

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der interdisziplinären Klinik und Poliklinik
für Stammzelltransplantation
des Onkologischen Zentrums am
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. A. R. Zander

Wirksamkeit und Toxizität von antifungaler Prophylaxe bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:
Corinna Bendig
aus Hamburg

Hamburg 2010

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.01.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Nicolaus Kröger

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Holger Rohde

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. Francis Ayuketang Ayuk

Inhaltsverzeichnis

1	Problemstellung	8
2	Einleitung	9
2.1	Stammzelltransplantation.....	9
2.1.1	Definition.....	9
2.1.2	Indikation	9
2.1.3	Formen der Stammzelltransplantation	9
2.1.3.1	Allogene Stammzelltransplantation.....	10
2.1.4	Konditionierung bei allogener HSZT	10
2.1.5	Immunsuppressive Therapie bei allogener HSZT	11
2.1.6	Risikofaktoren und Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation.....	12
2.1.7	Infektionsprophylaxe bei Neutropenie.....	16
2.2	Pilzinfektionen im Rahmen von Stammzelltransplantationen.....	16
2.2.1	Definitionen.....	16
2.2.2	Epidemiologie	17
2.2.3	Keimspektrum	18
2.2.4	Risikofaktoren	19
2.2.5	Klinik	19
2.2.6	Diagnostik	20
2.2.7	Therapie.....	22
2.2.8	Antimykotika.....	22
2.2.8.1	Azole.....	23
2.2.8.2	Echinocandine	26
2.2.8.3	Amphotericin B	27
2.2.8.3.1	Historie	27
2.2.8.3.2	Pharmakochemie.....	27
2.2.8.3.3	Wirkmechanismus	28

2.2.8.3.4	Pharmakokinetik	28
2.2.8.3.5	Wirkspektrum und Indikation	29
2.2.8.3.6	Dosierung	29
2.2.8.3.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	29
2.2.8.3.8	Wechselwirkungen	31
2.2.8.3.9	Amphotericin B Lipid Formulierungen.....	31
2.2.9	Antifungale Prophylaxe	37
2.3	Studien zur antifungalen Prophylaxe	39
2.3.1	Überarbeitete Definition Invasive Pilzkrankung (IFD) nach EORTC/MSG 2008:	41
2.4	Fragestellung	47
3	Material und Methoden.....	48
3.1	Patienten.....	48
3.2	Allogene Stammzelltransplantation in der Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des onkologischen Zentrums im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	48
3.2.1	Ablauf der stationären Behandlung.....	48
3.2.2	Standards zum medizinischen Regime.....	49
3.2.2.1	Medikamentöse Infektionsprophylaxe.....	49
3.2.2.2	Diagnostik.....	50
3.2.2.2.1	Routinediagnostik zur frühzeitigen Detektion invasiver Pilzinfektionen.....	50
3.2.2.2.2	Erweiterte Diagnostik bei Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion.....	51
3.2.2.3	Therapie von Infektionen	51
3.2.2.4	Standardisierte Medikation	51
3.3	Untersuchung.....	52

3.4	Datenerhebung	52
3.4.1	Erhebungsparameter	52
3.4.2	Erläuterungen zum Vorgehen der Datenerhebung:	53
3.4.3	EORTC/MSG Kriterien für die Diagnose einer IFI zusammengefasst für ABLC Erhebung 2007/08	60
3.5	Statistische Auswertung.....	60
4	Ergebnisse	62
4.1	Patienten.....	62
4.2	Antimykotische Prophylaxe vor ABLC.....	64
4.3	Amphotericin B Lipid Komplex - Rahmendaten	66
4.3.1	Dauer der Medikation.....	66
4.3.2	Dauer der Neutropenie	67
4.4	Ergebnisse zur Toxizität von ABLC.....	69
4.4.1	Ergebnisse zur akuten Toxizität	69
4.4.1.1	Prämedikation	69
4.4.1.2	Umstellung bei Unverträglichkeit	69
4.4.1.3	Effektivität der Prämedikation	71
4.4.1.4	Abweichungen zwischen den Jahren 2007 und 2008.....	73
4.4.2	Ergebnisse zur Nephrotoxizität	75
4.4.2.1	Serum Kreatinin Veränderungen unter ABLC.....	75
4.4.2.2	Nephrotoxische Arzneistoffe	78
4.4.2.3	Vergleich von Altersgruppen bezüglich Nierenfunktion.....	80
4.4.2.4	Kreatinin im Verhältnis zur Neutropeniedauer	83
4.5	Ergebnisse zur Wirksamkeit von ABLC	83
4.5.1	IFI nach EORTC/MSG 2008	83
4.5.2	Umstellung auf Pilztherapie	84
4.5.3	Antifungale Medikation nach ABLC.....	85

4.5.4	Diagnosen und Outcome	87
4.5.5	IFI Entstehung im Zusammenhang mit Neutropeniedauer	88
4.5.6	Auftreten von IFI im zeitlichen Zusammenhang	91
4.6	Zusammenfassung	91
5	Diskussion	97
5.1	Toxizität von ABLC	97
5.1.1	Akute Toxizität	97
5.1.1.1	Effektivität der Prämedikation	99
5.1.1.2	Abweichungen der Ergebnisse der akuten Toxizität zwischen den Jahren 2007 und 2008	101
5.1.2	Einfluss von ABLC auf die Dauer der Neutropenie	101
5.1.3	Ergebnisse zur Nephrotoxizität	102
5.1.3.1	Nephrotoxische Arzneimittel	102
5.1.3.2	Serumkreatinin Veränderungen unter ABLC.....	103
5.1.3.3	Eingeschränkte Kreatininausgangswerte.....	108
5.1.3.4	Vergleich von Altersgruppen bzgl. der Nierenfunktion	109
5.1.4	Toxizität im Vergleich mit Antimykotika anderer Wirkstoffgruppen.....	110
5.1.5	Fazit Toxizität.....	111
5.2	Wirksamkeit von ABLC	112
5.2.1	Beurteilung der Ergebnisse im Vergleich mit Literaturdaten.....	112
5.2.2	Fazit Wirksamkeit.....	121
5.3	Einordnung der Untersuchung	122
5.4	Fazit.....	124
6	Zusammenfassung.....	126
7	Abkürzungsverzeichnis	128

8	Literaturverzeichnis	130
9	Danksagung	156
10	Curriculum vitae	157
11	Anhang.....	158
11.1	Abbildungsverzeichnis	158
11.2	Tabellenverzeichnis	159
11.3	Erhebungsbogen, Access-Datei.....	160
11.4	Genehmigung zur Verwendung der Patientendaten	161
12	Eidesstattliche Versicherung	165

1 Problemstellung

Eine der medizinischen Voraussetzungen für die Transplantation von allogenen peripheren Stammzellen oder Knochenmark im Rahmen von hämato-onkologischen Therapieregimen ist die immunsuppressive Therapie. Medikamentös muss dem aus dieser Therapie resultierenden hochgradigen Infektionsrisiko des Patienten mit einer antibakteriellen, antiviralen und antifungalen Prophylaxe begegnet werden.

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung werden die **Wirksamkeit** und **Toxizität** einer intravenös verabreichten prophylaktischen Dosierung (1mg/kg Körpergewicht) des Antimykotikums **Amphotericin B Lipidkomplex** (Abelcet®) untersucht.

Es soll festgestellt werden, ob die antifungale Prophylaxe mit Abelcet® im Vergleich mit Präparaten ähnlicher und anderer Wirkstoffgruppen den derzeitigen Anforderungen an gute Wirksamkeit und geringe Toxizität entspricht. Die Wirksamkeit wird anhand der Häufigkeit von invasiven Mykosen, die während der Prophylaxe auftreten, ermittelt. Je weniger invasive Mykosen diagnostiziert werden, desto besser ist die Wirksamkeit des antifungalen Prophylaktikums. Die Toxizität wird mittels der Häufigkeit von auftretenden Nebenwirkungen ermittelt, einerseits durch akute Infusionsreaktionen und andererseits durch die Verschlechterung der Nierenfunktion unter der Prophylaxe.

Die Untersuchung beruht auf Patientendaten, die im Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 30.09.2008 im Rahmen der stationären Versorgung in der interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des Onkologischen Zentrums im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erhoben wurden.

2 Einleitung

2.1 Stammzelltransplantation

2.1.1 Definition

Bei der Stammzelltransplantation handelt es sich um eine Behandlungsmethode, bei der eigene oder fremde hämatopoetische Stammzellen dem Transplantatempfänger transfundiert werden. Das Ziel ist, dass die Stammzellen des Spenders beim Empfänger die hämatopoetischen Aufgaben des Knochenmarks vollständig übernehmen.

2.1.2 Indikation

Stammzelltransplantationen werden durchgeführt, um erkranktes Knochenmark durch gesundes zu ersetzen oder um hoch dosierte Chemotherapien durchführen zu können, durch die gesundes Knochenmark zerstört wird und ersetzt werden muss. Die Indikation kann bei hämatologischen (schwere aplastische Anämie), hämato-onkologischen (akute Leukämien, Myelodysplasien, chronisch myeloische Leukämien, Polycythämia vera, idiopathische Myelofibrose, Multiples Myelom, chronisch lymphatische Leukämien und andere niedrig maligne Lymphome, Non-Hodgkin-Lymphome, Rezidiv bei M. Hodgkin) und onkologischen Erkrankungen (metastasierte Keimzelltumore, kindliche Tumore wie Medulloblastom und Neuroblastom, andere solide Tumore) gestellt werden [1]. Weitere Indikationen können immunologische und Stoffwechselerkrankungen sein [2].

2.1.3 Formen der Stammzelltransplantation

Nach der Herkunft der Stammzellen unterscheidet man drei verschiedene Formen der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT).

Bei der autologen Transplantation werden patienteneigene Stammzellen, die zu einem früheren Zeitpunkt entnommen und kryokonserviert wurden, retransplantiert.

Die syngene Transplantation ist eine Übertragung von genetisch identischen Stammzellen durch die Spende eines eineiigen Zwillings.

Bei der allogenen Transplantation werden genetisch nicht identische aber möglichst immunologisch ähnliche (nach HLA-Typisierung) Stammzellen von Fremd- oder Familienspendern transplantiert.

Gewonnen werden die Stammzellen entweder durch eine Punktion direkt aus dem Knochenmark, nach medikamentöser Mobilisierung mit dem Wachstumsfaktor Granulocyte-colony-stimulating-factor (G-CSF) aus dem peripheren Blut oder aus Nabelschnurblut.

2.1.3.1 Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden die hämatopoetischen Stammzellen des Spenders entweder aus dem Knochenmark oder durch das heute häufiger verwendete Verfahren der Leukapherese aus dem peripheren Blut entnommen. Um eine Leukapherese durchführen zu können, wird beim Spender eine Mobilisierungstherapie durchgeführt, bei der, angeregt durch den Wachstumsfaktor G-CSF, Stammzellen aus dem Knochenmark mobilisiert und dann aus dem peripheren Blut mittels eines Leukapherese-Gerätes zur Separation der Stammzellen gesammelt werden.

Nach der Übertragung der Stammzellen auf den Empfänger findet das Engraftment, also das Einsetzen der hämatopoetischen Funktion der Spenderstammzellen, mit einer Stabilisierung der neutrophilen Granulozyten auf einen Wert über 500/ μ l Blut, in der Regel nach 12 bis 16 Tagen statt [2].

2.1.4 Konditionierung bei allogener HSZT

Konditionierung nennt sich die der Stammzelltransplantation vorausgehende hochdosierte zytostatische Therapie bzw. die Kombination von zytostatischer Therapie mit Ganzkörperbestrahlung, die das pathologisch veränderte aber

auch das gesunde hämatopoetische Gewebe im Knochenmark und die korpuskulären Bestandteile des peripheren Blutes zerstört. Dieser Therapie muss sich der Stammzelltransplantationsempfänger direkt vor der Transplantation unterziehen. Je nach Grunderkrankung werden verschiedene Protokolle der Konditionierung angewandt. Die eingesetzten Substanzen sind beispielsweise Amsacrin, Fludarabin, Cytarabin, Busulfan, Etoposid(phosphat), Treosulfan, Cyclophosphamid und Melphalan. Die Ziele der Konditionierung sind die Induktion einer Immunsuppression, um das sichere Engraftment zu gewährleisten, die Induktion einer Myeloablation, damit sich nach dem Engraftment zu 100% Spenderstammzellen im Knochenmark befinden und, im Falle von hämato-onkologischen Erkrankungen, die Zerstörung der maligne entarteten Zellen, um die Grunderkrankung zu behandeln.

Die akut oder intermediär auftretenden nicht hämatologischen unerwünschten Effekte der Konditionierung sind Übelkeit und Erbrechen, allergische und entzündliche Reaktionen (z.B. Mucositis und Pneumonie), Alopezie und Organversagen [2]. Durch die Immunsuppression sind die Patienten besonders infektionsgefährdet.

2.1.5 Immunsuppressive Therapie bei allogener HSZT

Die Immunsuppression muss erfolgen, um eine Transplantat-Abstoßung und eine Graft-versus-Host-Disease (GvHD) zu vermeiden bzw. das Risiko zu minimieren.

Folgende Immunsuppressiva werden als Standard im Rahmen von allogenen HSZT eingesetzt: Glucocorticoide, Ciclosporin A (CsA), Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Methotrexat (MTX), Sirolimus, Everolimus oder Anti-Thymozyten-Globulin (ATG). In der Regel erhalten alle Patienten CsA in Kombination mit MTX oder Mycophenolatmofetil. Bei Bedarf wird um weitere Immunsuppressiva erweitert.

Die immunsuppressive Wirkung der Glucocorticoide ergibt sich aus einer Transkriptionshemmung proinflammatorischer Gene und damit kommt es zu einer Reduktion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-2 oder

Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). CsA, Tacrolimus (beides Calcineurin-Inhibitoren) und Mycophenolatmofetil (Hemmung der Nukleotid-Synthese) wirken hemmend auf die T-Zellfunktion und ATG ist ein polyklonaler Antikörper, der gegen T-Zell- und andere Oberflächenantigene gerichtet ist [2].

Aufgrund der intensiven Immunsuppression durch die Konditionierungstherapie und die GvHD Prophylaxe sind die Patienten einem erheblichen Infektionsrisiko ausgesetzt, entsprechend muss auch eine intensive Infektionsprophylaxe auf medikamentöser Ebene stattfinden [3].

2.1.6 Risikofaktoren und Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation

Während der Konditionierungsphase können Infektionen, die sich durch Fieberschübe zeigen, Übelkeit und Erbrechen sowie strahleninduzierte Nebenwirkungen auftreten. Außerdem können sich substanzspezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wie hämorrhagische Zystitis bei Cyclophosphamid, Kardiotoxizität bei Amsacrin oder Hauttoxizitäten ergeben. Allgemeine medikationsabhängige Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention, Fieber, Schüttelfrost und Dyspnoe können zusätzlich auftreten. Die GvHD-Prophylaxe mit Calcineurin-Inhibitoren kann darüber hinaus Nierenschäden und neurologische Komplikationen auslösen. Ab dem Zeitpunkt schwerer Neutropenie tritt sehr häufig eine Mukositis im Bereich der Schleimhäute des gesamten Gastrointestinaltraktes auf [2].

Je nach Konditionierungsschema sowie Art und Stadium der Grunderkrankung durchlaufen die Patienten eine unterschiedlich lange neutropenische Phase in der eine besonders hohe Infektionsgefährdung besteht. Ab einer erwarteten Neutropenedauer von zehn Tagen werden die Patienten nach Einteilung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) der Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer schweren, lebensbedrohlichen Infektion zugeordnet [4].

Das Risiko für die Entwicklung einer Infektion, die nach allogener Stammzelltransplantation immer potentiell letal verlaufen kann, hängt von der Diagnose, dem Therapieregime, dem Konditionierungsprotokoll, dem Transplantationsverfahren und dem Ausmaß der Graft versus host disease ab [5,6]. Die Dauer der neutropenischen Phase korreliert positiv mit der Infektionswahrscheinlichkeit [7, 8, 9]. Dies konnte im Rahmen einer Studie von Bodey et al. [10] schon im Jahre 1965 belegt werden. In dieser Studie wurde bei Patienten mit akuten Leukämien die Infektionshäufigkeit im Verhältnis zu der Granulozytenzahl und Dauer der Granulozytopenie dokumentiert (siehe Abb. 1 und 2):

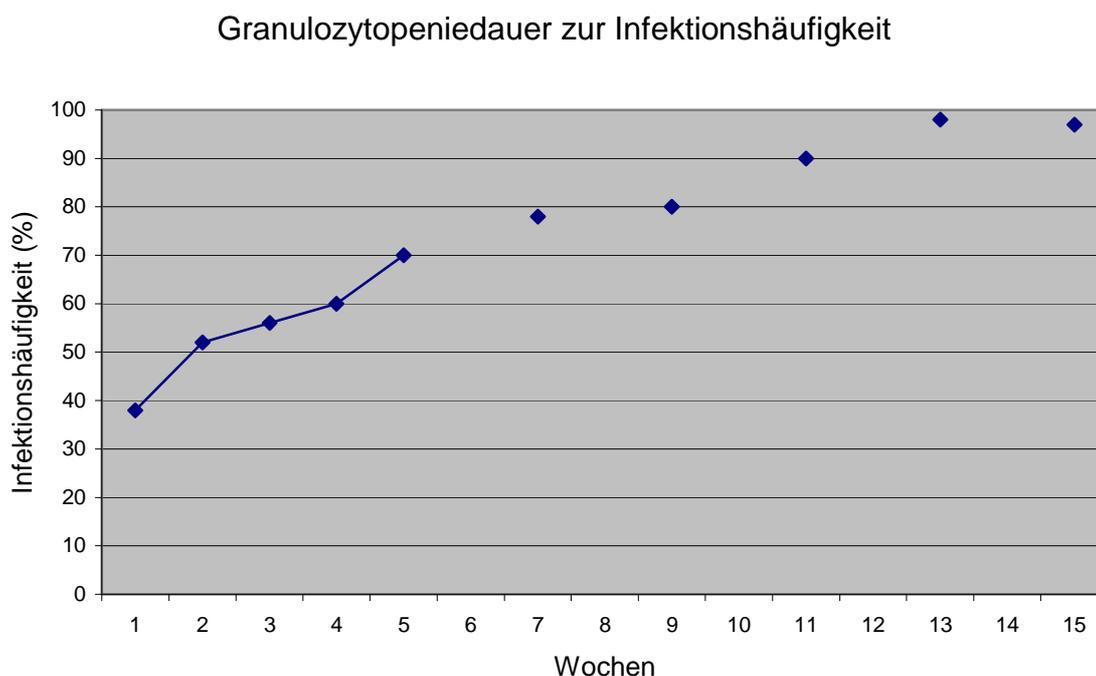


Abb. 1: Infektionshäufigkeit bei Granulozytopenie $< 1000/\mu\text{l}$ Blut im zeitlichen Verlauf abgewandelt nach Bodey et al. [10]

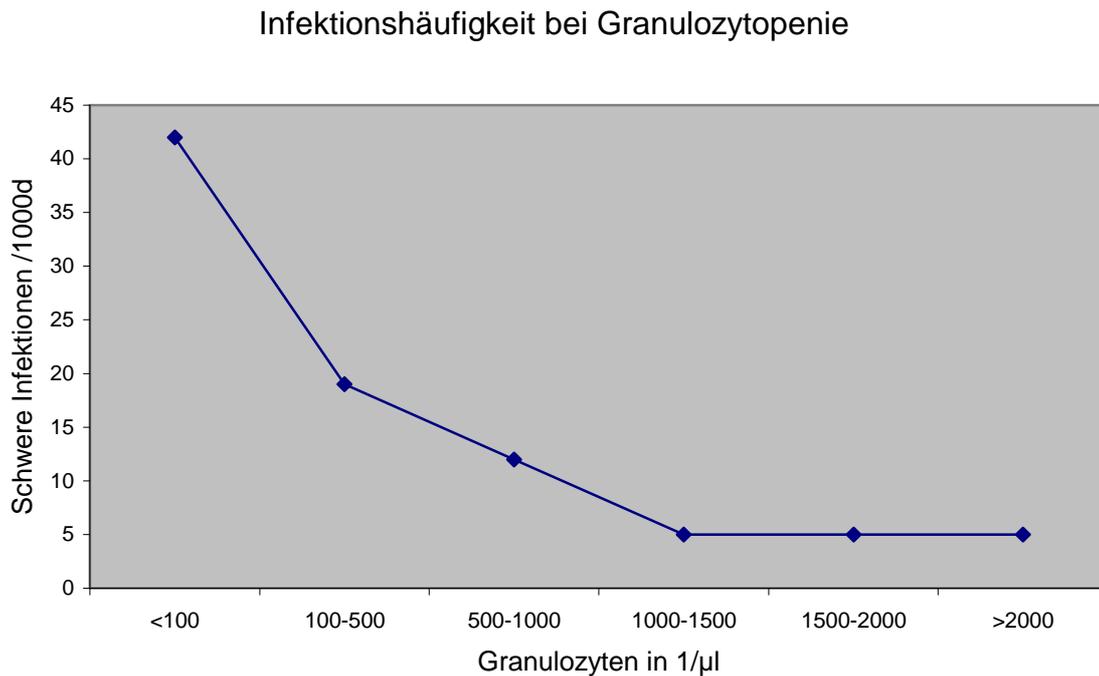


Abb. 2: Infektionshäufigkeit im Verhältnis zur Granulozytenzahl abgewandelt nach Bodey et al. [10]

In der Frühphase der Neutropenie überwiegen bakterielle Infektionen, je länger die Neutropenie andauert, desto häufiger zeigen sich Pilzinfektionen [11]. Durch die Mukositis wird die Barrierefunktion des Darms aufgehoben und pathogene Keime können in den Blutkreislauf übertreten.

Die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK), der für die Transplantation unerlässlich ist, birgt ein weiteres Infektionsrisiko. Der ZVK ist als Fremdkörper mit Kontakt zur Außenwelt eine häufige Eintrittspforte für Infektionen, die sich schnell systemisch ausbreiten können.

Bei Patienten mit einer Graft-versus-Host-Disease besteht ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko [2, 8, 12].

Der hämatopoetischen Stammzelltransplantation vorausgegangene Neutropeniephasen können die Virulenz von Erregern erhöhen und sind entsprechend ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Infektion [2].

Neutropenisches Fieber ist eine der wesentlichen Komplikationen von allogenen HSZT und ist definiert als einmaliges Fieber $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ über mindestens eine Stunde oder zweimal innerhalb von 24 Stunden bei einer neutrophilen Granulozyten Zahl $< 500/\mu\text{l}$ Blut [2]. Fieberauslösender Grund kann immer eine Infektion sein, so dass ohne Verzug diagnostiziert und behandelt werden muss.

Die akute GvHD tritt vorwiegend als Dermatitis, Gastroenteritis und als Hepatitis mit generalisierter physischer Schwäche auf. Andere Organe können auch betroffen sein. Häufige Symptome sind progrediente Exantheme, Diarrhoen und Cholestasezeichen, die zu Fieber und Krankheitsgefühl führen können. Histologisch zeigt sich das Bild einer apoptotischen Epithelzellschädigung und konsekutiven Entzündungsreaktion. Ursächlich für die Entstehung einer GvHD sind nach der derzeitigen wissenschaftlichen Meinung mehrere Faktoren wie T-Zell-Aktivierungen der Spenderlymphozyten, eine überschießende Zytokinproduktion und vermehrte Antigenexpression [2].

Die Erstlinientherapie erfolgt mit Glucocorticoiden.

Todesursache der GvHD ist nur in ca. 10-20% die GvHD selbst, vielmehr führt die GvHD und die darunter noch verstärkte Immundefizienz durch gesteigerte Immunsuppression zum Auftreten von schweren viralen und mykotischen Infektionen, die dann prognoseentscheidend für den weiteren Verlauf und das Überleben sind. Eine effektive antivirale und antimykotische Prophylaxe ist essentiell für die GvHD Behandlung [2].

Die Abstoßung des Transplantats (Graft Versagen) ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der HSZT. Wenn innerhalb von 42 Tagen nach der Transplantation keine absolute Neutrophilenzahl von mindestens $500/\mu\text{l}$ Blut erreicht wurde und gleichzeitig hypozelluläres Knochenmark vorliegt, spricht man von primärem Graft Versagen. Sekundäres Graft Versagen ist definiert als eine erneute Reduktion der Neutrophilenzahl auf unter $500/\mu\text{l}$ Blut für mindestens 3 Tage nach bereits erfolgtem Engraftment. Die Häufigkeit für ein Graft Versagen liegt deutlich unter 5%. Prädisponierende Faktoren sind u.a.

unzureichende immunsupprimierende Konditionierungsbehandlung und HLA-inkompatible Spender [2].

2.1.7 Infektionsprophylaxe bei Neutropenie

Allgemeine antiinfektiöse Infektionsprophylaxe:

Im Rahmen der Krankenhaushygiene sollen folgende Regeln und Maßnahmen befolgt bzw. durchgeführt werden: reverse Isolation, gefilterte Raumluft, keimarme Ernährung, Vermeidung von Verneblern und Blasenkathetern, tägliche Versorgung der zentralen Venenkatheter und Verweilkanülen von qualifiziertem Fachpersonal unter maximal klinikhygienischen Bedingungen, konsequente Händedesinfektion, Mundschutz und Einmalkittel [2, 4].

Spezielle medikamentöse Infektionsprophylaxe:

Zur Vermeidung von Infektionen erhalten die Patienten eine breite medikamentöse Prophylaxe bestehend aus Breitspektrum-Antibiotika für den grampositiven und gramnegativen bakteriellen Bereich sowie antivirale und antimykotische Arzneistoffe (s.u.).

Zur weiteren Prophylaxe vor Infektionen werden bei lang andauernder Neutropenie hämatopoetische Wachstumsfaktoren (G-CSF) verabreicht, um die Granulopoese zu stimulieren.

2.2 Pilzinfektionen im Rahmen von Stammzelltransplantationen

2.2.1 Definitionen

Invasive Mykosen sind Pilzinfektionen einzelner Organe oder Organsysteme, die unter Immunsuppression auftreten und potentiell letal verlaufen können. Je nach Grunderkrankungen sind die Krankheitsverläufe unterschiedlich.

Folgende Begriffe werden synonym verwendet [13]: Invasive Mykose, Systemmykose, generalisierte Mykose, disseminierte Mykose und hämatogene Mykose. Invasive Mykosen können lokalisiert oder disseminiert auftreten. Bei

disseminiertem Organbefall ist die Prognose erheblich schlechter als bei lokalisierten invasiven Mykosen [7, 14].

Es wird vermutet, dass jeder invasiven Candidose eine Candidämie vorausgeht [13].

2.2.2 Epidemiologie

Über die Hälfte der schweren Infektionen bei neutropenischen Patienten wird durch Pilze verursacht [15].

Die Inzidenz invasiver Mykosen hat bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien weltweit über viele Jahre stetig zugenommen und zeigt erst in den letzten Jahren wieder eine abnehmende Tendenz [16, 17]. Bei allogenen HSZT Patienten ist die Inzidenz am höchsten [9] und liegt bei 10-20% [12, 18, 19], z.T. sogar bei 40% [20]. Die Letalität dieser Infektionen war bis vor wenigen Jahren, auch wenn sofort eine suffiziente Therapie eingeleitet wurde, mit 80-90% sehr hoch [17 (Daten von 1996), 21] Andere Studien haben sogar eine Letalität bis 100% angegeben [7]. Neuere Untersuchungen nach Einführung und Einsatz von neuen potenten Antimykotika ergeben deutlich bessere Überlebensraten [22].

Von gesicherten invasiven Mykosen entfallen 50-60% auf Candidainfektionen und 30-40% auf Aspergillose [23] mit einer kontinuierlichen Zunahme der Aspergillusinfektionen und einer Abnahme der Candidainfektionen [24]. Auf dem 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation im Frühjahr 2009 wurde berichtet, dass in Europa derzeit die Inzidenz von invasiven Aspergillose bei allogenen HSZT Empfängern bei fast 3% liegt mit einer Mortalität von über 70% [25]. Aktuelle Studienergebnisse zeigen, dass der sehr frühzeitige Einsatz von antimykotischer Therapie bei Patienten mit invasiven Mykosen die Letalität um die Hälfte bis zu 2/3 senken kann [26, 27]. Das 3-Monats-Überleben von Patienten mit invasiven Mykosen nach allogener Stammzelltransplantation liegt bei 39% [28].

Bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen fanden sich in 20-50% der Obduktionsergebnisse [29] und bei HSZT Patienten in 36% invasive Mykosen [16].

In den meisten Fällen tritt die invasive Pilzinfektion erst Wochen bis Monate nach der Stammzelltransplantation auf [30]. Insbesondere invasive Aspergillosen entwickeln sich oft erst in der Postengraftment Phase [31, 32].

2.2.3 Keimspektrum

Eingeteilt werden die humanpathogenen Pilze in Schimmelpilze/Fadenpilze (z.B. *Aspergillus* Sp.), Sprosspilze (Hefen, z.B. *Candida* Sp.), dimorphe Pilze (*Coccidioides* Sp.) und Dermatophyten.

Die Mehrheit der invasiven Pilzinfektionen wird durch *Candida* und *Aspergillus* Sp. verursacht [7, 33]. Die Inzidenz für Infektionen mit Zygomyceten (= *Mucorales* Sp.), Fusarien, Kryptokokken, *Scedosporium* Sp., *Trichosporon* Sp. und *Pneumocystis jirovecii* ist in Europa so niedrig, dass sie für die Prophylaxe und Therapieauswahl vernachlässigt werden kann [7, 34]. *Candida* Sp. gehören zu der normalen menschlichen Haut- und Schleimhautflora. Fast alle Infektionen mit *Candida* Sp. erfolgen endogen über die Haut oder den Gastrointestinaltrakt. Sporen von Schimmelpilzen werden meist inhaliert oder mit der Nahrung aufgenommen.

Durch die erfolgreiche Fluconazol-Prophylaxe von *C. albicans* Infektionen in den 1980er Jahren hat sich eine Veränderung im Keimspektrum entwickelt [35]. Neben den weiterhin häufig vorkommenden *Candida albicans* Erregern (in Europa im Gegensatz zu den USA noch über 50% Nachweis in Blutkulturen, allerdings bei hämatologischen Patienten nur 35% vermutlich durch die Zunahme der Fluconazol Prophylaxe [24]) ist es zu einer Zunahme an Infektionen mit Non-*albicans*-Spezies wie *Candida krusei*, *C. glabrata* und *C. parapsilosis* und Aspergillosen [7, 24, 35, 36, 37] gekommen. Zusätzlich haben sich Resistenzen gegenüber Azol-Antimykotika ausgebildet [35].

Von den *Aspergillus* Arten ist *Aspergillus fumigatus* mit über 80% der Haupterreger der invasiven Aspergillosen [7]. Weitere *Aspergillus* Sp., die als Erreger invasiver Mykosen aus BAL (Bronchoalveoläre Lavage) Sekreten kultiviert wurden, sind *A. terreus*, *A. niger* und *A. flavus*.

2.2.4 Risikofaktoren

Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung einer invasiven Mykose im Verlauf einer Stammzelltransplantation sind länger als 10 Tage anhaltende Neutropenie, eine hohe Intensität des zytotoxischen und immunsuppressiven Regimes, vorbestehende fungale Kolonisation, schwere Mukositis (Zerstörung der physiologischen intestinalen Flora), Langzeitbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika (Überwucherung der Schleimhäute durch fehlende physiologische Flora und Invasion in Blutgefäße), hochdosierte Glucocorticoidbehandlung bei Graft-versus-host-Disease, Anlage eines zentralen Venenkatheters, hohes Alter, niedrige Zahl transplantierte Stammzellen, zurückliegende Cytomegalie Virus Infektion, Z.n. Splenektomie und das Fehlen einer hochwirksamen Luftfilterungsanlage in der Behandlungseinheit [2, 17, 38].

Die Tatsache, dass vor der Einführung von Hochdosischemotherapien opportunistische Pilzinfektionen kaum eine Rolle gespielt haben [39], zeigt, welche Bedeutung die oben genannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Mykose haben.

2.2.5 Klinik

Das häufigste erste Anzeichen für eine invasive Mykose ist unklares Fieber (FUO, fever of unknown origin) ohne Ansprechen auf Breitspektrum-Antibiotika. Alle weiteren Beschwerden sind ebenfalls unspezifisch und hängen von der Lokalisation und dem Ausmaß der Systemmykose ab. Bei Befall der Lunge können Husten, Dyspnoe, akute Pleuraschmerzen und seltener Hämoptysen auftreten. Der Auskultationsbefund ähnelt der einer bakteriellen Pleuropneumonie [7, 40].

Aspergillosen zeigen sich in über 80% als invasive pulmonale Aspergillosen [7]. Weiter zeigen sie sich durch disseminierte ZNS Infektionen, Leber- und Milzbeteiligungen, Haut- und sinunasale Infektionen.

Candida Sp. verursachen orale, ösophageale und vaginale Infektionen, Fungämien mit Leber und Milzbeteiligungen, Septikämien, Haut- und Augenbeteiligungen [7].

Aspergillosen neigen bei allogenen transplantierten Patienten, anders als bei anderen Patienten, bei denen sie oft lokalisiert verlaufen, zu einer frühen Generalisierung mit diffusem Organbefall oder septischen Verläufen [41].

Candidosen generalisieren oft primär und können in alle Organe streuen [2].

Der Nachweis einer invasiven Mykose gelingt oft erst nach dem Tod [23].

Dieser Fakt verdeutlicht, wie schwierig es ist, eine IFI zu diagnostizieren.

2.2.6 Diagnostik

Die Infektionsdiagnostik unterscheidet sich bei ausgeprägt immunsupprimierten Patienten von der bei anderen Patienten dadurch, dass es sich meist um eine akut lebensbedrohliche Situation handelt, die sofortiges therapeutisches Eingreifen erfordert. Die Patienten entwickeln oftmals nur wenige Symptome und auch die Diagnostik liefert häufig nur diskrete Hinweise trotz ausgeprägter Infektion [4]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Patienten oft antipyretische Arzneistoffe wie Paracetamol, NSAID (Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneistoffe (drugs)), Novaminsulfon und Glukokortikoide erhalten und deshalb kein Fieber entwickeln.

Die mikrobiologischen Ergebnisse können nicht abgewartet werden, sondern dienen nur zur Bestätigung oder Modifikation der bereits eingeleiteten empirischen antimikrobiellen Therapie.

Sobald neutropenisches Fieber auftritt, werden neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung eine hochauflösende Computertomographie des Thorax durchgeführt und möglichst breit angelegt Proben zur serologischen und mikrobiologischen Diagnostik gesammelt (Blutkulturen peripher und aus allen Katheterschenkeln entnommen, Urin- und Stuhlkulturen, Rachenabstriche, Rachenspülwasser, ggf. Wundabstriche, ggf. Liquorpunktion, ggf. bronchoalveoläre Lavage).

Abgesehen von histologischen Techniken gibt es keine spezifischen diagnostischen Werkzeuge, die eine invasive Pilzinfektion beweisen.

Bezüglich der gesuchten Pilze sind Blutkulturen oft steril (50-60%) [42, 43].

Bei Candidosen ist die Nachweisquote mit 59% deutlich besser als bei Aspergillosen, die sich fast gar nicht kulturell nachweisen lassen [44, 45].

Auch in der Bronchiallavageflüssigkeit werden Pilze nur in 50% der Erkrankungsfälle nachgewiesen [46].

Befunde aus Kulturen können durch Verunreinigungen oder durch Kolonisation von nicht sterilen Geweben falsch positiv ausfallen [47].

Gewebeproben sind schwierig zu gewinnen, da sie invasive Verfahren erfordern, die aufgrund der Blutungsgefährdung durch Gerinnungsstörungen, die durch die Aplasie hervorgerufen werden, oftmals wegen des zu hohen Risikos nicht durchgeführt werden [20].

Serologisch kann man Aspergillus-Antigene mit dem Galactomannan Antigentest bestimmen. Galactomannan ist ein Polysaccharid und Bestandteil der Zellwand wachsender Hyphen. Bestimmt wird das Antigen mittels Doppel-Sandwich Enzym-Immunoassay (EIA) [48]. Der Test wird eingesetzt für die frühe Erkennung von invasiven Aspergillosen.

Ca. 5-8 Tage vor der klinischen Manifestation der Pilzinfektion kann der Test bereits eine Infektion anzeigen [49, 50]. Ein Nachteil dieser Nachweismethode ist ihre geringe Sensitivität bei gleichzeitiger Einnahme von β -Lactam-Antibiotika plus Betalactamase-Inhibitor, wie z.B. die Kombination aus Piperacillin und Tazobactam [51, 52]. Piperacillin allein hat diese falsche Positivität nicht verursacht [51]. Ebenso kann eine parallel angesetzte antifungale Medikation, insbesondere AmB und Posaconazol [25], bis zu 5 Tage nach der Gabe zu einem falsch positiven Ergebnis führen [48, 52]. Die Sensitivität für den Nachweis von *A. fumigatus* ist signifikant niedriger als für andere *Aspergillus* Sp. [25].

Für *Candida* Sp. gibt es ebenfalls mehrere serologische Tests, die u.a. auch auf dem Mannan Verfahren beruhen. Die Sensitivität und Spezifität dieser Tests wird in Studien unterschiedlich eingestuft (Sensitivität 30-70%, Spezifität 88%) [53, 54]. Die Sensitivität dieses Tests nach dem Mannan-Verfahren ist limitiert, weil sich an die fungalen Mannan-Antigene schnell Immunkomplexe anlagern bzw. diese ausbilden und auf diese Weise die zu detektierenden Antigene aus der Zirkulation entfernt werden [55].

Molekulare Methoden zur Diagnostik, wie die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) zum Nachweis von fungaler DNS aus Körpersekreten und Biopsiematerial, werden zwar eingesetzt und sind in der Erprobung bereits weit fortgeschritten, aber es liegen noch keine Standards zum klinischen Einsatz vor. Die Sensitivität wird zwischen 79 und 100% und die Spezifität zwischen 81 und 93% angegeben [56, 57]. Zurzeit werden weitere evaluierende Studien dieses diagnostischen Verfahrens durchgeführt [25].

2.2.7 Therapie

Im Fall von neutropenischem Fieber wird empirisch immer mit einer breit wirksamen antibiotischen Behandlung begonnen.

Wenn es zu keinem Fieberabfall kommt oder eine fungale Infektion durch die o.g. Diagnostik wahrscheinlich erscheint, wird heute meist schon frühzeitig auf eine antimykotische Therapie eskaliert. Die Behandlung erfolgt mit Triazolen insbesondere Voriconazol und Posaconazol, liposomalem Amphotericin B und Echinocandinen [4, 21].

Die Behandlung von systemischen Pilzinfektionen ist insbesondere nach Stammzelltransplantationen oft langwierig. Bei lokalisierten mykotischen Herden kann eine chirurgische Sanierung erforderlich sein [2].

2.2.8 Antimykotika

Nach ihrer Wirkungsweise können Antimykotika in die Gruppen der Polyene, Azole und Echinocandine eingeteilt werden. Aus der Gruppe der Pyrimidinanaloga ist Flucytosin die einzige einsetzbare Substanz. Die Polyene wirken über die Bildung von Poren in der Plasmamembran von Pilzen. Azole entfalten ihre antifungale Wirkung durch die Hemmung der Ergosterol Synthese, was zu einer Synthesehemmung der Plasmamembran der Pilze führt. Echinocandine verursachen eine Störung der Zellwandsynthese der Pilze. Durch Pyrimidinanaloga wird die RNA Synthese gehemmt.

2.2.8.1 Azole

Man unterscheidet die Gruppe der Imidazole, die für lokale Anwendungen eingesetzt werden und die Gruppe der Triazole, die in der Behandlung von systemischen Infektionen Anwendung finden. Orale und intravenöse Darreichungsformen stehen zur Verfügung.

Azole sind Breitspektrantimykotika, die fungistatisch und in hohen Dosen fungizid wirken. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der Ergosterolsynthese in der Pilzmembran durch Blockade Cytochrom P450-abhängiger Enzyme, wodurch eine Wachstumshemmung verursacht wird.

Indiziert sind Triazole bei invasiven Mykosen.

Unerwünschte Arzneiwirkungen sind Allergien, Exantheme, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen, Transaminasenerhöhungen bis zu medikamentös induzierter Hepatitis sowie Impotenz, Zyklusstörungen und Gynäkomastie infolge gehemmter Steroidsynthese [58].

Triazol-Antimykotika sind Substrate und starke Inhibitoren der Cytochrom P450-Enzyme (insbesonder CYP-3A4, CYP-2C9 und CYP-2C19). Dadurch kann die Gabe von Azol-Antimykotika zu Interaktionen mit einer Vielzahl von Arzneistoffen führen. Folgende Interaktionen sind mit den Arzneistoffen, die häufig im Rahmen des HSZT Therapieregimes Anwendung finden, beschrieben: Phenytoin kann die Wirkung von Azol-Antimykotika vermindern, Azole können die Toxizität von Cyclophosphamid und die Plasmaspiegel von Ciclosporin A und Busulphan erhöhen [59].

Fluconazol

Fluconazol war das erste Azol-Antimykotikum, das ein erheblich reduziertes Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu seinen Vorgängersubstanzen aufwies. Damit konnte die Indikation einer antifungalen Prophylaxe bei Risikopatienten neu diskutiert werden [60] und Fluconazol hat sich zu einem der ersten empfohlenen prophylaktischen Antimykotika bei HSZT entwickelt. Von der DGHO wird Fluconazol neben Amphotericin B mit einem C Empfehlungsgrad als antimykotische Chemoprophylaxe bei neutropenischen Patienten empfohlen [4].

Eine Metaanalyse aus 16 Studien aus dem Jahr 2000 mit Fluconazol als antimykotischem Prophylaktikum von Kanda et al. konnte bei HSZT einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo mit weniger invasiven Mykosen und gesenkter Mortalität nachweisen [61].

Fluconazol ist gut wirksam gegen diverse Candida-Arten, besonders Candida albicans, Cryptococcus neoformans und auch gegen dimorphe Pilze. Resistenzen bestehen gegenüber Aspergillus Sp., Candida krusei, Mucor und Fusarium Sp. [62].

Fluconazol ist in oralen und intravenösen Zubereitungen erhältlich [13, 63].

Die Konzentration von Fluconazol in allen Körperflüssigkeiten entspricht nahezu der im Serum. Also ist Fluconazol z.B. bei Kryptokokken-Meningitiden indiziert. Fluconazol wird fast nicht metabolisiert und unverändert über die Niere ausgeschieden [64].

Itraconazol

Itraconazol zeigt ein breites Wirkspektrum gegen Hefen und Fadenpilze, so dass sich eine Indikation für Aspergillosen, Candidosen und Kryptokokkosen ergibt. Zugelassen ist Itraconazol für die Prophylaxe von Systemmykosen und für die Behandlung lokaler Mykosen wie vulvovaginale und orale Candidosen, Dermato- und Onychomykosen und Pityriasis versicolor [65].

Es ist in oralen und intravenösen Zubereitungen erhältlich.

Itraconazol wird extensiv über die Leber metabolisiert.

Für die Wirksamkeit sind konstante Plasmaspiegel erforderlich, die bei Resorptionsstörungen nur in der intravenösen Form gewährleistet werden können. Durch die schwache Bindung an Säuger-Cytochrom P450 ist die Toxizität relativ gering. In Studien konnte gezeigt werden, dass das Nebenwirkungsprofil von Itraconazol gegenüber cAmB bei neutropenischen Patienten mit FUO deutlich geringer ist [66].

Voriconazol

Voriconazol zeigt ein sehr breites Wirkspektrum gegen Sprosspilze wie *Candida* Sp., *Cryptococcus neoformans*, Fluconazol- und Itraconazol-resistente Spezies, Fadenpilze, vor allem *Aspergillus* Sp., aber auch dimorphe Pilze wie *Fusarium* Sp. und *Scedosporium* Sp. und ist für die invasive Infektion mit den genannten Erregern zugelassen. Von der IDSA (Infectious Disease Society of America) wurde Voriconazol im Jahr 2008 als Mittel der ersten Wahl bei Aspergillosen [67] eingestuft.

Es ist als orale und intravenöse Zubereitung verfügbar, die orale Bioverfügbarkeit ist größer als 90% [68].

Abgesehen von häufiger auftretenden passageren Sehstörungen unterscheidet sich das Nebenwirkungsspektrum nicht von anderen Triazolen.

Zugelassen ist Voriconazol für die Behandlung invasiver Aspergillosen, Candidämien bei nicht neutropenischen Patienten, Fluconazol-resistenten invasiven Candidosen und schweren Pilzinfektionen durch *Scedosporium* und *Fusarium* Sp. Voriconazol sollte in erster Linie bei Patienten mit progressiven, vital bedrohlichen Infektionen eingesetzt werden [65].

Zur Prophylaxe von invasiven Mykosen ist Voriconazol bislang nicht zugelassen.

Posaconazol

Posaconazol ist zur Prophylaxe und Therapie invasiver Mykosen bei HSZT-Empfängern unter Hochdosis-Immunsuppression zugelassen.

Es ist nur in der oralen Darreichungsform verfügbar.

Posaconazol zeigt strukturell eine große Ähnlichkeit mit Itraconazol, die antimykotische Aktivität ist jedoch durch die Strukturmodifikationen deutlich verstärkt [65, 69]. Wirksam ist Posaconazol gegen *Candida* und *Aspergillus* Sp. sowie *Coccidioides* und *Fusarium* Sp. Im Vergleich zu anderen Triazol-Antimykotika ist Posaconazol gut wirksam gegen Zygomyceten [70]. Posaconazol wird im Gegensatz zu Itraconazol und Voriconazol nicht über das Cytochrom P450 Isoenzym System metabolisiert, allerdings wirkt es trotzdem als Inhibitor des CYP 3A4 und kann dadurch den Metabolismus gleichzeitig verabreichter anderer Arzneistoffe blockieren [70].

In der Prophylaxestudie von Cornely 2007 [71] konnte eine deutlich verbesserte Prophylaxe-Wirksamkeit von Posaconazol gegenüber Fluconazol oder Itraconazol mit verbessertem Gesamtüberleben gezeigt werden.

Von der AGIHO wird Posaconazol voraussichtlich als Prophylaktikum 1. Wahl in den neuen Leitlinien empfohlen werden [72].

2.2.8.2 Echinocandine

Caspofungin

Caspofungin gehört zu der noch recht neuen antimykotischen Substanzgruppe der Echinocandine. Es hemmt die Beta-(1,3)-D-Glucan Synthese in der Zellmembran pathogener Pilzspezies. Beta-(1,3)-D-Glucan ist der Hauptbestandteil der Zellwand vieler Fadenpilze und Hefen. Caspofungin wirkt fungizid gegen Candida- und Aspergillus Sp. und gegen Pneumocystis jirovecii. Es konnte keine Wirksamkeit gegen Kryptokokken festgestellt werden. Wegen geringer oraler Bioverfügbarkeit ist Caspofungin nur intravenös anwendbar. Die höchsten Organkonzentrationen wurden in Leber, Lunge, Darm, Niere und Milz gemessen [73].

Indiziert und zugelassen ist Caspofungin für invasive Candidiasis und invasive Aspergillose, wenn Standardtherapien mit Amphotericin B inklusive Lipidformulierungen und/oder Itraconazol nicht ansprechen oder diese nicht vertragen werden. Weiterhin besteht die Zulassung für die empirische Therapie bei Verdacht auf eine Pilzinfektion bei Patienten mit neutropenischem Fieber.

Caspofungin ist sehr gut verträglich mit Inzidenzraten von UAW unter 3% [74]. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Flush und Thrombophlebitis.

In Studien konnte eine Überlegenheit von Caspofungin bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber konventionellem Amphotericin B bei invasiver Candidiasis gezeigt werden [75]. Insgesamt zeichnet sich das Antimykotikum durch hohe Effektivität und geringe Toxizität aus [76].

Weitere in Deutschland zugelassene Substanzen sind Micafungin und Anidulafungin.

2.2.8.3 Amphotericin B

2.2.8.3.1 Historie

1956 wurde Amphotericin B von Gold et al. in Venezuela aus *Streptomyces nodosum* isoliert. Es war das erste verfügbare Antimykotikum gegen invasive Mykosen [60]. Mehr als 40 Jahre war es das Goldstandardpräparat zur Behandlung von Systemmykosen. Erst in den letzten Jahren sind Alternativen entwickelt und zugelassen worden.

2.2.8.3.2 Pharmakochemie

Amphotericin B ist ein hoch lipophiles Polyen-Makrolid-Antibiotikum (heptaenes Makrolid mit 7 konjugierten Doppelbindungen und einer Mykosamingruppe, die am Hauptring glykosidisch verknüpft ist). Das amphotere Verhalten (namensgebend) leitet sich durch die Anwesenheit einer Carboxylgruppe am Hauptring und einer primären Aminogruppe am Mykosamin ab. Diese Gruppen verleihen dem Molekül Wasserlöslichkeit bei extremen pH-Werten.

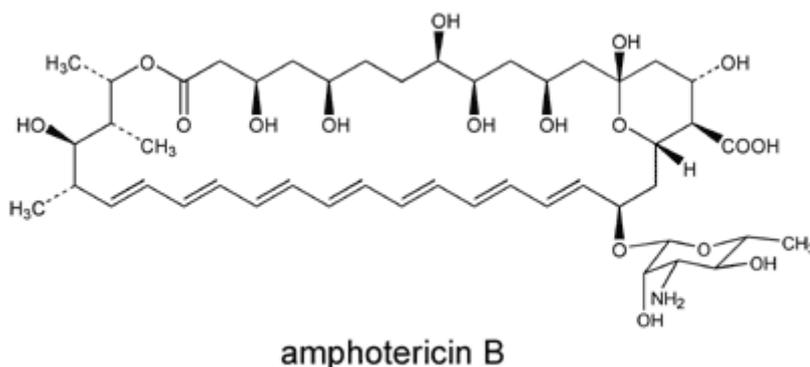


Abb. 3: Molekülbild AmB [13]

AmB ist hydrophob, bildet aber mit Desoxycholsäure einen löslichen Komplex, der sich zur intravenösen Infusion eignet. Das Molekül hat die Summenformel $C_{47}H_{73}NO_{17}$ [58, 77].

2.2.8.3.3 Wirkmechanismus

Die Wirkung von Amphotericin B beruht auf der irreversiblen Komplexbildung mit Ergosterol [78], dem Hauptbestandteil der Pilzzytoplasmamembran. Durch diese Komplexbindung wird eine Inhibierung von ATPase-Pumpen ausgelöst und die Lipidperoxidation gefördert.

Das unsymmetrische Polyenmolekül tritt sowohl mit seinen hydrophoben als auch mit den hydrophilen Anteilen in Wechselwirkung mit dem Sterol. Dadurch werden dessen Bindungen zu den Phospholipiden gelockert und es erfolgt eine Umorientierung in der Membran. 5-10 der binären Komplexe ordnen sich ringförmig an und bilden eine Pore [79]. Diese Poren verursachen eine erhöhte Permeabilität der Membran, es kommt zu intrazellulären Verlusten von Kalium und Calcium und es tritt der Zelltod ein.

Auf diese Weise wirkt Amphotericin B fungistatisch, in höheren Konzentrationen auch fungizid auf ruhende und proliferierende Pilzkeime [80].

2.2.8.3.4 Pharmakokinetik

Amphotericin B wird oral kaum resorbiert, so dass es nur intravenös verabreicht systemische Wirksamkeit erreicht. Es ist schlecht gewebebegängig, nicht liquorgängig und nicht dialysierbar. Der Transport im Blut findet zu über 90% an Lipoproteine gebunden statt. Durchschnittlich werden 27% der Gesamtdosis in der Leber, 5% in der Milz, 3% in den Lungen und 1,5% in den Nieren gefunden [81]. Die Serumspiegel sind abhängig von Dosis, Frequenz und Infusionsgeschwindigkeit, jedoch ergibt sich keine Korrelation zwischen Serumspiegel und klinischer Effektivität [58].

Die Elimination verläuft biphasisch, es besteht eine kürzere initiale Halbwertszeit von ca. 24 Stunden und eine längere terminale Halbwertszeit von ca. 15 Tagen (ausgeprägte Gewebefindung). Ein geringer Teil, < 10%, wird renal eliminiert, 30-40% biliär. Der übrige Teil wird vermutlich in noch nicht bekannten Kompartimenten gespeichert und langsam ausgeschieden. Die Pharmakokinetik wird durch eine Niereninsuffizienz nicht besonders beeinflusst, so dass sich auch keine Konsequenzen für die Dosierung ergeben. Auch bei

Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich, allerdings steigt bei biliärer Obstruktion der Amphotericin B Serumspiegel [63].

2.2.8.3.5 Wirkspektrum und Indikation

Amphotericin B ist ein Breitspektrum-Antimykotikum, das bei generalisierten Mykosen indiziert ist. Es ist wirksam gegen Hefen (*Candida Sp.*, *Cryptococcus neoformans*), Schimmelpilze (*Aspergillus Sp.*, *Mucor Sp.*) und dimorphe Pilze (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioidomyces*, *Blastomyces Sp.*, *Sporothrix*).

Sogar auf Leishmanien (geißeltragende Protozoen) wirkt AmB, allerdings lässt sich auf Dermatophyten keine Wirkung feststellen. Keine antifungale Wirkung hat AmB gegenüber *Aspergillus terreus*, *Trichosporon Sp.*, *Scedosporium Sp.* und *Malassezia furfur* [82]; von diesen pathogenen Pilzen abgesehen treten Resistenzen eher selten auf.

Das Spektrum von Amphotericin B ist breiter als das der Azol-Antimykotika [83]. In der Metaanalyse von Robenshtok et al. hat sich gezeigt, dass die Prophylaxe mit Amphotericin B signifikant die Mortalität nach Chemotherapie oder HSZT senkt [20].

2.2.8.3.6 Dosierung

Die empfohlene Dosierung liegt bei 0,5mg/kg/d (max. 1,5mg/kg/d).

2.2.8.3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Amphotericin B ist ein stark toxischer Arzneistoff, deshalb besteht eine Dosislimitierung auf 3-5g Gesamtdosis [63].

Ein Großteil der unerwünschten Wirkungen ist vermutlich bedingt durch die Bindung von AmB an Cholesterin in Zellmembranen der menschlichen Zelle [84].

Die bedeutendste unerwünschte Wirkung von AmB ist die Nephrotoxizität. Die Retentionswerte steigen unter der Therapie bei bis zu 90% der Patienten an, meistens innerhalb der ersten 2 Therapiewochen. Die Ursache ist ein Abfall der

glomerulären Filtrationsrate durch Toxizität auf die Tubuli und eine Einschränkung der renalen Durchblutung durch Vasokonstriktion. Zusätzlich wird die proximale und distale Reabsorption der Elektrolyte beeinträchtigt. Renale tubuläre Azidose, Epithelzylinder im Urin, Azotämie, Oligurie und Magnesium- und Kaliummangel sind weitere klinische und laborchemische Manifestationen der Nephrotoxizität, die auch noch nach Beendigung der Therapie auftreten können. Oft sind Kaliumgaben während der Therapie notwendig und es ist eine bessere Verträglichkeit beschrieben, wenn vor und nach der Gabe 0,9%ige isotonische Kochsalzlösung infundiert wird.

Zusätzlich verabreichte nephrotoxische Arzneimittel wie Diuretika, Ciclosporin A, Aminoglycoside und Zytostatika verschlechtern zusätzlich die Nierenfunktion.

Die Einschränkung der Nierenfunktion ist dosisabhängig und meist reversibel, kann jedoch nach Überschreitung einer Kumulativdosis von 4-5g irreversibel sein [63].

Nephrotoxische Reaktionen sind bei 80% der Patienten mit Systemmykosen beschrieben [85].

Oft treten kurz nach der Infusion von Amphotericin B Fieber und Schüttelfrost (vermutlich durch IL1 und TNF von Monozyten und Makrophagen induziert) sowie Übelkeit und Erbrechen auf. Häufig klagen die Patienten über Kopfschmerzen, Unwohlsein und Gewichtsverlust und im Verlauf entstehen hypochrome normozytäre Anämien, vermutlich wegen der reduzierten Erythropoetinproduktion in den Nieren.

Thrombophlebitiden entstehen an den Infusionsstellen, jedoch kann man dieser Nebenwirkung durch die Verabreichung durch einen ZVK vorbeugen.

Gelegentlich wird von respiratorischem Stridor und Hyperpnoe berichtet, selten kommt es zu anaphylaktische Reaktionen, weshalb eine Testdosis von 1 mg vor der Erstgabe empfohlen wird [58, 62, 77].

Eine schnellere Infusionsgeschwindigkeit führt zu häufigeren Fieberschüben. Fiebrige Reaktionen klingen meist mit weiteren Infusionen ab [63].

Die Inzidenz der häufigsten Nebenwirkungen kann durch die Gabe von Prämedikationen wie Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Diphenhydramin, Pethidin oder Hydrocortison gesenkt werden, jedoch ist der Nutzen dieser supportiven Maßnahmen nicht durch Studien nachgewiesen [86].

2.2.8.3.8 Wechselwirkungen

Amphotericin B kann die nephrotoxischen Eigenschaften von Aminoglykosiden, Vancomycin, Ciclosporin A, Cisplatin, Furosemid, Aciclovir und anderen nephrotoxischen Arzneimitteln sowie die Hypokaliämie verursachenden Eigenschaften von Mineralcorticoiden erhöhen [65].

2.2.8.3.9 Amphotericin B Lipid Formulierungen

Amphotericin B war über viele Jahre Goldstandard der systemischen antimykotischen Therapie. Die gute Wirksamkeit wird allerdings durch die ausgesprochen schlechte Verträglichkeit und geringe Löslichkeit deutlich beeinträchtigt. Die verschiedenen Versuche zur Modifizierung des Moleküls für eine bessere Verträglichkeit mündeten in den Lipidformulierungen von Amphotericin B. Sie zeichnen sich durch unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften aus, die eine deutlich geringere Intensität an unerwünschten Arzneimittelwirkungen hervorrufen [87, 88]. Insbesondere die Nephrotoxizität konnte im Vergleich zu konventionellem Amphotericin B (cAmB) verringert werden. Das zeigt sich auch durch die Tatsache, dass bei allen Zubereitungen AmB stark konzentriert in Milz und Leber gefunden wird, die Nierenkonzentrationen dagegen bei vergleichbaren Dosierungen geringer als bei cAmB sind [63].

Die Indikationen sind die gleichen wie für cAmB. Amphotericin B Lipid Komplex ist weiterhin nur zugelassen für den Fall der Unverträglichkeit bzw. des Versagens von cAmB, obwohl alle Lipidformulierungen im Vergleich zu cAmB eine signifikant niedrigere Nephrotoxizität aufweisen und die Gesamtmortalität signifikant senken (28%) [88, 89, 90, 91, 92]. Liposomales AmB [L-AmB] ist zugelassen für die empirische Behandlung der febrilen Neutropenie. In

aktuellen Leitlinien werden die Lipidformulierungen mit einem Evidenzgrad von C2 und cAmB mit C3 empfohlen [93]. Für L-AmB besteht die deutsche Zulassung als Erstlinientherapie. Auch auf dem amerikanischen Markt ist L-AmB als Erstlinientherapie in bestimmten Situationen zugelassen [67].

Kriterien für den Wechsel von konventionellem Amphotericin B auf eine Lipidformulierung sind: Anstieg des Serumkreatinins $\geq 2\text{mg/dl}$ trotz protektiver NaCl Infusionen, ausgeprägte Hypokaliämie, intolerable Infusionsreaktionen trotz supportiver Prämedikationen, Erregerpersistenz, Zunahme oder fehlender Rückgang der Manifestation nach 14 Tagen einer adäquat dosierten Therapie. Grundsätzlich können alle Nebenwirkungen von cAmB auch bei den Lipidformulierungen auftreten.

Folgende drei Lipidformulierungen sind derzeit auf dem weltweiten Markt erhältlich:

2.2.8.3.9.1 Liposomales Amphotericin B (L-AmB, Ambisome®)

In dieser Lipidformulierung ist das Amphotericin B in kleine echte Liposomen eingelagert, die aus Phosphatidylcholin, Cholesterol und Distearylphosphatidylglycerol bestehen und durch Gefriertrocknung in eine lagerungsstabile Form gebracht wurden.

Die geschlossenen flüssigkeitsgefüllten Liposomen sind durch eine unilamellare Phospholipid Doppelschicht begrenzt; das Arzneimittel:Lipid Verhältnis im Molekül beträgt 1:9, die Partikelgröße beträgt 45-80nm.

Durch die Verschmelzung der Liposomen mit der Pilzzellmembran gelangt Amphotericin B in die Pilzzelle. Der Wirkmechanismus des AmB ist dabei nicht beeinträchtigt. Die Einbettung in die Liposomen ermöglicht eine höhere Dosierung [94]. Auffällig ist, dass liposomales AmB höhere Plasmakonzentrationen als konventionelles AmB und als die anderen Lipidformulierungen aufweist. L-AmB hat eine deutlich kürzere terminale Halbwertszeit von 26 bis 38 Stunden als cAmB. Gespeichert wird L-AmB überwiegend in der Leber.

Als eine entscheidende Verbesserung gegenüber konventionellem Amphotericin B ergibt sich bei liposomalem AmB eine stark verminderte Nephrotoxizität [84]. Durch das größere Molekulargewicht ist die Penetrationsrate in die Nierenzelle minimal.

Zugelassen ist L-AmB auf dem deutschen Markt zur Behandlung schwerer invasiver Mykosen zusätzlich zur empirischen Erstlinientherapie von vermuteten Pilzinfektionen bei Patienten im Rahmen einer Neutropenie [65].

Die wesentlichen Nebenwirkungen von L-AmB sind Hypokaliämien und Serumkreatininanstiege, seltener treten die bei cAmB so häufig beklagten Beschwerden wie Fieber und Schüttelfrost auf.

2.2.8.3.9.2 Amphotericin-B-Kolloid-Dispersion (ABCD, Amphocil®, Amphotec®)

ABCD ist eine kolloidale Mischung bestehend aus Amphotericin B und Cholesterylsulfat in einem 1:1 Verhältnis, die zu einem stabilen Komplex von scheibenförmigen Mikropartikeln führt. Die Partikelgröße ist 115nm im Durchmesser.

Ein Nachteil von ABCD ergibt sich aus der geringen Blutkonzentration.

Die Nephrotoxizität ist im Gegensatz zu cAmB deutlich herabgesetzt [95, 96]. Allerdings ist die Verträglichkeit im Vergleich zu den anderen beiden Lipidformulierungen deutlich schlechter [63]. Typische Nebenwirkungen sind wie bei konventionellem Amphotericin B Fieber und Schüttelfrost.

ABCD ist in Deutschland nicht zugelassen.

2.2.8.3.9.3 Amphotericin B Lipid Komplex (ABLC, Abelcet®)

ABLC wurde Mitte der 1980er Jahre entwickelt und wird seitdem in Human-Studien beforscht.

Es besteht aus einem Komplex aus Amphotericin B und 2 Phospholipiden, Dimyristoylphosphatidylcholin und Dimyristoylphosphatidylglycerol, in einem 1:1 Arzneimittel:Lipid Verhältnis [97]. ABLC zeigt eine flache bandförmige multilamellare Vesikelstruktur und ist im Gegensatz zu L-AmB kein Liposom.

Die Partikelgröße beträgt 1,6-11nm [98]. In den Lipiddoppelschichten der Phospholipide, die zwiebelschalenartig umeinander gewickelt sind, können große lipophile Wirkstoffmengen Platz finden. Die Konzentration von Amphotericin B in ABLC beträgt 33 mol [99].

In dieser Zubereitung bindet sich der Wirkstoff überwiegend an Pilzzellmembranen und kaum an Säugetier- bzw. menschliche Zellmembranen [58].

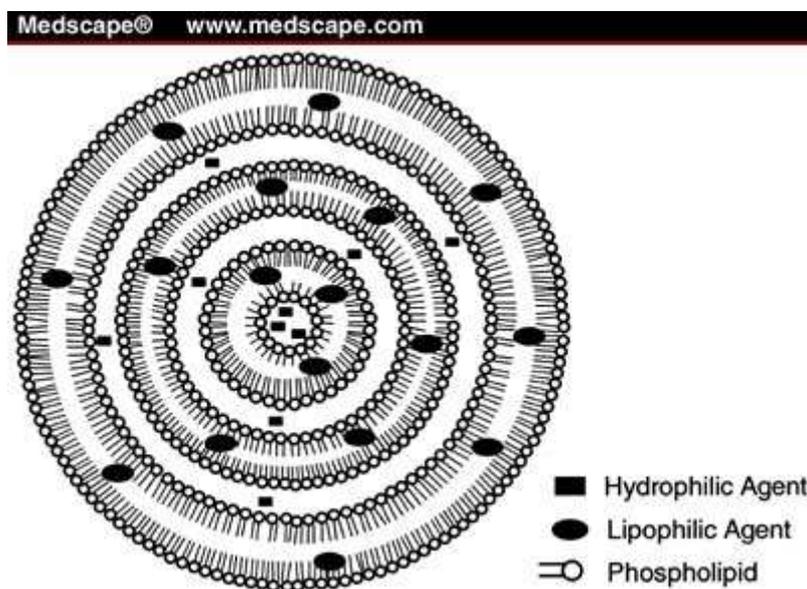


Abb. 4: Querschnitt durch einen multilamellaren Vesikel [87]

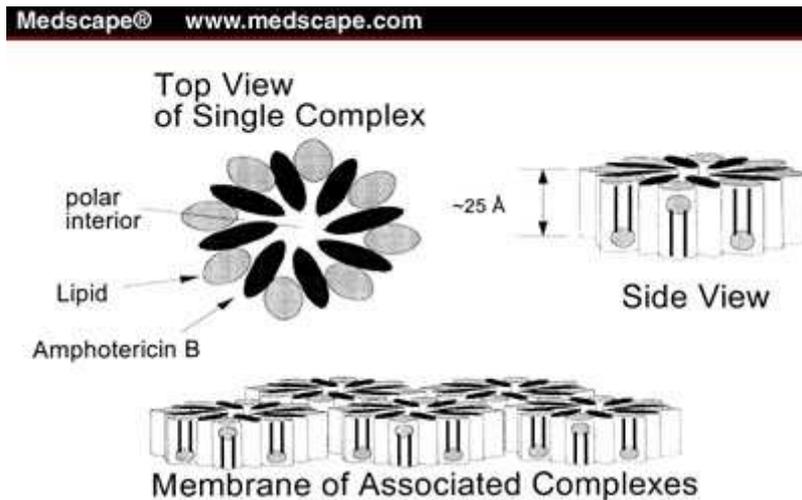


Abb. 5: Struktureller Aufbau von ABLC [87]

An die Pilzzellmembran gebunden, verändert Amphotericin B Lipid Komplex die Membranpermeabilität und bewirkt einen Verlust von Zellbestandteilen und somit den Zelltod. Vermutlich werden zusätzlich durch einen oxidativen Prozess Makrophagen stimuliert [99].

Bei gleicher Dosierung zeigt ABLC einen niedrigeren maximalen Plasmaspiegel, eine längere Halbwertszeit, eine entsprechend höhere Clearance und ein sehr hohes Verteilungsvolumen im Vergleich zu cAmB und den anderen Lipidformulierungen [63]. Z.B. findet sich ABLC in ca. 10x höheren Konzentrationen in der Lunge als bei cAmB [100, 101] und auch in deutlich höheren Konzentrationen im Gegensatz zu den beiden anderen Lipidformulierungen. Leicht erhöhte Konzentrationen im Vergleich zu L-AmB und ABCD finden sich bei ABLC in Leber und Milz [88]. Die AUC_{0-24} gemessen unter einer Dosierung von 5mg/kg/d beträgt 9,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ [65].

Tab. 1: Pharmakokinetische Daten [63]

Pharmakokinetik der AmB-Lipidformulierung	cAmB 1mg/kg	L-AmB 1mg/kg 5mg/kg	ABLC 1mg/kg 5mg/kg	ABCD 1mg/kg 5mg/kg
Blut Cmax in mg/ml	Ca. 2	10-15 75-100	Ca. 0,5 Ca. 2	Ca.1 Ca. 5
Eliminationshalbwertszeit In Stunden	Ca. 100	8-12	100-200	150-250
Verteilungsvolumen in (l/kg)	1-5	0,1-0,5	50-100	5-10
Höchste Gewebekonzentration			Lungen	Leber

cAmB: konventionelles Amphotericin B, L-AmB: liposomales Amphotericin B, ABLC: Amphotericin B Lipid Komplex, ABCD: Amphotericin B Kolloid Dispersion

Zugelassen ist ABLC in Deutschland zur Behandlung von invasiven Mykosen durch Candida- und Aspergillen-Spezies bei Patienten, die auf eine Therapie mit konventionellem Amphotericin B nicht ansprechen oder diese nicht vertragen [65].

Die therapeutische Dosierung liegt bei täglich 5mg/kg Körpergewicht über mindestens 14 Tage. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 2,5mg/kg/h [65].

Nebenwirkungen, die unter ABLC auftreten können, sind grundsätzlich die gleichen, die auch unter cAmB auftreten.

Die häufigsten unerwünschten Reaktionen sind Fieber und Schüttelfrost. Kopfschmerzen, Hypotonien, allgemeine Schmerzen und Hautausschläge, Müdigkeit und Erschöpfung sowie Übelkeit und Erbrechen können auftreten. Seltener als bei cAmB kommt es zu nephrotoxischen Ereignissen wie Kreatininerhöhungen, Hypokaliämien und Azidosen [91, 92, 99, 102].

Als seltene und sehr seltene Nebenwirkungen werden u.a. Herzstillstand, Bilirubinämie, Diarrhoen, Blutungen bei Thrombozytopenien, Nierenversagen, Multiorganversagen und Dyspnoe bei respiratorischen Störungen angegeben.

Infusionsreaktionen wie Fieber und Schüttelfrost erscheinen meist 1-3 Stunden nach der intravenösen Gabe, sind am wahrscheinlichsten nach der ersten und verschwinden in der Regel nach mehreren Gaben [65, 99].

Da ABLC ein größeres lipidbasiertes Molekül als L-AmB aufweist, wird es vom reticuloendothelialen System schneller aus dem systemischen Kreislauf gefiltert [103]. Durch die schnellere Eliminierung werden von den Makrophagen proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet, die die erhöhte Anzahl von Infusionsreaktionen verursachen können [104, 105].

2.2.9 Antifungale Prophylaxe

Das ideale prophylaktische Antimykotikum sollte über eine längere Zeitspanne sicher verabreicht werden können, sollte hohe fungizide Wirksamkeit gegenüber einem breiten Spektrum an pathogenen Pilzen, die für lebensbedrohliche systemische Infektionen verantwortlich sind, aufweisen, in oralen und intravenösen Zubereitungen erhältlich sein, möglichst kostengünstig sein und die Pilzerreger sollten keine Resistenzen gegenüber diesem Arzneimittel entwickeln. Ein diese Anforderungen erfüllendes antifungales Mittel gibt es bislang nicht [106], aber es wird intensiv an der Entwicklung neuer und der Verbesserung bereits zugelassener bewährter Antimykotika geforscht, um möglichst viele der genannten Kriterien erfüllen zu können.

Seit über 20 Jahren wird im Rahmen von allogenen Stammzelltransplantationen antifungale Prophylaxe verabreicht und noch immer gibt es keinen Konsens darüber, wie diese Prophylaxe durchgeführt werden soll [18].

Gerade weil die frühe Diagnosestellung und die antifungale Therapie von invasiven Pilzinfektionen häufig sehr schwierig sind, hat sich die Prävention dieser Infektionen zu einer wichtigen Strategie zur Verminderung der Morbidität und Mortalitätsraten bei malignen hämatologischen Erkrankungen entwickelt [38, 106].

Antifungale Prophylaxe reduziert die Häufigkeit der parenteralen antifungalen Therapie und der gesicherten invasiven Mykosen signifikant, besonders bei allogenen HSZT Patienten [38]. Für HSZT Patienten mit langen Neutropenien wurde sogar eine Senkung der Mortalität festgestellt, dieser Effekt ließ sich auch für AmB nachweisen [20, 38].

Die antifungale Therapie von invasiven Mykosen ist häufig nicht effektiv [18] und deshalb ist die frühzeitige Einleitung einer antifungalen Prophylaxe entscheidend, um die hohe Mortalität zu senken.

Im Rahmen einer Metaanalyse von JH Rex [107] aus dem Jahr 2002 bestätigte sich der Vorteil von Pilzprophylaxe anhand von signifikant seltenerem Auftreten von IFI und Therapieeskalationen bei neutropenischen AML Patienten.

Bei stammzelltransplantierten Patienten wurde durch antimykotische Prophylaxe die Gesamtmortalität signifikant gesenkt [20].

In den letzten Prophylaxe Empfehlungen für Patienten mit hämatologischen Erkrankungen der AGIHO/DGHO von September 2003 [108] werden für Empfänger von allogenen HSZT Fluconazol und Itraconazol als perorale Gabe und liposomales Amphotericin B als intravenöse Gabe empfohlen.

Aktualisierte deutsche Leitlinien zur antimykotischen Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation der DGHO liegen zurzeit noch nicht vor, befinden sich aber in der Vorbereitung. Allerdings wurde auf der DGHO Jahrestagung 2008 bereits berichtet, dass Posaconazol im Vergleich zu Itraconazol und Fluconazol in der prophylaktischen Anwendung bei neutropenischen Patienten mit AML oder MDS signifikant bessere Ergebnisse mit erheblich reduzierten Mortalitätsraten (Evidenzgrad A1) erbringt [72].

2007 empfahlen Maertens et al. [93, 109] im European Journal of Cancer als antifungale Primärprophylaxe bei Leukämiepatienten unter allogener HSZT (ECIL Recommendations = European Conference on Infections in Leukemia) Fluconazol 400mg/d mit Evidenzgrad A1, Itraconazol 200mg/d (B1), Posaconazol 200mg/d (A1), Micafungin (C1) und Amphotericin B (cAmB max. 0,5mg/kg/d und liposomales AmB 1mg/kg/d bzw. 2mg/kg/3x wöchentlich) mit Evidenzgrad C1.

Die antifungale Prophylaxe sollte nach der ECIL Empfehlung mindestens bis Tag +75 oder bis zum Ende der Immunsuppression fortgesetzt werden [93].

Gegen die A1 Empfehlung von Fluconazol spricht, dass Fluconazol keine Aktivität gegen *Aspergillus* Sp. aufweist. Aufgrund von nicht in ausreichender Zahl und Güte vorhandener Studien zu Alternativsubstanzen mit Aktivität gegen Schimmelpilze konnte die Empfehlung in Europa/Deutschland bislang noch nicht aktualisiert werden.

Die Infectious Disease Society of America (IDSA) empfiehlt seit 2008 [67] als Prophylaxe einer IFI bei allogenen HSZT Patienten mit GvHD sowie bei AML oder MDS Posaconazol mit einem Evidenzgrad A1 und Itraconazol mit Evidenzgrad B1. Die Amphotericin B Prophylaxe hat von der IDSA keinen Evidenzgrad erhalten.

2.3 Studien zur antifungalen Prophylaxe

Seit ca. 30 Jahren werden Studien zur Prophylaxe fungaler Infektionen durchgeführt [108]. Durch die stetige Zunahme von stark immunsupprimierten Patienten durch steigende Zahlen von Knochenmarks- und hämatopoetischen Stammzelltransplantationen und bessere Therapien und damit längere Überlebenszeiten von primär oder iatrogen immunsupprimierten Patienten, wird antifungale Prophylaxe viel häufiger eingesetzt. Seit im Rahmen von Studien nachgewiesen wurde, dass insbesondere bei allogenen stammzelltransplantierten und bei Patienten mit akuten Leukämien eine antifungale Prophylaxe die Gesamtmortalität senkt [20], wird die antifungale Prophylaxe in größerer Zahl standardisiert bei diesem Patientenkollektiv durchgeführt. Damit ist die Möglichkeit für weitere umfangreiche Studien für die verschiedenen Antimykotika entstanden. Inzwischen liegen mehrere Reviews und Metaanalysen zur Beurteilung von Studienergebnissen zur antifungalen Prophylaxe vor [18, 20, 38, 110]. Allerdings gibt es noch immer nicht genügend Studien, die an sehr großen Patientenkollektiven durchgeführt wurden. Da jeweils nur ein geringer Prozentsatz an Patienten ein Prophylaxeversagen

erfährt und eine IFI ausbildet, müssen die Patientenzahlen sehr groß sein, um signifikante und damit repräsentative Daten zu erbringen.

Solange repräsentative Daten noch nicht für jedes potentiell einsetzbare antifungale Prophylaktikum und für jede Patientenpopulation vorliegen, werden weiterhin kleinere Erhebungen, wie die vorliegende Arbeit, erforderlich sein, um die Wirksamkeit und Toxizität der Antimykotika in der prophylaktischen Anwendung für einzelne Zentren zu überprüfen.

Ein ernst zu nehmendes Problem ist allerdings die begrenzte Vergleichbarkeit von Prophylaxestudien durch zu verschiedene Patientenkollektive mit unterschiedlichen Risikofaktoren für IFI und verschiedene Kriterien für die Evaluation [111].

Die Beurteilung der Wirksamkeit einer Prophylaxe erfolgt durch die Häufigkeit des Auftretens der zu verhindernden Situation.

Im Fall der antifungalen Prophylaxe im Rahmen von allogenen Stammzelltransplantationen ist diese Situation die Entwicklung einer invasiven Mykose.

Für wissenschaftliche Arbeiten wurden von der EORTC/MSG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study Group) Consensus Group Kriterien erstellt, die invasive Mykosen definieren und die einheitliche Beurteilung von klinischen, laborchemischen und technischen Befunden im Rahmen der Diagnostik von invasiven Mykosen für Studienzwecke erlauben (Tab. 2-4). Diese Kriterien gelten ausschließlich für die wissenschaftliche Forschung und werden für klinische Studien eingesetzt. Für die klinische Entscheidung am Patienten im individuellen Fall sollen diese Kriterien nicht herangezogen werden [112].

2.3.1 Überarbeitete Definition Invasive Pilzerkrankung (IFD) nach EORTC/MSG 2008:

In der letzten veröffentlichten Ausgabe der EORTC/MSG, die die neuen Kriterien für invasive Mykosen beschreibt, wurde eine neue Nomenklatur eingeführt: Statt des Begriffs invasive Pilzinfektion (IFI) wird in dieser Ausgabe von 2008 der Begriff invasive Pilzerkrankung (Invasive fungal disease, IFD) verwendet. In allen herangezogenen Quellen wird jedoch der Begriff IFI verwendet, so dass auch in der vorliegenden Arbeit, um bei einem einheitlichen Ausdruck zu bleiben, weiterhin von invasiven fungalen Infektionen (IFI) gesprochen wird.

Tab. 2: Kriterien für gesicherte invasive Mykosen (ausgenommen endemische Mykosen) [112]

Analyse und Probenmaterial	Schimmelpilze	Hefen
Mikroskopie: steriles Material	Durch Nadelaspiration oder Biopsie gewonnene Probe, die histopathologisch, zytologisch oder direkt mikroskopisch untersucht, Hyphen oder dunkle hefenartige Formen mit begleitender Gewebeerstörung zeigt	Durch Nadelaspiration oder Biopsie gewonnene Probe (keine Schleimhäute), die histopathologisch, zytologisch oder direkt mikroskopisch untersucht, Hefezellen, z.B. Kryptokokken (zu erkennen an umkapselten Knospenhefen) oder Candida Spezies mit Pseudohyphen oder echten Hyphen zeigt
Kultur: Steriles Material	Wachstum von Schimmelpilzen oder schwarzen Hefen in einer Kultur aus steril gewonnenem Material eines klinisch oder radiologisch ungewöhnlichen Manifestationsortes, der mit einem infektiösen Krankheitsprozess vereinbar ist; ausgeschlossen sind BAL Sekrete, Material aus den Nasennebenhöhlen und Urin	Wachstum von Hefen in einer Kultur aus steril gewonnenem Material einer normalerweise sterilen Lokalisation, die eine klinische oder radiologische Auffälligkeit zeigt bei einem infektiösem Krankheitsgeschehen
Blut	Wachstum von Schimmelpilzen (z.B. Fusarium Sp.) im Kontext eines dazu passenden infektiösen Krankheitsprozesses (falls Aspergillen nachgewiesen werden, liegt dies an einer Kontamination)	Wachstum von Hefen oder hefeähnlichen Pilzen (Trichosporon Sp.)

Serologische Analyse: Liquor	nicht anwendbar	Kryptokokken Antigen deutet auf disseminierte Kryptokokkose hin
---------------------------------	-----------------	---

Tab. 3: Kriterien für wahrscheinliche IFD (ausgenommen endemische Mykosen)
[112]

<p>Wirtsspezifische Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kürzlich durchgemachte Neutropenie (<0,5/µl Neutrophile für >10 Tage) in zeitlichem Zusammenhang zum Beginn der Pilzerkrankung • Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation • längere Steroidbehandlung (außer Patienten mit allergischer bronchopulmonaler Aspergillose) mit einer durchschnittlichen Dosis von mind. 0,3g/kg KG/d Prednisolon Äquivalent für >3 Wochen • Behandlung mit anderen T-Zell Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, TNF-α Blocker, spezifische monoklonale Antikörper (wie Alemtuzumab) oder Nukleosid Analoga während der letzten 90 Tage • vererbte schwere Immunsuppression (wie Chronische granulomatöse Erkrankung oder schwere kombinierte Immunschwäche)
<p>Klinische Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pilzinfektion des tiefen Respirationstraktes eines der folgenden Zeichen im tCT <ul style="list-style-type: none"> - dichte, gut umschriebene Läsionen mit/ohne halo sign - air-crescent sign - Höhlen • Tracheobronchitis <ul style="list-style-type: none"> -Tracheobronchiale Ulzerationen, Knoten, Pseudomembranen, Plaque, oder Schorfbildung in der Bronchoskopie • Sinunasale Infektion Sinusitis in der Bildgebung plus eines der folgenden Zeichen <ul style="list-style-type: none"> - akuter lokalisierter Schmerz (auch ausstrahlender Schmerz in die Augen) - nasale Ulzeration mit schwarzem Schorf - Ausdehnung des paranasalen Sinus durch Knochengrenze, auch bis in die Augenhöhle • ZNS Infektion eines der folgenden zwei Zeichen <ul style="list-style-type: none"> - fokale Läsionen in der Bildgebung - meningeales Enhancement im MRT oder CT • Disseminierte Candidiasis mindestens eine der beiden folgenden Erscheinungen nach einer Candida-Infektion innerhalb der letzten 14 Tage <ul style="list-style-type: none"> - kleine, target-like Abszesse (bull's-eye-lesions) in Leber oder Milz - fortschreitende Absonderungen der Retina in der ophthalmologischen Untersuchung

<p>Mykologische Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • direkte Tests (Zytologie, Mikroskopie, Kultur) <ul style="list-style-type: none"> Schimmel im Sputum, BAL Flüssigkeit, Bronchialabstrich oder Sinusaspirat - Anzeichen für Schimmelpilzbesiedlung - positives Ergebnis in der Schimmelpilzkultur (Aspergillen, Fusarium, Zygomyceten, Scedosporium Spezies) • indirekte Tests (Nachweis von Antigenen oder Zellwandbestandteilen von Aspergillus und Candida Sp.) <ul style="list-style-type: none"> - Aspergillose (Galactomannan AG Nachweis im Serum, Plasma, BAL Sekret oder Liquor cerebrospinalis) - invasive Pilzerkrankung, darunter fallen keine Kryptokokkosen und Zygomykosen (β-D-Glucan im Serum)
<p>Wahrscheinliche IFD erfordern das Vorliegen eines wirtsspezifischen Faktors, eines klinischen Kriteriums und eines mykologischen Kriteriums. Fälle, in denen ein wirtsspezifischer Faktor und ein klinisches Kriterium vorliegen, aber ein mykologisches Kriterium fehlt, sind als mögliche IFD einzuordnen. Bislang gibt es keine verlässlichen (validierten und standardisierten) DNS Tests.</p>

Tab. 4: Kriterien für die Diagnosestellung einer endemischen Mykose [112]

<p>Diagnose und Kriterien</p>
<p>Gesicherte endemische Mykose</p> <p>Patient, der Zeichen einer endemischen Mykose zeigt und eines der folgenden Kriterien erfüllt</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine positive Blut- oder Gewebekultur - histopathologischer oder direkt mikroskopischer Nachweis von passenden morphologischen Formen mit sicher zu unterscheidenden charakteristischen dimorphen Pilzen, wie kugelförmige Coccidioides Sp, dickwandige breitbasige Knospenhefen Blastomyces dermatitides, verschiedene Knospenhefen Paracoccidioides brasiliensis und im Fall von Histoplasma der Nachweis von charakteristischen intrazellulären Hefen in einer Phagozyte im peripheren Blutaussstrich oder in einem Gewebsmakrophagen - für Coccidioidomykose Nachweis von Coccidioides AK im Liquor, oder ein Anstieg um zwei Verdünnungsstufen gemessen in zwei aufeinander folgenden Blutproben, die während eines floriden Krankheitsprozesses gewonnen wurden - für Paracoccidioidomykose Nachweis von 2 übereinstimmenden Präzipitations-Banden für Paracoccidioidin in 2 aufeinander folgenden Serumproben während eines laufenden infektiösen Krankheitsprozesses
<p>Wahrscheinliche endemische Mykose</p> <p>Vorliegen eines wirtsspezifischen Faktors, der die Einschlusskriterien aber nicht die Ausschlusskriterien aus Tabelle 2 erfüllt, ein klinisches Bild, das eine endemische Mykose zeigt und ein positiver Histoplasma Antigen Test aus Urin, Blut oder Liquor</p>

Endemische Mykosen beinhalten Histoplasmosen, Blastomykosen, Coccidioidomykosen, Paracoccidioidomykosen, Sporotrichosen und Infektionen mit *Penicillium marneffe*. Innerhalb der ersten 3 Monate nach Symptombeginn spricht man von einer primären Lungeninfektion. Es gibt keine „möglichen“ endemischen Mykosen, weil weder wirtsspezifische Faktoren noch klinische Merkmale ausreichend spezifisch sind; solche Fälle werden als zu wertlos eingeordnet, um in klinischen Versuchen, epidemiologischen Studien oder Auswertungen von diagnostischen Tests aufzutauchen.

Der Vorteil dieser festgelegten Einteilung von invasiven Pilzinfektionen im Rahmen von wissenschaftlichen Erhebungen liegt klar auf der Hand: Nur durch die Verwendung einheitlicher Definitionen von Pilzinfektionen sind Studienergebnisse überhaupt vergleichbar [112].

Die in der Klinik häufig nicht durchführbare oder nicht erforderliche bronchoskopische Untersuchung mit Materialgewinnung für eine mykologische Diagnostik bei Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion sind die hauptsächlichen allgemeinen Nachteile der EORTC/MSG Kriterien.

Es hat sich gezeigt, dass sichere Infektionen oft nicht identifiziert werden, weil die geforderten Untersuchungen nicht durchgeführt werden [113]. Nur in seltenen Fällen werden Organbiopsien zur Gewebegewinnung für den histologischen Nachweis gewonnen, da das Risiko für den Patienten zu groß ist. Bei entsprechenden Eingriffen unter Konditionierungstherapien oder während der neutropenischen Phase ohne funktionsfähige Hämatopoese und mit konsekutiv unzureichendem Gerinnungsstatus ist die Gefahr einer möglicherweise letal verlaufenden Blutung erheblich. Auch fällt die Nutzen-Risiko-Relation der sicheren Diagnosestellung für den Kliniker eher schlecht aus, weil die Therapie mit und ohne histologische Bestätigung des Erregers in den meisten Fällen identisch ist.

Im Vergleich zu der vorherigen Ausgabe haben sich in der im Mai 2008 veröffentlichten neuen Ausgabe wesentliche Kriterien verändert. Die Unterschiede, die zu einer veränderten Einschätzung von Studienergebnissen führen, sind in folgender Tabelle 5 dargestellt:

Tab. 5: Unterschiede der verschiedenen EORTC/MSG Definitionen [112, 113]

	Alte EORTC/MSG Kriterien	Neue EORTC/MSG Kriterien (s. Tab. 1-3 EORTC Kriterien)
Veröffentlichung	1/2002	5/2008
Bezeichnung	Invasiv fungale Infektion (IFI)	Invasiv fungale Erkrankung (IFD)
gesicherte IFI	Histologischer oder kultureller Pilznachweis aus befallenem Gewebe, Kryptokokken oder Kryptokokkenantigennachweis aus Liquor cerebrospinalis	Histologischer oder kultureller Pilznachweis aus befallenem Gewebe, Kryptokokken oder Kryptokokkenantigennachweis aus Liquor cerebrospinalis
wahrscheinliche IFI	Es sind 1 wirtsspezifischer Faktor, 1 mikrobiologisches Kriterium <u>und</u> 1 major oder 2 minor klinische Kriterien notwendig: - wirtsspezifischer Faktor, der das Risiko bewertet, - klinische Zeichen, die die Infektion anzeigen, - mykologische Zeichen durch Kultur, Histologie oder Antigen-Serologien Einteilung in „major“ and „minor“ klinische Kriterien	3 notwendige Elemente: - Wirtsspezifischer Faktor, der das Risiko bewertet, - klinische Zeichen, die die Infektion anzeigen, - mykologische Zeichen durch Kultur, Histologie oder Antigen-Serologien
mögliche IFI	Es sind 1 wirtsspezifischer Faktor, 1 mikrobiologisches Kriterium <u>oder</u> 1 major oder 2 minor klinische Kriterien notwendig: - wirtsspezifischer Faktor, der das Risiko bewertet, - klinische Zeichen, die die Infektion anzeigen, - mykologische Zeichen durch Kultur, Histologie oder Antigen-Serologien Einteilung in „major“ and „minor“ klinische Kriterien	Wirtsspezifischer Faktor und klinisches Zeichen aber fehlendes mykologisches Kriterium
Wirtsspezifischer Faktor	Neutropenie, > 3 Wochen Glucocorticoide, andere Immunsuppressiva, FUO trotz Antibiose, GvHD, vorausgegangene IFI, AIDS	Neutropenie, > 3 Wochen Glucocorticoide, allogene HSZT, T-Zell Immunsuppression, angeborene schwere Immunschwäche

	Alte EORTC/MSG Kriterien		Neue EORTC/MSG Kriterien (s. Tab. 1-3 EORTC Kriterien)
Klinische Zeichen	„Major“: - spezifische Zeichen im TCT - radiologisch bewiesene NNH Infektion - radiologisch bewiesene ZNS Infektion - typische Zeichen einer disseminierten Candidiasis in Leber oder Milz - Haut und/oder Augenbeteiligung	„Minor“: unspezifische klinische Symptome des oberen und unteren Respirationstraktes und des ZNS, unspezifischer Liquorbefund	- Spezifische Zeichen im TCT - Radiologisch bewiesene NNH Infektion mit spezifischen klinischen Zeichen - spezifische ZNS Zeichen - typische noduläre Raumforderungen in Leber und Milz
Mykologische Kriterien	Positive Schimmelpilzkultur aus Sputum, BAL, Gewebeprobe, Schimmepilz aus NNH Aspirat, Mikroskopischer Pilznachweis aus normalerweise sterilen Geweben oder Sekreten, Antigennachweis aus BAL, Blut oder Liquor		Zusätzlich β -D-Glucan Nachweis in BAL, Blut oder Liquor Pneumocystis jirovecii Infektionen sind ausgeschlossen
Kollektiv	Malignomerkrankungen, HSZT		Zusätzlich: Organtransplantierte, primäre Immunsuffizienz, immunsuppressive Therapie
Nachteile	In der Kategorie „mögliche IFI“ können zu viele unklare Fälle von Neutropenien, unspezifischen pulmonalen Infiltraten und FUO ohne klaren Hinweis auf eine fungale Infektion eingruppiert werden.		

Die alten Kriterien der EORTC/MSG von 2002 (eingereicht 11/00) [113] unterscheiden sich insbesondere bezüglich der möglichen IFI. Ursprünglich wurden die Situationen, in denen nur ein wirtsspezifischer Faktor und ein mykologisches Kriterium oder in denen ein klinisches aber kein radiologisches Kriterium gefunden wurden, als mögliche IFI eingestuft. In einer Studie von Borlenghi et al. [114] wurde jedoch gezeigt, dass mit diesen Kriterien viel zu viele Patienten mit pulmonalen Infiltraten als Träger einer möglichen IFI detektiert wurden und von den Autoren die Kategorie „possible“ nicht als

verlässlich eingestuft wurden. Deshalb wurde die Kategorie „possible“ in der neuen Version deutlich verfeinert, so dass es sich nun mit größerer Wahrscheinlichkeit um eine fungale Infektion handelt, wenn die Symptome und Befunde des Patienten nach den Kriterien eine Einteilung in die „possible“ Kategorie zulassen. Die wirtsspezifischen Faktoren wurden in dem Sinne verändert, dass alle allogenen HSZT Patienten direkt mit einem positiven wirtsspezifischen Faktor eingestuft werden und nicht mehr nur die Dauer der Neutropenie gewertet wird. Für die nicht-HSZT Patienten ist die erhöhte Temperatur trotz Breitspektrum-Antibiotikatherapie als wirtsspezifischer Faktor wegen der mangelnden Spezifität aus den Kriterien herausgenommen worden. Dieser jetzt nicht mehr gewertete Faktor des Fiebers ist in vielen früheren Studien Grund dafür gewesen, Patienten, die verdächtigt wurden eine IFI entwickelt zu haben, in die Gruppe der „suspected“ IFI zu gruppieren. Auf dem 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation vom März 2009 hat Dr. D. Tsitsikas vom Londoner St. Bartholmew's Hospital berichtet, dass nach den neuen Kriterien 65% weniger IFI diagnostiziert würden als nach den alten, insbesondere hätten die möglichen und wahrscheinlichen IFI zu nahezu 70% abgenommen [25].

2.4 Fragestellung

Im Rahmen dieser Untersuchung soll der Frage nachgegangen werden, ob die Prophylaxe mit Amphotericin B Lipid Komplex bei immunsupprimierten Patienten im Rahmen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation in Bezug auf Wirksamkeit und Toxizität bei Patienten im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf sinnvoll eingesetzt werden kann.

Verglichen werden sollen die Ergebnisse aus der retrospektiven Untersuchung mit Literaturdaten aus publizierten Studien.

Insbesondere soll dabei festgestellt werden, ob ABLC im Vergleich mit anderen Arzneistoffen zur antifungalen Prophylaxe mindestens gleichwertig ist.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In der Zeit vom 01.01.2007 bis zum 30.09.2008 haben in der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des Onkologischen Zentrums am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 279 Patienten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten. Für die vorliegende Untersuchung wurden von diesen Patienten die ausgewählt, die eine allogene Transplantation erhalten haben und zum Zeitpunkt der Transplantation mindestens 18 Jahre alt waren. Aus dieser Gruppe wurden die Patienten ausgewählt, die während des stationären Aufenthaltes mindestens einmal Amphotericin B Lipidkomplex (Abelcet®) in der Dosierung von 1mg/kg Körpergewicht ohne ein zweites gleichzeitig verabreichtes antifungales Arzneimittel als primäre Prophylaxe gegen die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion erhalten haben. Die Patienten, die Abelcet® nur für einen Zeitraum von 1-6 Tage erhielten, wurden in die Gruppe zur Beurteilung der schnell auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen eingeteilt, während die Patienten, die den Arzneistoff mindestens 7 Tage erhielten, der Gruppe zur Beurteilung der Wirksamkeit und Toxizität (akute Infusionsreaktionen und Nierenfunktionsstörungen) zugeteilt wurden.

3.2 Allogene Stammzelltransplantation in der Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des onkologischen Zentrums im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

3.2.1 Ablauf der stationären Behandlung

Die Spendersuche und die notwendigen Voruntersuchungen finden vor der stationären Aufnahme des Patienten statt. Nach der Aufnahme wird die Konditionierung begonnen, die je nach Krankheitsbild mit verschiedenen Protokollen nach Abteilungsstandards zwischen sechs und elf Tagen dauert.

Je nach Konditionierungsprotokoll und Grunderkrankung findet die Transplantation an einem festgelegten Tag statt und der Patient wird nach der Transplantation einer strengeren Isolation und Hygienemaßnahmen, wie in der Einleitung beschreiben, unterzogen. Nach dem Engraftment, das je nach Art der Transplantation und dem Verlauf nach unterschiedlich langer Zeit eintritt, wird der Patient aus der Isolierung ausgeschleust und auf die Entlassung vorbereitet.

3.2.2 Standards zum medizinischen Regime

3.2.2.1 Medikamentöse Infektionsprophylaxe

Die medikamentöse primäre Pilzprophylaxe beginnt für stationäre Patienten entweder am Tag der Stammzelltransplantation oder an dem Tag, an dem die Leukozytenzahl im Blut erstmals den Wert von 1000/ μ l unterschreitet.

Täglich wird evaluiert, ob der Patient schlucken bzw. die orale Prophylaxe resorbieren kann. Ist dies der Fall wird seit 2/2008 Posaconazol in einer Dosierung von 3x200mg p.o. täglich verabreicht. Vorher wurden Itraconazol (initial 2x200mg p.o./d, danach Dosierung nach Wirkstoffplasmaspiegel) oder Voriconazol (2x200mg p.o./Tag nach einer Erstdosis von 2x400mg am ersten Tag) gegeben. Sofern der Patient unter Übelkeit/Erbrechen und/oder einer höhergradigen Mucositis leidet, bekommt er Amphotericin B Lipidkomplex (Abelcet®) intravenös in der Dosierung von 1x täglich 1mg/kg Körpergewicht als Kurzinfusion über eine Stunde verabreicht. Falls die Patienten Arzneistoffe, die zu Arzneimittelinteraktionen mit Azolen führen, wie z.B. Cyclophosphamid und Busulfan, erhalten, wird statt des Azols ABLC verabreicht.

Eine halbe Stunde vor der Abelcet®-Infusion erhält jeder Patient ein Antihistaminikum vom Typ der H1-Antagonisten (Clemastin 2mg (Tavegil®) oder Dimetidin 4mg (Fenistil®)) als Prämedikation gegen allergische unerwünschte Arzneiwirkungen intravenös verabreicht.

Die prophylaktische Gabe von Paracetamol in der Dosierung von 500mg erfolgt nur bei Patienten, die mit Schüttelfrost auf die Abelcet®-Gabe reagiert haben.

In der Fachinformation wird empfohlen, vor der Erstgabe der therapeutischen Dosierung von 5mg/kg KG eine Testdosis (1mg/15min, 30min Beobachtungszeit) zu applizieren, um allergische Nebenwirkungen frühzeitig zu identifizieren. Aufgrund der fünffach niedrigeren Dosierung und der intensiven Überwachung der Patienten wird keine Testdosis verabreicht.

Patienten, die in ihrer Vorgeschichte eine invasive Pilzinfektion aufweisen, bekommen als sekundäre Prophylaxe von Pilzinfektionen Posaconazol in einer höheren Dosierung von 4x200mg/d p.o. oder alternativ Voriconazol in einer Dosierung von 2x200mg/d (nach einer loading dose an Tag 1 von 2x400mg). Die sekundäre intravenöse Prophylaxe mit Abelcet® entspricht der primären Prophylaxe.

Die Prophylaxe von bakteriellen Infektionen wird mit Ciprofloxacin (2x500mg p.o. oder 2x400mg i.v.) und Metronidazol (3x500mg p.o. oder 3x400mg i.v.) ab Beginn der Konditionierung gegeben. Cotrimoxazol bekommt jeder Patient an drei aufeinander folgenden Tagen jeder Woche zur Prophylaxe einer *Peumocystis jiroveci* Pneumonie und einer Toxoplasmose.

Die Prophylaxe von viralen Infektionen wird mit Aciclovir 3x 400mg p.o. ab Tag +1 nach der Transplantation durchgeführt.

Zur Unterstützung der Leukopoese erhalten alle Patienten nach Abteilungsstandard G-CSF von Tag +5 durchgehend bis zum stabilen Engraftment.

3.2.2.2 Diagnostik

3.2.2.2.1 Routinediagnostik zur frühzeitigen Detektion invasiver Pilzinfektionen

Mehrfach täglich wird die Körperkerntemperatur gemessen. Routinemäßig werden täglich laborchemische Entzündungsparameter bestimmt und wöchentlich serologische Antigenbestimmungen auf Aspergillus- und Candida Sp. durchgeführt (Platelia® Aspergillus-Ag-EIA, Serion®-ELISA Antigen

Candida). Regelmäßig werden Haut- und Schleimhautabstriche untersucht. Im Rahmen der täglich durchgeführten ärztlichen Visiten, werden die Patienten gründlich körperlich untersucht.

3.2.2.2 Erweiterte Diagnostik bei Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion

Bei Auftreten von Fieber oder dem Verdacht auf eine Katheterinfektion in der akuten Transplantationsphase werden Blutkulturen abgenommen und eine hochauflösende thorakale Computertomographie und ggf. eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage durchgeführt.

3.2.2.3 Therapie von Infektionen

Sobald bei Patienten in der neutropenischen Phase FEO auftritt, erfolgt die empirische Therapieeskalation mit folgendem Antibiotika Regimen entsprechend den Leitlinien der Fachgesellschaften:

1. Piperacillin/Sulbactam, 2. + Vancomycin, 3. Meropenem + Vancomycin.

Falls das Fieber unter der höchsten antibiotischen Eskalationsstufe nicht rückläufig ist und über 24 Stunden persistiert, wird von der Möglichkeit einer invasiven Pilzinfektion ausgegangen und empirisch auf Caspofungin (Cancidas®) eskaliert. Bei einer nachgewiesenen Pilzinfektion wird ebenso auf Caspofungin umgestellt.

3.2.2.4 Standardisierte Medikation

Neben den oben aufgeführten Antiinfektiva erhalten die Patienten als immunsuppressive Therapie Ciclosporin A plus Methotrexat oder Mycophenolatmofetil. Als weitere Standardmedikation wird Pantoprazol und Vitamin K gegeben. Morphin Analgetika werden nach Bedarf verordnet (es werden keine NSAID eingesetzt) und bei Flüssigkeitsbilanz Abweichungen wird mit Furosemid therapiert.

Zusätzlich erhalten die Patienten ihre individuelle Medikation, soweit diese im Rahmen der Transplantation benötigt wird.

3.3 Untersuchung

Es handelt sich um eine retrospektive single-institution Untersuchung. Die Daten wurden mittels eines standardisierten Untersuchungsbogens (Access Datei, s. Anhang) anhand von retrospektivem Aktenstudium erhoben.

Die Autorisation zur Verwendung der Daten haben die Patienten vor ihrer Stammzelltransplantation schriftlich abgegeben (s. Anhang).

3.4 Datenerhebung

3.4.1 Erhebungsparameter

- Diagnose
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Datum der Stammzelltransplantation
- Datum des Neutropenie-Beginns
- Datum des Neutropenie-Endes
- Datum ABLC-Beginn
- Datum ABLC-Ende
- Antifungale Prophylaxe vor ABLC
- Startdatum antifungale Prophylaxe vor ABLC
- Prämedikation vor ABLC
- Grund für Umstellung auf ABLC
- Antimykotisches Arzneimittel nach Absetzen von ABLC
- Verträglichkeit der ABLC Gabe nach berichteten Nebenwirkungen
- Grund für Umstellung auf antimykotische Therapie
- Serum-Kreatinin bei Therapiebeginn (vor der ersten ABLC-Gabe)
- Datum und Wert des maximalen Serum-Kreatinins
- Serum-Harnstoff bei Therapiebeginn
- Datum und Wert des maximalen Serum-Harnstoffes
- Anzahl der parallel zu ABLC verabreichten nephrotoxischen Arzneimittel
- Datum und Ergebnis der Pilz-Antigen Bestimmungen

- Datum und Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchungen
- Datum und Ergebnis von thorakalen Computertomographien

Daraus konnten folgende Daten errechnet bzw. abgeleitet werden:

- Alter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation
- Dauer der Neutropenie
- Dauer der Prophylaxe vor ABLC
- Dauer der ABLC Gabe
- Dauer bis Zeitpunkt des maximalen Kreatinins bzw. Harnstoffes
- Kreatinineinteilung nach Bearman
- Vorliegen einer invasiv fungalen Infektion in der Einteilung nach EORTC

3.4.2 Erläuterungen zum Vorgehen der Datenerhebung:

Die Patientendaten wurden jeweils vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis zur Entlassung erhoben. Wiederaufnahmen bei Komplikationen oder Erkrankungsprogress wurden nicht berücksichtigt.

1. Als Neutropenie-Beginn wurde der erste Tag gewertet, an dem die neutrophilen Granulozyten die Marke von 500/ μ l unterschritten. Sofern an dem betreffenden Tag kein Differentialblutbild bestimmt worden war, wurde ersatzweise eine Leukozytenzahl von unter 1000/ μ l als Neutropenie-Beginn dokumentiert. Als Neutropenie-Ende wurde entsprechend der Tag gewertet, an dem die Anzahl der neutrophilen Granulozyten (bzw. Leukozyten) erstmals die Zahl von 500/ μ l (bzw. 1000/ μ l) überschritt. Dieser Tag ist gleichbedeutend mit dem Tag des Engraftments.

Es wurden jeweils der erste und der letzte Tag der Verabreichung von ABLC dokumentiert.

2. Bezüglich der antifungalen Prophylaxe wurde erhoben, ob die Patienten Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol oder keine Prophylaxe vor der Verabreichung von ABLC erhalten haben.
3. Es wurde erhoben, ob und welche Prämedikation die Patienten erhalten haben. Die vier Möglichkeiten waren
 1. keine Prämedikation
 2. nur Paracetamol
 3. nur H1-Antihistaminikum
 4. Kombination aus beiden Medikamenten.
4. Der Grund der Umstellung auf ABLC wurde aus der Visitedokumentation (Fließtext) entnommen und kategorisiert in
 - keine orale Medikation möglich aufgrund von Übelkeit/Erbrechen oder fehlender Resorption bei Mucositis
 - Unverträglichkeit des Azols
 - Unzureichende Azol-Blutspiegel
 - Hepatotoxische Komedikation mit laborchemisch steigenden Leberenzymen oder Bilirubin
 - Keine antifungale Medikation vor ABLC erhalten
 - Grund in der Aktdokumentation nicht angegeben
5. Für die Variable „antimykotisches Arzneimittel nach ABLC“ wurden folgende Kategorien gebildet
 - Orale Prophylaxe
 - Intravenöse Prophylaxe
 - Therapie
 - Keine Angabe

Als orale Prophylaxe wurden Voriconazol (initial 2x400mg, ab Tag 2 2x200mg) oder Posaconazol (3x200mg) gegeben. In einem Fall wurde auch Itraconazol p.o. verabreicht.

Als intravenöse Prophylaxe kam liposomales Amphotericin B (Ambisome®) in der Dosierung von 1mg/kg KG zum Einsatz.

Therapeutisch bei Verdacht auf oder Nachweis einer invasiven Pilzinfektion wurde mit Caspofungin allein oder in der Kombination mit Posaconazol (im Rahmen einer Studie) gearbeitet.

Die Kategorie „keine Angabe“ wurde ausgewählt, wenn die Verlaufsdokumentation aufgrund einer Verlegung des Patienten nicht in der Akte vorlag.

6. Die Verträglichkeit wurde der Visitendokumentation entnommen und kategorisiert in

- Gute Verträglichkeit
- Fieber und/oder Schüttelfrost
- Andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
- fehlende Dokumentation

Unter UAW wurden alle akuten Infusionsunverträglichkeitsreaktionen, die über Fieber/Schüttelfrost hinaus auftraten, eingruppiert. Folgende Symptome wurden dokumentiert

- Exanthem
- Anaphylaktische Reaktionen
- Schmerzen

7. Der jeweilige Grund der Umstellung auf eine antimykotische Therapie wurde aus den Visitendokumentationen kombiniert mit den Ergebnissen der radiologischen und serologischen Diagnostik ermittelt. Folgende Kategorien wurden gebildet

- Empirische Eskalation
- TCT (thorakale Computertomographie)
- Positiver Antigentest
- Positive Kultur
- Keine Angabe für Umstellung dokumentiert
- Keine Umstellung erfolgt.

8. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden Serumkreatinin und –harnstoff vor der ersten ABLC-Gabe als Ausgangswert und als Verlaufsparemeter unter ABLC das maximale Kreatinin und der maximale Harnstoff in der Zeit von der ersten ABLC Gabe bis zwei Tage

nach Beendigung der ABLC Gabe dokumentiert. Wenn an mehreren Tagen ein maximaler Wert von Kreatinin oder Harnstoff gemessen worden war, wurde der jeweils erste Tag gewertet.

Nach Beendigung der ABLC Prophylaxe wurden die Retentionsparameter nur für weitere 2 Tage untersucht, obwohl die Eliminationshalbwertszeit für ABLC 100-200 Stunden, also bis zu acht Tage beträgt [63]. Die Beobachtungsdauer wurde so gewählt, um durch die Einflüsse der nach Absetzen von ABLC neu hinzugetretenen Wirkstoffe, wie die Folgeprophylaxe und ggf. eine breite Palette an Antiinfektiva im Falle einer Eskalation, keine verfälschten Ergebnissen zu erhalten. In Studien, die sich mit der Nephrotoxizität von AmB Präparaten beschäftigt haben, wurde die Nierenfunktion zum Teil nur bis zum Behandlungsende [115,116], zum Teil aber auch noch bis zu 4 Wochen nach letzter Applikation untersucht [117, 97]. Diese langen Beobachtungszeiträume wurden aber nur bei prospektiven Studien genutzt, bei denen kein Wirkstoffwechsel nach Beendigung des zu untersuchenden Wirkstoffes durchgeführt wurde.

Ausgangs- und Verlaufswerte von Elektrolyten und Bilirubin zur Beurteilung einer möglichen Hepatotoxizität werden nicht herangezogen.

9. Aus den Arzneimittel-Anordnungsbögen wurden die weiteren nephrotoxischen Arzneimittel, die zeitgleich mit ABLC verabreicht wurden, identifiziert. Häufige während der unmittelbaren Posttransplantationsphase eingesetzte nephrotoxische Arzneistoffe sind: Ciclosporin A, Tacrolimus, Vancomycin, Aminoglycoside, Cotrimoxazol, Aciclovir, Furosemid. Nach der jeweiligen Anzahl der nephrotoxischen Arzneistoffe wurden 2 Kategorien mit entweder 2-4 oder 5-6 Arzneistoffen gebildet.
10. Für den Zeitraum der Erhebung (erster Tag ABLC bis Tag +7 nach ABLC) wurden die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen bezüglich Pilzdiagnostik (Kulturen aus Blut, BAL-Sekret und Rachenspülwasser) dokumentiert. Positive Haut- und Schleimhautabstriche wurden nach den EORTC Kriterien als nicht relevant eingestuft und sind nicht in die

Bewertung eingeflossen.

Die Candida- und Aspergillen-Antigen-Bestimmungen (Platelia® Aspergillus-Ag-EIA, Serion®-ELISA Antigen Candida) wurden mit positiven sowie negativen Befunden dokumentiert.

Auch wenn invasive Pilzinfektionen noch bis zu 180 Tage nach Stammzelltransplantationen auftreten können [118, 119], wurde der Zeitraum der retrospektiven Beobachtung nur bis eine Woche nach der letzten ABLC-Gabe gewählt, um die Wirkung der nachfolgenden antimykotischen Medikation von der von ABLC soweit wie möglich zu trennen.

Die überwiegende Zahl der Patienten hat vor der ABLC-Gabe ein orales Triazol als Pilzprophylaxe erhalten. In vergleichbaren prospektiven Studien wird in der Regel nur ein Prophylaxewirkstoff verabreicht, dessen Wirksamkeit ohne den Einfluss eines zweiten Wirkstoffes untersucht werden kann. Die terminalen Halbwertszeiten der drei verabreichten Triazole (Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol) liegen bei bis zu 42 Stunden, so dass zum Zeitpunkt der ersten ABLC-Gabe noch Wirkspiegel der oralen Prophylaxe vorhanden waren.

Auch nach der ABLC-Beendigung haben alle Patienten ein weiteres Antimykotikum, entweder als Prophylaxe oder Therapie erhalten, das die letzten 7 Tage des Beobachtungszeitraumes beeinflusst.

Die Eliminationshalbwertszeit wird für ABLC mit 173,4 Stunden, also ca. 7,2 Tagen angegeben [65]. Es ist nicht beschrieben, ab welcher Gewebe- oder Plasmakonzentration ABLC nicht mehr wirksam ist und nach wie vielen Stunden dieser Zeitpunkt erreicht ist.

Es ist unvermeidbar, dass sich Wirkungen der vor und nach ABLC verabreichten antifungalen Arzneistoffe mit der ABLC Wirkung in den Übergangsphasen vermischen.

11. Es wurden alle Befunde von thorakalen Computertomographien, die im Zeitraum von der ersten ABLC Gabe bis sieben Tage nach der letzten Gabe angefertigt wurden, daraufhin untersucht, ob sie die nach EORTC Richtlinien (s. Einleitung) typischen Hinweise einer invasiven

Pilzpneumonie zeigten. Positive Befunde wurden mit Datum dokumentiert.

12. Um den Schweregrad der Nephrotoxizität möglichst mit vielen verschiedenen Studien vergleichen zu können, wurde das maximal erreichte Serumkreatinin auf drei Weisen dargestellt.

Bei der Kreatininbeurteilung abgewandelt nach Bearman et al. [120] handelt es sich um folgende festgelegte Einteilung der Werte, die in den pathologischen Bereich gestiegen sind:

- I: Serumkreatininanstieg bis zum zweifachen Ausgangswert
- II: Serumkreatininanstieg auf höheres Niveau als doppelten Ausgangswert (Dialyse nicht erforderlich)
- III: Hämodialyse erforderlich

Da in dieser Einteilung die Serumkreatininveränderungen, die sich im Normalbereich abspielen, nicht berücksichtigt werden, wurde eine weitere Unterteilung vorgenommen:

- Keine Veränderung
- Anstieg um mindestens 0,3mg/dl
- Mindestens Verdopplung des Ausgangswertes

Weiterhin wurde eine Unterteilung des maximalen Kreatinins in kleiner oder größer/gleich 2,0mg/dl vorgenommen.

In den meisten Referenzstudien wurde die Nephrotoxizität mittels Serumkreatininwerten und nicht mit den von Saliba [88] empfohlenen genaueren glomerulären Filtrationsraten ermittelt. Saliba schreibt, dass Kreatiniegrenzwerte beliebig festgelegt werden, wohingegen die GFR spezifische Patientenparameter, wie z.B. das Gewicht, mit einbezieht. Die glomeruläre Filtrationsrate wird im klinischen Alltag über eine Formel unter Einbeziehung der Kreatinin-Clearance ermittelt. Zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance ist die Konzentration von Kreatinin im Urin, der über 24 Stunden gesammelt wird, zu ermitteln. Da aus logistischen Gründen nicht bei jedem Patienten täglich der gesamte Urin gesammelt und die Kreatinin-Clearance untersucht werden kann, wurden Formeln zur Berechnung der GFR bzw. der Kreatinin-Clearance aus dem Serum-

Kreatinin entwickelt wie z.B. die Cockcroft-Gault oder die MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Formel. Bei der erstgenannten Formel werden Alter, Geschlecht und Gewicht (statt Körperoberfläche) und bei der zweitgenannten Alter und Hautfarbe, die Hinweise auf die Muskelmasse geben soll, als Variablen eingesetzt. Diese Formeln ergeben nur Näherungswerte der eigentlichen GFR bzw. Kreatinin-Clearance. Validiert sind sie für ambulante chronisch nierenkranke Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung. Für die Bestimmung der GFR bei Nierengesunden mit normaler Nierenfunktion oder leichtgradiger Funktionseinschränkung sind sie nicht geeignet. Ebenso wenig sind sie geeignet für Patienten mit akuter Nierenfunktionsverschlechterung, bei schwerer Adipositas und bei reduzierter Muskelmasse durch Kachexie oder nach Amputationen von Gliedmaßen oder bei Zufuhr von Kreatin-haltiger Nahrungsergänzung bzw. vegetarischer Ernährung. Auch sollte die Bestimmung der GFR über die Näherungsformeln nicht erfolgen, wenn nephrotoxische Arzneistoffe verabreicht werden [121, 122].

Da alle HSZT Patienten mit potentiell nephrotoxischen Wirkstoffen behandelt werden und in der Regel zu Beginn der Therapie normale Nierenfunktion aufweisen, sind sie nicht geeignet für die Bestimmung der GFR über die Näherungsformeln. Also müsste bei jedem Patienten für eine sichere Bestimmung der GFR täglich die Kreatinin-Clearance mittels 24 Stunden Urin bestimmt werden. Der Aufwand erscheint doch enorm hoch und im klinischen Alltag kaum durchführbar. Deshalb werden zur Bestimmung der Nierenfunktion in der Klinik für Stammzelltransplantation am UKE und entsprechend auch in der vorliegenden Arbeit in der Regel die Serum Kreatininwerte zur Bestimmung der Nierenfunktion eingesetzt.

13. Aus den Befunden der mikrobiologischen und computertomographischen Diagnostik wurde nach EORTC/MSG Kriterien [112] die Einteilung in invasive Pilzinfektionen unterteilt in „mögliche“ (possible), „wahrscheinliche“ (probable) und „gesicherte“ (proven) IFI vorgenommen.

Die Ergebnisse wurden nur gewertet, sofern die IFI während oder innerhalb von 7 Tagen nach der letzten ABLC Gabe aufgetreten ist.

3.4.3 EORTC/MSG Kriterien für die Diagnose einer IFI zusammengefasst für ABLC Erhebung 2007/08

- Gesicherte IFI:
direkter Pilznachweis durch Histologie oder Kultur, (serologisch nur Kryptokokken AG im Liquor)
- Wahrscheinliche IFI: mindestens je ein Kriterium erfüllt:
 1. wirtsspezifischer Faktor (erfüllen alle)
 2. klinische Kriterien (im TCT dichte, gut umschriebene Läsionen mit/ohne Halo sign oder air crescent sign oder Höhlen; ZNS Infektion: fokale Läsionen oder meningeales Enhancement)
 3. mykologisches Zeichen: positives Antigen
- Mögliche IFI:
Wirtsspezifischer Faktor und klinisches Kriterium erfüllt

3.5 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in einer Access Datei (s. Anhang) erhoben und anschließend in Excel transformiert. Dort wurden die Daten zur statistischen Auswertung mit SPSS aufbereitet.

Es wurde mit der Statistik Software SPSS Version 11,5 für Windows auf einem Samsung Q45 Notebook gearbeitet.

Da es in der vorliegenden Erhebung keine Kontrollgruppe gibt, wurde überwiegend deskriptive Statistik mit der Bestimmung von Häufigkeiten, Mittelwerten, Standardabweichungen und Medianen berechnet.

Um Zusammenhänge zwischen den Variablen auf Nominal- und Ordinalskalenniveau zu überprüfen, wurden Kreuztabellen erstellt.

Mittels des Chi-Quadrat Tests wurde geprüft, ob die Ergebnisse signifikant

auf einem Signifikanzniveau von 5% sind.

Zur graphischen Darstellung von Verteilungen wurden neben Balken- und Kreisdiagrammen auch Boxplots verwendet. In Boxplot-Darstellungen kann man sehr einfach ersichtlich die Gruppengröße, Minimum und Maximum, 1. und 3. Quartil, den Median, die Spannweite/Range und den Bereich erkennen, in dem 50% der Werte liegen.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Von 279 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 30.09.2008 in der Interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation des Onkologischen Zentrums am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eine Stammzelltransplantation erhalten haben, erfüllten 207 die Einschlusskriterien für die vorliegende Erhebung (allogene Transplantation, Alter \geq 18 Jahre).

103 Patienten von diesen und damit 49,8% haben Amphotericin B Lipid Komplex als Pilzprophylaxe erhalten. Bei diesen 103 Patienten wurde die akute Toxizität untersucht. 60 Patienten dieser Gruppe (58,3%) haben ABLC mindestens 7 Tage lang bekommen und sind damit in die Subgruppe zur Untersuchung der Wirksamkeit, akuten Toxizität und Nephrotoxizität eingeteilt worden.

Zu elf aller allogenen stammzelltransplantierten Patienten, einem aus dem Jahr 2007 und 10 aus dem Jahr 2008, lagen zum Zeitpunkt der Datenrecherche keine Patientenakten vor, so dass diese Daten nicht berücksichtigt werden konnten.

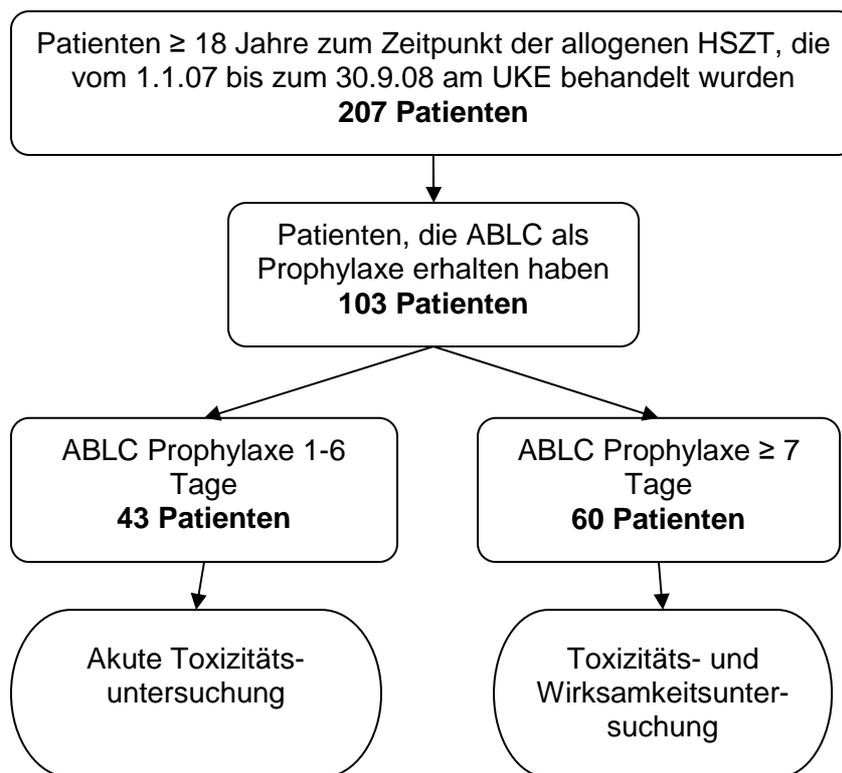


Abb. 6: Flussdiagramm Patientenauswahl

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation lag in der Gesamtgruppe der ABLC Patienten bei 48,7 Jahren und in der Subgruppe der Wirksamkeitsprüfung bei 47,3 Jahren.

Die Geschlechterverteilung war mit 51 männlichen und 52 weiblichen Patienten innerhalb der ABLC Gesamtgruppe nahezu ausgeglichen. Die Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung unterteilte sich in 28 männliche und 32 weibliche Patienten (s. Tab. 6).

Die Erkrankungen, aufgrund derer die Patienten die Stammzelltransplantationen erhielten, waren zu 34% akute Leukämien, 33% myeloproliferative Syndrome, 28% maligne Lymphome und zu 5% schwere Anämien (s. Tab. 6).

Tab. 6: Patientencharakteristika

Charakteristikum	Anzahl		Prozentzahl	
Gesamtzahl Stammzelltransplantations-Patienten Jan. 2007 bis Sept. 2008 am UKE	297			
Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien	207			
ABLC Patienten	103		36,9% (297)	
ABLC \geq 7 Tage	60		58,3% (103)	
ABLC < 7 Tage	43		41,8% (103)	
Geschlecht	(103)	(60)	(103)	(60)
Männlich	51	28	49,5%	46,7%
Weiblich	52	32	50,5%	53,3%
Diagnosen	(103)			
Maligne Lymphome	29		28%	
Akute Leukämien	35		34%	
Myeloproliferative Syndrome	34		33%	
Anämien	5		5%	

4.2 Antimykotische Prophylaxe vor ABLC

Die mediane antimykotische Prophylaxedauer vor ABLC der Patienten aus der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung, betrug 6,5 Tage mit einer Range von 0 bis 16 Tagen. Die Substanzen, die verabreicht wurden, waren ausschließlich Triazol-Antimykotika in folgenden Häufigkeiten: Itraconazol (N=37, 61,7%), Posaconazol (n=8, 13,3%) und Voriconazol (n=5, 8,3%). 10 Patienten (16,7%) haben vor ABLC keine antimykotische Prophylaxe bekommen.

Antimykotische Prophylaxe vor ABLC

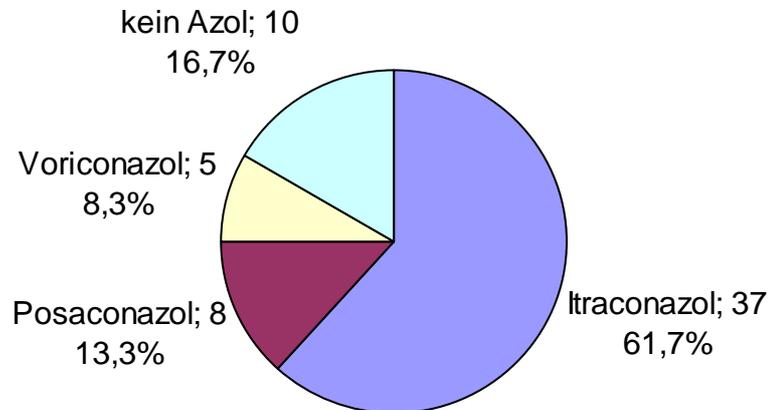


Abb. 7: Antimykotische Prophylaxe vor ABLC der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung

Es lagen unterschiedliche Gründe vor, weshalb die Azol-Prophylaxe beendet und mit ABLC begonnen wurde. In 42 Fällen (70%) konnten die Patienten aufgrund von Mucositis, Übelkeit und Erbrechen oder Diarrhoen mit nicht mehr sicher gestellter enteraler Resorption das Azol nicht mehr oral zu sich nehmen. 5 Patienten (8,3%) reagierten mit einer Unverträglichkeit auf das Azol. Bei jeweils einem Patienten (je 1,7%) bestand eine hepatotoxische Begleitmedikation, die es notwendig machte, das Azol abzusetzen bzw. es wurde ein zu geringer Medikamentspiegel trotz adäquater Dosierung gemessen bzw. in der Akte war kein Grund für die Umstellung angegeben. 10 Patienten (16,6%) haben initial ABLC bekommen und es wurde entsprechend keine Umstellung vorgenommen.

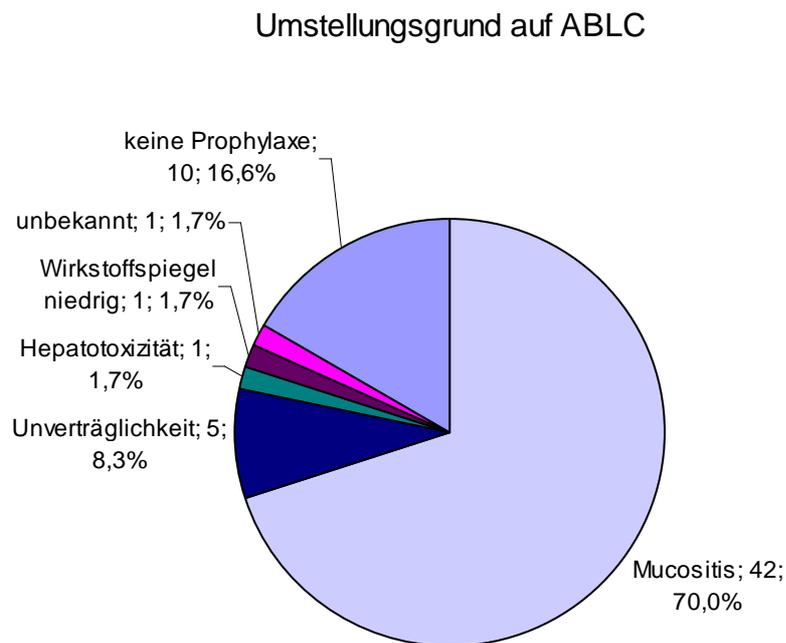


Abb. 8: Umstellungsgrund auf ABLC der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung

4.3 Amphotericin B Lipid Komplex - Rahmendaten

4.3.1 Dauer der Medikation

Betrachtet man die gesamte ABLC-Patientengruppe, so lag die Dauer der ABLC-Prophylaxe im Median bei 9 Tagen mit einer Spannweite (Range) von 1 bis 30 Tagen. Die Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung hat ABLC durchschnittlich (Mittelwert) 13,5 Tage bekommen mit einem Median von 12 Tagen. Von dieser Patientengruppe (n=60) haben die meisten Patienten, nämlich 48 (80,0%), die intravenöse Prophylaxe 7 bis 16 Tage erhalten. Nur 12 weitere Patienten (20%) erhielten ABLC zwischen 17 und 30 Tagen (s. Tab. 17)

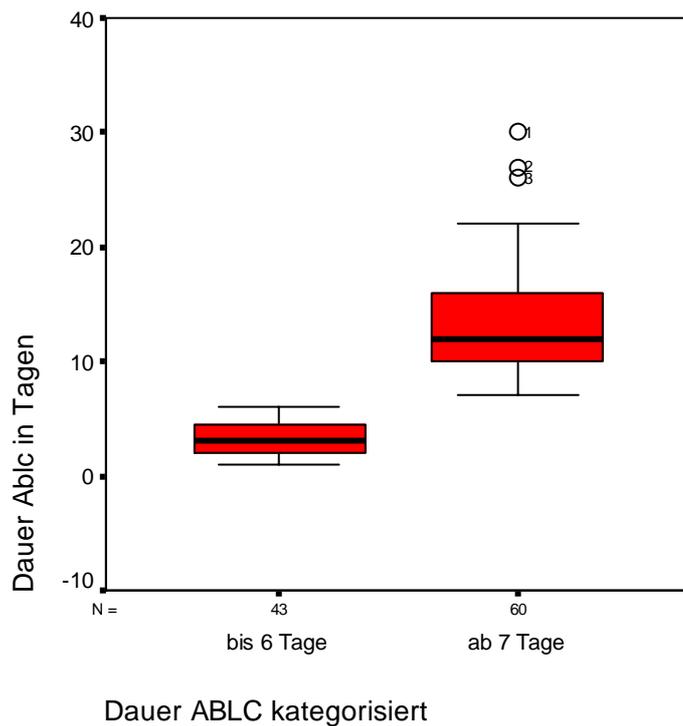


Abb. 9: Gruppenvergleich Dauer ABLC Prophylaxe

4.3.2 Dauer der Neutropenie

Der Median der Neutropeniedauer in der Wirksamkeitsprüfgruppe beträgt 14 Tage mit einer Range von 3 bis 37 Tagen. Wie in Abbildung 8 dargestellt, lag bei 6 Patienten (10%) die Dauer der Neutropenie zwischen 0 und 7 Tagen, bei 45%, also in 27 Fällen, zwischen 8 und 14 Tagen, bei 23 Fällen (38,3%) zwischen 15 und 21 Tagen. Kein Patient zeigte eine Neutropeniedauer von 22 bis 28 Tagen. In 2 Fällen (3,3%) wurde eine Zeit zwischen 29 und 35 Tagen dokumentiert und in einem Fall dauerte die Neutropenie zwischen 36 und 42 Tagen. Ein Patient (1,7%) ist während der neutropenischen Phase nach 15 Tagen verstorben.

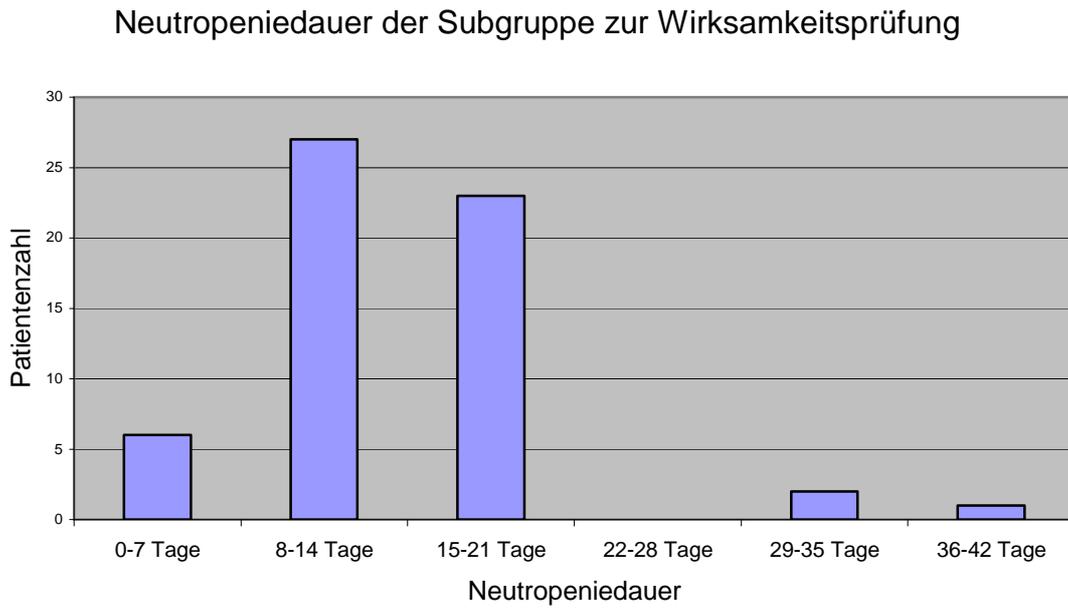
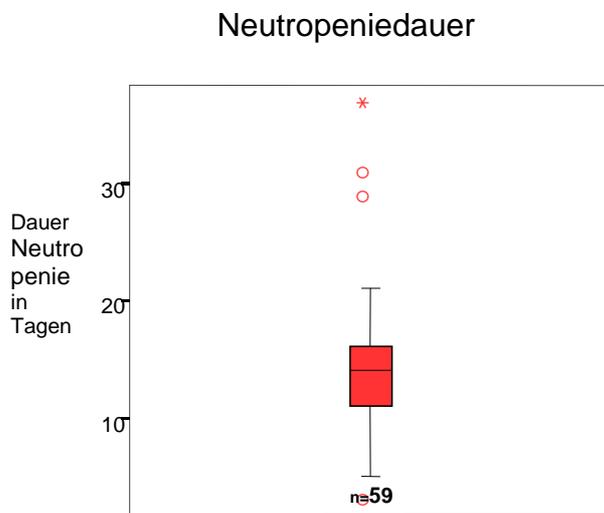


Abb. 10: Neutropeniedauer in der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung



Mittelwert 14,1

Minimum 3

Maximum 37

Standardabweichung 5,77

Abb. 11: Neutropeniedauer der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung

4.4 Ergebnisse zur Toxizität von ABLC

4.4.1 Ergebnisse zur akuten Toxizität

4.4.1.1 Prämedikation

Als Prämedikation vor der ABLC Infusion zur Verhinderung oder Reduktion von akuten Unverträglichkeitsreaktionen haben von der gesamten Patientengruppe 77 Patienten (74,8%) nur ein H1-Antihistaminikum bekommen. 16 Patienten (15,5%) haben eine Kombination aus einem Antihistaminikum und Paracetamol erhalten und bei 10 Patienten (9,7%) ist keine Prämedikation im Arzneimittelplan dokumentiert worden. Bei diesen Patienten ist davon ausgegangen worden, dass keine Prämedikation verabreicht wurde (s. Abb. 12).

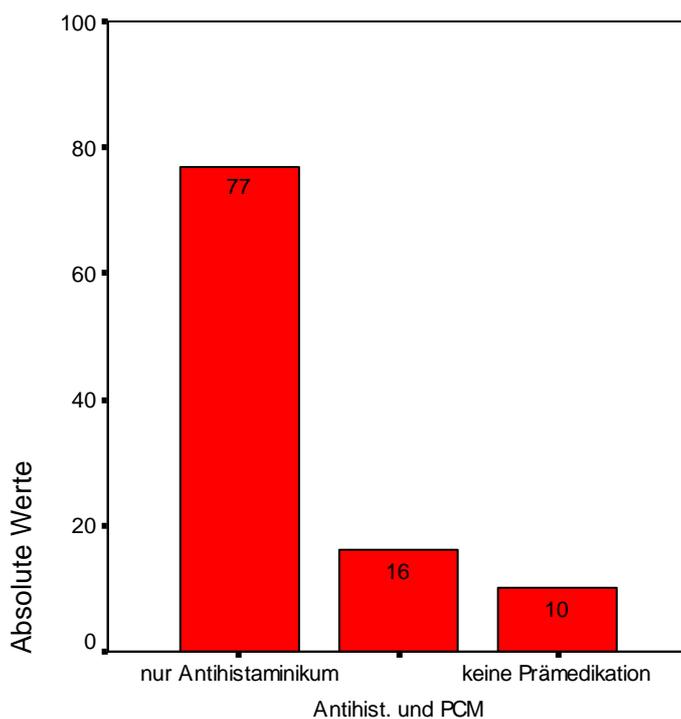


Abb. 12: Häufigkeit der Prämedikation

4.4.1.2 Umstellung bei Unverträglichkeit

Von 103 Patienten, die ABLC als Pilzprophylaxe erhalten haben, wurde bei 24 (23,3%) aufgrund einer Unverträglichkeit auf eine andere Substanz umgestellt.

Die Umstellung erfolgte im Mittel nach 5,7 Tagen mit einer Standardabweichung von 5,9. Der Median liegt bei 3 Tagen mit einer Range von 1 bis 20 Tagen. 71 Patienten (68,9%) erhielten ABLC ohne Zeichen einer Unverträglichkeit, 8 Patienten (7,8%) berichteten über eine leichte Unverträglichkeitsreaktion, jedoch konnte ABLC weiterhin infundiert werden.

Als Unverträglichkeitsreaktionen zeigten sich bei 22 Patienten (21,4%) Fieber und/oder Schüttelfrost als Nebenwirkung, 5 Patienten (4,9%) zeigten andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie unspezifische Gliederschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, anaphylaktische Reaktionen und Exantheme (keine Doppelnennungen). Bei weiteren 5 Patienten wurde die Art der Unverträglichkeitsreaktion in der Patientenakte nicht dokumentiert. Entsprechend waren 81,5% (22 von 27 Fällen) der dokumentierten Unverträglichkeitsreaktionen Fieber und Schüttelfrost. Kein Patient hat Dyspnoe oder andere pulmonale Nebenwirkungen entwickelt.

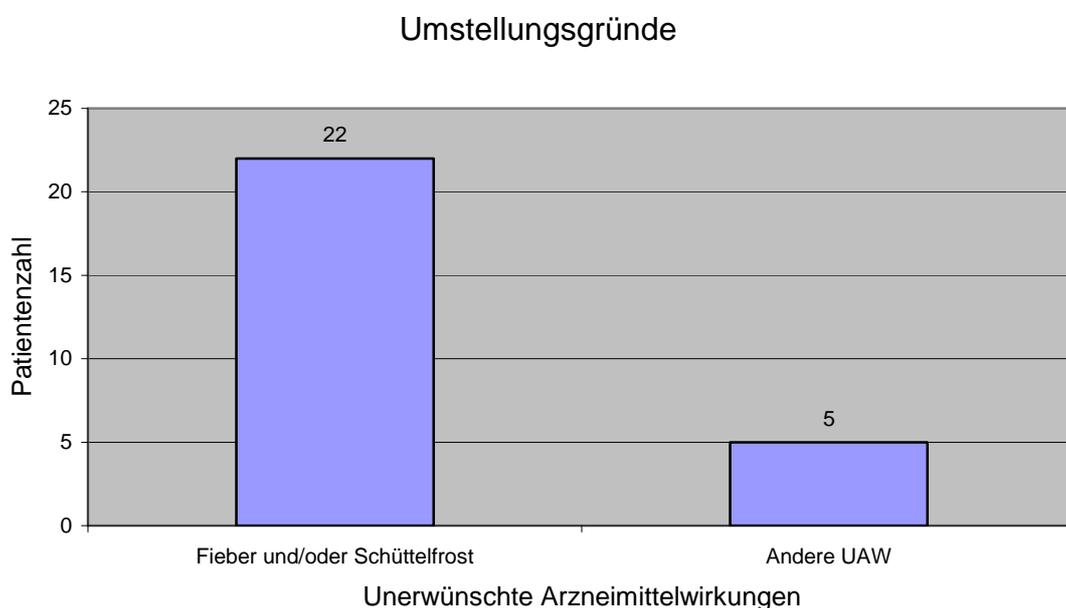


Abb. 13: Verteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zur Umstellung auf ein anderes prophylaktisches Antimykotikum geführt haben

4.4.1.3 Effektivität der Prämedikation

Trägt man die Prämedikation und die Verträglichkeit von ABLC in einer Kreuztabelle (Tab. 7) gegeneinander auf, ergibt sich, dass 15 der 22 Patienten (68,2%), die Fieber und Schüttelfrost entwickelten, dies nach der Prämedikation mit einem Antihistaminikum entwickelt haben, 5 der 22 Patienten (22,7%) trotz der kombinierten Gabe von Antihistaminikum und Paracetamol unter Fieber und Schüttelfrost litten und dass 2 Patienten (9,1%) trotz der Nebenwirkung von Fieber und Schüttelfrost keine Prämedikation erhalten haben. In einem Fall, der in die Gruppe „nur Antihistaminikum“ eingeordnet wurde, ist beim Auftreten von Fieber und Schüttelfrost nach Abelcet noch eine Gabe am Folgetag mit Paracetamol als Prämedikation appliziert worden ohne Verminderung der UAW. Andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind insgesamt nur in 5 von 103 Fällen (4,6%) aufgetreten. Dabei hatte der Patient, der beide Prämedikationen erhalten hat, über Gliederschmerzen geklagt, während 3 von den 4 anderen Patienten eine anaphylaktische Reaktion bzw. Exantheme entwickelten, also potentielle Nebenwirkungen, die durch ein H1-Antihistaminikum abgeschwächt oder verhindert werden sollten. In einem Fall sind Fieber/Schüttelfrost und eine generalisiertes Exanthem nach der Gabe von ABLC aufgetreten. Bei einem Patienten haben Übelkeit und Erbrechen zur Umstellung auf ein anderes Arzneimittel geführt. 5 Patienten haben ohne Angabe, welche Unverträglichkeitsreaktion auftrat, eine andere Prophylaxe erhalten.

Insgesamt haben 54 von 77 Patienten (70,13%), die nur ein Antihistaminikum erhielten, 9 von 16 Patienten (56,25%), die beide Prämedikationen bekamen und 8 von 10 Patienten (80%), die keine Prämedikation einnahmen, keine Nebenwirkungen angegeben.

Von 93 Patienten, die mit einem Antihistaminikum prämediziert wurden, wurden nur in 3 Fällen allergische Nebenwirkungen angegeben (3,2%). Allerdings hat keiner der 10 Patienten, die keine Prämedikation erhielten, mit allergischen Nebenwirkungen reagiert.

Abb. 14 zeigt ein Balkendiagramm zur Verträglichkeit von ABLC unterteilt nach den verschiedenen Prämedikationen.

Tab. 7: Prämedikation * Verträglichkeit von ABLC

		Verträglichkeit von ABLC				Gesamt
		gut	Fieber u/o Schüttelfrost	andere UAW	Umstellungsgrund unklar	
Prämedikation	nur Antihistaminikum	54	15	4	4	77
	Antihistaminikum und Paracetamol	9	5	1	1	16
	keine Prämedikation	8	2	0	0	10
Gesamt		71	22	5	5	103

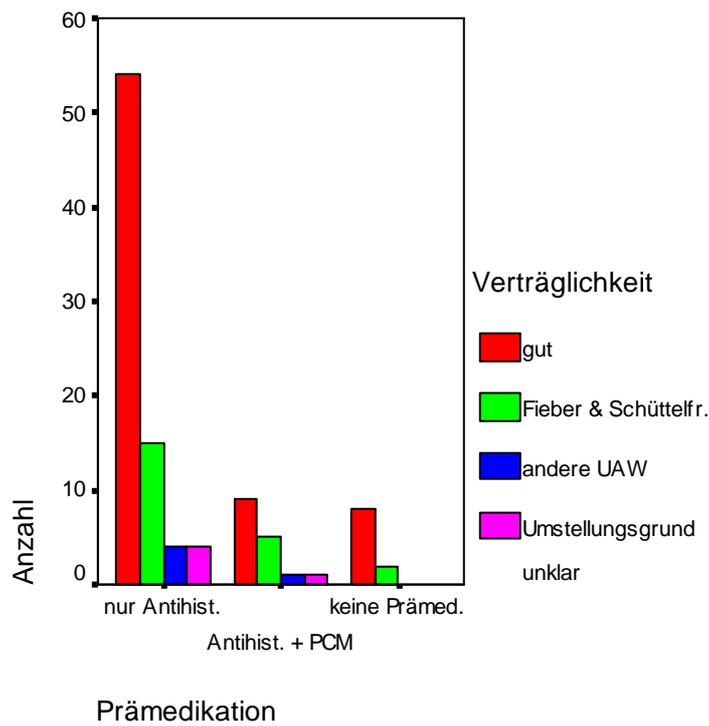


Abb. 14: Verträglichkeit von ABLC unter Prämedikation

4.4.1.4 Abweichungen zwischen den Jahren 2007 und 2008

Auffällig ist ein erheblicher Unterschied dieser Ergebnisse zur Verträglichkeit zwischen den Jahren 2007 und 2008. 2007 wurde in 83,3% (55 Patienten) der Fälle eine gute Verträglichkeit dokumentiert und es wurde bei 10,6% (7 Pat.) der Fälle wegen einer Unverträglichkeit eine Alternativprophylaxe angesetzt. Im Jahr 2008 dagegen sank die Anzahl der gut vertragenen ABLC-Gaben auf 43,2% (16 Pat.) und die Umstellung auf einen anderen Arzneistoff erfolgte in 45,9% (17 Pat.). Die Tabellen 8a-d und Abb. 15 und 16 zeigen diese Abweichungen zwischen den Jahren 2007 und 2008:

Tab. 8a-d: Verträglichkeit von ABLC im Jahresvergleich

a) Verträglichkeit von ABLC 2007

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	gut	55	83,3	83,3	83,3
	Fieber u/o Schütteln	8	12,1	12,1	95,5
	andere UAW	3	4,5	4,5	100,0
	Gesamt	66	100,0	100,0	

b) Umstellung wegen Unverträglichkeit 2007

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	59	89,4	89,4	89,4
	ja	7	10,6	10,6	100,0
	Gesamt	66	100,0	100,0	

c) Verträglichkeit von ABLC 2008

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	gut	16	43,2	43,2	43,2
	Fieber u/o Schüttelfrost	14	37,8	37,8	81,1
	andere UAW	2	5,4	5,4	86,5
	Umstellungsgrund unklar	5	13,5	13,5	100,0
	Gesamt	37	100,0	100,0	

d) Umstellung wegen Unverträglichkeit 2008

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	20	54,1	54,1	54,1
	ja	17	45,9	45,9	100,0
	Gesamt	37	100,0	100,0	

Umstellung bei Unverträglichkeit im Jahresvergleich

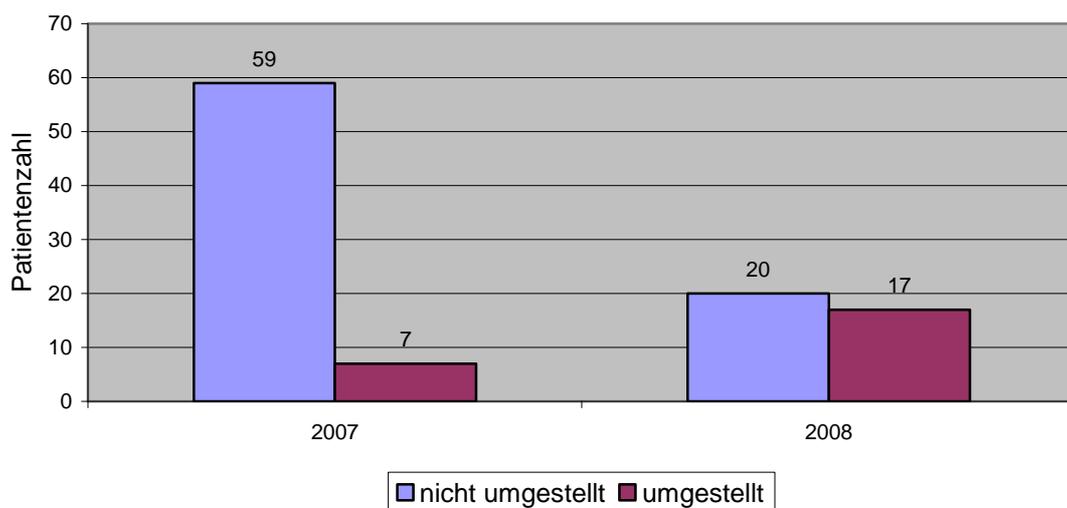


Abb. 15: Umstellung wegen Unverträglichkeit im Jahresvergleich

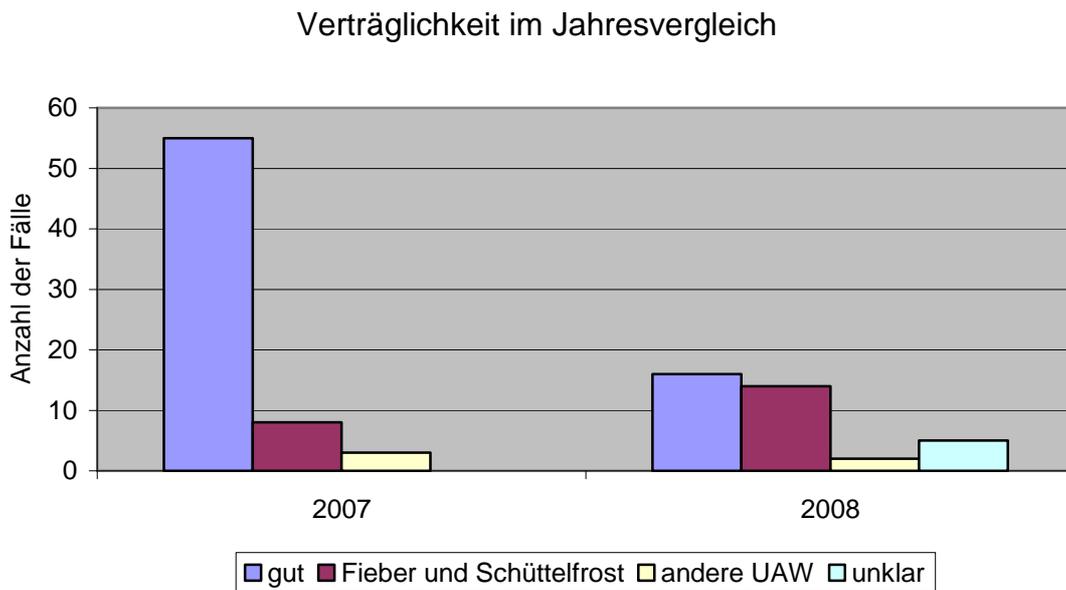


Abb. 16: Verträglichkeit von ABLC im Jahresvergleich

4.4.2 Ergebnisse zur Nephrotoxizität

4.4.2.1 Serum Kreatinin Veränderungen unter ABLC

Von den Patienten der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung ist das Serumkreatinin in 33 Fällen (55%) im Normbereich geblieben, allerdings hat es bei diesen Patienten in 42,4% (14 Fälle) einen Anstieg um mindestens 0,3mg/dl und in 12,1% (4 Fälle) mindestens eine Verdopplung des Ausgangswertes gegeben. Lediglich bei 15 Patienten (45,5%) ist das Serumkreatinin unverändert geblieben.

Die Kreatininwerte, die im Verlauf pathologische Werte angenommen haben, wurden nach Bearman Kriterien eingeteilt. Es kam bei 11 Patienten (18,3%) zu einem Anstieg bis unterhalb des zweifachen Ausgangswertes und bei 14 Patienten (23,3%) mindestens zu einer Verdopplung des Serumkreatinins.

Ein Patient (1,7%) zeigte einen erheblichen Anstieg des Serumkreatinins in den dialysepflichtigen Bereich und ein weiterer (1,7%) hatte bereits initial einen pathologischen Kreatininwert, der sich im Verlauf aber nicht weiter verschlechterte (s. Abb. 17).

Serumkreatininveränderungen

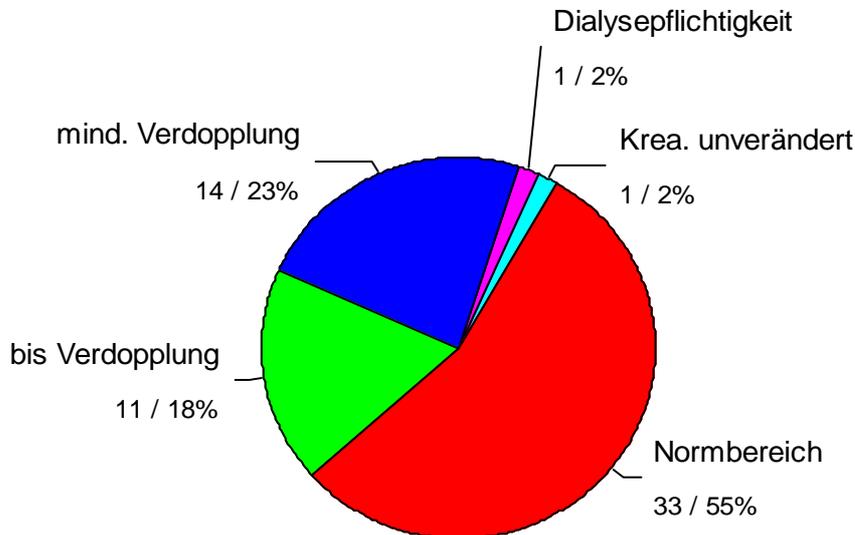


Abb. 17: Serumkreatinin Veränderungen nach Bearman [120]

Unterteilt man das maximale Kreatinin in eine Gruppe kleiner 2,0mg/dl und eine größer-gleich 2,0mg/dl, so ergibt sich, dass 93,3% der Patienten (56 Fälle) unterhalb 2,0 mg/dl bleiben, während nur 4 Patienten, 6,7%, einen maximalen Kreatininwert größer-gleich 2,0 mg/dl gezeigt haben (s. Abb. 18).

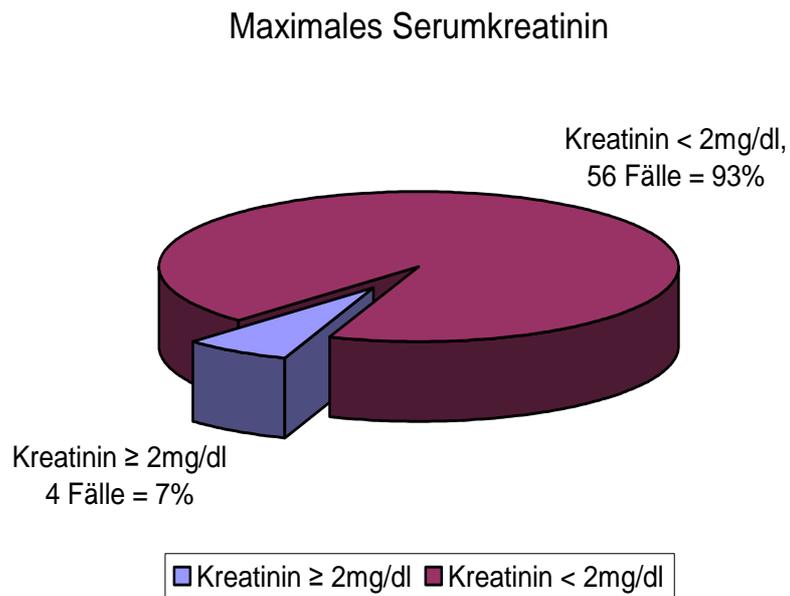


Abb. 18: Maximales Serumkreatinin

Der maximale Serumkreatininwert der Wirksamkeitsprüfgruppe wurde im Mittel nach 9,5 Tagen (Median 9,5; Standardabweichung 5,2) erreicht bei einer Range von 0 bis 28 Tagen.

Um bei dieser Wertung die Gesamtdauer der ABLC Prophylaxe mit einzubeziehen, wurde ein Balkendiagramm erstellt (Abb. 19), das die Einzelfälle der Patienten, bei denen sich das Serumkreatinin mindestens verdoppelt hat, mit der Dauer der ABLC-Gabe und dem maximalen Serumkreatinin zeigt:

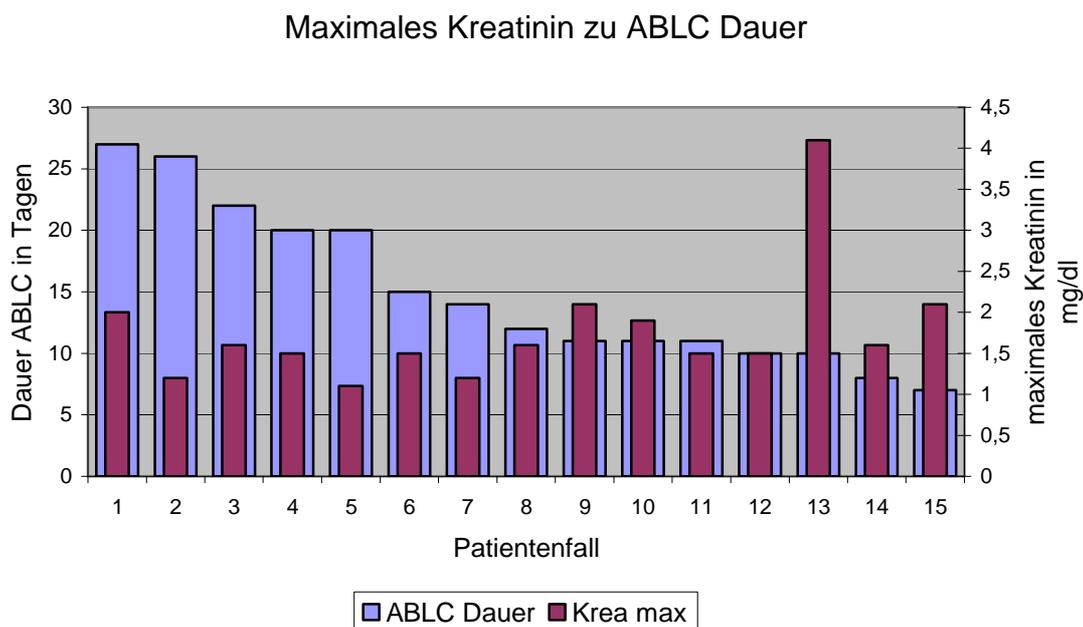


Abb. 19: Einzelfälle der Patienten mit einem mindestens verdoppelten Serumkreatininwert unter ABLC mit den maximalen Kreatininwerten und der Dauer der ABLC Prophylaxe

Anhand dieser Gegenüberstellung kann kein Zusammenhang zwischen der Dauer der ABLC-Gabe und dem maximalen Kreatinin-Wert festgestellt werden.

4.4.2.2 Nephrotoxische Arzneistoffe

Parallel zu ABLC wurden allen Patienten im Rahmen des medikamentösen Stammzelltransplantationskonzeptes zusätzlich nephrotoxische Arzneistoffe verabreicht. 33 Patienten (55%) haben 2-4 und 27 Patienten (45%) 5-6 nephrotoxische Arzneistoffe zeitgleich erhalten. Kein Patient hat weniger als 2 nephrotoxische Substanzen zusätzlich zu ABLC erhalten. Es ist möglich, dass einzelne Patienten noch zusätzliche, in einem nicht stammzell-transplantationsbezogenen Zusammenhang verordnete nephrotoxische Medikamente bekommen haben, die nicht unter die im Material und Methodenteil aufgezählten häufig parallel verabreichten Arzneistoffe fallen.

Stellt man die Anzahl der parallel zu ABLC verabreichten nephrotoxischen Arzneimittel bei jedem einzelnen Patienten seiner Nierenfunktion, eingeteilt nach Bearman [120], gegenüber, so zeigt sich, dass bei den Patienten, die nur 2 bis 4 zusätzliche potentiell nierenschädigende Substanzen erhalten haben, deutlich mehr, nämlich 66,7% gegenüber 40,7%, im Normbereich blieben. Entsprechend stieg bei weniger Patienten, 12,1% gegenüber 29,6%, das Kreatinin bis unterhalb des verdoppelten Wertes und bei nur 18,2% im Vergleich zu 25,9% erhöhte sich das Serumkreatinin bis zur Verdopplung des Ausgangswertes und darüber hinaus. Insgesamt ergibt sich eine größere Nierenbelastung durch eine größere Zahl gleichzeitig verordneter nephrotoxischer Arzneimittel unter ABLC. Diesen Zusammenhang gibt auch der Boxplot graphisch wieder (Abb. 20).

Tab. 9: Nephrotoxische Arzneimittel * Kreatinin

		Anzahl nephrotox. Medikamente kategorisiert		Gesamt
		2-4	5-6	
Kreatininbeurteilung nach Bearman	Normbereich	22 (66,7%)	11 (40,7%)	33
	Kreatininanstieg bis zum 2fachen Ausgangswert	4 (12,1%)	8 (29,6%)	12
	Kreatinin mindestens verdoppelt	6 (18,2%)	7 (25,9%)	13
	Dialysepflichtigkeit	0	1 (2,7%)	1
	Kreatinin unverändert im pathologischen Bereich	1 (3,3%)	0	1
Gesamt		33	27	60

(Die Prozentwerte in den Klammern beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Spalte)

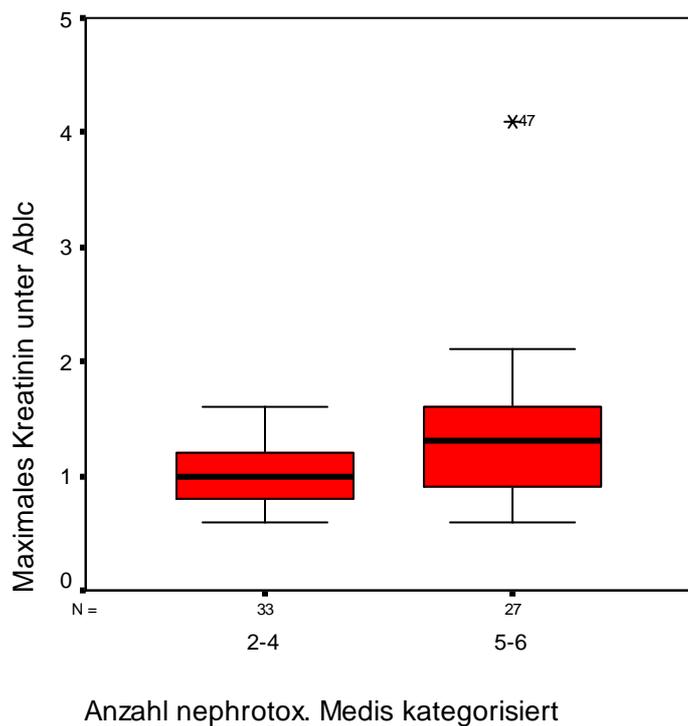


Abb. 20: Maximales Serumkreatinin in [mg/dl] unter verschiedener Anzahl nephrotoxischer Substanzen im Vergleich

4.4.2.3 Vergleich von Altersgruppen bezüglich Nierenfunktion

Um zu untersuchen, ob das Alter des Patienten während der Stammzelltransplantation in einem Zusammenhang steht mit der Höhe der Retentionsparameter unter der ABLC Prophylaxe, wurde eine Kreuztabelle gebildet und das Alter in 2 Kategorien, 18-59 Jahre und 60-75, der Nierenfunktion nach Bearman gegenübergestellt. Die Aussagefähigkeit ist eingeschränkt, da in die Gruppe der 60-75jährigen nur 15 Patienten eingeordnet wurden. In der jüngeren Altersgruppe lagen 25 von 45, also 55,6%, im Normbereich, bei 7 von 45 Patienten, 15,6%, stieg das Kreatinin bis unterhalb des zweifachen Ausgangswertes an, immerhin 11 von 45, entsprechend 24,4%, zeigten mindestens eine Verdopplung des Serumkreatinin-Ausgangswertes und jeweils ein Patient (2,2%) wurde dialysepflichtig bzw. es ergab sich keine Veränderung bei einem initial schon pathologischen Wert. Von den älteren Patienten blieben in 8 von 15 Fällen,

53,3%, die Werte im Normbereich, 5 (33,3%) stiegen mit den Werten aber blieben unterhalb einer Verdopplung und bei 2 Patienten, 13,3%, wurde laborchemisch mindestens eine Verdopplung festgestellt. So ergibt sich, dass beide Gruppen näherungsweise gleiche Häufigkeiten im Normbereich zeigen, während der Anstieg bis unterhalb des zweifachen Ausgangswertes in der älteren Gruppe häufiger vertreten ist, aber im Gegensatz dazu die Patienten der jüngeren Altersgruppe häufiger Werte über eine Verdopplung hinaus zeigen. In dieser Stichprobe liegt kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation und dem Ausmaß des Serumkreatininspiegels im Verlauf der ABLC Prophylaxe vor. Zur Überprüfung der Aussagefähigkeit der Kreatininwerte wurden die Harnstoffwerte ebenfalls dem Patientenalter gegenübergestellt. In Abb. 21 ist diese Gegenüberstellung in Form eines Boxplots dargestellt. Es zeigen sich fast identische Diagramme unter Serumkreatinin und Serumharnstoff.

Tab. 10: Kreatinin im Verlauf * Patientenalter

		Alter kategorisiert		Gesamt
		18-59	60-75	
Kreatininbeurteilung nach Bearman	Normbereich	25 (56%)	8 (53%)	33
	Kreatininanstieg bis zum 2fachen Ausgangswert	7 (16%)	5 (33%)	12
	Kreatinin mindestens verdoppelt	11 (24%)	2 (13%)	13
	Dialysepflichtigkeit	1 (2%)	0	1
	Kreatinin unverändert im pathologischen Bereich	1 (2%)	0	1
Gesamt		45	15	60

(Die Prozentzahlen in den Klammern beziehen sich auf die Gesamtzahl der Spalte)

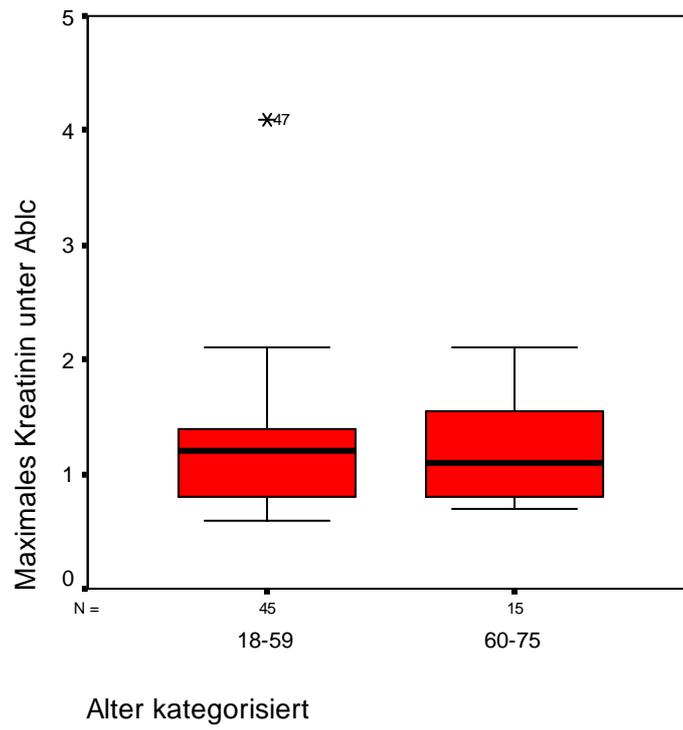


Abb. 21: Maximales Serumkreatinin in [mg/dl] im Verhältnis zum Patientenalter

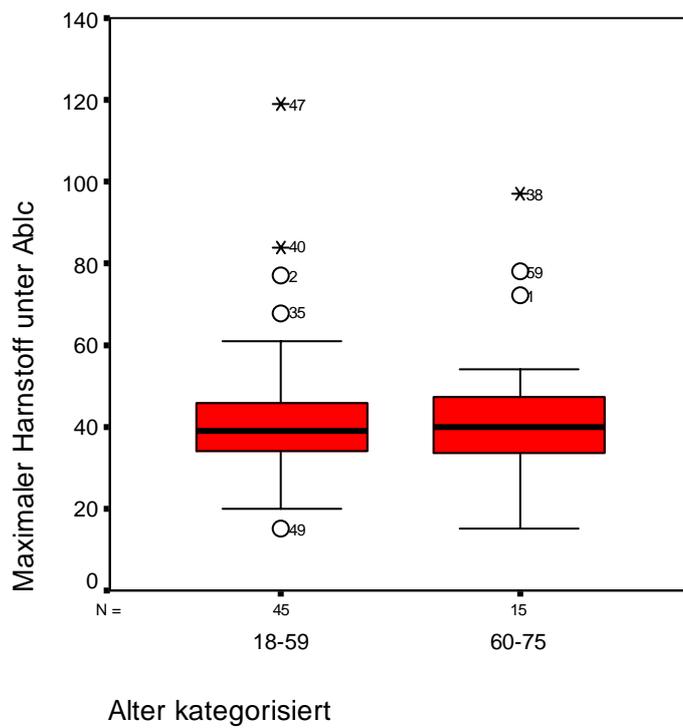


Abb. 22: Maximaler Serumharnstoff in [mg/dl] im Verhältnis zum Patientenalter

4.4.2.4 Kreatinin im Verhältnis zur Neutropeniedauer

In der unten aufgeführten Kreuztabelle ist das Verhältnis der Neutropeniedauer zum maximalen Serumkreatinin aufgetragen. In den Zellen der Neutropeniedauer von 29 bis 42 Tagen sind nur 3 Patienten eingetragen, so dass diese Werte nicht richtungweisend ausgewertet werden können. Bei einer Neutropeniedauer bis zu 21 Tagen ergibt sich kein Hinweis für eine geringere Verschlechterung der Nierenfunktion bei kürzerer Neutropeniedauer.

Tab. 11: Kreatinin * Neutropeniedauer

		Kreatininbeurteilung nach Bearman				Gesamt
		Normbereich	Kreatininanstieg bis zum 2fachen Ausgangswert	Kreatinin mindestens verdoppelt	Kreatinin unverändert im pathologischen Bereich	
Dauer Neutropenie kategorisiert	0-7	4	2	0	0	6
	8-14	14	7	6	0	27
	15-21	14	3	6	0	23
	29-35	1	0	0	1	2
	36-42	0	0	1	0	1
Gesamt		33	12	13	1	59

4.5 Ergebnisse zur Wirksamkeit von ABLC

4.5.1 IFI nach EORTC/MSG 2008

Nach der Einteilung der EORTC Kriterien von 2008 ist es bei 47 von 60 Patienten (78,3%) zu keiner invasiven Pilzinfektion gekommen. Bei 13 Patienten bestand der Verdacht auf oder es lag eine gesicherte IFI vor. Bei 2 Patienten (3,3%) konnte eine invasive Pilzinfektion gesichert (proven) werden, in 4 Fällen (6,7%) war die Diagnose wahrscheinlich (probable) und 7 Patienten (11,7%) wurden als mögliche Erkrankte (possible) an einer invasiven Pilzinfektion eingestuft.

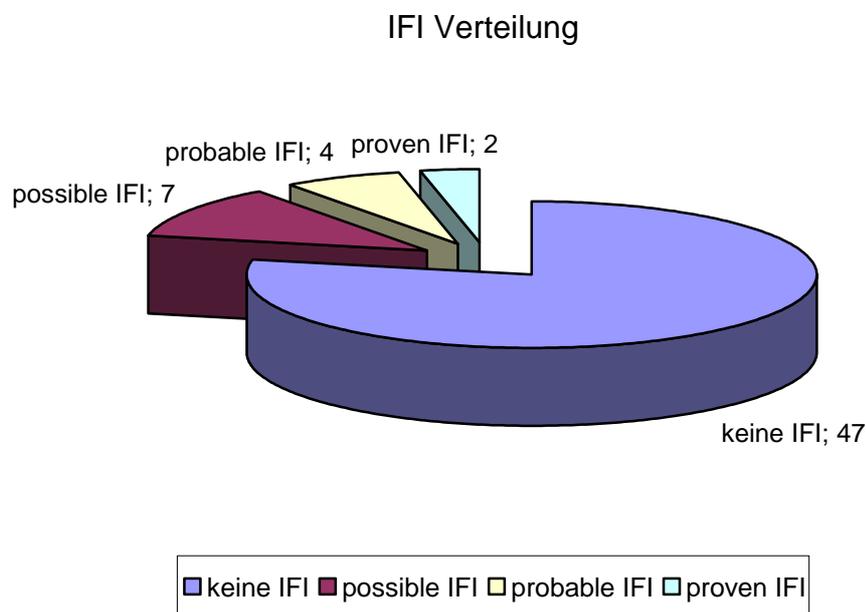


Abb. 23: Verteilung der invasiven Mykosen

Die Entwicklung einer möglichen, wahrscheinlichen oder gesicherten invasiven Pilzinfektion hat im Mittel 9,8 Tage (Median = 10) mit einer Spannweite von 1 bis 16 Tagen gedauert.

4.5.2 Umstellung auf Pilztherapie

Bei deutlich mehr Patienten als bei denen mit nachgewiesenen oder vermuteten IFI, nämlich bei 20 (33,3%), wurde aufgrund von verschiedenen klinischen und diagnostischen Befunden empirisch auf eine therapeutische Antimykotikagabe eskaliert. Die Umstellung aufgrund von pilzverdächtigen Infiltraten im hochauflösenden thorakalen Computertomogramm war mit 9 Patienten (15%) der häufigste Grund, gefolgt von 7 Patienten (11,7%), bei denen nach klinischen Überlegungen empirisch eskaliert wurde. Bei 3 Patienten (5%) sind Pilze in Blutkulturen gewachsen, was zu einer Umstellung auf eine antimykotische Therapie führte und bei einem Patienten (1,7%) wurde keine

Angabe zum Grund der Umstellung dokumentiert. Kein Patient der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung wurde einer Pilztherapie nur aufgrund von positiven Antigenbestimmungen zugeführt.

Bei 3 Patienten erfolgte die Umstellung auf eine antimykotische Therapie, kurz nachdem sie von ABLC auf ein Folgeprophylaktikum umgestellt worden waren (1x nach einem Tag und 2x nach zwei Tagen).

Die genannte Verteilung zeigt die folgende Abbildung 24:

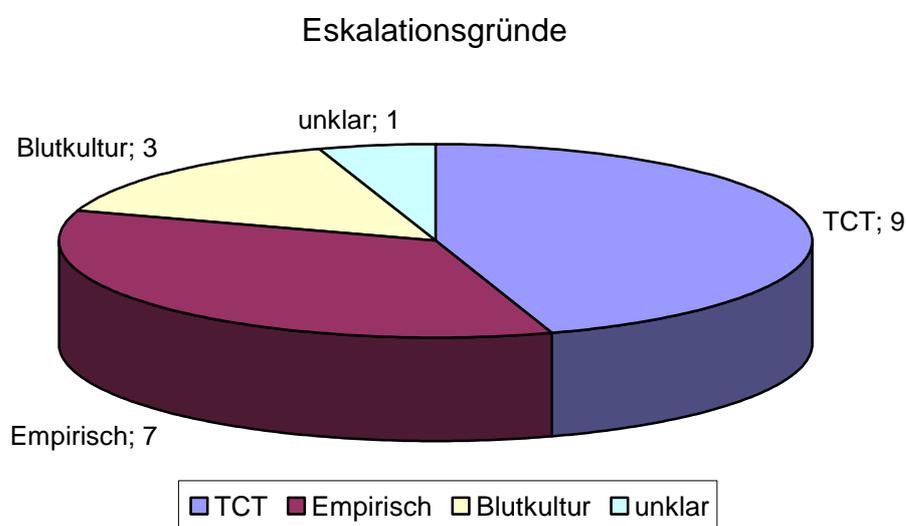


Abb. 24: Eskalationsgründe

4.5.3 Antifungale Medikation nach ABLC

Die antifungale Medikation nach Absetzen von ABLC wurde kategorisiert in die Umstellung auf eine orale Prophylaxe mit einem Triazol bei wiedererlangter Schluckfähigkeit, in die fortgesetzte intravenöse Prophylaxe mit liposomalem Amphotericin B aufgrund von weiterhin bestehender Schluck- bzw. Resorptionsunfähigkeit bei einer ABLC Unverträglichkeit und in die empirische oder gesicherte antimykotische Therapie mit Caspofungin. Von der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung erhielten 38 Patienten (63,3%) eine orale Prophylaxe, bei 4 (6,7%) wurde die Prophylaxe intravenös mit liposomalem Amphotericin B

fortgesetzt und 17 Patienten (28,3%) wurden aus den oben genannten Gründen auf Caspofungin umgestellt. Bei 3 Patienten, die nach ABLC eine orale oder intravenöse Prophylaxe erhalten haben, wurde diese innerhalb von wenigen Tagen auf eine Pilztherapie mit Caspofungin eskaliert, nachdem Befunde erhoben wurden, die auf eine invasive Mykose hindeuteten. Zu einem Patienten konnten die Daten bezüglich der Pilzprophylaxe oder -therapie aufgrund der Verlegung in eine andere Abteilung nicht erhoben werden.

Bezogen auf die Gesamtzahl der ABLC Patienten (n=103) haben 43,3% ein orales und 22,1% ein intravenöses Prophylaktikum und 31,7% eine Pilztherapie erhalten. Zu 2 (1,9%) Patienten konnten keine Daten erhoben werden.

(Von den 43 Patienten, die ABLC weniger als 7 Tage bekommen haben, wurden 44,2% (19 Fälle) auf AmBisome® umgestellt, 16,3% (7 Fälle) konnten eine orale Prophylaxe bekommen und 37,2% (16 Fälle) benötigten eine Pilztherapie. In einem Fall ließen sich keine Daten erheben.) Diese prozentualen Werte sind in Abb. 25 wiedergegeben.

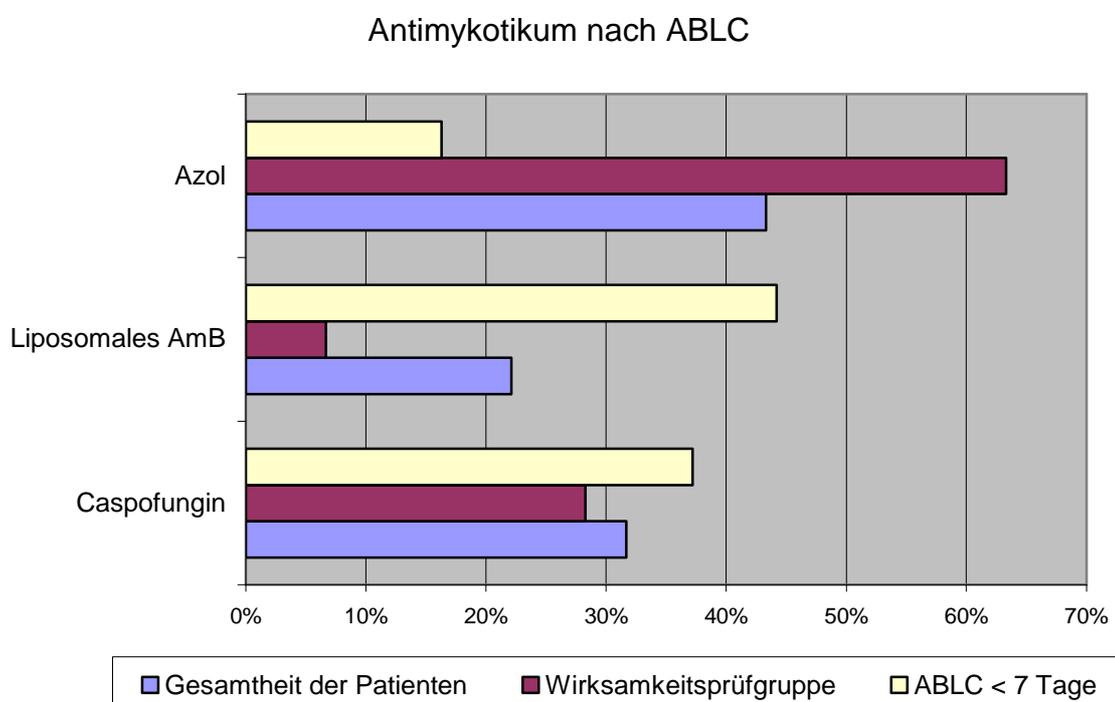


Abb. 25: Pilzmedikation nach ABLC

4.5.4 Diagnosen und Outcome

Von den Patienten, die ihre orale Prophylaxe nach ABLC ohne Umstellung fortsetzen konnten, also nach ABLC direkt ein Azol erhalten haben, waren alle Diagnosen gleichmäßig verteilt. Im Verhältnis haben die meisten der Patienten mit chronisch myeloproliferativen Syndromen die Prophylaxe regulär fortgesetzt und keine IFI ausgebildet (20/24 = 83,3%), bei den malignen Lymphomen und den akuten Leukämien waren es deutlich weniger (9/18=50% bzw. 9/15=60%). Die Zahlenwerte der anderen Folgemedikationen sind zu klein, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erbringen (Tab. 12).

Unter den Patienten, die die IFI Kriterien erfüllen, erhielten die meisten, nämlich 5 von 13 (38,5%), die HSZT wegen der Diagnose eines Lymphoms, jeweils 3 von 13 Patienten, 23,1%, litten unter einer akuten Leukämie bzw. einem myeloproliferativem Syndrom und 2 von 13, 15,4%, hatten schwere Anämien. Wie sich diese Diagnosen auf die IFI-Einteilung aufgliedern zeigt Tab. 13.

Tab. 12: Antifungale Medikation nach ABLC * Diagnosen

		Diagnose kategorisiert				Gesamt
		Maligne Lymphome	Akute Leukämien	Chron. myeloproliferative Syndrome	Anämien	
Pilzmedikation nach ABLC	Therapie	6	4	4	3	17
	i.v. Prophylaxe	2	2	0	0	4
	orale Prophylaxe	9	9	20	0	38
	keine Angabe	1	0	0	0	1
Gesamt		18	15	24	3	60

Tab. 13: Diagnose * IFI

		IFI			Gesamt
		possible	probable	proven	
Diagnose kategorisiert	Maligne Lymphome	3	1	1	5(38,5%)
	Akute Leukämien	2	0	1	3(23,1%)
	Chron. myeloproliferative Syndrome	2	1	0	3(23,1%)
	Anämien	0	2	0	2(15,2%)
Gesamt		7	4	2	13

4.5.5 IFI Entstehung im Zusammenhang mit Neutropeniedauer

In folgenden Kreuztabellen wurde die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion gegen die Neutropeniedauer aufgetragen. Dabei fällt auf, dass in dieser kleinen Stichprobe von 13 Patienten die meisten, nämlich 8 (61,5%), ihre IFI während einer 2-3 Wochen anhaltenden neutropenischen Phase entwickelten. Im Vergleich dazu waren von den Patienten der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung, die keine IFI entwickelt haben, die meisten (51,1%) in der Gruppe einer 1-2 Wochen anhaltenden Neutropeniephase. Bei 31,9% dieser IFI-freien Patientengruppe betrug die Neutropeniedauer 14 bis 21 Tage.

Bei weniger Patienten (3/13; 23,1%) wurde innerhalb einer kurzen, nur bis 14 Tage dauernden Neutropeniephase, eine IFI diagnostiziert. 2 wahrscheinliche invasiv fungale Infektionen (15,4%) fanden sich innerhalb der Patientengruppe mit einer Dauer der Neutropenie über 4 Wochen.

Trägt man die Dauer der Neutropenie kategorisiert in die Gruppen 1-14 Tage und 15-37 Tage gegen das Auftreten von IFI (gesicherte, wahrscheinliche und mögliche IFI) in einer Kreuztabelle auf, ergibt sich im Chi-Quadrat Test eine deutliche Signifikanz. Das Auftreten von IFI ist entsprechend umso wahrscheinlicher, je länger die neutropenische Phase andauert.

Tab. 14: Neutropeniedauer * IFI

		Dauer Neutropenie kategorisiert			Gesamt
		8-14	15-21	29-35	
IFI	possible	2	5	0	7
	probable	0	2	2	4
	proven	1	1	0	2
Gesamt		3	8	2	13

Tab. 15: Neutropeniedauer der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung unter den IFI-freien Patienten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0-7	6	12,8	13	13
	8-14	24	51,1	52,2	65,2
	15-21	15	31,9	32,6	97,8
	36-42	1	2,1	2,2	100
	Gesamt	46	97,9	100	
Fehlend	System	1	2,1		
Gesamt		47	100		

Tab. 16: Neutropeniedauer der gesamten Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung

		IFI kategorisiert		Gesamt
		keine IFI	IFI	
Neutropenie-dauer	1-14 d	30	3	33
	15-37 d	16	10	26
Gesamt		46	13	59

(Mittelwert der Neutropeniedauer = 14 d)
p=0,07

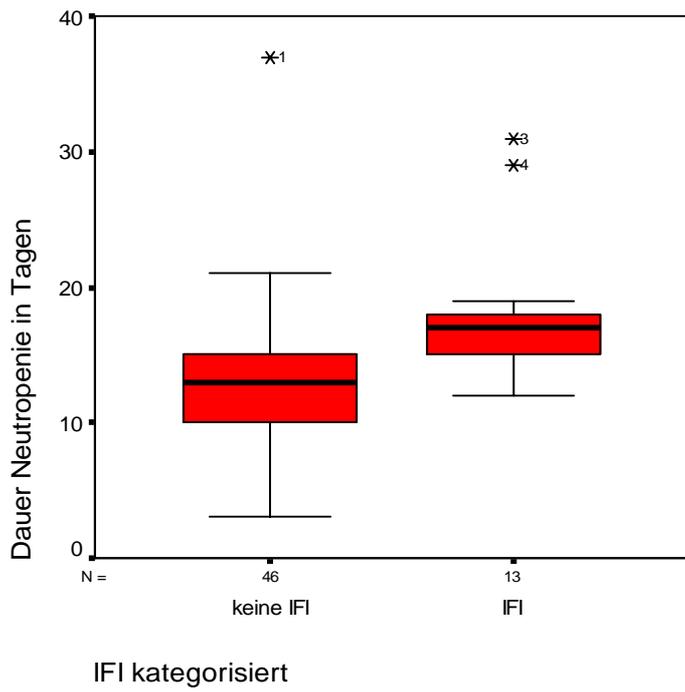


Abb. 26: Auftreten von IFI zur Neutropeniedauer, zusammengefasst

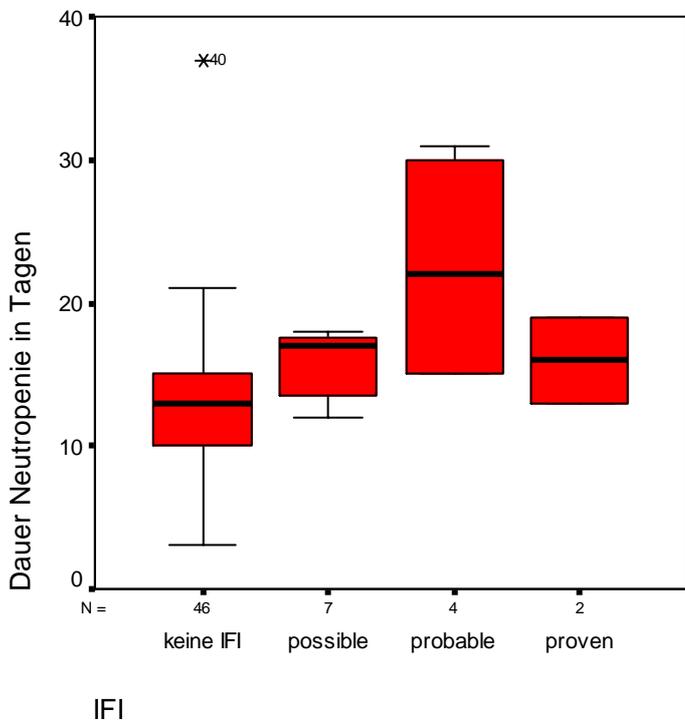


Abb. 27: Auftreten von IFI zur Neutropeniedauer, aufgegliedert

4.5.6 Auftreten von IFI im zeitlichen Zusammenhang

Die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion fand im Mittel nach 9,8 Tagen (Median = 10) mit einer Range von 1 bis 16 Tagen und einer Standardabweichung von 4 statt.

4.6 Zusammenfassung

Von 207 Patienten mit erfüllten Einschlusskriterien haben 103 ABLC erhalten, 60 von ihnen mindestens über 7 Tage.

Die die HSZT indizierenden Erkrankungen waren zu 34% akute Leukämien, 33% myeloproliferative Syndrome, 28% maligne Lymphome und zu 5% schwere Anämien.

83,3% der Patienten haben vor ABLC ein Azol-Antimykotikum in einer medianen Dauer von 6,5 Tagen bekommen. Die mediane Prophylaxedauer mit ABLC der Gesamtgruppe lag bei 9 Tagen mit einer Range von 1 bis 30 Tagen.

Nach durchschnittlich 5,7 Tagen mit einem Median von 3 Tagen wurde bei 23,3% der gesamten ABLC Gruppe aufgrund von akuten Unverträglichkeitsreaktionen auf eine Ausweichsubstanz umgestellt, weitere 7,8% haben Unverträglichkeiten angegeben, ohne dass umgestellt wurde. 81,5% der Unverträglichkeitsreaktionen bestanden in Fieber und Schüttelfrost. 22,7% haben trotz Prämedikation mit Paracetamol Fieber und Schüttelfrost entwickelt und 4,8% haben trotz H1-Antihistaminikum allergische Nebenwirkungen gezeigt. Es besteht ein erheblicher Unterschied der Verträglichkeit zwischen den Jahren 2007 und 2008. 2007 wurde bei 83,3% eine gute Verträglichkeit dokumentiert und nur bei 10,6% wegen Unverträglichkeit eine Alternativprophylaxe angesetzt. Im Jahr 2008 sank die Anzahl der gut vertragenen ABLC Gaben auf 43,2% und die Umstellung auf einen anderen Arzneistoff erfolgte in 45,9%.

Die Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung hat ABLC durchschnittlich 13,5 Tage erhalten. Der Median der Neutropeniedauer in der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung betrug 14 Tage mit einer Range von 3 bis 37 Tagen. 74,8% dieser Subgruppe haben als Prämedikation ein H1-Antihistaminikum,

15,5% zusätzlich auch noch Paracetamol und 9,7% keine Prämedikation erhalten.

Zeitgleich mit der ABLC Prophylaxe haben 55% 2-4 und 45% 5-6 nephrotoxische Substanzen erhalten. Von den Patienten, die nur 2-4 zusätzliche nephrotoxische Substanzen parallel zu ABLC erhalten haben, blieben 66,7% im Gegensatz zu 40,7% der Patienten, die 5-6 nephrotoxische Substanzen zusätzlich erhielten, im Serumkreatinin-Normbereich und bei nur 12,1% im Vergleich zu 29,6% stieg das Serumkreatinin bis unterhalb des verdoppelten Ausgangswertes. Je mehr nephrotoxische Substanzen die Patienten parallel zu ABLC erhielten, desto höher waren die Nierenretentionswerte.

Von den Patienten der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung ist das Serumkreatinin in 55% im Normbereich geblieben. Bei 18,3% kam es zu einem Anstieg bis unterhalb des zweifachen Ausgangswerts und bei 23,3% mindestens zu einer Verdopplung des Serumkreatinins. Ein Patient zeigte einen erheblichen Anstieg des Serumkreatinins in den dialysepflichtigen Bereich. 93,3% der Patienten blieben unterhalb von 2mg/dl Serum-Kreatinin und nur 6,7% erreichten einen maximalen Wert größer-gleich 2mg/dl. Der maximale Serumkreatininwert wurde im Mittel nach 9,5 Tagen erreicht.

In dieser Stichprobe zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation und dem Ausmaß des Serumkreatininspiegels im Verlauf der ABLC Prophylaxe.

Nach der Einteilung der EORTC Kriterien von 2008 ist es bei 78,3% zu keiner invasiven Pilzinfektion gekommen. Bei 21,6% lag mindestens der Verdacht auf eine IFI vor. Bei 3,3% konnte eine invasive Pilzinfektion gesichert werden, bei 6,7% war die Diagnose wahrscheinlich und 11,7% wurden als mögliche Erkrankte eingestuft. Die Entwicklung einer möglichen, wahrscheinlichen oder gesicherten invasiven Pilzinfektion hat im Mittel 9,8 Tage (Median = 10) mit einer Range von 1 bis 16 Tagen gedauert. Bei 20 von 60 Patienten wurde aufgrund von verschiedenen klinischen und diagnostischen Befunden auf eine Pilztherapie eskaliert. Diese Umstellung erfolgte bei 9 von 60 Patienten aufgrund von pilzverdächtigen Infiltraten im hochauflösenden thorakalen

Computertomogramm, bei 7 von 60 Patienten aus empirischen Überlegungen und bei 3 von 60 Patienten aufgrund von positiven Blutkulturen. Bei einem Patienten ist aus den Akten kein Eskalationsgrund zu entnehmen.

63,3% der Patienten erhielten nach Absetzen von ABLC eine orale Prophylaxe, bei 6,7% wurde die Prophylaxe i.v. mit AmBisome® fortgesetzt und 28,3% wurden auf Caspofungin umgestellt. Bezogen auf die Gesamtzahl der ABLC Patienten haben 43,3% ein orales und 22,1% ein intravenöses Prophylaktikum und 31,7% eine Pilztherapie bekommen. Von den 43 Patienten, die ABLC weniger als 7 Tage bekommen haben, wurden 44,2% auf AmBisome® umgestellt, 16,3% konnten eine orale Prophylaxe bekommen und 37,2% benötigten eine Pilztherapie.

Von den Patienten, die ihre Prophylaxe regulär fortsetzen konnten, waren alle Diagnosen gleichmäßig verteilt. Im Verhältnis haben die meisten der Patienten mit chronisch myeloproliferativen Syndromen die Prophylaxe regulär fortgesetzt und keine IFI ausgebildet (83,3%), bei den malignen Lymphomen und den akuten Leukämien waren es deutlich weniger (50% bzw. 60%).

Von den 13 Patienten, die eine invasive Mykose entwickelten, haben 61,5% die Pilzinfektion während einer 2-3 Wochen anhaltenden und 23,1% während einer bis 14 Tage anhaltenden neutropenischen Phase akquiriert. Nur 15,4% fanden sich innerhalb der Patientengruppe mit einer Neutropeniedauer über 4 Wochen. Die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion fand im Mittel nach 9,77 Tagen mit einer Range von 1 bis 16 Tagen statt.

Tab. 17: Zusammenfassung Ergebnisse: Patientencharakteristika, Prophylaxe, Begleitmedikation, Verlaufsbeurteilung, Verträglichkeit und klinisches Outcome unter ABLC

Antimykotische Prophylaxe vor ABLC	(60)			
Itraconazol				
Voriconazol	37	61,7		
Posaconazol	5	8,3		
Keine	8	13,3		
	10	16,7		
Dauer ABLC in Tagen				
1-6	43	41,8		
7-11	25	24,3		
12-16	23	22,3		
17-21	8	7,8		
22-26	2	1,9		
27-31	2	1,9		
Prämedikation	(103)			
Keine	10	9,7		
Nur Antihistaminikum	77	74,8		
PCM + Antihistaminikum	16	15,5		
Umstellungsgrund auf ABLC	(60)			
Mucositis, Nausea/Emesis	42	70,0		
Unverträglichkeit Azol	5	8,4		
Hepatotoxische Begleitmedikation	1	1,7		
Medikamentenspiegel unzureichend	1	1,7		
Grund unbekannt	1	1,7		
Keine vorherige Prophylaxe	10	16,7		
Neutropeniedauer in d	(60)			
0-7	6	10		
8-14	27	45		
15-21	23	38,3		
22-28	0	0		
29-35	2	3,3		
36-42	1	1,7		
in Neutropenie verstorben	1	1,7		
Anzahl nephrotoxische Medikamente	(60)			
3-4	33	55		
5-6	27	45		
Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
Alter in Jahren bei Stammzelltransplantation				
(103)	48,65	12,95	50	18-72
(60)	47,28	13,14	48	18-70

Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
Dauer antimykotische Prophylaxe vor ABLC in Tagen				
(60)	6,35	4,85	6,5	0-16
Dauer ABLC in Tagen				
(103)	9,18	6,47	9	1-30
(60)	13,53	4,96	12	7-30
Neutropeniedauer in Tagen				
(60)	14,1	5,8	14	3-37

Clinical Outcome	Anzahl	Prozentzahl	
Antwort auf Prophylaxe	(103)		
Umstellung wegen Unverträglichkeit	24	23,3%	
Keine Umstellung	79	76,7%	
Unverträglichkeitsreaktion	(103)		
Keine	71	68,9%	
Fieber u/o Schüttelfrost	22	21,4%	
Andere UAW	5	4,9%	
Unklar/keine Angabe	5	4,9%	
IFI (nach EORTC 2008)	(60)		
Keine	47	78,3%	
Possible	7	11,7%	
Probable	4	6,7%	
Proven	2	3,3%	
Umstellungsgrund auf Therapie	(60)		
Keine Umstellung	40	66,7%	
Empirisch	7	11,7%	
TCT	9	15%	
Antigennachweis	0	0%	
Blutkultur	3	5%	
Keine Angabe	1	1,7%	
Antimykotika nach ABLC	(103)(%)	(60)(%)	(43)(%)
Orale Prophylaxe (Azol)	45 (43,3)	38 (63,3)	7 (16,3)
i.v. Prophylaxe (AmBisome®)	23 (22,1)	4 (6,7)	19 (44,2)
Therapie (Caspofungin)	33 (31,7)	17 (28,3)	16 (37,2)
Keine Angabe	2 (1,9)	1 (1,7)	1 (2,3)
Kreatinin nach Bearman	(60)		
Im Normbereich	33	55%	
Anstieg bis zu 2fachem Ausgangswert	11	18,3%	
Anstieg über 2fachen Ausgangswert	14	23,3%	
Dialysepflicht	1	1,7%	
Unverändert pathologisch	1	1,7%	

Clinical Outcome	Anzahl	Prozentzahl
Kreatininveränderungen unter ABLC bei Werten im Normbereich	(33/60)	
In Norm gleich geblieben	15	45,5%
Ab 0,3mg/dl Anstieg	14	42,4%
mindestens Verdopplung des Ausgangswertes	4	12,1%

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
Dauer bis IFI (d)	9,77	4,05	10	1-16

5 Diskussion

5.1 Toxizität von ABLC

5.1.1 Akute Toxizität

In der vorliegenden Erhebung entwickelten 23% der Patienten eine Unverträglichkeitsreaktion, die sich in 92% in Form von Fieber und/oder Schüttelfrost zeigte. Leider gibt es in der Referenzliteratur kaum Angaben über die prozentualen Anteile der Unverträglichkeitsreaktionen mit Fieber und/oder Schüttelfrost. In der Regel werden die akuten Unverträglichkeitsreaktionen zusammengefasst beschrieben bzw. ausgewertet.

Die Umstellung auf ein alternatives antifungales Prophylaktikum bei dokumentierter Unverträglichkeit erfolgte nach Einschätzung der behandelnden Ärzte aufgrund der Angaben und klinischen Befunde der betroffenen Patienten. In einigen Fällen ist die Umstellung rückblickend nicht sicher auf eine Unverträglichkeitsreaktion durch ABLC zurückzuführen, da die wenigsten Fieberreaktionen im klinischen Alltag sicher einem auslösenden Faktor zugerechnet werden können.

Beispielsweise wurde in vier Fällen Abelcet® wegen neu aufgetretenem Fieber nach Abteilungsstandard auf eine empirische Therapie mit Caspofungin eskaliert. Im Nachhinein wurden bakterielle septische Infektionen als Fieberursache diagnostiziert. In zwei von diesen Fällen ist das Fieber als vermeintliche ABLC Infusionsreaktion erst nach 12- bzw. 13-tägiger Gabe aufgetreten. In einem weiteren Fall wurde ebenfalls erst nach acht erfolgten Dosen die erste Unverträglichkeitsreaktion festgestellt. Nach Literaturangaben jedoch treten die akuten Infusionsreaktionen in der Regel während der ersten Gaben von ABLC auf und reduzieren sich oder verschwinden nach mehrfachen Applikationen [13, 88].

In einem Fall ist nach der zwölften ABLC Infusion eine schwere allergische Reaktion aufgetreten. Am selben Tag wurden allerdings auch ATG verabreicht

und der Verdacht auf eine ZVK-Infektion und eine bakterielle Pneumonie im thorakalen CT gestellt, so dass nicht sicher entschieden werden kann, welcher Arzneistoff bzw. welche Infektion diese Reaktionen verursacht hat.

Deutlich wird durch diese Einzelfälle, dass die Erhebung von Nebenwirkungen durch die täglichen Berichte der Patienten und des Pflegepersonals und die Beurteilung der Ärzte ohne standardisierte Einteilung (z.B. Common Toxicity Criteria [123]) zu uneindeutigen Einschätzungen führen kann, die dann die Ergebnisse von retrospektiven Untersuchungen negativ beeinflussen. Wenn man die oben beschriebenen Ereignisse nicht als akute Toxizitätsfälle einstuft und die Durchschnittswerte neu ermittelt, reduziert sich der Anteil an Unverträglichkeitsreaktionen auf 18,5%.

Im Vergleich zu anderen Studien wurde bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung häufig schon nach leichten, also Grad 1-2 adverse events der Common toxicity Criteria [123] auf eine alternative Substanz umgestellt. Dies ist sicher zum Vorteil der Patienten geschehen, aber in anderen, insbesondere prospektiven Studien wurde erst beim Auftreten von Grad 3-4 adverse events umgestellt [117]. Dadurch sind wiederum schwer vergleichbare Daten entstanden. Trotzdem zeigen die Ergebnisse, unter Beachtung der soeben aufgeführten Besonderheiten, durchaus ähnliche Zahlen in Bezug auf die akute Toxizität. In der prospektiven Studie von Mattiuzzi et al. [124] in der L-AmB in der prophylaktischen Dosierung von 3mg/kg dreimal pro Woche mit einer Kombination von Fluconazol und Itraconazol als Prophylaxe verglichen wird, entwickelten 14% (10/70) der Patienten, die aufgrund von AML oder MDS eine Induktionstherapie erhielten, trotz Prämedikation eine Infusionsreaktion.

In einer weiteren Studie von Mattiuzzi et al. [117], die die Prophylaxe von invasiven Pilzinfektionen durch ABLC und L-AmB in einer Dosierung von 2,5mg/kg bzw. 3mg/kg dreimal pro Woche vergleicht, traten Grad 3-4 infusionsbedingte Nebenwirkungen unter ABLC bei nur 4% der Patienten auf. Allerdings sind 18% (n=131) der Patienten aus der Studie ausgeschieden, weil Nebenwirkungen aufgetreten sind, die vermutlich durch die Infusion von ABLC ausgelöst wurden. Bei L-AmB waren es 15% (n=70) Studienabbrecher.

Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Grad 3 und 4 Infusionsreaktionen zwischen ABLC und L-AmB festzustellen [117].

Unter L-AmB Prophylaxe in einer Dosierung von 2mg/kg dreimal wöchentlich verabreicht im Rahmen von autologen und allogenen Knochenmarktransplantationen untersucht von Kelsey et al. [125], entwickelten nur 5 von 74 Patienten (6,8%) eine starke Infusionsreaktion, so dass auf Alternativpräparate umgestellt wurde. Insgesamt entwickelten 45,5% der Patienten dieser Studie Fieber als Nebenwirkung, also deutlich mehr als in der vorliegenden Erhebung. In einer prospektiven Studie von Wingard et al. [104], in der die Sicherheit von L-AmB und ABLC während der antimykotischen Therapie (5mg/kg/d) bei neutropenischen Patienten ohne Prämedikationen verglichen wird, haben am ersten Tag der Gabe ohne Prämedikation 23,5% der L-AmB- im Gegensatz zu 79,5% der ABLC Patienten und an den Tagen 2 bis 5, an denen eine Prämedikation zulässig war, 24,3% der L-AmB- und 50,7% der ABLC Patienten mit Schüttelfrost reagiert. Mindestens ein Grad Temperaturanstieg war bei den ABLC Patienten im Gegensatz zu den L-AmB Patienten auch häufiger zu verzeichnen (19,8% und 28,4% unter L-AmB und 57,7% und 45,1% unter ABLC). Auffällig an diesen Daten ist, dass bei L-AmB die betrachteten Nebenwirkungen im Verlauf der ersten Tage in der Häufigkeit eher zunehmen, während sie bei ABLC abnehmen. Auch von anderen Autoren wird berichtet, dass die Verträglichkeit von ABLC nach einigen Infusionen deutlich zunimmt [13, 88].

5.1.1.1 Effektivität der Prämedikation

In der Literatur findet man keine Studien, die die Wirksamkeit von Prämedikationen in Bezug auf die Verträglichkeit von Amphotericin B Formulierungen nachweisen [91, 92].

Die Betrachtung der 3 Untergruppen von Patienten die entweder nur ein Antihistaminikum, ein Antihistaminikum plus Paracetamol oder keine Prämedikation erhalten haben (s. Kap. 4.4.1.3.), ergibt, dass nur in 4,8% der Fälle allergische Nebenwirkungen trotz einer Prämedikation mit einem

H1- Antihistaminikum aufgetreten sind. Dies kann auf eine gute Wirksamkeit zurückzuführen sein, allerdings hat keiner der 10 Patienten ohne Prämedikation mit allergischen Nebenwirkungen reagiert. Eventuell liegt die Inzidenz von allergischen Nebenwirkungen im Patientenkollektiv der Untersuchung unter ABLC sehr niedrig, so dass die Effektivität von H1-Antihistaminika als Prophylaxe vor allergischen Nebenwirkungen nicht beurteilt werden kann. Die Fallzahlen sind zu klein, so dass sich im Chi-Quadrat Test keine Signifikanzen zeigen.

Von 16 Patienten, die Paracetamol als Prämedikation gegen Fieber und Schüttelfrost erhalten haben, haben 5, also 31,3%, trotzdem diese Nebenwirkungen entwickelt. In der „Kontrollgruppe“, also unter den Patienten, die nur das Antihistaminikum bzw. keine Prämedikation erhalten haben, haben 17 von 87, entsprechend 19,5%, Fieber und Schüttelfrost entwickelt.

Diese Zahlen mögen den Eindruck erwecken, dass Paracetamol Fieber und Schüttelfrost fördern könnte. Allerdings muss man in diese Überlegung einbeziehen, dass Paracetamol häufig nur dann als Prämedikation eingesetzt wurde, wenn der Patient sowieso schon unter Fieber und Schüttelfrost aufgrund der ABLC Infusion oder anderer Arzneimittel bzw. klinischen Gründe litt.

Als Fazit bezüglich der Frage, wie wirksam Prämedikationen im vorliegenden Patientenkollektiv sind, ergibt sich, dass die Wirksamkeit bei fehlender Placebo-Kontrollgruppe nicht abschließend beurteilt werden kann. Auffällig ist aber die deutlich höhere Anzahl der Nebenwirkungen Fieber und Schüttelfrost mit oder ohne Prämedikation im Vergleich zu allergischen oder anderen Nebenwirkungen. Deshalb sollten in Zukunft, auch wenn diese Ergebnisse bei fehlender statistischer Signifikanz aufgrund kleiner Fallzahlen nicht auf die Grundgesamtheit an HSZT Patienten übertragen werden können, die Überlegungen über die Auswahl der Prämedikationen sich eher auf die unerwünschten Wirkungen Fieber und Schüttelfrost konzentrieren. Es könnte versucht werden, Paracetamol oder andere Fieber und Schüttelfrost unterdrückende Arzneistoffe als Standard bei allen Patienten einzusetzen.

5.1.1.2 Abweichungen der Ergebnisse der akuten Toxizität zwischen den Jahren 2007 und 2008

Im Rahmen der Datenrecherche ist aufgefallen, dass die Unverträglichkeitsreaktionen auf die ABLC Infusionen im Jahr 2008 im Vergleich zu 2007 stark zugenommen haben (Abb. 15, Kapitel 4.4.1.4). Der Grund für diese Veränderungen der Verträglichkeit bzw. die Häufigkeit der Notwendigkeit für Umstellungen auf andere Pilzprophylaxe-Wirkstoffe konnte bislang nicht geklärt werden. Eine Nachfrage bei der Hersteller- und Bezugsfirma von Abelcet® (Cephalon GmbH, Martinsried) erbrachte keine Hinweise für eine Veränderung der Art der Herstellung oder die Art und die Zusammensetzung der Hilfsstoffe.

Ebensowenig wurde am standardisierten Infusionsablauf (Zeitpunkt der Prämedikation und Infusion, Infusionsgeschwindigkeit) irgendeine Veränderung vorgenommen. Weitere Ursachen für die veränderte Verträglichkeit könnten parallel verabreichte Medikamente sein, jedoch auch diese Möglichkeit ließ sich nicht bestätigen. Gegebenenfalls sollte zur weiteren Ursachenforschung in anderen Stammzelltransplantationszentren, die ebenfalls mit Abelcet® arbeiten, recherchiert werden, ob ähnliche Unterschiede in der Verträglichkeit zwischen den Jahren 2007 und 2008 aufgetreten sind.

5.1.2 Einfluss von ABLC auf die Dauer der Neutropenie

Die durchschnittliche Neutropeniedauer lag bei den untersuchten Patienten bei 14,1 Tagen. Im Vergleich mit Patientengruppen aus Literaturangaben ohne oder mit anderen antimykotischen Prophylaxen ist die durchschnittliche Neutropeniedauer nicht verlängert (17 Tage [107], 19,3 Tage [38], 17-18 Tage [126]) so dass man davon ausgehen kann, dass ABLC keine Verzögerung des Engraftment und kein Graftversagen verursacht [2].

Die Unterteilung der Patientengruppe in Knochenmarks- und periphere Blutstammzelltransplantationsempfänger wurde nicht vorgenommen. In der Regel erfolgt das Engraftment etwas schneller bei KM-SZT als bei PB-SZT Empfängern. Da die Neutropeniephase aber insgesamt nicht verlängert war und

somit diesbezüglich kein Anhalt für toxische Auswirkungen von ABLC gesehen wurde, wurden keine weiteren Untersuchungen vorgenommen.

5.1.3 Ergebnisse zur Nephrotoxizität

5.1.3.1 Nephrotoxische Arzneimittel

In einer Studie von Wingard et al. konnte gezeigt werden, dass gleichzeitig verabreichte nephrotoxische Arzneimittel assoziiert sind mit einer höheren Mortalität [127]. Auch wurde festgestellt, dass die Anzahl dieser zusätzlichen die Ausscheidungsfunktion einschränkenden Wirkstoffe ausschlaggebend für das Outcome der Nierenfunktion ist [115].

Diesen Zusammenhang bestätigen die Daten dieser Arbeit, wenn auch in abgeschwächter Form. Je mehr nephrotoxische Arzneistoffe parallel zu ABLC verabreicht werden, desto höher steigen die durchschnittlichen Serumkreatininwerte, auch wenn die Daten keine Signifikanzen ergeben und somit nicht verallgemeinert werden dürfen. Diese Tendenz zeigt sich auch in der Vergleichsliteratur, allerdings auch hier ohne Signifikanzen bei kleinen Patientenkollektiven [104].

Auffällig während der Aktenrecherche war die Tatsache, dass häufig die Kreatininwerte deutlich anstiegen, sobald in der antibiotischen Therapie auf Tobramycin eskaliert/umgestellt wurde. Bei der Umstellung auf andere Antibiotika war dieser Anstieg nicht festzustellen, so dass man nicht davon ausgehen kann, dass die Tatsache einer beginnenden Infektion Ursache der Retentionswertzunahme ist. Auch Alexander und Wingard [115] haben festgestellt, dass Calcineurininhibitoren (Ciclosporin A und Tacrolimus) und Aminoglycoside (wie Tobramycin) die größte nephrotoxische Potenz als Ko-Medikation aufwiesen.

Aus den beschriebenen Daten wird ersichtlich, dass die Veränderungen der Retentionswerte, die sich im Verlauf der ABLC Prophylaxe ergeben, nicht nur auf dieselbige zurückgeführt werden können, sondern immer ein Mischbild aller gleichzeitig ablaufender nephrotoxischer Prozesse darstellen.

Weitere nephrotoxische Risikofaktoren können initial pathologische Nierenwerte (z.B. bei Patienten mit Plasmozytom), Dehydrierung auch durch Diuretika, eine Sepsis, höheres Patientenalter, vorbestehende Arteriosklerose, Diabetes mellitus oder eine Herzinsuffizienz sein [88].

5.1.3.2 Serumkreatinin Veränderungen unter ABLC

Allogene HSZT Patienten zeigten in der Studie von Alexander und Wingard [115] im Vergleich zu allen anderen Patientengruppen außer Leukämiepatienten eine signifikant stärkere Verschlechterung der Kreatininclearance-Werte und am häufigsten verdoppelte Serumkreatinin Spiegel. Daraus kann gefolgert werden, dass allogenen HSZT Patienten am stärksten gefährdet sind für die Entwicklung von Einschränkungen in der Nierenfunktion [115]. Da die Parameter allogene HSZT und Neutropenie bei den Patienten der vorliegenden Studie erfüllt sind, ist es entsprechend schwierig, die Daten mit Fremdstudiendaten bezüglich nephrotoxischer Ergebnisse zu vergleichen, wenn in den Vergleichsstudien diese Parameter nicht vorliegen. Folglich sollten nur Daten von allogenen HSZT Empfängern miteinander verglichen werden.

Leider wurde in der Referenzliteratur nicht mit einem einheitlichen Bewertungsschema der Nierenfunktion im Verlauf der Gabe von potentiell nephrotoxischen Arzneistoffen gearbeitet, so dass Vergleiche mehrerer Studien untereinander wenig aussagekräftig sind. In den meisten Studien wird allerdings die Serumkreatininverdopplung zur Beurteilung herangezogen, so dass mit diesen Werten verglichen werden kann.

Die vorliegende Arbeit zeigt eine Verdopplung des Kreatininausgangswertes in einen pathologischen Bereich in 22% der Fälle und einen Anstieg des Serumkreatinins ≥ 2 mg/dl in 6,7% der Fälle. In nur 13% gab es einen status quo, wobei man bedenken muss, dass eine Spannweite von +/- 20-30% des Ausgangswertes physiologisch ist und eine Zunahme des Serum-Kreatinins um 100% oder mehr ein Nierenversagen anzeigt [88].

Das Balkendiagramm (Abb. 19, Kap. 4.4.2.1) zeigt Einzelfälle von Patienten mit einem mindestens verdoppelten Serumkreatinin Wert unter ABLC mit den maximalen Kreatininwerten und der Dauer der ABLC Prophylaxe. Es kann kein linearer Zusammenhang zwischen der Dauer der ABLC-Gabe und den maximalen Serumkreatininwerten festgestellt werden. Zwar haben die dargestellten Patienten ABLC alle für einen relativ langen Zeitraum (13-27 Tage) erhalten, und haben im Vergleich zu den nicht aufgeführten Patienten auch die höchsten maximalen Serumkreatinin Werte gezeigt, aber die Patienten mit der längsten ABLC Prophylaxe haben nicht die schlechtesten Nierenwerte entwickelt.

Es kann also kein zuverlässiger Zusammenhang zwischen der Erhöhung der Retentionswerte und der Dauer der Prophylaxe mit ABLC gezeigt werden.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Studienergebnisse bezüglich des Ausmaßes an nephrotoxischen Eigenschaften von ABLC.

Im Vergleich zu konventionellem Amphotericin B jedoch, darüber besteht Einigkeit unter allen Autoren, kann durch den Einsatz von ABLC oder den beiden anderen Lipidformulierungen die Nephrotoxizität deutlich reduziert werden [13, 89, 90, 91, 92, 115, 128].

Die Frage, ob ABLC und L-AmB eine unterschiedlich ausgeprägte Nephrotoxizität bewirken, wurde in einigen Studien verneint [129, 130, 131], wohingegen in anderen Studien [104, 132] ABLC als nephrotoxischer eingestuft wurde. So haben Wingard et al. [104] in ihrer Studie bei ABLC in therapeutischer Dosierung bei Patienten mit febriler Neutropenie im Vergleich zu liposomalem AmB eine deutlich höhere Inzidenz an nephrotoxischen Reaktionen gezeigt: Kreatininanstiege über 3mg/dl wurden bei 12,8% der ABLC Patienten in einer Dosierung von 5mg/kg festgestellt gegenüber 1,2 bis 7,1% der L-AmB Patienten, die L-AmB in einer Dosierung von 3mg/kg bzw. 5mg/kg KG erhielten. In dieser Erhebung von Wingard et al. gibt es keine Daten zu niedriger dosiertem ABLC in prophylaktischem Einsatz. Anders als in dem am UKE untersuchten Patientengut wurden in der beschriebenen Studie Kinder ab 2 Jahren in die Untersuchung integriert.

Obwohl weniger Risikofaktoren (Art der Malignomerkrankung, Art der HSZT, Anzahl der nephrotoxischen Begleitmedikationen) in dem Patientenkollektiv der beschriebenen Studie von Wingard et al. vorlagen, sind deutlich schlechtere Ergebnisse für die ABLC Patienten als in der vorliegenden Erhebung zu verzeichnen. Dies liegt vermutlich an der therapeutischen, also 5fach höheren Dosierung. Ein weiterer möglicher Grund für diese Unterschiede könnte die tägliche Serumkreatinin-Überwachung im UKE im Vergleich zu nur 3 Kontrollen pro Woche der genannten Studie sein. Denn bei den HSZT Patienten am UKE konnte auf beginnende Einschränkungen der Nierenfunktion schneller reagiert werden, z.B. durch zusätzliche nephroprotektive Infusionen mit isotoner Natriumchloridlösung [133].

Von den Patienten mit unauffälligen Kreatininausgangswerten in der therapeutischen Studie bei nachgewiesener IFI von Ullmann et al. [134] haben 30,7% der L-AmB Patienten (Dosierung: 2,6+/- 0,8mg/kg KG) eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit mindestens 1,5fach erhöhten Ausgangswerten erfahren. Ein direkter Vergleich mit der vorliegenden Untersuchung ist auch hier nicht möglich durch die verschiedenen Dosierungen und die unterschiedliche Serumkreatininbeurteilung (1,5-fache versus 2-fache Spiegelerrhöhung). Auch in der genannten Studie schneiden die ABLC Patienten schlechter ab, dies kann aber nicht anhand von Zahlenwerten dargelegt werden, da die ABLC und die ABCD Patienten zusammen als ein Kollektiv gehandhabt wurden.

Nicht vergessen werden darf bei der Beurteilung von ansteigenden Nierenfunktionparametern, die anhand von Vervielfachungen der Ausgangswerte beurteilt werden, dass eine Vervielfachung eines niedrigen Wertes im Verhältnis viel schneller erreicht wird, als die eines höheren Wertes [115]. Nicht bei allen verglichenen Studien wurden die Vervielfachungen erst dann als nephrotoxisch eingestuft, wenn die erhöhten Werte auch wirklich im pathologischen Referenzbereich lagen. Um dieses Problem in zukünftigen Studien zu umgehen, könnten Differenzen im Serumkreatinin oder in der GFR (berechnet aus der Kreatininclearance (s.o.)) genutzt werden.

Wie in der Prophylaxestudie von Mattiuzzi et al. [117], in der auch keine Grad 3-4 nephrotoxischen Ereignisse eintraten, sind in der vorliegenden Erhebung trotz häufiger Kreatininwerterhöhungen nur wenig wirklich einschränkende Retentionswerte gemessen worden. In der genannten Studie wurden allerdings nur Patienten unter Induktionschemotherapie und keine HSZT Patienten untersucht.

Leider standen zum Vergleich keine weiteren Studien an allogenen HSZT Patienten, die eine prophylaktische Amphotericin B Lipid Formulierung erhalten haben, zur Verfügung. Deshalb sind die Vergleiche nur sehr begrenzt verwertbar.

Insgesamt liegt trotz der häufig aufgetretenen Erhöhung der Nierenfunktionsparameter ein gutes Ergebnis vor mit nur einem Patienten, dessen Nierenfunktion sich bis zur Dialysepflichtigkeit verschlechtert hat.

Bei diesem Patienten handelte es sich um einen Mann, der an einem Lymphom im Rahmen einer fortgeschrittenen AIDS-Erkrankung litt und die Niereninsuffizienz während eines Multiorganversagens bei schwerer nicht fungaler Infektion entwickelte.

In der folgenden Tabelle sind Vergleichsstudien zur Ermittlung der Nephrotoxizität von ABLC und anderen Amphotericin B Formulierungen zusammengefasst:

Tab. 18: Zusammenfassung der Literaturergebnisse zur Nephrotoxizität

Studie	Patientenkollektiv	Dosierung	Ergebnisse
[131] Miller et al.	Therapie von IFI bei autologen und allogenen HSZT Patienten, retrospektiver Vergleich von cAmB mit Lipidformulierungen, Multicenterstudie, Kreatinin Bestimmung nur 2x wöchentlich, 34 ABLC Pat. zeigten initial schon erhöhtes Kreatinin, mind. 50% zusätzlich mind. 1 nephrotox. Wirkstoff	3,77+/- 2,69 mg/kg/d für L-AmB, 4,76+/- 1,42 mg/g/d für ABLC	Nephrotoxizität, definiert als Kreatininanstieg > 2,5mg/dl oder Verdopplung des Ausgangswertes, wurde in 41,2% unter ABLC und in 44,4% unter L-AmB gemessen
[104] Wingard et al.	Neutropenische Patienten ab 2 Jahren mit FUO und einer vermuteten IFI und einem Kreatinin unter 3mg/dl, 49% autologe und allogene HSZT, 51% Malignome, MDS, andere Erkrankungen, 14% Gabe von Tacrolimus/Cyclosporin A	ABLC 5mg/kg/d L-AmB 3 oder 5 mg/kg/d	Signifikant weniger Nephrotoxizität unter L-AmB unabhängig von Alter, Behandlungsmethode und Immunsuppression. Krea >3 mg/dl in 7,1% der 3mg/kg/d L-AmB Patienten, 1,2% der 5mg/dl/d L-AmB Patienten und 12,8% der ABLC Patienten. Nicht signifikanter Trend zu stärkerer nephrotoxischer Reaktion in der Tacrolimus/CsA Gruppe
[115] Alexander und Wingard	Retrospektive Multicenterstudie, 3514 allogene und autologe HSZT Pat., die ABLC bei einer IFI erhielten, Clearance und Serum-Kreatinin-Bestimmung zu Beginn und zum Ende der Untersuchung, verdoppeltes Krea od. >2,5mg/dl wurden unterschieden als nephrotox. Reaktion.	Mittlere Dosis von 4,4mg/kg/d (0,2-10mg/kg/d) über eine Dauer von 12 Tagen (1-378 d)	Verdoppeltes Kreatinin in 13%, 12% >= 2,5mg/dl, Dialyse 3%, verdoppeltes Kreatinin bei allogenen HSZT 17%, besseres Outcome bei Pat. unter 18J., Zahl der nephrotox. Arzneimittel ausschlaggebend, nicht der Wirkstoff.

Studie	Patientenkollektiv	Dosierung	Ergebnisse
[130] Cannon et al.	Prospektiv/retrospektive Vergleichsstudie zwischen ABLC und L-Amb, mind. 3 Tage verabreicht, 46 ABLC und 21 L-Amb Patienten, Indikation: IFI od. neutropenisches Fieber, 10 (22%) der ABLC Patienten waren HSZT Patienten	Durchschnittlich 5,3mg/kg/d (range: 3-13) ABLC, durchschnittlich 15 Tage (range: 4-58)	4,4% der ABLC und 19% der L-Amb Patienten zeigten nephrotoxische Reaktionen
[129] Fleming et al.	Leukämie Patienten mit IFI, 43 ABLC und 39 L-Amb Patienten, keine Angabe zu HSZT, Studie zur Untersuchung der Therapiewirksamkeit	jeweils 3-5mg/kg/d, durchschnittlich 8 d ABLC und 15 Tage L-Amb	10% (4/42) der ABLC Patienten: Kreatininanstieg > 2,5mg/dl, 40% (16/40): Verdopplung des Serumkreatinins. 8 von 42 Patienten: Anstieg > 3mg/dl. 14 von 16 Patienten haben parallel zu ABLC andere nephrotoxische Arzneimittel erhalten
[134] Ullmann et al.	Behandlung von IFI bei Patienten im Alter von 18-80 Jahren in einer Multicenterstudie: 12% allogene HSZT, 10% autologe HSZT, unter den ABLC/ABCD Patienten 5x allogene und 8x autologe HSZT, unter den L-Amb Patienten 22x allogene und 9x autologe HSZT. Bis zu 50% haben parallel nephrotoxische Arzneimittel erhalten.	cAmB 0,7+/- 0,3mg/kg/d für 10,7+/- 8,1 Tage L-Amb 2,6+/- 0,8mg/kg/d für 17,5+/- 16,5 Tage ABLC 3,7+/- 1,1mg/kg/d für 9,7+/- 9,1 Tage ABCD 2,7+/- 0,5mg/kg/d für 5,3+/- 5 Tage	Unter ABLC/ABCD: 23,4% bis Krea Verdopplung, 21,3% bis Verdreifachung und 10,6% > Verdreifachung, unter L-Amb 20,5% bis Krea Verdopplung, 5,4% bis Verdreifachung und 2,7% > Verdreifachung

5.1.3.3 Eingeschränkte Kreatininausgangswerte

Zu der Frage, ob ABLC als antimykotische Prophylaxe bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Prophylaxebeginns schon erhöhte Retentionswerte aufweisen, nicht eingesetzt werden sollte, kann aus der vorliegenden Erhebung keine statistisch sinnvolle Aussage gemacht werden, da sich nur ein Patient mit initial pathologischem Serumkreatininwert in der Untersuchungsgruppe befand. Bei diesem Fall hat sich die Nierenfunktion unter ABLC nicht weiter verschlechtert. Es ist möglich und sogar wahrscheinlich, dass bei Stammzelltrans-

plantationspatienten mit erhöhten Retentionswerten trotz notwendiger intravenöser Prophylaxe kein ABLC eingesetzt wurde, um keine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion zu riskieren. Diese Patienten sind dann aufgrund der beschriebenen Vorauswahl nicht in die Untersuchungsgruppe integriert worden.

In einer prospektiven Studie von Ullmann et al [134] zur Untersuchung aller Amphotericin B Präparate in der Therapie von invasiven Pilzinfektionen wurde gezeigt, dass sich bei den Patienten, die L-AmB erhalten haben und bereits zum Therapiestart eingeschränkte Nierenfunktionsparameter aufwiesen, nur bei einem von 11 Patienten diese Nierenretentionswerte weiter verschlechterten.

5.1.3.4 Vergleich von Altersgruppen bzgl. der Nierenfunktion

Die Überlegung, älteren Patienten mit einer möglicherweise schlechteren Kompensationsfähigkeit der Nierenfunktion ABLC wegen der nephrotoxischen Komponente nicht zu verabreichen, kann bezüglich des untersuchten Patientenkollektivs nicht unterstützt werden. Es hat sich kein Hinweis für eine Korrelation von höheren maximalen Kreatininwerten und dem Patientenalter gezeigt.

In der retrospektiven Studie von Alexander und Wingard zeigte sich an 3514 untersuchten Patienten, die ABLC als antimykotische Therapie in einer medianen Dosierung von 4,4mg/kg KG erhalten haben, dass Patienten unter 18 Jahren im Vergleich zu den Patienten ab 18 Jahren in Bezug auf die Nephrotoxizität (Kreatinin zum Ende der Therapie und Kreatininanstieg über 2,5 mg/dl) im Vorteil sind. Weitere Unterteilungen von Altersgruppen wurden nicht vorgenommen [115]. In einer anderen Studie fanden Wingard et al. einen allerdings bei kleinen Fallzahlen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen höherem Alter und höheren Serumkreatinin-Peaks [104].

Zur Klärung der Frage nach dem Einfluss des Alters auf die Nierenfunktion im Verlauf der ABLC Prophylaxe oder Therapie sollten also noch weitere Studien mit größeren Patientenzahlen durchgeführt werden.

5.1.4 Toxizität im Vergleich mit Antimykotika anderer Wirkstoffgruppen

In einer Prophylaxestudie bei HSZT Patienten (117 von 123 Studienteilnehmern wurden allogene transplantiert) sind unter Caspofungin mit einer durchschnittlichen Prophylaxedauer von 73 Tagen keine UAW aufgetreten [135]. Die UAW von Micafungin zeigten sich in einer prospektiven, nicht randomisierten Prophylaxestudie bei allogenen HSZT Patienten ebenfalls als eher gering ausgeprägt, denn nur bei einem von 41 Patienten trat ein allergischer Hautausschlag auf, der zur Umstellung auf eine andere Substanz führte [136].

In einer weiteren Studie von van Burik et al. [137], in der die Prophylaxebehandlungen von allogenen und autologen/syngenen HSZT Patienten mit Micafungin und Fluconazole einander gegenüber gestellt werden, kam es in 4,2% der Micafungin und in 7,2% der Fluconazol-Prophylaxen zu Arzneistoffumstellungen wegen Unverträglichkeitsreaktionen. Die UAW zeigten sich u.a. als Infusionsreaktionen in 0,5 bzw. 0,9%, als allergische Reaktionen in 3,5 bzw. 3,7% und als Hypokaliämie in 1,9 bzw. 1,8% der Fälle.

Cornely et al. [138] haben in einer Studien mit 602 nicht-HSZT Patienten, die im Rahmen der Chemotherapie bei AML eine Neutropenie entwickelt hatten, unter Posaconazol-Prophylaxe 6% und unter Itraconazol- oder Fluconazol-Prophylaxe 2% schwere UAW verzeichnet, die im Wesentlichen aus gastrointestinalen, z.T. auch aus cardialen Nebenwirkungen bestanden. Die Prophylaxe wurde überwiegend oral verabreicht.

Auch in weiteren Studien konnte dokumentiert werden, dass unter Itraconazol im Vergleich mit Fluconazol die Rate der UAW höher ist [139].

Einen Vergleich zwischen oral verabreichten Posaconazol- und Fluconazol-Prophylaxen führten Ullmann et a. [140] bei Patienten mit schwerer GvHD durch. Die randomisierte, doppelblinde Studie erbrachte 13% schwere UAW bei Posaconazol gegenüber 10% bei Fluconazol.

In einer randomisierten Studie bei Patienten unter Induktionschemotherapie von Mattiuzzi et al. [141] zeigten sich unter Caspofungin und Itraconazol als wesentliche UAW reversible Hyperbilirubinämien (Grad 3-4 adverse events) mit

einer ansonsten guten Verträglichkeit. 7% der Patienten beider Wirkstoffgruppen mussten wegen UAW auf andere Prophylaxen umgestellt werden.

5.1.5 Fazit Toxizität

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die akuten Infusionsreaktionen von ABLC in der vorliegenden Untersuchung zwar recht häufig auftreten und im Vergleich mit Literaturangaben über L-AmB z.T. auch schlechter abschneiden, dass die Datenlage aber insgesamt nicht eindeutig ist und weitere Studien insbesondere mit größeren Patientenkollektiven und über längere Zeiträume erforderlich sind, um die akute Toxizität richtig einschätzen zu können. Die Intensität der Reaktionen scheint im Vergleich mit anderen Erhebungen eher weniger stark auszufallen.

Häufigkeit und Ausmaß der Nephrotoxizität ist im Studienvergleich gering. Die Gründe dafür sind am wahrscheinlichsten die höheren Dosierungen der Lipidformulierungen im therapeutischen im Vergleich zum prophylaktischen Gebrauch.

Bezüglich der Toxizität kann, wie in der Prophylaxestudie von Mattiuzzi et al. [117] erfolgt, empfohlen werden, die Prophylaxe von ABLC weiter zu verwenden. Gegebenenfalls muss mit einer höheren Anzahl von Fieber und Schüttelfrostzuständen bei den Patienten verglichen mit L-AmB gerechnet werden, so dass die Prämedikation zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen ggf. intensiviert werden sollte.

Allerdings stehen mit den Azolen und Echinocandinen andere Wirkstoffgruppen zur Verfügung, die UAW in geringerem Ausmaß hervorrufen. Es existiert kein direkter Vergleich von ABLC mit Azolen oder Echinocandinen, so dass dies nicht direkt belegt werden kann. In den zitierten Studien zeigen diese Substanzen jedoch alle eine relativ gute Verträglichkeit, so dass sie, auch wegen der nicht eindeutigen Studienlage, eher empfohlen werden als ABLC oder andere AmB Formulierungen [142].

In der vorliegenden Arbeit wurden aus einem großen Patientenpool von HSZT Patienten nur die ausgewählt, die eine intravenöse Prophylaxe erhielten, weil

sie ein orales Azol nicht aufnehmen konnten. Dies entspricht einer Vorauswahl an schwerwiegender erkrankten Patienten. Diese Situation ist nicht vergleichbar mit den prospektiven Studien mit Azolen, in denen die Patienten über einen langen Zeitraum beobachtet wurden und meist eine orale Zubereitung der antifungalen Substanz erhielten, bzw. die orale oder intravenöse Gabe nicht statistisch unterschieden wurde.

Für die Entscheidung, welches Antimykotikum im individuellen Fall eingesetzt wird, sollte die Ausgangssituation der laborchemischen Leber- und Nierenparameter mit einzubezogen werden.

5.2 Wirksamkeit von ABLC

5.2.1 Beurteilung der Ergebnisse im Vergleich mit Literaturdaten

Leider existieren keine Ergebnisse von retrospektiven Untersuchungen einer antimykotischen Prophylaxe durch Amphotericin B Lipidformulierungen bei allogenen HSZT Patienten, so dass zum Vergleich auf Studien mit anderem Design ausgewichen werden muss.

Insgesamt haben 13 Patienten (21,7%) dieser Erhebung die Kriterien einer IFI erfüllt, darunter 2 (3,3%) gesicherte Fälle, 4 (6,7%) wahrscheinliche und 7 (11,7%) mögliche. Bei 20 von 60 Patienten der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung, also 33,3%, wurde auf eine antifungale Therapie mit Caspofungin eskaliert. Das bedeutet, dass 7 von 60 Patienten, 11,7%, mit einer antifungalen Therapie behandelt wurden, obwohl nach den EORTC/MSG Kriterien keine IFI vorlag.

In der Studie von Mattiuzzi et al. [117], in der 131 neutropenische Patienten eine ABLC Prophylaxe in einer Dosierung von 2,5mg/kg 3x/Woche bei neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom unter Induktionschemotherapie (nicht-HSZT) erhielten, haben 49% die Prophylaxe regulär fortgesetzt. In 5% wurde eine „documented“ IFI

diagnostiziert, davon 4x pulmonale Aspergillose und 2x disseminierte Fusarium-Infektionen. „Suspected“ IFI wurden in 21% bei FUO und in 7% bei Pneumonien unbekannter Erreger (Pneumonia of unknown pathogen, PUP) festgestellt. In 28% der Fälle erfolgte eine antimykotische Eskalationstherapie bei Fieber und/oder Pneumonie.

In einer weiteren Prophylaxestudie von Mattiuzzi et al. [124], in der L-AmB wiederum bei AML und MDS Patienten während Hochdosis-induktionschemotherapien untersucht wurde, haben ebenfalls 49% die Prophylaxe regulär beendet.

In 31% erfolgte eine Therapieeskalation bei FUO oder PUP, in 4% traten „documented“ IFI auf, darunter aber auch Hautmanifestationen, so dass die „documented“ IFI, wie oben erwähnt, nicht mit gesicherten (proven) IFI nach EORTC/MSG 1:1 verglichen werden dürfen. In dieser Studie wurde L-AmB mit 3mg/kg 3x pro Woche bis zum Ende der neutropenischen Phase verabreicht.

Eine europäische randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Studie von Kelsey et al. [83], in der 74 allogene und autologe SZT-Patienten eine Pilzprophylaxe mit L-AmB im Rahmen von hämatoonkologischen Erkrankungen erhalten haben, hat 42% „suspected“ und 28,3% „suspected deep seated“ IFI ergeben. Gesicherte IFI wurden nicht gefunden. 36% der Patienten konnten ihre Prophylaxe regulär beenden. Die Prophylaxe mit L-AmB wurde 3x wöchentlich mit 2mg/kg Körpergewicht verabreicht. Wenn ein Patient über 37,5°C Temperatur über 96 Stunden ohne ein Ansprechen auf eine breite antibiotische Eskalation oder klinische Zeichen einer IFI zeigte, wurde unter dem Verdacht einer IFI (suspected IFI) das antimykotische Regime eskaliert (Nach der aktuellen EORTC/MSG Ausgabe kein Kriterium, noch nicht mal ein Unterkriterium für IFI). Unklar bleibt, welche klinischen Zeichen der Autor gemeint hat, die typisch für eine invasive Mykose sein sollen.

In dieser Studie wurde die mykotische Kolonisation mitbeurteilt. Es hat sich gezeigt, dass L-AmB die Häufigkeit der Kolonisation reduziert. Dieser Aspekt ist interessant, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die überwiegende Zahl

der invasiven Candidamykosen auf der Basis einer vorbestehenden Besiedelung der Schleimhäute auftritt. Nur ein ganz geringer Prozentsatz wird durch unzureichende hygienische Bedingungen übertragen [143].

In einer randomisierten, doppelverblindeten placebokontrollierten Studie von Tollemar et al. aus dem Jahr 1993 [144], in der bei autologen und allogenen KMT Patienten L-AmB in einer Dosierung von 1 mg/kgKG/Tag als Prophylaxe eingesetzt wurde, haben 3% (im Gegensatz zur Placebogruppe (8%)) eine invasive Mykose entwickelt (unterteilt in vermutete und gesicherte IFI).

Wolff et al. [145] haben in einer randomisierten, unverblindeten Studie niedrig dosiertes konventionelles Amphotericin B (0,2 mg/kg/Tag) als Prophylaktikum bei allogenen und autologen Knochenmarktransplantationen untersucht. Gesicherte IFI, definiert nach den alten EORTC Kriterien, sind in 7,5% der Fälle bzw. bei 14,3% der allogenen Transplantationen aufgetreten. 57,9% haben die Prophylaxe nicht beendet.

Weitere Studien bestätigen die Inzidenz von „documented“ IFI bei AML-Patienten unter antifungaler Prophylaxe zwischen 1-4% [146, 147] während die Prozentzahl bei einem Kollektiv von Stammzelltransplantierten auf 3-6% steigt [144, 148].

Der Vergleich mit diesen prospektiven Studien deutet darauf hin, dass die Wirksamkeit der ABLC Prophylaxe, sofern diese Daten aufgrund der verschiedenen Ausgangsbedingungen und IFI Kriterien überhaupt vergleichbar sind, nicht schlechter und mit den Ergebnissen der Literaturdaten vergleichbar ist.

Die Ergebnisse von 2 weiteren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Untersuchungen, die niedrig dosiertes cAmB und L-AmB als Pilzprophylaxe bei HSCT Patienten verglichen haben, ergeben ebenfalls, dass beide Arzneistoffe vermutete und gesicherte invasive

Pilzinfektionen ähnlich gut verhindern können [149, 150].

Es wurde auch gezeigt, dass ABLC und L-AmB gleich wirksam in der Behandlung von vermuteten und gesicherten IFI sind, aber bislang ist nur bei L-AmB eine Zulassung bezüglich der Prophylaxe erfolgt ist [124, 129].

In dem HSZT Zentrum, in dem die vorliegenden Daten erhoben wurden, wird die antibiotische Therapie bei Vorliegen von Fieber in der Regel mit Piperacillin und Combactam eskaliert, sobald infektionstypische Symptome und FUO auftreten. Obwohl dies nicht zu den eingangs festgelegten klinischen Erhebungsdaten zählte, wurde bei drei Patienten mit positivem Pilzantigenbefund die zeitgleiche Gabe dieser Antibiotikakombination im Medikationsplan festgestellt. Es ist also möglich, dass auch in der vorliegenden Erhebung falsch positive Ergebnisse ermittelt wurden und damit die Patienten mit einem schlechteren Ergebnis eingestuft wurden. Allerdings wurde bei keinem Patienten nur aufgrund eines positiven Antigentests auf eine antimykotische Therapie eskaliert. Trotzdem differenziert das mykologische Kriterium nach EORTC/MSG 2008, sofern ein klinisches Zeichen vorliegt, in „wahrscheinliche“ und „mögliche“ invasive Mykosen. Es besteht also die Möglichkeit, dass Patienten, die eigentlich in die Kategorie „mögliche IFI“ einzuordnen sind, unter „wahrscheinliche IFI“ eingruppiert wurden, weil sie ein falsch positives mykologisches Kriterium aufwiesen bei einer parallel verabreichten β -Laktamase-Inhibitor-Therapie.

Im Rahmen der Literatur-Internetrecherche wurde keine Humanstudie, die die antifungale Prophylaxe mit ABLC mit einem Azol oder Echinocandin vergleicht, gefunden. Es existiert eine Studie, in der an Mäusen die Therapie von ABLC mit der von Fluconazol verglichen wird. Hier schneidet ABLC besser ab [151].

In einer prospektiven, randomisierten, unverblindeten Studie von Wolff et al. [145], in der niedrig dosiertes cAmB mit Fluconazol als antimykotische Prophylaxe bei allogenen Stammzelltransplantationen verglichen wurde, traten bei 9,1% der Fluconazol und bei 14,3% der cAmB Patienten gesicherte IFI auf.

Eine weitere Studie, die Fluconazol mit niedrig dosiertem cAmB bei HSZT vergleicht [152], zeigt gleiche Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit beider Antimykotika.

In der bereits zitierten Studie von Mattiuzzi et al. [124] wurden AML- und Hochrisiko-MDS-Patienten ohne HSZT randomisiert entweder L-AmB oder eine Kombination aus Fluconazol und Itraconazol als Pilzprophylaxe während Induktionschemotherapie zu erhalten. Beide Patientengruppen zeigten bezüglich der Wirksamkeit gleiche Ergebnisse.

Azole der neueren Generationen und Echinocandine zeichnen sich durch gute Wirksamkeit und verhältnismäßig gute Verträglichkeit aus [153, 139].

Mehrere Prophylaxestudien an HSZT Patienten zeigen die gute Wirksamkeit der verschiedenen Wirkstoffe überwiegend gegenüber dem Standard-Prophylaxe-Azol Fluconazol. Insgesamt demonstrieren diese Studien, dass Azole und Echinocandine effektiv als antimykotische Prophylaxe bei immunsupprimierten Hochrisikopatienten im Rahmen von allogenen Stammzelltransplantationen eingesetzt werden können.

Direkte Vergleichsmöglichkeiten mit den Daten der vorliegenden Erhebung bestehen nicht, weil der Beobachtungszeitraum der Patientenkollektive und die Bestimmungskriterien für IFI so stark voneinander abweichen (Tab. 20).

In vielen Studien werden nur Patienten mit spezifisch eingegrenzten Diagnosen untersucht bzw. miteinander verglichen [117, 124, 126, 154]. In der vorliegenden Arbeit wurden keine Diagnosen ausgeschlossen, so dass sich ein breites Feld an hämatologischen und hämato-onkologischen Diagnosen ergibt. Bezogen auf die Entwicklung einer IFI waren die meisten Patienten (5/13=38,5%) an Lymphomen erkrankt. Es ist fraglich, ob ein Vergleich von AML-Patienten mit Lymphom-Patienten gerechtfertigt ist. In den Studien von Kelsey [83], Wingard [155] und Trifilio [33] wurden ebenfalls Patienten mit den unterschiedlichsten hämatologisch-onkologischen Erkrankungen integriert, allerdings wurde die Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Diagnosegruppen nicht diskutiert.

Nach Angaben in der Literatur [2, 17, 145] korreliert die Dauer der neutropenischen Phase mit der Infektionswahrscheinlichkeit im Allgemeinen und auch mit der Wahrscheinlichkeit, eine IFI auszubilden.

In der Studie von Mattiuzzi et al. [117] wurde ein Zusammenhang zwischen der Prophylaxedauer, also der Neutropeniedauer, denn die Prophylaxe wurde nur bis zum sicheren Neutropenieende verabreicht, und der Wahrscheinlichkeit einer IFI-Entwicklung unabhängig von der Einteilung in die ABLC oder L-AmB Gruppe gesehen.

In der Metaanalyse von Robenshtok [20] wiederum konnte kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Neutropenie und der Entwicklung einer invasiven Mykose festgestellt werden.

In der vorliegenden Untersuchung lässt sich dieser Zusammenhang zwischen Neutropeniedauer und Wahrscheinlichkeit einer IFI-Entwicklung statistisch signifikant nachweisen.

Die Frage, ob eine Prophylaxe das Überleben verbessert, kann aus dieser Erhebung nicht abgeleitet werden. Das Überleben wurde nur innerhalb des Beobachtungszeitraumes dokumentiert. In dieser Zeit sind nur ein Patient der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung und ein weiterer der Gesamtgruppe verstorben. Im weiteren Verlauf sind aus verschiedenen Gründen und in unterschiedlichen zeitlichen Abständen zur allogenen Stammzelltransplantation mehrere Patienten verstorben. Dies ist in den meisten Fällen wahrscheinlich nicht auf die ABLC- Prophylaxe zurückzuführen, denn Stammzelltransplantationspatienten haben aufgrund der schweren Grunderkrankungen und den vielen Komplikationsmöglichkeiten diverse Gründe für ein letales Outcome. Beim Aktenstudium wurde bemerkt, dass viele Patienten lange nach der ABLC- Prophylaxe im Rahmen von akuten und chronischen Graft-versus-host-Erkrankungen verstorben sind.

In der Goodman Studie [148] wurde kein besseres Überleben trotz verringerter Anzahl an IFI unter antimykotischer Prophylaxe festgestellt. Wenn die Prophylaxe jedoch bis in die Postengraftmentphase fortgesetzt wird, wie in der Studie von Slavin [19] mit Fluconazol geschehen, kann auch ein besseres

Überleben nachgewiesen werden. Da die Patienten der vorliegenden Untersuchung alle nach der ABLC-Gabe noch für längere Zeit, aber mindestens bis Tag +100, ein Azol erhalten haben, fallen sie somit in die Kategorie der Patienten mit einem besseren Outcome. Dieses Überleben kann natürlich nicht auf die ABLC-Prophylaxe allein bzw. wenn überhaupt nur zu einem geringen Prozentsatz auf diese bezogen werden, sondern nur auf die Gesamtprophylaxe während des gefährdeten Zeitraumes. Für eine Erörterung des Überlebens in Beziehung zur antimykotischen Prophylaxe ist eine erneute Untersuchung erforderlich.

Die Entwicklung einer möglichen, wahrscheinlichen oder sicheren invasiven Pilzinfektion hat im Mittel 9,8 Tage (Median = 10) mit einer Spannweite von 1 bis 16 Tagen gedauert. In der Studie von Mattiuzzi et al. [117] wurden die Pilzinfektionen nach 4 bis 24 Tagen einer ABLC bzw. L-AmB Prophylaxe diagnostiziert. In einer weiteren Studie von Mattiuzzi et al. [154], in der antifungale Prophylaxe mit Itraconazol und Caspofungin miteinander verglichen wurden, lag die mediane Dauer bis zum Versagen der Prophylaxe bei 15 Tagen für Itraconazol und bei 19 Tagen für Caspofungin.

Da die Patienten in der vorliegenden Untersuchung nur für einen recht kurzen Zeitraum beobachtet wurden, fehlen, wie oben beschrieben, die Daten über entwickelte IFI, die erst unter der ABLC folgenden Prophylaxe aufgetreten sind.

Nach Ito et al. [116] ist unter bestehenden GvH-Erkrankungen das Outcome beim Auftreten einer IFI deutlich schlechter als ohne GvHD. Diese Daten wurden allerdings nur in Studien über die Behandlung von IFI und nicht unter prophylaktischen Gaben ermittelt. In der vorliegenden Erhebung wurden GvH Erkrankungen nicht geplant recherchiert, sind aber höchst wahrscheinlich in dem kurzen Untersuchungszeitraum nach der Transplantation auch noch kaum aufgetreten. Entsprechend kann zu diesem Zusammenhang keine Aussage getroffen werden.

Als mögliche Variable, die zu unterschiedlichen Ergebnissen der Wirksamkeit von antimykotischen Prophylaxen führt, sollte an die nicht medikamentöse

Prophylaxe, z.B. in Bezug auf Aspergillosen die Nutzung von Luftfilteranlagen auf Isolierstationen, gedacht werden. Die einzelnen Studien wurden unter den jeweils gültigen hygienischen Standards der verschiedenen international verteilten Kliniken durchgeführt. Diese Standards werden höchstwahrscheinlich voneinander abweichen, so dass schon aus diesem Grund die Häufigkeit der Entwicklung von invasiv fungalen Infektionen unabhängig davon, ob und welche Prophylaxe verwendet wurde, abweichende Ergebnisse erbringen.

Unter Beachtung dieser Tatsache ist es noch schwieriger die Studienergebnisse miteinander zu vergleichen [156, 157].

Ein weiterer Grund für die schlechte Vergleichbarkeit von Studien im internationalen Rahmen sind die verschiedenen ortsgebundenen Keimspektren. Kelsey et al. vermuten z.B. in Europa im Verhältnis mehr IA als invasive Candidosen im Vergleich mit den USA [83]. Das kann zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit von Prophylaxen führen, insbesondere wenn die Antimykotika Resistenzen aufweisen. Bei AmB sind allerdings weiterhin kaum Resistenzen bekannt, so dass dieser Grund in Bezug auf ABLC nicht vorrangig ins Gewicht fallen wird.

Tab. 19: Prophylaxe-Studien von Amphotericin B Lipidformulierungen im Vergleich

Studie	Patientenkollektiv / Beobachtungszeitraum / IFI Definition	Dosierung der Prophylaxe	Ergebnis
Mattiuzzi et al. [117] ABLC vs. L-AmB prospective, historical control	AML und MDS Patienten unter Induktionstherapie, keine HSZT Patienten/ Beobachtung bis 4 Wo. nach Prophylaxe/ documented IFI durch Pilznachweis im Blut oder Gewebe, suspected IFI durch Fieber >72h und klin. Zeichen ohne bakteriellen Nachweis, kategorisiert in PUP oder FUO	3x/Woche 2,5mg/kg	Wirksamkeit ähnlich P=0,95 131 ABLC vs. 70 L-AmB, je 49% keine IFI, documented IFI 5% vs. 4%;

Studie	Patientenkollektiv / Beobachtungszeitraum / IFI Definition	Dosierung der Prophylaxe	Ergebnis
MattiuZZi et al. [124] L-AmB vs. Flu + Itra	AML und MDS Patienten unter Induktionschemo-therapie, keine HSZT/ bis 2 Tage nach Engraftment/ alte Kriterien, possible in PUP und FUO eingeteilt	3x/Woche 3mg/kg	49% Prophylaxe regulär beendet, 31% Therapie-eskalation bei FUO od. PUP, 4% documented IFI, (auch Haut-infektion, Cellulitis)
Kelsey et al. [83] doppelblind, placebokontrolliert, randomisiert	Chemotherapie od. autolog. und allogene KMT, 74 L-AmB/ Prophylaxe von Beginn Chemoth. bis Neutrophilen-erholung oder IFI/ proven: mikrobiologische Identifikation des Pathogens mit klinischem oder radiologischem Anhalt (keine Histo), suspected: Fieber > 37,5°C über 96h ohne Reaktion auf Antibiose oder klinische Zeichen, die typisch für eine IFI sind, Kolonisation und oberflächliche Mykosen wurden bewertet	3x/Woche 2mg/kg	42% suspected, 28,3% suspected deep seated inf., keine proven IFI
TolleMar et al. [144] L-AmB	Autologe und allogene KMT Patienten (6:30), Prophylaxe ab Neutropenie <500/µl bis Engraftment, max. 3 Monate, gesicherte IFI: kulturell oder mikroskopisch; vermutete IFI: therapierefraktäres Fieber, Kolonisation, pos. Serologie/AG, Bronchoskopieergebnis	1mg/kg/d, keine Prämedikation	reduzierte IFI (3%) vs Placebo (8%) ohne statistische Signifikanz bei kleiner Prüfgruppe

Tab. 20: Prophylaxe Studien anderer Wirkstoffgruppen bei allogenen HSZT Patienten

Studie	Patientenkollektiv / IFI Definition	Wirkstoff / Beobachtungszeitraum	Ergebnis	Anmerkung
Winston [158] randomisiert	Allogene HSZT, n=140, proven IFI nach EORTC 2002 [113]	Itraconazol, Fluconazol, bis Tag +180	Itra: 9% proven IFI Flu: 25% proven IFI	Nur gesicherte IFI
Marr [159] randomisiert	Allogene HSZT, n=304, wahrscheinliche undgesicherte IFI nach EORTC 2002 [113]	Itraconazol, Fluconazol, bis Tag +180	Itra < Flu, 5% vs 12% Schimmelpilz Infektionen, Hefen etwa gleich häufig	Keine genaue IFI Angabe

Studie	Patientenkollektiv / IFI Definition	Wirkstoff / Beobachtungszeitraum	Ergebnis	Anmerkung
Ullmann [160] randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert	HSZT, GvHD, n=600, wahrscheinliche und gesicherte IFI nach EORTC 2002 [113]	Posaconazol, Fluconazol, bis Tag +112	Posa: 5,3%, Flu: 9% IFI, Posa besser in Prävention IA	Nur GvHD
Wingard [155] randomisiert, doppelblind	Allogene HSZT, n=600	Fluconazol, Voriconazol, bis 6 Monate nach HSZT	Flu: 10,6%, Vori: 6,6% IFI	Nur Abstract
Trifilio [33] retrospektiv	Allogene HSZT, n=71, keine EORTC Kriterien	Voriconazole, max. 956 Tage	14% gesicherte IFI	Nur gesicherte IFI
Chou [135] retrospektiv	HSZT, 95% allogene, n=123, EORTC 2002 Kriterien [113]	Caspofungin, bis Tag +100	7,3% IFI, Median 63 d bis IFI	
Hashino [136] prospektiv, historische Kontrolle	Allogene HSZT, n=44 Mica vs. n=29 Flu	Micafungin, Fluconazol, bis Tag 36 bzw. 34 nach TX	Mica: 12,2% possible IFI, no probable oder proven IFI Flu: 34,5% IFI	Nur Abstract
Goodman [148] plazebo-kontrolliert	Autologe und allogene KMT, n=179, keine EORTC Kriterien	Fluconazol, Prophylaxe bis Engraftment, Beobachtung bis 14 Tage nach Prophylaxe	2,8% IFI	Keine Angabe, wie viele allogene KMT
Slavin [19] randomisiert, doppelblind, plazebo-kontrolliert	HSZT, 88% allogene, n=152, keine EORTC Kriterien	Fluconazol, bis 75 Tage nach TX	7% IFI	

5.2.2 Fazit Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von ABLC in dieser Erhebung scheint vergleichbar zu sein mit der von ABLC und L-AmB aus früheren Studien.

Vermutlich haben Unterschiede im Studiendesign, in den Patientencharakteristika, im zytotoxischen Regime, bei den Dosierungen der Antimykotika, in der Dauer der neutropenischen Phasen und verschiedene Resistenzlagen in bisherigen Studien zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen in der Wirksamkeit von Pilzprophylaxen geführt [38, 83, 147].

Es sollte dafür gesorgt werden, dass weitere Studien nach identischen Kriterien ausgewertet werden, um sie vergleichbar zu machen. Kriterien zur Kategorisierung liegen sowohl für invasive Mykosen als auch für Nebenwirkungen vor [112, 123]. Wenn die diagnostische Entwicklung voran schreitet, wird es natürlich immer wieder Ergänzungen und Veränderungen der Kriterien geben müssen, z.B. wird dies der Fall sein sobald ein standardisierter PCR Test zum Pilznachweis vorliegt, so dass die Ergebnisse vermutlich auch weiterhin schwierig zu vergleichen sein werden. Allerdings sollten nicht für jede Studie eigene Kriterien erstellt werden, denn ohne Vergleichsmöglichkeiten ergeben die Studien nur eingeschränkt verwertbare Ergebnisse.

5.3 Einordnung der Untersuchung

Die Studienergebnisse der letzten 15 Jahre bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit antifungaler Prophylaxe und Therapie liefern z.T. sehr unterschiedliche und sich widersprechende Ergebnisse. Mögliche Gründe für diesen Sachverhalt können verschiedene Studiendesigns, die Verwendung von mehreren parallel verabreichten Antimykotika, unterschiedliche Dosierungen, Resistenzentwicklungen, der Engraftment-unterstützende Einsatz bzw. der Verzicht von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, heterogene Patientenpopulationen, die Diversität hämatologischer Erkrankungen im Patientenkollektiv, unterschiedliche zytotoxische Regimes [38], verschiedene Definitionen für Neutropenie und invasive Pilzinfektionen und in Bezug auf die Toxizität verschiedene Methoden zur Erfassung von unerwünschten und organschädigenden Wirkungen sein [104].

Um Studienergebnisse vergleichbar zu machen, sollten antifungale Prophylaxestudien nach einheitlichen Kriterien, die im Folgenden benannt werden, aufgebaut sein [106]. Die Sicherheit und Effizienz eines Arzneistoffes sollte sorgfältig untersucht sein, auch bezogen auf die Anforderung, dass es, neben einer Vielzahl von simultan verabreichten und z.T. stark immunsupprimierenden Arzneimitteln, über einen langen Zeitraum sicher verabreicht werden kann.

Die Wirksamkeit sollte an prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studien, mit einer ausreichend großen Untersuchungsgruppe untersucht werden. Studienziele sollten im Vorwege klar festgelegt sein und nicht mehr verändert werden. Um zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen zu differenzieren, sollten ausreichend große Patientenkollektive zur Verfügung stehen, um hinreichende statistische Aussagekraft zu erreichen. Die Studiengruppen sollten klar definiert und beschrieben werden, so dass die Ergebnisse vergleichbar und übertragbar sind. Beim Vergleich von Studien sollte besonders auf gleiche Ausgangsbedingungen geachtet werden. Prophylaxestudien sollten Kosten-Nutzen Überlegungen beinhalten und der Therapieausgang sollte ebenfalls analysiert werden.

Diesen Ansprüchen wird diese Erhebung nicht gerecht.

Allerdings geht es in der vorliegenden Erhebung auch nicht darum, Ergebnisse zu erbringen, die dem Standard von großen prospektiven Studien genügen, sondern es soll aufgezeigt werden, ob in dem vorliegenden Patientenkollektiv Amphotericin B Lipidkomplex sicher und effektiv eingesetzt wurde. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs ist es statistisch schwierig, signifikante Ergebnisse zu erbringen und damit eine Übertragbarkeit auf die Grundgesamtheit der allogenen Stammzelltransplantationspatienten im UKE zu ermöglichen.

Im Vergleich zu anderen prospektiven Studien [83, 117, 124, 145] ist das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit klein und inhomogen. Es wurden deutlich mehr unterschiedliche Krankheitsstadien und Krankheitsentitäten und infolgedessen verschieden stark immunsupprimierende Faktoren innerhalb der Patientengruppe eingeschlossen, als dies in den meisten prospektiven Studien der Fall ist. Die unterschiedliche Anzahl vorausgegangener Neutropenien und ggf. auch Stammzelltransplantationen wurde nicht berücksichtigt.

Die verschiedenen Konditionierungsregimes wurden nicht getrennt bewertet und auch das Vorliegen einer Graft-versus-host-Erkrankung nicht beurteilt.

5.4 Fazit

Trotz im Vergleich zu konventionellem Amphotericin B deutlich herabgesetzter Häufigkeit von Ereignissen der akuten Toxizität, bleiben diese unerwünschten Arzneimittelreaktionen unter ABLC ein Problem. Insbesondere sind die häufigen Infusionsreaktionen mit Fieber und Schüttelfrost ein belastendes Problem für die Patienten. Vermutlich nehmen diese akuten Nebenwirkungen mit der Häufigkeit der Gabe ab. Dieses Phänomen konnte jedoch in dieser Erhebung nicht untersucht werden, da ABLC nach Auftreten von Nebenwirkungen meist sehr schnell auf L-AmB umgestellt wurde. Andere bekannte Nebenwirkungen, wie allergische und dermatologische Reaktionen, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Dyspnoe sind relativ selten bis überhaupt nicht aufgetreten.

Bezüglich nephrotoxischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen von ABLC wurden kaum schwere Verläufe dokumentiert. Obwohl sich bei der überwiegenden Zahl der Patienten Verschlechterungen der Nierenfunktion eingestellt haben, waren diese selten ernsthafter Natur. In Anbetracht der vielen anderen parallel verabreichten nephrotoxischen Wirkstoffe, scheinen die relativ leichten Erhöhungen der Serumkreatininwerte klinisch tolerabel und gut beherrschbar.

Im Vergleich mit Literaturdaten scheint die Wirksamkeit von ABLC in der Prophylaxe von invasiven Mykosen bei allogenen HSZT Patienten der des bereits für diese Indikation zugelassenen L-AmB zu entsprechen. Dies sollte in einer prospektiven Studie mit einem direkten Vergleich der beiden Arzneistoffe überprüft werden. Soweit es allerdings die Bedingungen der durchgeführten Untersuchung zulassen, können die Ergebnisse der Studie von Mattiuzzi et al. bestätigt werden, in der beide Arzneistoffe direkt miteinander verglichen wurden [117].

Aus den ausgeführten Ergebnissen ergibt sich, dass Abelcet® klinisch sicher und effektiv eingesetzt wurde. Um von den Daten des beobachteten Patientenkollektivs auf die Grundgesamtheit an allogenen Stammzelltransplantationspatienten zu schließen, fehlten leider Fallzahlen in ausreichender Größe für signifikante Ergebnisse. Weitere klinische Studien, die

sich mit dieser Fragestellung beschäftigen, erscheinen sinnvoll und gerechtfertigt.

Da mit den Azolen und Echinocandinen antifungale Arzneistoffe vorliegen, die bei ähnlich guter Wirksamkeit ein im Vergleich zu AmB Formulierungen besseres Verträglichkeitsprofil zeigen, kann man, wie dies bereits in unterschiedlichen Metaanalysen geschehen ist [20, 111, 142], empfehlen, diese, nach Ausschluss der Kontraindikationen, als Mittel der ersten Wahl den AmB Formulierungen vorzuziehen. Alle Autoren sind sich jedoch einig, dass weitere große Studien in klar definierten Patientenkollektiven erforderlich sind, um Empfehlungen für antifungale Prophylaxe bei Hochrisikopatienten mit einem hohen Evidenzgrad aussprechen zu können [20, 108, 109, 111, 142].

6 Zusammenfassung

Die invasive Pilzinfektion ist eine schwere Komplikation der allogenen Stammzelltransplantation. Sie tritt als Folge der notwendigen immunsuppressiven Therapie auf. Von der DGHO werden Stammzelltransplantationspatienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion eingestuft.

Antifungale Prophylaxe reduziert die Häufigkeit der parenteralen antifungalen Therapie und der gesicherten invasiven Mykosen signifikant, besonders bei allogenen HSZT Patienten.

Für die Therapie von invasiven Pilzinfektionen stehen 3 Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Azole, Polyene und Echinocandine. In der vorliegenden Arbeit geht es um die Frage, ob das Polyen-Antimykotikum Amphotericin B Lipidkomplex in der prophylaktischen Anwendung effektiv vor einer invasiven Pilzinfektion im Rahmen von allogenen HSZT schützt und den Sicherheitsanforderungen genügt.

103 Patienten haben ABLC als antifungale Prophylaxe erhalten, 60 davon mindestens 7 Tage. Die Verträglichkeit von ABLC wurde bei allen Patienten anhand akut auftretender Infusionsreaktionen untersucht. Die nephrotoxischen Reaktionen und die Wirksamkeit wurden nur bei den 60 Patienten untersucht, die ABLC mindestens 7 Tage erhalten haben.

Bei 23% der Patienten trat eine akute Unverträglichkeitsreaktion auf.

Von den 60 Patienten bei denen die nephrotoxischen Reaktionen untersucht wurden, zeigten 22% einen auffälligen Serumkreatininanstieg.

Bezüglich der Frage der Wirksamkeit von ABLC haben insgesamt 13 Patienten (22%) die Kriterien einer IFI erfüllt, darunter 2 gesicherte Fälle, 4 wahrscheinliche und 7 mögliche.

Im Vergleich mit Literaturangaben lag ABLC bezüglich der Anzahl von entwickelten akuten Toxizitätsreaktionen im suboptimalen Bereich bei insgesamt milderem Verlauf, während die Ergebnisse zur Nephrotoxizität gute Ergebnisse zeigen. Die Wirksamkeit entspricht der von L-AmB.

Durch das Vorliegen von Arzneistoffen mit weniger toxischen Reaktionen bei gleicher Wirksamkeit wird ABLC voraussichtlich in der antifungalen Prophylaxe von Hochrisikopatienten ein Mittel der 2. Wahl bleiben.

Für valide Ergebnisse, die auf die Grundgesamtheit übertragen werden können, sollten in der Zukunft breiter angelegte Untersuchungen mit größeren, aber klarer definierten Patientenkollektiven angestrebt werden.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABLCL	Amphotericin B Lipid Komplex (Abelcet®)
AG	Antigen
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AK	Antikörper
AmB	Amphotericin B
AML	Akute Myeloische Leukämie
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
BAL	Broncho-alveoläre Lavage
cAmB	konventionelles Amphotericin B
CsA	Ciclosporin A
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECIL	European Conference on Infections in Leukemia
EIA	Enzymimmunoassay
EORTC/MSG	European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study Group Consensus Group
FUO	Fever of unknown origin / unklares Fieber
G-CSF	Granulocyte-colony-stimulating-factor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease / Spender gegen Wirt Erkrankung
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IA	Invasive Aspergillosis / Invasive Aspergillose
IDSA	Infectious Disease Society of America
IFD	Invasive fungal disease / Invasive Pilzerkrankung (neue Nomenklatur)

IFI	Invasive fungal infection / Invasive Pilzinfektion (alte Nomenklatur)		
KG	Körpergewicht		
KM-SZT	Stammzelltransplantation aus Knochenmark		
L-AmB	Liposomales Amphotericin B (AmBisome®)		
KMT	Knochenmarktransplantation		
MDS	Myelodysplastisches Syndrom		
NNH	Nasennebenhöhlen		
NSAID	Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (alt: NSAR)		
PB-SZT	Stammzelltransplantation aus peripheren Blutstammzellen		
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion		
PUP	Pneumonia of unknown pathogen / Pneumonie unbekannter Erreger		
Sp.	Spezies		
SZT	Stammzelltransplantation		
Tab.	Tabelle		
TCT	thorakale Computertomographie/ -tomogramm		
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha		
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf		
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung		
ZVK	Zentraler Venenkatheter		

Maßeinheiten

kg	Kilogramm	nm	Nanometer
mg	Milligramm	min	Minute
μ g	Mikrogramm	h	Stunde

Aus Gründen der Vereinfachung werden Patientinnen und Patienten unter der maskulinen Form des Wortes zusammengefasst.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Ehninger G, Holler E
Knochenmark und Blutstammzelltransplantation
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
www.dgho.de
- [2] Kröger N, Zander A
Allogene Stammzelltherapie – Grundlagen, Indikationen und
Perspektiven
2. Auflage, Uni-Med Verlag, ISBN 978-3-8374-2033-3
- [3] Leather HL, Wingard JR
Infections after hematopoietic stem cell transplantation
Infect Dis Clin North Am 6/2001; 15(2): 483-520
- [4] Maschmeyer G, Kern WV
Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen
DGHO / www.dgho.de [12.03.2009]
- [5] Hematopoietic cell transplantation. Second Edition.
Malden: Blackwell Science, 1999
- [6] Hematopoietic stem cell therapy. First Edition.
Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000
- [7] Ruhnke M
Invasive Mykosen in der Onkologie
Im Focus Onkologie 6/2008
www.onkosupport.de/ascors/content/e974/e1778/e2343/ifo0806_45.pdf
[13.03.2009]

- [8] Bow EJ, Loewen R, Cheang MS et al.
Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: The pathogenetic role of the antileukemic regimen
Clin Infect Dis 1995; 21: 361-69
- [9] Goodrich JM, Reed EC, Mori LD et al.
Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation
J Infect Dis 1991; 164: 731-40
- [10] Bodey GP, Buckley M, Sathe YS et al.
Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia
Annals of Internal Medicine 1966; 64, 1: 328-40
- [11] Einsele H, Bertz H, Beyer J et al.
Epidemiology and interventional treatment strategies of infectious complications after allogenic stem-cell transplantation
Dtsch Med Wochenschr 2001; 126 (45): 1278-84
- [12] O'Brien SN, Blijlevens NMA, Mahfouz TH et al.
Infections in patients with hematological cancer: recent developments
Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003: 438-72
- [13] Doctor fungus
www.doctorfungus.org [12.03.2009]

- [14] Wild C, Jonas S, Frank W et al.
Aspergillose – Stand des Wissens zu Diagnose, Therapie,
Umweltbedingungen – ein Assessment – 4/2001
Österreichische Akademie der Wissenschaft – ITA
<http://epub.oeaw.ac.at/ita/ita-projektberichte/d2-2b18.pdf> [13.09.2009]
- [15] Jehu V
Managing fungal and viral infections in the immunocompromised host
Rec Res Cancer Res 1988; 108: 61-70
- [16] Donhuijsen K, Petersen P, Schmid KW
Trendwende in der Mykosefrequenz bei hämatologischen Neoplasien:
Obduktionsergebnisse von 1976 bis 2005
Deutsches Ärzteblatt 2008; 105 (28-29): 501-6
- [17] Bartsch HH, Mertelsmann R
Knochenmark und periphere Stammzelltransplantation, Kapitel 3
1996 Karger
- [18] Glasmacher A, Prentice AG
Evidence based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients
with haematological malignancies
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2005; 56, Suppl. S1
- [19] Slavin MA, Osborne B, Adam R et al.
Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after
marrow transplantation – a prospective randomized, double-blind study
J Infect Dis 1995; 171: 1545-52

- [20] Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E et al
Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or haematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis
Journal of Clinical Oncology 12/2007; 25: 5471-89
- [21] Cornely OA
Invasive Mykosen –CME (Bayerische Landesärztekammer)
Springer
- [22] Upton A, Kirby KA, Carpenter P et al.
Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: Outcomes and prognostic factors associated with mortality
Clin Infect Dis 2007; 44: 531-40
- [23] Neue Entwicklungen in der Therapie systemischer Pilzinfektionen
Supportivtherapie Folge 18
Im Fokus Onkologie 7/2002
- [24] Heinz WJ
Pilzinfektionen: Prophylaxe bei hämatologischen Patienten
Journal Onkologie – Online Ausgabe 5/2007
- [25] Conference Abstract Search:
Report from the 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Göteborg, Sweden, 29 März bis 1. April 2009
www.aspergillus.org.uk/secure/conferences/confabstracts/searchconf.php [05.09.2009]

- [26] Morell M, Fraser VJ, Kollef MH
Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality
Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49, 9: 3640-45
- [27] Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S et al.
Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive candida species infection
J Antimicrob. Chemother. 2007; 60: 613-18
- [28] Focus on fungal infections 17, 3/2007
Kongressbericht
- [29] Ascoiglu S, de Pauw BE, Meis JF
Prophylaxis and treatment of antifungal infections associated with hematological malignancies
Int J Antimicrob Agents 2000; 15: 159-68
- [30] Nucci M, Marr KA
Emerging fungal infections
Clin Infect Dis 2005; 41: 521-26
- [31] Wald A, Leisenring W, van Burik JA et al.
Epidemiology of aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation
J Infect Dis 1997; 175: 459-66

- [32] Shaukat A, Bakri F, Young P et al.
Invasive filamentous infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: clinical, radiologic and pathologic characteristics.
Mycopathologia 2005; 159: 181-8
- [33] Trifilio S, Singhal S, Williams S et al.
Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole
Bone marrow transplantation 2007; 40: 451-6
- [34] Invasive Pilzinfektionen bei Leukämiepatienten: Empirische Antimykotikatherapie im aktuellen europäischen Leitlinienstandard
Journal Onkologie 19.2.2008
- [35] Marr KA
Invasive candida infections: the changing epidemiology
Oncology 2004; 18: 9-14
- [36] Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG et al.
Increase in candida crusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole
N Engl J Med 1991; 325 (18): 1274-7
- [37] Wingard JR
The changing face of invasive fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients
Curr Opin Oncol 2005; 17: 89-92

- [38] Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N et al.
Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients
- metaanalyse
Cancer 2002; 94: 3230-46
- [39] Uderzo C, Angelo PD, Rizzari C et al.
Central venous catheter-related complications after bone marrow
transplantation in children with hematological malignancies
Bone marrow transplantat 1991; 9: 113-7
- [40] Diagnostik invasiver Pilzinfektionen
www.candidas.de/secure/hintergrund/diag_1300.thml [02.02.2010]
- [41] Krüger W, Sobottka I, Stockschräder M et al.
Fatal outcome of disseminated candidosis after allogeneic bone marrow
transplantation under treatment with liposomal and conventional
amphotericin B. A report of 4 cases with determination of the mic values.
Scand J Infect Dis 1996; 28 (3): 313-6
- [42] Rinaldi MG
Problems in the diagnosis of invasive fungal diseases
Rev Infect Dis 13; 493-5
- [43] Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D et al.
Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology.
Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the
German Society of Hematology and Oncology (DGHO).
Ann Hematol 2003; 82 Suppl 2: 141-8
- [44] Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP
Update on detection of bacteremia and fungemia
Clin Microbiol Rev 1997; 10: 444-465

- [45] Willinger B
Infektionen - Diagnostik invasiver Pilzinfektionen
Jatros Infektiologie 1/2007
- [46] Horvath JA, Dummer S
The use of respiratory tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis
Am J Med 1996; 100: 171-8
- [47] Odabasi Z, Mattiuzi G, Estey E et al
 β -D-Glucanas a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cutoff development, and performance in patients with AML and MDS
Clin Inf Dis 2004; 39: 199-205
- [48] Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L et al.
Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: Variables that affect performance
J of Inf Dis 2004; 190: 641-9
- [49] Maertens J, Verhagen J, Lagrou K et al.
Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation
Blood 2001; 97: 604-10
- [50] Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P et al.
Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric haematology units during a 4-year prospective study
Cancer 2001; 91: 311-8

- [51] Sulahian A, Touratier S, Ribaud P
False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam
New England Journal of Medicine 12/2003; 349(24): 2366-7
- [52] Aubry A, Porcher R, Bottero J et al.
Occurrence and kinetics of false-positive aspergillus galactomannan test results following treatment with β -lactam antibiotics in patients with haematological disorders
J of Clinical microbiology 2/2006, 40: 389-94
- [53] Mitsutake K, Miyazaki T, Tashiro T et al.
Enolase antigen, mannan antigen, cand-tec antigen and beta glucan in patients with candidemia
J Clin Microbiol 1996; 34: 1918-21
- [54] Pasqualotto AC, Denning DW
Diagnosis of invasive fungal infections – Current limitations of classical and new diagnostic methods
Business Briefing: European Oncology Review 2005
- [55] De Repentigny L
Serodiagnosis of candidiasis, aspergillosis and cryptococcosis
Clin Infect Dis 1992 14: 11-22
- [56] Buchheidt D, Baust C, Skladny H et al.
Detection of aspergillus species in blood and bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients by means of 2-step polymerase chain reaction: clinical results
Clin Infect Dis 2001; 33: 428-35

- [57] Kami M, Fukui T, Ogawa S et al.
Use of real time PCR on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis
Clin Infect Dis 2001; 33: 1-504-12
- [58] Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG
Pharmakologische Grundlage der Arzneimitteltherapie,
Kapitel Antimikrobielle Wirkstoffe – Antimykotika
- [59] Zonios DI, Bennett JE
Update on azole antifungals
www.medscape.com from
Seminars in respiratory and critical care medicine 2008, 29 (2): 198-210
- [60] Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft
www.dmykG.de/history//geschichtliches.html [27.02.2009]
- [61] Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A et al.
Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients.
A metaanalysis of 16 randomized controlled trials.
Cancer 2000; 89(7): 1611-25
- [62] Mykosen Online
Alles über systemische Mykosen in Hämatologie und Onkologie
www.mykosen-online.de/antimykotika [26.02.2009]
- [63] Böhme A, Buchheidt D, Einsele H et al.
Leitlinie Antimykotika der AGIHO
www.dgho-infektionen.de [25.02.2009]

- [64] Pharmainformation 7/1
www2.i-med.ac.at/pharmakologie/info/info7-1.html#triazol [26.02.2009]
- [65] Fachinformationsservice der Roten Liste online
www.rote-liste.de [16.02.2010]
- [66] Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ et al.
Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy
Annals of Internal Med 2001; 135, 6: 412-22
- [67] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al.
Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America
Clin Infect Dis 2008; 46: 327-60
- [68] Johnson LB, Kauffmann CA
Voriconazole: A new triazole antifungal agent
Clin Infect Dis 2001; 36 (5): 630-7
- [69] Keating GM
Posaconazole
Drugs 2005; 65: 1553-65
- [70] Zeitschrift für Chemotherapie, Heft 1/06
Posaconazol
www.zct-berlin.de [18.02.2010]

- [71] Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al.
Posaconazole versus fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia
N Engl J Med 2007; 25, 356(4): 348-59
- [72] Onkologie Telegramm
Jahrestagung DGHO in Wien 10/08
Höchste Evidenz für Prophylaxe mit Posaconazol bestätigt
www.onkologie-telegramm.com [18.02.2010]
- [73] Haydu R, Thompson R, Sundelof JG et al.
Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991
Antimicrob. Agents Chemother. 11/1997; 11, 41: 2339-44
- [74] Antiinfektiva
Caspofungin
www.infektionsschutz.at/AntimykotikaCaspofungin.phtml [19.02.2010]
- [75] Mora-Duarte J, Betts R et al.
Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis
N Engl J Med 2002; 347(25): 2020-29
- [76] Cornely AC
Caspofungin
www.p-e-g.org/archiv_tmp/jahrestagung_18/ss/abs_cornely.htm
[19.02.2010]
- [77] The drug monitor
A non-for-profit website edited and maintained by Nasr Anaizi, PhD
Amphotericin B Preparations
www.thedrugmonitor.com [30.01.2009]

- [78] Bennett JE
Antimicrobial agents: Antifungal agents
Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics
McGraw-Hill New York 10. Edition 1995, pp 1175-90
- [79] Adam D, Christ W
Antibiotika und Chemotherapeutika
Pharmakologie und Toxikologie
BI Wissenschaftsverlag 1987, pp 580-750
- [80] Kroker R
Pharmaka zur Behandlung von Pilzinfektionen.
Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren
4. Auflage 1999, pp 290-4
- [81] Collette N, van der Auwera W, Lopez AW et al.
Tissue concentrations and bioactivity of amphotericin B in cancer patients treated with amphotericin B deoxycholate
Antimicrob Agents Chemother 1989; 33 (3): 362-8
- [82] Kleinberg
What is the current and future status of conventional amphotericin B?
Antimicrobial agents 2006; 27: 12-6
- [83] Kelsey SM, Goldman JM, McCann S et al.
Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study
Bone Marrow Transplantation 1999; 23: 163-8

- [84] Boswell GW, Buell, Bekersky
AmBisome: A comparative review
Journal of clinical Pharmacology, 1998; 38:583-592
- [85] Carlson MA, Condon RE
Nephrotoxicity of amphotericin B
Journal of the American College of Surgeons 1994; 179(3): 361-81
- [86] Goodwin SD, Cleary JD, Walawander CA et al.
Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of
amphotericin B
Clin Infect Dis 1995; 20: 755-761
- [87] Slain D
Lipid based amphotericin B for the treatment of fungal infections
Pharmacotherapy 1999; 19(3): 306-23
- [88] Saliba F
Antifungals and renal safety – getting the balance right
Antimicrobial agents 2006; 275: 21-4
- [89] Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al.
Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent
fever and neutropenia
N Engl J Med 1999; 340: 764-71
- [90] White MH, Bowden RA, Sandler ES et al.
Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin colloidal
dispersion vs. Amphotericin B in the empirical treatment of fever and
neutropenia
Clin Infect Dis 1998; 27: 296-302

- [91] Sharkey PK, Graybill SR, Johnson ES et al.
Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS
Clin Infect Dis 1996; 22: 315-21
- [92] Anaissie EJ, White M, Uzun C et al.
Amphotericin B lipid complex versus amphotericin B for treatment of hematogenous and invasive candidiasis: A prospective randomised multicenter trial
Proceedings of the 35th ICAAC Washington DC; Am Soc Microbiol 1995; 21: 330
- [93] Maertens JA, Frere P, Lass-Flörl C et al.
Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients
EJC 2007 ; Suppl 5: 43-8
- [94] Liposomales AmB
Zeitschrift für Chemotherapie Heft 4, 1993
www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen [30.01.2009]
- [95] Bowden RA, Cays M, Gooley T et al.
Phase 1 study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infection after marrow transplant
J Infect Dis 1996; 173: 1208-15
- [96] Herbrecht R
Safety of amphotericin B colloidal dispersion
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 74-80

- [97] Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL et al.
Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases
Clinical Inf Dis 1998; 26: 1383-96
- [98] Janoff AS, Boni LT, Popescu MC et al.
Unusual lipid structures selectively reduce the toxicity of AmB
Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 6122-6
- [99] Amphotericin B (Lipid Complex)
Drug information provided by Lexi-Comp
[www.merck.com/mmpe/lexicomp/amphotericinB\(LipidComplex\).html](http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/amphotericinB(LipidComplex).html)
[29.01.2009]
- [100] Gonzalez C, Sein T, Bacher T et al.
Penetration of lipid formulations of amphotericin B into cerebrospinal fluid and brain tissue.
Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Toronto Sep 28-Oct 1 1997: 19
- [101] Groll AH, Giri N, Petraitis V et al.
Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental candida albicans infection of the central nervous system.
J Infect Dis Jul 2000; 182(1): 274-82
- [102] Rapp RP, Gubbins PO, Evans ME
Amphotericin B lipid complex
The Annals of Pharmacotherapy 1997, 31; 10: 1174-86

- [103] Dix SP
Pharmacology of lipid formulations of amphotericin B
Infect Dis Clin Pract 1998; 7(Suppl 1): 8-15
- [104] Wingard JR, White MH, Anaissie E et al
A randomized, double blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia
Clinical infectious diseases 2000; 31: 1155-63
- [105] Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ
Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities
Clin Infect Dis 1998; 27: 603-18
- [106] Uzun O, Anaissie EJ
Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal
Blood 1995; 86: 2063-72
- [107] Rex JH
Correspondence: Systemic antifungal prophylaxis reduces invasive fungal infections in AML: a retrospective review of 833 episodes of neutropenia in 322 adults
Leukemia 2002; 16: 1197-1203
- [108] Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D et al.
Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors
Guidelines of the Infectious Disease Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)
Ann Hematol 9/2003 82 Suppl 2: 186-200

- [109] Maertens J
Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies
European Journal of Haematology ISSN 0902-4441 (2007)
- [110] Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C et al.
A systemic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations
Clin Ther 2003; 25(5): 1295-320
- [111] Ullmann AJ, Cornely OA
Antifungal prophylaxis for invasive mycosis in high risk patients
Curr Opin Infect Dis 2006; 19: 571-6
- [112] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al.
Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group
Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21
- [113] Ascoglu S, Rex JH, De Pauw B et al.
Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus
Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14

- [114] Borlenghi E, Cattaneo C, Capucci MA et al.
Usefulness of the MSG/IFICG/EORTC diagnostic criteria of invasive pulmonary aspergillosis in the clinical management of patients with acute leukaemia developing pulmonary infiltrates
Annals of hematology 2007, Vol 86, 3: 205-10
- [115] Alexander BD, Wingard JR
Study of renal safety in amphotericin B lipid complex treated patients
Clin Infect Dis 2005; 40: 414-21
- [116] Ito JI, Chandrasekar PH, Hooshmand-Rad R
Effectiveness of amphotericin B lipid complex (ABLC) treatment in HCT recipients with invasive aspergillosis (IA)
Bone marrow transplantation 2005; 36: 873-877
- [117] Mattiuzzi GN, Kantarjian H, Faderl S et al.
Amphotericin B lipid complex as prophylaxis of IFI in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy
Cancer 2004; 100: 581-9
- [118] Baddley JW, Stroud TP, Salzman D et al.
Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients
Clin Infect Dis 2001; 32: 1319-24
- [119] Marr KA, Carter RA, Boeckh M et al.
Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Changes in epidemiology and risk factors
Blood 2002; 100: 4358-66

- [120] Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD et al.
Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation
J Clin Oncol 1988; 6: 1562-8
- [121] Stevens LA, Coresh J, Feldman HI et al.
Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population
J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2749-57
- [122] Glomeruläre Filtrationsrate
Wikipedia [20.09.2009]
- [123] Common toxicity criteria (CTC)
Cancer Therapy Evaluation Program
Version 2,0
DCTD, NCI, NIH, DHHS 3/1998
www.ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf [04.03.2009]
- [124] Mattiuzzi GN, Estey E, Raad I et al.
Liposomal amphotericin B versus the combination of fluconazole and itraconazole as prophylaxis for invasive fungal infections during induction
Cancer 2002; 97: 450-6
- [125] Kelsey SM, Goldman JM, McCann S et al.
Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomized, double blind, placebo-controlled study
Bone marrow transplant 1999; 23: 163-8

- [126] Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ et al.
An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2005
- [127] Wingard JR, Kubilis P, Lee L et al.
Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis
Clin Infect Dis 1999; 29: 1402-07
- [128] Leenders ACAP, Daenen S, Jansen RLH et al.
Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections
Br J Haematol 1998; 103: 205-12
- [129] Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R et al.
Comparison of amphotericin B lipid complex vs. Ambisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia.
Leuk Lymphoma 2001; 40: 511-20
- [130] Cannon JP, Garey KW, Danziger LH
A prospective and retrospective analysis of the nephrotoxicity and efficacy of lipid based amphotericin B formulations
Pharmacother 2001; 21: 1107-14
- [131] Miller CB, Waller EK, Klingemann HG et al.
Lipid formulations of amphotericin B preserve and stabilize renal function in HSCT recipients
Bone Marrow Transplant 2004; 33: 543-8

- [132] Hachem RY, Boktour MR, Hend HA et al.
Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies
Cancer 2008; 112(6): 1282-7
- [133] Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P et al.
Safety, tolerance and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B in patients infected with aspergillus species and other filamentous fungi: Maximum tolerated dose study
Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3487-96
- [134] Ullmann AJ, Sanz MA, Tramarin A et al.
Prospective study of Amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries
Clin Inf dis 2006; 43:e29-38
- [135] Chou LS, Lewis RE, Ippoliti C et al.
Caspofungin as primary prophylaxis in stem cell transplant recipients
Pharmacother 2007; 2, 12: 1644-50
- [136] Hashino S, Morita L, Takahata M et al.
Administration of micafungin as prophylactic antifungal therapy in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation
Int J Hematol. 2008; 87(1): 91-7
- [137] van Burik JH, Ratanatharathorn V, Stephan DE et al.
Micafingn versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing Hematopoietic stem cell transplantation
Clin Infect Dis 2004; 39: 1407-16

- [138] Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al.
Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia
N Engl J Med 2007; 356: 348-59
- [139] Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME
Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: A meta-analysis of randomised-controlled trials
BJH research papers 2005; 131: 22-28
- [140] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH
Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease
N Engl J Med 2007; 356: 335-47
- [141] Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ et al.
Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies
Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50(1): 143-7
- [142] Wirk B, Wingard JR
Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematological malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients
Mycopathologia 2009; 168: 299-311
- [143] Pfaller MA
Nosocomial candidiasis: Emerging species reservoirs and modes of transmission
Clin Infect Dis 1996; 22 (Suppl.2): 89-94

- [144] Tollemar J, Ringden O, Anderson S et al
Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (AmBisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients
Bone marrow transplant 1993; 12: 577-82
- [145] Wolff et al
Fluconazol vs low dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: A study of the north american marrow transplant group
Bone marrow transplantation 4/2000; 25(8): 853-9
- [146] Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG et al.
A randomised controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies.
Br J Haematol 1999; 105: 901-11
- [147] Glasmacher A, Molitor E, Hahn C et al.
Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients with acute leukemia.
Leukemia 1998; 12: 1338-43
- [148] Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al.
A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation.
N Engl J Med 1992; 326: 845-51
- [149] Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC et al.
Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients
J Infect Dis 1992; 165: 891-97

- [150] Riley DK, Pavia AT, Beatty PG et al.
The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant recipients.
Am J Med 1994; 97: 509-14
- [151] Warn PA, Morrissey J, Moore CB et al.
In vivo activity of amphotericin B lipid complex in immunocompromised mice against fluconazole-resistant or fluconazole susceptible candida tropicalis
Antimicrob Agents and Chemother 2000; 44, 10: 2664-71
- [152] Koh LP, Kurup A, Goh YT et al.
Randomized trial of fluconazole versus low dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation
American Journal of hematology 2002; 71: 260-7
- [153] InfektLiga-Antimykotika-Echinocandine
www.infektliga.de [02.02.2010]
- [154] Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ et al.
Open label, randomized comparison of Itraconazol versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2006; Vol. 50, 1: 143-7
- [155] Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ et al.
Results of a randomized, double blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant patients
Blood 2007; Vol 110, 11: abstract #163

- [156] Denning DW, Donnelly JP, Hellreigel KP et al.
Antifungal prophylaxis during neutropenia or allogeneic bone marrow transplantation: What is the state of the art?
Chemotherapy 1991; 38, 43 (Suppl 1)
- [157] Milliken ST, Powles RL
Antifungal prophylaxis in bone marrow transplantation.
Rev Infect Dis 1990; 12 (Suppl 3): 374
- [158] Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH et al.
Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients:
A multicenter, randomized trial
Ann intern Med 2003; 138: 705-13
- [159] Marr KA, Crippa F, Leisenring W et al.
Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants
Blood 2006; 103: 1527-33
- [160] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al.
Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host-disease
N Engl J Med 2007; 356: 335-47

9 Danksagung

Für seine Geduld und fachliche Unterstützung und besonders für die schnellen Reaktionen auf meine Fragen danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Kröger.

Ganz herzlich danke ich meiner engagierten Betreuerin Frau Dr. Claudia Langebrake für die strukturierte Anleitung, die unzähligen praktischen Tipps, die Zeit, die sie mir sogar während ihres Mutterschutzes zur Verfügung stellte und ihre freundliche, unkomplizierte Art, die das Zurechtfinden im undurchsichtigen Universitätsbetrieb zu einem Kinderspiel machte.

Den Mitarbeitern der interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation danke ich für ihre Hilfsbereitschaft.

Ich bedanke mich für die Einführung in das Statistikprogramm SPSS bei Friederike von Neindorff und für die technische Unterstützung bei der Layout-Gestaltung bei Ralph Gärtner und meinem Bruder Mario Bendig.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern, Frau Ingrid Bendig und Herrn Dr. med. dent. Rainer Bendig, für ihre liebevolle und finanzielle Unterstützung und das Vertrauen über die vielen Jahre der Aus- und Weiterbildung.

Allen genannten Personen und meinen Freunden danke ich für die wiederholten motivierenden Worte, wenn die Arbeit mal nicht so flüssig von der Hand gehen wollte.

10 Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: Corinna Bendig
Geburtsdatum: 29.03.1977
Geburtsort: Hamburg
Adresse: Holsteiner Chaussee 183 b
22457 Hamburg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1983 - 1986 Grundschole Lemsahl-Mellingstedt / Hamburg
1986 - 1992 Gymnasium Buckhorn / Hamburg
1992 - 1996 Carl-von-Ossietzki Gymnasium / Hamburg
1996 Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium:

1997 – 2004 Medizinstudium an der medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg
2004 Approbation als Ärztin

Berufsweg:

2005 – 2008 Weiterbildungsassistentin in der Internistischen
Abteilung des Asklepios Westklinikum Hamburg
seit 4 / 2009 Weiterbildungsassistentin in der Praxisweiterbildung
zum Facharzt für Innere und Allgemeinmedizin in
Hamburg

11 Anhang

11.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Infektionshäufigkeit bei Granulozytopenie	13
Abb. 2: Infektionshäufigkeit im Verhältnis zur Granulozytenzahl	14
Abb. 3: Molekülbild AmB	27
Abb. 4: Querschnitt durch einen multilamellaren Vesikel	34
Abb. 5: Struktureller Aufbau von ABLC	35
Abb. 6: Flussdiagramm Patientenauswahl	63
Abb. 7: Antimykotische Prophylaxe vor ABLC	65
Abb. 8: Umstellungsgrund auf ABLC	66
Abb. 9: Gruppenvergleich Dauer ABLC Prophylaxe	67
Abb. 10: Neutropeniedauer in der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung	68
Abb. 11: Neutropeniedauer (Boxplot)	68
Abb. 12: Häufigkeit der Prämedikation	69
Abb. 13: Verteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen	70
Abb. 14: Verträglichkeit von ABLC unter Prämedikation	72
Abb. 15: Umstellung wegen Unverträglichkeit im Jahresvergleich	74
Abb. 16: Verträglichkeit von ABLC im Jahresvergleich	75
Abb. 17: Serumkreatinin Veränderungen nach Bearman	76
Abb. 18: Maximales Serumkreatinin	77
Abb. 19: Maximales Kreatinin zu ABLC Dauer	78
Abb. 20: Maximales Serumkreatinin unter nephrotoxischen Substanzen	80
Abb. 21: Maximales Serumkreatinin im Verhältnis zum Patientenalter	82
Abb. 22: Maximaler Serumharnstoff im Verhältnis zum Patientenalter	82
Abb. 23: Verteilung der invasiven Mykosen	84
Abb. 24: Eskalationsgründe	85
Abb. 25: Pilzmedikation nach ABLC	86
Abb. 26: Auftreten von IFI zur Neutropeniedauer, zusammengefasst	90
Abb. 27: Auftreten von IFI zur Neutropeniedauer, aufgegliedert	90

11.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Pharmakokinetische Daten	36
Tab. 2: Kriterien für gesicherte invasive Mykosen	41
Tab. 3: Kriterien für wahrscheinliche IFD	42
Tab. 4: Kriterien für die Diagnosestellung einer endemischen Mykose	43
Tab. 5: Unterschiede der verschiedenen EORTC/MSG Definitionen	45
Tab. 6: Patientencharakteristika	64
Tab. 7: Prämedikation * Verträglichkeit von ABLC	72
Tab. 8a-d: Verträglichkeit von ABLC im Jahresvergleich	73
Tab. 9: Nephrotoxische Arzneimittel * Kreatinin	79
Tab. 10: Kreatinin im Verlauf * Patientenalter	81
Tab. 11: Kreatinin * Neutropeniedauer	83
Tab. 12: Antifungale Medikation nach ABLC * Diagnosen	87
Tab. 13: Diagnose * IFI	88
Tab. 14: Neutropeniedauer * IFI	89
Tab. 15: Dauer der Neutropenie, Nicht-IFI-Patienten	89
Tab. 16: Dauer der Neutropenie der Subgruppe zur Wirksamkeitsprüfung	89
Tab. 17: Zusammenfassung Ergebnisse	94
Tab. 18: Zusammenfassung der Literaturergebnisse zur Nephrotoxizität	107
Tab. 19: Prophylaxestudien von AmB Lipidformulierungen im Vergleich	119
Tab. 20: Prophylaxestudien anderer Wirkstoffgruppen	120

11.3 Erhebungsbogen, Access-Datei

Microsoft Access

Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Datensätze Extras Fenster ?

MS Sans Serif

Frage hier eingeben

Pat-ID (UPN): 0

Pilzdiagnostik laufende Nummer: 3

Aspergillus-Antigen Datum: []

Aspergillus-Antigen Resultat: []

Candida-Antigen Datum: []

Candida-Antigen Resultat: []

Kultur Datum: []

Kultur Material: []

Kultur Resultat: []

PCR Datum (Probenentnahme): []

PCR Material: []

PCR Resultat: []

TCT Datum: []

TCT Resultat: []

Datensatz: 1 von 1

Aspergillus

Name: []

Geburtsdatum: []

Geschlecht: []

Diagnose: []

KMT Datum: []

Neutropenie Anfang: []

Neutropenie Ende: []

Pilzprophylaxe vor ABLC: []

Startdatum ABLC: []

Enddatum ABLC: []

Dauer der ABLC Therapie (Tage): []

Grund für Wechsel auf ABLC: []

Pilzmedikation nach ABLC: []

Verträglichkeit ABLC: []

Tavegil/Fenistil-Prämedikation: []

Paracetamol-Prämedikation: []

Umstellung wegen Unverträglichkeit: []

keine IFI

IFI possible

IFI probable

IFI proven

Umstellung auf Pilztherapie - empirische Eskalation

Umstellung auf Pilztherapie - Antigen positiv

Umstellung auf Pilztherapie - kulturell (BAL, PCR)

Umstellung auf Pilztherapie - TCT

Keine Pilztherapie

Maximales Kreatinin unter ABLC in mg/dl (0.5-1.0): []

Datum max Kreatinin: []

Kreatinin-Ausgangswert: []

Nierenfunktion: []

Maximaler Harnstoff unter ABLC in mg/dl (7-19): []

Datum max HST: []

Harnstoff Ausgangswert: []

Anzahl gleichzeitig verabreichter nephrotoxischer AM: []

(Cisplatin A, Tacrolimus, Vancomycin, Aminoglykoside, Cotrimoxazol, Aciclovir, Furosemid)

Alte/rer/rer: []

Compo/rer/rer: []

Konzep/rer/rer: []

Datensatz: 208 von 208

11.4 Genehmigung zur Verwendung der Patientendaten

Einwilligung von Patienten

in die Weitergabe von Daten für die Zwecke des
Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen
(DRST)

(Zum Verbleib in der Patientenakte)

1. Vorwort

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

In dem Bemühen, die Behandlungsmethoden ständig zu verbessern, hat sich unsere Transplantationseinheit mit anderen zusammengeschlossen und das deutsche Register für Stammzelltransplantationen, abgekürzt „DRST“ genannt, aufgebaut.

Dieses Register hat die Aufgabe, möglichst viele und genaue medizinische Befunde aus den einzelnen Krankheitsverläufen von allen in Deutschland durchgeführten Knochenmark- und Blutstammzelltransplantationen zu erfassen und auszuwerten. Die Datenerfassung durch das „DRST“ ermöglicht unabhängigen Gutachtern, die einzelnen Transplantationszentren daraufhin zu überprüfen, ob die Güte der durchgeführten Behandlungen den bekannten wissenschaftlich gesicherten Anforderungen entspricht. Für die behandelnden Ärzte und die Patienten noch wichtiger ist aber, dass eine bundesweite Auswertung von Therapieerfolgen es erlaubt, Verbesserungen in der Behandlung schnell zu erkennen und allen Patienten zugute kommen zu lassen, unabhängig davon, welche Transplantationseinheit den Fortschritt für die Patienten erarbeitet hat.

Um aus medizinischen Befunden nützliche Rückschlüsse ziehen zu können, muss das „DRST“ die Befunde im Verlauf personenbezogen erfassen und auswerten. Aus Gründen des Datenschutzes muss aber gleichzeitig jeder Rückschluss auf konkrete Einzelpersonen ausgeschlossen werden. Wir beabsichtigen daher, dem „DRST“ Ihr Alter, Geschlecht, Geburtsdatum, die Art Ihrer Erkrankung, die gewählte Therapiemethode und deren Erfolg

(Therapieverlauf) mitzuteilen. Nicht gemeldet werden hingegen personenbezogene Daten im eigentlichen Sinn, d.h. Name, Vorname, Familienstand, Beruf, Konfession, Nationalität oder gar Adresse, Telefon- oder Faxnummer.

Nach den gesetzlichen Bestimmungen ist es erforderlich, dass uns Ihre schriftliche Zustimmung für unsere Vorhaben geben. Wir bitten Sie daher, die nachfolgende Einwilligung sorgfältig zu lesen und zu unterschreiben. Ihr Einverständnis ist freiwillig. Für den Fall, dass Sie Ihre Mitwirkung versagen, werden Ihnen diesbezüglich hier und heute sicher keine Nachteile entstehen.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Ärzteteam

2. Einwilligung in die Erfassung von anonymisierten Daten zur Krankheitsgeschichte und deren Weitergabe an Dritte durch das DRST

Patient Name:
 Vorname:
 Geburtsdatum:
Arzt Name:

Ich bestätige, dass der o.g. Arzt mich über Aufbau, Sinn und Arbeitsweise des DRST ausführlich und verständlich aufgeklärt hat. Die zweiseitige Selbstdarstellung des nationalen Registers „Merkblatt für Ärzte und Patienten über Funktionen und Arbeitsweise des DRST“ (MB 1,2) wurde mir ausgehändigt. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen. Meine Fragen wurden vollständig und zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Hiermit willige ich ein, dass die anonymisierten [d.h. bezüglich Namen, Vornamen, Adresse unkenntlich gemachten] Daten über meine Erkrankung und

deren Behandlung vom DRST erfasst und an folgende Stellen zu folgenden Zwecken weitergeleitet werden dürfen:

a) die einzelnen Transplantationseinheiten. Jede Einheit hat das Recht, die gemeldeten eigenen Daten einzusehen, um diese auf Richtigkeit und Vollständigkeit zu prüfen.

b) die „Konzertierte Aktion Stammzelltransplantation“. Diese Aktion besteht aus Vertretern mehrerer deutscher wissenschaftlicher Fachgesellschaften und der gesetzlichen Krankenkassen. Aufgabe dieser Aktion ist es zu überprüfen, ob die Therapiequalität der einzelnen Transplantationseinheiten in Deutschland den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen entspricht. Zu diesem Zweck benennt die Aktion unabhängige Expertenkommissionen, die die Zentren in Kenntnis der gemeldeten Daten (Therapieerfolge) in regelmäßigen Abständen vor Ort begutachten.

c) das Europäische Register (EBMT) und das US-amerikanische Register (IBMTR) für Stammzelltransplantationen, um festzustellen, ob die in Deutschland erzielten Therapieerfolge mit den Therapieverbesserungen in anderen Ländern Schritt halten können.

d) die Leiter von nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Studienprojekten. Sobald dem DRST in Zusammenarbeit mit den o.g. internationalen Registern auffällt, dass bestimmte Fragen zur Verbesserung der Therapie wissenschaftlich geklärt werden müssen, wird ein Forschungsprojekt veranlasst. Die von der zuständigen Fachgesellschaft ernannte Projektleiter erhält dann das Recht, die Daten des DRST zur Lösung seiner Fragestellung einzusehen und die notwendigen Maßnahmen zur Klärung seiner Aufgabe in die Wege zu leiten.

e) die gesetzlichen Krankenkassen. Den Krankenkassen wird das Recht eingeräumt, „Sammelstatistiken“ des DRST einzusehen. Dies dient dem Zweck der Bedarfsplanung, d.h. die Feststellung, welcher Stellenwert der Stammzelltransplantation bei bestimmten Krankheiten zukommt und welche Regionen von Deutschland bezüglich der Möglichkeit zur Durchführung von Stammzelltransplantationen „unterversorgt“ sind.

Ferner hat man mich darüber informiert, dass das DRST über seine Tätigkeit in Form eines Jahresberichtes Rechenschaft ablegt, der Sammelstatistiken über die in Deutschland durchgeführten Stammzelltransplantationen erhalten wird.

Die heute für das DRST verantwortlichen Personen haben auch den theoretischen Fall bedacht, dass das DRST irgendwann einmal nicht mehr „zeitgemäß“ ist und aufgelöst werden soll. Für diesen unwahrscheinlichen Fall sieht die Satzung des DRST vor, dass die Datenbank „an eine geeignete Nachfolgeorganisation“ übergeben werden soll. Steht eine solche hier nicht zur Verfügung, soll die Sicherung der Daten des DRST nach den Vorgaben der Ärztekammer im Einverständnis mit dem Datenschutzbeauftragten geregelt werden. Dieser Regelung stimme ich zu.

Mir ist bekannt, dass ich die vorliegende Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann.

Datum: -----

Unterschriften: -----

(Patient/Sorgeberechtigter)

(aufklärender Arzt)

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: