3), rheumatoid arthritis (n = 2), acute SOT rejection and PTLN (n = 1), chronic hepatitis B (n = 1), chronic lung allograft dysfunction (n = 1), chronic persisting hepatitis of unknown aetiology (n = 1), Guillain-Barré Syndrome (n = 1), and Sweet's syndrome (n = 1).

^bIncluding five non-specified cases, three cases with acute myeloid leukaemia and two cases with biphenotypic leukaemia.

^cIncluding two cases of osteosarcoma and one case each with breast cancer, neuroblastoma, pancreatic cancer, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, testicular cancer.

^dIncluding four cases with chronic lymphocytic leukaemia, one case with non-Hodgkin lymphoma, one case with not further specified lymphoma, and one case with multiple myeloma.

^eOther organ involvements include eye (n = 2), kidney (n = 2), and vessels (n = 1).

cases (18.8%), respectively. Only 11 patients (10.9%) lacked predisposing factors for IFI [Table 1 and Table S1 (available as Supplementary data at JAC Online)].

Site of infection

Skin was the most common site involved (n = 37/101, 36.6%), followed by infections of the lung (n = 26/101, 25.7%). Other frequent sites of infection were deep soft tissue (n = 24/101, 23.8%), blood-stream (n = 18/101, 17.8%), and sinuses (n = 13/101, 12.9%). Disseminated disease occurred in 22 patients (21.8%), adjacent organs were affected in 15 patients (14.9%) (Table 1, Table S2).

Signs of infection

Pain at the site of infection was frequently reported (n = 40/101, 39.6%). Fever at the time of diagnosis of the IFI was also a common clinical sign (n = 34/101, 33.7%). Other symptoms were mostly associated with the anatomic region involved, such as erythema of the skin (n = 29/101, 28.7%), dyspnoea (n = 12/101, 11.9%), neurological symptoms (n = 10/101, 9.9%), or skin nodules (n = 10, 9.9%) (Table 2). Cutaneous and sub-cutaneous infections had a wide range of clinical manifestation, from oedema, erythematous

papules and nodules, vesicles or necrotic ulcerous lesions, to soft-tissue infection (Table 2, Table S3). One patient presented with the rare manifestation of sporotrichoid lymphocutaneous infection (Figure S1a).

Diagnostics

Imaging procedures supported diagnosis in 46 cases (45.5%). Chest computed tomography (CT) (n = 20/101, 19.8%) and paranasal sinus CT (n = 8/101, 7.9%) were predominantly performed, followed by CNS imaging (CT or MRI in n = 8/101, 7.9%; Figure S1b) and chest radiograph (n = 7/101, 6.9%). In chest CT, nodular infiltrates and cavitary lesions were common findings (n = 8/20 and n = 5/20, respectively). Definitive diagnosis was established via fungal culture in 98 cases (97.0%) and via histopathological examination in 29 cases (28.7%) (Table 2, Table S4). Fungal colonies present white at first, then mostly becoming purple to violaceous (Figure 3a and b and Figure S2a–c). Microscopic examination reveals typical phialides with ellipsoidal or fusiform conidia (Figure 3c–e and Figure S2d–i). Histopathological examination of infected tissue may show adventitious sporulation (Figure 3f).

Table 2. Clinical signs and symptoms and diagnostic procedures

Characteristic	n	%
Signs and symptoms of infection		
Cough	8	7.9%
Dyspnoea	12	11.9%
Erythema	29	28.7%
Fever	34	33.7%
Gastrointestinal symptoms	3	3.0%
Nasal obstruction/sinus tenderness	8	7.9%
Neurological signs	10	9.9%
Pain	40	39.6%
Skin nodules	10	9.9%
Skin oedema/swelling	6	5.9%
Skin ulcerations	6	5.9%
Tachypnoea	3	3.0%
Weight loss	4	4.0%
Other signs and symptoms ^a	14	13.9%
Imaging procedures		
CT head	5	5.0%
CT paranasal sinuses	8	7.9%
CT thorax	20	19.8%
MRI head	3	3.0%
Ultrasound heart	3	3.0%
X-ray thorax	7	6.9%
Mycological evidence		
Culture	98	97.0%
Histology	29	28.7%
Microscopy	10	9.9%
PCR	6	5.9%

Data may be superadditive.
^aOther signs and symptoms included bleeding (n = 2), chills (n = 2), hypotension (n = 2), adynamia (n = 1) diastolic murmur (n = 1), epistaxis (n = 1), hepatomegaly (n = 1), jaundice (n = 1), night sweat (n = 1), paralysis of the left oculomotor nerve (n = 1), and proptosis of the left eye (n = 1).

This phenomenon involves the production of reproductive structures similar to those observed *in vitro*, i.e. phialides and conidia.

Antifungal susceptibility

In vitro antifungal susceptibility was evaluated for 30 clinical isolates by different methods (Table 3). In 13 isolates, methodology was not reported, therefore, MIC data for these isolates were not collated. In the remaining isolates, amphotericin B (AmB), fluconazole, flucytosine, and itraconazole were least active *in vitro* in susceptibility testing against *P. lilacinum* with any of the reported methods. Posaconazole and voriconazole had the lowest MIC. All tested echinocandins showed contrasting data with variable *in vitro* activity against *P. lilacinum*. Susceptibility testing for isavuconazole was not performed (Table 3).

Treatment and outcome

Twelve patients (11.9%) had received antifungal prophylaxis before the diagnosis of IFI with one patient solely receiving AmB

by inhalation. Ten patients developed BT-IFI (9.9%) (Table 4, Table S5). One case did not fulfil the pharmacokinetic parameters classifying BT-IFI.²⁰ Prophylaxis was administered due to underlying haematological or oncological disease or after SOT.

In the majority of patients (n = 90/101, 89.1%), systemic antifungal therapy was administered, mainly with single (n = 36/101, 35.6%) or sequential monotherapy (n = 29/101, 28.7%). Monotherapy followed by combination therapy has been described in 23 cases (22.8%) (Table 4). The combination of AmB with an azole antifungal was mostly used (n = 11/25, 44.0%). Monotherapy and combination therapy resulted in comparable mortality rates (n = 12/65, 18.5% versus n = 5/25, 20.0%, P = 1.00).

Triazoles were administered in 78 cases (n = 78/90, 86.7%), predominantly voriconazole (n = 51/90, 56.7%) and itraconazole (n = 26/90, 28.9%). Mortality in this group was 17.9% (n = 14/78). AmB was given in 33 cases (n = 33/90) with 39.4% mortality rate. Echinocandins were used in twelve cases (13.3%) with one death reported (Table 4). The administration of AmB was associated with a significant increase in mortality compared with systemic treatment without amphotericin B (AmB P ≤ 0.001) (Table S6). Median duration of systemic antifungal therapy was 60 days (IQR 26–180). Surgery was performed in 34 patients (33.7%) with a mortality rate of 20.6% (P = 0.612) (Table S6).

All-cause mortality was 21.8% (n = 22/101). In BT-IFI, mortality rate did not significantly differ from non-BT-IFI cases (P = 0.295; Table S6). Autopsy was performed on two patients (9.1%) and results were reported in one case. The autopsy revealed positive blood culture and infiltration of both kidneys in a patient with initial skin eruptions during aplasia, following protracted disease course and haematogenous dissemination.⁶ To examine disease-specific mortality in cases without autopsy results, death was attributed to *P. lilacinum* infection by the treating physicians and by the authors, respectively. In ten cases (45.5%) death was attributed to IFI (Table 4).

Skin and deep soft tissue infection had a low mortality with 16.2% (n = 6/37) and 12.5% (n = 3/24), respectively. Mortality of lung infections was also comparably low (n = 4/26, 15.4%). The highest mortality was found in cases with bloodstream and heart involvement (n = 6/18, 33.3% and n = 4/5, 80.0%, respectively). Mortality in disseminated disease was numerically higher than in cases with single organ involvement or adjacent organs, but the difference did not reach statistical significance (P = 0.216) (Table 4, Table S6).

Death occurred within 42 days after diagnosis in 9 of 22 cases (40.9%) and within 90 days after diagnosis in 10 cases (45.5%). Median duration from diagnosis to last follow up day was 120 days (IQR 42–366) (Table 4).

Discussion

Previously considered a contaminant, *P. lilacinum* has increasingly been recognized as a cause of infection in both immunocompromised and immunocompetent hosts. Here, we present the largest analysis addressing management and outcome of invasive *P. lilacinum* infections by identifying 101 cases in the global FungiScope® registry and the literature.

Purpureocillium infections have a cosmopolitan distribution and cases in this analysis have been reported from six continents (Figure 2). The widespread use of antifungals is considered to

Table 2. Clinical signs and symptoms and diagnostic procedures

Characteristic	n	%
Signs and symptoms of infection		
Cough	8	7.9%
Dyspnoea	12	11.9%
Erythema	29	28.7%
Fever	34	33.7%
Gastrointestinal symptoms	3	3.0%
Nasal obstruction/sinus tenderness	8	7.9%
Neurological signs	10	9.9%
Pain	40	39.6%
Skin nodules	10	9.9%
Skin oedema/swelling	6	5.9%
Skin ulcerations	6	5.9%
Tachypnoea	3	3.0%
Weight loss	4	4.0%
Other signs and symptoms ^a	14	13.9%
Imaging procedures		
CT head	5	5.0%
CT paranasal sinuses	8	7.9%
CT thorax	20	19.8%
MRI head	3	3.0%
Ultrasound heart	3	3.0%
X-ray thorax	7	6.9%
Mycological evidence		
Culture	98	97.0%
Histology	29	28.7%
Microscopy	10	9.9%
PCR	6	5.9%

Data may be superadditive.
^aOther signs and symptoms included bleeding (n = 2), chills (n = 2), hypotension (n = 2), adynamia (n = 1) diastolic murmur (n = 1), epistaxis (n = 1), hepatomegaly (n = 1), jaundice (n = 1), night sweat (n = 1), paralysis of the left oculomotor nerve (n = 1), and proptosis of the left eye (n = 1).

This phenomenon involves the production of reproductive structures similar to those observed *in vitro*, i.e. phialides and conidia.

Antifungal susceptibility

In vitro antifungal susceptibility was evaluated for 30 clinical isolates by different methods (Table 3). In 13 isolates, methodology was not reported, therefore, MIC data for these isolates were not collated. In the remaining isolates, amphotericin B (AmB), fluconazole, flucytosine, and itraconazole were least active *in vitro* in susceptibility testing against *P. lilacinum* with any of the reported methods. Posaconazole and voriconazole had the lowest MIC. All tested echinocandins showed contrasting data with variable *in vitro* activity against *P. lilacinum*. Susceptibility testing for isavuconazole was not performed (Table 3).

Treatment and outcome

Twelve patients (11.9%) had received antifungal prophylaxis before the diagnosis of IFI with one patient solely receiving AmB

by inhalation. Ten patients developed BT-IFI (9.9%) (Table 4, Table S5). One case did not fulfil the pharmacokinetic parameters classifying BT-IFI.²⁰ Prophylaxis was administered due to underlying haematological or oncological disease or after SOT.

In the majority of patients (n = 90/101, 89.1%), systemic antifungal therapy was administered, mainly with single (n = 36/101, 35.6%) or sequential monotherapy (n = 29/101, 28.7%). Monotherapy followed by combination therapy has been described in 23 cases (22.8%) (Table 4). The combination of AmB with an azole antifungal was mostly used (n = 11/25, 44.0%). Monotherapy and combination therapy resulted in comparable mortality rates (n = 12/65, 18.5% versus n = 5/25, 20.0%, P = 1.00).

Triazoles were administered in 78 cases (n = 78/90, 86.7%), predominantly voriconazole (n = 51/90, 56.7%) and itraconazole (n = 26/90, 28.9%). Mortality in this group was 17.9% (n = 14/78). AmB was given in 33 cases (n = 33/90) with 39.4% mortality rate. Echinocandins were used in twelve cases (13.3%) with one death reported (Table 4). The administration of AmB was associated with a significant increase in mortality compared with systemic treatment without amphotericin B (AmB P ≤ 0.001) (Table S6). Median duration of systemic antifungal therapy was 60 days (IQR 26–180). Surgery was performed in 34 patients (33.7%) with a mortality rate of 20.6% (P = 0.612) (Table S6).

All-cause mortality was 21.8% (n = 22/101). In BT-IFI, mortality rate did not significantly differ from non-BT-IFI cases (P = 0.295; Table S6). Autopsy was performed on two patients (9.1%) and results were reported in one case. The autopsy revealed positive blood culture and infiltration of both kidneys in a patient with initial skin eruptions during aplasia, following protracted disease course and haematogenous dissemination.⁶ To examine disease-specific mortality in cases without autopsy results, death was attributed to *P. lilacinum* infection by the treating physicians and by the authors, respectively. In ten cases (45.5%) death was attributed to IFI (Table 4).

Skin and deep soft tissue infection had a low mortality with 16.2% (n = 6/37) and 12.5% (n = 3/24), respectively. Mortality of lung infections was also comparably low (n = 4/26, 15.4%). The highest mortality was found in cases with bloodstream and heart involvement (n = 6/18, 33.3% and n = 4/5, 80.0%, respectively). Mortality in disseminated disease was numerically higher than in cases with single organ involvement or adjacent organs, but the difference did not reach statistical significance (P = 0.216) (Table 4, Table S6).

Death occurred within 42 days after diagnosis in 9 of 22 cases (40.9%) and within 90 days after diagnosis in 10 cases (45.5%). Median duration from diagnosis to last follow up day was 120 days (IQR 42–366) (Table 4).

Discussion

Previously considered a contaminant, *P. lilacinum* has increasingly been recognized as a cause of infection in both immunocompromised and immunocompetent hosts. Here, we present the largest analysis addressing management and outcome of invasive *P. lilacinum* infections by identifying 101 cases in the global FungiScope® registry and the literature.

Purpureocillium infections have a cosmopolitan distribution and cases in this analysis have been reported from six continents (Figure 2). The widespread use of antifungals is considered to

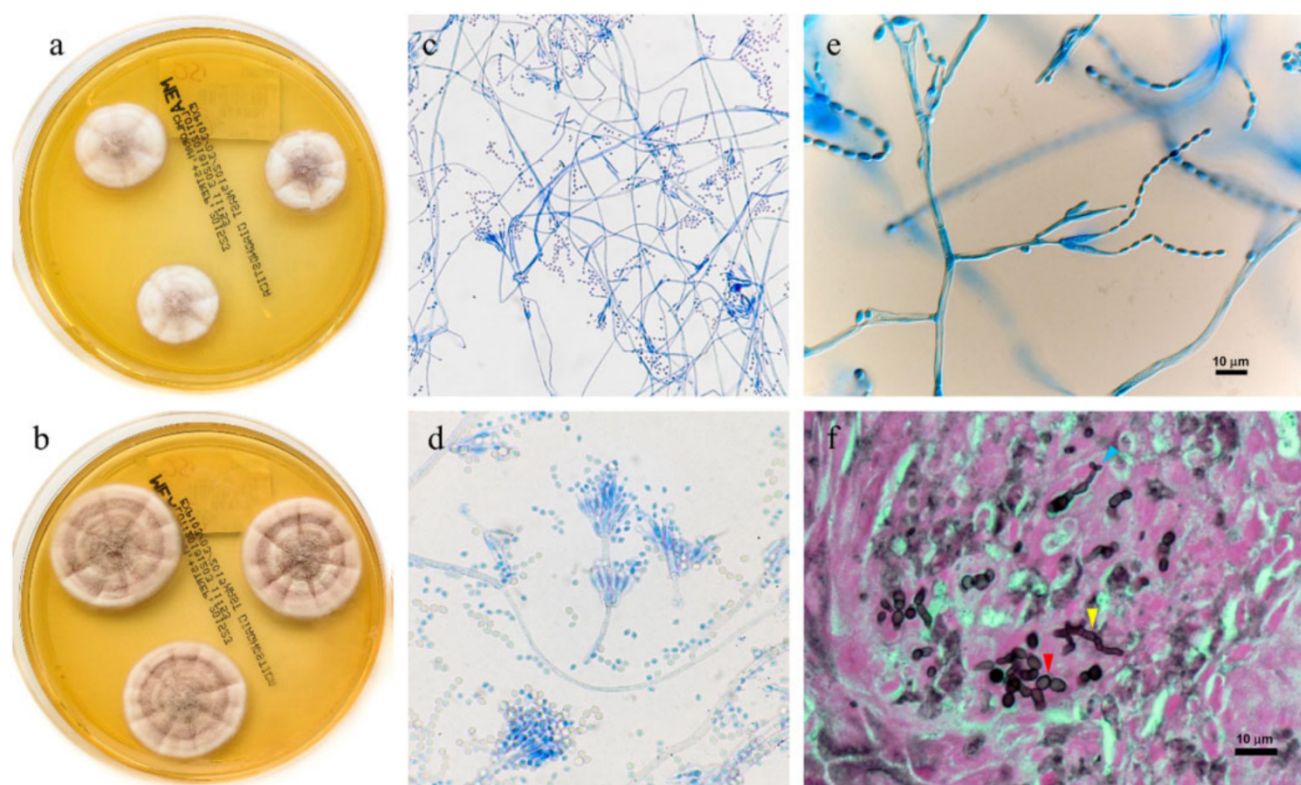


Figure 3. Macroscopic, microscopic and histopathological presentation of *Purpureocillium lilacinum*. (a and b) Malt extract agar plate incubated at 26°C showing white to lilac colonies of *P. lilacinum* after 5 days and 7 days of culture. (c and d) Lactophenol cotton blue staining. Typical phialides with a distinct neck bearing conidia. Conidia are ellipsoidal to fusiform with a smooth wall. Magnification: $\times 400$ and $\times 1000$. (e) Lactophenol cotton blue staining. *P. lilacinum* isolate showing elongated phialides producing chains of lemon-shaped conidia. Magnification $\times 600$. (f) Histopathological examination (Grocott stain) reveals three different aspects of *P. lilacinum* growing within infected tissue: globose yeast-like structures (red arrow-head), septate hyphae (yellow arrowhead) and conidia that arise from the apical orifice of a phialide (blue arrowhead). Magnification $\times 600$. Images (a–d) courtesy of Jörg Steinmann and images (e–f) courtesy of René Pelletier.

contribute to the emergence of mycoses others than *Aspergillus* and *Mucorales*.¹ In our analysis, BT-IFI were observed in 10% of cases. As reported for other emerging moulds, severe immunosuppression caused by haematological disease and treatment, steroid treatment or SOT is the main predisposing factor for *Purpureocillium* infections.¹ Route of entry is frequently through either direct inoculation of the skin or through respiratory inhalation, as reflected in the main infection sites.

The fungus escapes local immune defences and can migrate via the lymph flow, as illustrated by the reported lymphocutaneous infection (Figure S1a). Indeed, *P. lilacinum* conidia have been shown to infect macrophages and dendritic cells, demonstrating the ability of *P. lilacinum* to invade human phagocytic cells, thus facilitating dissemination.²² Additionally, the phenomenon of adventitious sporulation is associated with an increased rate of positive blood cultures, explaining higher rates of dissemination in contrast to fungi without adventitious sporulation, e.g. *Aspergillus* species.²³ In our analysis, dissemination occurred in 22% of cases.

Symptoms of *P. lilacinum* infection are mainly non-specific and difficult to distinguish from other fungal infections. A multimodal approach comprising radiology, microbiology and histopathology is required for diagnosis. In this analysis, radiological imaging was commonly utilized to detect pulmonary infections, and also

contributed to detection of sinus and CNS involvement to a lesser extent. Clinical isolation by direct specimen sampling from the affected sites represents the most important diagnostic measure. Accordingly, diagnosis was mainly confirmed by culture and histological examination. Notably, this carries the risk of misidentification, as *P. lilacinum* resembles other mould infections on cytological and histological examination.²⁴ Both typical phialides with ellipsoidal or fusiform conidia or atypical, elongated and *Acremonium*-like conidiophores with cylindrical conidia are described.² Detection of adventitious sporulation may facilitate an initial presumptive identification through careful histological examination.²³ Molecular diagnostic approaches, such as small subunit ribosomal sequence analysis or proteomic profiling via MALDI-TOF/MS, may facilitate more definitive identification.²⁵ Routine identification of emerging moulds in the clinical laboratory will ultimately improve our knowledge of their clinical epidemiology and antifungal susceptibility patterns.

Treatment of rare mould infections is challenging as they may exhibit decreased susceptibility or are even intrinsically resistant to whole classes of antifungals. This is clearly reflected in the high mortality rates reported for many of the less common moulds.¹ It is therefore highly relevant to obtain prompt and accurate species identification to tailor clinical management. Consistent with other

Table 3. Susceptibility testing

Characteristic	n	%
Susceptibility testing		
CLSI microdilution	6	5.9%
Concentration gradient diffusion assay (Etest)	5	5.0%
EUCAST microdilution	2	2.0%
Macrodilution method	2	2.0%
Sensititre™ YeastOne™	2	2.0%
Unknown	13	12.9%
Median MIC (mg/L)		
By CLSI microdilution (IQR)		
Amphotericin B	16.0 (8.0–32.0)	
Anidulafungin	0.03 (0.03–0.03)	
Caspofungin	0.1 (0.03–0.1)	
Micafungin	0.03 (0.03–16.0)	
Fluconazole	24.0 (12.0–144.0)	
Itraconazole	16.5 (1.0–32.0)	
Posaconazole	0.1 (0.1–0.1)	
Voriconazole	0.6 (0.3–1.0)	
Flucytosine	128.0 (128.0–128.0)	
By concentration gradient diffusion assay (IQR)		
Amphotericin B	32.0 (32.0–32.0)	
Caspofungin	6.0 (2.3–20.0)	
Itraconazole	32.0 (8.0–32.0)	
Posaconazole	0.4 (0.2–0.5)	
Voriconazole	0.1 (0.05–0.2)	
By EUCAST microdilution (IQR)		
Amphotericin B	36.0 (8.0–64.0)	
Anidulafungin	64.0 (64.0–64.0)	
Caspofungin	4.5 (1.0–8.0)	
Micafungin	36.0 (8.0–64.0)	
Fluconazole	256.0 (256.0–256.0)	
Itraconazole	24.0 (16.0–32.0)	
Posaconazole	0.6 (0.3–1.0)	
Voriconazole	0.4 (0.3–0.5)	
Flucytosine	128.0 (128.0–128.0)	
By macrodilution method (IQR)		
Amphotericin B	32.0 (32.0–32.0)	
Fluconazole	128.0 (128.0–128.0)	
Itraconazole	8.5 (1.0–16.0)	
Ketoconazole	1.0 (1.0–1.0)	
Miconazole	0.5 (0.5–0.5)	
Flucytosine	128.0 (128.0–128.0)	
By Sensititre™ YeastOne™ (IQR)		
Amphotericin B	16.0 (16.0–16.0)	
Anidulafungin	16.0 (16.0–16.0)	
Caspofungin	40.0 (16.0–64.0)	
Fluconazole	128.0 (128.0–128.0)	
Itraconazole	16.5 (1.0–32.0)	
Posaconazole	0.5 (0.5–0.5)	
Voriconazole	0.3 (0.2–0.5)	
Flucytosine	32.0 (32.0–32.0)	

Abbreviations: CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

reported susceptibility profiles, AmB was least active against *P. lilacinum* isolates.²⁶ *In vitro* activity is difficult to correlate with clinical efficacy in *P. lilacinum* infections, as clinical breakpoints have not been established. However, in line with the antifungal susceptibility profile, we demonstrated a significantly higher mortality in cases where AmB was used for treatment. Based on susceptibility profile and clinical outcome in this cohort, voriconazole and posaconazole may constitute the most favourable treatment options. However, it is important to keep in mind that intraspecies variability in strains of *P. lilacinum* exhibiting *in vitro* and *in vivo* resistance to voriconazole has also been reported, caused by an as-yet unknown mechanism of drug resistance.²⁷ Susceptibility testing for triazoles is therefore required. Interestingly, itraconazole showed high MIC values in *in vitro* susceptibility testing but was the second most commonly employed antifungal agent, with mortality rates similar to cases prescribed voriconazole. For isavuconazole, susceptibility data and clinical experience are scant. In this cohort, two cases were treated with isavuconazole with favourable outcome. In all tested echinocandins, the antifungal susceptibility varied considerably in our analysis, consistent with observations from other studies.²⁶

Several novel antifungal compounds are currently under investigation in clinical trials and may offer new treatment options in future. Interestingly, *P. lilacinum* exhibited *in vitro* resistance to the new orally available β -glucan synthase inhibitor ibrexafungerp whereas the drug is highly active against *P. variotii*.²⁸ In contrast, manogepix, the active moiety of fosmanogepix, targeting the glycosylphosphatidylinositol anchor synthesis pathway, showed the greatest activity against clinical isolates of *P. lilacinum* among all antifungals tested.²⁹ For oloro-fim, targeting an enzyme of the pyrimidine biosynthesis pathway, no *in vitro* efficacy was observed in two *P. lilacinum* clinical isolates, whereas MICs for *P. variotii* were low.³⁰ Owing to these different susceptibility profiles, it will remain highly relevant to obtain accurate species identification and antifungal susceptibility testing.

As with most analyses of rare pathogens, our study has certain limitations. There is a potential patient selection bias in registry data and case reports, which biases the cohort toward a group receiving higher quality of care and having better outcome.³¹ Thus, the overall mortality in this analysis may be underestimated. Review of the literature was complicated by frequent identification only to genus level and recent taxonomical changes of *Purpureocillium* spp. There may be an unknown rate of misidentification, considering that most isolates were diagnosed based on culture and histological examination. The impact of non-culture-based methods is not well-studied and diagnostic procedures have not been standardized for the vast majority of rare moulds. Furthermore, our findings were naturally limited by the data available to us for analysis. In addition, the patient cohort was heterogeneous, and the size of our cohort did not allow for subgroup analysis, a major limitation in retrospective studies of rare diseases.³²

In conclusion, *P. lilacinum* is an emerging fungus representing a life-threatening pathogen for patients with immunodeficiency. Infections may present as BT-IFI or primary with non-specific symptoms and imaging findings. Thus, culture and molecular techniques are paramount for accurate diagnosis. Intrinsic resistances urge for prompt pathogen identification to the species level

Table 4. Antifungal treatment and outcome

Characteristic	n	%	Deaths (n)	Proportion of deaths (%)	
				in the respective cohort	over all cases (n = 101)
Prophylactic agent	12	11.9%	1	8.3%	1.0%
Amphotericin, inhalation	2	2.0%	–	–	–
Anidulafungin	1	1.0%	1	100.0%	1.0%
Fluconazole	7	6.9%	–	–	–
Itraconazole	2	2.0%	–	–	–
Liposomal amphotericin	1	1.0%	–	–	–
Breakthrough IFI	10	9.9%	1	9.1%	1.0%
Systemic antifungal therapy	90	89.1%	17	18.9%	16.8%
Amphotericin B	33	32.7%	13	39.4%	12.9%
Triazoles	78	77.2%	14	17.9%	13.9%
Fluconazole	11	10.9%	–	–	–
Isavuconazole	2	2.0%	–	–	–
Itraconazole	26	25.7%	5	19.2%	5.0%
Posaconazole	12	11.9%	3	25.0%	3.0%
Voriconazole	51	50.5%	10	19.6%	9.9%
Echinocandins	12	11.9%	1	8.3%	1.0%
Caspofungin	8	7.9%	1	12.5%	1.0%
Micafungin	4	4.0%	–	–	–
Other antifungals	20	19.8%	3	15.0%	3.0%
Griseofulvin	4	4.0%	–	–	–
Ketoconazole	8	7.9%	–	–	–
Miconazole	2	2.0%	1	50.0%	1.0%
Terbinafine	5	5.0%	–	–	–
Flucytosine	4	4.0%	2	50.0%	2.0%
Therapy days, median (IQR)	60	(26–180)			
Non-systemic antifungal therapy					
Topical amphotericin B	5	5.0%			
Topical nystatin	2	2.0%			
Topical voriconazole	1	1.0%			
G-CSF	4	4.0%	3	75.0%	3.0%
Treatment sequence					
Combination single	2	2.0%	–	–	–
Monotherapy + Combination	23	22.8%	5	21.7%	5.0%
Monotherapy sequential	29	28.7%	7	24.1%	6.9%
Monotherapy single	36	35.6%	5	13.9%	5.0%
No treatment	10	9.9%	5	50.0%	5.0%
Combinations					
Amphotericin B + Azoles	11	10.9%	4	36.4%	4.0%
Amphotericin B + Other	4	4.0%	2	50.0%	2.0%
Azoles + Echinocandins	8	7.9%	–	–	–
Azoles + Other	4	4.0%	–	–	–
Other + Other	1	1.0%	–	–	–
Surgical treatment	35	33.7%	8	22.9%	7.9%
Removal of indwelling devices					
CVC removal	10	9.9%	–	–	–
Bronchial prosthesis removal	1	1.0%	–	–	–
Valve replacement	2	2.0%	2	100.0%	2.0%
Overall mortality	22	21.8%			
Deaths attributed to IFI	10	9.9%			
Non-attributable	8	7.9%			
Unknown	4	4.0%			

Continued

Table 4. Continued

Characteristic	n	%	Deaths (n)	Proportion of deaths (%)	
				in the respective cohort	over all cases (n = 101)
Autopsy					
Yes	2	2.0%			
No	15	14.9%			
Unknown	5	5.0%			
Death before or on day 42	9	8.9%			
Death before or on day 90	10	9.9%			
Death after day 90	5	5.0%			
Date of death unknown	7	6.9%			
Observation time (days), median (IQR)	120	(42–366)			

Abbreviations: G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; IFI, invasive fungal infection. Data may be superadditive.

and challenge successful treatment. The lack of clinical break-points aggravates the situation. MIC results should be interpreted carefully and in conjunction with multiple factors that affect anti-fungal activity *in vivo*.³³ Our analysis revealed that voriconazole and posaconazole exhibit the most favourable *in vitro* susceptibility and may constitute the best treatment options, while the administration of AmB was associated with higher mortality rates. These observations require confirmation, ideally in a larger and more homogeneous cohort. Owing to the rarity of IFI and the diversity of patient populations at risk, the field still lacks high-quality evidence in several critical areas that affect patient management. Optimization of the complex multidisciplinary management of those infections has the potential to improve prognosis. International registries such as FungiScope[®] provide a valuable method of pooling broader knowledge on rare and emerging pathogens.

Acknowledgements

We thank Susann Bloßfeld (University Hospital Cologne, Germany) for her administrative support. We thank Manja Schmidt (Klinikum Nuremberg, Germany) for excellent technical assistance.

Members of the FungiScope[®] ECMM/ISHAM working group

Matthew P. Cheng, Gema Fernandez-Rivas, Gloria M. González, Nikolay Klimko, Galina Klyasova, Atul Patel, Donald C. Sheppard, Janina Trauth, Maricela Valerio and Daniel K. Yeoh.

Funding

This study was supported by unrestricted FungiScope[®] grants from Amplyx Pharmaceuticals, Basilea Pharmaceutica, Cidara Therapeutics, F2G Ltd., Matinas BioPharma, Mundipharma, and SCYNEXIS Inc. FungiScope[®] has been supported in the past by unrestricted grants from Astellas Pharma, Gilead Sciences, MSD Sharp & Dohme GmbH, and Pfizer Inc.

Transparency declarations

R.S., J.S.G., X.M., Z.R., C.R.A.P., I.F.R., A.B., G.D., A.J.K., A.J.M., R.P., G.R.T. and D.S. declare that they have no conflicts of interest. E.S. reports grants from The Philipp Schwartz Initiative of the Alexander von Humboldt Foundation, during the conduct of the study. J. Steinmann reports personal fees from Pfizer, outside the submitted work. O.A.C. is supported by the German Federal Ministry of Research and Education, is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy – CECAD, EXC 2030 – 390661388 and has received research grants from Actelion, Amplyx, Astellas, Basilea, Cidara, Da Volterra, F2G, Gilead, Janssen, Medicines Company, Melinta, Merck/MSD, Octapharma, Pfizer, Scynexis, is a consultant to Actelion, Allegra, Amplyx, Astellas, Basilea, Biosys, Cidara, Da Volterra, Entosis, F2G, Gilead, Matinas, MedPace, Menarini, Merck/MSD, Mylan, Nabriva, Noxxon, Octapharma, Paratek, Pfizer, PSI, Roche Diagnostics, Scynexis, and Shionogi, and received lecture honoraria from Al-Jazeera Pharmaceuticals, Astellas, Basilea, Gilead, Grupo Biotoscana, Merck/MSD and Pfizer. J. Stemler reports research grants from Basilea Pharmaceutica International Ltd. and travel grants from Meta-Alexander Foundation and from the German Society for Infectious Diseases (DGI).

Author contributions

R.S. conceived the study idea, enrolled cases, performed literature research, analysed and interpreted data, drafted the manuscript, created tables and figures, revised and approved the final manuscript. J.S.G. enrolled cases, performed literature search, analysed and interpreted data, created tables and figures, revised and approved the final manuscript. E.S. and X.M. performed literature research and revised and approved the final manuscript. Z.R., C.R.A.P., I.F.R., A.B., G.D., A.J.K. and A.J.M. contributed cases to the FungiScope[®] registry and revised and approved the final manuscript. R.P., J. Steinmann and G.R.T. have contributed cases and provided image files and descriptions. D.S. manages FungiScope[®], enrolled cases, interpreted data, revised and approved the final manuscript. O.A.C. conceived and leads FungiScope[®], contributed cases to the FungiScope[®] registry, interpreted data, revised and approved the final manuscript. J. Stemler conceived the study idea, performed literature research, analysed and interpreted data, revised and approved the final manuscript.

Supplementary data

Tables S1 to S6 and Figures S1 and S2 are available as [Supplementary data](#) at JAC Online.

References

- Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mold infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis* 2021; in press: 10.1016/S1473-3099(20)30784-2.
- Luangsa-Ard J, Houbraeken J, van Doorn T et al. *Purpureocillium*, a new genus for the medically important *Paecilomyces lilacinus*. *FEMS Microbiol Lett* 2011; **321**: 141–9.
- Mesquita-Rocha S, Godoy-Martinez PC, Gonçalves SS et al. The water supply system as a potential source of fungal infection in paediatric haematopoietic stem cell units. *BMC Infect Dis* 2013; **13**: 289.
- Ali-Shtayeh MS, Khaleel T, Jamous RM. Ecology of dermatophytes and other keratinophilic fungi in swimming pools and polluted and unpolluted streams. *Mycopathologia* 2002; **156**: 193–205.
- Jacobs H, Gray SN, Crump DH. Interactions between nematophagous fungi and consequences for their potential as biological agents for the control of potato cyst nematodes. *Mycol Res* 2003; **107**: 47–56.
- Orth B, Frei R, Itin PH et al. Outbreak of invasive mycoses caused by *Paecilomyces lilacinus* from a contaminated skin lotion. *Ann Intern Med* 1996; **125**: 799–806.
- Pettit TH, Olson RJ, Foos RY et al. Fungal endophthalmitis following intraocular lens implantation. A surgical epidemic. *Arch Ophthalmol* 1980; **98**: 1025–39.
- Todokoro D, Yamada N, Fukuchi M et al. Topical voriconazole therapy of *Purpureocillium lilacinum* keratitis that occurred in disposable soft contact lens wearers. *Int Ophthalmol* 2014; **34**: 1159–63.
- Khalique Z, Hatipoğlu S, Rosendahl U et al. Unusual complicated fungal endocarditis in a patient with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Thorac Surg* 2019; **107**: e269–e271.
- Chen YT, Yeh LK, Ma DHK et al. *Paecilomyces/Purpureocillium* keratitis: a consecutive study with a case series and literature review. *Med Mycol* 2020; **58**: 293–9.
- Pastor FJ, Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; **12**: 948–60.
- Labriola L, Ercam VB, Swinne D et al. Successful treatment with voriconazole of prolonged *Paecilomyces lilacinus* fungemia in a chronic hemodialyzed patient. *Clin Nephrol* 2009; **71**: 355–8.
- Westenfeld F, Alston WK, Winn WC. Complicated soft tissue infection with prepatellar bursitis caused by *Paecilomyces lilacinus* in an immunocompetent host: case report and review. *J Clin Microbiol* 1996; **34**: 1559–62.
- Wong G, Nash R, Barai K et al. *Paecilomyces lilacinus* causing debilitating sinusitis in an immunocompetent patient: a case report. *J Med Case Rep* 2012; **6**: 86.
- Wolley M, Collins J, Thomas M. *Paecilomyces lilacinus* peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *Perit Dial Int* 2012; **32**: 364–5.
- Salazar-González MA, Violante-Cumpa JR, Alfaro-Rivera CG et al. *Purpureocillium lilacinum* as unusual cause of pulmonary infection in immunocompromised hosts. *J Infect Dev Ctries* 2020; **14**: 415–9.
- Khan Z, Ahmad S, Al-Ghimlas F et al. *Purpureocillium lilacinum* as a cause of cavitary pulmonary disease: a new clinical presentation and observations on atypical morphologic characteristics of the isolate. *J Clin Microbiol* 2012; **50**: 1800–4.
- Seidel D, Durán Graeff LA, Vehreschild M et al. FungiScopeTM -Global Emerging Fungal Infection Registry. *Mycoses* 2017; **60**: 508–16.
- Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020; **71**: 1367–76.
- Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses* 2019; **62**: 716–9.
- Benbarkat H, Addetia K, Salehi AH et al. A case of indolent endocarditis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012; **23**: e51–52.
- Peixoto ML, Santos DO, Souza Ide C et al. Interaction of an opportunistic fungus *Purpureocillium lilacinum* with human macrophages and dendritic cells. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; **47**: 613–7.
- Liu K, Howell DN, Perfect JR et al. Morphologic criteria for the preliminary identification of *Fusarium*, *Paecilomyces*, and *Acremonium* species by histopathology. *Am J Clin Pathol* 1998; **109**: 45–54.
- Saberhagen C, Klotz SA, Bartholomew W et al. Infection due to *Paecilomyces lilacinus*: a challenging clinical identification. *Clin Infect Dis* 1997; **25**: 1411–3.
- Barker AP, Horan JL, Slechta ES et al. Complexities associated with the molecular and proteomic identification of *Paecilomyces* species in the clinical mycology laboratory. *Med Mycol* 2014; **52**: 537–45.
- Castelli MV, Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I et al. Susceptibility testing and molecular classification of *Paecilomyces* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**: 2926–8.
- Garzoni C, Garbino J. New azoles as first line therapy for *Paecilomyces lilacinus* in transplant patients. *Transplant Infect Dis* 2008; **10**: 149–50.
- Lamoth F, Alexander BD. Antifungal activities of SCY-078 (MK-3118) and standard antifungal agents against clinical non-*Aspergillus* mold isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; **59**: 4308–11.
- Miyazaki M, Horii T, Hata K et al. In vitro activity of E1210, a novel antifungal, against clinically important yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**: 4652–8.
- Astvad KMT, Jørgensen KM, Hare RK et al. Olorofim susceptibility testing of 1423 Danish mould isolates 2018–2019 confirms uniform and broad-spectrum activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; **65**: e01527–20.
- Krumholz HM. Registries and selection bias: the need for accountability. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; **2**: 517–8.
- Jenks JD, Seidel D, Cornely OA et al. Voriconazole plus terbinafine combination antifungal therapy for invasive *Lomentospora prolificans* infections: analysis of 41 patients from the FungiScope[®] registry 2008–2019. *Clin Microbiol Infect* 2020; **26**: 784.e781–784.e785.
- Lamoth F, Kontoyiannis DP. Therapeutic challenges of Non-*Aspergillus* invasive mold infections in immunosuppressed patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; **63**: e01244–19.

3. Diskussion

Früher häufig als Kontaminanten angesehen, wurden *P. variotii* und *P. lilacinum* in letzter Zeit zunehmend als Ursache für Infektionen sowohl in immungeschwächten als auch in immunkompetenten Wirten identifiziert. In den beiden vorliegenden Veröffentlichungen wurden die Epidemiologie, prädisponierende Faktoren, der klinische Verlauf, die Diagnostik und Therapie der beiden humanpathogenen Pilze untersucht. Dafür wurden Fälle von invasiven Infektionen aus dem Fungiscope® Register und alle bisher in der Literatur berichteten Fälle zusammengetragen und statistisch ausgewertet. Die Invasivität der Mykosen wurde nach den EORTC/MSG-Kriterien beurteilt, sodass nur Patientinnen und Patienten mit wahrscheinlicher oder gesicherter invasiver Infektion in die Analyse aufgenommen wurden. Insgesamt konnten so 59 invasive *P. variotii*-Infektionen und 101 invasive *P. lilacinum*-Infektionen identifiziert werden. Damit handelt es sich bei den vorliegenden Veröffentlichungen um die umfangreichsten systematischen Analysen zum Management invasiver Mykosen durch diese beiden Pilze.

3.1 Epidemiologie von Pilzinfektionen

P. variotii und *P. lilacinum* sind ubiquitär vorkommende, saprophytisch lebende Pilze, die weltweit bereits aus zahlreichen natürlichen Materialien und Umgebungen wie Erdboden, Hausstaub, Lebensmitteln und verrottendem organischen Material isoliert wurden.^{70,78} Valide Daten über Inzidenz und Prävalenz von durch *P. variotii* und *P. lilacinum* ausgelöste Infektionen sind wie für andere seltene Pilze nicht verfügbar. Mit Ausnahme von endemischen Mykosen besteht in fast allen Ländern der Welt keine Meldepflicht für invasive Mykosen, sodass epidemiologische Daten fehlen und die Verteilung invasiver Mykosen in unterschiedlichen geographischen Regionen nur aus der Zahl veröffentlichter Fälle extrapoliert werden kann. Dies ist, um einen Eindruck vom weltweiten Verteilungsmuster zu gewinnen, in der aktuellen Leitlinie der ECMM zum Management seltener Schimmelpilze umgesetzt worden.¹⁰

Im Gegensatz zur vorliegenden Analyse wurden in die Auswertung der Leitlinie neben invasiven Infektionen mit *P. variotii* auch Augeninfektionen ohne systemische Komponente sowie alle *Paecilomyces* spp. nach Index Fungorum¹³⁰ eingeschlossen. Zudem wurden die Fälle nicht einzeln mittels EORTC/MSG-Kriterien nach ihrer Invasivität beurteilt. Deshalb gingen für *Paecilomyces* spp. 93 Fälle aus 23 Ländern in die Auswertung der Leitlinie mit ein.³ Wie in der vorliegenden Untersuchung wurden die meisten Fälle aus den USA berichtet. Bemerkenswerterweise wurden in keiner der beiden Auswertungen Fälle einer *Paecilomyces*-Infektion vom afrikanischen Kontinent berichtet.

Das geografische Verteilungsmuster von *P. variotii*-Infektionen wurde in unserer Auswertung am ehesten nicht durch begrenzte diagnostische Ressourcen beeinflusst, da die meisten Fälle durch kulturelle Anzucht ohne die Verwendung neuer Technologien wie Sequenzierungs- oder proteomischer Techniken diagnostiziert wurden. Eine Isolation von *P. variotii* wurde aus Proben nicht-klinischen Ursprungs in afrikanischen Ländern beschrieben.¹³¹ Möglicherweise trägt das geringere Risikoprofil der eher jungen Bevölkerung mit einer niedrigeren Zahl an schwer chronisch Erkrankten sowie an Patientinnen und Patienten in intensivmedizinischer Behandlung zu einer geringeren Zahl invasiver *Paecilomyces*-Mykosen bei.¹³² Zudem liegt möglicherweise ein systematischer Fehler im unterschiedlichen Publikationsverhalten von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auf dem afrikanischen Kontinent vor, für die eine geringere Quantität an Publikationen beschrieben ist.¹³³

Für *Purpureocillium* spp. wurden in der Auswertung der ECMM insgesamt 250 Fälle von Infektionen aus 28 Ländern identifiziert.³ Wie auch in unserer Analyse trugen erneut Veröffentlichungen aus den Vereinigten Staaten die meisten Fälle bei. *Purpureocillium*-Infektionen haben ebenfalls eine globale Verbreitung. In beiden Analysen wurden Fälle von sechs Kontinenten einbezogen, wobei auch ein Fall aus Südafrika veröffentlicht wurde.¹⁰⁰

3.2 Pathomechanismus und prädisponierende Faktoren

Das Immunsystem gesunder Menschen verfügt über wirksame Mechanismen zur Verhinderung von Pilzinfektionen und die derzeit steigende Inzidenz invasiver Erkrankungen ist unter anderem eine Folge der in den letzten Jahrzehnten erheblich gestiegenen Zahl immunsupprimierter Patientinnen und Patienten.¹⁵ In den letzten Jahren wurden bedeutende Fortschritte in unserem Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen der Immunität gegen Pilzpathogene durch das humane angeborene und adaptive Immunsystem gemacht, insbesondere gegen invasive Infektionen mit *Aspergillus*, *Candida* und *Cryptococcus* spp.¹ Darüber hinaus ist jedoch wenig über die Immunität gegen andere invasive Mykosen bekannt, insbesondere gegen neu auftretende Erreger.

Auch die Pathomechanismen, die Infektionen mit *P. variotii* und *P. lilacinum* zugrunde liegen, sind kaum erforscht. Für *P. lilacinum* konnte *in vitro* gezeigt werden, dass Konidien humane Makrophagen und dendritische Zellen infizieren können.¹³⁴ Nach 24-stündiger Inkubationszeit bildeten die von den Phagozyten internalisierten Konidien Keimschläuche und Hyphen aus und es kam zu einer Ruptur der Makrophagen und dendritischen Zellen.¹³⁴ Die Fähigkeit, in phagozytische Zellen einzudringen und dort zu überleben, erleichtert es dem Pathogen möglicherweise, im Körper zu disseminieren. In unserer Analyse konnten wir einen Fall mit nodulärer Lymphangitis durch *P. lilacinum* identifizieren, wobei der Pilz möglicherweise durch den oben genannten Mechanismus der lokalen Immunabwehr entgangen ist und über den Lymphfluss migrieren konnte.

Zusätzlich wird das Phänomen der adventiven Sporulation im Gewebe mit einer erhöhten Rate an positiven Blutkulturen in Zusammenhang gebracht, was möglicherweise die höheren Disseminationsraten im Vergleich zu Schimmelpilzen ohne adventive Sporenbildung erklärt.¹²⁵ In unserer Analyse trat die Dissemination in 21,8 % der Fälle mit *P. lilacinum*-Infektion auf. Das Phänomen der adventiven Sporulation ist für *P. variotii* nicht beschrieben, dennoch bewegt sich die Zahl der beschriebenen disseminierten Infektionen mit 23,7 % in einem ähnlichen Rahmen. Positive Blutkulturen wurden in 17,8 % der Fälle für *P. lilacinum* und in 10,2 % für *P. variotii* nachgewiesen, wobei die Fallzahlen mit 18 bzw. sechs Fällen zu gering sind, um daraus aussagekräftige Schlüsse zu ziehen.

Verschiedene Studien haben im Tiermodell ein unterschiedlich hohes Virulenzpotential von *P. lilacinum* nachgewiesen. Während in einer Studie ein hohes intravenöses Inokulum von 10^7 Konidien für eine Infektion im immunsupprimierten murinen Modell notwendig war,¹³⁵ entwickelten in einer anderen Studie sowohl immunkompetente als auch immunsupprimierte Mäuse eine Infektion verschiedener Organe nach intravenöser Applikation von 10^4 Konidien.¹³⁶ In erstgenannter Studie wurde auch *P. variotii* untersucht, wobei bei gleichem Inokulum eine ähnliche Mortalitätsrate gezeigt wurde.¹³⁵ Inwieweit diese Tiermodelle überhaupt eine Aussagekraft über die Virulenz eines Erregers im Menschen haben, ist fraglich. Immunsuppression verschiedener Genese stellt im Menschen den wichtigsten prädisponierenden Faktor für invasive Pilzinfektionen dar.¹³⁷ Zudem bekommen intensivmedizinische Behandlung und invasive Eingriffe bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten vermehrt einen Stellenwert als Risikofaktoren.¹³⁸ Dies wurde insbesondere für häufige Mykosen wie *Aspergillus* oder *Candida* spp. nachgewiesen, gilt aber auch für viele der seltenen Schimmelpilze.³ In unserer Kohorte konnten wir hämatologische und onkologische Erkrankungen und deren Behandlung sowie den Einsatz von Kortikosteroiden, solide Organtransplantationen, operative Eingriffe und Diabetes mellitus als wichtigste prädisponierende Faktoren identifizieren. Für *Paecilomyces* beobachteten wir, dass sich ein großer Teil unserer Kohorte einer Peritonealdialyse unterzog und es zur peritonealen Infektion kam. Ein solcher Tropismus war bisher für *P. variotii* noch nicht beschrieben.

3.3 Eintrittspforten und klinische Symptomatik

Als Eintrittspforten für Infektionen mit *P. variotii* oder *P. lilacinum* fanden wir in unserer Analyse gehäuft die Haut durch direkte Inokulation, die Atemwege durch Inhalation oder Katheter bei Katheter-assoziierten Infektionen. Das spiegelt sich in der Zahl der am häufigsten betroffenen Organe wider. So sind bei *P. lilacinum* die Haut und tiefes Weichteilgewebe, die Lunge sowie die Blutbahn die meistbetroffenen Organsysteme. Auch *P. variotii*-Infektionen manifestieren sich gehäuft in der Lunge, im Weichteilgewebe und im Blutstrom. Der Hauptmanifestationsort einer Infektion mit *P. variotii* war jedoch – wie bereits oben genannt – das Bauchfell.

Peritonitiden wurden in unserer Kohorte in 34 % der Fälle beschrieben und traten im Rahmen von Peritonealdialyse und einliegendem Peritonealdialysekatheter auf.

Fungale Peritonitiden stellen eine ernstzunehmende Komplikation bei Patientinnen und Patienten dar, die sich einer Peritonealdialyse unterziehen. Pilze verursachen in dieser Population zwischen 1 % und 15 % der Peritonitis-Episoden.¹³⁹ Dabei sind *Candida* spp. die häufigsten Auslöser in etwa Dreiviertel der Fälle, aber auch Schimmelpilze, insbesondere *Aspergillus* spp., können eine Peritonitis verursachen.¹³⁹ Neben der Peritonealdialyse sind auch andere Ätiologien für Pilzperitonitiden, wie ein Auftreten nach abdominalen Eingriffen, Hohlorganperforation oder die spontan auftretende fungale Peritonitis bei Lebererkrankungen, bekannt. Die Mortalität des Krankheitsbildes variiert stark, in einzelnen Populationen sind Mortalitätsraten bis zu 90 % beschrieben.¹⁴⁰ In unserer Analyse betrug die Sterblichkeit 15 %, wobei es sich ausschließlich um Peritonitiden im Rahmen einer Peritonealdialyse handelte.

Die Symptome einer Infektion mit *P. variotii* und *P. lilacinum* sind in der Regel sehr unspezifisch und schwer von anderen Mykosen oder anderen Erregern von Infektionen zu unterscheiden. So waren Schmerzen am Ort der Infektion und Fieber in unseren beiden Kohorten die am häufigsten berichteten Symptome. Dies stellt eine der großen Herausforderungen in der Diagnostik invasiver Mykosen dar, da aufgrund unspezifischer Symptomatik und des Überlappens der klinischen Manifestation mit häufiger vorkommenden Krankheitsentitäten der klinische Verdacht auf invasive Pilzinfektionen ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Erfahrung voraussetzt.

3.4 Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnostik von Infektionen mit *P. variotii* und *P. lilacinum* erfordert einen multimodalen Ansatz, der unter anderem die Beurteilung radiologischer, mikrobiologischer und histopathologischer Befunde umfasst.

Die Bildgebung spielt bei Pilzinfektionen eine entscheidende Rolle zur initialen Diagnostik, wird aber auch zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens herangezogen.¹⁴¹ Unsere Analyse zeigt, dass bildgebende Verfahren hauptsächlich zur Erkennung pulmonaler Infektionen und in geringerem Maße zur Erkennung von Herz-, Nasennebenhöhlen- und ZNS-Beteiligung Verwendung fanden. Die computertomographische Untersuchung des Thorax war das mit Abstand am häufigsten eingesetzte bildgebende Verfahren. Noduläre Verdichtungen mit umgebender Milchglatrübung, dem sogenannten Halo-Zeichen, sowie Kavernen wurden bildmorphologisch für beide Pilzspezies beschrieben. Dies sind charakteristische, wenn auch nicht beweisende Zeichen für eine Pilzinfektion und werden auch in den EORTC/MSG-Kriterien zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Schimmelpilzinfektion herangezogen.³⁸ Bei pilzverdächtigen Auffälligkeiten in der Bildgebung sollte die Indikation zur Probenentnahme zwecks Erregersicherung und Abklärung von

Differentialdiagnosen geprüft werden. So können beispielsweise maligne Erkrankungen wie Lungenkarzinome oder pulmonale Metastasen sowie andere Infektionserkrankungen wie pulmonale Tuberkulose, bakterielle Abszesse oder septische pulmonale Embolien bildmorphologisch ähnlich imponieren.¹⁴²

Die Erregersicherung durch direkte Probenentnahme aus betroffenen Organen und anschließender Untersuchung durch klassische phänotypische Methoden wie Kultur, direkte Mikroskopie und histologische Untersuchung stellten in unseren Kohorten die häufigsten diagnostischen Maßnahmen zur Identifizierung der Pilze dar. Abhängig von den Wachstumsbedingungen und verwendeten Medien sind sehr unterschiedliche Koloniemorphologien und mikroskopische Eigenschaften für beide Pilze beschrieben. Kolonien von *P. variotii* wachsen auf Standardagar schnell, sind eher flach und haben eine flockige, pudrige bis samtige Textur mit zu Beginn des Wachstums weißlichen Kolonien, welche sich mit der Zeit gelblich, braun-gelblich oder olivgrün verfärben.⁷⁰ Die Konidiophoren von *P. variotii* sind unregelmäßig verzweigt, und die Phialiden haben eine breite Basis und enden in einem langen und schlanken Hals.⁷⁰ Auch *P. lilacinum* ist eine morphologisch sehr variable Art. Kolonien von *P. lilacinum* können zwischen weißlich und weinrot verschiedene Violett-Töne aufweisen und mit oder ohne Lufteinschlüssen mehr oder weniger flockig wachsen.⁷⁶ Für *P. lilacinum* sind sowohl typische Phialiden mit ellipsoiden oder fusiformen Konidien als auch atypische, längliche und *Acremonium*-ähnliche Konidiophoren mit zylindrischen Konidien beschrieben.⁷⁶ In der Histologie kann der Nachweis einer adventiven Sporulation die Identifizierung von *P. lilacinum* unterstützen.¹²⁵

Phänotypische Ähnlichkeiten zwischen verschiedenen Gattungen erschweren die genaue Identifizierung. Die alleinige Identifizierung mittels phänotypischer Methoden birgt das Risiko einer Verwechslung, da *P. variotii* und *P. lilacinum* anderen Schimmelpilzen wie beispielsweise *Hamigera* spp., *Penicillium* spp. oder *Rasamsonia* spp. in der direkten Mikroskopie und *Aspergillus* spp., *Mucorales* oder *Pseudallescheria* spp. in der histologischen Untersuchung ähneln.^{29,70,143} Dadurch kann es zu Verwechslungen und zur Verzögerung der Diagnosestellung kommen, wie in verschiedenen Publikationen berichtet.^{144,145} Die phänotypische Identifizierung von Pilzen aus klinischen Proben wird zusätzlich dadurch verkompliziert, dass Isolate auf ungeeigneten Medien und nach Einsatz von Antimykotika atypisch wachsen können.⁷⁰ In einer Studie an 32 Isolaten, die anhand ihrer phänotypischen Merkmale als *P. variotii* klassifiziert wurden, wurden fünf Isolate mittels Sequenzierungstechniken als nicht zur Gattung *Paecilomyces* zugehörig identifiziert, was auf eine hohe Rate an Fehldiagnosen hindeutet.⁷⁰

Molekulardiagnostische Ansätze können eine eindeutige Identifizierung erleichtern, sind jedoch in der Diagnostik seltener Pilzerkrankungen noch wenig etabliert.¹⁴⁴ Nur in sechs Fällen wurde in unserer Kohorte zur Identifizierung von *P. lilacinum* eine Sequenzierung

durchgeführt. Alle *P. variotii*-Infektionen wurden ausschließlich anhand morphologischer Kriterien identifiziert. Zur molekularen Diagnostik eignen sich insbesondere eine Sequenzierung der ITS1 und ITS2 sowie D1 und D2 Regionen der 28S ribosomalen DNA.³ Eine Untersuchung mittels MALDI-TOF MS wurde in diesen Kohorten nicht durchgeführt, obgleich MALDI-TOF MS eine reliable und schnelle Alternative zu Sequenzierungstechniken darstellt. Dies zeigte ein Vergleich zwischen Multilocus-DNA-Sequenzierung und MALDI-TOF MS Analyse zur Identifizierung von *P. variotii* und *P. lilacinum*.¹⁴⁴ Jedoch sind *Paecilomyces* und *Purpureocillium* spp. in den aktuell kommerziell verfügbaren Referenzbibliotheken nicht gut repräsentiert, sodass diese für die sichere Identifizierung seltener Schimmelpilze zumeist erweitert werden müssen.¹⁴⁴

Eine Biomarkerdiagnostik wie beispielsweise die Messung von Galaktomannan ist für beide Pilze bisher nicht ausreichend etabliert und wurde auch in unseren Kohorten nicht ausgewertet.

Eine rasche und umfassende klinische Abklärung mit bildgebender Diagnostik sowie der kulturellen Anzucht und Empfindlichkeitsdiagnostik aus relevanten klinischen Materialien einschließlich phänotypischer und molekularer Diagnostik ist notwendig, um eine prompte Diagnosestellung und zeitnahe Therapieeinleitung zu gewährleisten. Die sichere Identifizierung bis auf Speziesniveau ist entscheidend, um bereits ohne Vorliegen der Empfindlichkeitstestung Rückschlüsse auf das Resistenzprofil des Erregers zu ermöglichen und ohne Zeitverzögerung eine adäquate Therapie einzuleiten.

3.5 Empfindlichkeitstestung

Die verfügbaren Daten zur Empfindlichkeitstestung von *P. variotii* und *P. lilacinum* zeigen deutliche speziesabhängige Differenzen in der Sensibilität der beiden Pilze gegen die zugelassenen Antimykotika. So wurde bereits zuvor über hohe MHK für Voriconazol gegen *P. variotii* und für Amphotericin B gegen *P. lilacinum* berichtet.⁷⁶

In unserer Analyse zeigt Amphotericin B eine grundsätzlich gute Aktivität gegen *P. variotii* in der *in vitro*-Empfindlichkeitstestung. Niedrige MHK für Amphotericin B wurden auch in anderen Untersuchungen klinischer Proben berichtet.⁷⁰ Bei den Triazolen zeigten Itraconazol und Posaconazol mit jeder der verwendeten Methoden zur Empfindlichkeitstestung eine gute Aktivität gegen *P. variotii*. Hohe MHK wurden hingegen für Voriconazol nachgewiesen, insbesondere bei Auswertung mit dem Konzentrationsgradienten-Diffusions-Assay (Etest®) und der EUCAST-Mikrodilutionsmethode. Für Isavuconazol als neueres Triazol wurde in unserer Kohorte keine Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt. Caspofungin zeigte *in vitro* keine zuverlässige Aktivität gegen *P. variotii*. Hingegen berichten andere Untersuchungen von einer hohen Aktivität der Echinocandine, vor allem Micafungin und Anidulafungin, mittels Bouillon-

Dilution der CLSI gegen *P. variotii*.⁷⁰ Eine gute *in vitro*-Aktivität wurde für Flucytosin gegen *P. variotii* beobachtet.

Für *P. lilacinum* wurden in unserer Kohorte für Posaconazol und Voriconazol niedrige MHK gemessen. Zu bedenken ist jedoch, dass in anderen Untersuchungen von einzelnen *P. lilacinum*-Isolaten berichtet wurde, die *in vitro* eine Resistenz gegen Voriconazol aufweisen und *in vivo* mit einem Therapieversagen assoziiert sind.¹⁴⁶ Fluconazol und Itraconazol zeigen *in vitro* wenig Aktivität gegen *P. lilacinum*. Empfindlichkeitstests für Isavuconazol wurden auch für *P. lilacinum* nicht durchgeführt. In der Literatur ist eine Testung an 22 klinischen Isolaten von *P. lilacinum* beschrieben, bei denen die MHK für Isavuconazol zwischen 0,2 und 2 µg/ml lagen.¹⁴⁷ Amphotericin B zeigt eine hohe MHK gegen *P. lilacinum*. Diese Beobachtung wird in der Literatur an weiteren klinischen Isolaten bestätigt.⁷⁰ Bei allen getesteten Echinocandinen variierte die antimykotische Aktivität in unserer Analyse erheblich, was durch Beobachtungen aus anderen Studien gestützt wird.¹⁴⁸ Flucytosin zeigte nur geringe Aktivität gegen *P. lilacinum*.

Die *in vitro*-Aktivität verschiedener Antimykotika lässt sich nur schwer mit der klinischen Wirksamkeit bei *P. variotii* und *P. lilacinum*-Infektionen korrelieren, da klinische Breakpoints aufgrund fehlender Daten nicht etabliert wurden. Auch ECOFF-Werte existieren für diese beiden Pilze nicht. In Ermangelung klinischer Breakpoints und ECOFF können MHK-Verteilungen dennoch klinisch nützlich sein, wenn sie sorgfältig und in Verbindung mit anderen Faktoren interpretiert werden, die die antimykotische Aktivität *in vivo* beeinflussen. Dazu zählen beispielsweise pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter, die Schwere der Immunsuppression, der Zeitpunkt der Diagnosestellung oder die chirurgische Sanierung des Infektionsfokus.¹⁴⁹

Die routinemäßige Identifizierung von seltenen Schimmelpilzen im klinischen Labor und deren Resistenztestung wird letztlich unser Wissen über ihre klinische Epidemiologie und ihr Resistenzprofil gegenüber Antimykotika verbessern und längerfristig die Etablierung von ECOFF und klinischen Breakpoints ermöglichen.

3.6 Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlung seltener Schimmelpilzinfektionen stellt eine Herausforderung dar, da die Diagnostik aufgrund von unzureichender Erfahrung oder erschwelter Identifizierung oftmals verzögert eintrifft, und viele der seltenen Pilze zudem eine verminderte Empfindlichkeit gegen verfügbare Antimykotika aufweisen oder sogar intrinsisch resistent sind. Zudem liegen zur Therapie invasiver Mykosen durch seltene Erreger keine randomisierten kontrollierten Studien vor, stattdessen orientieren sich Empfehlungen am Wirkspektrum der Antimykotika und an Fallserien. Diese Herausforderungen spiegeln sich deutlich in den hohen Sterblichkeitsraten wider, die für Infektionen mit seltenen Schimmelpilzen berichtet werden.³

Trotz der guten *in vitro*-Aktivität zeigte sich in unserer Analyse der *P. variotii*-Infektionen eine numerisch höhere Mortalität unter Behandlung mit Amphotericin B als unter Triazolen. Dieses Ergebnis unterliegt jedoch möglicherweise einem systematischen Fehler, da die Indikation zur Therapie mit Amphotericin B überwiegend bei besonders schwerwiegenden Infektionen gestellt wird. Amphotericin B wird auch in der aktuellen Leitlinie als Erstlinientherapie bei *P. variotii*-Infektionen empfohlen.³ Eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Formulierungen von Amphotericin B wurde in unserer Kohorte nicht gemacht, da bei Verfügbarkeit eine Lipid-basierte Formulierung diese aufgrund der deutlich besseren Verträglichkeit und nachgewiesener äquivalenter Wirksamkeit bei anderen Schimmelpilzen zu bevorzugen ist.⁴⁶ Beim Einsatz von Amphotericin B sollte insbesondere auf Elektrolytentgleisungen und ansteigende Retentionsparameter geachtet werden.¹⁵⁰ Ebenfalls hoch war die Sterblichkeitsrate bei Patientinnen und Patienten, die mit Posaconazol behandelt wurden. Jedoch handelte es sich um eine sehr geringe Zahl von sieben Fällen, sodass sich daraus keine generellen Rückschlüsse ziehen lassen. Hingegen wurde bei fünf Patientinnen und Patienten eine erfolgreiche Behandlung mit Voriconazol durchgeführt, obgleich *in vitro* hohe MHK-Werte zu beobachten sind. Echinocandine wurden in dieser Kohorte nur in fünf Fällen eingesetzt und dabei in drei Fällen als Kombinationstherapie. Unter diesen gab es keine Todesfälle. Aufgrund der geringen Fallzahl und unter Berücksichtigung der sehr variablen Ergebnisse in der Resistenztestung kann hieraus jedoch keine Empfehlung für den Einsatz von Echinocandinen abgeleitet werden.

Kombinationstherapien erzielten bei Infektionen mit *P. variotii* im Vergleich zur Monotherapie numerisch höhere Überlebensraten, obwohl sie nur bei einer geringen Fallzahl von elf Patientinnen und Patienten eingesetzt wurden. Daher ist es nicht möglich, eine eindeutige Aussage über synergistische Effekte zu treffen. Auf Basis der vorhandenen Daten erscheint eine Kombination von einem aktiven Azol oder Amphotericin B mit Flucytosin sinnvoll, wenn man die gute *in vitro*-Aktivität von Flucytosin und das günstige Behandlungsergebnis in Fällen, denen einer Kombinationstherapie verabreicht wurde, berücksichtigt. Allerdings sind die unerwünschten Wirkungen von Flucytosin, insbesondere eine potentielle Knochenmarksuppression, bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.¹⁵¹

Gegen *P. lilacinum*-Isolate zeigte sich Amphotericin B *in vitro* wenig aktiv. In Übereinstimmung mit dem antimykotischen Resistenzprofil zeigten wir eine signifikant höhere Mortalität in Fällen, in denen Amphotericin B zur Behandlung eingesetzt wurde. Auch bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu bedenken, dass Amphotericin B in der Regel bei bereits kritisch kranken Patientinnen und Patienten eingesetzt wird. Basierend auf dem Empfindlichkeitsprofil und dem Behandlungsergebnis in dieser Kohorte stellen Voriconazol und Posaconazol die günstigsten Behandlungsoptionen für eine Infektion mit *P. lilacinum* dar. Eine Resistenztestung für Triazole ist jedoch aufgrund des oben beschriebenen Auftretens variabler MHK innerhalb der Spezies

erforderlich. Beim Einsatz von Posaconazol und Voriconazol sollte zudem ein therapeutisches Drug Monitoring durchgeführt werden, um das sichere Erreichen therapeutisch wirksamer Spiegel beurteilen zu können. Interessanterweise zeigte Itraconazol hohe MHK-Werte in der *in vitro*-Empfindlichkeitsprüfung, war aber das am zweithäufigsten eingesetzte Antimykotikum, mit Mortalitätsraten ähnlich denen beim Einsatz von Voriconazol. Erst kürzlich wurde in einer Transkriptomstudie für *P. lilacinum* nach einer 12-stündigen Inkubation mit Fluconazol und Itraconazol die Hochregulation der Lanosterol-14 α -Demethylase sowie potentieller Effluxpumpen gezeigt.¹⁵² Diese beiden Toleranzmechanismen wurden bereits bei anderen Pilzen beobachtet^{153,154} und tragen weiter zu einer erschwerten Interpretation von MHK-Werten im klinischen Kontext bei. Für Isavuconazol gibt es nur wenige Empfindlichkeitsdaten und klinische Erfahrungen. In dieser Kohorte wurden zwei Fälle mit Isavuconazol mit günstigem Ergebnis behandelt. Bei allen getesteten Echinocandinen variierte die antimykotische Anfälligkeit in unserer Analyse erheblich, was mit Beobachtungen aus anderen Studien übereinstimmt.¹⁴⁸ Echinocandine wurden in zwölf Patientinnen und Patienten eingesetzt, wobei unter diesen nur ein Todesfall beschrieben wurde. Bei *P. lilacinum*-Infektionen resultierten Mono- und Kombinationstherapien in vergleichbaren Mortalitätsraten. Die Verwendung von Posaconazol zur empirischen Therapie stellt möglicherweise eine gute Option dar, wenn die endgültige Speziesidentifizierung noch nicht vorliegt, da *in vitro*-Daten ein gutes Empfindlichkeitsprofil sowohl für *P. lilacinum* als auch für *P. variotii* nahelegen. Zudem wird auch für andere Pilze wie beispielsweise *Rasamsonia* spp., die in der Kultur phänotypische Ähnlichkeiten haben, Posaconazol eingesetzt.²⁹ Die gute *in vitro*-Aktivität von Posaconazol sowohl gegen *P. variotii* als auch *P. lilacinum* wurde auch in anderen Studien an klinischen Proben bestätigt.⁷⁰ Das Gleiche trifft nicht auf andere Wirkstoffe wie Amphotericin B, Voriconazol oder Echinocandine zu, die ein unterschiedliches Empfindlichkeitsprofil für beide Spezies aufweisen. Jedoch ist die Verwendung von Posaconazol durch das Fehlen einer intravenösen Formulierung und einer geringen Penetration in den Liquor bei Mitbeteiligung des ZNS limitiert.⁵⁴

Eine chirurgische Sanierung des Infektionsfokus und die Entfernung von Fremdmaterial beeinflussen den Therapieerfolg in unserem Datensatz günstig und sollten, wann immer möglich, in Betracht gezogen werden. Auch für andere seltene Pilze konnte ein Überlebensvorteil für diese beiden Maßnahmen gezeigt werden oder wird vermutet, sodass für beinahe alle der seltenen Pilze bei Infektion eine operative Fokussanierung und die Entfernung bzw. der Austausch von Fremdmaterial wie Kathetern diskutiert werden sollte.³

3.7 Durchbruchinfektionen

Eine Durchbruchinfektion ist definiert als der Nachweis einer Pilzinfektion unter einer prophylaktischen oder therapeutischen Gabe von Antimykotika, sobald für diese ein

pharmakokinetischer Steady State erreicht wurde.⁶⁶ Verschiedentlich wurde berichtet, dass Infektionen mit seltenen Erregern gehäuft als Durchbruchsinfektionen auftreten.⁶⁷

In unserer Analyse waren 14 % der Fälle von Infektionen mit *P. variotii* und 10 % der *P. lilacinum*-Infektionen Durchbruchsinfektionen. In der Literatur werden als die wichtigsten Risikofaktoren des Wirts für Durchbruchsinfektionen akute Leukämie, längere Neutropenie, Immunsuppression und Mukositis genannt. Auch das Einliegen zentraler Venenkatheter und die Gabe von Antibiotika wurden als Risikofaktoren identifiziert.¹⁵⁵ Diese Risikofaktoren überschneiden sich mit den prädisponierenden Faktoren für invasive opportunistische Mykosen im Allgemeinen und Infektionen mit seltenen Erregern im Speziellen und konnten auch in unserer Kohorte nachgewiesen werden, wobei eine akute Leukämie, Immunsuppression nach Organtransplantation oder Neutropenie anderer Genese in allen Patientinnen und Patienten mit Durchbruchsinfektion vorlag.

Die Sterblichkeit im Falle von Durchbruchsinfektionen unterschied sich für beide Pilze nicht signifikant von der bei Infektionen ohne vorherige Antimykotikaexposition. Eine signifikant höhere Sterblichkeit von Patientinnen und Patienten mit Durchbruchsinfektionen wurde auch in ähnlichen Analysen anderer Pilze nicht berichtet.^{29,156}

3.8 Neue Antimykotika

Mehrere neue antimykotisch wirkende Substanzen werden derzeit in klinischen Studien untersucht und können in Zukunft neue Behandlungsmöglichkeiten für viele der seltenen Pilzinfektionen bieten.⁵⁶

Für den neuen, oral verfügbaren β -D-Glucan-Synthase-Inhibitor Ibrexafungerp wurde eine hohe Aktivität gegen *P. variotii* *in vitro* gezeigt, während die Substanz einen vernachlässigbaren Effekt auf *P. lilacinum*-Isolate hatte.¹⁵⁷ Für Olorofim, ein Wirkstoff, der ein Enzym des Pyrimidin-Biosynthesewegs inhibiert, wurde bei zwei klinischen Isolaten von *P. lilacinum* keine *in vitro*-Aktivität beobachtet, während die MHK für *P. variotii* niedrig war.¹⁵⁸ Im Gegensatz dazu zeigte Manogepix, der aktive Teil von Fosmanogepix, der auf den Glycosylphosphatidylinositol-Anker-Syntheseweg abzielt, von allen getesteten Antimykotika die größte Aktivität gegen klinische Isolate von *P. lilacinum*.¹⁵⁹ Für andere der neuen Antimykotika in klinischer Testung wie Opelconazol oder Rezafungin liegen bisher keine *in vitro*-Daten einer Empfindlichkeitstestung vor.

Es zeigt sich also auch beim Einsatz neuer Antimykotika in der Zukunft die Relevanz einer schnellen und sicheren Speziesbestimmung sowie einer antimykotischen Empfindlichkeitstestung. Bis zum Vorliegen ausreichender klinischer Erfahrung mit den neuen Substanzen in Bezug auf seltene Pilze werden noch Jahre bis Jahrzehnte vergehen.

3.9 Limitationen

Wie bei den meisten Studien seltener Krankheitserreger weisen unsere beiden Auswertungen verschiedene Limitationen auf, die unter anderem auf das Studiendesign und den generellen Mangel an verfügbaren Daten zurückzuführen sind.

Ein potentieller Selektionsfehler wurde bereits für andere auf Fallberichten und Registerdaten beruhende Analysen beschrieben.¹⁶⁰ Patientinnen und Patienten, die eine höhere Qualität der Versorgung erhalten haben, sowie erfolgreich behandelte Fälle werden mit höherer Wahrscheinlichkeit berichtet oder in Registern dokumentiert. Das kann die untersuchte Kohorte dahingehend verzerren, dass die Gesamtmortalität in dieser Analyse im Vergleich zu einer nicht selektierten Population unterschätzt wird.¹⁶⁰ Zudem sind die Ergebnisse von Registerstudien auf die Analyse der Daten, welche durch das Design des Fragebogens vorgegeben sind, begrenzt.

Die Durchsicht der Literatur wurde dadurch erschwert, dass die jüngsten taxonomischen Änderungen der Gattungen *Paecilomyces* und *Purpureocillium* auch in aktueller Literatur teilweise nicht berücksichtigt wurden und eine Identifizierung häufig nur bis zur Gattungsebene erfolgte, wodurch diese Fälle nicht in die Analyse mit aufgenommen wurden. Vollständige Informationen für die Analyse waren nicht immer aus den Originalberichten zu entnehmen und auch durch Anfragen bei den Autorinnen und Autoren konnten fehlende Informationen nicht lückenlos ergänzt werden.

Darüber hinaus waren die untersuchten Kohorten in vielen Merkmalen sehr heterogen und die geringe Fallzahl erlaubte keine Subgruppenanalyse, was eine wichtige Einschränkung bei retrospektiven Studien zu seltenen Krankheiten darstellt.¹⁶¹ So konnte beispielsweise kein pädiatrisches Kollektiv separat analysiert werden.

Die meisten Isolate wurden auf Grundlage von Kultur und histologischer Untersuchung mittels morphologischer Merkmale diagnostiziert. Deshalb liegt möglicherweise eine unbekannte Rate an Fehlidentifizierungen vor. Der Einsatz von nicht-kulturbasierten Methoden wie Biomarkerdiagnostik ist nicht gut untersucht und die Diagnoseverfahren für die große Mehrheit der seltenen Schimmelpilze nicht standardisiert. Eine vermehrte Nutzung von molekularen Techniken wäre zur Sicherung der Diagnose wünschenswert.

3.10 Fazit

P. variotii und *P. lilacinum* haben in den letzten Jahren klinisch an Bedeutung gewonnen, da sie zunehmend als Auslöser lebensbedrohlicher invasiver Pilzinfektionen identifiziert wurden, die insbesondere eine Gefahr für Patientinnen und Patienten mit angeborener oder erworbener Immundefizienz darstellen. Infektionen können sich als Durchbruchsmykosen präsentieren oder primär mit unspezifischen Symptomen wie beispielsweise prolongiertem Fieber oder Schmerzen auftreten.

Patientinnen und Patienten mit Fremdmaterialien wie Kathetern und künstlichen Herzklappen sind besonders gefährdet. Dabei spielen zur Peritonealdialyse eingesetzte Katheter eine besondere Rolle für Infektionen mit *P. variotii*. Für beide Pilze wurden unter anderem ein hämatologisches oder onkologisches Grundleiden und Diabetes mellitus als häufige prädisponierende Faktoren identifiziert.

Zumeist werden kulturelle Techniken zur Diagnosestellung eingesetzt, wobei die Identifizierung anhand morphologischer Kriterien durch Ähnlichkeit zu anderen Pilzen fehleranfällig sein kann. In Zukunft werden deshalb molekulare Techniken für eine genaue Diagnosestellung unerlässlich sein. Intrinsische Resistenzen der seltenen Schimmelpilze gegen verschiedene zugelassene Antimykotika drängen auf eine prompte Erregeridentifizierung bis auf Speziesebene und stellen eine Herausforderung für die erfolgreiche Behandlung dar. So weist *P. variotii* hohe MHK für Voriconazol auf, während *P. lilacinum* wenig suszeptibel gegenüber Amphotericin B ist. Die Entscheidung über Behandlungsoptionen anhand von Ergebnissen aus der Resistenztestung ist erschwert durch das Fehlen klinischer Breakpoints. MHK-Ergebnisse sollten deshalb sorgfältig und in Verbindung mit Faktoren, die die antimykotische Aktivität *in vivo* beeinflussen, interpretiert werden.

Unsere Analyse ergab, dass Amphotericin B, Itraconazol und Posaconazol in der Empfindlichkeitstestung *in vitro* für *P. variotii* günstige Ergebnisse zeigen und auch anhand der vorliegenden Behandlungsergebnisse die besten Behandlungsoptionen darstellen. Voriconazol und Posaconazol weisen die höchste Hemmwirkung in der Empfindlichkeitstestung für *P. lilacinum* auf und sind auch auf Basis des Behandlungserfolgs mit diesen beiden Substanzen die Therapie der Wahl. Der Einsatz von Amphotericin B war hingegen mit einer höheren Sterblichkeitsrate verbunden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Empfehlungen der ECMM, ISHAM und ASM zum optimalen Management von seltenen Schimmelpilzinfektionen,³ bedürfen aber der Bestätigung idealerweise in einer größeren und homogeneren Kohorte. Die Komplexität der therapeutischen Entscheidungen spiegelt sich deutlich in der hohen Sterblichkeitsrate durch beide Mykosen wider.

Aufgrund der Seltenheit invasiver Pilzkrankungen mit neuen Erregern und der Vielfalt der Risikopopulationen besteht in diesem Arbeitsgebiet noch ein Mangel an qualitativ hochwertiger Evidenz in mehreren kritischen Bereichen. Ein breiteres und fundierteres Wissen über neu auftretende invasive Mykosen ist essentiell für das komplexe multidisziplinäre Management dieser seltenen Infektionen. Die Optimierung der Diagnostik und Versorgung hat das Potenzial, die Prognose der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Internationale Register wie Fungiscope® bieten eine wertvolle Methode zur Gewinnung umfassender Daten, um den Erkenntnisgewinn bei seltenen und neuen Krankheitserregern zu fördern.

4. Literaturverzeichnis

1. Brown GD, Denning DW, Gow NA, et al. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med* 2012; **4**(165): 165rv13.
2. Ruhnke M, Groll AH, Mayser P, et al. Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses* 2015; **58 Suppl 5**: 22-8.
3. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mold infections: An initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *The Lancet Infect Dis* 2021.
4. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J Fungi (Basel)* 2017; **3**(4).
5. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014; **20**(7): 1149-55.
6. Pegorie M, Denning DW, Welfare W. Estimating the burden of invasive and serious fungal disease in the United Kingdom. *J Infect* 2017; **74**(1): 60-71.
7. Uppin MS, Anuradha SV, Uppin SG, et al. Fungal infections as a contributing cause of death: an autopsy study. *Indian J Pathol Microbiol* 2011; **54**(2): 344-9.
8. Dignani MC. Epidemiology of invasive fungal diseases on the basis of autopsy reports. *F1000Prime Rep* 2014; **6**: 81.
9. Hoenigl M, Levitz SM, Schuetz AN, et al. All You Need to Know and More about the Diagnosis and Management of Rare Mold Infections. *mBio* 2021; **12**(1): e02920-20.
10. Lass-Flörl C, Cuenca-Estrella M. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother* 2017; **72**(suppl_1): i5-i11.
11. Robert VA, Casadevall A. Vertebrate endothermy restricts most fungi as potential pathogens. *J Infect Dis* 2009; **200**(10): 1623-6.
12. Casadevall A, Damman C. Updating the fungal infection-mammalian selection hypothesis at the end of the Cretaceous Period. *PLoS Pathog* 2020; **16**(7): e1008451.
13. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. Environmental Candida auris and the Global Warming Emergence Hypothesis. *mBio* 2021; **12**(2).
14. Clark C, Drummond RA. The Hidden Cost of Modern Medical Interventions: How Medical Advances Have Shaped the Prevalence of Human Fungal Disease. *Pathogens* 2019; **8**(2).
15. Cornely OA, Lass-Flörl C, Lagrou K, et al. Improving outcome of fungal diseases - Guiding experts and patients towards excellence. *Mycoses* 2017; **60**(7): 420-5.
16. Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2016; **18**(5): 29.
17. Lamoth F, Chung SJ, Damonti L, et al. Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2017; **64**(11): 1619-21.
18. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, March-August 2020. *Emerg Infect Dis* 2021; **27**(4): 1077-86.
19. Prestel C, Anderson E, Forsberg K, et al. Candida auris Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit - Florida, July-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; **70**(2): 56-7.
20. Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection* 2021: 1-21.
21. Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, et al. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science* 2018; **360**(6390): 739-42.
22. Salmanton-García J, Koehler P, Kindo A, et al. Needles in a haystack: Extremely rare invasive fungal infections reported in FungiScope® - Global Registry for Emerging Fungal Infections. *J Infect* 2020.
23. Jones N. Planetary disasters: It could happen one night. *Nature* 2013; **493**(7431): 154-6.
24. Köhler JR, Casadevall A, Perfect J. The spectrum of fungi that infects humans. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; **5**(1): a019273.

25. Fisher MC, Henk DA, Briggs CJ, et al. Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature* 2012; **484**(7393): 186-94.
26. Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008; **451**(7181): 990-3.
27. Wickes BL, Wiederhold NP. Molecular diagnostics in medical mycology. *Nat Commun* 2018; **9**(1): 5135.
28. Lerolle N, Raffoux E, Socie G, et al. Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20**(11): O952-9.
29. Stemler J, Salmanton-García J, Seidel D, et al. Risk factors and mortality in invasive *Rasamsonia* spp. infection: Analysis of cases in the FungiScope(®) registry and from the literature. *Mycoses* 2020; **63**(3): 265-74.
30. Blyth CC, Harun A, Middleton PG, et al. Detection of occult *Scedosporium* species in respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis by use of selective media. *J Clin Microbiol* 2010; **48**(1): 314-6.
31. Seidel D, Meißner A, Lackner M, et al. Prognostic factors in 264 adults with invasive *Scedosporium* spp. and *Lomentospora prolificans* infection reported in the literature and FungiScope(®). *Crit Rev Microbiol* 2019; **45**(1): 1-21.
32. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**(12): e405-e21.
33. Wiederhold NP, Gibas CFC. From the Clinical Mycology Laboratory: New Species and Changes in Fungal Taxonomy and Nomenclature. *J Fungi (Basel)* 2018; **4**(4).
34. Borman AM, Johnson EM. Name Changes for Fungi of Medical Importance, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol* 2021; **59**(2).
35. de Hoog GS, Chaturvedi V, Denning DW, et al. Name changes in medically important fungi and their implications for clinical practice. *J Clin Microbiol* 2015; **53**(4): 1056-62.
36. Berkow EL, Lockhart SR, Ostrosky-Zeichner L. Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches. *Clin Microbiol Rev* 2020; **33**(3).
37. Arendrup MC, Friberg N, Mares M, et al. How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). *Clin Microbiol Infect* 2020; **26**(11): 1464-72.
38. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020; **71**(6): 1367-76.
39. Gubbins PO, Anaissie EJ. CHAPTER 7 - Antifungal therapy. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology (Second Edition)*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2009: 161-95.
40. Jenks JD, Seidel D, Cornely OA, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasive *Lomentospora prolificans* infections: Analysis of patients in the FungiScope(®) registry. *Mycoses* 2020; **63**(5): 437-42.
41. Shigemura T, Nakazawa Y, Amano Y, et al. Subcutaneous abscess due to the basidiomycete *Phellinus mori* in a patient with chronic granulomatous disease. *Infection* 2015; **43**(3): 371-5.
42. Rinaldi MG, Phillips P, Schwartz JG, et al. Human *Curvularia* infections. Report of five cases and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987; **6**(1): 27-39.
43. Fuentesfria AM, Pippi B, Dalla Lana DF, et al. Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. *Lett Appl Microbiol* 2018; **66**(1): 2-13.
44. Dutcher JD. The discovery and development of amphotericin B. *Dis Chest* 1968; **54**: Suppl 1:296-8.
45. Mesa-Arango AC, Scorzoni L, Zaragoza O. It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. *Front Microbiol* 2012; **3**: 286.

46. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; **44**(10): 1289-97.
47. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; **46**(2): 171-9.
48. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; **10 Suppl 1**: 1-10.
49. Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; **48**(10): 1441-58.
50. Birnbaum JE. Pharmacology of the allylamines. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**(4 Pt 2): 782-5.
51. Jensen JC. Clinical pharmacokinetics of terbinafine (Lamisil). *Clin Exp Dermatol* 1989; **14**(2): 110-3.
52. Sagatova AA. Strategies to Better Target Fungal Squalene Monooxygenase. *J Fungi (Basel)* 2021; **7**(1).
53. Balkovec JM, Hughes DL, Masurekar PS, et al. Discovery and development of first in class antifungal caspofungin (CANCIDAS®)--a case study. *Nat Prod Rep* 2014; **31**(1): 15-34.
54. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 2014; **27**(1): 68-88.
55. Kontoyiannis DP. Antifungal Resistance: An Emerging Reality and A Global Challenge. *J Infect Dis* 2017; **216**(suppl_3): S431-s5.
56. Hoenigl M, Sprute R, Egger M, et al. The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin. *Drugs* 2021; **81**(15): 1703-29.
57. Sandison T, Ong V, Lee J, et al. Safety and Pharmacokinetics of CD101 IV, a Novel Echinocandin, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; **61**(2).
58. Walker SS, Xu Y, Triantafyllou I, et al. Discovery of a novel class of orally active antifungal beta-1,3-D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**(11): 5099-106.
59. Jiménez-Ortigosa C, Perez WB, Angulo D, et al. De Novo Acquisition of Resistance to SCY-078 in *Candida glabrata* Involves FKS Mutations That both Overlap and Are Distinct from Those Conferring Echinocandin Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; **61**(9).
60. Oliver JD, Sibley GEM, Beckmann N, et al. F901318 represents a novel class of antifungal drug that inhibits dihydroorotate dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; **113**(45): 12809-14.
61. Wiederhold NP, Law D, Birch M. Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor F901318 has potent in vitro activity against *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans*. *J Antimicrob Chemother* 2017; **72**(7): 1977-80.
62. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, 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). *Ann Hematol* 2018; **97**(2): 197-207.
63. Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018; **131**(17): 1955-9.
64. Ruchlemer R, Ben-Ami R, Bar-Meir M, et al. Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: An observational study. *Mycoses* 2019; **62**(12): 1140-7.
65. Grebenciucova E, Reder AT, Bernard JT. Immunologic mechanisms of fingolimod and the role of immunosenescence in the risk of cryptococcal infection: A case report and review of literature. *Mult Scler Relat Disord* 2016; **9**: 158-62.
66. Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses* 2019; **62**(9): 716-29.

67. Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, et al. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**(9): 2268-73.
68. Biehl LM, Vehreschild JJ, Liss B, et al. A cohort study on breakthrough invasive fungal infections in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2016; **71**(9): 2634-41.
69. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; **356**(4): 348-59.
70. Houbraken J, Verweij PE, Rijs AJ, et al. Identification of *Paecilomyces variotii* in clinical samples and settings. *J Clin Microbiol* 2010; **48**(8): 2754-61.
71. Bainier G. Mycothèque de l'école de Pharmacie. XI *Paecilomyces*, genre nouveau de Mucédinées. *Bulletin de la Société Mycologique de France* 1907; **23**: 26-27.
72. Thom C. *Bull Bur Anim Ind US Dep Agric* 1910; **118**: 73.
73. Brown AHS, Smith G. The genus *Paecilomyces* Bainier and its perfect stage *Byssochlamys* Westling. *Transactions of the British Mycological Society* 1957; **40**(1): 17-IN3.
74. Samson R. *Paecilomyces* and some allied hyphomycetes. *Studies in Mycology, Baarn* 1974; **6**: 1-119.
75. Luangsa-ard JJ, Hywel-Jones NL, Manoch L, et al. On the relationships of *Paecilomyces* sect. *Isarioidea* species. *Mycol Res* 2005; **109**(Pt 5): 581-9.
76. Luangsa-Ard J, Houbraken J, van Doorn T, et al. *Purpureocillium*, a new genus for the medically important *Paecilomyces lilacinus*. *FEMS Microbiol Lett* 2011; **321**(2): 141-9.
77. Sung GH, Hywel-Jones NL, Sung JM, et al. Phylogenetic classification of *Cordyceps* and the clavicipitaceous fungi. *Stud Mycol* 2007; **57**: 5-59.
78. Moreira DC, Oliveira MME, Borba CM. Human Pathogenic *Paecilomyces* from Food. *Microorganisms* 2018; **6**(3).
79. Houbraken J, Varga J, Rico-Munoz E, et al. Sexual Reproduction as the Cause of Heat Resistance in the Food Spoilage Fungus *Byssochlamys spectabilis* (Anamorph *Paecilomyces variotii*). *Applied and Environmental Microbiology* 2008; **74**(5): 1613.
80. Volná F, Máderová E. [*Paecilomyces lilacinus*--sensitivity to disinfectants]. *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1990; **39**(5): 315-7.
81. Orth B, Frei R, Itin PH, et al. Outbreak of invasive mycoses caused by *Paecilomyces lilacinus* from a contaminated skin lotion. *Ann Intern Med* 1996; **125**(10): 799-806.
82. Herrera Bravo de Laguna I, Toledo Marante FJ, Mioso R. Enzymes and bioproducts produced by the ascomycete fungus *Paecilomyces variotii*. *J Appl Microbiol* 2015; **119**(6): 1455-66.
83. Ameen F, Moslem M, Hadi S, et al. Biodegradation of diesel fuel hydrocarbons by mangrove fungi from Red Sea Coast of Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2016; **23**(2): 211-8.
84. Kondo T, Morikawa Y, Hayashi N. Purification and characterization of alcohol oxidase from *Paecilomyces variotii* isolated as a formaldehyde-resistant fungus. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2008; **77**(5): 995-1002.
85. Estévez E, Veiga MC, Kennes C. Biodegradation of toluene by the new fungal isolates *Paecilomyces variotii* and *Exophiala oligosperma*. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2005; **32**(1): 33-7.
86. Nidheesh T, Pal GK, Suresh PV. Chitooligomers preparation by chitosanase produced under solid state fermentation using shrimp by-products as substrate. *Carbohydr Polym* 2015; **121**: 1-9.
87. Wang QY, Liao MD. Biodegradation of feather wastes and the purification and characterization of a concomitant keratinase from *Paecilomyces lilacinus*. *Prikl Biokhim Mikrobiol* 2014; **50**(3): 311-7.
88. Vigueras G, Shirai K, Martins D, et al. Toluene gas phase biofiltration by *Paecilomyces lilacinus* and isolation and identification of a hydrophobin protein produced thereof. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2008; **80**(1): 147.

89. Mikolasch A, Donath M, Reinhard A, et al. Diversity and degradative capabilities of bacteria and fungi isolated from oil-contaminated and hydrocarbon-polluted soils in Kazakhstan. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2019; **103**(17): 7261-74.
90. Rafin C, de Foucault B, Veignie E. Exploring micromycetes biodiversity for screening benzo[a]pyrene degrading potential. *Environmental Science and Pollution Research* 2013; **20**(5): 3280-9.
91. Jacobs H, Gray SN, Crump DH. Interactions between nematophagous fungi and consequences for their potential as biological agents for the control of potato cyst nematodes. *Mycol Res* 2003; **107**(Pt 1): 47-56.
92. Verma G. Onychomycosis due to a rare fungus, *Paecilomyces variotii*@ A Case Report. *journal of medical science and clinical research* 2019; **7**.
93. Pontini P, Gorani A, Veraldi S. Onychomycosis by *Paecilomyces lilacinus*. *G Ital Dermatol Venereol* 2016; **151**(6): 706-9.
94. Eren D, Eroglu E, Ulu Kilic A, et al. Cutaneous ulcerations caused by *Paecilomyces variotii* in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2018; **20**(3): e12871.
95. Chen WY, Lin SR, Hung SJ. Successful Treatment of Recurrent Cutaneous Purpureocillium lilacinum (*Paecilomyces lilacinus*) Infection with Posaconazole and Surgical Debridement. *Acta Derm Venereol* 2019; **99**(13): 1313-4.
96. Zendri E, Martignoni G, Benecchi M, et al. *Paecilomyces lilacinus* cutaneous infection associated with a dog bite. *J Am Acad Dermatol* 2006; **55**(2 Suppl): S63-4.
97. Corbeddu M, Ferreli C, Cappai R, et al. Fatal hyalohyphomycosis with cutaneous involvement caused by *Purpureocillium lilacinum* in an immunocompromised patient with bullous pemphigoid. *Acta Biomed* 2021; **92**(3): e2021139.
98. Itin PH, Frei R, Lautenschlager S, et al. Cutaneous manifestations of *Paecilomyces lilacinus* infection induced by a contaminated skin lotion in patients who are severely immunosuppressed. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**(3): 401-9.
99. Criado PR, Belda Junior W, da Matta VLR. First report of cutaneous mycetoma by *Paecilomyces variotii* and the successful treatment with combined itraconazole and terbinafine along with resection surgeries. *Australas J Dermatol* 2021.
100. Motswaledi HM, Mathekga K, Sein PP, Nemutavhanani DL. *Paecilomyces lilacinus* eumycetoma. *Int J Dermatol* 2009; **48**(8): 858-61.
101. Pastor FJ, Guarro J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; **12**(10): 948-60.
102. Lam DS, Koehler AP, Fan DS, et al. Endogenous fungal endophthalmitis caused by *Paecilomyces variotii*. *Eye (Lond)* 1999; **13** (Pt 1): 113-6.
103. Tarkkanen A, Raivio V, Anttila VJ, et al. Fungal endophthalmitis caused by *Paecilomyces variotii* following cataract surgery: a presumed operating room air-conditioning system contamination. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; **82**(2): 232-5.
104. Benbarkat H, Addetia K, Salehi AH, et al. A case of indolent endocarditis. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012; **23**(3): e51-2.
105. Cohen-Abbo A, Edwards KM. Multifocal osteomyelitis caused by *Paecilomyces varioti* in a patient with chronic granulomatous disease. *Infection* 1995; **23**(1): 55-7.
106. Schweitzer KM, Jr., Richard MJ, Leversedge FJ, et al. *Paecilomyces lilacinus* septic olecranon bursitis in an immunocompetent host. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2012; **41**(5): E74-5.
107. Silver MD, Tuffnell PG, Bigelow WG. Endocarditis caused by *Paecilomyces varioti* affecting an aortic valve allograft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; **61**(2): 278-81.
108. Müller H, Cikirikcioglu M, Lerch R. Subaortic aneurysm caused by *Paecilomyces lilacinus* endocarditis. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; **101**(11-12): 803-4.
109. Dharmasena FM, Davies GS, Catovsky D. *Paecilomyces varioti* pneumonia complicating hairy cell leukaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; **290**(6473): 967-8.
110. Khan Z, Ahmad S, Al-Ghimlas F, et al. *Purpureocillium lilacinum* as a cause of cavitary pulmonary disease: a new clinical presentation and observations on atypical morphologic characteristics of the isolate. *J Clin Microbiol* 2012; **50**(5): 1800-4.

111. Sherwood JA, Dansky AS. Paecilomyces pyelonephritis complicating nephrolithiasis and review of Paecilomyces infections. *J Urol* 1983; **130**(3): 526-8.
112. Eisinger RP, Weinstein MP. A bold mold? Paecilomyces variotii peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; **18**(5): 606-8.
113. Chang BP, Sun PL, Huang FY, et al. Paecilomyces lilacinus peritonitis complicating peritoneal dialysis cured by oral voriconazole and terbinafine combination therapy. *J Med Microbiol* 2008; **57**(Pt 12): 1581-4.
114. Thompson RF, Bode RB, Rhodes JC, et al. Paecilomyces variotii. An unusual cause of isolated sphenoid sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; **114**(5): 567-9.
115. Wong G, Nash R, Barai K, et al. Paecilomyces lilacinus causing debilitating sinusitis in an immunocompetent patient: a case report. *J Med Case Rep* 2012; **6**: 86.
116. Jade KB, Lyons MF, Gnann JW, Jr. Paecilomyces lilacinus cellulitis in an immunocompromised patient. *Arch Dermatol* 1986; **122**(10): 1169-70.
117. Williamson PR, Kwon-Chung KJ, Gallin JI. Successful treatment of Paecilomyces varioti infection in a patient with chronic granulomatous disease and a review of Paecilomyces species infections. *Clin Infect Dis* 1992; **14**(5): 1023-6.
118. Kantarcioğlu AS, Hatemi G, Yücel A, et al. Paecilomyces variotii central nervous system infection in a patient with cancer. *Mycoses* 2003; **46**(1-2): 45-50.
119. Khalique Z, Hatipoğlu S, Rosendahl U, et al. Unusual Complicated Fungal Endocarditis in a Patient With Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *Ann Thorac Surg* 2019; **107**(4): e269-e71.
120. McClellan JR, Hamilton JD, Alexander JA, et al. Paecilomyces varioti endocarditis on a prosthetic aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; **71**(3): 472-5.
121. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-resistant disseminated Paecilomyces variotii infection in a neutropenic patient with leukaemia on voriconazole prophylaxis. *J Infect* 2005; **51**(4): e225-8.
122. Tan TQ, Ogden AK, Tillman J, et al. Paecilomyces lilacinus catheter-related fungemia in an immunocompromised pediatric patient. *J Clin Microbiol* 1992; **30**(9): 2479-83.
123. Chan-Tack KM, Thio CL, Miller NS, et al. Paecilomyces lilacinus fungemia in an adult bone marrow transplant recipient. *Med Mycol* 1999; **37**(1): 57-60.
124. Shing MM, Ip M, Li CK, et al. Paecilomyces varioti fungemia in a bone marrow transplant patient. *Bone Marrow Transplant* 1996; **17**(2): 281-3.
125. Liu K, Howell DN, Perfect JR, et al. Morphologic criteria for the preliminary identification of Fusarium, Paecilomyces, and Acremonium species by histopathology. *Am J Clin Pathol* 1998; **109**(1): 45-54.
126. EMA Guideline on registry-based studies - draft for public consultation 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf. Zuletzt abgerufen am 07.02.2021.
127. Seidel D, Durán Graeff LA, Vehreschild M, et al. FungiScope(™) -Global Emerging Fungal Infection Registry. *Mycoses* 2017; **60**(8): 508-16.
128. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18 Suppl 7**: 1-8.
129. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**(7): 828-37.
130. Redhead SA, Norvell LL. Report of the Nomenclature Committee for Fungi 19: Official repositories for fungal names. *TAXON* 2013; **62**(1): 173-4.
131. van den Brule T, Punt M, Teertstra W, et al. The most heat-resistant conidia observed to date are formed by distinct strains of Paecilomyces variotii. *Environ Microbiol* 2020; **22**(3): 986-99.
132. Essue BM, Laba M, Knaul F, et al. Economic Burden of Chronic Ill Health and Injuries for Households in Low- and Middle-Income Countries. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, et al., eds. Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty. Washington

- (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank 2018.; 2017.
133. Diskussionspapiere der Alexander von Humboldt-Stiftung. Publikationsverhalten in unterschiedlichen wissenschaftlichen Disziplinen - Beiträge zur Beurteilung von Forschungsleistungen 12/2019. https://www.qs.univie.ac.at/fileadmin/user_upload/d_qualitaetssicherung/Dateidownloads/Publikationsverhalten_in_unterschiedlichen_wissenschaftlichen_Disziplinen.pdf. Zuletzt abgerufen am 13.07.2021.
 134. Peixoto ML, Santos DO, Souza Ide C, et al. Interaction of an opportunistic fungus *Purpureocillium lilacinum* with human macrophages and dendritic cells. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; **47**(5): 613-7.
 135. Pujol I, Aguilar C, Ortoneda M, et al. Experimental pathogenicity of three opportunist *Paecilomyces* species in murine model. *J Mycol Med* 2002; (12): 86–9.
 136. Brito MM, Lima Mda S, Morgado FN, et al. Characteristics of *Paecilomyces lilacinus* infection comparing immunocompetent with immunosuppressed murine model. *Mycoses* 2011; **54**(5): e513-21.
 137. von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, et al. Invasive Fungal Infection. *Dtsch Arztebl International* 2019; **116**(16): 271-8.
 138. Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008). *Mycoses* 2012; **55**(1): 73-9.
 139. Prasad N, Gupta A. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; **25**(3): 207-22.
 140. Lahmer T, Brandl A, Rasch S, et al. Fungal Peritonitis: Underestimated Disease in Critically Ill Patients with Liver Cirrhosis and Spontaneous Peritonitis. *PLoS One* 2016; **11**(7): e0158389.
 141. Orlowski HLP, McWilliams S, Mellnick VM, et al. Imaging Spectrum of Invasive Fungal and Fungal-like Infections. *Radiographics* 2017; **37**(4): 1119-34.
 142. Garg M, Prabhakar N, Gulati A, et al. Spectrum of imaging findings in pulmonary infections. Part 2: Fungal, mycobacterial, and parasitic. *Pol J Radiol* 2019; **84**: e214-e23.
 143. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2011; **24**(2): 247-80.
 144. Barker AP, Horan JL, Slechta ES, et al. Complexities associated with the molecular and proteomic identification of *Paecilomyces* species in the clinical mycology laboratory. *Med Mycol* 2014; **52**(5): 537-45.
 145. Saberhagen C, Klotz SA, Bartholomew W, et al. Infection due to *Paecilomyces lilacinus*: a challenging clinical identification. *Clin Infect Dis* 1997; **25**(6): 1411-3.
 146. Garzoni C, Garbino J. New azoles as first line therapy for *Paecilomyces lilacinus* in transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2008; **10**(2): 149-50.
 147. González GM. In vitro activities of isavuconazole against opportunistic filamentous and dimorphic fungi. *Med Mycol* 2009; **47**(1): 71-6.
 148. Castelli MV, Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I, et al. Susceptibility testing and molecular classification of *Paecilomyces* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**(8): 2926-8.
 149. Lamothe F, Kontoyiannis DP. Therapeutic Challenges of Non-Aspergillus Invasive Mold Infections in Immunosuppressed Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; **63**(11).
 150. Gilead Sciences, Inc. AmBisome® (amphotericin B) liposome for injection. 2020; (<https://www.astellas.us/docs/ambisome.pdf>): Zuletzt abgerufen am 26.09.2021.
 151. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Gebrauchsinformation Ancotil 2,5 g/250 ml Infusionslösung. 2019; (<https://www.apomio.de/uploads/package-inserts/product/94866.pdf>): Zuletzt abgerufen am 26.09.2021.
 152. Peduzzi R, de Biagi Junior CAO, de Freitas MCC, et al. Transcriptomic studies on *Purpureocillium lilacinum* reveal molecular mechanisms of response to fluconazole and itraconazole. *Braz J Microbiol* 2021; **52**(2): 491-501.
 153. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Update on antifungal drug resistance mechanisms of *Aspergillus fumigatus*. *Drug Resist Updat* 2005; **8**(6): 344-58.

154. Prasad R, Rawal MK. Efflux pump proteins in antifungal resistance. *Front Pharmacol* 2014; **5**: 202.
155. Jenks JD, Cornely OA, Chen SC, et al. Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? *Mycoses* 2020; **63**(10): 1021-32.
156. Wasylyshyn A, Linder KA, Castillo CG, et al. Breakthrough Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Mycopathologia* 2020; **185**(2): 299-306.
157. Lamothe F, Alexander BD. Antifungal activities of SCY-078 (MK-3118) and standard antifungal agents against clinical non-Aspergillus mold isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; **59**(7): 4308-11.
158. Astvad KMT, Jørgensen KM, Hare RK, et al. Olorofim Susceptibility Testing of 1,423 Danish Mold Isolates Obtained in 2018-2019 Confirms Uniform and Broad-Spectrum Activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; **65**(1).
159. Miyazaki M, Horii T, Hata K, et al. In vitro activity of E1210, a novel antifungal, against clinically important yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**(10): 4652-8.
160. Krumholz HM. Registries and selection bias: the need for accountability. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; **2**(6): 517-8.
161. Jenks JD, Seidel D, Cornely OA, et al. Voriconazole plus terbinafine combination antifungal therapy for invasive *Lomentospora prolificans* infections: analysis of 41 patients from the FungiScope® registry 2008-2019. *Clin Microbiol Infect* 2020; **26**(6): 784.e1-.e5.