

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

ONKOLOGISCHES ZENTRUM

ABTEILUNG FÜR ONKOLOGIE, HÄMATOLOGIE UND KNOCHENMARKTRANSPLANTATION MIT
SEKTION PNEUMOLOGIE (II. MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK)

DIREKTOR: PROF. DR. MED. CARSTEN BOKEMEYER

VERGLEICH EMPIRISCHER UND PROPHYLAKTISCHER ANTIMYKOTISCHER THERAPIESTRATEGIEN BEI HOCHRISIKO- PATIENTEN MIT AKUTER MYELOISCHER LEUKÄMIE

DISSERTATION

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

vorgelegt von:

Dennis Gutmann

aus Hamburg

Hamburg 2010

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 15.08.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Martin Trepel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Jan van Lunzen

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Rudolf Erttmann

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Die Akute myeloische Leukämie (AML).....	1
1.1.1	Klassifikation einer Akuten Myeloischen Leukämie	2
1.1.2	Therapie.....	3
1.2	Diagnostische Strategien bei hämatologischen Patienten (mit AML) mit Fieber und Infektionen	3
1.2.1	Diagnostische Strategien bei Fieber unklarer Genese (FUO) während Neutropenie .	4
1.3	Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten mit AML.....	5
1.3.1	Bedeutung und Stellenwert	5
1.3.2	Medizinisch-mykologische Einteilung: Definition und Morphologie.....	5
1.3.3	Erregerspektrum humanpathogener Pilze bei Patienten mit AML.....	6
1.3.4	Diagnostik invasiver Pilzinfektionen	7
1.3.4.1	Mikrobiologisch-kulturelle Diagnostik invasiver Pilzinfektionen	7
1.3.4.2	Serologische Diagnostik invasiver Pilzinfektionen	8
1.3.4.3	Molekularbiologische Diagnostik von Pilzinfektionen aus Körperflüssigkeiten	8
1.3.4.4	Bildgebende Verfahren in der Pilzdiagnostik.....	9
1.3.4.5	Endoskopische Verfahren zur Detektion invasiver Pilzinfektionen.....	9
1.3.5	Definition invasiver Pilzinfektionen nach den EORTC-Diagnosekriterien	9
1.3.6	Antimykotika zur Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen	11
1.3.6.1	Antimykotika.....	11
1.3.6.1.1	Polyene	12
1.3.6.1.1.1	Konventionelles Amphotericin B (Amphotericin B Deoxycholat®) ...	12
1.3.6.1.1.2	Liposomales Amphotericin B (AmBisome®).....	12
1.3.6.1.2	5-Fluorcytosin/Flucytosin (5-FC)	13
1.3.6.1.3	Azole.....	13
1.3.6.1.3.1	Fluconazol (Diflucan®)	13
1.3.6.1.3.2	Voriconazol (VFend®).....	14
1.3.6.1.3.3	Itraconazol (Sempera®)	14
1.3.6.1.3.4	Posaconazol (Noxafil®).....	14
1.3.6.1.4	Echinocandine.....	15
1.3.6.1.4.1	Caspofungin (Cancidas®)	15
1.3.6.1.4.2	Micafungin (Mycamine®)	16

1.3.6.1.4.3	Anidulafungin (Ecalta®).....	16
1.3.6.2	Antimykotische Therapiestrategien.....	17
1.3.6.2.1	Antimykotische Prophylaxe.....	19
1.3.6.2.2	Zweitlinientherapie zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen.....	20
1.3.7	Pharmaökonomie.....	21
1.4	Arbeitshypothese.....	21
2	Material und Methoden.....	23
2.1	Definition der untersuchten Patientengruppen und Studiendesign.....	23
2.2	Dosis und Verabreichung der Antimykotika.....	26
2.3	Retrospektive Datenerhebung.....	26
2.3.1	Statistische Analyse.....	30
2.3.2	Kostenermittlung.....	30
2.4	Behandlungsstandards und Definitionen.....	32
3	Ergebnisse.....	38
3.1	Basischarakteristika der Patienten.....	38
3.2	Therapieergebnisse.....	40
3.2.1	Logistische Regressionsanalyse.....	40
3.2.2	IFI-Inzidenz.....	43
3.2.3	Überleben.....	46
3.2.4	Erreger bewiesener und wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen.....	46
3.3	Behandlungserfolg.....	47
3.3.1	Nebenwirkungen antimykotischer Therapien.....	49
3.3.2	Infektiologische und nicht-infektiologische Komplikationen.....	50
3.3.3	Antibiotikawechsel.....	52
3.4	Pharmaökonomie und Gesundheitsökonomische Aspekte.....	52
3.4.1	Dauer des stationären Aufenthaltes.....	52
3.4.2	Pharmaökonomie.....	53
3.4.3	Kosten der Intensivtherapie und Radiologie.....	54
3.4.4	Gesamtübersicht der ermittelten Kosten.....	55
4	Diskussion.....	56
5	Zusammenfassung.....	72
	Tabellenverzeichnis.....	74
	Abbildungsverzeichnis.....	75
	Abkürzungsverzeichnis.....	76
	Literaturverzeichnis.....	79

Danksagung.....	85
Lebenslauf.....	86
Eidesstattliche Versicherung.....	87

1 Einleitung

Invasive Pilzinfektionen stellen trotz neuer antimykotischer Medikamente auch heute noch eine Bedrohung für Hochrisikopatienten dar. Hierzu zählen vor allem Patienten mit Akuter Leukämie in der Phase der therapiebedingten Neutropenie.

1.1 Die Akute myeloische Leukämie (AML)

Die Akute myeloische Leukämie ist eine klonale Erkrankung früher, meist CD34-positiver hämatopoetischer Vorläuferzellen und macht etwa 80-90% der Fälle akuter Leukämien des Erwachsenen aus (Bertz & Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2006, Hoffbrand 2003, Estey & Döhner 2006).

Charakteristischerweise kommt es zu einer ungebremsten Proliferation und Akkumulation der leukämischen Population im Knochenmark, sowie zu einer Ausschwemmung der leukämischen Blasten ins periphere Blut. Die physiologische Blutbildung wird dabei verdrängt (R. Haas 2005, Hoffbrand 2003, JM Bennett 2000).

Die Zahl der jährlichen AML-Neuerkrankungen liegt in Deutschland bei insgesamt etwa 3.600 Fällen bei einer geschätzten Inzidenz von 4,3/100.000 Einwohner bei Männern und 2,9/100.000 Einwohner bei Frauen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 67 Jahren, wobei mit zunehmendem Alter ein deutlicher Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen ist (23,1/100.000 Einwohner bei den 80- bis 84-Jährigen) (Hellenbrecht et al. 2006).

Dank moderner Therapiemaßnahmen (Hochdosis-Chemotherapien, Immuntherapien, Stammzelltransplantationen) können heute etwa 30% aller AML-Patienten geheilt werden, wobei insbesondere ältere Patienten eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen (Horner et al. 2009, Sekeres 2008). Durch die intensive chemotherapeutische Behandlung besteht für Patienten ein hohes Risiko für infektiologische Komplikationen (siehe 1.2) und eine erhöhte Mortalität, die vor allem mykotisch bedingt ist: Der Anteil invasiver Pilzinfektionen an infektbedingten Todesfällen bei Patienten mit Akuter Leukämie wird – je nach Patientenpopulation - mit bis zu 25% beschrieben (de Pauw & Meunier 1999).

1.1.1 Klassifikation einer Akuten Myeloischen Leukämie

Die Einteilung der unterschiedlichen AML-Subtypen erfolgt entsprechend der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der Tumoren des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes (Kroschinsky & Wandt 2008) (s. Tabelle 1.1).

Tab. 1.1.: WHO-Klassifikation der AML
AML mit typischen zytogenetischen Veränderungen
<ul style="list-style-type: none"> - AML mit t (8;21)(q22;q22); AML1/ETO - AML mit abnormen Knochenmarkeosinophilen und inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22); CBFβ/MYH11 - Akute Promyelozytenleukämie – AML M3 mit t(15;17)(q22;q11-12) (PML/RARα) – und Varianten - AML mit 11q23-(MLL-)Anomalien
AML mit multilineärer Dysplasie (mindestens 2 Linien betroffen)
<ul style="list-style-type: none"> - AML mit vorausgegangenem Myelodysplastischem Syndrom (MDS)/myeloproliferativem Syndrom - De-novo-AML ohne vorausgegangenes Syndrom
Therapieinduzierte AML und therapieinduziertes myelodysplastisches Syndrom (MDS)
<ul style="list-style-type: none"> - AML/MDS nach Gabe von Alkylanzien - AML/MDS nach Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren - AML/MDS nach sonstiger Chemo-/Strahlentherapie
AML ohne andere Einordnungsmöglichkeit
<ul style="list-style-type: none"> - AML, minimal differenziert (FAB M0) - AML ohne Ausreifung (FAB M1) - AML mit Ausreifung (FAB M2) - Akute myelomonozytäre Leukämie (FAB M4) - Akute monozytäre Leukämie (FAB M5a,b) - Akute Erythroleukämie (FAB M6) - Akute Megakaryoblastenleukämie (FAB M7) - Akute Basophilenleukämie - Akute Panmyelose mit Myelofibrose - Myelosarkom/Chlorom

1.1.2 Therapie

Man unterscheidet bei einer in kurativer Absicht verabreichten Chemotherapie zwischen einer Induktionstherapie und einer Konsolidierungs- bzw. Postremissionstherapie. Die Induktionstherapie besteht in der Regel aus zwei Zyklen intensiver Kombinationschemotherapien und dient der deutlichen Reduktion der Tumorlast, der Wiederherstellung der physiologischen Hämatopoese und damit dem Erreichen einer kompletten Remission. Ziel der Konsolidierungstherapie ist die Remissionserhaltung, sie besteht aus 1-3 Zyklen Chemotherapie bzw. einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation (Buchner et al. 2001, Cheson et al. 2003, Hoffbrand 2003, Kantarjian et al. 2006).

Das Therapieergebnis wird nach den Kriterien des National Cancer Institutes (NCI) kategorisiert (Cheson et al. 1990): Eine komplette Remission wird definiert als vollständige Regeneration der Hämatopoese mit Thrombozyten $>100/\text{nl}$ und Neutrophilen $>1.0/\text{nl}$, keine Blasten im peripheren Blut, einem zytologisch bestimmten Blastenanteil im Knochenmark $<5\%$, keine nachweisbare extramedulläre Manifestation sowie keine transfusionsbedürftige Anämie.

Für aktuelle Therapieprotokolle wird an dieser Stelle auf die Internetseiten des „Kompetenznetzes Leukämien“ verwiesen (<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/therapie/aml/>) (Gökbuget 2008).

Unter dem Begriff Supportivtherapie lassen sich alle Maßnahmen zusammenfassen, die das Befinden der Patienten bessern und eine Reduktion der Behandlungsnebenwirkungen zum Ziel haben, ohne direkt gegen maligne Zellen gerichtet zu sein. Bei älteren Patienten oder Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten ist eine Chemotherapie wenig Erfolg versprechend (Gesamtüberleben $<5\%$) (Klepin & Balducci 2009). Daher werden diese Patienten über 70 Jahre meist rein supportiv behandelt.

1.2 Diagnostische Strategien bei hämatologischen Patienten (mit AML) mit Fieber und Infektionen

Infektionen sind lebensbedrohliche Komplikationen der AML-Therapie und mit 75% die häufigste Todesursache (H. Chang et al. 1996). Ursächlich sind bakterielle, virale und mykologische Pathogene. Als Risikofaktor für Infektionen gilt v.a. das Ausmaß und die Dauer der Neutropenie (Buchheidt et al. 2003, Kuderer et al. 2006, Link 1999, Maschmeyer et al. 1997), definiert als eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten $<500/\mu\text{l}$ (bzw. $<1.000/\mu\text{l}$ mit einem erwarteten Abfall

unter 500/ μ l innerhalb der folgenden zwei Tage) oder eine Verminderung der Gesamtleukozyten \leq 1.000/ μ l (W. Hughes et al. 2002, Gastmeier et al. 2000).

Daneben ist auch die Dauer der Neutropenie entscheidend: Hochrisikopatienten, zu denen Patienten mit AML gerechnet werden, die eine Induktionstherapie erhalten, haben ein mehr als neunzigprozentiges Risiko, eine febrile Episode und/oder eine klinisch-dokumentierte und/oder eine mikrobiologisch gesicherte Infektion zu entwickeln (vgl. Tabelle 1.2) (M. Ellis 2008, W. Hughes et al. 2002, Link 1999, Maschmeyer et al. 1997).

Tab. 1.2: Risikoklassifikation bei Neutropenie

<i>Niedrigrisikopatient</i>	<i>Standardrisikopatient</i>	<i>Hochrisikopatient</i>
Voraussichtliche Neutropeniedauer max. 5 Tage	Voraussichtliche Neutropeniedauer 6-9 Tage	Voraussichtliche Neutropeniedauer \geq 10 Tage

Außerdem spielen auch Komorbiditäten, hohes Alter, der Allgemeinzustand („Performance Status“) der Patienten sowie die Virulenz von Pathogenen eine wichtige Rolle (Klastersky et al. 2001, Prentice et al. 2000, Kuderer et al. 2006, Marr 2008, Castón-Osorio et al. 2008, Morrison 2005). Ungünstige klinische Befunde/Zustände wie arterielle Hypotension, respiratorische Insuffizienz, Behandlung auf Intensivstation, behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz, kardiale Arrhythmien oder andere therapiepflichtige EKG-Veränderungen sowie eine interventionspflichtige Niereninsuffizienz erhöhen beispielsweise das Infektionsrisiko deutlich (M. Ellis 2008, Klastersky et al. 2001, Kuderer et al. 2006, Morrison 2005).

1.2.1 Diagnostische Strategien bei Fieber unklarer Genese (FUO) während Neutropenie

Da Fieber während einer Neutropenie-Episode oft der einzige Hinweis auf eine Infektion ist, beginnt die Diagnostik mit einer *Anamnese und einer sorgfältigen klinischen Untersuchung* (mehrmals täglich). Zur Akutdiagnostik gehört lt. den aktuellen Therapierichtlinien Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie eine Reihe weiterer Maßnahmen, die im Kapitel 2.4 dieser Arbeit ausführlich dargestellt sind (Maschmeyer et al. 1997, Buchheidt et al. 2003, Kuderer et al. 2006, Link 1999).

1.3 Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten mit AML

1.3.1 Bedeutung und Stellenwert

Der Anteil invasiver Pilzinfektionen an infektbedingten Todesfällen bei Leukämie-Patienten beträgt bis zu 25% (de Pauw & Meunier 1999), wobei weltweit eine Zunahme in der Inzidenz invasiver Pilzinfektionen beobachtet wird. So wurde z.B. im Zeitraum 1976-79 bei 10%, hingegen im Zeitraum 1986-90 bei 16% von insgesamt 1.053 in der Universitätsklinik Essen obduzierten Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen eine invasive Pilzinfektion festgestellt, eine entsprechende Untersuchung an der Universität Frankfurt erbrachte eine Zunahme von 2,2% (1978-82) auf 5,1% (1990-94). Die nachgewiesenen Pilzinfektionen wurden in ca. 76% der Fälle als **maßgebliche Todesursache** eingeschätzt (Ruhnke et al. 2003).

Wesentliche Gründe für die steigende Anzahl invasiver Pilzinfektionen sind die Zunahme immunsupprimierter Patienten, das verlängerte Überleben von Patienten mit hämatologischen Neoplasien durch neue Therapieformen und die Intensivierung medizinischer Maßnahmen (intensivere Chemotherapie, regelhafter Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika, routinemäßige Anlage zentraler Venenkatheter, hochkalorische parenterale Infusionstherapie sowie aufwändigere und aggressive intensivmedizinische Behandlung auch bei älteren Patienten) (McNeil et al. 2001, Marr 2008, Castón-Osorio et al. 2008, Pfaller & Diekema 2007, Bow 2008, Prentice et al. 2000).

Bei Fieberbeginn in der Neutropenie sind ungefähr 5% der Infektionen durch Pilze verursacht, allerdings kann trotz adäquater antimikrobieller Therapie bei persistierendem Fieber diese Rate ab etwa dem fünften Tag auf bis zu 50% ansteigen, insbesondere wenn pulmonale Infiltrate nachgewiesen werden. Diese, dann als invasive Pilzinfektion bezeichneten Komplikationen stellen eine erhebliche Bedrohung der Patienten dar: Die Erreger-assoziierte Letalität liegt bei invasiven Aspergillosen bei 40-90% und bei Candidosen bei 30-50% (Karthaus & Cornely 2007, Pagano et al. 2006, Michallet & Ito 2009).

1.3.2 Medizinisch-mykologische Einteilung: Definition und Morphologie

Weltweit sind mehr als 100.000 Pilzarten bestimmt, aber nur wenige (ca. 150) sind bisher als Krankheitserreger beim Menschen bekannt, von denen wiederum nur ca. 20 Arten 90% aller Pilzinfektionen verursachen (H. Hahn 2009, Hof 2003). Die wenigen humanpathogenen Arten lassen sich morphologisch in Sprosspilze (Blastomyzeten) und Fadenpilze (Hyphomyzeten) unterteilen. Die Gruppe der Sprosspilze (engl. yeasts = Hefen) umfasst zwei biologisch verschiedene Abteilun-

gen: Askomyzeten und Basidiomyzeten. Die Gruppe der Fadenpilze umfasst Pilze aus allen biologischen Bereichen, sie werden im deutschen Sprachgebrauch als Schimmelpilze (engl. moulds) bezeichnet. Klinisch ist es sinnvoll innerhalb der Fadenpilze die Gruppe der obligat pathogenen Dermatophyten abzugrenzen. Die Pilze werden daher üblicherweise nach dem sog. D (Dermatophyten) – H (Hefen) – S (Schimmelpilze) – System eingeteilt. Pilze besitzen einen echten Zellkern, der mit einer Kernmembran vom Zytoplasma abgegrenzt ist. Ein weiteres Charaktermerkmal der Pilzzellen ist das Vorhandensein einer starren Zellwand (Angriffspunkt der meisten Antimykotika) bestehend aus Chitin, Glukanen und Zellulose. Als Füllmaterial dienen Polymere aus Mannose: die sog. Mannane. Die Zytoplasmamembran enthält Ergosterol (H. Hahn 2009, Hof 2003).

1.3.3 Erregerspektrum humanpathogener Pilze bei Patienten mit AML

Die häufigsten Erreger nosokomialer Pilzinfektionen sind unter den Schimmelpilzen und Sprosspilzen zu finden. Bei den Sprosspilzen finden sich insbesondere *Candida albicans* (>70%), gefolgt von sog. Nicht-*Candida-albicans*-Arten wie *Candida glabrata* (20%), *Candida tropicalis* (3%), *Candida krusei* (2%), *Candida parapsilosis* (2%) und *Candida lusitanae* (<0,1%) (Ruhnke & McGinnis 2006, Hof 2003, Karthaus & Cornely 2007). Bei den Schimmelpilz-Infektionen führt *Aspergillus fumigatus* (>80%) vor anderen *Aspergillus*-Arten wie z.B. *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* und *Aspergillus flavus* (Karthaus & Cornely 2007, Patterson et al. 2000). Zunehmend werden in der Literatur weitere humanpathogene Pilzarten beschrieben: Sprosspilze wie *Trichosporon*-, *Geotrichium*-, *Malassezia*-Arten sowie *Cryptococcus neoformans*, sowie Fadenpilz-Infektionen mit *Scedosporium spec.*, Zygomyceten (*Mucor*- und *Rhizopus*-Arten), Hyalohyphomyzeten (*Fusarium*- oder *Acremonium*-Spezies) sowie *Phaeophycomyceten* (*Alternaria*, *Bipolaris* oder *Curvularia*). Die Schwierigkeit bei diesen seltenen humanpathogenen Erregern liegt in der Diagnostik, die meist erst postmortale Diagnosen erlaubt (s.u.) (Böhme et al. 2009, Pagano et al. 2006, Panagopoulou et al. 2007, Walsh & Groll 1999, Pagano & Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto Infection Program 2004).

Die invasive Candidose (insbesondere die Fungämie und die pulmonale Candidose) sowie die invasive Aspergillose, insbesondere in der Form der invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) gehören zu den bedeutsamsten Erkrankungsmanifestationen immunsupprimierter Patienten (Patterson et al. 2000) (vgl. Tabelle 1.3 (Hof 2003, Ruhnke et al. 2003, Karthaus & Cornely 2007, H. Hahn 2009, Patterson et al. 2000, Pagano et al. 2006, Böhme et al. 2009).

Tab. 1.3: Spektrum von Systemmykosen bei hämatologischen Patienten mit AML

<i>Aspergillus spec.</i>	Tracheobronchitis, Invasive Pulmonale Aspergillose (IPA), disseminierte Infektion mit ZNS- und/oder Leber/Milzbeteiligung, Hautläsionen, Sino-Nasale Infektionen, Endophthalmitis, Endokarditis
<i>Candida spec.</i>	Orale, ösophageale und/oder vaginale Candidose, Fungämie mit Leber/Milzbeteiligung, Sepsis, pulmonale Candidose, Hautcandidose, Endophthalmitis
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Hautekzeme, Pneumonie, Disseminierte Infektion mit ZNS- und/oder Leber/Milzbeteiligung, Prostatitis
<i>Fusarium spec.</i>	Hautläsionen, Fungämie, Sinusitis, Pneumonie
<i>Malassezia spec.</i>	Hautläsionen, Disseminierte Infektionen meist Pneumonie
<i>Mucorales spec.</i>	Sinusitis, Pneumonie, ZNS-Abszess, disseminierte Infektionen, Hautläsionen
<i>Scedosporium spec.</i>	ZNS-Abszess, Hautläsionen, Knochen und/oder Weichteilinfektion
<i>Trichosporon spec.</i>	Fungämie, Pneumonie, Endokarditis, Chronisch disseminierte Erkrankung

1.3.4 Diagnostik invasiver Pilzinfektionen

Die sichere Diagnose einer invasiven Pilzinfektion ist eine große Herausforderung und kann oft erst postmortal gestellt werden. Sie erfordert neben Anamnese und klinischer Untersuchung mikrobiologische, histologische, serologische und bildgebende Untersuchungsverfahren sowie ggf. molekularbiologische Methoden (Ruhnke et al. 2003).

1.3.4.1 Mikrobiologisch-kulturelle Diagnostik invasiver Pilzinfektionen

In Blutkulturen sind hauptsächlich Hefepilze erfassbar, während Schimmelpilze äußerst selten gefunden werden (Ruhnke et al. 2003). Die Vermehrungsgeschwindigkeit von Pilzen ist im Vergleich zu manchen Bakterien geringer, so dass oft erst nach zwei bis sechs Tagen Kolonien wachsen (Hof 2003, H. Hahn 2009, Ruhnke et al. 2003, Buchheidt et al. 2003, Link 1999).

Da die pathogene Bedeutung der verschiedenen Candida-Arten recht unterschiedlich ist, ist die Kennzeichnung „Sprosspilz“ oft nicht ausreichend. Eine Differenzierung der Non-albicans-Stämme als Erreger erfordert weitere Verfahren, wie z.B. eine erste Registrierung aufgrund mikromorphologischer Merkmale mittels der Methode nach Dalmau, den Keimschlauchtest zur Abtrennung von *Candida albicans*, Anzüchtung auf Chromagar, Kits zur biochemischen Charakterisierung sowie genetischer Analysen mittels „restriction fragment length polymorphismus“ (RFLP)-Technik (Hof 2003, H. Hahn 2009, Ruhnke et al. 2003).

1.3.4.2 Serologische Diagnostik invasiver Pilzinfektionen

Bei systemischen, tiefen Mykosen ist es meist unmöglich, Material für einen Keimnachweis aus infizierten Organen zu gewinnen. Der meist nur intermittierende Keimaustritt führt zudem sehr häufig zu negativen Blutkulturen. Allerdings setzen Pilze bei ihrer Vermehrung oft große Mengen an Antigenen wie z.B. Mannan frei, die mithilfe monoklonaler Antikörper im Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder Latextest nachgewiesen werden können (Karthaus & Cornely 2007, Ruhnke et al. 2003, Hof 2003).

Der Nachweis von Galaktomannan, einem (nicht Aspergillus-spezifischem) Zellwandbestandteil von Aspergillus-Spezies mittels eines ELISA, hat inzwischen als sogenannter Platelia-Aspergillus-Antigen-ELISA Einzug in die klinische Diagnostik gehalten. Der Test zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität (Maertens et al. 2005, Maertens et al. 2007, Wheat & Walsh 2008), wengleich falsch-negative Ergebnisse häufig beobachtet werden, insbesondere bei Patienten, die bereits eine antimykotische Therapie erhalten (Michallet & Ito 2009). Ein weiterer Test zur Detektion invasiver Pilzinfektionen ist der Nachweis von 1,3- β -D-Glucan von Pilzen in Blutproben mittels sog. G-Tests. Wengleich die Substanz nicht speziesspezifisch ist und neben Aspergillus- und Candida-Spezies auch Fusarium- und Trichosporon-Spezies sowie Pneumocystis jiroveci erfasst, ist dieser Test seit mehreren Monaten in Europa verfügbar (Cuetara et al. 2009, Presterl et al. 2009). Der 1,3- β -D-Glucan-Test zeigt ebenfalls regelmäßig falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse an (Michallet & Ito 2009).

1.3.4.3 Molekularbiologische Diagnostik von Pilzinfektionen aus Körperflüssigkeiten

Seit über 10 Jahren werden Methoden zur molekularbiologischen mykologischen Infektionsdiagnostik, hauptsächlich auf Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierender Amplifikation und Detektion genomischen Materials von Pilzen (und Viren) aus klinischen Proben (BAL, Blut, Urin, Organ- und liquiden Punktaten) entwickelt (Karthaus & Cornely 2007, Ruhnke et al. 2003).

Trotz einer Reihe positiv zu wertender Studien, nicht zuletzt an Material aus CT-gesteuerten Punktionen unklarer, pilzsuspekter Herde, besteht das Problem der fehlenden Standardisierung dieser Assays, so dass diese noch keinen Einzug in die klinische Routine gehalten haben (Hummel & Buchheidt 2007, Mancini et al. 2008), und auch in der aktuellen Klassifikation der invasiven Pilzinfektionen nicht als zuverlässiges Laborkriterium zur Diagnose einer wahrscheinlichen oder bewiesenen Pilzinfektion bewertet werden (aktuelle MSG/EORTC Klassifikation) (vgl. J. Donnelly et al. 2008).

1.3.4.4 Bildgebende Verfahren in der Pilzdiagnostik

Der Goldstandard in der Diagnostik von Lungeninfiltraten ist die hochauflösende Computertomographie (CT) der Thoraxorgane in High Resolution- (HR-), besser in Mehrzeilen- (multi slice-) Technologie. Da die mikrobiologischen Methoden oft erst im fortgeschrittenen Stadium einer Pilzerkrankung positiv ausfallen, ist die Bildgebung ein wichtiges frühdiagnostisches - als auch verlaufsdiagnostisches – Werkzeug (Maschmeyer et al. 2003, Heussel et al. 1997, Ruhnke et al. 2003, Hof 2003). Die CT-Diagnostik ist darüber hinaus zur Diagnostik bei Sinusitiden und abdominellen Infektionen indiziert. Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat einen festen Stellenwert in der klinischen Diagnostik von Haut- und Weichteilinfektionen, ZNS-Infektionen (cerebrale Aspergillose) sowie abdominellen Infektionen. Insbesondere scheinen Pilzinfiltrate in Leber und/oder Milz mit MRT besser darstellbar zu sein (Buchheidt et al. 2003, Hof 2003). Pilztypische Befunde werden im Rahmen der Diagnosekriterien einer invasiven Pilzinfektion im Kapitel 1.3.5 dargestellt.

1.3.4.5 Endoskopische Verfahren zur Detektion invasiver Pilzinfektionen

Sofern es der klinische Zustand erlaubt, sollte bei Lungeninfiltraten zusätzlich zu einer Bildgebung eine Bronchoskopie mit Bronchoalveolärer Lavage (BAL) durchgeführt werden, wobei die Angaben zur Erregersicherung mittels Lavage sehr different sind und eine durchschnittliche Sensitivität um 50% erreichen. Positive Befunde sind nur bei diffusen Lungenprozessen zu erwarten. Ebenfalls sollte bei therapieresistenter Ösophagitis sowie Magenproblemen eine Ösophagogastro-Duodenoskopie (ÖGD) mit Biopsie zur Klärung eines möglichen Pilzbefalls inklusive Speziesdifferenzierung erfolgen (Ruhnke et al. 2003).

1.3.5 Definition invasiver Pilzinfektionen nach den EORTC-Diagnosekriterien

Das Vorliegen einer definitiven Pilzinfektion weist in den meisten Fällen bereits auf ein Spätstadium mit Dissemination der Pilzinfektion hin. Die frühen Stadien einer Infektion, vor allem bei immunsupprimierten Patienten, entziehen sich häufig einem Nachweis. Hinzu kommt, dass in der Phase der Aplasie z.B. aufgrund von Thrombozytopenie häufig nur nicht-invasive Diagnostik möglich ist, die nicht zu einer mikrobiologischen Erregersicherung führt. Die Problematik der definitiven Sicherung invasiver Pilzinfektionen führt zu der im Folgenden dargestellten abgestuften Definition von Pilzinfektionen (Beyer & Ruhnke 2003, Ascioğlu et al. 2002, J. Donnelly et al. 2008).

Einheitliche diagnostische Kriterien (s.u.) haben sich zur Vergleichbarkeit klinischer Studien als sehr hilfreich erwiesen. Kürzlich wurde eine Aktualisierung der Pilzinfektionsdefinitionen durch eine gemeinsame Expertengruppe der European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC) und des National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG) publiziert (J. Donnelly et al. 2008). Dabei wird zwischen einer **möglichen (possible)**, **wahrscheinlichen (probable)** und **bewiesenen (proven)** invasiven Pilzinfektion (invasive fungal infection = IFI) unterschieden (Ascioglu et al. 2002, J. Donnelly et al. 2008, Beyer & Ruhnke 2003).

1. Eine **bewiesene** invasive Pilzinfektion (Proven IFI) liegt vor bei
 - histopathologischem/zytopathologischem oder direkt mikroskopischen Nachweis aus Gewebebiopsaten oder –resektaten aus sterilem Material oder
 - kulturellem Nachweis aus sterilem Gewebe (exklusive BAL, Urin, Nasennebenhöhlen-Aspirat) mit übereinstimmendem radiologischen oder klinischem Prozess oder
 - positiver Blutkultur im Kontext mit infektiösem kompatibelem Prozess oder
 - serologischem Nachweis von Cryptococcal Antigen im Liquor bzw. in zerebrospinaler Flüssigkeit (CSF) (J. Donnelly et al. 2008)

2. Eine **wahrscheinliche** invasive Pilzinfektion (Probable IFI) liegt vor bei
 - einem erfüllten Wirtskriterium und
 - einem klinischen Kriterium und
 - einem mykologischen Kriterium (J. Donnelly et al. 2008)

3. Eine **mögliche** invasive Pilzinfektion (Possible IFI) liegt vor bei
 - einem erfüllten Wirtskriterium und
 - einem erfüllten klinischen Kriterium (J. Donnelly et al. 2008)

Die Wirts-, klinischen und mykologischen Kriterien sind in Tabelle 1.4 (J. Donnelly et al. 2008) dargestellt.

Tab. 1.4.: Darstellung der Kriterien zur Klassifikation einer wahrscheinlichen (probable) bzw. möglichen (possible)**IFI****Wirtskriterien**

- Neutropenie (<500/ μ l Neutrophile Granulozyten) über 10 Tage in zeitlichem Zusammenhang mit IFI
- Erhalt eines allogenen Transplantates
- Kortikosteroidtherapie für >3 Wochen in mittlerer Dosis von 0.3 mg/KG/d Prednison-Äquivalente
- Behandlung mit T-Zell-Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, TNF α -Blocker) in den letzten 90 Tagen
- Ererbter schwerwiegender Immundefekt, z.B. Septische Granulomatose (engl. CGD)

Klinische Kriterien

- Infektionen des unteren respiratorischen Traktes: 1 von 3 Zeichen im CT:
 1. Dichte, gut umschriebene/begrenzte Läsion mit oder ohne HALO-Phänomen
 2. Halbmondförmiges Zeichen (sog. „air-crescent-sign“)
 3. Kavitätäre Lufteinschlüsse
- Tracheobronchitis
- Infektionen der Nasennebenhöhlen: Sinusitis mit 1 von 3 Zeichen:
 1. Akuter lokalisierter Schmerz (kompatibel im CT)
 2. Nasale Ulzerationen mit schwarzer Wundkruste
 3. Ausdehnung der Sinusitiden bis in die knöchernen Strukturen, inklusive Orbita
- ZNS-Infektionen: 1 von 2 Zeichen im CT/MRT:
 1. Fokale Läsionen in der Bildgebung
 2. Meningeale Anreicherungen im CT/MRT
- Disseminierte Candidiasis: 1 von 2 nachfolgenden Kriterien einer vorangegangenen Candidämie der vorausgegangenen 2 Wochen:
 1. Kleine, zielscheibenartige Abszesse (sog. „bull’s-eye lesions“) in Leber und/oder Milz
 2. Progressive retinale Exsudate bei ophthalmologischer Untersuchung

Mykologische Kriterien

- Direkter Nachweis (Zytologie, Mikroskopie, Kultur) aus Sputum, BAL, Nasennebenhöhlen-Aspirat oder bronchialer Bürstenzytologie durch:
 1. Nachweis von Zellen/Zellfragmenten (Schimmelpilze)
 2. Kulturnachweis (Schimmelpilze)
- Indirekter Nachweis (Antigen oder Zellwandbestandteile) für
 1. Aspergillose: Galaktomannan-Antigen in Plasma, Serum, BAL, CSF
 2. Pilzkrankung (außer Infektionen mit *Cryptococcus neoformans* und Zygomyceten): 1,3- β -D-Glucan im Serum

1.3.6 Antimykotika zur Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen**1.3.6.1 Antimykotika**

Ein spezielles Target antimykotischer Substanzen ist das Ergosterin in der zytoplasmatischen Membran. Antimykotika interferieren entweder direkt mit Ergosterin (Polyene) oder inhibieren die

Synthese dieses essentiellen Baustoffes (Azole). Neue Substanzklassen wie Echinocandine, welche die für Pilze spezifische Glukan- bzw. Chitinsynthese hemmen, vermindern dagegen die Stabilität der Zellwand (Hof 2003).

1.3.6.1.1 Polyene

Polyene sind große wasserunlösliche Ringe. Konventionelles und liposomales Amphotericin B sowie Nystatin sind medizinisch wichtige Vertreter, wobei Nystatin nur für die lokale Anwendung zur Verfügung steht. Die Applikation der Polyene erfolgt parenteral (Böhme et al. 2009, Pappas et al. 2004, Hof 2003).

1.3.6.1.1.1 Konventionelles Amphotericin B (Amphotericin B Deoxycholat®)

Konventionelles Amphotericin B (AmB) wurde 1955 von Gold et al. aus *Streptomyces nodosus* isoliert und besteht aus einer hydrophilen Kette mit mehreren Hydroxylgruppen auf der einen Seite sowie einer lipophilen polyenen Kohlenwasserstoffkette auf der anderen Seite (vgl. Abb. 1-1, (Patterson & McGinnis 2009, Patterson et al. 2000)).

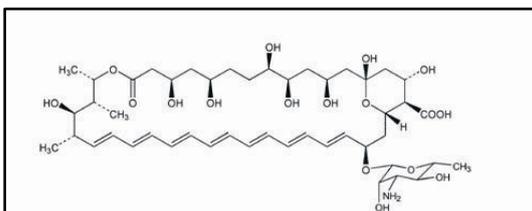


Abb. 1-1: Chemische Struktur des Amphotericin B

Die **fungizide** Wirkung von Amphotericin B entsteht durch Bindung mehrerer Moleküle des Medikaments an das Ergosterin der Pilzmembran und nachfolgender Oligomerisierung, so dass Poren (Kanäle) in der Membran entstehen. AmB ist gegen

die meisten pathogenen Pilzarten aktiv. Aufgrund des großen Nebenwirkungsspektrums wird es heute nur selten verwendet (Herbrecht et al. 2000, Böhme et al. 2009, Pappas et al. 2004, T.J. Walsh 2002, Patterson & McGinnis 2009).

1.3.6.1.1.2 Liposomales Amphotericin B (AmBisome®)

Bei AmBisome® handelt es sich um echte kleine Liposomen bestehend aus Phosphatidylcholin, Cholesterin und Distearylphosphatidylglycerin. Wirkungsweise und Wirkspektrum sind vergleichbar mit konventionellen AmB, jedoch sind infusionsassoziierte Reaktionen sowie nephrotoxische Reaktionen bei Liposomalem AmB geringer. Grundsätzlich sind jedoch alle bei konventionellem AmB beobachteten Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen auch bei einer Gabe von

AmBisome® zu erwarten. Gewöhnlich wird eine Dosis von 1-5 mg/kg KG verabreicht (JR Wingard & L Amph/ABLC Collaborative Study Group 2000, Böhme et al. 2009, Pappas et al. 2004, Herbrecht et al. 2000, Hof 2003, Patterson & McGinnis 2009).

1.3.6.1.2 5-Fluorcytosin/Flucytosin (5-FC)

Flucytosin ist ein Nukleinsäureanalogon und wird aktuell in der Therapie hämatologischer Patienten **nicht** mehr eingesetzt (Böhme et al. 2009, Pappas et al. 2004, Herbrecht et al. 2000, Hof 2003, Patterson & McGinnis 2009).

1.3.6.1.3 Azole

Es gibt viele Derivate aus der Substanzgruppe der Azole, wovon Imidazole und Triazole in der Medizin Anwendung finden. Imidazole werden fast nur noch lokal angewendet und in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Alle Azole hemmen die Synthese der Cytochrom P-450 14 α Demethylase und somit die Synthese des essentiellen Lipidbausteins Ergosterin in der zytoplasmatischen Pilzmembran (außer *Pneumocystis jiroveci*). Chemische Strukturen der Triazole zeigt Abbildung 1-2 aus (Hof 2003), (Böhme et al. 2009).

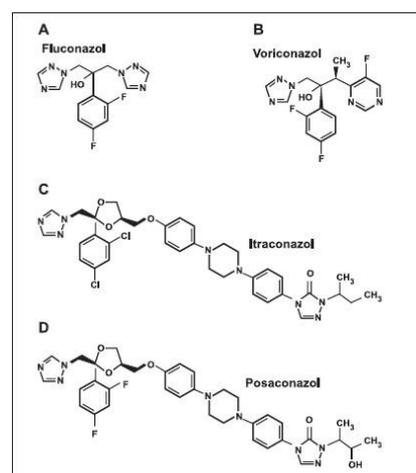


Abb. 1-2: Chemische Strukturen der Triazole

1.3.6.1.3.1 Fluconazol (Diflucan®)

Fluconazol steht oral und als intravenöse Applikationsform zur Verfügung. Die Liquorgängigkeit ist sehr gut und beträgt 60-80%. Fluconazol ist insbesondere wirksam gegen *Candida albicans*, sowie schwächer gegen *Candida glabrata*, *Trichosporon beigelii*, *Sporothrix schenckii* und seltene humanpathogene Arten (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* und *Sporothrix schenckii*). Nicht wirksam ist Fluconazol gegen *Candida krusei*, *Aspergillus spec.* sowie *Mucoraceae*. Die Tagesdosis bei Verdacht auf eine invasive Candidose beträgt 6 mg/kg KG. Azol-typische Nebenwirkungen bestehen vor allem in gastrointestinalen Unverträglichkeiten und reversiblen Transaminasenanstieg. Die Hepatotoxizität sowie die Medikamenteninteraktionen sind geringer als bei Ketoconazol oder Itraconazol. Fluconazol ist weit verbreitet und wird empirisch als first-line Therapie bei nicht-neutropenen Patienten sowie zur Prophylaxe eingesetzt (Böhme et al. 2009, Working

Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy 1997, García Rodríguez et al. 1999, Patterson & McGinnis 2009).

1.3.6.1.3.2 Voriconazol (Vfend®)

Voriconazol hat ein sehr breites Wirkspektrum und ist seit Mai 2002 auf dem Europäischen Markt zugelassen. Die Substanz wirkt gegen diverse Sprosspilze wie *Candida spec.* und *Cryptococcus neoformans*, sowie Fadenpilze, vor allem *Aspergillus spec.*, aber auch dimorphe Pilze wie *Fusarium spec.* und *Scedosporium spec.*. Nennenswert ist die Wirksamkeit gegen Fluconazol-resistente Pilzarten wie *Candida krusei*, *Candida glabrata* und *Candida guilliermondii*. *Mucor spec.* und *Rhizomucor spec.* sind dagegen resistent. Voriconazol ist oral (96% Bioverfügbarkeit) und intravenös verfügbar und penetriert gut in Gewebe und Liquor. Voriconazol wird über die Leber eliminiert und z.T. durch das Cytochrom-P450-System abgebaut. Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen und Hepatotoxizität sind Exantheme sowie vor allem passagere Sehstörungen (bis zu 40%) und Halluzinationen zu nennen. Die Dosierung erfolgt mit 2 x 6 mg/kg KG an Tag 1, und wird mit 2 x 4 mg/kg KG fortgeführt (p.o./i.v.). Voriconazol wird als first-line Therapie bei akuter invasiver Aspergillose sowie als Salvage Therapie bei seltenen humanpathogenen Arten eingesetzt und seit 2005 bei invasiver Candidose empfohlen (Johnson & Kauffman 2003, Arikan et al. 1999, Patterson & McGinnis 2009, Girmenia et al. 1998, Hof 2003). Im Jahre 2006 gab es einen dramatischen Anstieg von Zygomyceten-Infektionen bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation. 25% aller invasiven Pilzinfektionen (IFIs) waren durch Zygomyceten bedingt, was auf die prolongierte Gabe von Voriconazol zurück geführt wurde (Michallet & Ito 2009).

1.3.6.1.3.3 Itraconazol (Sempera®)

Auch Itraconazol (Sempera®) hat ein breites Wirkspektrum, wird in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen aufgrund der variierenden Bioverfügbarkeit aber nur selten genutzt (Espinel-Ingroff et al. 1997, De Beule 1996, Hof 2003).

1.3.6.1.3.4 Posaconazol (Noxafil®)

Posaconazol (Noxafil®) - ein neues Triazol - ist seit Oktober 2005 zugelassen und zeichnet sich durch eine gute in-vitro und in-vivo Aktivität gegen *Candida spec.* inklusive *Candida krusei*, Can-

didia glabrata, *Candida guilliermondii* sowie *Candida dubliniensis* aus. Die Wirksamkeit gegen *Aspergillus spec.* gegenüber Itraconazol, Voriconazol und AmB ist besser bzw. ähnlich gut. Außerdem ist Posaconazol wirksam gegen Fusarien, Trichosporen, *Histoplasma spec.*, Blastomyzeten, Coccidioides und *Sporothrix* und wirkt als einziges Azol gegen Zygomyceten. Es besitzt eine gute Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation als Suspension in einer Tagesdosierung von 3 x 200 mg (prophylaktisch) und 2 x 400 mg (therapeutisch). Die Verträglichkeit ist sehr gut; seltene Nebenwirkungen sind Nausea, Kopfschmerzen, abdominelle Beschwerden und trockene Haut (Langner et al. 2008, Morris 2009, Cornely et al. 2007, Böhme et al. 2009, Patterson & McGinnis 2009).

1.3.6.1.4 Echinocandine

Eine neue Gruppe von Antimykotika sind die Echinocandine, zyklische Hexapeptide, die in der Zellwand der Pilze die 1,3- β -D-Glucan Synthese durch Blockierung der Glucan-Synthase inhibieren (Petraitiene et al. 2002).

1.3.6.1.4.1 Caspofungin (Cancidas®)

Das Hexapeptid Caspofungin ist seit Juli 2002 zugelassen (chem. Struktur siehe Abb. 1-3, (Patterson & McGinnis 2009)).

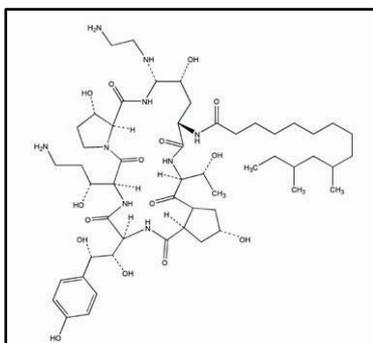


Abb. 1-3: Chemische Struktur: Caspofungin

Caspofungin ist aktiv gegen *Candida spec.*, auch Fluconazol-resistente *Candida spec.*, *Aspergillus spec.* sowie *Pneumocystis jirovecii*, sowie gegen *Trichosporon beigelii*, *Fusarium spec.*, *Rhizopus arrhizus*. Nicht wirksam ist Cancidas® gegen *Cryptococcus neoformans* und *Mucorales spec.*. Caspofungin zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit aus: selten treten Veränderungen der Leberparameter, Übelkeit, Fieber oder Venenreizungen auf, die Substanz interagiert nicht mit dem Cytochrom-P450-System (Sable et al. 2002, Deresinski & Stevens 2003, Keating & Jarvis 2001, Petraitiene et al. 2002).

Caspofungin (Cancidas®) kann wegen geringer oraler Bioverfügbarkeit nur intravenös verabreicht werden. Die Substanz wird hauptsächlich über Urin und Faeces ausgeschieden. Nach einer initialen Dosis von 70mg, werden ab Tag 2 50 mg/d verabreicht. Caspofungin ist für die second-line Therapie der Aspergillosen (Unverträglichkeit der Standardtherapie oder fehlende Besserung nach min-

destens 7 Tagen) sowie für die first-line Therapie der invasiven Candidosen zugelassen (Sable et al. 2002, Deresinski & Stevens 2003).

1.3.6.1.4.2 Micafungin (Mycamine®)

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat am 8. Mai 2008 das Echinocandin-Antimykotikum Micafungin zur Behandlung invasiver und Ösophagus-Candidiasis sowie zur Prophylaxe von Candidainfektionen bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation oder mit zu erwartender Neutropenie über 10 Tage zugelassen. Das Wirkspektrum ist ähnlich dem von Caspofungin (Nishi et al. 2009, Hashimoto 2009, Patterson & McGinnis 2009). Micafungin wird in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, da es in der Medizinischen Klinik II am UKE bisher nicht angewendet wird.

1.3.6.1.4.3 Anidulafungin (Escalta®)

Anidulafungin wurde im November 2007 zur Behandlung der invasiven Candidiasis bei erwachsenen, nicht-neutropenischen Patienten zugelassen. Die Applikation erfolgt intravenös mit 200 mg an Tag 1 und 100 mg täglich ab dem zweiten Tag (Borges & Montero 2008). Eine Übersicht der verwendeten antimykotischen Substanzen liefert Tabelle 1.5.

Tab. 1.5: Übersicht und Zusammenfassung über die verwendeten Antimykotika

Substanz (Gruppe)	Wirkmechanismus	Chemische Struktur	Zulassung	Einsatz	Nebenwirkungen
Liposomales Amphotericin B (Polyene)	Bindung an Ergosterin; Porenbildung	Echte kleine Liposomen	12/1996	Second-line-Therapie + Prophylaxe	Übelkeit/Erbrechen, Fieber, Hypotension, selten Nephrotoxizität, Elektrolyt-entgleisungen, Anaphylaxie
Fluconazol (Azole)	Hemmung der Ergosterinsynthese	Triazol	12/1990	Empirische First-line Therapie + Prophylaxe bei nicht-neutropenischen Pat.	Gastrointestinale Unverträglichkeiten, Hepatotoxizität
Voriconazol (Azole)	Hemmung der Ergosterin-Synthese	Triazol	05/2002	Empirische First-line Therapie + Prophylaxe; Therapie bei Invasiver Aspergillose + Candidose; Salvage-Therapie bei seltenen Pilzarten	Gastrointestinale Unverträglichkeiten, Exantheme, Hepatotoxizität, Sehstörungen, Halluzinationen
Itraconazol (Azole)	Hemmung der Ergosterin-Synthese	Triazol	10/1992	Aufgrund der variierenden Bioverfügbarkeit seltener Einsatz	Übelkeit, epigastrische / abdominelle Beschwerden, Kopfschmerzen
Posaconazol (Azole)	Hemmung der Ergosterin-Synthese	Triazol	10/2005	Prophylaxe bei Hochrisiko-Patienten	Sehr selten: Übelkeit, abdominelle Beschwerden, trockene Haut
Caspofungin (Echinocandine)	Hemmung des β -1,3-D-Glukan	Hexapeptid	07/2002	Second-line Therapie; first-line Therapie bei Invasiven Candidosen	Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Leberparameterveränderungen, Venenreizungen
Anidulafungin (Echinocandine)	Hemmung des β -1,3-D-Glukan	Halbsynthetisches Derivat von Echinocandin B	11/2007	Behandlung invasiver Candidiasis bei nicht-neutropenischen Pat.	Übelkeit, Kopfschmerzen, epigastrische Schmerzen, Thrombozytopenie und Phlebitis, Anstieg der Leberparameter

1.3.6.2 Antimykotische Therapiestrategien

Die oben ausgeführten Schwierigkeiten in der Diagnostik invasiver Mykosen erlauben meist keine gezielte Therapie nach entsprechendem Erregernachweis wie z.B. bei bakteriellen Erkrankungen. Daher und aufgrund der hohen Mortalität invasiver Pilzinfektionen existieren bei hämatologischen Risikopatienten unterschiedliche Strategien zur Vermeidung respektive zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen:

- Prophylaktischer Einsatz: Vermeidung einer invasiven Pilzinfektion durch Einsatz eines Antimykotikums bei allen Hochrisikopatienten. Unterschieden wird eine Primärprophylaxe (bisher keine invasive Mykose) von einer Sekundärprophylaxe (nach überstandener Mykose bei weiterhin gefährdetem Hochrisikopatienten) (Cornely et al. 2007, Hof 2003).
- Empirische antimykotische Therapie: Hier wird die Therapie bei „Versagen“ einer antibiotischen Therapie und anhaltendem unklaren Fieber ohne spezifische klinische oder Labor-

befunde eingeleitet, d.h. es liegt kein möglicher oder eindeutiger Hinweis auf eine invasive Pilzinfektion vor (Karthaus & Cornely 2007, Hof 2003). Ein früher Therapiebeginn führt zu einem besseren Ansprechen und rechtfertigt den empirischen Einsatz. Allerdings erhalten durch diese Strategie bis zu 50% aller Hochrisikopatienten eine antifungale Therapie, während die tatsächliche Inzidenz invasiver Mykosen lediglich zwischen 10 und 15% liegt (de Pauw & Meunier 1999).

- Präemptive Therapie: Die präemptive Therapie entspricht dem gezielten Einsatz von Antimykotika, wobei bildgebende Verfahren und/oder bestimmte Laborparameter als Entscheidungshilfe für den Therapiebeginn herangezogen werden (Karthaus & Cornely 2007, Hof 2003). Eine solche Strategie wurde von Maertens et al. evaluiert (Maertens et al. 2005). In dieser Studie wurde bei therapieresistentem Fieber ein Algorithmus zum Einsatz antimykotischer Therapie etabliert, der sich am positiven Nachweis von Galaktomannan, Thorax-CT und Bronchoskopie orientierte. Der Antimykotika-Verbrauch wurde im Vergleich zur empirischen Vorgehensweise um 78% reduziert.
- Behandlung einer bewiesenen Pilzinfektion: Hier wird der Erreger aus steril entnommenem Material kulturell angezchtet und/oder histopathologisch in einer Gewebeprobe nachgewiesen (Hof 2003, Karthaus & Cornely 2007). Zur Behandlung invasiver Aspergillosen wird Voriconazol, gegen seltenere Schimmelpilz-Infektionen liposomales Amphotericin B und Posaconazol empfohlen. Bei nachgewiesener Candida-Infektion sind entweder Fluconazol oder Caspofungin Antimykotika der 1. Wahl (Walsh 2002).
- Salvage-therapie invasiver Pilzinfektion: Behandlung einer invasiven Pilzinfektion mit einem alternativen Antimykotikum nachdem die Erstlinientherapie (first-line) nicht oder nur ungenügend gewirkt hat, bzw. die Nebenwirkungen der Erstlinientherapie einen Medikamentenwechsel erforderlich machten (Karthaus & Cornely 2007, Hof 2003).

Die Vor- und Nachteile der drei antimykotischen Therapiestrategien zur Primärbehandlung bzw. -prophylaxe sind in Tabelle 1.6 (Cornely et al. 2007, Karthaus & Cornely 2007, Maertens et al. 2005, Hof 2003, Glasmacher & Prentice 2005) zusammengefasst:

Tab. 1.6: Vor- und Nachteile der unterschiedlichen antimykotischen Therapiestrategien

Antimykotische Strategie	PRO	CONTRA
Primärprophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> - Reduktion von IFIs nachgewiesen - Standardisiertes prophylaktisches/therapeutisches Vorgehen (einfache Kommunikation in der Klinik) - Steigerung der Lebensqualität durch Vermeidung von Fieberepisoden - Evtl. Senkung infektionsassoziierter Mortalität und ggf. Gesamtmortalität 	<ul style="list-style-type: none"> - Kosteneffektivität? - Hoher Medikamentenverbrauch - Unnötige Behandlung eines Teiles der Patienten - Mögliche Resistenzentwicklung
Präemptive Therapie	<ul style="list-style-type: none"> - Niedriger Medikamentenverbrauch - Gezielte Therapie möglich, dadurch keine unnötige Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Kostenintensivere Diagnostik? - Zu späte Therapieeinleitung durch erschwerte Diagnostik? - Lebensqualität?
Empirische Therapie	<ul style="list-style-type: none"> - Schwierige Diagnostik zur Diagnosesicherung erlaubt frühe Behandlung - Reduktion von IFIs nachgewiesen 	<ul style="list-style-type: none"> - Höhere Sterblichkeit? - Unerwünschte Wirkungen - Kostenintensivere Diagnostik? - Therapie ohne Diagnose <ul style="list-style-type: none"> - Übertherapie für Nicht-Erkrankte - Untertherapie für Erkrankte

1.3.6.2.1 Antimykotische Prophylaxe

Eine Prophylaxe mit Antimykotika kann oral, inhalativ oder systemisch durchgeführt werden. Für Deutschland sind die Empfehlungen bzw. Leitlinien durch die Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (AGIHO/DGHO) kürzlich publiziert worden (Cornely et al. 2009).

Bei einer Prophylaxe mit niedrig-dosiertem Liposomalen Amphotericin B bei Patienten mit prothrombotischer Neutropenie konnten einige Studien eine Senkung der Inzidenz invasiver Aspergillosen zeigen (Penack et al. 2006, Cordonnier et al. 2008). Aufgrund der begrenzten Datenlage ist allerdings keine eindeutige Empfehlung formuliert worden. Für neutropene Patienten kann eine i.v.-Prophylaxe verabreicht werden (Level C II). Das L-AmB-Aerosol konnte eine signifikante Reduktion von invasiven Pilzinfektionen aufweisen, jedoch nur in Kombination mit Fluconazol (Level B II) (Cornely et al. 2007).

Mit Fluconazol 400 mg/d kann sowohl die Kolonisierung als auch die Schleimhautinfektionen durch *Candida albicans* reduziert werden. Der Einsatz von Fluconazol wird in der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) empfohlen (Level A I). Fluconazol besitzt allerdings keine Wirkung gegen Aspergillusinfektionen und wird bei Hochrisikopatienten unter Chemotherapie nur selten eingesetzt (Level C I) (Cornely et al. 2007, Glasmacher & Prentice 2005).

Itraconazol (2,5-7,5 mg/kg KG/d) war in der Prophylaxe mit Fluconazol in einer randomisierten Studie vergleichbar wirksam. Entsprechend einer Meta-Analyse bei Leukämiepatienten reduziert

Itraconazol die Erreger-assoziierte Mortalität und verhindert signifikant das Auftreten von invasiven Pilzinfektionen (Glasmacher & Prentice 2005). Die Datenlage und die schwierige Handhabung mit inter- und intraindividuellen Medikamentenspiegeln erlauben jedoch keine generelle Empfehlung (Level C I) (Cornely et al. 2007, Glasmacher & Prentice 2005).

Als neuer Standard in der Prophylaxe bei Hochrisikopatienten ist Posaconazol etabliert. Die prophylaktische Wirksamkeit konnte in zwei großen randomisierten Studien (Cornely et al. 2007, Glasmacher & Prentice 2005, Ullmann et al. 2007) bei Patienten mit AML und nach allogener SZT unter Behandlung mit Immunsuppressiva belegt werden. Invasive Mykosen wurden insbesondere in der Studie bei Patienten mit AML im Vergleich zum Kontrollarm (Fluconazol bzw. Itraconazol) reduziert (Cornely et al. 2007) und es zeigte sich neben einer signifikante Reduktion der Erreger-assoziierten Sterblichkeit sogar eine Senkung der Gesamtsterblichkeit (Level A I) (Cornely et al. 2009, Cornely et al. 2007, Glasmacher & Prentice 2005).

In Tabelle 1.7 (Cornely et al. 2009) sind die Empfehlungen der AGIHO zur Primärprophylaxe zusammengestellt.

Tab. 1.7.: AGIHO-Empfehlungen zur Primärprophylaxe bei Hochrisiko-Patienten mit voraussichtlicher Neutropenie > 10 Tage

<i>Antimykotikum</i>	<i>Dosierung</i>	<i>Evidenzstärke</i>
Posaconazol (orale Suspension)	3 x 200mg/d	A I*
Amphotericin B, liposomal	12,5 mg per Inhalation	B II**
Amphotericin B, liposomal	50 mg über 48 Stunden	C II
Itraconazol (orale Suspension)	2,5 – 7,5 mg/kg KG/d	C I
Fluconazol	400 mg/d	C I
Caspofungin	50 mg/d i.v.	C I
Amphotericin B, Deoxycholat	i.v. (jede Dosierung)	E I
Amphotericin B, Deoxycholat	20 mg/d per Inhalation	E I

* Nur empfohlen während einer Induktionstherapie bei AML/MDS Patienten ** Alle Patienten bekamen das L-AmB in Kombination mit Fluconazol (Dosierungen wurde nicht erwähnt)

1.3.6.2.2 Zweitlinientherapie (Salvagetherapie) zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen

Bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit werden liposomales Amphotericin B (3–5 mg/kg KG/d i.v.), Caspofungin (70 mg als „loading dose“, 50 mg alle weiteren Tage) und Posaconazol (800 mg/d oral) empfohlen, da z.B. mit Posaconazol gute Ansprechraten von 42% bei therapierefraktären Aspergillose erzielt wurden (T.J. Walsh et al. 2008). Auch Itraconazol (400-800 mg/d orale Suspension) wird als mögliche Alternative angeführt (Cornely et al. 2009).

1.3.7 Pharmaökonomie

Bis vor 15 Jahren war die Auswahl von Antimykotika begrenzt: Man konnte entweder das preiswerte AmB, Fluconazol oder 5-Flucytosin einsetzen. Mit Voriconazol, Caspofungin und Posaconazol wurden schließlich Medikamente verfügbar, die gut toleriert werden und ein breites Aktivitätsspektrum sowohl gegen Candida- als auch gegen Aspergillus-Spezies aufweisen. Haupthindernisgrund für den Einsatz dieser Medikamente sind ihre hohen Kosten: Tagestherapiekosten können bis zu 500 € betragen und die Dauer der Behandlung einer invasiven Pilzinfektion beträgt in der Regel mehr als 20 Tage. Die zusätzlichen Kosten, die durch eine empirische Behandlung von Patienten in Neutropenie anfallen (kostenintensive Diagnostik?), kommen noch hinzu (Maertens 2007, Moeremans & Annemans 2006, Cornely et al. 2007, Ullmann et al. 2007).

Die kürzlich publizierten Daten zur Effektivität der Prophylaxe mit Posaconazol bei AML-Patienten als neue Behandlungsstrategie müssen insbesondere im Hinblick auf die verursachenden Kosten überdacht werden. Durch den Einsatz einer generellen Prophylaxe mit Posaconazol bei einer großen Anzahl von Patienten entstehen Medikamentenkosten, die den möglichen Einsparungen entgegengesetzt werden müssen, die durch Verhinderung invasiver Pilzinfektionen entstehen.

1.4 Arbeitshypothese

Die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen (IFI) ist in den letzten Jahren vor allem bei AML-Patienten als auch bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation dramatisch angestiegen (Chamilos et al. 2006). Eine IFI ist weiterhin mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert und kann zu verspäteten Therapieverläufen bzw. zu Therapieverzögerungen und -abbrüchen der Grunderkrankung führen (Michallet & Ito 2009). Die Diagnostik einer invasiven Pilzinfektion bleibt schwierig (Ruhnke et al. 2003). Obwohl in den letzten Jahren neue vielversprechende Antimykotika auf dem Markt zugelassen worden sind, stellt die Behandlung einer IFI Kliniker weiterhin vor eine besondere Herausforderung mit unterschiedlichen anwendbaren antimykotischen Therapiestrategien (Prophylaxe vs. empirische Therapie vs. präemptive Therapie). Als neuer Standard in der Prophylaxe bei Hochrisikopatienten etabliert sich derzeit Posaconazol. Die prophylaktische Wirksamkeit konnte in zwei großen randomisierten Studien (Cornely et al. 2007, Glasmacher & A. Prentice 2005, A.J. Ullmann et al. 2007) bei Patienten mit AML und nach allogener SZT unter Behandlung mit Immunsuppressiva belegt werden.

Aufgrund der Studiendatenlage sowie der AGIHO -Empfehlungen wurde im Januar 2008 in der II. Medizinischen Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf die bisherige antimykotische

empirische Therapiestrategie bei Patienten mit AML in der Induktions- und Salvagetherapie auf eine primärprophylaktische Strategie mit Posaconazol umgestellt.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Effekt zweier antimykotischer Therapiestrategien (Primärprophylaxe vs. empirische Therapie sowie Primärprophylaxe vs. Sekundärprophylaxe) miteinander zu vergleichen. Erfasst wurden hierzu IFI-Inzidenzen, infektionsassoziierte Mortalität, klinische Erfolge und Misserfolge, Nebenwirkungen sowie infektiologische und nicht-infektiologische Komplikationen unter Berücksichtigung mehrerer Kostenelemente, wie Kosten für Antimykotika, Antibiotika und Virostatika, aber auch entstehende Kosten durch verlängerte Krankenhausaufenthalte bei Auftreten von Pilzinfektionen, Kosten aufgrund zusätzlicher radiologischer und endoskopischer Diagnostik sowie etwaige entstehende Kosten durch Intensivaufenthalte.

2 Material und Methoden

2.1 Definition der untersuchten Patientengruppen und Studiendesign

Eingeschlossen in die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurden zunächst alle Patienten mit der Erstdiagnose bzw. einem Rezidiv einer Primären oder Sekundären Akuten Myeloischen Leukämie (ICD 92.0), die im Untersuchungszeitraum von Januar 2005 bis Februar 2009 innerhalb der Abteilung für Onkologie und Hämatologie (II. Medizinische Klinik) des Onkologischen Zentrums am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf therapiert wurden. Es handelt sich dabei um 120 Patienten. Alle Patienten waren mindestens 16 Jahre alt.

Ausgewertet wurden von diesen 120 Patienten nur solche, die entweder eine Induktions-Chemotherapie erhielten (1. Induktion, 2. Induktion) und/oder eine Konsolidierungs- oder Salvagetherapie mit einer prolongierten Neutropeniedauer ≥ 10 Tagen erhielten. Diese Bedingungen gelten in der Literatur als entscheidende therapieassoziierte Risikofaktoren für eine invasive Pilzinfektion (J. Donnelly et al. 2008, Ascioglu et al. 2002, Ruhnke et al. 2003). Rein palliativ behandelte Patienten, sowie Patienten mit einer Neutropeniedauer <10 Tage nach Konsolidierungstherapie/Salvagetherapie wurden nicht ausgewertet. Dadurch reduzierte sich die Anzahl tatsächlich ausgewerteter Patienten auf 104.

Die Fallzahl wird in den meisten Statistiken der vorliegenden Arbeit in Episoden angegeben: Jede Neutropeniephase nach einem Chemotherapiezyklus (Induktion 1, Induktion 2, Konsolidierung, Salvagetherapie) wurde bis zum Beginn des nächsten Zyklus oder bis zum Auftreten eines Ereignisses (IFI) als eine Episode gewertet. Dies wurde im Studiendesign deshalb festgelegt, da jeder Patient mit jeder Neutropeniephase nach einem Chemotherapiezyklus einem hohen Risiko ausgesetzt ist, an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken. Typischerweise erhält ein AML-Patient eine Induktionstherapie und nach adäquater Regeneration der hämatologischen Parameter die zweite Induktionstherapie, wobei beide durch einen kurzen häuslichen Aufenthalt von wenigen Tagen getrennt sein können. Zur Veranschaulichung vgl. Abbildung 2-1.

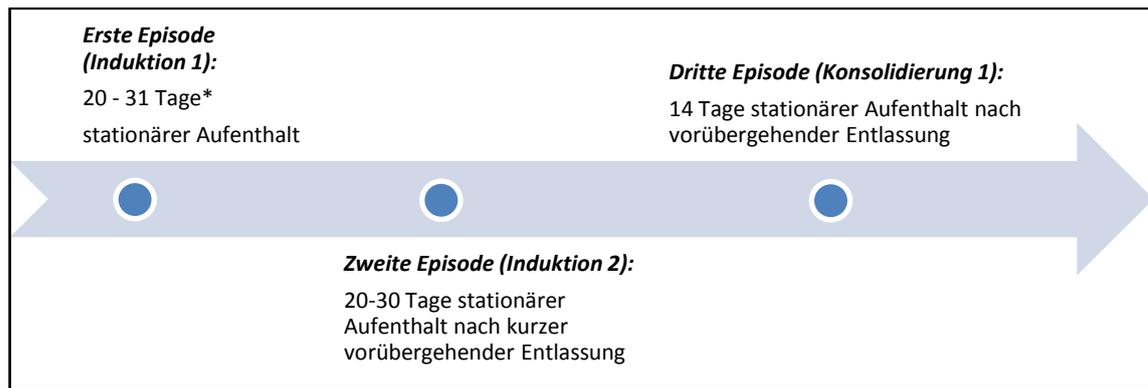


Abbildung 2-1: Zeitachse eines AML-Patienten mit mehreren beispielhaften Episoden

*Für die Statistik (Minimum, Maximum, Median etc.) der Neutropeniephasen nach einem Chemotherapiezyklus vgl. auch Tabelle 3.1

Das endgültige Patientenkollektiv bestand aus 104 Patienten, respektive insgesamt 222 auswertbaren Episoden. Die Patienten wurden je nach antimykotischer Therapiestrategie in drei Gruppen unterteilt:

- Patienten, die eine antimykotische Primärprophylaxe mit Posaconazol erhielten (**Gruppe 1**),
- Patienten, die mit einer empirisch antimykotischen Therapie mit einem Standard-Azol (Voriconazol oder Fluconazol) behandelt wurden (**Gruppe 2**),
- und schließlich Patienten, die (aufgrund einer vorangegangenen IFI) eine antimykotische Sekundärprophylaxe mit Voriconazol, Fluconazol, Itraconazol oder Posaconazol erhielten (**Gruppe 3**).

Das bedeutet, dass Patienten mit empirischer Therapie zunächst in Gruppe 2 eingestuft wurden. Sollte eine weitere Chemotherapie angeschlossen werden, erhielten diese Patienten eine Sekundärprophylaxe und fielen damit anschließend in Gruppe 3. Das Gleiche gilt für Patienten, die nach einer Primärprophylaxe bei Verdacht auf eine Durchbruchinfektion eine antimykotische Therapie mit einem anderen Antimykotikum als Posaconazol erhielten (Patienten aus Gruppe 1). Gruppe 3 rekrutiert sich damit aus Patienten der Gruppen 1 und 2.

Abbildung 2-2 schematisiert das beschriebene Vorgehen.

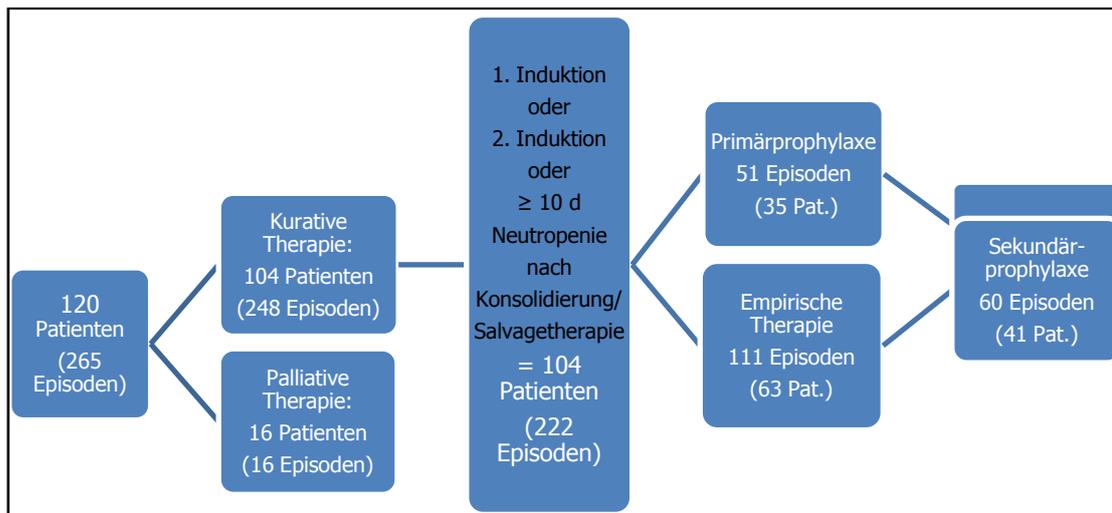


Abbildung 2-2: Eingeschlossenes Patientenkollektiv

Bis Januar 2008 wurden AML-Patienten hinsichtlich einer invasiven Pilzinfektion empirisch behandelt. Das heißt, die antimykotische Therapie wurde bei „Versagen“ des antibiotischen Regimes und anhaltendem unklarem Fieber spätestens nach 3-5 Tagen eingeleitet.

Seit Januar 2008 bekommen AML-Patienten 24 Stunden nach der letzten Anthrazyklin-Gabe eines Chemotherapiezyklus, bzw. am ersten Tag einer Chemotherapie ohne Anthrazyklin eine Primärprophylaxe mit Posaconazol. Die Prophylaxe wird jeden Tag verabreicht bis sich der Patient in kompletter Remission befindet, nicht mehr neutropen ist oder eine invasive Pilzinfektion (IFI) erleidet bzw. bei Verdacht auf eine Durchbruchinfektion eine, dann empirische, antimykotische Therapie erhält. Alle Patienten, die eine Primärprophylaxe erhalten, hatten zuvor keine invasive Pilzinfektion.

Alle Patientendaten wurden retrospektiv nach den modifizierten Kriterien der European Organisation for the Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study (EORTC/MSG) (J. Donnelly et al. 2008) auf Inzidenzen einer möglichen, wahrscheinlichen oder bewiesenen invasiven Pilzinfektion hin untersucht, und entsprechend klassifiziert.

Unklare CT-Befunde wurden von PD Dr. med. Christian Habermann aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) nach den EORTC/MSG-Kriterien verblindet nachbefundet.

Die statistische Auswertung wurde unterstützt durch den wissenschaftlichen Mitarbeiter und Dipl.-Mathematiker Jan Felix Kersten vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Zentrums für Experimentelle Medizin, UKE.

2.2 Dosis und Verabreichung der Antimykotika

Die Primärprophylaxe Posaconazol (Noxafil®) wurde dreimal täglich in einer Dosierung von 200 mg als orale Suspension zu den Mahlzeiten verabreicht. Anhand des Kurvenstudiums ist Posaconazol von jedem Patienten problemlos eingenommen worden.

In der empirisch antimykotischen Patientengruppe erhielten in 52 Episoden die Patienten Voriconazol (V-Fend®) zweimal täglich 200 mg p.o. (loading dose 2 x 400 mg). In 12 Episoden erhielten die Patienten zweimal täglich 200 mg Fluconazol (Diflucan®) p.o. (loading dose 400 mg).

Die Patientengruppe, die aufgrund einer (möglichen) vorangegangenen IFI eine Sekundärprophylaxe erhielt, gliedert sich wie folgt:

- in 47 Fällen Voriconazol (V-Fend®) 2 x 200 mg/d p.o.,
- in 5 Fällen Fluconazol (Diflucan®) 2 x 200 mg/d p.o.,
- in 3 Fällen Itraconazol (Sempera®) einmal täglich 400 mg als oral verabreichte Lösung (loading dose 400 mg)
- sowie in 5 Fällen in Posaconazol (Noxafil®) 3 x 200 mg/d als orale Suspension.

Bei hochgradigem Verdacht oder unter „Versagen“ des antimykotischen Regimes wurde in allen drei Therapiegruppen auf ein systemisch appliziertes Antimykotikum umgestellt, welches mindestens für 4 aufeinander folgende Tage verabreicht wurde. Darunter wurde

- in 27 Fällen Caspofungin (Cancidas®) 50 mg/d intravenös (loading dose 70 mg i.v.) verabreicht,
- in 22 Fällen Voriconazol (V-Fend®) 2 x 200 mg intravenös (loading dose 400 mg i.v.) appliziert,
- in 9 Fällen bestand die eskalierte antimykotische Therapie in Liposomalem Amphotericin B 3-5 mg/kg KG intravenös und
- in einem Fall wurde eine Therapie mit Fluconazol 400 mg/d i.v. bei nachgewiesenem Candida albicans-Befall eingeleitet.

2.3 Retrospektive Datenerhebung

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte in den Monaten Juli 2008 bis Februar 2009. Zunächst wurden alle AML-Patienten mittels ICD-Diagnoseschlüssel (ICD 92.0) im SAP-Programm ausfin-

dig gemacht. Die zu untersuchenden Patienten hielten sich während ihres Klinikaufenthaltes auf den Stationen M5, M6 sowie M14 (linke Seite) der II. Medizinischen Klinik am UKE auf.

Anschließend wurden alle Entlassungsbriefe evaluiert und die Patienten auf die Einschluss-Kriterien überprüft und ausgewählt.

Sämtliche Daten wurden anschließend durch Studium der jeweiligen Patientenakte im UKE-Zentralarchiv erfasst. Dabei wurden demografische Patientendaten sowie klinische Parameter (Diagnose, Therapie, Komorbiditäten, Therapie-assoziierte Komplikationen, Fieber, Antibiotika, Antimykotika, Dauer des stationären Aufenthaltes etc.) und mithilfe des xServ-Programmes Bildgebungen (CT- und Röntgen Befunde) sowie serologische Parameter und mikrobiologische Befunde registriert. Die Gesamtheit aller zur statistischen Auswertung relevanten Daten wurden aus diesen stationären Krankenakten sowie aus dem xServ-Programm entnommen.

Die Datenerfassung erfolgte in einer selbst erstellten Datenbank in Microsoft Excel Version 2007 auf einem klinikeigenen Notebook. Die Datenbank wurde gegliedert in Basischarakteristika, Diagnose, Komorbiditäten, palliative und kurative Therapie der Grunderkrankung, nicht-infektiologische und infektiologische Komplikationen, Neutropeniedauer, antimykotische Therapie und deren Nebenwirkungen, klinischer Verlauf, Diagnostik, Supportive Therapie sowie ökonomische Daten.

Folgende Daten sind von statistischer Relevanz und wurden unter den drei Therapiegruppen miteinander verglichen:

- Alter
- Geschlecht
- Karnofsky-Index
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Diagnosetyp der Akuten Myeloischen Leukämie (FAB-Klassifikation, primäre vs. sekundäre AML)
- Komorbiditäten(*) (unterteilt in metabolische, kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, hepatorenale und Tumorerkrankungen, sowie endokrine Störungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates und psychosoziale Probleme)
- Palliative vs. kurative Therapie
- Nicht-infektiologische Komplikationen (gastrointestinale Blutungen, andere Blutungen, Mukositis (≥ 2 . Grades), kardiale Ereignisse, Elektrolytentgleisungen, Thrombose/Thrombophlebitis, Hypotension, (allergische bedingte)/begleitende Hautreaktionen, psychosoziale Entgleisungen)

- Infektiologische Komplikationen (klinisch-dokumentierte Infektion, mikrobiologisch-dokumentierte Infektion; Bakteriämie, Haut- und Weichteilinfektion inklusive ZVK-Infektionen, Infektionen des Gastrointestinaltraktes, Harnwegsinfekte, Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, Infektionen des Zentralen Nervensystems, Pneumonie, Sepsis sowie respiratorische Insuffizienz)
- Neutropeniedauer
- Fieber
- Empirische und eskalierte Antibiotika-Therapie sowie Häufigkeit des Antibiotika-Wechsels
- Infektions-spezifische Diagnostik (Befunde von CT des Thorax, CT der Nasennebenhöhlen, Röntgen-Thorax, Blut-, Urin- sowie Stuhlkulturbefunde, Pilzserologien, Bronchoskopie und Bronchoalveoläre Lavage, Sputum, Abstriche, ZVK Mikrobiologie, Echokardiografie und Sonografie des Abdomens)
- Inzidenzen invasiver Pilzinfektionen
- Nebenwirkungen der antimykotischen Therapie
- Zusätzlicher Gebrauch bzw. Umstellung eines Antimykotikums bei Therapieversagen
- Pilzinfektionsassoziierter Exitus letalis
- Supportiver Therapiegebrauch von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten sowie Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)
- Ökonomische Daten: Entstehende Kosten durch Gebrauch von Antimykotika, Antibiotika und Virostatika, Kosten durch radiologische Diagnostik, sowie Kosten durch Intensivaufenthalte.

(*) In der vorliegenden Studie wurden die einzelnen Komorbiditäten der Patienten in bestimmte Erkrankungs-Cluster eingeteilt. Es wurde deskriptiv beschrieben, wie häufig im Durchschnitt eine Begleiterkrankung in der jeweiligen Gruppe existiert. Dabei wurde nicht berücksichtigt, ob ein Patient unter mehreren Begleiterkrankungen oder nur unter einer Komorbidität leidet. Es wurden demnach alle Erkrankungen auf alle Patienten statistisch aufgeteilt.

In den Kreis der metabolischen Erkrankungen gehören Diabetes mellitus Typ II, Steatosis hepatis, Adipositas per magna, Steroidmyopathie, Dyslipoproteinämie, Hypercholesterinämie und die Hyperlipoproteinämie.

In den Erkrankungs-Cluster der kardiovaskulären Erkrankungen wurden folgende Erkrankungen aufgenommen: Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Intermittierende Tachyarrhythmia absoluta, Z.n. Atrioventrikulärer Reentrytachykardie, Hypertrophe Kardiomyopathie, Rezidi-

vierende Synkopen bei SA-Block III.Grades, Sick Sinus Syndrom (mit Schrittmacher-Implantat), Z.n. Aortenpatch-OP, Arterieller Hypertonus, Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz, Koronare Herzerkrankung (KHK), Z.n. Myokardinfarkt, Angiodysplasien, Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappeninsuffizienz, Z.n. Apoplex, Linksventrikuläre Hypertrophie, Z.n. Hirninfarkt der A. cerebri posterior links, Z.n. Akutem Vorhofflattern mit unregelmäßiger Überleitung, Z.n. Media- und Anteriorinfarkt rechts bei Verschluss der A. carotis interna rechts, Z.n. rezidivierender TIA, Zerebrale Vaskulitis, Multiinfarktsyndrom sowie Z.n. Infarkt der Capsula interna rechts.

Zu den pulmonalen Komorbiditäten gehörten folgende Erkrankungen: Chronische Obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Z.n. Lungentuberkulose, Z.n. Bronchiolitis als Graft-versus-Host-Disease, Asthma bronchiale sowie die Chronische Bronchitis bei Nikotinabusus.

In den Kreis der Gastrointestinalen Erkrankungen wurden folgende Krankheiten eingeschlossen: Magenulzera, Sigmadivertikulose, Chronisch entzündliche Darmerkrankung (nicht näher bezeichnet), Z.n. Billroth-II-Resektion, Z.n. Helicobacter Pylori-Eradikation bei rezidivierenden Gastritiden, Refluxösophagitis, Erosive Gastritis, Cholezystolithiasis und Chronisch Atrophische Gastritis.

Die Leber- und Nierenerkrankungen wurden ebenfalls zu einem Cluster zusammengefasst. Hierzu zählten die Leberzirrhose, die Chronische Hepatitis C Infektion, eine Hepatopathie bei unklarer Transaminaseerhöhung, Z.n. Hepatitis A Infektion, Leberzysten, Hepatomegalie, die Niereninsuffizienz, Harnstauungsniere bei retroperitonealer Metastasierung, Nierenzysten, Hyperurikämie, Nephrokalzinose, Nierenkelchsteine, Barttersyndrom, Unklare Nierenerkrankung in der Kindheit sowie die Nephrolithiasis.

Bei den Erkrankungen des Bewegungsapparates wurden folgende erfasst: Z.n. Bandscheibenprolaps, Osteoporose, Arthrose, Osteonekrosen, Hämarthros Schultergelenk, Myasthenia gravis, Z.n. Total-Endo-Prothese im Hüftgelenk, Degeneratives Gelenkleiden der HWS/LWS (nicht näher bezeichnet), LWS-Syndrom, Chronische Lumbalgie sowie Z.n. Osteosynthese im rechten oberen Sprunggelenk.

Zu den Endokrinen Störungen gehören das Struma nodosa, die Hypo-und Hyperthyreose, der Z.n. Schilddrüsenoperation bei autonomem Adenom sowie die zystischen Schilddrüsenadenome und Diabetes mellitus Typ I.

Bei den malignen Komorbiditäten sind das Mamma-Karzinom, das Bronchialkarzinom, ein Nicht-seminomatöser Misch tumor des Hodens, der Morbus Hodgkin sowie unterschiedliche Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms vorgekommen.

Zu den Psychosozialen Erkrankungen sind zum einen die Depression bzw. Depressive Episode, zum anderen die Akute Belastungsreaktion vorgekommen.

Datenschutz: Die Namen der Patienten wurden durch eine Patientenummer sowie eine Fallnummer pseudonymisiert, um den Datenschutz zu gewährleisten: Nach § 3 Abs. 6 sowie § 3a des Bundesdatenschutzgesetzes wurden die Daten pseudonymisiert, d.h. Namen und andere Identifikationsmerkmale wurden durch ein spezielles Kennzeichen (Patientenummer/Fallnummer) ersetzt, so dass mit einem unverhältnismäßig hohem Aufwand einer Person die Daten zugeordnet werden könnten. Unter diesen Patienten- bzw. Fallnummern konnte der Patientename aufgerufen werden, mit dem Ziel, auch später noch Informationen über einen etwaigen weiteren stationären Aufenthalt oder den direkten Verlauf des infektiösen Geschehens eines bestimmten Patienten zu erhalten. Für die Erfassung der Daten wurden nur klinikeigene Rechner benutzt.

2.3.1 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Softwareprogramm SPSS Version 14.0 auf dem klinikeigenen Rechner des Institutes für Medizinische Biometrie und Epidemiologie am UKE.

Folgende Rechnungen und Tests wurden durchgeführt:

- Logistische Regression
- Frequencies (Absolute und relative Häufigkeiten)
- Univariate Varianzanalyse (ANOVA = Analysis of variance)
- Descriptives (Mittelwerte, Median, Standardabweichung, Spannweite)
- Chi-Quadrat Test
- Differenzberechnungen mittels Hodges-Lehmann-Schätzer (HL-Schätzer)
- Partielles Eta-Quadrat
- Exakter Test nach Fisher
- 95%-Konfidenzintervall

P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

2.3.2 Kostenermittlung

Ziel der Kostenkalkulation ist die konservative Beschreibung der anti-infektiösen Behandlungskosten (Antimykotika, Antibiotika, Virostatika, Intensivtherapie und Radiologische Diagnostik).

Die Medikamentenpreise wurden durch die kaufmännische Abteilung des Onkologischen Zentrums (Herr Henning Rohwer) exemplarisch für das Jahr 2008 zur Verfügung gestellt. Sämtliche aufge-

fürten Kosten der einzelnen Medikamente befinden sich nachfolgend in den Tabelle 2.1 (Antimykotika), 2.2 (Antibiotika) sowie 2.3 (Virostatika).

Tab. 2.1: Kostenübersicht Antimykotika (UKE, Onkologisches Zentrum), 2008

<i>Antimykotikum</i>	<i>ME</i>	<i>Einzel-Wert in EUR</i>	<i>Tagesdosierung</i>	<i>Tageskosten In EUR</i>
V-Fend® (Voriconazol) 200 mg (Tabl.)	Stück	38,21	2 x 200 mg/d	76,42
V-Fend® (Voriconazol) 200 mg i.v. INF	Stück	127,74	2 x 200 mg/d	255,48
Cancidas® (Caspofungin) 50 mg i.v. INF	Stück	368,94	50 mg/d	368,94
Cancidas® (Caspofungin) 70 mg i.v. INF	Stück	475,89	70 mg/d	475,89
Noxafil® (Posaconazol) 40 mg/ml Suspension	Milliliter	7,08	3 x 200 mg/d	106,20
AmBisome® (Liposomales AmB) 50 mg i.v. INF	Stück	96,99	2 x 50 mg/d	193,98
Diflucan® (Fluconazol) 200 mg	Stück	4,21	2 x 200 mg/d	8,42
Diflucan® (Fluconazol) 400 mg i.v. INF	Stück	10,69	400 mg/d	10,69
Sempera® (Itraconazol) Liquid-Suspension 10 mg/ml	Milliliter	0,49	400 mg/d	19,60

Tab. 2.2: Kostenübersicht Antibiotika (UKE, Onkologisches Zentrum), 2008

<i>Antibiotikum bzw. Antibiotika-Kombination</i>	<i>ME</i>	<i>Einzel-Wert in EUR</i>	<i>Tagesdosierung</i>	<i>Tageskosten In EUR</i>
Pipril® (Piperacillin) 4 g/Combactam® (Ampicillin + Sulbactam) 1 g i.v. INF	Stück	6,79	3 x 4g/1g/d	20,37
Zienam® (Imipinem + Cilastatin) 500 mg i.v. INF	Stück	10,14	4 x 500 mg/d	40,56
Vancomycin 1 g i.v. INF	Stück	3,77	2 x 1 g/d	7,54
Fortum® (Ceftazidim) 2 g i.v. INF	Stück	3,01	3 x 2 g/d	9,03
Meronem® (Meropenem) 1g i.v. INF	Stück	21,72	3 x 1 g/d	65,16
Klacid® (Clarithromycin) 250 mg p.o. (Filmtabl.)	Stück	0,58	2 x 500 mg/d	2,32
Klacid® (Clarithromycin) 500 mg i.v. INF	Stück	11,55	2 x 500 mg/d	23,10
Maxipime® (Cefepim) 2 g i.v. INF	Stück	19,41	2 x 2 g/d	38,82
Sobelin® (Clindamycin) 300 mg p.o. (Tabl.)	Stück	0,17	4 x 300 mg/d	0,68
Sobelin® (Clindamycin) 600 mg i.v. INF	Stück	1,30	4 x 600 mg/d	5,20
Zyvoxid® (Linezolid) 600 mg p.o. (Tabl.)	Stück	61,30	2 x 600 mg/d	122,60
Unacid® (Sultamicillin) 375 mg p.o. (Tabl.)	Stück	0,78	3 x 375 mg/d	2,34
Unacid® (Sultamicillin) 3 g i.v. INF	Stück	2,49	3 x 1,5 g/d	3,73
Targocid® (Teicoplanin) 400 mg i.v. INF	Stück	65,92	400 mg/d	65,92
Rocephin® (Ceftriaxon) 2 g i.v. INF	Stück	2,15	3 x 2 g/d	6,45
Ciprobay® (Ciprofloxacin) 400 mg i.v. INF	Stück	3,23	2 x 400 mg/d	6,46
Gernebcin® (Tobramycin) 80 mg i.v. INF	Stück	1,08	3 x 80 mg/d	3,24
Clont® (Metronidazol) 400 mg p.o. (Tabl.)	Stück	0,21	2 x 400 mg/d	0,42
Clont® (Metronidazol) 500 mg i.v. INF	Stück	0,49	3 x 500 mg/d	1,47
Erythromycin STADA® 1 g i.v. INF	Stück	3,67	2 x 1g/d	7,34
Gentamicin-ratiopharm® 80 mg i.v. Ampulle	Stück	0,24	3 x 80 mg/d	0,72
Staphylex® (Flucloxacillin) 1 g i.v. INF	Stück	1,74	3 x 1 g/d	5,22
Cefotaxim DELTASELECT® 2 g i.v. INF	Stück	1,71	3 x 2 g/d	5,13

Tab. 2.3: Kostenübersicht Virostatika (UKE, Onkologisches Zentrum), 2008

<i>Virostatikum</i>	<i>ME</i>	<i>Einzel-Wert in EUR</i>	<i>Tagesdosierung</i>	<i>Tageskosten In EUR</i>
ACICLOVIR-ratiopharm® 200 mg p.o. (Tabl.)	Stück	0,06	6 x 200 mg/d	0,36
ACICLOVIR-ratiopharm® 250 mg p.o. (Tabl.)	Stück	1,73	3 x 250 mg/d	5,19
ACICLOVIR-ratiopharm® 800 mg p.o. (Tabl.)	Stück	0,14	3 x 800 mg/d	0,42
ACICLOVIR-ratiopharm® 500 mg i.v. INF	Stück	2,56	3 x 500 mg/d	7,68

Die Kosten für einen Intensivaufenthalt und für radiologische Diagnostik wurden mithilfe der Abteilung für Finanzwesen und Controlling des UKE durch Herrn Arne Greiner exemplarisch für das Jahr 2008 ermittelt:

Die Kosten pro Tag auf der medizinischen Intensivstation wurden per ICD-Diagnoseschlüssel (ICD 92.0) gemittelt und belaufen sich auf 1.256 €. Kosten für Diagnostik sind wie folgt:

- CT im Hals und/oder Thoraxbereich 80,73 €
- CT im Abdominalbereich 91,26 €
- CT im Kopfbereich (Nasennebenhöhlen) 70,20 €
- CT unterstützte Analyse (z.B. HR-Technik) 28,08 €
- Zusätzliche KM-Serie o. HR-Technik 17,55 €
- Thoraxübersicht 2 Ebenen und mehr 15,80 €
- Abdomenübersicht >1 Ebene 14,04 €
- Beratung/Arztbrief durch Radiologen 7,02 €
- Bronchoskopie 87,75 €
- Bronchoalveoläre Lavage, Zuschlag 42,12 €

Ebenfalls durch die Abteilung für Finanzwesen und Controlling wurden die Gesamtkosten eines ICD 92.0-gemittelten stationären Aufenthaltes eines Patienten auf einer peripheren Station exemplarisch für das Jahr 2008 auf einen Wert von 319 € geschätzt.

2.4 Behandlungsstandards und Definitionen

Diagnostisches Vorgehen: Patienten mit AML werden in der II. Medizinischen Klinik des UKE bei Verdacht auf eine Infektion entsprechend den AGIHO-Therapieleitlinien einer großzügigen klinischen, bildgebenden und mykologischen Diagnostik unterzogen (Ruhnke et al. 2003). Die folgende Abbildung 2-3 (Ruhnke et al. 2003) schematisiert dieses Vorgehen.

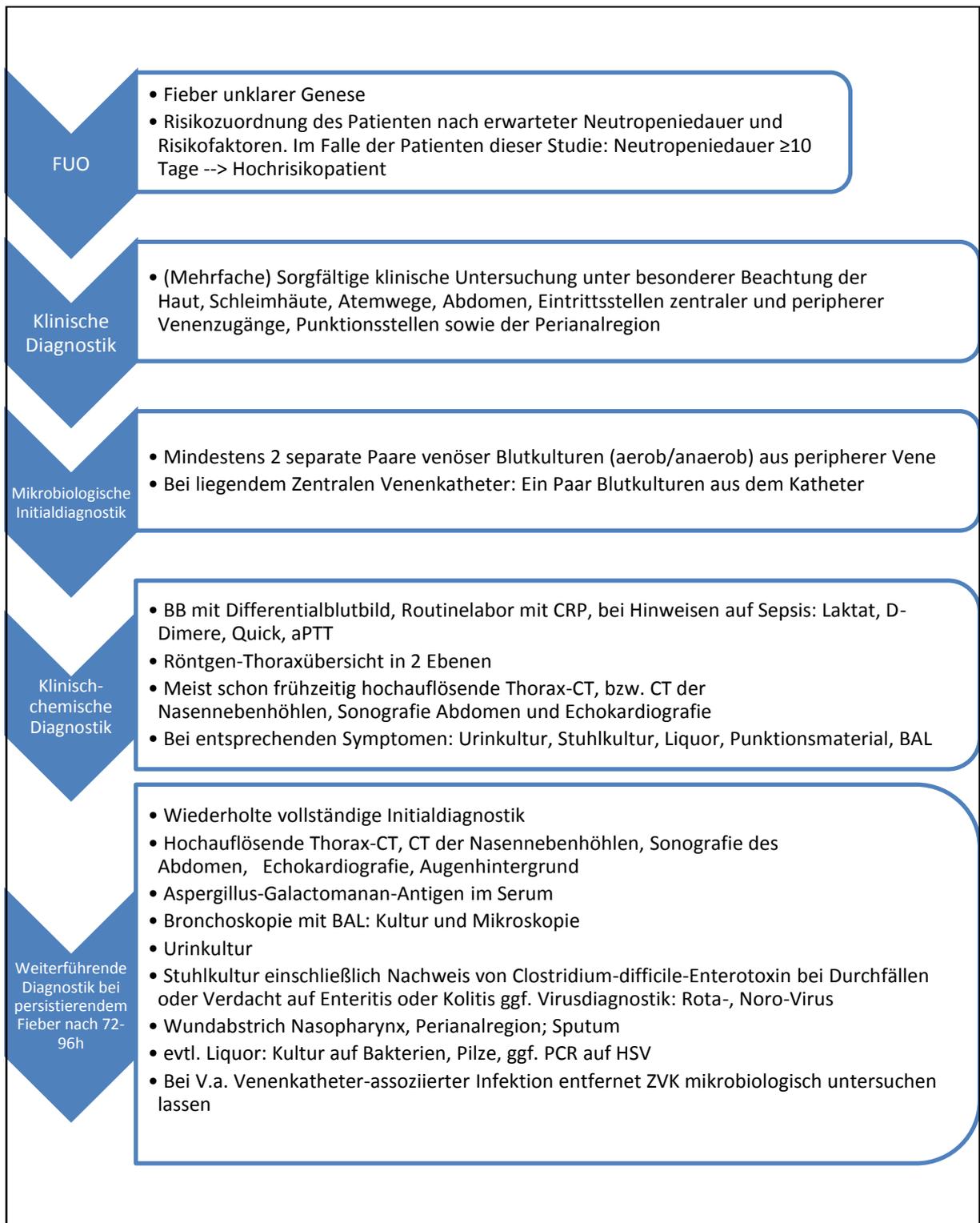


Abbildung 2-3: Diagnostisches Vorgehen bei Hoch-Risikopatienten in der zweiten Medizinischen Klinik am UKE

Antibiotische Therapie: Die bei Fieber begonnene empirische antibiotische Therapie bei allen kurativ behandelten Patienten (104 Patienten, 248 Episoden) war wie folgt:

- In 220 Episoden: Piperacillin (Pipril®) 3 x 4 g/d + Sulbactam (Combactam®) 3 x 1 g/d i.v.,
- in 4 Episoden: Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg + Vancomycin 2 x 1 g/d i.v.,
- in 3 Episoden: Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d i.v.,
- in 2 Episoden: Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg/d i.v.,
- in 2 Episoden: Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d + Vancomycin 2 x 1 g/d i.v.,
- in 2 Episoden: Ceftriaxon (Rocephin®) 3 x 2 g/d + Metronidazol (Clont®) 3 x 500 mg/d i.v.
- sowie in jeweils einer Episode mit Sultamicillin (Unacid®) 3 x 1,5 g/d + Clarithromycin (Klacid®) 2 x 500 mg/d i.v.; Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg/d i.v. + Linezolid (Zyvoxid®) 2 x 600 mg p.o.; Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg/d + Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d i.v.; Gentamicin (Gentamytrex®) 3 x 80 mg/d + Meropenem (Meronem®) 3 x 1 g/d + Teicoplanin (Targocid®) 1 x 400 mg/d i.v.; Sultamicillin (Unacid®) 3 x 1,5 g/d + Clindamycin 4 x 600 mg/d i.v.; Meropenem (Meronem®) 3 x 1 g/d + Clindamycin 4 x 600 mg/d i.v. antibiotisch eingeleitet.

Bei primärer klinischer Verschlechterung, persistierendem oder rezidivierendem Fieber nach 72 bis 96 Stunden (und unklarem Erreger) wurde die Antibiose folgendermaßen eskaliert:

- In 108 Episoden auf Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg + Vancomycin 2 x 1 g/d i.v.,
- in 26 Episoden auf Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg/d i.v.,
- in 13 Episoden auf Vancomycin 2 x 1 g/d i.v. (+ Beibehaltung der initialen Antibiose),
- in 5 Episoden auf Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg/d + Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d i.v.,
- in 4 Episoden auf Vancomycin 2 x 1 g/d + Clindamycin 4 x 600 mg/d i.v.,
- in jeweils 2 Episoden auf Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d i.v.; Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d + Clarithromycin (Klacid®) 2 x 500 mg/d i.v.; Vancomycin 2 x 1 g/d + Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d i.v.; Meropenem (Meronem®) 3 x 1 g/d + Vancomycin 2 x 1 g/d i.v.;
- sowie in jeweils einer Episode auf Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d + Teicoplanin (Targocid®) 1 x 400 mg/d i.v.; Cefepim (Maxipime®) 2 x 2 g/d i.v.; Meropenem (Meronem®) 3 x 1 g/d + Tobramycin (Gernebcin®) 3 x 80 mg/d i.v.; Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d + Clarithromycin (Klacid®) 2 x 500 mg/d i.v.; Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg/d + Clarithromycin (Klacid®) 2 x 500 mg/d i.v.; Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg/d + Tobramycin (Gernebcin®) 3 x 80 mg/d i.v. und Cefepim (Maxipime®) 2 x 2 g/d + Teicoplanin (Targocid®) 1 x 400 mg/d i.v..

Im weiteren klinischen Verlauf gab es erneute Umstellungen des antibiotischen Regimes auf folgende Kombinationen:

- 16mal auf Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d i.v.,
- 8mal auf Cefepim (Maxipime®) 2 x 2 g/d i.v.,
- 7mal auf Tobramycin (Gernebcin®) 3 x 80 mg/d i.v.,
- jeweils 3mal auf Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d + Clarithromycin (Klacid®) 2 x 500 mg/d i.v.; Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg/d i.v.; Teicoplanin (Targocid®) 1 x 400 mg/d + Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d i.v.; Meropenem (Meronem®) 3 x 1 g/d + Cefepim (Maxipime®) 2 x 2 g/d i.v.; Gentamicin (Gentamytrex®) 3 x 80 mg/d i.v.
- jeweils 2mal auf Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg + Vancomycin 2 x 1 g/d i.v.; Cefepim (Maxipime®) 2 x 2 g/d + Ceftriaxon (Rocephin®) 3 x 2 g/d i.v.; Cefepim (Maxipime®) 2 x 2 g/d + Erythromycin 2 x 1 g/d i.v.; Cefepim (Maxipime®) 2 x 2 g/d + Tobramycin (Gernebcin®) 3 x 80 mg/d i.v.; Meropenem (Meronem®) 3 x 1 g/d + Erythromycin 2 x 1 g/d i.v.; Meropenem (Meronem®) 3 x 1 g/d i.v. + Linezolid (Zyvoxid®) 2 x 600 mg/d p.o., Meropenem (Meronem®) 3 x 1 g/d + Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d i.v.; Tobramycin (Gernebcin®) 3 x 80 mg/d + Teicoplanin (Targocid®) 1 x 400 mg/d i.v.,
- und jeweils 1mal auf Imipinem (Zienam®) 4 x 500 mg + Gentamicin (Gentamytrex®) 3 x 80 mg/d i.v.; Linezolid (Zyvoxid®) 2 x 600 mg/d p.o. + Erythromycin 2 x 1 g/d i.v.; Cefepim (Maxipime®) 2 x 2 g/d + Vancomycin 2 x 1 g/d i.v.; Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d + Erythromycin 2 x 1 g/d i.v.; Ceftazidim (Fortum®) 3 x 2 g/d + Tobramycin (Gernebcin®) 3 x 80 mg/d i.v.

Bei nicht-persistierendem Fieber bzw. klinischer Stabilität des Patienten wurde die antibiotische Therapie nicht modifiziert. Das antibiotische Regime wurde bei Fieberfreiheit und Neutropenie sieben weitere Tage gegeben, nach Regeneration der Leukozyten für jeweils drei Tage. Bei klinisch-dokumentierter bzw. mikrobiologisch-gesicherter Infektion erfolgte eine definierte Therapie bzw. eine definierte Therapie nach Antibiogramm.

Definitionen:

Fieber ist definiert als Körpertemperatur $\geq 38,3$ °C bei einmaliger Messung in der Mundhöhle oder eine Körpertemperatur $\geq 38,0$ °C über eine Stunde Dauer oder eine Körpertemperatur $\geq 38,0$ °C zweimal innerhalb von 12 Stunden (W. Hughes et al. 2002, Link 1999).

Als **Fieber unklarer Genese** (= fever of unknown origin, FUO) bezeichnet man Fieber, das mindestens 3 Wochen anhält, ohne dass bei mehrfacher ärztlicher Diagnostik nach einer Woche eine Ursache gefunden werden kann (Schneider et al. 2005). Bei Patienten mit malignen Erkrankungen gilt diese Definition jedoch nicht: Fieber kann einerseits als (Erst-) Symptom der Krebserkrankung oder andererseits als Komplikation nach antineoplastischer Chemotherapie auftreten. Eine genaue

Zuordnung zur Ursache des Fiebers ist oftmals nicht möglich. In diesen Fällen werden febrile Temperaturen $>38,3^{\circ}\text{C}$ ohne dokumentierte Infektion oder Nachweis eines akuten Schubs der Tumorerkrankung als „Fieber unklarer Genese“ bezeichnet (Rieger et al. 2009).

Als **klinisch-dokumentierte Infektion** gilt Fieber in Verbindung mit einem diagnostisch eindeutigen lokalisierten Befund, beispielsweise einer Pneumonie oder einer Haut- und/oder Weichteilinfektion, dessen mikrobiologische Pathogenese jedoch nicht bewiesen werden kann oder der einer Untersuchung nicht zugänglich ist (Buchheidt et al. 2003).

Eine **mikrobiologisch-gesicherte Infektion** liegt vor, wenn neben einem lokalisierbaren Infektionsbefund ein zeitlich und mikrobiologisch plausibler Erregernachweis gelingt oder wenn Infektionserreger in der Blutkultur auch ohne lokalisierten Infektionsherd nachweisbar sind (Buchheidt et al. 2003).

Eine **primäre Sepsis** wird entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz-Kriterien definiert (M. Levy et al. 2003): Durch das Labor bestätigte Sepsis muss eines der folgenden Kriterien erfüllen:

Entweder:

1. Krankheitserreger aus Blutkultur isoliert und Mikroorganismus nicht mit Infektion an anderer Stelle verwandt. Eine katheterassoziierte Sepsis wird als primäre Sepsis klassifiziert, auch wenn an der Insertionsstelle Infektionszeichen bestehen.

Und/oder:

2. eines der folgenden Kriterien: Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$, oral bzw. rektal gemessen) oder Schüttelfrost oder Hypotonie und eines der folgenden:
 - a. ein gewöhnlicher Hautkeim (koagulase-negative Staphylokokken, Corynebakterien oder Propionibakterien) wurde aus zwei zu verschiedenen Zeiten entnommenen Blutkulturen isoliert und ist nicht mit einer Infektion an anderer Stelle verwandt.
 - b. ein gewöhnlicher Hautkeim wurde in Blutkulturen bei einem Patienten mit intravasculärem Fremdkörper isoliert und der behandelnde Arzt beginnt (respektive „führt fort“) eine entsprechende antimikrobielle Therapie
 - c. positiver Antigen-Bluttest und der Krankheitserreger ist nicht mit einer Infektion an anderer Stelle verwandt (M. Levy et al. 2003).

Eine **Pneumonie** bei einem immunsupprimierten Patienten muss eines der folgenden Kriterien erfüllen: Entweder Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$ oral bzw. rektal gemessen) **und** neues bzw. zunehmendes und persistierendes Infiltrat in der radiologischen Diagnostik **und/oder** mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- Sputumproduktion
- Husten
- Dyspnoe
- Giemen und Rasselgeräusche
- Leukozyten bei der Sputum-Mikroskopie
- Pleurareiben (Gastmeier et al. 2000)

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika der Patienten

Die 222 erfassten Episoden (=104 Patienten) verteilten sich wie folgt: 35 Patienten erhielten eine Primärprophylaxe mit Posaconazol (Noxafil®) über insgesamt 51 Episoden (Gruppe 1), 41 Patienten erhielten eine Sekundärprophylaxe über 60 Episoden und zwar: 47 Voriconazol, 5 Fluconazol, 5 Posaconazol und 3 Itraconazol (Gruppe 3). Keine Prophylaxe wurde bei 111 Episoden (63 Patienten) angewandt, davon erhielten 52 eine empirische Therapie mit Voriconazol (V-Fend®) und 12 mit Fluconazol (Diflucan®), während die restlichen Patienten (47 Episoden) aus dieser Gruppe 3 keiner antimykotischen Therapie bedurften. Im Folgenden sind die Basischarakteristika der Patienten der 3 Gruppen wiedergegeben. Man erkennt eine ausgeglichene Verteilung innerhalb der 3 Gruppen (vgl. Tabelle 3.1).

Tab. 3.1: Basischarakteristika der Patienten (N entspricht Episoden)

<i>Charakteristik</i>	<i>Gruppe 1 Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51</i>	<i>Gruppe 2 Empirische Therapie (Voriconazol/ Fluconazol)** N=111</i>	<i>Gruppe 3 Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60</i>	<i>p-Wert</i>
Alter (in Jahren)				
Median	55	61	56	0.421
Mittelwert	53,73	54,68	53,52	
Standardabweichung	15,26	13,73	12,36	
Spannweite	17 – 71	20 – 77	27 – 75	
Geschlecht – Anz. (%)				
Männlich	25 (49%)	65 (59%)	27 (45%)	0.845
Weiblich	26 (51%)	46 (41%)	33 (55%)	
Karnofsky-Index (%)				
Median	90%	90%	90%	0.124
Primäre Diagnose – Anz. (%)				
Akute Myeloische L.				
Erstdiagnose	39 (76%)	83 (75%)	52 (87%)	0.185
Erstes Rezidiv	4 (8%)	8 (7%)	4 (7%)	0.972
≥ Zweites Rezidiv	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	
Sekundäre AML	12 (24%)	28 (25%)	8 (13%)	0.183
Neutropenie – in Tagen				
Median	15,5	13	12,5	0.211
Mittelwert	16,65	16,80	15,30	
Standardabweichung	8,59	9,50	7,40	
Supportive Therapie (Median)				
Erythrozytenkonzentrate~	6	6	4	0.111
Thrombozytenkonz.~	3	3	2	0.982
G-CSF – Patientenanz.(%)	0	0	0	0.248

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie; ~pro Patient gemittelt

Man erkennt eine relativ homogene Verteilung der Patienten über die drei Gruppen im Hinblick auf Erkrankungsalter, Geschlecht, Karnofsky-Index, Erstdiagnose, Neutropeniedauer sowie supportive Therapie. So lag das mediane Erkrankungsalter bei 55, 61 und 56 Jahren, die Geschlechterverteilung war ebenfalls ausgeglichen (insgesamt 48% Frauen und 52% Männer) und der Allgemeinzustand der Patienten zu Beginn der jeweiligen Therapie war ebenso nicht unterschiedlich (Karnofsky-Index 90% in allen drei Gruppen). Insgesamt 78% der Patienten wurden wegen AML-Erstdiagnose behandelt. Wichtig ist, dass auch die Anzahl der neutropenen Tage, ein entscheidender Risikofaktor für eine invasive Pilzinfektion, sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den drei Therapiegruppen ($p=0.211$) unterschied und in allen drei Gruppen über zehn Tagen lag und somit das Hochrisikoprofil der Patienten widerspiegelt. Die mediane Neutropeniedauer lag bei 15,5 Tagen in Gruppe 1, bei 13 Tagen in Gruppe 2 und 12,5 Tagen in Gruppe 3: Auch supportive Therapien, wie die Gabe von Erythrozytenkonzentraten ($p=0.111$), Thrombozytenkonzentraten ($p=0.982$) sowie G-CSF ($p=0.248$) waren gleichmäßig verteilt.

Die AML-Subtypen wurden bei den untersuchten Patienten folgendermaßen nach FAB klassifiziert (Abb. 3-1).

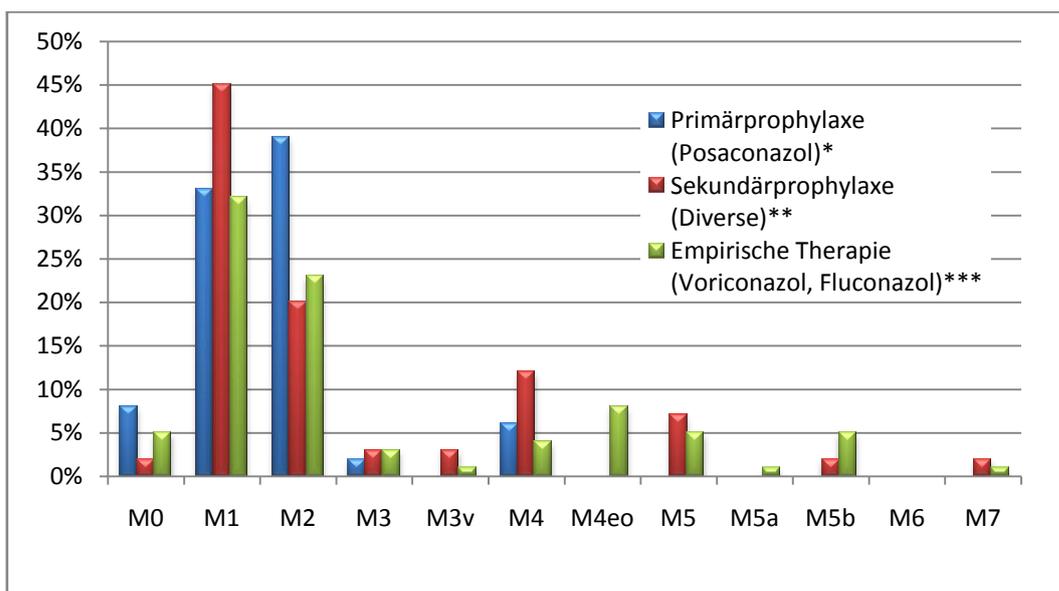


Abb. 3-1: AML-Subtypen nach FAB

*N=51; bei einer Patientin konnte retrospektiv nicht mehr eindeutig geklärt werden, ob die Prophylaxe regelmäßig eingenommen wurde. Die Patientin hatte wohl aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen mehrmals Posaconazol nicht eingenommen. **N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; ***N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie

Tabelle 3.2 zeigt darüberhinaus eine nahezu homogene Aufteilung in den drei Therapiegruppen hinsichtlich vorliegender Begleiterkrankungen, wobei solche aus dem Bereich endokriner Stör-

gen und psychosozialer Probleme etwas häufiger in der Primärprophylaxegruppe vertreten waren, die Gesamtanzahl dieser Erkrankungen war jedoch vergleichsweise gering.

Tab. 3.2: Komorbiditäten der Patienten (N entspricht Episoden)

<i>Charakteristik</i>	<i><u>Gruppe 1</u></i> <i>Primärprophylaxe</i> <i>(Posaconazol)</i> <i>N=51</i>	<i><u>Gruppe 2</u></i> <i>Empirische Therapie</i> <i>(Voriconazol/ Fluconazol)**</i> <i>N=111</i>	<i><u>Gruppe 3</u></i> <i>Sekundärprophylaxe</i> <i>(Diverse)*</i> <i>N=60</i>	<i>p-Wert</i>
Metabolische Erkrankungen - Anz. (%)	9 (18%)	21 (19%)	13 (22%)	0.910
Kardiovaskuläre Erkrankungen – Anz. (%)	21 (41%)	66 (59%)	29 (48%)	0.536
Pulmonale Erkrankungen – Anz. (%)	5 (10%)	6 (5%)	4 (7%)	0.588
Gastrointestinale Erkrankungen – Anz. (%)	5 (10%)	24 (22%)	12 (20%)	0.415
Hepatorenale Erkrankungen – Anz. (%)	7 (14%)	17 (15%)	15 (25%)	0.390
Erkrankungen des Bewegungsapparates – Anz. (%)	11 (22%)	20 (18%)	9 (15%)	0.687
Endokrine Störungen – Anz. (%)	8 (16%)	4 (4%)	5 (8%)	0.026
Tumorerkrankungen – Anz. (%)	3 (6%)	12 (11%)	6 (10%)	0.375
Psychosoziale Probleme – Anz. (%)	3 (6%)	1 (1%)	0 (0%)	0.040

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie

3.2 Therapieergebnisse

3.2.1 Logistische Regressionsanalyse

Zunächst wurde mittels Logistischer Regression geprüft, welche Variablen einen Einfluss auf den Therapieerfolg (der Vermeidung einer invasiven Pilzinfektion) haben. In die Logistische Regression wurden bekannte Risikofaktoren wie Alter, Dauer der Neutropenie, Antibiotikagebrauch, Karnofsky-Index sowie weitere potentielle Risikofaktoren wie Geschlecht und die Primärdiagnose Akute Myeloische Leukämie, als auch die drei antimykotischen Therapiegruppen einbezogen.

In einer ersten logistischen Regression wurde als Zielgröße eine bewiesene oder eine wahrscheinliche Pilzinfektion (Proven/Probable IFI) gewählt. Die empirisch behandelte Therapiegruppe wurde als Kontrollgruppe adjustiert (Tabelle 3.3).

Tab. 3.3: Variablen mit Einfluss auf den Therapieerfolg (Vermeidung einer bewiesenen/wahrscheinlichen (proven/probable) IFI)				
Schritt	Regressions- koeffizient B	p-Wert	Exp(B) (Odds Ratio)	95% Konfidenzintervall für Exp (B)
(1)				
Empirische Therapie* ¹		0.209		
Primärprophylaxe* ²	-1.780	0.119	0.169	0.018 ; 1.583
Sekundärprophylaxe* ³	-0.786	0.286	0.456	0.108 ; 1.929
Alter	0.040	0.130	1.041	0.988 ; 1.096
Neutropenie in d	0.111	0.004	1.117	1.036 ; 1.205
Antibiotikagebrauch	1.718	0.001	5.571	1.991 ; 15.588
Karnofsky-Index	-0.407	0.044	0.666	0.448 ; 0.990
Geschlecht	0.000	1.000	1.000	0.309 ; 3.235
Primäre AML	-1.711	0.008	0.181	0.051 ; 0.639
AML, Erstes Rezidiv	0.078	0.946	1.082	1.082 ; 0.110
:	:	:	:	:
:	:	:	:	:
(4) = letzter Schritt				
Empirische Therapie* ¹		0.173		
Primärprophylaxe* ²	-1.815	0.105	0.163	0.018 ; 1.464
Sekundärprophylaxe* ³	-0.856	0.245	0.425	0.100 ; 1.798
Neutropenie in d	0.097	0.007	1.102	1.027 ; 1.181
Antibiotikagebrauch	1.495	0.001	4.459	1.838 ; 10.819
Karnofsky-Index	-0.445	0.023	0.641	0.436 ; 0.942
Primäre AML	-1.723	0.005	0.179	0.053 ; 0.597

*¹ N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie; *² N=51 Posaconazol; *³ N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol

Aus der ersten Logistischen Regression im letzten Schritt wird ersichtlich, welche Faktoren einen statistisch signifikanten Einfluss gegenüber der empirisch behandelten Therapiegruppe haben. Aus den Daten ergibt sich, dass das Risiko eines Patienten an einer bewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzinfektion (Proven/Probable IFI) zu erkranken, bei den primärprophylaktisch behandelten Patienten um 83,7% und bei den sekundärprophylaktisch behandelten Patienten um 57,5% gegenüber empirisch behandelten Patienten reduziert ist. Beide Daten sind allerdings aufgrund der Gesamtanzahl der Patienten statistisch nicht signifikant (p=0.105 für die Primärprophylaxe und p=0.245 für die Sekundärprophylaxe).

Der etablierte Risikofaktor „Prolongierte Neutropenie“ ist auch in diesem Modell entscheidend: Mit jedem weiteren neutropenen Tag erhöht sich das Risiko eines Patienten an einer bewiesenen oder wahrscheinlichen Pilzinfektion (Proven/Probable IFI) zu erkranken um 10,2% (p=0.007).

Patienten, die zusätzlich Antibiotika erhalten, haben darüber hinaus ein um 345,9% erhöhtes Risiko ($p=0.001$) an einer bewiesenen oder wahrscheinlichen IFI zu erkranken, außerdem ist der Allgemeinzustand des Patienten ein wichtiger Risikofaktor: Je schlechter der Karnofsky-Index, desto höher das Risiko für eine gesicherte/wahrscheinliche invasive Pilzinfektion (35% pro 10% verringertem Karnofsky-Index).

Ein weiteres Risikomerkmal ist die Behandlung einer sekundären Leukämie. Patienten mit einer Primären Akuten Myeloischen Leukämie haben gegenüber Patienten mit sekundärer Leukämie ein um 82,1% reduziertes Risiko ($p=0.005$) für die Entwicklung einer bewiesenen oder wahrscheinlichen Pilzinfektion.

In der zweiten Logistischen Regressionsanalyse wurde die Zielgröße um eine mögliche Pilzinfektion (Proven/Probable/Possible IFI) erweitert. Die empirisch behandelte Therapiegruppe wurde wieder als Kontrollgruppe adjustiert (Tabelle 3.4).

Tab. 3.4: Variablen mit Einfluss auf den Therapieerfolg
(Vermeidung einer bewiesenen/wahrscheinlichen/möglichen (proven/probable/possible) IFI)

Schritt	Regressionskoeffizient B	p-Wert	Exp(B) (Odds Ratio)	95% Konfidenzintervall für Exp (B)
(1)				
Empirische Therapie* ¹		0.004		
Primärprophylaxe* ²	-1.894	0.001	0.151	0.047 ; 0.482
Sekundärprophylaxe* ³	-0.778	0.091	0.459	0.186 ; 1.132
Alter	0.022	0.194	1.023	0.989 ; 1.058
Neutropenie in d	0.116	0.000	1.123	1.063 ; 1.187
Antibiotikagebrauch	1.372	0.000	3.942	2.178 ; 7.134
Karnofsky-Index	-0.126	0.431	0.881	0.644 ; 1.206
Geschlecht	0.051	0.901	1.052	0.471 ; 2.353
Primäre AML	-1.001	0.049	0.367	0.136 ; 0.997
AML, Erstes Rezidiv	-0.304	0.654	0.738	0.196 ; 2.784
:	:	:	:	:
:	:	:	:	:
(5) = letzter Schritt				
Empirische Therapie* ¹		0.000	0.000	
Primärprophylaxe* ²	-2.020	0.001	0.133	0.042 ; 0.421
Sekundärprophylaxe* ³	-0.855	0.059	0.425	0.175 ; 1.033
Neutropenie in d	0.110	0.000	1.117	1.059 ; 1.177
Antibiotikagebrauch	1.335	0.000	3.799	2.144 ; 6.730
Primäre AML	-1.145	0.021	0.318	0.120 ; 0.842

*¹ N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie; *² N=51 Posaconazol; *³ N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol

Aus der zweiten Logistischen Regression ergibt sich, dass das Risiko eines Patienten an einer bewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Pilzinfektion (Proven/Probable/Possible IFI) zu erkranken, bei den primärprophylaktisch behandelten Patienten um 86,7% und bei den sekundärprophylaktisch behandelten Patienten erneut um 57,5% (p=0.059) gegenüber der empirisch behandelten Patienten reduziert ist. Durch die insgesamt größere Patientenzahl ergibt sich hier für die Primärprophylaxe ein signifikanter Unterschied gegenüber der empirischen Therapie (p=0.001).

Folgende weitere Faktoren erhöhen/senken das Risiko des Patienten an einer bewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Pilzinfektion (Proven/Probable/Possible IFI) zu erkranken wie folgt:

- 11,7% (p=0.000) Risikoerhöhung pro zusätzlichem neutropenen Tag
- Pro weiterer Antibiotikagabe Erhöhung des Risikos um 279,9% (p=0.000)
- Risikoreduktion um 68,2% (p=0.021) bei primärer AML vs. sekundärer AML

3.2.2 IFI-Inzidenz

Eine bewiesene oder wahrscheinliche invasive Pilzinfektion (Proven/Probable IFI) trat in 22 der insgesamt 222 Episoden (entspricht in diesem Fall 22 Patienten) auf. Unter den drei unterschiedlichen Behandlungsstrategien traten 1 von 51 (2%) in der Posaconazol-Gruppe, 3 von 60 (5%) in der sekundärprophylaktisch behandelten Gruppe sowie 18 von 111 (16,2%) in der empirisch behandelten Gruppe mit Voriconazol/Fluconazol auf (Exakter Test nach Fisher p=0.006). Dies entspricht einer absoluten Reduktion einer bewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzinfektion von 14,2% in der Gruppe der primärprophylaktisch behandelten Patienten gegenüber der empirisch behandelten Patienten (vgl. Tabelle 3.5).

Vergleicht man nun die Inzidenzen einer bewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Pilzinfektion (Proven/Probable/Possible IFI) in den drei Therapiegruppen, erkrankten Patienten in 65 von insgesamt 222 Episoden. Davon entfielen 6 von 51 (11,8%) auf Gruppe 1 (Primärprophylaxe), 44 von 111 (39,6%) auf Gruppe 2 (Empirische Gruppe), sowie 15 von 60 (25,0%) auf Gruppe 3 (Sekundärprophylaxe). Dies entspricht einer absoluten Reduktion von 27,8% in der Gruppe der primärprophylaktisch behandelten Patienten mit Posaconazol gegenüber den empirisch behandelten Patienten mit Voriconazol/Fluconazol (vgl. Tabelle 3.5).

Tab. 3.5: Inzidenzen invasiver Pilzinfektionen (IFI), (N entspricht Episoden)

Invasive Pilzinfektion (IFI)	<u>Gruppe 1</u> Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51	<u>Gruppe 2</u> Empirische Therapie (Voriconazol/ Fluconazol)** N=111	<u>Gruppe 3</u> Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60	p-Wert (Exakter Test nach Fisher)
Proven/Probable (Anzahl - (%))	1 (2%) [°]	18 (16,2%)	3 (5%)	0.006
Proven/Probable/Possible (Anzahl - (%))	6 (11,8%)	44 (39,6%)	15 (25%)	<0.001

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie, °Bei dieser Patientin konnte retrospektiv nicht mehr eindeutig geklärt werden, ob die Prophylaxe regelmäßig eingenommen wurde. Die Patientin hatte wohl aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen mehrmals Posaconazol nicht eingenommen.

Die Überlegenheit in der Vermeidung einer bewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzinfektion (Proven/Probable IFI) unter einer Primärprophylaxe mit Posaconazol wird in der nachfolgenden Abbildung 3-2 veranschaulicht.

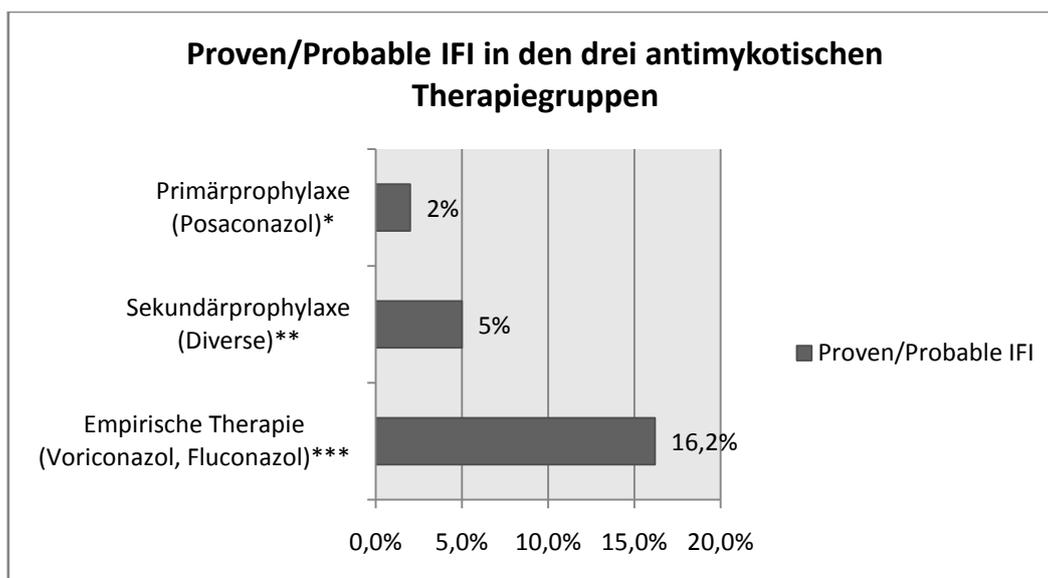


Abb. 3-2: Proven/Probable IFI in den drei antimykotischen Therapiegruppen

*N=51; bei einer Patientin konnte retrospektiv nicht mehr eindeutig geklärt werden, ob die Prophylaxe regelmäßig eingenommen wurde. Die Patientin hatte wohl aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen mehrmals Posaconazol nicht eingenommen. **N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; ***N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie

Die deutliche Reduktion einer invasiven Pilzinfektion unter einer Primärprophylaxe mit Posaconazol gegenüber einer empirischen Therapie wird noch deutlicher, wenn auch „Mögliche invasive Pilzinfektion“ in die Analyse miteinbezogen wird (Abb. 3-3).

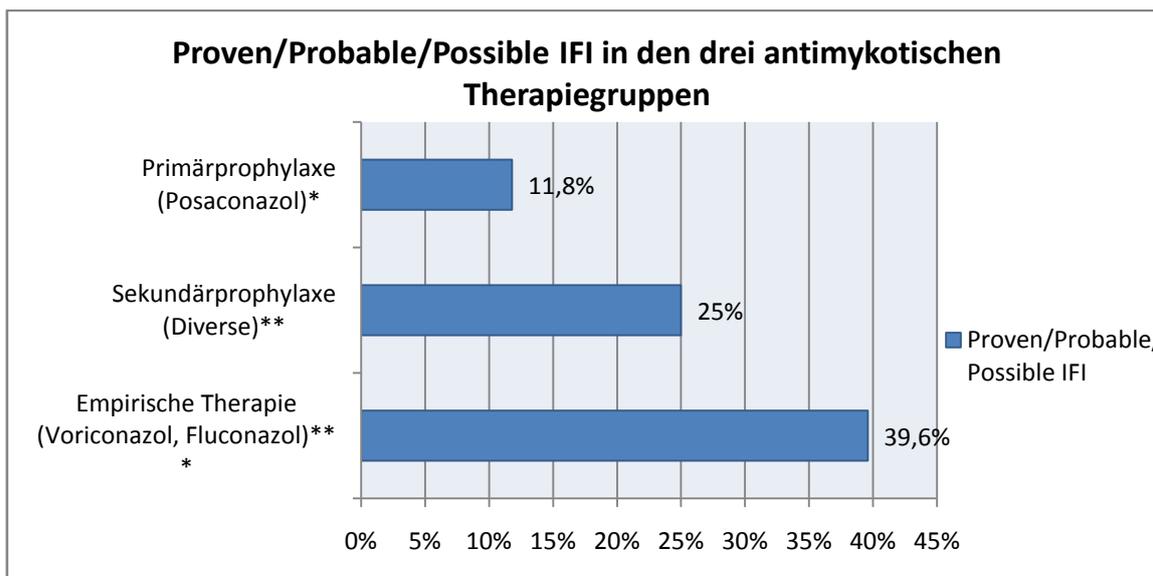


Abb. 3-3: Proven/Probable/Possible IFI in den drei antimykotischen Therapiegruppen

*N=51; bei einer Patientin konnte retrospektiv nicht mehr eindeutig geklärt werden, ob die Prophylaxe regelmäßig eingenommen wurde. Die Patientin hatte wohl aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen mehrmals Posaconazol nicht eingenommen. **N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; ***N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie

Die IFI-Inzidenzen pro Patient werden in der nachfolgenden Tabelle 3.6 dargestellt. Da ein Patient meist mindestens zwei Episoden an Chemotherapie-Zyklen bekommen hat, sind die Therapieergebnisse in der Vermeidung von invasiven Pilzinfektionen durch Posaconazol noch deutlicher.

Tab. 3.6: Inzidenzen invasiver Pilzinfektionen (IFI) pro Patient

<i>Invasive Pilzinfektion (IFI)</i>	<i>Gruppe 1 Primärprophylaxe (Posaconazol) n=35</i>	<i>Gruppe 2 Empirische Therapie (Voriconazol/ Fluconazol)** n=63</i>	<i>Gruppe 3 Sekundärprophylaxe (Diverse)* n=41</i>	<i>p-Wert (Exakter Test nach Fisher)</i>
Proven/Probable (Anzahl – (%))	1 (3%) [°]	18 (29%)	3 (7%)	0.001
Proven/Probable/Possible (Anzahl – (%))	6 (17%)	44 (69%)	15 (37%)	<0.001

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie, [°]Bei dieser Patientin konnte retrospektiv nicht mehr eindeutig geklärt werden, ob die Prophylaxe regelmäßig eingenommen wurde. Die Patientin hatte wohl aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen mehrmals Posaconazol nicht eingenommen.

Auffallend ist die deutlich höhere Inzidenz einer IFI in der Gruppe 2 von 29% (vs. 3% in Gruppe 1) bzw. 69% (vs. 17% in Gruppe 1) pro Patient.

3.2.3 Überleben

In der vorliegenden Arbeit wurde auch erfasst, ob Patienten aufgrund oder im Zusammenhang mit einer invasiven Pilzinfektion (IFI) verstarben. Insgesamt sind in 13 Episoden (von 222 Episoden) Patienten an oder im Zusammenhang mit einer invasiven Pilzinfektion gestorben, davon 2 von 51 (4%) in der Posaconazol-Gruppe [entspricht 2 von 35 Patienten (6%)], 7 von 111 (6%) [entspricht 7 von 63 Patienten (11%)] unter den empirisch behandelten Patienten, sowie 4 von 60 (7%) bei den sekundärprophylaktisch behandelten Patienten [entspricht 4 von 41 Patienten (10%)] (Tabelle 3.7).

Zwar zeigt sich in der Gruppe 2 und 3 eine höhere Anzahl verstorbener Patienten, die allerdings statistisch - vermutlich aufgrund der geringen Patientenzahl - nicht signifikant war (Exakter Test nach Fisher $p=0.868$).

Tab. 3.7: Pilzinfektionsassoziierte Mortalität in den drei Therapiegruppen

<i>Pilzinfektions-assoziierte Mortalität</i>	<i>Gruppe 1 Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51</i>	<i>Gruppe 2 Empirische Therapie (Voriconazol/ Fluconazol)** N=111</i>	<i>Gruppe 3 Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60</i>	<i>p-Wert (Exakter Test nach Fisher)</i>
IFI-related Exitus letalis (Anzahl – (%))	2 (4%) [°] [2 von 35 Pat. (6%)]	7 (6,4%) [7 von 63 Pat. (11%)]	4 (7%) [4 von 41 Pat. (10%)]	0.868

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie, [°]Bei einer Patientin konnte retrospektiv nicht mehr eindeutig geklärt werden, ob die Prophylaxe regelmäßig eingenommen wurde. Die Patientin hatte wohl aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen mehrmals Posaconazol nicht eingenommen.

3.2.4 Erreger bewiesener und wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen

Tabelle 3.8 listet alle verursachenden Erreger bewiesener und wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen auf, die im Untersuchungszeitraum isoliert wurden. Es wurden die Erreger der unterschiedlichen Therapiegruppen verglichen. Hierbei fiel in der empirisch und der sekundärprophylaktisch behandelten Gruppe jeweils eine erhöhte Inzidenz isolierter Candida-Spezies im Vergleich zu Aspergillus-Spezies auf, im Gruppenvergleich ergab sich aber keine statistische Signifikanz ($p=0.434$; $p=0.064$).

Tab. 3.8: Proven/Probable IFI – Die verursachenden Erreger unter den behandelten Patienten (N entspricht Episoden)

Invasive Pilzinfektion (IFI)	Gruppe 1 <i>Primärprophylaxe</i> <i>(Posaconazol)</i> <i>N=51</i>	Gruppe 2 <i>Empirische Therapie</i> <i>(Voriconazol/ Fluconazol)**</i> <i>N=111</i>	Gruppe 3 <i>Sekundärprophylaxe</i> <i>(Diverse)*</i> <i>N=60</i>	p-Wert
Proven/Probable IFI (Anzahl – (%))	1 (2%) [°]	18 (16,2%)	3 (5%)	0.006
Schimmelpilze				
Invasive Aspergillose	1 (2%)	6 (5,4%)	0	0.434
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	5	0	
<i>Aspergillus spezieis</i>	1	1	0	
<i>Trichosporon asashii</i>	1 (2%)~	0	0	
Hefen				
Invasive Candidiasis	1 (2%)~	12 (10,8%)	3 (5%)	0.064
<i>Candida albicans</i>	0	10~	2	
<i>C. glabrata</i>	1~	3~	0	
<i>C. krusei</i>	0	3~	0	
<i>C. parapsilosis</i>	0	1~	0	
<i>C. lusitaniae</i>	1~	2	0	
<i>C. norvegensis</i>	0	1	1	
<i>C. spezieis</i>	0	0	0	

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie, [°]Bei dieser Patientin konnte retrospektiv nicht mehr eindeutig geklärt werden, ob die Prophylaxe regelmäßig eingenommen wurde. Die Patientin hatte wohl aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen mehrmals Posaconazol nicht eingenommen. ~Mehrere Infektionen waren in einem Patienten vorgekommen; demzufolge werden aber diese Infektionen als eine Infektion gezählt.

3.3 Behandlungserfolg

Als klinischer Behandlungserfolg wurde definiert, dass unter der Behandlung keine invasive Pilzinfektion auftrat, das antimykotische Regime nicht umgestellt werden musste, keine Nebenwirkungen auftraten, der Patient nicht intensivmedizinisch betreut werden musste, sowie keine plötzliche Komplikation auftrat, die möglicherweise im Zusammenhang mit der antimykotischen Therapie stand, wodurch diese unterbrochen werden musste.

Die Ergebnisse fasst Tabelle 3.9 zusammen.

Tab. 3.9: Klinisches Ansprechen und Gründe für klinischen Misserfolg (N entspricht Episoden)

Klinisches Ansprechen	Gruppe 1 Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51	Gruppe 2 Empirische Therapie (Voriconazol/ Fluconazol)** N=111	Gruppe 3 Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60	p-Wert
Klinischer Erfolg	38 (74%)	62 (56%)	37 (62%)	0.072
Klinischer Misserfolg (Anzahl – (%))	13 (26%)	49 (44%)	23 (38%)	0.072
Proven/Probable IFI	1 (2%) [°]	18 (16,2%)	3 (5%)	0.006
Zusätzliches systemisches Antimykotikum für ≥4 aufeinander folgende Tage	12 (24%)	30 (27%)	17 (28%)	0.849
Umstellung des Antimykotikums aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0%)	2 (2%)	3 (5%)	0.234
Plötzliches Auftreten einer Komplikation, die möglicher- weise in Zusammenhang mit der antimykotischen Therapie stand, und unter- brochen werden musste [°]	1 (2%) [°]	0 (0%)	0 (0%)	0.230
Verlegung des Patienten auf die Intensivstation	3 (6%)	18 (14%)	5 (8%)	0.125

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie, °Bei dieser Patientin konnte retrospektiv nicht mehr eindeutig geklärt werden, ob die Prophylaxe regelmäßig eingenommen wurde. Die Patientin hatte wohl aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen mehrmals Posaconazol nicht eingenommen. °Folgende Komplikationen:

Bei den primärprophylaktisch behandelten Patienten war in 74% der Fälle keine weitere antimykotische Therapie nötig, diese Rate lag in Gruppe 2 bei 56% und in der Gruppe 3 bei 62% (statistisch nicht signifikant).

Ein zusätzliches systemisches Antimykotikum wurde in allen drei Therapiegruppen in etwa gleicher Anzahl benötigt (in 24%, 27% und 28% der Fälle). Auffällig, jedoch statistisch nicht signifikant, ist der Anteil (14% der Fälle) an Patienten der Gruppe 2, die einer intensivmedizinischen Behandlung bedurften.

Die Umstellung des antimykotischen Regimes aufgrund von Nebenwirkungen war nur in den Gruppen 2 (in 2% der Fälle) und 3 (in 5% der Fälle) nötig.

3.3.1 Nebenwirkungen antimykotischer Therapien

Die mit der Verabreichung der Antimykotika assoziierten und dokumentierten Nebenwirkungen sind in den Tabellen 3.10 (pro Patient) und 3.11 (pro Episode) zusammengefasst.

Tab. 3.10: Nebenwirkungen antimykotischer Therapien (N entspricht Patient)

<i>Nebenwirkungen – Anzahl (%)</i>	<i>Gruppe 1 Primärprophylaxe (Posaconazol) N=35</i>	<i>Gruppe 2 Empirische Therapie (Voriconazol/ Fluconazol)** N=63</i>	<i>Gruppe 3 Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=41</i>	<i>p-Wert</i>
Diarrhoen	1 (3%)	3 (5%)	0 (0%)	0.370
Halluzinationen/Psychose	0 (0%)	1 (2%)	3 (7%)	0.199
Sehstörungen	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1.000
Hautveränderungen	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	0.337
Hepatotoxizität	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1.000
Gesamt	1 (3%)	9 (14%)	3 (7%)	0.175

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie

Tab. 3.11: Nebenwirkungen antimykotischer Therapien pro Episode (=N)

<i>Nebenwirkungen – Anzahl (%)</i>	<i>Gruppe 1 Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51</i>	<i>Gruppe 2 Empirische Therapie (Voriconazol/ Fluconazol)** N=111</i>	<i>Gruppe 3 Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60</i>	<i>p-Wert</i>
Diarrhoen	1 (2%)	3 (3%)	0 (0%)	0.375
Halluzinationen/Psychose	0 (0%)	1 (1%)	3 (5%)	0.221
Sehstörungen	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1.000
Hautveränderungen	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)	0.187
Hepatotoxizität	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1.000
Gesamt	1 (2%)	9 (8%)	3 (5%)	0.076

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie

Die Rate dokumentierter Nebenwirkungen, die mit der Gabe der Antimykotika assoziiert war, war insgesamt niedrig. Die mit Abstand häufigsten Nebenwirkungen waren mit der Gabe von Voriconazol in den Gruppen 2 und 3 assoziiert, hierbei handelte es sich vor allem um temporäre Sehstörungen, Halluzinationen sowie Hautveränderungen.

3.3.2 Infektiologische und nicht-infektiologische Komplikationen

In Tabelle 3.12 sind sämtliche erfassten Komplikationen - infektiologischer und nicht-infektiologischer Natur -, während der Phase der Neutropenie wiedergegeben. Dabei wurde meist kein Zusammenhang mit dem Antimykotikum gesehen, sie wurden aber erfasst, um die einzelnen Patientengruppen vollständig abzubilden. Die Komplikationen, die möglicherweise in Zusammenhang mit der antimykotischen Therapie standen und zur Therapieumstellung bzw. zum Therapieabbruch führten, wurden bereits in Tabelle 3.9 dargestellt.

Tab. 3.12: Infektiologische und Nicht-infektiologische Komplikationen während der Neutropenie (N entspricht Episoden)				
Komplikationen während Neutropenie	Gruppe 1 Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51	Gruppe 2 Empirische Therapie (Voriconazol/ Fluconazol)** N=111	Gruppe 3 Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60	p-Wert
Infektiologische Komplikationen – Anz. (%)				
<i>Bakteriämie</i>	24 (47%)	36 (33%)	23 (38%)	0.201
<i>Haut- und Weichteilinfektion</i>	18 (35%)	29 (26%)	24 (40%)	0.142
<i>davon ZVK-Infektion</i>	16 (31%)	20 (18%)	21 (35%)	0.029
<i>Infektion des GI-Traktes</i>	10 (20%)	51 (46%)	19 (32%)	0.001
<i>davon Enterokolitis</i>	9 (18%)	50 (45%)	17 (28%)	0.001
<i>Harnwegsinfektion</i>	6 (12%)	5 (5%)	3 (5%)	0.238
<i>Infektion im HNO-Bereich</i>	3 (6%)	15 (14%)	5 (8%)	0.324
<i>ZNS-Infektion</i>	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1.000
<i>Pneumonie</i>	13 (26%)	51 (46%)	20 (33%)	0.031
<i>Sepsis</i>	3 (6%)	13 (12%)	7 (12%)	0.548
Klinisch-dokumentierte Infektion	37 (73%)	90 (81%)	52 (87%)	0.175
Mikrobiologisch-gesicherte Infektion	34 (67%)	63 (57%)	34 (57%)	0.464
Respiratorische Insuffizienz	3 (6%)	15 (14%)	4 (7%)	0.225
Nicht-Infektiologische Komplikationen				
<i>GI-Blutung</i>	0 (0%)	5 (5%)	1 (2%)	0.418
<i>Andere Blutungen</i>	3 (6%)	9 (8%)	1 (2%)	0.232
<i>Mukositis (≥2. Grades)</i>	2 (4%)	12 (11%)	6 (10%)	0.554
<i>Elektrolytungleisungen</i>	3 (6%)	4 (4%)	2 (3%)	0.747
<i>Thrombose/Thrombophlebitis</i>	4 (8%)	4 (4%)	5 (8%)	0.292
<i>Hypotension</i>	1 (2%)	3 (3%)	0 (0%)	0.675
<i>Hautreaktionen</i>	2 (4%)	14 (13%)	0 (0%)	0.002
<i>Psychosoziale Komplikationen</i>	1 (2%)	3 (3%)	1 (2%)	1.000

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie

Während bei den nicht-infektiologischen Komplikationen statistisch relevante Unterschiede nur bei den Hautreaktionen – in 13% der Fälle empirisch behandelter Patienten gegenüber jeweils 2% in beiden anderen Therapiegruppen auftraten, zeigten sich bei den infektiologischen Komplikationen deutliche Unterschiede: Eine niedrige Rate an ZVK-Infektionen (31% und 35% vs. 18%) bei erhöhten Infektionen des Gastrointestinaltraktes (46%) und Pneumonien (46%) in Gruppe 2. Zudem wurden deutlich mehr Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und Infektionen im HNO-Bereich in Gruppe 2 beobachtet, dies war aber statistisch nicht signifikant.

Die Daten sind in Abb. 3-4 noch einmal grafisch dargestellt.

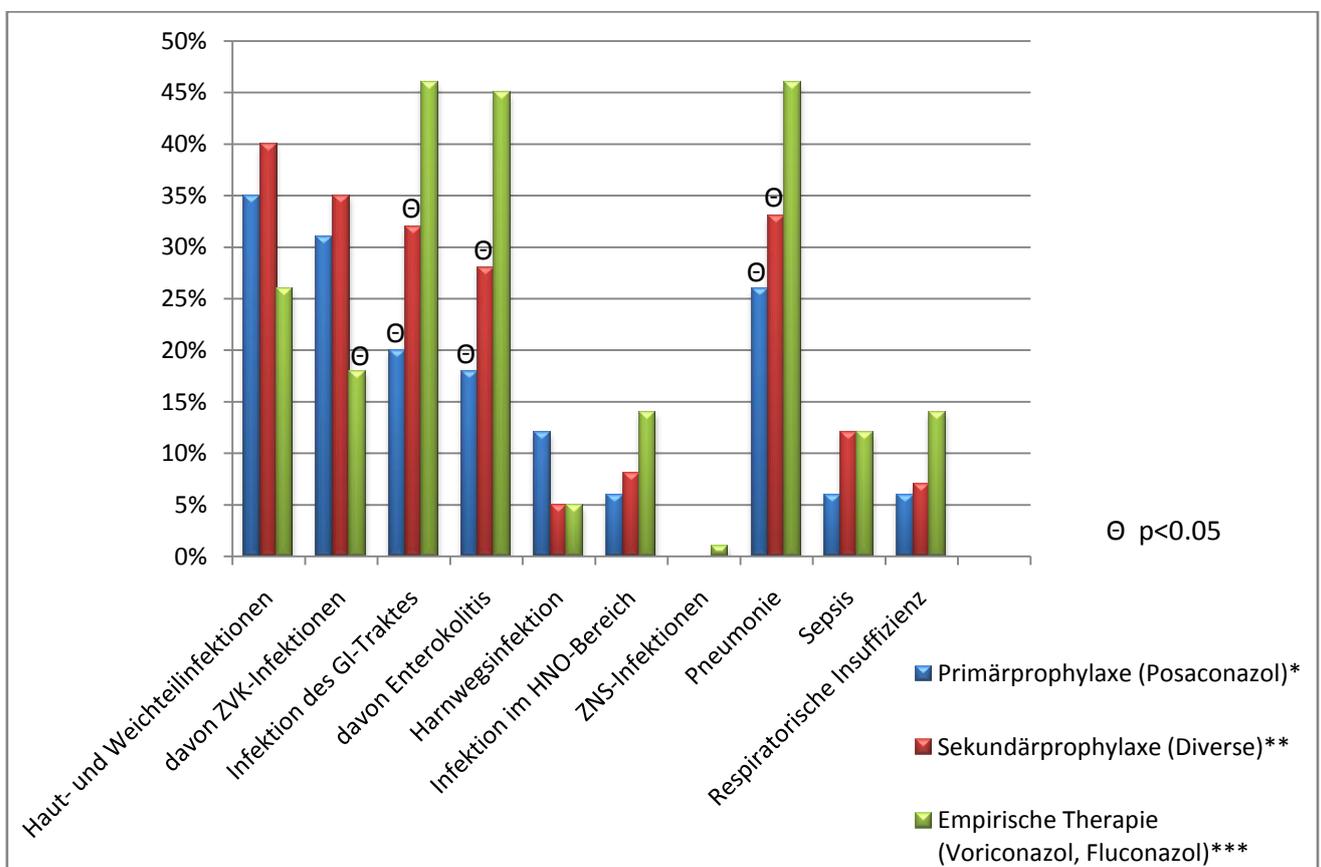


Abb. 3-4: Infektiologische Komplikationen

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie

3.3.3 Antibiotikawechsel

Die nachfolgende Tabelle 3.13 zeigt die durchschnittlichen Wechselraten der Antibiotischen Regime sowie die Anzahl eingesetzter Wirkstoffe, da bei persistierendem Fieber die antibiotische Therapie empirisch eskaliert bzw. umgestellt wurde.

Es zeigt sich ein relativ homogener Verbrauch an Antibiotika, jedoch wurde in der Posaconazol-Gruppe seltener das antibiotische Regime gewechselt.

Tab. 3.13: Antibiotische Therapie (N entspricht Episoden)

<i>Antibiotische Therapie (Mittelwerte)</i>	<i>Gruppe 1 Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51</i>	<i>Gruppe 2 Empirische Therapie (Voriconazol/ Fluconazol)** N=111</i>	<i>Gruppe 3 Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60</i>	<i>p-Wert (Exakter Test nach Fisher)</i>
Antibiotikagebrauch	3,12	2,95	3,25	0.309
Antibiotikawechsel				
Ein Wechsel	23 (45%)	41 (37%)	28 (47%)	
Zwei Wechsel	10 (20%)	31 (28%)	12 (20%)	
Drei und mehr Wechsel	0 (0%)	6 (5%)	5 (8%)	
<i>Gesamt</i>	33 (65%)	78 (70%)	45 (75%)	0.131
Kein Antibiotikawechsel	18 (35%)	33 (30%)	15 (25%)	

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie

3.4 Pharmaökonomie und Gesundheitsökonomische Aspekte

3.4.1 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die Dauer des stationären Aufenthaltes innerhalb der zu vergleichenden Therapiegruppen zeigt Tabelle 3.14. Verglichen wurden hier Liegedauer (in Tagen) sowie Liegekosten auf einer peripheren Station. Die Kosten für Intensivtherapie, radiologische Diagnostik und Medikamente sind hier nicht mit inbegriffen.

Eine Reduktion der Liegezeit von 2,57 Tagen in der Posaconazol-Gruppe gegenüber der Gruppe empirisch behandelter Patienten war statistisch nicht signifikant ($p=0.396$). Auffällig sind jedoch einige Ausreißer in Gruppe 2, die teilweise nur 6 Tage auf der peripheren Station lagen und zum Teil direkt nach einer Chemotherapie auf die Station für Knochenmarktransplantationen verlegt wurden.

Tab. 3.14: Liegedauer und Liegekosten auf einer peripheren Station (N entspricht Episode)

Liegedauer und Liegekosten	Gruppe 1 Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51	Gruppe 2 Empirische Therapie (Voriconazol/ Fluconazol)** N=111	Gruppe 3 Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60	p-Wert (nach Chi Quadrat Test)
Liegedauer (in d)				
Mittelwert	30,2	32,77	31,4	0,396
Spannweite	20-46	6-79	17-79	
95%-Konfidenzintervall	28,2 ; 32,2	30,36 ; 35,2	28,4 ; 34,5	
Liegekosten (in €)				
Mittelwert	9.633,80	10.453,63	10.016,60	0,396

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie

3.4.2 Pharmaökonomie

Die antimykotischen Therapiestrategien wurden abschließend auch unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten verglichen. Es wurden verwendete Antimykotika, Antibiotika und Virostatika erfasst (vgl. Tabelle 3.15). In der Kostenanalyse für die antimykotische Therapie zeigten sich dabei nur geringfügige Unterschiede ($p=0.178$) zwischen den drei Therapiegruppen. Die meisten Kosten für Antimykotika entfielen auf die primärprophylaktisch behandelten Patienten mit 2.389,50 € pro Chemotherapiezyklus, gefolgt von Kosten der Sekundärprophylaxe mit 2.159,36 €, sowie der empirisch behandelten Patientengruppe mit 873,66 €. Zu beachten ist hierbei, dass in 47 Fällen (42%) die Patienten in der empirisch behandelten Gruppe kein Antimykotikum erhielten. Vergleicht man die Mittelwerte mit den Medianen ist die große Spannweite der antimykotischen Kosten in Gruppe 2 deutlich zu erkennen.

Zwischen der Primärprophylaxe und der Empirischen Therapie ergibt sich eine Mittlere Differenz von +212,40 € (mittels Hodges-Lehmann-Schätzer) mehr Kosten in der Primärprophylaxe ohne statistische Signifikanz (s. 95%-KI, p-Wert).

Tab. 3.15: Pharmaökonomie: Vergleich der einzelnen Therapiestrategien hinsichtlich der Kosten für Antimykotika, Antibiotika und Virostatika. (N entspricht Episoden)

Medikamenten-kosten (in €)	<u>Gruppe 1</u> Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51	<u>Gruppe 2</u> Empirische Therapie (Voriconazol/Fluconazol) ** N=111	<u>Gruppe 3</u> Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60	Mittlere Differenz Q zwischen PP und EMP***	p- Wert (von Q)	95% KI (von Q)
Antimykotika						
Median	2.389,50	873,66	2.159,36	+212,40	0.178	[-106;+531]
Mittelwert	2.630,00	2.364,52	2.951,74	(HL-Schätzer)		
Standardabweichung	490,02	332,15	451,78			
Antibiotika/Virostatika						
Median	474,33	581,32	469,86	-6,95	0.872	[-121;+106]
Mittelwert	525,36	746,84	718,13	(HL-Schätzer)		
Standardabweichung	95,26	64,57	87,82			

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie; ***Der Wert Q ergibt sich aus der Mittleren Differenz zwischen den Kosten der Primärprophylaxe und der Empirischen Therapie

Die Kostenaufstellung für die Antibiotika/Virostatika zeigt ebenfalls eine sehr ausgeglichene Verteilung. Die Mittlere Differenz fällt hier mit einem Vorteil von 6,95 € gegenüber der empirischen Therapie zugunsten der Primärprophylaxe aus.

3.4.3 Kosten der Intensivtherapie und Radiologie

Die Kostenaufstellung für die notwendigen Intensivtherapien und die radiologische Diagnostik sind in Tabelle 3.16 aufgeführt.

Tab. 3.16: Kosten für radiologische Diagnostik und Intensivtherapie (N entspricht Episoden)

Kosten (in €)	<u>Gruppe 1</u> Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51	<u>Gruppe 2</u> Empirische Therapie (Voriconazol/Fluconazol) ** N=111	<u>Gruppe 3</u> Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60	Mittlere Differenz Q zwischen PP und EMP***	p-Wert (von Q)	95% KI (von Q)
Radiologie						
Mittelwert	101,90	192,64	143,59	-90,74	0.006	-155,72;-25,75
Standardabweichung	27,29	18,50	25,16			
Intensivtherapie						
Mittelwert	443,29	1.210,33	1.046,67	-767,03	0,248	-2071,03;536,97
Standardabweichung	546,88	372,38	504,20			

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie; ***Der Wert Q ergibt sich aus der Mittleren Differenz zwischen den Kosten der Primärprophylaxe und der Empirischen Therapie

Es zeigt sich, dass Patienten mit antimykotischer Primärprophylaxe gegenüber empirisch behandelten Patienten weniger kostenintensive radiologische Diagnostik benötigen: pro Chemotherapiezyklus und Patient wurden 90,74 € eingespart (p=0.006).

Auch aus der Anzahl an notwendigen intensivstationären Aufenthalten ergibt sich eine Tendenz zugunsten der Gruppe 1, bei allerdings geringer Patientenzahl. Im Mittel wurden in der Gruppe 1 pro Chemotherapiezyklus 767,03 € weniger verbraucht als in Gruppe 2.

3.4.4 Gesamtübersicht der ermittelten Kosten

Bei den insgesamt erfassten Kosten handelt es sich um Folgende (Tabelle 3.17):

- Medikamentenkosten: Antimykotika, Antibiotika und Virostatika
- Kosten der Intensivtherapie
- Kosten der radiologischen Diagnostik.

Tab. 3.17: Gesamtkosten der einzelnen Therapiestrategien (N entspricht Episoden)

Kosten (in €)	<u>Gruppe 1</u> Primärprophylaxe (Posaconazol) N=51	<u>Gruppe 2</u> Empirische Therapie (Voriconazol/Fluconazol) ** N=111	<u>Gruppe 3</u> Sekundärprophylaxe (Diverse)* N=60	p-Wert (nach Chi- Quadrat)	Partielles Eta- Quadrat
Gesamtkosten~ Mittelwert	3.922,35	4.472,93	4.728,01	0.770	0.002
95%-Konfidenzintervall	2.284,74 ; 5.559,96	3.364,97 ; 5.580,87	3.210,05 ; 6.245,97		

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie; ~Es wurden folgende Kovarianzen mit eingerechnet: Neutropenie, Antibiotikagebrauch, Karnofsky-Index, Primäre Diagnose, um den Wert realistisch darzustellen

Die addierten Gesamtkosten zeigen eine minimale Effektstärke nach Partiellem Eta-Quadrat (0.002) mit statistischer Signifikanz. In der Gruppe der primärprophylaktisch behandelten Patienten konnten gegenüber den anderen beiden Gruppen im Mittel 550,58 € eingespart werden.

Eine Gesamtkostenübersicht liefert das nachstehende Balkendiagramm 3-5.

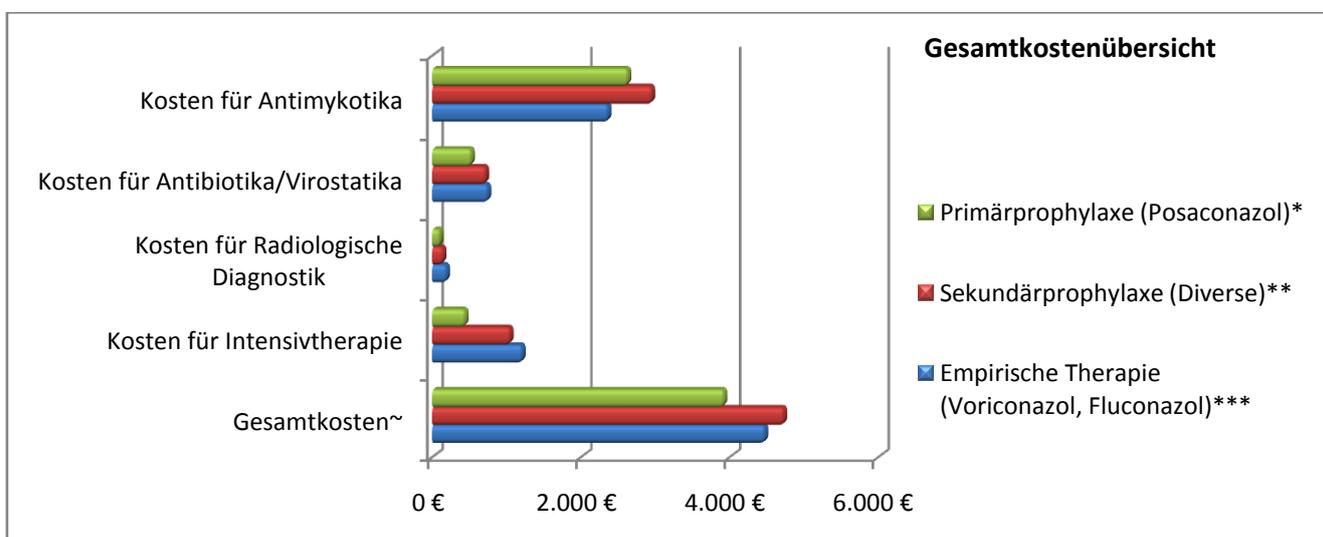


Abb. 3-5: Gesamtkostenübersicht

*N=47 Voriconazol, N=5 Fluconazol, N=5 Posaconazol, N=3 Itraconazol; **N=52 Voriconazol, N=12 Fluconazol, N=47 Keine Antimykotische Therapie; ~Es wurden folgende Kovarianzen mit eingerechnet: Neutropenie, Antibiotikagebrauch, Karnofsky-Index, Primäre Diagnose, um den Wert realistisch darzustellen

4 Diskussion

Invasive Mykosen durch Hefe- und Schimmelpilze sind für immunsupprimierte und hämato-onkologische Patienten oft lebensbedrohlich (de Pauw & Meunier 1999). In der Praxis besteht die Hauptschwierigkeit darin, Pilzinfektionen bei Patienten rechtzeitig zu entdecken und gezielt zu behandeln. Unspezifische Symptome wie Fieber und aufwändige, meist wenig sensitive diagnostische Methoden erschweren eine rechtzeitige und akkurate Diagnose (Buchheidt et al. 2003, Kuderer et al. 2006, Link 1999, Maschmeyer et al. 1997, Michallet & Ito 2009). Zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen stehen im Prinzip vier Strategien zur Wahl: der prophylaktische Einsatz von Antimykotika, die empirische Therapie, die präemptive Therapie sowie die Behandlung bewiesener Pilzinfektionen, wobei letztere aufgrund der hohen Mortalität invasiver Pilzinfektionen keine wirkliche Alternative darstellt. Gerade bei hämato-onkologischen Patienten ist eine rechtzeitige, möglichst gerichtete Therapie anzustreben. Durch die Probleme adäquater und zeitiger Diagnostik und die nur mit großem personellem und methodischem Aufwand durchzuführende präemptive Strategie (Maertens et al. 2005), wird in den meisten Zentren entweder eine empirische oder eine primärprophylaktische Strategie verfolgt.

Die vorliegende Analyse konnte eine signifikante Reduktion invasiver Pilzinfektionen durch prophylaktische Gabe von Posaconazol gegenüber einer empirischen Therapie (2 vs. 16,2%) mit einem Standard-Azol in einer Hochrisiko-Patientengruppe zeigen. Auch zeigte sich eine gewisse Reduktion hinsichtlich der möglicherweise IFI-assoziierten Mortalität (4 vs. 6,4%). Im Hinblick auf die Kosteneffektivität konnten in der Gruppe der mit Posaconazol behandelten Patienten signifikante Einsparungen ($p=0.002$) in Diagnostik, Tagestherapiekosten und Kosten für Intensivmedizin beobachtet werden (-551 € gegenüber der empirischen Therapie sowie -806 € gegenüber der Sekundärprophylaxe mit einem Standard-Azol pro Episode). Hinsichtlich der durchschnittlichen Liegedauer konnten durch Posaconazol 2,57 Tage eingespart werden (1,2 Tage gegenüber der Sekundärprophylaxe).

Die Ergebnisse bezüglich antimykotischer Optionen (empirische Therapie vs. Prophylaxe) werden im Folgenden diskutiert.

Patientendaten

Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um Hochrisikopatienten (s. Tab. 3.1). Das Alter lag im Median bei 55 Jahren und damit um mehr als 5 Jahre höher als in der vergleichbaren Studie von Cornely et al. (Cornely et al. 2007) (56 vs. 49,5 Jahre), obwohl die Altersspannen mit 17-71 bzw. 20-77 Jahren niedriger liegen als in der Studie von Cornely et al. mit 13-82 bzw. 13-81 Jahren

(Cornely et al. 2007). Damit entspricht die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Population etwas mehr der tatsächlichen Altersstruktur von AML-Patienten, deren mittleres Alter bei Diagnose bei 67 Jahren liegt (Klepin & Balducci 2009). Durch Beschränkung auf Patienten, die eine Induktions- bzw. eine intensive Salvagetherapie erhielten, liegt der Altersschnitt dennoch weiterhin unter dem mittleren Erkrankungsalter, da nur solche Patienten für derartige Therapien in Frage kommen, die meist jünger als 60 Jahre sind oder die bei höherem biologischen Alter einen guten Allgemeinzustand aufweisen. Diese Tatsache spiegelt sich im medianen Performance-Score (Karnofsky-Index) von 90% in allen drei Gruppen wider.

Die Geschlechtsverteilung (Anteil der Männer 49% und 59%) zeigte einen höheren Anteil an Männern in der Gruppe der empirisch behandelten Patienten. Anhand der Verteilung der primären Diagnosestruktur zeigt sich eine nahezu identische Verteilung in der Erstdiagnose: 76% bzw. 75% der Patienten in den Gruppen 1 und 2 waren solche mit AML Erstdiagnose. Bei Cornely et al. lagen die Zahlen bei 70 und 74% (Cornely et al. 2007). Die Länge der Neutropeniedauer – innerhalb der untersuchten Therapiegruppen – war homogen verteilt mit 15,5 und 13,5 Tagen und unterstreicht das Hochrisikoprofil der untersuchten Patienten. In der Arbeit von Cornely et al. lag die durchschnittliche Neutropeniedauer bei 25 und 23 Tagen, allerdings wurden hierbei die Induktionszyklen zusammengefasst und nur die Anzahl der neutropenen Tage insgesamt dargestellt (Cornely et al. 2007). Halbiert man diese Zahlen, so entspricht die mittlere Neutropeniedauer in etwa den Zahlen der vorliegenden Arbeit.

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für eine invasive Pilzinfektion wurden jüngst durch mehrere Studien belegt (Prentice et al. 2000, Marr 2008, Castón-Osorio et al. 2008, Bow 2008, Pfaller & Diekema 2007, de Pauw & Meunier 1999): Wichtige Risikofaktoren sind hämatologische Erkrankungen (IFI Risiko für AML > ALL > Lymphome > Myelome), prolongierte Neutropeniedauer, Immunsuppressionen sowie hohes Alter. Weitere Einflussgrößen darüber hinaus sind ZVK-Anlagen, die Verwendung von Breitspektrumantibiotika (IFI Risiko für Patienten mit Bakteriämie > als für Patienten ohne Bakteriämie), Niereninsuffizienz, Intensivaufenthalte, hochkalorische parenterale Ernährung sowie Candida-Kolonisierungen der Schleimhäute (Pfaller & Diekema 2007, Prentice et al. 2000, Castón-Osorio et al. 2008, Bow 2008). Zudem gibt es einzelne Berichte, die zeigen, dass manche Chemotherapien (z.B. Hochdosis-Cytarabin), und bestimmte Leukämie-Subtypen (v.a. FAB M0) (Michallet & Ito 2009) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion assoziiert sind.

Zahlreiche, der oben genannten bekannten Risikofaktoren konnten auch in der vorliegenden Analyse als solche identifiziert werden (s. Tab. 3.3): Das Risiko für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion korrelierte deutlich mit der Dauer der Neutropenie, wie sie im Rahmen von hämatologischen Erkrankungen oder als Folge einer onkologischen Therapie auftreten (Buchheidt et al. 2003, Kuderer et al. 2006, Link 1999, Maschmeyer et al. 1997). Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sich mit jedem weiteren neutropenen Tag das Risiko an einer IFI zu erkranken um 10,2% erhöhte. Auch Cornely et al. konnte zeigen, dass die Dauer der Neutropenie deutlich mit der Inzidenz einer Proven/Probable IFI korrelierte: Patienten mit einer bewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzinfektion waren im Median 26,5 Tage neutropen; Patienten ohne bzw. mit möglicher invasiver Pilzinfektion waren hingegen im Median 14 Tage neutropen (Cornely et al. 2008).

Ein weiterer in der vorliegenden Arbeit signifikanter Risikofaktor ist die Anzahl eingesetzter Antibiotika sowie die Dauer einer Antibiotikatherapie, da Patienten, die zusätzlich Antibiotika erhielten, ein um 345,9% erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer IFI gegenüber den Patienten zeigten, die keine weitere antibiotische Therapie benötigten. Dies könnte darauf basieren, dass die Zahl und Dauer der Antibiotikatherapie eine Art Surrogatparameter darstellt, da bei Patienten mit persistierendem Fieber das Antibiotika-Regime zügig und mehrmals gewechselt wird, obwohl der Erreger im Falle einer invasiven Pilzinfektion nicht antibiotisch therapiert werden kann. Zudem ist aus anderen Analysen bekannt, dass die Dauer der Anwendung von Breitspektrumantibiotika als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer IFI gilt (Maschmeyer et al. 2005, Perfect 2004). Vor dem Hintergrund der am UKE in der II. Medizinischen Klinik angewandten antiinfektiven Therapiestrategie macht dieses Ergebnis insofern Sinn, als a) Patienten, die trotz Prophylaxe weiter fiebern, zunächst unterschiedliche Antibiotika erhalten. Sollte im weiteren Verlauf keine Entfieberung auftreten, die antibiotische Therapie also nicht greifen, ist das Risiko für die Entwicklung einer IFI sicher

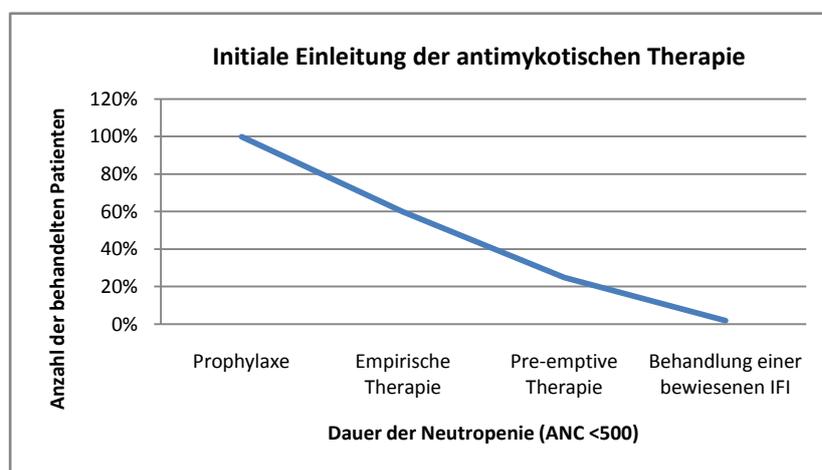


Abb. 4-1: Initiale Einleitung der antimykotischen Therapie

erhöht und b) Patienten, die empirisch Antimykotika erhalten, bei vermehrtem Antibiotikagebrauch (der ebenfalls auf eine ineffektive Therapie hindeutet) auch ein höheres Risiko für die Entwicklung einer IFI tragen (vgl. Abb. 4-1, (Vehreschild et al. 2009)). Auch Cornely et al. konnte bereits einen statistisch signifikanten Unterschied im Gebrauch an Antibiotika messen: Patienten ohne bzw. mit möglicher IFI bekamen drei verschiedene Antibiotika im Median gegenüber einer Gabe von vier

verschiedenen Antibiotika für Patienten mit bewiesener oder wahrscheinlicher Pilzinfektion ($p=0.019$) (Cornely et al. 2008).

Die Tatsache, dass der Performance-Status der Patienten, hier gemessen anhand des Karnofsky-Index auch mit einem erhöhten Risiko für eine IFI einhergeht, entspricht ebenfalls den Ergebnissen anderer Autoren (Klastersky et al. 2001, Kuderer et al. 2006, Morrison 2005, M. Ellis 2008).

Nicht bekannt als Risikofaktor, bzw. bisher nicht systemisch untersucht, war der Unterschied zwischen primärer und sekundärer AML: Patienten mit primärer AML zeigten ein um 82,1% (68,2%) geringeres Risiko für das Auftreten einer nachgewiesenen/wahrscheinlichen (und möglichen) invasiven Pilzinfektion gegenüber solchen mit sekundärer AML. Mögliche Ursachen liegen zum einen im Erkrankungsalter: Die bei älteren Patienten diagnostizierte AML ist meist sekundärer Natur. Die spezielle Behandlungssituation älterer Patienten, die gekennzeichnet ist von einer Abnahme physiologischer Organfunktionen, einer Einschränkung der physiologischen Reservekapazität und des funktionellen Status, dem gehäuften Auftreten von Komorbiditäten, einer dadurch oft notwendig werdenden Begleittherapie und einer insgesamt reduzierten Lebenserwartung (Fritsch et al. 2007, Wedding et al. 2004), könnten Ursachen für dieses Ergebnis sein. In dieser Analyse betrug das mittlere Erkrankungsalter für eine sekundäre AML 59,54 Jahre gegenüber einem mittleren Erkrankungsalter für eine primäre AML mit 55,44 Jahren. Eine weitere Ursache sind Vortherapien: Knapp 70% der untersuchten Patienten mit sekundärer AML entwickelten die Leukämie auf dem Boden eines Myelodysplastischen Syndroms (MDS). Hier werden bereits Vorbehandlungen stattgefunden haben (Bluttransfusionen, Chemotherapeutika, Stammzelltransplantationen). Des Weiteren sprechen Patienten mit sekundärer AML deutlich schlechter auf Chemotherapien an als Patienten mit einer de-novo AML (Estey & Döhner 2006, Sekeres 2008): Gründe hierfür liegen sowohl in den bereits genannten Komorbiditäten, erschwerten Metabolisierungen der Medikamente aufgrund Leber- und Nierenschäden, sowie in häufigeren Genexpressionen von Resistenzen der Myeloblasten, wie z.B. MDR-1, P-Glykoprotein (gp170) sowie Effluxpumpen, die in 71% der untersuchten Myeloblasten bei älteren Patienten (gegenüber 35% bei jüngeren Patienten) gefunden werden konnten und das Ansprechen auf Chemotherapien erschweren: Nur bei der Hälfte der Patienten mit sekundärer AML kann eine komplette Remission unter Chemotherapie erreicht werden (Sekeres 2008). Schlussfolgernd ist die sekundäre AML ein ebenfalls erhöhter Risikofaktor für Infektionen – wie diese Arbeit zeigen konnte - allein durch den längeren stationären Aufenthalt, der Komorbiditäten, biologischen Faktoren und Vortherapien aufgrund eines Myelodysplastischen Syndroms (MDS). Patienten im Alter von über 60 Jahren werden aus diesen Gründen häufig aus Studien ausgeschlossen bzw. stellen in Studien ein häufig selektiertes Patientengut dar (Sekeres 2008).

Kritisch sei noch anzumerken, dass zwar Alter, Geschlecht und oben genannte Risikofaktoren in die Analyse miteinbezogen wurden (vgl. Tab. 3.3), jedoch potentiell ungünstige klinische Zustände

wie arterieller Hypotonus, respiratorische Insuffizienz, Behandlung auf Intensivstation, Arrhythmien oder eine interventionspflichtige Niereninsuffizienz nicht beachtet wurden (M. Ellis 2008, Klustersky et al. 2001, Kuderer et al. 2006, Morrison 2005).

Inzidenzen IFI

Es konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass das Risiko eines Patienten an einer bewiesenen, wahrscheinlichen (oder möglichen) invasiven Pilzinfektion zu erkranken, bei den primärprophylaktisch behandelten Patienten um 83,7% (86,7%) gegenüber der empirisch behandelten Patienten reduziert ist (s. Tabellen 3.3 und 3.4). Eine bewiesene/wahrscheinliche (und mögliche) IFI trat in 2% (11,8%) der Patienten in der Posaconazol-Gruppe, und in 16,2% (39,6%) in der empirisch behandelten Gruppe auf, wenn die Auswertung auf den ermittelten Episoden beruhte. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion einer bewiesenen/wahrscheinlichen (und möglichen) IFI um 14,2% (bzw. 27,8%) in der Primärprophylaxegruppe gegenüber den empirisch behandelten Patienten (s. Tab. 3.5). Noch deutlicher waren die IFI-Inzidenzen bezogen auf die Patientenzahl: 3 vs. 29% Proven oder Probable IFI, sowie 17 vs. 69% Proven oder Probable oder Possible IFI (Primärprophylaxe vs. Empirische Therapie). Dies entspricht einer Reduktion von 26% (52%) einer bewiesenen/wahrscheinlichen (und möglichen) invasiven Pilzinfektion gemessen an der Patientenzahl (vgl. Tab. 3.6). Die Gesamtmortalität (s. Tab. 3.7), die aufgrund oder im Zusammenhang mit einer IFI stand, war ähnlich in den beiden Gruppen, jedoch war die Anzahl der Todesfälle in der Posaconazol-Gruppe niedriger. Im Analysezeitraum zeigte sich demnach eine klare Überlegenheit von Posaconazol in der Vermeidung von nachgewiesenen, wahrscheinlichen (und möglichen) invasiven Pilzinfektionen.

Die vorliegenden Ergebnisse korrelieren gut mit den beiden größten randomisierten Studien, die den prophylaktischen Einsatz von Posaconazol für Patienten mit AML und nach allogener Stammzelltransplantation evaluiert haben: In der Studie von Ullmann et al. wurde bei 600 Patienten mit akuter oder chronischer GvHD nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation die Wirkung einer Posaconazol-Prophylaxe mit der einer Fluconazol-Prophylaxe verglichen (Ullmann et al. 2007). Unter Posaconazol entwickelten sich ebenfalls signifikant seltener invasive Mykosen als unter Fluconazol (2 vs. 8%). Es bestand auch ein Trend hinsichtlich einer geringeren Gesamtmortalität unter einer Posaconazol-Prophylaxe (1 vs. 4%). In der zweiten Studie von Cornely et al. wurde bei 602 Patienten mit AML oder MDS, die eine chemotherapieinduzierte Neutropenie aufwiesen, der Effekt einer Prophylaxe mit Posaconazol im Vergleich zu einem Standard-Azol (Itraconazol oder Fluconazol) untersucht (Cornely et al. 2007). Auch in dieser Studie schnitt Posaconazol deutlich besser ab: Es traten signifikant weniger nachgewiesene/wahrscheinliche invasive Pilzinfektionen auf als unter den Vergleichssubstanzen (2 vs. 8%). Zudem zeigte sich in dieser Studie erstmalig ein Einfluss der antimykotischen Prophylaxe auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlich-

keit, die gegenüber einer Prophylaxe mit Fluconazol/Itraconazol signifikant verbessert wurde ($p=0.04$). Aufgrund dieser Studien wurde die AI Empfehlung zur Prophylaxe mit Posaconazol durch die AGIHO ausgesprochen (Cornely et al. 2007, Glasmacher & Prentice 2005, Cornely et al. 2009). In einer zeitgleichen aktuellen Untersuchung von Vehreschild et al. wurden 149 Patienten im Zeitraum von 2003 bis 2008 am Kölner Uni-Klinikum untersucht, von denen 81 keine Prophylaxe erhielten. Die restlichen 68 Patienten erhielten eine Prophylaxe mit Posaconazol. In der Posaconazol-Gruppe wurden deutlich weniger Proven/Probable IFI diagnostiziert (2,9 vs. 13,6%, $p=0.03$) (Vehreschild et al. 2009).

Die Reduktion invasiver Pilzinfektionen in Gruppe 1 wurde durch die hohe Zahl an IFIs in Gruppe 2 sehr deutlich. Auffällig ist im Vergleich mit den oben aufgeführten Studien, dass die Rate invasiver Pilzinfektionen, insbesondere wenn mögliche Pilzinfektionen in die Analyse miteinbezogen werden, in unserer Untersuchung insgesamt höher ist (11,8 vs. 39,6% pro Episode bzw. 17% vs. 69% pro Patient) und auch generell höher ist, als in der Literatur beschrieben (Cornely et al. 2008). Dies gilt nicht für die beobachtete Rate bewiesener/wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen, die bei ähnlichem Patientengut, d.h. Patienten mit AML in der Induktionsphase zwischen 4 und 10% liegt (Cornely et al. 2003, Michallet & Ito 2009). Jedoch ist die Rate möglicher IFIs im hier vorgestellten Patientengut höher als z.B. bei Cornely et al. mit 7% bis 16% (Cornely et al. 2008).

Zum einen scheint die vorliegende Analyse näher am wahren klinischen Alltag zu sein: Aufgrund der unterschiedlichen und teils undurchsichtigen Fallzahlen und Auswahl der Patienten in der Literatur wurden hier Fallzahlen anhand der Episoden (Chemotherapiezyklus mit nachfolgender Neutropeniedauer) gestellt und teils zusätzliche Daten pro Patient ausgewertet, um dem „Real-Life-Charakter“ gerecht zu werden.

Des Weiteren gab es im Untersuchungszeitraum mehrere größere Bautätigkeiten am UKE in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Stationen, auf denen die untersuchten Patienten untergebracht waren. Bei Bautätigkeiten jeder Art werden große Mengen von Fadenpilzsporen freigesetzt, was zu einem epidemieartigen Auftreten invasiver Pilzinfektionen führen kann. 16% (gegenüber 84%, $p=0.933$) der Patienten, die gegenüber einer Baustelle exponiert waren, haben in der Studie von Cornely et al. eine bewiesene/wahrscheinliche Pilzinfektion bekommen (Cornely et al. 2008). In einer Untersuchung von Cornet et al. wurden Luftproben vor, während und nach Bautätigkeiten aus den Patientenzimmern entnommen: Die Luftproben waren in 32,5% vor, in 51,5% während sowie in 31% der Fälle nach den Renovierungen positiv. Dagegen konnte eine HEPA-Filtration mit zusätzlichem laminarem Air-Flow die Pilzsporen in der Luft drastisch auf 0 positive Proben senken (Cornet et al. 1999). Es hat sich gezeigt, dass der Aufenthalt in einer sporenfreien bzw. sporenrmen Umgebung (Räume mit „HEPA-Filtration“) während des stationären Aufenthaltes die invasive Erkrankungswahrscheinlichkeit verringern kann und eine weitere effektive Maßnahme in der Reduktion invasi-

ver Pilzinfektionen darstellt: In der Untersuchung von Cornely et al. wurden 49 Patienten in HEPA-filtrierten Räumen untergebracht, von denen 7% an einer Proven/Probable IFI erkrankten (Koch & Tietz 2005, Cornely et al. 2008). Mehrere Studien konnten ebenfalls den engen Zusammenhang zwischen Renovierungsarbeiten, den ansteigenden Pilzsporenkonzentrationen in der Luft sowie die damit verbundene höhere Inzidenz invasiver Pilzinfektionen beweisen (Pini et al. 2008, Alberti et al. 2001, C. Chang et al. 2008). Alberti et al. konnte eine Reduktion invasiver Aspergillose in den HEPA-filtrierten Räumen gegenüber den herkömmlichen Stationszimmern zeigen (Alberti et al. 2001). Der generelle Benefit solcher Isolationsmaßnahmen werden in der Literatur weithin kontrovers diskutiert; in den Guidelines der „Centers for Disease Control on prevention of nosocomial pneumonia“ werden protektive Isolationsmaßnahmen in HEPA-filtrierten Räumen für immunsupprimierte Patienten mit hämatologischen Erkrankungen generell empfohlen (Maschmeyer 2009). In den Patientenzimmern der II. Medizinischen Klinik am UKE gibt es allerdings weder eine HEPA-Filtrationsanlage noch einen laminaren Air-Flow. Die Patienten werden ebenfalls nicht isoliert untergebracht, sondern liegen häufig in Zweibettzimmern. Diese insgesamt hohe Rate an IFIs am UKE verdeutlicht die Notwendigkeit für eine wirksame antimykotische Strategie in hiesigen Patientenpopulationen: Unter den vorliegenden Umständen am UKE und der Ergebnisse dieser Analyse erscheint die Primärprophylaxe mit Posaconazol (Noxafil®) insgesamt als einfach, praktikabel, ökonomisch (s.u.) und daher sehr sinnvoll. Weitere Maßnahmen wie HEPA-filtrierte Räume mit laminaren Air-Flow sowie zumindest eine Isolation der Patienten sollte ebenfalls aufgrund überzeugender anderer Studienergebnisse (Alberti et al. 2001, C. Chang et al. 2008, Cornet et al. 1999, Pini et al. 2008) überdacht werden.

Eine weitere Infektionsgefahr besteht am UKE in dem pavillonartigen Aufbau des Klinikums: Ein AML-Patient muss beispielsweise während seines stationären Aufenthaltes durch viele verschiedene Flure geschoben werden, möglicherweise auch über Umwege nach draußen, um in die Röntgenabteilung zu gelangen. Für Hochrisikopatienten, die ihre Räume verlassen, hat sich gezeigt, dass das Tragen dichtsitzender FFP2-Masken zu einer (statistisch allerdings nicht signifikanten) Reduktion invasiver Aspergillosen führt (Maschmeyer 2009). Auch diese Maßnahme sollte am UKE aufgrund der hohen IFI-Inzidenzen eingeführt werden.

Darüberhinaus konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass auch gegenüber einer Sekundärprophylaxe mit Voriconazol eine deutliche Reduktion an bewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Pilzinfektionen beobachtet werden konnte (11,8 vs. 25%); zudem war die Mortalität in der Posaconazol-Gruppe geringer (4 vs. 7%). Da eine bereits durchgemachte IFI als ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer erneuten IFI gilt (Mahfouz & E. Anaissie 2003, Almyroudis & Segal 2009) ist eine erhöhte Rate an IFIs bei sekundärprophylaktisch gegenüber primärprophylaktisch behandelten Patienten zu erwarten. Cornely et al. hat aus 25 europäischen Krebszentren 166 Patienten mit AML und vorausgegangener invasiver Pilzinfektion, untersucht (Cornely et al.

2008). Von den 166 Patienten waren 41,6% weiblich, das mediane Alter betrug 53 Jahre. Es waren demnach mehr Frauen in dieser Studie und deutlich jüngere Patienten im Median als in der vorliegenden Analyse. In 13,7% der Fälle erlitten die Patienten eine bewiesene oder wahrscheinliche Pilzinfektion (gegenüber 7% in der vorliegenden Arbeit). Die Ergebnisse scheinen gut miteinander zu korrelieren. Leider gibt es kaum veröffentlichte Studien, die einen Vergleich zwischen Primär- und Sekundärprophylaxe herangezogen haben. Wichtig ist dennoch, dass gegenüber einer empirischen Therapie die Sekundärprophylaxe mit Voriconazol eine Reduktion an bewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Pilzinfektionen beobachtet werden konnte (25% vs. 39,6%), also Sinn macht.

Zur Primärprophylaxe invasiver Pilzinfektionen mit Voriconazol gibt es wenig veröffentlichte Studien. Wingard et al. konnte in einer großen randomisierten Studie mit 600 stammzelltransplantierten Patienten mit AML (n=230), ALL (n=122), CML (n=103), MDS (n=98), Lymphom (n=43) und anderen Erkrankungen (n=4) keinen Vorteil einer Voriconazol-Prophylaxe gegenüber einer Fluconazol-Prophylaxe beobachten (J. Wingard et al. 2007): Die kumulierten Proven oder Probable IFI-Inzidenzen waren in beiden Studienarmen nahezu identisch mit 10,6% im Fluconazol-Arm und 6,6% im Voriconazol-Arm nach 6 Monaten (p=0.11) sowie 13,1% (Fluconazol) und 11,6% (Voriconazol) nach 12 Monaten (p=0.50) (J. Wingard et al. 2007). In einer von Cadena et al. retrospektiven Analyse wurden 67 lungentransplantierte Patienten eingeschlossen und mit Itraconazol oder mit Voriconazol und inhalativem Amphotericin B behandelt. Auch hier konnte kein signifikanter Vorteil des Voriconazol gegenüber Itraconazol, dennoch ein Trend in der Vermeidung einer Proven/Probable IFI beobachtet werden (6 vs. 12%) (Cadena et al. 2009).

Die erfolgreiche Prävention invasiver Pilzinfektionen durch Posaconazol ist unbestritten, und in den aktuellen Therapierichtlinien empfohlen (Evidenzlevel A I) (Cornely et al. 2009) und konnte auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet werden. Allerdings müssen auch die

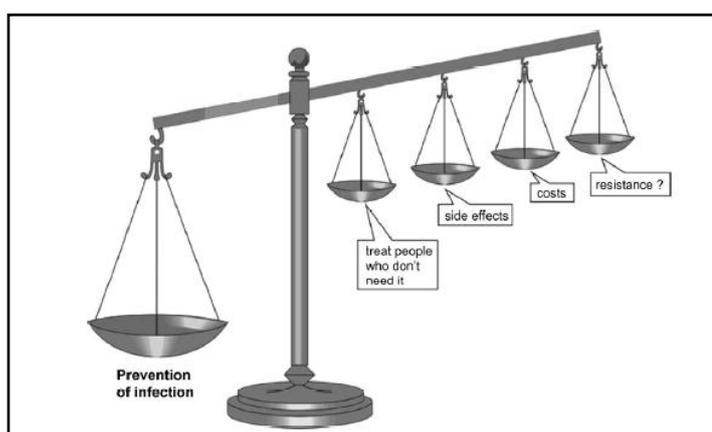


Abb. 4-2: Vor- und Nachteile einer Prophylaxe mit Triazolen

potentiellen Nachteile einer vermeintlich kostenintensiveren Primärprophylaxe gegenüber anderen Therapiestrategien (v.a. der empirischen Therapie) kritisch betrachtet werden: Resistenzproblematiken, Kosteneffektivität der Prophylaxen, unerwünschte Nebenwirkungen sowie eine „Überbehandlung“ der Patienten sind Diskussionspunkte, zu denen bis-

her kein Konsens gefunden wurde (vgl. Abb. 4-2, aus (Hof 2008)) (Maertens 2007, Cornely et al. 2007, Ullmann et al. 2007, Moeremans & Annemans 2006, Ertelt et al. 2008, Krych 2008).

Keimspektrum, Resistenzproblematiken

Die epidemiologischen Daten zu invasiven Pilzinfektionen haben sich seit den 80er Jahren insofern gewandelt, als dass eine Reduktion invasiver Candidiasis und ein Anstieg invasiver Aspergillosen (bis 32%) beobachtet wird (Chamilos et al. 2006, Singh 2001, Marr 2008).

In der vorliegenden Arbeit sind in der Posaconazol-Gruppe gegenüber der empirisch behandelten Gruppe jeweils geringere Inzidenzen invasiver Aspergillosen (2 vs. 5,4%) und deutlich geringere Inzidenzen invasiver Candidiasis (2 vs. 10,8%) aufgefallen. Alle Gruppen betrachtet, konnte als häufigster Erreger *Candida albicans* (n=12) isoliert werden. Danach folgten in absteigender Reihenfolge *Aspergillus fumigatus* (n=5), *Candida glabrata* (n=4), *Candida krusei* (n=3), *Candida lusitanae* (n=3) sowie in einem Falle *Trichosporon asashii*, *Candida parapsilosis*, *Candida norvegensis* und *Aspergillus spec.* (s. Tab. 3.7). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit aktuellen Daten: *Candida albicans* ist nach wie vor der Haupterreger (50-60%) (Fleck et al. 2007, Pfaller & Diekema 2007), allerdings werden immer häufiger auch Non-*Candida-albicans* und *Aspergillus spec.* gefunden (Pfaller & Diekema 2007, Patterson et al. 2000, Karthaus & Cornely 2007) sowie seltene humanpathogene Erreger wie *Trichosporon*-, *Mucor*- und *Geotrichium*-Arten isoliert (Michallet & Ito 2009, Pagano et al. 2006, Panagopoulou et al. 2007, Walsh & Groll 1999).

Aufgrund des breiten Einsatzes einer erfolgreichen Prophylaxe sehen Kritiker die Gefahr der Resistenzbildung (Krych 2008, Ertelt et al. 2008). Resistenzen entstehen auf zwei Arten: Selektion und Mutation (Hof 2008). Studien zeigen, dass eine Vermehrung resistenter Keime durch Selektion nur ein Problem für Fluconazol bei *Candida krusei* und *Candida glabrata* ist. Dort ist von vornherein eine große Anzahl der Erreger resistent. Bei Schimmelpilzen, vor allem bei *Aspergillus spec.*, ist diese Gefahr verschwindend gering. Neue Triazole, Voriconazol und Posaconazol, sind zu 98% aktiv gegen alle *Candida* Stämme, inklusive *Candida krusei* und *Candida glabrata* (Bedini et al. 2006, Sabatelli et al. 2006). In einer neuesten Analyse von Blanco et al. wies Posaconazol eine sehr gute Aktivität gegenüber der Mehrheit aller *Candida*-Arten auf. Die in-vitro-Aktivität gegenüber *Candida glabrata* entsprach derer von Itraconazol, war jedoch geringer als die von Voriconazol und Ketoconazol (Blanco et al. 2009).

Pilze, die an sich empfindlich sind für Azole, können durch eine Mutation resistent werden, beispielsweise, wenn das Target für Azole, die 14 α -Demethylase, mutiert. Bei *Candida albicans* ist das schwierig, denn diese Pilze sind diploid. Die Mutation müsste an beiden parallelen Allelen passieren. Hinzu kommt, dass neuere Azole, wie Posaconazol, mindestens an zwei Stellen das Enzym

blockieren, so dass mindestens zwei Mutationen am selben Target erfolgen müssten. Die Wahrscheinlichkeit ist extrem gering (Hof 2008). Eine weitere mögliche Mutation betrifft die Efflux-Mechanismen der Pilzmembranen. Die Gefahr, dass das Azol wieder aus der Pilzzelle heraus transportiert wird, besteht bisher nur bei Fluconazol/Itraconazol (Richardson 2005), nicht bei den neueren Wirkstoffen Voriconazol und Posaconazol. Dennoch wurden in einer aktuellen Untersuchung von 34 Itraconazol-resistenten Stämmen von *Aspergillus fumigatus* immerhin jeweils 65% Cross-Resistenzen zu Voriconazol und 74% zu Posaconazol entlarvt, so dass dort eine etwaige Entwicklung von Resistenzen in der Azol-Therapie beobachtet werden sollte (Howard et al. 2009).

Ein weiteres Argument gegen Resistenzentwicklung, ist die Tatsache, dass Pilze keine Resistenzplasmide gegenüber Antimykotika besitzen, wie es in der Bakteriologie der Fall ist, und auch sonst nicht die Fähigkeit haben, Resistenzen weiterzugeben (Hof 2008, E. Bow 2008, Sabatelli et al. 2006). Die Furcht vor Azol-resistenten Keimen ist weitgehend unbegründet (Hof 2008), sollte aber dennoch in Zukunft aufmerksam beobachtet werden.

Unerwünschte Wirkungen

Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen bestanden zwischen den antimykotischen Regimen Unterschiede: Während in der Posaconazol-Gruppe lediglich bei einem Patienten Diarrhoen auftraten, die möglicherweise im Zusammenhang mit der antimykotischen Therapie standen, fielen unter Voriconazol bei 8% der Patienten Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Sehstörungen, Hautveränderungen sowie reversibel erhöhte Leberparameter auf (s. Tab. 3.11). Bei einer Patientin konnte retrospektiv nicht mehr eindeutig geklärt werden, ob die Prophylaxe regelmäßig eingenommen wurde. Die Patientin hatte wohl aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen mehrmals Posaconazol nicht eingenommen. Dabei konnte abschließend nicht geklärt werden, ob Posaconazol mit diesen Begleitumständen in einen näheren Zusammenhang gebracht wurde. Die Verträglichkeit der Posaconazol-Prophylaxe war auch in anderen Studien insgesamt sehr gut (Smith et al. 2009, Moton et al. 2009, Cornely et al. 2007, Ullmann et al. 2007): Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (6%), Kopfschmerzen (6-17%), trockene Schleimhäute (9%) und Schwindel (6%). Neben den bei Azolen bekannten gastrointestinalen Beschwerden sind unter Voriconazol wie vorgenannt unerwünschte Wirkungen wie passagere Sehstörungen (bis zu 40%), Halluzinationen und Exantheme bekannt (Johnson & Kauffman 2003, Arikan et al. 1999, Patterson & McGinnis 2009, Girmenia et al. 1998, Hof 2003). Cadena et al. beobachtete sogar bei 35% seiner lungentransplantierten Patienten, die Voriconazol als Prophylaxe erhalten haben, eine hepatotoxische Wirkung (Cadena et al. 2009). Die gute Verträglichkeit von Posaconazol zeigen auch die Daten zur Umstellung der Antimykotika:

Das antimykotische Regime musste unter Voriconazolgabe in der Sekundärprophylaxe in 5% und bei den empirisch behandelten Patienten in 2% der Fälle umgestellt werden (s. Tab. 3.9), während in der Posaconazol-Gruppe eine Umstellung des Antimykotikums aufgrund etwaiger Nebenwirkungen nicht nötig war.

Der Nutzen einer Posaconazol-Prophylaxe scheint das Risiko an toxischen unerwünschten Wirkungen und eventuellen Resistenzen nicht nur aufzuwiegen (Cornely et al. 2009), sondern minimiert zusätzlich das Risiko an Nebenwirkungen gegenüber anderen antimykotischen Substanzen.

Klinisches Ansprechen

Ein erfolgreiches Ansprechen der antimykotischen Behandlung lag in der Posaconazol-Gruppe bei 74% gegenüber 56% in der empirisch behandelten Patientengruppe vor (vgl. Tab. 3.9). Die Hinzunahme eines weiteren Antimykotikum war allerdings in beiden Gruppen gleich (24 vs. 27%). Bei Cornely et al. war ein zusätzliches systemisches Antimykotikum bei 22% der Patienten aus der Posaconazol-Gruppe, und bei 34% der Patienten in der Fluconazol/Itraconazol-Gruppe nötig (Cornely et al. 2007). Die signifikante Reduktion der Mykoseinzidenz durch eine adäquate Prophylaxe führte auch in weiteren Studien zu einer Reduktion der neutropenischen Episoden mit Bedarf an zusätzlicher systemischer antimykotischer Therapie (A. O'Sullivan et al. 2009, Stam et al. 2008, Collins et al. 2008). Auffällig war eine etwas häufigere Verlegung empirisch behandelter Patienten auf die Intensivstation derer gegenüber der Posaconazol-Gruppe (14 vs. 6%), die aufgrund der niedrigen Patientenzahl allerdings nicht signifikant war ($p=0.125$). Ob es sich dabei um einen tatsächlichen Effekt handelt, können erst weitere Daten mit größeren Patientenzahlen zeigen.

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse, dass infektiologische Komplikationen in der Posaconazol-Gruppe deutlich niedriger waren als in der Gruppe empirisch behandelter Patienten (vgl. Tab. 3.12): Signifikant war die Reduktion bei abdominellen Infektionen (20 vs. 46%) und Pneumonien (26 vs. 46%), zudem bestand ein Trend hinsichtlich respiratorischer Insuffizienz, die in den meisten Fällen im Zusammenhang mit einer IFI stand und intensivmedizinisch behandelt werden musste (6 vs. 14%). Das vermehrte Auftreten an Pneumonien korreliert gut mit der erhöhten Anzahl invasiver Pilzinfektionen in der empirisch behandelten Patientengruppe (vgl. Abb. 3-4).

Einen signifikanten Unterschied gab es in umgekehrter Weise bei den ZVK-Infektionen: Hier waren deutlich mehr Patienten in der Posaconazol-Gruppe betroffen (31 vs. 18%). Dies erscheint umso erstaunlicher, da eine ZVK-Anlage als sekundärer Risikofaktor für eine invasive Pilzinfektion gilt (Pfaller & Diekema 2007, Prentice et al. 2000, Castón-Osorio et al. 2008, Bow 2008). Mögliche Erklärungen könnten hierfür sein, dass zum einen ein Patient mit antimykotischer Primärprophylaxe einer häufigeren Diagnostik unterliegt, um keine möglichen antibakteriellen oder anderen Supe-

rinfektionen zu verpassen, und somit das prophylaktische Regime möglichst nicht umstellen zu müssen, so dass in häufigeren Abständen beispielsweise Blutkulturen, ZVK-Wechsel und Aspergillus-Antigen-Bestimmungen veranlasst wurden. Es könnten aus diesen Gründen häufigere Manipulationen an den ZVKs stattfinden, und somit Eintrittspforten für mögliche Erreger geschaffen werden.

Der Wechsel des Antibiotika-Regimes war in allen drei Gruppen in etwa gleich, wobei bei Patienten unter einer Posaconazol-Prophylaxe ein geringfügig seltenerer Wechsel nötig (65 vs. 75 vs. 78%) war (vgl. Tab. 3.13). Zudem wurden antibiotische Regime höchstens zweimal umgestellt, während in den anderen beiden Therapiegruppen in 8 bzw. 5% der Fälle ein dritter (und vierter) Antibiotikawechsel nötig war. Dieses Ergebnis ist schwierig zu deuten, denn erwartungsgemäß würde ein häufigerer antibiotischer Wechsel in der prophylaktischen Gruppe mehr Sinn machen, um das prophylaktische Regime nicht zu ändern. Die Gründe sind rein spekulativ: Möglich ist, dass die Patienten unter der Primärprophylaxe zum einen durch die breite antimykotische Therapie weniger auf gefiebert haben, zum anderen ein frühzeitiger und breit wirksamer Einsatz der Antibiotikatherapie stattgefunden hat. Die Inzidenz der Durchbruchinfektionen könnte demnach geringer sein als in der Gruppe der empirisch behandelten Patienten.

Kosteneffektivität der Posaconazol-Prophylaxe im Vergleich zu empirischer Therapie

Kosten-Nutzen-Analysen werden als Argumentationshilfen immer wichtiger: Seit 2008 wird Posaconazol vom Institut für Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH (InEK) als bepreistes Zusatzentgelt (ZE 81) ausgewiesen (Essex Pharma, Presseinformation 2007). Budgetverantwortliche und Abteilungen müssen für die Verhandlungen mit den Krankenkassen ihren Bedarf ermitteln und melden. Neben der aktuellen Evidenzlage (A I) ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer Posaconazol-Prophylaxe entscheidend (Cornely et al. 2009). Die „number needed to treat“, d.h. die Anzahl der notwendigen Behandlungen, um eine invasive Pilzinfektion zu verhindern, liegt bei 16, und bei 26, um einen Todesfall zu verhindern (Cornely & A.J. Ullmann 2008, Bow 2008).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sowohl unter pharma- als auch unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten sogar gewisse Einsparungen mit einer Posaconazol-Prophylaxe gegenüber einer empirischen Therapie (vornehmlich mit Voriconazol) vorhanden waren (s. Tab. 3.17 und Abb. 3-3). Zwar waren die Kosten für Antimykotika in der Posaconazol-Gruppe höher (2.630 vs. 2.365 €/pro Patient) als in der empirisch behandelten Patientengruppe, jedoch konnten Kosten für Antibiotika/Virostatika (525 vs. 747 €/pro Patient), sowie für Intensivtherapie (443 vs. 1.210 €/pro Patient) und bildgebende Diagnostik (102 vs. 193 €/pro Patient) eingespart werden. Insgesamt konnte durch die Posaconazol-Prophylaxe 551 € pro Chemotherapie-

zyklus ($I^2=0.002$) und stationären Aufenthalt eingespart werden (3.922 vs. 4.473 €). Ob diese Kalkulation in der Praxis wirklich von Bedeutung ist, mag durchaus angezweifelt werden, da während eines stationären Aufenthaltes zahlreiche weitere, hier nicht berücksichtigte, Kosten entstehen, die z.T. in aufwändigen Analysen verglichen wurden (s.u.), immerhin gibt die hier durchgeführte Arbeit aber wieder, dass durch eine adäquate Pilzprophylaxe mit einem per se teuren Antimykotikum im Vergleich zu einer empirischen Strategie keine vermehrten Kosten anfallen.

Erste pharmakökonomische Analysen aus den U.S.A., Kanada, Deutschland und den Niederlanden, die auf retrospektiven Schätzungen beruhen, zeigen ebenfalls, dass eine Prophylaxe mit Posaconazol kosteneffektiv ist (O'Sullivan et al. 2009, Tahami-Monfared et al. 2008, Collins et al. 2008, Thalheimer et al. 2008, Stam et al. 2008). Diese Studien haben allerdings den prophylaktischen Einsatz von Posaconazol mit dem prophylaktischen Einsatz von Fluconazol/Itraconazol miteinander verglichen. Bisher wurden keine Daten veröffentlicht, die eine Primärprophylaxe mit der herkömmlichen empirischen Therapie unter hauptsächlich Voriconazol (empfohlene first-line Therapie, (Patterson & McGinnis 2009)) hinsichtlich Outcome und Kosteneffektivität – mit Kostenkalkulation zur Diagnostik und Intensivtherapie - vergleicht.

Erste Berechnungen nach einem U.S.-amerikanischen pharmakökonomischen Modell basierten auf den Daten der direkten Vergleichsstudie von Cornely et al. zwischen Posaconazol und Fluconazol/Itraconazol in der Induktionschemotherapie bei Patienten mit AML/MDS (O'Sullivan et al. 2009, Cornely et al. 2007). In diesem Modell wurden neben der Wirksamkeit auch die Kosten für Prophylaxe, die Kosten einer zu behandelnden Pilzinfektion sowie das Langzeitüberleben berücksichtigt: Mit 73%iger Wahrscheinlichkeit liegen die zusätzlichen Kosten um einen Betrag von \$600 (\$3.900 vs. \$4.500) der Prophylaxe mit Posaconazol unter denen von Fluconazol/Itraconazol (im Vergleich zu dieser Arbeit: 551 €) (O'Sullivan et al. 2009). Die Antimykotika-Kosten, sowie die Kosten für die Behandlung einer invasiven Pilzinfektion konnte in einer statistischen Multicenter-Analyse in Kanada von Collins et al. um 45% (\$3.051 vs. \$5.529) in der Posaconazol-Gruppe gegenüber der Fluconazol/Itraconazol-Gruppe reduziert werden (Collins et al. 2008). Tahami-Monfared et al. konnte in einem ähnlichen Modell in Kanada eine deutlich geringere Kostenreduktion von \$185 (\$7.147 vs. \$7.332) beobachten (Tahami-Monfared et al. 2008). Das Modell wurde an deutsche Daten adaptiert und bestätigt: Thalheimer et al. haben in einem adjustierten analytischen Modell erneut Hochrisikopatienten mit Posaconazol-Prophylaxe vs. Fluconazol/Itraconazol-Prophylaxe miteinander verglichen. Es konnte eine Reduktion der IFIs beobachtet werden (5 vs. 11%), erhöhte Überlebensraten (0.744 vs. 0.728), allerdings verbunden mit erhöhten Kosten im Antimykotikagebrauch um 1.041 € (3.650 € vs. 2.960 €) (Thalheimer et al. 2008). Hier wurde die Kosteneffektivität in Qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALY) ausgedrückt und mit einer 81%igen Wahrscheinlichkeit ermittelt, dass die Kosten per QALY mit Posaconazol unter 20.000 € liegen: Ein Wert der im Allgemein akzeptierten Grenzbereich liegt (Thalheimer et al. 2008). Ein

QALY ist eine Kennzahl für die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zur Gesundheit; diese Größe wird benutzt, um Kosten-Nutzwert-Analysen durchzuführen. Eine Richtgröße ist folgendermaßen definiert: Eine medizinische Maßnahme wird bezahlt, so lange sie in einem Schätzwert von £20.000 bis £30.000 liegt (Schöffski & Schulenburg 2008). Im letzten Model dieser Art wurden in den Niederlanden erneut Patienten mit Posaconazol- vs. Fluconazol/Itraconazol-Prophylaxe miteinander verglichen. Die ermittelten Kosten (Behandlung der IFI sowie Prophylaxe) beliefen sich auf eine Reduktion von 183 € mit einem sehr großen 95%-Konfidenzintervall von -1.985 € bis 1.554€ (Stam et al. 2008).

Zusammenfassend konnten diese Studien alle eine signifikante Reduktion invasiver Pilzinfektionen zeigen, sowie einen Trend veranschaulichen: Posaconazol ist eine durchaus kosteneffektive Prophylaxe, da sie adjustiert mit dem Überleben der Patienten gute Ergebnisse erzielt, z.B. ist die adjustierte Kosteneffektivität mit 96%iger Wahrscheinlichkeit für Posaconazol unter \$50.000 per QALY (O'Sullivan et al. 2009) und liegt somit auch in dieser Analyse im akzeptierten Bereich (Schöffski & Schulenburg 2008).

Hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthaltes eines AML-Patienten konnte in der vorliegenden Arbeit ein weiterer wesentlicher Kostenpunkt identifiziert werden. Im Durchschnitt lagen die Patienten mit Posaconazol-Prophylaxe 2,5 Tage kürzer im Krankenhaus – und reduzierten die durchschnittlichen Kosten per stationärem Aufenthalt um 820 € pro Patient (s. Tab. 3.14). Würde man also die Kosten für einen Stationären Aufenthalt mit den Kosten für Antimykotika, Antibiotika/Virostatika sowie den Kosten für Intensivmedizin und Radiologie addieren, ergäbe das eine Einsparung von 1.371 € pro Chemotherapie pro Patient.

Diese umfassende Kosten-Nutzen-Analyse, die nicht nur Tagestherapiekosten, sondern auch die Kosten für Diagnostik, Begleitmedikation sowie kurz- und mittelfristige Folgekosten (Intensivmedizin) berücksichtigt hat, konnte belegen, dass nicht nur eine signifikante Reduktion an IFIs, sondern auch eine deutliche Einsparung durch eine Posaconazol-Prophylaxe möglich war. Gerade aufgrund des hohen Anteiles an möglichen invasiven Pilzinfektionen (Possible IFI) am UKE, die einen hohen diagnostischen Aufwand - und somit hohe Kosten erfordern – scheint eine Prophylaxe mit Posaconazol äußerst sinnvoll. Zu beachten ist nämlich hierbei, dass 42% der empirisch behandelten Patienten keine antimykotische Therapie einnehmen mussten. Trotzdem lagen die immensen Kosten für die anderen knapp 60% der Patienten über den der Posaconazol-Prophylaxegruppe. Eine Prophylaxe für Hochrisikopatienten am UKE sollte demnach fortgeführt werden.

Abschließend sollte abgesehen von Kosten bei Indikationen von Medikamenten, die auf einer klar bewiesenen Reduktion der Morbidität und Verbesserung der Lebensqualität (weniger Intensivaufenthalte, weniger Diagnostik, weniger Komplikationen) basieren – wie in der vorliegenden Arbeit

gezeigt werden konnte -, eine solche Kosten-Nutzen-Analyse aufgrund ethischer Überlegungen nur einen untergeordneten Stellenwert haben.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, das Outcome antimykotischer Therapiestrategien (Primärprophylaxe vs. empirische Therapie sowie Primärprophylaxe vs. Sekundärprophylaxe) miteinander zu vergleichen. Hierzu wurden diverse klinische, diagnostische als auch gesundheitsökonomische Parameter herangezogen und miteinander verglichen. Die vorliegende Analyse konnte eine signifikante Reduktion invasiver Pilzinfektionen durch Posaconazol gegenüber einer empirischen Therapie (2 vs. 16,2%) mit einem Standard-Azol zeigen. Auch zeigte sich eine gewisse Reduktion hinsichtlich der möglicherweise IFI-assoziierten Mortalität (4 vs. 6,4%). Auffällig war im Vergleich mit anderen Studien, dass die Rate invasiver Pilzinfektionen, insbesondere wenn mögliche Pilzinfektionen in die Analyse miteinbezogen wurden, in unserer Untersuchung insgesamt höher war (11,8 vs. 39,6% pro Episode bzw. 17% vs. 69% pro Patient) und auch generell höher ist, als in der Literatur beschrieben (Cornely et al. 2008). Dies gilt nicht für die beobachtete Rate bewiesener/wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektionen, die bei ähnlichem Patientengut, d.h. Patienten mit AML in der Induktionsphase zwischen 4 und 10% liegt (Cornely u. a. 2003, Michallet & Ito 2009). Hierfür wurden mehrere Ursachen diskutiert: Große Baumaßnahmen innerhalb des Klinikums während des Untersuchungszeitraum, nicht vorhandene HEPA-filtrierte Räume mit laminarem Air-Flow, sowie häufiger Transport der Patienten ohne FFP2-Masken. Diese insgesamt hohe Rate an IFIs am UKE verdeutlicht die Notwendigkeit für eine wirksame antimykotische Strategie in hiesigen Patientenpopulationen: Unter den vorliegenden Umständen am UKE und der Ergebnisse dieser Analyse erscheint die Primärprophylaxe mit Posaconazol (Noxafil®) insgesamt als einfach, praktikabel, ökonomisch (s.u.) und daher sehr sinnvoll. Weitere Maßnahmen wie HEPA-filtrierte Räume mit laminaren Air-Flow sowie zumindest eine Isolation der Patienten sollte ebenfalls aufgrund überzeugender anderer Studienergebnisse (Alberti et al. 2001, C. Chang et al. 2008, Cornet et al. 1999, Pini et al. 2008) eingerichtet werden.

Das Erkrankungsrisiko korrelierte deutlich mit der Dauer der Neutropenie, wie sie im Rahmen von hämatologischen Erkrankungen oder als Folge einer onkologischen Therapie auftreten. Die Tatsache, dass der Performance-Status der Patienten, hier gemessen anhand des Karnofsky-Index auch mit einem erhöhten Risiko für eine IFI einhergeht, entspricht ebenfalls den Ergebnissen anderer Autoren (Klastersky et al. 2001, Kuderer et al. 2006, Morrison 2005, M. Ellis 2008). Die Diagnose der sekundären AML konnte als ein bisher nicht bekannter Risikofaktor für eine invasive Pilzinfektion identifiziert werden. Ein weiterer in der vorliegenden Arbeit signifikanter Risikofaktor war die Anzahl an Antibiotika sowie die Dauer einer Antibiotikatherapie.

Des Weiteren konnten die Ergebnisse zeigen, dass infektiologische Komplikationen in der Posaconazol-Gruppe deutlich niedriger waren als in der Gruppe empirisch behandelter Patienten (vgl. Tab. 3.12).

Im Hinblick auf die Kosteneffektivität konnten in der Gruppe der mit Posaconazol behandelten Patienten signifikante Einsparungen ($p=0.002$) in Diagnostik, Tagestherapiekosten und Kosten für Intensivmedizin beobachtet werden (-551 € gegenüber der empirischen Therapie sowie -806 € gegenüber der Sekundärprophylaxe mit einem Standard-Azol pro Episode). Hinsichtlich der durchschnittlichen Liegedauer konnten durch Posaconazol 2,57 Tage eingespart werden (1,2 Tage gegenüber der Sekundärprophylaxe).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1.: WHO-Klassifikation der AML.....	2
Tabelle 1.2.: Risikoklassifikation bei Neutropenie	4
Tabelle 1.3.: Spektrum von Systemmykosen bei hämatologischen Patienten mit AML	7
Tabelle 1.4.: Darstellung der Kriterien zur Klassifikation einer probable bzw. possible IFI.....	11
Tabelle 1.5.: Übersicht und Zusammenfassung über die verwendeten Antimykotika.....	17
Tabelle 1.6.: Vor- und Nachteile der unterschiedlichen antimykotischen Therapiestrategien.....	19
Tabelle 1.7.: AGIHO-Empfehlungen zur Primärprophylaxe bei Hochrisikopatienten mit vsl. Neutropenie > 10 Tage	20
Tabelle 2.1.: Kostenübersicht Antimykotika (UKE, Onkologisches Zentrum), 2008	31
Tabelle 2.2.: Kostenübersicht Antibiotika (UKE, Onkologisches Zentrum), 2008	31
Tabelle 2.3.: Kostenübersicht Virostatika (UKE, Onkologisches Zentrum), 2008.....	32
Tabelle 3.1.: Basischarakteristika der Patienten.....	38
Tabelle 3.2.: Komorbiditäten der Patienten.....	40
Tabelle 3.3.: Variablen mit Einfluss auf den Therapieerfolg (Vermeidung einer bewiesenen/wahrscheinlichen (proven/probable) IFI)	42
Tabelle 3.4.: Variablen mit Einfluss auf den Therapieerfolg (Vermeidung einer bewiesenen/wahrscheinlichen/möglichen (proven/probable/possible) IFI)	42
Tabelle 3.5.: Inzidenzen invasiver Pilzinfektionen (IFI)	44
Tabelle 3.6.: Inzidenzen invasiver Pilzinfektionen (IFI) pro Patient.....	45
Tabelle 3.7.: Pilzinfektionsassoziierte Mortalität in den drei Therapiegruppen	46
Tabelle 3.8.: Proven/Probable IFI – Die verursachenden Erreger unter den behandelten Patienten.....	47
Tabelle 3.9.: Klinisches Ansprechen und Gründe für klinischen Misserfolg	48
Tabelle 3.10.: Nebenwirkungen antimykotischer Therapien.....	49
Tabelle 3.11.: Nebenwirkungen antimykotischer Therapien pro Episode.....	50
Tabelle 3.12.: Infektiologische und Nicht-infektiologische Komplikationen während der Neutropenie.....	50
Tabelle 3.13.: Antibiotische Therapie	52
Tabelle 3.14.: Liegedauer und Liegekosten auf einer peripheren Station.....	53
Tabelle 3.15.: Pharmaökonomie: Vergleich der einzelnen Therapiestrategien hinsichtlich der Kosten für Antimykotika, Antibiotika und Virostatika	54
Tabelle 3.16.: Kosten für radiologische Diagnostik und Intensivtherapie.....	55
Tabelle 3.17.: Gesamtkosten der einzelnen Therapiestrategien.....	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Chemische Struktur des Amphotericin B.....	12
Abbildung 1-2: Chemische Struktur der Triazole	13
Abbildung 1-3: Chemische Struktur: Caspofungin	15
Abbildung 2-1: Zeitachse eines AML-Patienten mit mehreren beispielhaften Episoden	24
Abbildung 2-2: Eingeschlossenes Patientenkollektiv.....	25
Abbildung 2-3: Diagnostisches Vorgehen bei Hochrisikopatienten in der zweiten Medizinischen Klinik am UKE	33
Abbildung 3-1: AML-Subtypennach FAB.....	39
Abbildung 3-2: Proven/Probable IFI in den drei antimykotischen Therapiegruppen	44
Abbildung 3-3: Proven/Probable/Possible IFI in den drei antimykotischen Therapiegruppen	45
Abbildung 3-4: Infektiologische Komplikationen.....	51
Abbildung 3-5: Gesamtkostenübersicht	56
Abbildung 4-1: Initiale Einleitung der antimykotischen Therapie	59
Abbildung 4-2: Vor- und Nachteile einer Prophylaxe mit Triazolen	64

Abkürzungsverzeichnis

5-FC	5-Fluorcytosin/Flucytosin
ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AmB	Amphotericin B
AML	Akute Myeloische Leukämie
AML-1/ETO	Fusionsprodukt aus Teilen des AML-1-Gens und ETO-Gens, das durch Umlagerung im Rahmen der Translokation t(8;21) zustande kommt
AMML	Akute Myelomonozytäre Leukämie
ANOVA	Analysis of variance
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BB	Blutbild
CBF β /MYH11	Core-binding-factor-beta/myosin-heavy-chain-11 Fusionsgen
CCAAT/C-EBP α	Enhancing binding protein alpha (bindet an die Nukleotid-Sequenz CCAAT)
CD	Cluster of differentiation
CGD	Chronische Granulomatöse Erkrankung
CML	Chronische Myeloische Leukämie
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CR	Komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Cerebrospinale Flüssigkeit
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DHS-System	Dermatophyten-Hefen-Schimmelpilze-System
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzymgekoppelter Immun-adsorptionstest)
EMEA	Europäische Arzneimittelagentur
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group
Exp(B)	Exponentialkoeffizient B
FAB	French-American-British
FFP2	Filtering Face Piece 2 (Partikelfiltrierende Halbmaske)
FUO	Fever of unknown origin (Fieber unklarer Genese)

G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HEPA	High-Efficiency Particulate Airfilter
HL-Schätzer	Hodges-Lehmann-Schätzer
HR	High Resolution
HSV	Herpes-simplex Virus
HWS	Halswirbelsäule
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFI	Invasive fungal infection
Inv(16)(p13q22)	Inversion innerhalb des Chromosomen 16 (Breakpoints p13 und q22) – p-Arm (=petit) und q-Arm des Chromosomen
IPA	Invasive Pulmonale Aspergillose
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LWS	Lendenwirbelsäule
MDR-1	Multi-Drug-Resistance-1-Gen
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MLL	Myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia
MRT	Magnetresonanztomographie
MSG	Mycoses Study Group
NCI	National Cancer Institute
ÖGD	Ösophagogastro-Duodenoskopie
PAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCR	Polymerase-Chain-Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PML/RAR α	Promyelotic-leukemia/retinoic-acid-receptor-Fusionsprotein alpha
QALY	Qualitätskorrigierte Lebensjahre
RFLP	Restriction fragment length polymorphism
SA-Block	Sinuatraler Block
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
spec.	Spezies
SZT	Stammzelltransplantation
t (8;21)(q22;q22)	Reziproke Translokation von Chromosom 8 und 21 (Breakpoint 8q22 und 21q22) – p-Arm (= petit) und q-Arm des Chromosomen
t (15;17)(q22;q11-12)	Translokation von Chromosom 15 und 17 (Breakpoint 15q22 und 17q11-12)- q-Arm entspricht dem langen Arm eines Chromosomen

t (16;16)(p13;q22)	Translokation innerhalb der Chromosomen 16 (Breakpoint 16p13 und 16q22) – p-Arm (= petit) und q-Arm des Chromosomen
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
WHO	World Health Organization
ZE	Zusatzentgelt
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Literaturverzeichnis

- Alberti, C. et al.**, 2001. Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients. *J Hosp Infect*, 48(3), 198-206.
- Almyroudis, N. & Segal, B.**, 2009. Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients. *Current opinion in infectious diseases.*, 22(4), 385-393.
- Arikan, S. et al.**, 1999. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol*, 37(12), 3946-51.
- Ascioglu, S. et al.**, 2002. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clinical Infectious Diseases*, 34(1), 7.
- Bedini, A. et al.**, 2006. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*, 12(1), 75-80.
- Bennett, J.**, 2000. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol*, 72(2), 131-3.
- Bertz, J. & Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland**, 2006. *Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends* 5. Aufl., Saarbrücken.
- Beyer, J. & Ruhnke, M.**, 2003. *Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten* 1. Aufl., Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl.
- Blanco, M. et al.**, 2009. Actividad in vitro de posaconazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol y voriconazol frente a *Candida glabrata*. *Rev Esp Quimioter*, 22(3), 139-43.
- Böhme, A. et al.**, 2009. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients--Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, 88(2), 97-110.
- Borges, S. & Montero, G.**, 2008. Papel de anidulafungina en el paciente crítico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 26, 35-43.
- Bow, E.**, 2008. Considerations in the approach to invasive fungal infection in patients with haematological malignancies. *BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY*, 140(2), 133-152.
- Buchheid, D., Böhme, A. & Cornely, O.**, 2003. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), hrsg. *Ann Hematol*, 82, S127-32.
- Buchner, T. et al.**, 2001. Remission induction therapy: the more intensive the better? *CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY*, 48, S41-S44.
- Cadena, J. et al.**, 2009. Antifungal prophylaxis with voriconazole or itraconazole in lung transplant recipients: Hepatotoxicity and effectiveness. *American Journal of Transplantation*, 9(9), 2085-2091.
- Castón-Osorio, J., Rivero, A. & Torre-Cisneros, J.**, 2008. Epidemiology of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents*, 32, S103-9.
- Chamilos, G. et al.**, 2006. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*, 91(7), 986-9.
- Chang, C. et al.**, 2008. Successful control of an outbreak of invasive aspergillosis in a regional haematology unit during hospital construction works. *J Hosp Infect*, 69(1), 33-8.
- Chang, H. et al.**, 1996. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine (Baltimore)*, 55(3), 259-68.
- Cheson, B. et al.**, 2003. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 21, 4642-4649.

- Cheson, B. et al.**, 1990. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 8(5), 813-9.
- Collins, C., Ellis, J. & Kaul, D.**, 2008. Comparative cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with prolonged neutropenia. *Am J Health Syst Pharm*, 65(23), 2237-43.
- Cordonnier, C. et al.**, 2008. Safety of a weekly high dose of liposomal amphotericin B for prophylaxis of invasive fungal infection in immunocompromised patients: PROPHYSOME Study. *Int J Antimicrob Agents*, 31(2), 135-41.
- Cornely, O. et al.**, 2009. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and. *Haematologica*, 94(1), 113-22.
- Cornely, O. et al.**, 2008. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(4), 939-946.
- Cornely, O. et al.**, 2007. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*, 356(4), 348-59.
- Cornely, O. & Ullmann, A.**, 2008. Numbers Needed to Treat with Posaconazole Prophylaxis to Prevent Invasive Fungal Infection and Death. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES -CHICAGO-*, 46(10), 1626.
- Cornely, O., Ullmann, A. & Karthaus, M.**, 2003. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood*, 101(9), 3365-72.
- Cornet, M. et al.**, 1999. Efficacy of prevention by high-efficiency particulate air filtration or laminar airflow against *Aspergillus* airborne contamination during hospital renovation. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20(7), 508-13.
- Cuetara, M. et al.**, 2009. Detection of (1--3)-beta-D-glucan as an adjunct to diagnosis in a mixed population with uncommon proven invasive fungal diseases or with an unusual clinical presentation. *Clin Vaccine Immunol*, 16(3), 423-6.
- De Beule, K.**, 1996. Itraconazole: pharmacology, clinical experience and future development. *Int J Antimicrob Agents*, 6(3), 175-81.
- Deresinski, S. & Stevens, D.**, 2003. REVIEWS OF ANTI-INFECTIVE AGENTS - Caspofungin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.*, 36(11), 1445.
- Donnelly, J. et al.**, 2008. 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. *Clinical Infectious Diseases*, 46(12), 1813-1821.
- Ellis, M.**, 2008. Febrile Neutropenia. *ANNALS- NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*, 1138, 329-350.
- Ertelt, K., Eucker, J. & Ruhnke, M.**, 2008. Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten - Prophylaxe und Therapie. *Onkologie heute*, (06-2008), 32-40.
- Espinel-Ingroff, A. et al.**, 1997. Multicenter evaluation of proposed standardized procedure for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. *J Clin Microbiol*, 35(1), 139-43.
- Essex Pharma** (Presseinformation, 2007. Posaconazol-Prophylaxe reduziert Inzidenz invasiver Mykosen - erste Hinweise auf Kosteneinsparung durch Posaconazol-Prophylaxe, Available at: http://www.medizin-telegramm.com/mediapool/45/451382/data/2007/10-2007/10.31.07_Posaconazol-Prophylaxe_reduziert_Inzidenz_invasiver_Mykosen.pdf.
- Estey, E. & Döhner, H.**, 2006. Acute myeloid leukaemia. *The lancet.*, 368(9550), 1894-1907.
- Fleck, R., Dietz, A. & Hof, H.**, 2007. In vitro susceptibility of *Candida* species to five antifungal agents in a German university hospital assessed by the reference broth microdilution method and Etest. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(4), 767-771.
- Fritsch, S. et al.**, 2007. Die Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei "medically non-fit" Patienten. *Med Klin (Munich)*, 102(4), 324-9.
- García Rodríguez, L. et al.**, 1999. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 48(6), 847.

- Gastmeier, P., Dettenkofer, M. & Mielke, M.**, 2000. Modul ONKO-KISS (Surveillance nosokomialer Infektionen auf Knochenmark- und Blutstammzell-Transplantationsabteilungen). Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Available at: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/onko.htm> [Zugegriffen Dezember 31, 2009].
- Girmenia, C. et al.**, 1998. Use of voriconazole in treatment of *Scedosporium apiospermum* infection: case report. *J Clin Microbiol*, 36(5), 1436-8.
- Glasmacher, A. & Prentice, A.**, 2005. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56, i23-i32.
- Gökbuget, N.**, 2008. AML Teilprojekte im Kompetenznetz. *Kompetenznetz-Leukämien: Akute Myeloische Leukämie (AML)*. Available at: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/therapie/aml/> [Zugegriffen Dezember 31, 2009].
- Haas, R.**, 2005. *Fragen und Antworten zur hämatopoetischen Stammzelle: Grundlagen, Indikationen, therapeutischer Nutzen*, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Hahn, H.**, 2009. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 157 Tabellen 6. Aufl.*, Heidelberg: Springer.
- Hashimoto, S.**, 2009. Micafungin: a sulfated echinocandin. *J Antibiot (Tokyo)*, 62(1), 27-35.
- Hellenbrecht, A., Messerer, D. & Gökbuget, N.**, 2006. Häufigkeit von Leukämien bei Erwachsenen in Deutschland. *Kompetenznetz-Leukämien: Leukämien in Deutschland*. Available at: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/leukaemiehaeufigkeit/> [Zugegriffen Dezember 31, 2009].
- Herbrecht, R. et al.**, 2000. Fungal infections in patients with neutropenia: challenges in prophylaxis and treatment. *Drugs Aging*, 17(5), 339-51.
- Heussel, C. et al.**, 1997. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol*, 169(5), 1347-53.
- Hof, H.**, 2008. Is there a serious risk of resistance development to azoles among fungi due to the widespread use and long-term application of azole antifungals in medicine? *DRUG RESISTANCE UPDATES*, 11(1-2), 25-31.
- Hof, H.**, 2003. *Mykologie für Mediziner : Grundlagen, Pathogenese, Manifestationen, Diagnostik, Therapie*, Stuttgart: Thieme.
- Hoffbrand, A.**, 2003. *Grundkurs Hämatologie 2. Aufl.*, Berlin ;Wien: Blackwell-Verl.
- Horner, M. et al.**, 2009. SEER Stat Fact Sheets - Acute Myeloid Leukemia. *SEER Cancer Statistics Review*. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> [Zugegriffen Dezember 31, 2009].
- Howard, S. et al.**, 2009. Frequency and evolution of Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis*, 15(7), 1068-76.
- Hughes, W. et al.**, 2002. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases*, 34(6), 730.
- Hummel, M. & Buchheidt, D.**, 2007. Molecular and serological diagnosis of invasive aspergillosis: new answers to old questions? *Mycoses*, 50, 18-23.
- Johnson, L. & Kauffman, C.**, 2003. Voriconazole: A New Triazole Antifungal Agent. *Clinical Infectious Diseases*, 36(5), 630.
- Kantarjian, H. et al.**, 2006. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*, 106(5), 1090-8.
- Karthaus, M. & Cornely, O.**, 2007. *Pilzinfektionen bei Krebspatienten : aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie invasiver Mykosen 17 Tabellen 5. Aufl.*, Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Keating, G. & Jarvis, B.**, 2001. Caspofungin, *Auckland (New Zealand) ;[Madrid]: Adis International*.
- Klastersky, J. et al.**, 2001. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *ACP journal club*, 134, 76.
- Klepin, H. & Balducci, L.**, 2009. Acute myelogenous leukemia in older adults. *Oncologist*, 14(3), 222-232.

- Koch, S. & Tietz, H.**, 2005. *Organmykosen auf einen Blick : Diagnostik und Therapie lebensbedrohlicher Pilzinfektionen*, Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Kroschinsky, F. & Wandt, H.**, 2008. Klassifikation der AML. Available at: http://www.onkodin.de/zms/content/e2/e51675/e52362/index_ger.html [Zugegriffen Dezember 31, 2009].
- Krych, M.**, 2008. Pharmaökonomie der antimykotischen Therapie. *Onkologie heute*, (06/2008), 44-48.
- Kuderer, N. et al.**, 2006. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 106(10), 2258-66.
- Langner, S., Staber, P. & Neumeister, P.**, 2008. Posaconazole in the management of refractory invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manag*, 4(4), 747-58.
- Levy, M. et al.**, 2003. 2001 SCCM ESICM ACCP ATS SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine.*, 31(4), 1250.
- Link, H.**, 1999. *Infektionen bei Neutropenie : Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie.*
- Maertens, J.**, 2007. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies: *EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY*, 78(4), 275-282.
- Maertens, J. et al.**, 2007. Optimization of the Cutoff Value for the Aspergillus Double-Sandwich Enzyme Immunoassay. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES -CHICAGO-*, 44(10), 1329-1336.
- Maertens, J. et al.**, 2005. Galactomannan and Computed Tomography-Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.*, 41(9), 1242.
- Mahfouz, T. & Anaissie, E.**, 2003. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs*, 4(8), 974-90.
- Mancini, N. et al.**, 2008. Molecular diagnosis of sepsis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Med Microbiol*, 57(Pt), 601-4.
- Marr, K.**, 2008. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Med Mycol*, 46(4), 293-302.
- Maschmeyer, G.**, 2009. The changing face of febrile neutropenia—from monotherapy to moulds to mucositis. Prevention of mould infections. *J Antimicrob Chemother*, 63, i27-30.
- Maschmeyer, G. et al.**, 2003. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and. *Ann Hematol*, 82, S118-26.
- Maschmeyer, G., Haas, A. & Böhme, A.**, 2005. Aktuelle Therapie invasiver Mykosen in der Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr*, 130(22), 1381-4.
- Maschmeyer, G. et al.**, 1997. Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann Hematol*, 75(1-2), 9-16.
- McNeil, M. et al.**, 2001. Trends in Mortality Due to Invasive Mycotic Diseases in the United States, 1980-1997. *Clinical Infectious Diseases*, 33(5), 641.
- Michallet, M. & Ito, J.**, 2009. Approaches to the Management of Invasive Fungal Infections in Hematologic Malignancy and Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.*, 27(20), 3398.
- Moeremans, K. & Annemans, L.**, 2006. Economic evaluation of the prevention and management of systemic fungal infections in neutropenic patients. *Expert Opin Pharmacother*, 7(14), 1931-43.
- Morris, M.**, 2009. Posaconazole: a new oral antifungal agent with an expanded spectrum of activity. *Am J Health Syst Pharm*, 66(3), 225-36.
- Morrison, V.**, 2005. An overview of the management of infection and febrile neutropenia in patients with cancer. *Support Cancer Ther*, 2(2), 88-94.
- Moton, A., Krishna, G. & Wang, Z.**, 2009. Tolerability and safety profile of posaconazole: evaluation of 18 controlled studies in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther*, 34(3), 301-11.

- Nishi, I. et al.**, 2009. In vitro antifungal combination effects of micafungin with fluconazole, voriconazole, amphotericin B, and flucytosine against clinical isolates of *Candida* species. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 15(2), 123-124.
- O'Sullivan, A. et al.**, 2009. Cost-Effectiveness of Posaconazole versus Fluconazole or Itraconazole in the Prevention of Invasive Fungal Infections among Neutropenic Patients in the United States. *Value in Health*, 12(5), 666-673.
- Pagano, L. et al.**, 2006. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 91(8), 1068-75.
- Pagano, L. & Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto Infection Program**, 2004. Cryptococcosis in patients with hematologic malignancies. A report from GIMEMA-infection. *Haematologica*, 89(7), 852-6.
- Panagopoulou, P. et al.**, 2007. Filamentous fungi in a tertiary care hospital: environmental surveillance and susceptibility to antifungal drugs. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28(1), 60-7.
- Pappas, P. et al.**, 2004. Guidelines for Treatment of Candidiasis. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES -CHICAGO-*, 38, 161-189.
- Patterson, T. et al.**, 2000. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)*, 79(4), 250-60.
- Patterson, T. & McGinnis, M.**, 2009. Dr. Fungus: Fungi, Fungus, Fungal. Doctor Fungus - owned by the DoctorFungus Corporation. Available at: <http://www.doctorfungus.org/> [Zugegriffen Januar 1, 2010].
- de Pauw, B. & Meunier, F.**, 1999. The challenge of invasive fungal infection. *Chemotherapy*, 45, 1-14.
- Penack, O. et al.**, 2006. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Annals of Oncology*, 17(8), 1306-1312.
- Perfect, J.**, 2004. Management of invasive mycoses in hematology patients: current approaches. *Oncology (Williston Park)*, 18(13), 5-14.
- Petraitiene, R. et al.**, 2002. Antifungal efficacy of caspofungin (MK-0991) in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits: pharmacokinetics, drug disposition, and relationship to galactomannan. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(1), 12-23.
- Pfaller, M. & Diekema, D.**, 2007. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, 20(1), 133-63.
- Pini, G. et al.**, 2008. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients and the influence of hospital renovation. *Mycoses*, 51(2), 117-22.
- Prentice, H., Kibbler, C. & Prentice, A.**, 2000. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *British Journal of Haematology*, 110(2), 273-284.
- Presterl, E. et al.**, 2009. Invasive fungal infections and (1,3)-b-d-glucan serum concentrations in long-term intensive care patients. *INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES*, 13(6), 707-712.
- Richardson, M.**, 2005. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56, i5-i11.
- Rieger, C., Peterson, L. & Ostermann, H.**, 2009. Fieber unklarer Genese bei malignen Erkrankungen. *Internist (Berl)*, 50(6), 685-90.
- Ruhnke, M. et al.**, 2003. 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*, 82, S141-8.
- Ruhnke, M. & McGinnis, M.**, 2006. Epidemiology of *Candida albicans* Infections and Role of Non-*Candida albicans* Yeasts. *CURRENT DRUG TARGETS*, 7(4), 495-504.
- Sabatelli, F. et al.**, 2006. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(6), 2009-15.
- Sable, C. et al.**, 2002. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transplant Infectious Disease*, 4(1), 25-30.

- Schneider, T. et al.**, 2005. Fieber unklarer Genese im 21. Jahrhundert. Teil 1: Infektionskrankheiten. *Dtsch Med Wochenschr*, 130(47), 2708-12.
- Schöffski, O. & Schulenburg, J.**, 2008. *Gesundheitsökonomische Evaluationen.*, Dordrecht :: Springer,
- Sekeres, M.**, 2008. Treatment of older adults with acute myeloid leukemia: state of the art and current perspectives. *Haematologica*, 93(12), 1769-72.
- Singh, N.**, 2001. Trends in the Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections: Predisposing Factors and the Impact of Antimicrobial Use Practices. *Clinical Infectious Diseases*, 33(10), 1692.
- Smith, W., Drew, R. & Perfect, J.**, 2009. Posaconazole's impact on prophylaxis and treatment of invasive fungal infections: an update. *EXPERT REVIEW OF ANTI INFECTION THERAPY*, 7(2), 165-181.
- Stam, W. et al.**, 2008. Economic evaluation of posaconazole vs. standard azole prophylaxis in high risk neutropenic patients in the Netherlands. *EUROPEAN JOURNAL OF HAEMATOLOGY*, 81(6), 467-474.
- Tahami-Monfared, A., O'Sullivan, A. & Papadopoulos, G.**, 2008. Cost-Effectiveness of Posaconazole vs. Fluconazole in the Prophylaxis against Invasive Fungal Infections in patients with Graft-versus-Host-Disease in Canada. In *Clinical Microbiology & Infection*. 14 (Supplement 7): S.279, Posters: Antifungal treatment and prophylaxis.
- Thalheimer, M. et al.**, 2008. Pharmacoeconomic Analysis of Posaconazole versus Standard Azole Prophylaxis in High-risk Neutropenic AML/MDS Patients in Germany. In Barcelona, Spanien.
- Ullmann, A. et al.**, 2007. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*, 356(4), 335-47.
- Vehreschild, J. et al.**, 2009. Reduced Incidence of Pneumonia and Invasive Pulmonary Aspergillosis After Introduction of Posaconazole Prophylaxis: Data from the Cologne AML Cohort. In San Francisco, U.S.A.: ASM.
- Walsh, T. & Groll, A.**, 1999. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transplant Infectious Disease*, 1(4), 247-261.
- Walsh, T.**, 2002. Echinocandins--an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med*, 347(25), 2070-2.
- Walsh, T. et al.**, 2008. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES -CHICAGO-*, 46(3), 327-360.
- Wedding, U. et al.**, 2004. Elderly patients with acute myeloid leukaemia: characteristics in biology, patients and treatment. Recommendations of the Working Group Geriatric Oncology of the German Society for Haematology and. *Onkologie*, 27(1), 72-82.
- Wheat, L. & Walsh, T.**, 2008. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 27(4), 245-251.
- Wingard, J. et al.**, 2007. Results of a Randomized, Double-Blind Trial of Fluconazole (FLU) vs. Voriconazole (VORI) for the Prevention of Invasive Fungal Infections (IFI) in 600 Allogeneic Blood and Marrow Transplant (BMT).
- Wingard, J. & L Amph/ABLC Collaborative Study Group**, 2000. 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. *L Amph ABLC. Clin Infect Dis*, 31(5), 1155-63.
- Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy**, 1997. Therapy of deep fungal infection in haematological malignancy. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*, 40(6), 779-88.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer sowie Prof. Dr. med. Tim Brümmendorf danke ich dafür, dass ich diese Arbeit am Universitären Cancer Center Hamburg (UCCH) des Onkologischen Zentrums durchführen konnte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Jens Panse, nicht allein für das Thema, sondern insbesondere für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung sowie den wertvollen Anregungen, auch noch von Aachen aus.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Trepel möchte ich herzlich für die Übernahme der weiteren unkomplizierten Betreuung dieser Dissertation und seiner Hilfsbereitschaft danken.

Herrn Dr. med. Philippe Schafhausen danke ich für aktuelle Studienergebnisse und hilfreiche Diskussionen.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Jan Felix Kersten für die Unterstützung der statistischen Auswertung.

Herrn PD Dr. med. Christian Habermann aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie möchte ich für die Auswertung unklarer CT Befunde danken.

Außerdem danke ich Herrn Henning Rohwer, sowie Herrn Arne Greiner für die notwendigen pharm- und gesundheitsökonomischen Fakten.

Zuletzt möchte ich den Mitarbeitern aus dem Zentralarchiv, sowie allen Mitarbeitern aus dem UCCH, insbesondere Anja Köchel, für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung danken.

Lebenslauf

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: D. Gutmann