

Retrospektive unizentrische Analyse zum Antibiotika-Einsatz in der Pädiatrischen
Onkologie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

David Hasan
aus Neustrelitz

2013

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Arne Simon
2. Gutachter: Prof. Dr. W. Brossart

Tag der Mündlichen Prüfung: 31.08.2012

Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn
Abteilung für Neonatologie
Direktor: Prof. Dr. Dr. P. Bartmann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Grundlagen zu Pilzinfektionen, Diagnostik und Therapie	10
2.1. Virulenz und Vulnerabilität – Voraussetzungen für Pilzinfektionen.....	10
2.2. Diagnostik.....	14
2.3. Prophylaxe und Therapie mit systemisch wirksamen Antimykotika.....	18
3. Fragestellung	37
4. Studiendesign und Definitionen	41
4.1. Art der Studie.....	41
4.2. Einschlusskriterien.....	41
4.3. Beobachtungszeitraum und Beobachtungseinheit.....	41
4.5. Definitionen.....	42
5. Material und Methoden	43
5.1. Patienten.....	43
5.2. Statistische Analysen.....	43
5.3. Mikrobiologische Methoden.....	44
5.3.1. Diagnostik von Infektionen durch Candida spp.....	44
5.3.2. Diagnostik von Infektionen durch Aspergillus spp. (und anderen Fadenpilzen).....	45
5.4. Radiologische Diagnostik.....	46
5.5. Diagnostische Einteilung invasiver Mykosen.....	46
5.6. Klinische Behandlungsstandards.....	47
5.7. Kostenermittlung.....	50
5.8. Ethikvotum für die Datenerfassung.....	51
6. Ergebnisse	52
6.1. Beschreibung der Patientengruppe.....	52
6.2. Epidemiologie.....	52
6.2.1. Alter.....	52
6.2.2. Grunderkrankung.....	53

6.2.3. Rezidiv	55
6.2.4. Steroidtherapie.....	55
6.3. Prophylaxe.....	56
6.3.1. Beschreibung der eingesetzten Antimykotika und der Indikationen.....	56
6.3.2. Verträglichkeit in der Prophylaxe eingesetzter Antimykotika	58
6.3.3. Outcome der Prophylaxe.....	60
6.4. Therapie.....	62
6.4.1. Monotherapie.....	62
6.4.2. Kombinationstherapie.....	63
6.4.3. Umstellungen in der Therapie invasiver Mykosen	64
6.4.4. Outcome der Therapie.....	64
6.4.5. Fallberichte.....	65
6.5. Verbrauchsdaten.....	75
6.5.1. Verbrauch und Kosten – Prophylaxe.....	76
6.5.2. Verbrauch und Kosten – Therapie.....	77
6.5.3 Verbrauch und Kosten – Gesamt.....	78
6.5.4 Abschätzung der Kosten einer etwaigen Erweiterung der Prophylaxe.....	79
6.5.5. Kosten der Therapie der beiden Fälle mit gesicherter IFI.....	79
7. Diskussion.....	93
7.1. Epidemiologie.....	93
7.2. Prophylaxe.....	94
7.3. Therapie.....	98
7.4. Kosten und Verbrauch.....	107
8. Zusammenfassung.....	114
9. Anhang.....	116
10. Literaturverzeichnis.....	117
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

€	Euro
Abb.	Abbildung
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AmB-D	konventionelles Amphotericin B-Desoxycholat
AML	Akute myeloische Leukämie
B-ALL	"reifzellige" B-lymphoblastische Leukämie
BSI	Blutstrominfektion
Cand. alb.	Candida albicans
CT	Computertomographie
CVAD	Central Venous Access Device (dauerhaft implantierter zentralvenöser Katheter vom Typ Port oder Broviac/Hickman)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Engl.: Diagnosis Related Groups)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	enzyme-linked immunoabsorbent assay
EMA	European Medicines Agency
EORCT	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACS	fluorescence activated cell sorting
FUO	Fieber unklaren Ursprungs
GCT	Keimzelltumor (Engl.: germ cell tumor)
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GDRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Engl.: German Diagnosis Related Groups)
h	Stunde
HAI	Gesundheitssystem-assoziierte Infektion (Engl.: healthcare-associated infection)
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
i.v.	intravenös

IA	invasive Aspergillose
IFI	invasive Pilzinfektion (Engl.: invasive fungal infection)
Ig	Immunglobulin
IQR	Interquartile Range (25. – 75. Perzentile)
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KI	Kurzinfusion (Infusionsdauer ≤ 60 Minuten)
KOF	Körperoberfläche
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert-Koch-Instituts
L-AMB	liposomales Amphotericin B (hier: AmBisome [®] , Gilead GmbH, Martinsried)
m	männlich
max.	maximal
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NI	nosokomiale Infektion (nach §2 Absatz 8 Infektionsschutzgesetz)
p.o.	per os (orale Verabreichung bzw. Verabreichung über eine nasogastrale Sonde)
PCR	Polymerasekettenreaktion
Pip-Taz	Piperacillin-Tazobactam
SAA	schwere aplastische Anämie
spp.	Spezies
SZT	Stammzelltransplantation
Tab.	Tabelle
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
V.a.	Verdacht auf
VIDE	Chemotherapieblock mit Vincristin, Doxorubicin, Ifosfamid, Etoposid
w	weiblich
ZE	Zusatzentgelt
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Die dieser Promotionsschrift zugrunde liegende retrospektive Studie untersucht den systemischen Einsatz von Antimykotika in der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn in einem 12-monatigen Beobachtungszeitraum (01.02.2007 bis zum 31.01.2008). Die antimykotische Prophylaxe und Therapie wird dabei als ein wichtiger Bestandteil des Gesamtkonzepts der Supportivtherapie bei der Behandlung von hämatologisch – onkologischen Erkrankungen in der Kinder- und Jugendheilkunde interpretiert.

Unter Supportivtherapie wird die Prävention und Kontrolle (Behandlung) von unerwünschten Effekten und Komplikationen verstanden, welche durch die Grunderkrankung oder durch deren Therapie auf Seiten der Patienten und ihrer Familien entstehen. Zur Supportivtherapie gehören die gezielte Diagnostik und Behandlung von Toxizitäten und akuten Komplikationen der multimodalen Tumorthherapie, die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Infektionen, aber auch die Physiotherapie und Ergotherapie, die psychologische und psychosoziale Unterstützung der Patienten und ihrer Familien während der intensiven Therapiephasen, sowie während der nachfolgenden Erhaltungstherapie und Nachbeobachtung, Rehabilitation und Tumornachsorge.

Die Behandlungsergebnisse von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen kooperativer Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) wurden in den letzten 30 Jahren - neben Chemotherapie, operativen Verfahren und der Strahlentherapie - vor allem durch Fortschritte im Bereich der Supportivtherapie verbessert.

Dank einer differenzierteren Risikostratifizierung als auch einer Intensivierung der Chemotherapie konnte die 5-Jahre-Überlebenschance aller Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter von 70 %, Diagnosezeitpunkt 1982-1986, auf 81 % verbessert werden (Kinderkrebsregister, 2009). Die intensivierte Chemotherapie geht unabdingbar mit einer stärkeren und nachhaltigeren iatrogenen Immunsuppression einher (Grigull et al., 2003, Lehrnbecher et al., 1997), wodurch das Risiko potentiell lebensbedrohlich verlaufender Infektionen bei pädiatrisch onkologischen Patienten vor allem während der Induktionstherapie deutlich erhöht ist (Benjamin et al., 2002;

Castagnola et al., 2006; Castagnola et al., 2007; Gaur et al., 2004; Haupt et al., 2001; Neville et al., 2002).

Infektionen sind dabei nur zum Teil vermeidbare (beherrschbare) Komplikationen der Grunderkrankung und der intensiven immunsuppressiven onkologischen Therapie. Sie haben auch bei günstigem Ausgang erhebliche Konsequenzen für die Patienten, ihre Familien und die behandelnde Abteilung.

Auf diese Weise kommt es zu einer zusätzlichen Reduktion der Lebensqualität der Patienten durch die Symptome der Infektion und die obligat erforderliche stationäre Behandlung (Ammann, 2004; Ammann et al., 2005; Laws et al., 2005b; Simon und Hasan, 2003).

Häufig muss der Zeitplan der onkologischen Weiterbehandlung an die Erfordernisse der Infektionstherapie und Sekundärprophylaxe angepasst werden. Dies führt zu einer unerwünschten Abnahme der Therapieintensität und erhöht möglicherweise das Risiko eines Rezidivs der onkologischen Grunderkrankung.

Daher sind die Prävention (nicht-medikamentöse Maßnahmen), die medikamentöse Prophylaxe, die zeitnahe Erregerdiagnostik, die empirische und die gezielte antimikrobielle Therapie von opportunistischen Infektionen, ebenso wie die gezielte Sekundärprophylaxe, wesentliche Bestandteile der onkologischen Supportivtherapie.

Die Gesamtleitfähigkeit bakterieller Blutstrominfektionen (BSI; Bakteriämie und verschiedene Schweregrade der Sepsis) konnte bei pädiatrisch onkologischen Patienten nach aktuellen Studien auf unter 3 % gesenkt werden (Simon et al., 2008a; Paulus et al., 2005). Dies wurde vor allem durch die zeitnahe empirische Gabe von Breitspektrum-Antibiotika, unter anderem wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa*, unter stationären Behandlungsbedingungen, durch eine frühzeitige und großzügige Volumentherapie und die unverzügliche intensivmedizinische Behandlung von Patienten mit septischem Schock erreicht (Bindl und Nicolai, 2005; Haupt et al., 2001; Simon et al., 2005b). Im Gegensatz zu dieser beeindruckenden Verbesserung liegt, trotz der Verfügbarkeit moderner Antimykotika, die Mortalität durch invasive Pilzinfektionen (IFI) bei pädiatrisch onkologischen Patienten bei 36-52 % (Groll et al., 1999; Burgos et al., 2008). Sie ist somit insgesamt - ähnlich wie bei Erwachsenen mit onkologischer Grunderkrankung und

IFI - immer noch inakzeptabel hoch (Lin et al., 2001; Lass-Flörl, 2004; Maschmeyer et al., 2007; Pfaller et al., 2006).

Literaturangaben zur Inzidenz von IFI bei Kindern mit Krebserkrankung unter einer intensiven multimodalen Therapie sind sehr unterschiedlich. In der kooperativen multizentrischen Onkopaed Studie (2001-2005), an der 7 kinderonkologische Behandlungszentren aus Deutschland und der Schweiz teilnahmen, wurden 26 invasive Aspergillosen (IA) dokumentiert (10 % aller nosokomialen Infektionen; Inzidenzdichte 0,47/1000 stationäre Patiententage). Hierbei handelte es sich bei 21 Ereignissen um eine pulmonale IA. In dieser Studie verstarben 6 von 21 Patienten mit pulmonaler IA (19 %) und 2 von 3 Patienten mit IA des zentralen Nervensystems (ZNS) (Simon et al., 2008a). In einer multizentrischen Studie von Castagnola et al. (2006) wurde in einem Kollektiv von ca. 800 pädiatrischen Patienten, die mit einer antineoplastischen Chemotherapie behandelt wurden, bei insgesamt 96 Patienten (12 %) eine IFI diagnostiziert [42 gesicherte (19 Fungämien, 23 tiefe Gewebsinfektionen), 17 wahrscheinliche und 37 mögliche IFI].

Ein hoher Anteil aller invasiven Pilzinfektionen ist definitionsgemäß nosokomial erworben (nosokomiale Infektion nach §2 Absatz 8 des Infektionsschutzgesetzes; NI). Ursachen sind zum einen die lang anhaltende iatrogene Immunsuppression und das Vorhandensein von dauerhaft implantierten Gefäßkathetern, die entscheidende Voraussetzungen für opportunistische Infektionen schaffen, zum anderen kommt es zu einer exogenen Exposition der Patienten mit den Erregern im Kontext der medizinischen Behandlung in Arztpraxen, Spezialambulanzen oder auf der Station (Laws et al., 2005a; Raymond und Aujard, 2000; Simon et al., 2000a; Simon et al., 2005a; Simon et al., 2008a; Urrea et al., 2004)

Das Management (Prävention, medikamentöse Prophylaxe, Diagnostik, Therapie und Sekundärprophylaxe) von invasiven Pilzinfektionen bei pädiatrisch onkologischen Patienten setzt ein hohes Maß an speziellen Kenntnissen und klinischer Erfahrung beim Behandlungsteam voraus (Ammann et al., 2005; Beutel und Simon, 2005; Gaur et al., 2005; Laws et al., 2005b). Die hierzu notwendigen personellen, baulichen, strukturell-

organisatorischen und diagnostisch-apparativen Ressourcen sind kostenintensive Grundvoraussetzungen eines spezialisierten onkologischen Behandlungszentrums, ohne die eine intensive onkologisch-hämatologische Behandlung heutzutage nicht mehr angeboten werden darf (Gemeinsamer Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V 2006).

Die Kosten für das Management infektiöser Komplikationen in der pädiatrischen Onkologie machen inzwischen einen erheblichen Teil des gesamten finanziellen Behandlungsaufwands aus. Alle Möglichkeiten der Prävention von Infektionen zur Reduktion der infektionsassoziierten Letalität, der stationären Behandlungsdauer und damit der Gesamtbehandlungskosten müssen in den Zeiten wachsenden Kostendrucks optimal ausgeschöpft werden. Vor dem Hintergrund begrenzter finanzieller und personeller Ressourcen wird die gezielte Etablierung infektionspräventiver Maßnahmen zunehmend aus der Perspektive der Kosteneffektivität und weniger der Patientensicherheit und des Vorsorgeprinzips hinterfragt (Simon et al., 2006b; Simon et al., 2008c; Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO), 2010).

2. Grundlagen zu Pilzinfektionen, Diagnostik und Therapie

2.1. Virulenz und Vulnerabilität – Voraussetzungen für Pilzinfektionen

In Europa werden die meisten invasiven Mykosen bei onkologischen Patienten von Pilzen verursacht, die der Gruppe der Hefen (*Candida* spp., viel seltener *Cryptococcus* spp.) und der Gruppe der Schimmelpilze (*Aspergillus* spp., seltener *Mucor* spp. und andere *Zygomyceten*) zugeordnet sind. *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* sind dabei die häufigsten Erreger.

Pilze sind fakultativ pathogene, opportunistische Infektionserreger, d.h., es kommt nur dann zu einer invasiven Infektion, wenn beim Wirt bestimmte Voraussetzungen (Vulnerabilität, Suszeptibilität, Einsatz von Katheter-Fremdmaterial) erfüllt sind.

Candida albicans ist mit ca. 60 % verantwortlich für die meisten durch Hefepilze verursachten invasiven Infektionen (Richardson, 2005). Weitere Erregerspezies sind *C. krusei*, *C. (Torulopsis) glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, und *C. parapsilosis*.

C.parapsilosis wurde v.a. im Zusammenhang mit parenteraler Ernährung und Gefäßkatheter-assoziierten Candidämien isoliert (Zaoutis et al., 2005b; Pappas et al., 2004). Die meisten invasiven Infektionen durch *Candida spp.* sind endogene Infektionen, bei denen der zuvor den Gastrointestinaltrakt des Patienten kolonisierende Pilz in die tieferen Schichten der Schleimhäute, in die Blutbahn oder in andere primär sterile Körperregionen eindringt. Wichtige Virulenzfaktoren von *Candida spp.* sind die Adhärenz an Schleimhautepithelien mittels Glykoproteinen, die Umwandlung der sprossenden Hefezellen in die Hyphenform und die hiermit einhergehende Thigmotaxis ("Ertasten" des Interzellularraums) sowie die Bildung von sekretorischen Enzymen (z.B. Aspartyl-Proteinasen), die ein invasives Wachstum ermöglichen (Karkowska-Kuleta et al., 2009). Viele *Candida spp.* sind sehr effektive Biofilmbildner und können sich so an Kunststoffoberflächen festsetzen und unter einer schützenden Polysaccharidmatrix den fungistatischen oder fungiziden Wirkungen von Antimykotika entziehen (Andes et al., 2004; Pappas et al., 2004; Shah et al., 2002; Raad et al., 2003).

Häufigster Erreger der invasiven Aspergillose (IA) bei onkologischen Patienten ist *Aspergillus fumigatus* (59 % aller isolierten *Aspergillus spp.* in einer Studie von Burgos et al.) (Burgos et al., 2008). Weitere Spezies, die in diesem Kontext als opportunistische Infektionserreger beschrieben wurden, sind zum Beispiel *A. terreus*, *A. flavus*, und *A. niger* (Richardson, 2005). Die Infektion erfolgt in der Regel aerogen (Manuel & Kibbler, 1998). Die Konidien (Pilzsporen) von *Aspergillus spp.* haben einen Durchmesser unter 5 µm und können mit der Atemluft bis in die Alveolen vordringen, wo sie bei immunkompetenten Personen von Makrophagen phagozytiert und von Granulozyten eliminiert werden. Bei immunsupprimierten oder - defizienten Patienten versagen diese Abwehrmechanismen und es kommt zur Ausbildung gewebeinvasiver Hyphen und anschließend zu chronisch granulomatösen oder auch akut nekrotisierenden Infektionen mit oder ohne systemische Ausbreitung (Groll und Ritter, 2005). Es ist noch nicht abschließend geklärt, welche Virulenzfaktoren (zum Beispiel Ausbildung von Proteasen, Phospholipasen, Katalasen und Toxinen; Interaktion mit dem angeborenen Immunsystem über den Toll-like Rezeptor 4) für die Virulenz einzelner *Aspergillus spp.* entscheidend sind (Bochud et al., 2008; Karkowska-Kuleta, 2009).

In den letzten Jahren wird, bezogen auf den prozentualen Anteil an allen invasiven Pilzinfektionen, eine Verschiebung zu Non-Candida albicans Spezies und zu weiteren Aspergillus spp. (z.B. *A. terreus*) (Steinbach, 2004) sowie Zygomyceten (Zaoutis, 2007; Rüping et al., 2010) beobachtet. Zusätzlich treten häufiger zuvor nur sehr selten diagnostizierte Spezies als Erreger opportunistischer Pilzinfektionen auf (Groll und Ritter, 2005; Richardson, 2005).

Risikofaktoren für eine invasive Mykose werden in patientenunabhängige (Virulenzfaktoren), wie bereits dargestellt, und patientenabhängige Faktoren (Vulnerabilität, Suszeptibilität) unterteilt (Krinko, 2010).

Der am besten gesicherte und führende Risikofaktor für eine invasive Pilzinfektion ist das Ausmaß und die Dauer einer Granulozytopenie (Bodey et al., 1966). Die Granulozytopenie, definiert als eine Verminderung der absoluten Zahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut auf unter $0,5 \times 10^9/L$, kann durch die Grunderkrankung verursacht (Beispiel Leukämie) oder eine Nebenwirkung der Chemo- und Radiotherapie sein (Simon et al., 2008b). Wenn kein Differentialblutbild verfügbar ist, gelten auch Patienten mit einer Gesamtleukozytenzahl unter $1 \times 10^9/L$, unter der Voraussetzung, dass ein weiterer Abfall der Leukozytenwerte zu erwarten ist, als granulozytopenisch. Eine länger als 10 Tage anhaltende Granulozytopenie gilt als Hochrisikokriterium für eine konsekutiv erhöhte generelle Infektionsrate von mehr als 50 % und einem gleichzeitig signifikant erhöhten Risiko für invasive Pilzinfektionen (Alexander et al., 2002; Groll et al., 1999; Groll et al., 2001).

Weitere Risikofaktoren für invasive Pilzinfektionen bei pädiatrisch onkologischen Patienten sind Veränderungen der Granulozytenfunktion, die Chemotaxis, Phagozytose und bakterizide Aktivität betreffend, als auch die mit der Grunderkrankung und deren Therapie assoziierte Lymphozytopenie, verbunden mit einem Mangel an T_{CD4} Helferzellen (Lehrnbecher et al., 1997; Lehrnbecher, 2008).

Neben den Zytostatika oder therapeutisch eingesetzten Antikörpern (Cornely et al., 2004) ist eine immunsuppressive Steroidtherapie über der Cushing-Schwelle (ca. $0,2 \text{ mg/kgKG/Tag}$ Prednison-Äquivalent) über mehr als 14 Tage mit einem erhöhten Risiko für invasive Pilzinfektionen assoziiert. Dabei scheinen nicht nur die Suppression der zellulären Immunantwort (Granulozytenfunktion, T-Helferzellen), sondern auch direkte

wachstumsfördernde Wirkungen der Steroide zum Beispiel auf *A. fumigatus* und *A. flavus* eine wichtige Rolle zu spielen (Steinbach, 2010).

Hinzu kommen Chemo- oder Radiotherapie-assoziierte Defekte der Abwehrbarrieren von Haut und Schleimhaut (Mukositis und Hautläsionen als Eintrittspforte), Veränderungen der endogenen Mikroflora (Störung der Kolonisationsresistenz) und eine fehlende Remission der malignen Grunderkrankung (insbesondere bei akuten Leukämien).

Nach allogener Stammzelltransplantation ist das Risiko einer invasiven Aspergillose in den ersten 100 Tagen am höchsten (Benjamin et al., 2002; Bhatti et al., 2006). Neben der Granulozytopenie als Risikofaktor in der akuten Phase (bis zur Rekonvaleszenz der Granulopoese nach im Median 20 Tagen) ist die schwere Graft-versus-Host Reaktion (Grad 3 und 4 nach WHO) und deren systemische Behandlung mittels Immunsuppressiva (Anti-Lymphozyten-Globuline, Steroide, Tacrolimus, Mykophenolat-mofetil und andere) mit einem erhöhten Risiko für eine IA verbunden (Bacigalupo, 2005; Cornely et al., 2009; Rüping et al., 2008; Steinbach et al., 2010; Ullmann et al., 2007)

Anders als bei den BSI ist die Assoziation mit einem dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheter vom Typ Port, Hickman oder Broviac (CVAD) bei den invasiven Pilzinfektionen in kideronkologischen Behandlungszentren in Deutschland von geringerer Bedeutung. In der oben zitierten prospektiven Surveillance-Studie von nosokomialen Infektionen bei pädiatrischen onkologischen Patienten (Simon et al. 2008a) wurde unter 138 dokumentierten BSI nur in einem Fall (0,7 %) *Candida albicans* als Infektionserreger aus der Blutkultur isoliert. Hingegen werden nach den Ergebnissen multizentrischer Studien in den USA bis zu 11 % der bei Kindern gefundenen BSI durch *Candida spp.* verursacht (Wisplinhoff et al., 2003).

Aspergillus spp. werden auch bei ausgedehnten invasiven Aspergillosen nur sehr selten in der Blutkultur nachgewiesen (De Pauw et al., 2008). Ebenso sind Aspergillosen der Haut, zum Beispiel an der Eintrittsstelle eines CVAD, eine Rarität, die ggfls. eine sofortige Explantation des Gefäßkatheters und eine operative Revision der nekrotischen Hautareale erfordern (D'Antonio et al., 2000; Galimberti et al., 1998; Klein und Blackwood, 2006; Walsh, 1998).

Invasive Mykosen manifestieren sich klinisch als Candidaösophagitis, Candidämie, Candidasepsis, hepatolienale Candidiasis (Groll und Ritter, 2005; De Pauw et al., 2008), sowie als Infektionen der Haut (Marcoux et al., 2009), der Lunge, des Skelettsystems und des Gastrointestinaltraktes. Auch in inneren Organen (Nieren, Leber) im Auge (Retinitis) und im ZNS können Infektionsfoci bei IFI vorkommen (Denning und Stevens, 1990; Denning, 1998; Manuel und Kibbler, 1998; Zaoutis et al., 2005b; Zaoutis et al., 2007; Zaoutis et al., 2009a).

2.2. Diagnostik

Fieber, definiert als Körpertemperatur $> 38,5^{\circ}\text{C}$, ist der wichtigste Infektionshinweis bei kideronkologischen Patienten. Allerdings kann nur bei einem geringen Teil der Patienten mit Fieber (ca. 40 %) ein Infektionserreger oder ein klinisch plausibler Infektionsfokus gesichert werden. In 50 % bis 60 % der Fieberepisoden findet sich keine klinisch oder mikrobiologisch gesicherte Ursache (Fieber unklaren Ursprungs; Engl.: Fever of unknown origin; FUO) (Hakim et al., 2009).

Aufgrund verschiedener Faktoren ist die Sensitivität von Blutkulturen bei Patienten mit Fieber und Granulozytopenie gering. Nur etwa 20 % aller, bei Verdacht auf Infektion abgenommener Blutkulturen zeigen ein mikrobielles Wachstum (Castagnola et al., 1998; Castagnola et al., 2007b; Gaur et al., 2003a; Gaur et al., 2003b; Gaur et al., 2004; Gaur et al., 2005; Laws et al., 2005b; Simon et al., 2006a; Viscoli et al., 1999). An die frühzeitige empirische Behandlung einer möglicherweise vorliegenden invasiven Pilzinfektion muss vor allem bei den granulozytopenischen Patienten gedacht werden, die trotz einer angemessenen empirischen antibakteriellen Therapie anhaltend (länger als 72 Stunden) fiebern (Groll und Ritter, 2005; Walsh et al., 2008; Maschmeyer et al., 2009). In dieser Situation auf die Sicherung der Diagnose ‚invasive Pilzinfektion‘ durch einen definitiven Erregernachweis zu warten, hätte in vielen Fällen den Tod des Patienten zur Folge.

Die klinische Symptomatik invasiver Pilzinfektionen ist gerade bei hochgradig immunsupprimierten Patienten oft uncharakteristisch. Dies stellt die behandelnden Ärztinnen und Ärzte vor erhebliche diagnostische und therapeutische Herausforderungen. So können in Phasen ausgeprägter Immunsuppression die typischen klinischen Infektionszeichen fehlen oder nur in abgeschwächter Form

auftreten (Thomas et al., 2009; Steinbach, 2010). Bei granulozytopenischen Patienten mit einer Pilzpneumonie sind im konventionellen Röntgenbild oft keine pulmonalen Infiltrate nachweisbar (Groll und Ritter, 2005). Hier hat sich auch bei Kindern und Jugendlichen die Computertomographie als das sensitivere diagnostische Verfahren durchgesetzt (Lass-Flörl et al., 2007), wobei besonders im Kindesalter bei der Indikationsstellung die mit der CT verbundene Strahlenbelastung berücksichtigt werden muss. Die bei Erwachsenen beobachteten ‚klassischen‘ Zeichen einer pulmonalen IA im CT Thorax, das Halo Zeichen (perifokale milchglasartige Eintrübung durch Einblutung und Gewebsnekrose) und das air crescent Zeichen (Ausbildung einer Luftsichel um den Entzündungsherd, wenn sich die nekrotischen Anteile des Entzündungsherdes zusammenziehen und eine Höhle im Lungenparenchym zurücklassen) sind bei Kindern viel seltener nachweisbar (Burgos et al., 2008). Meist finden sich bei Kindern mit pulmonaler IA im CT perihiläre Infiltrate, multiple, unmittelbar an Lungengefäße angrenzende Rundherde (Angiotropismus), pleuranahe noduläre Verdichtungen oder keilförmige pleuranahe Lungeninfarkte (Abbasi et al., 1999; Burgos et al., 2008; Müller et al., 2002; Taccone et al., 1993; Thomas et al., 2003).

Das in vielen chemotherapeutischen Behandlungsprotokollen fest etablierte Dexamethason kann durch seine sehr ausgeprägte antiinflammatorische und antipyretische Wirkung die klinische und laborchemische Diagnose (C-reaktives Protein, Interleukin 8, Procalcitonin) einer Pilzinfektion erschweren.

Neben klinischer Symptomatik (z.B. Fieber, Atembeschwerden, Schluckbeschwerden, Schmerzen, neu aufgetretene neurologische Symptome) und apparativen Untersuchungen (z.B. Sonographie, konventionelles Röntgen, Computertomographie, Magnetresonanztomographie) sind laborchemische Zeichen (C-reaktives Protein, Interleukin 8, Procalcitonin) (de Bont et al., 2001; Oude Nijhuis et al., 2002; Fleischhack et al., 2000) sowie der mikrobiologische und histopathologische Nachweis des Erregers oder seiner Antigene wegweisend. Konventionelle mikrobiologische Verfahren, wie die Blutkultur, die mikroskopische Untersuchung einer bronchoalveolären Lavage oder eines Biopsates, der kulturelle Nachweis aus nativem Material und der quantitative Nachweis von Antigenen im Serum (zum Beispiel dem Galactomannan Antigen bei *Aspergillus fumigatus* im Platelia™ ELISA) (Pinel et al., 2003; Maertens et al., 2009), haben weiterhin einen wichtigen diagnostischen Stellenwert. Allerdings sind die Daten

zur Sensitivität und Spezifität des Platelia™ Galactomannan Antigentest bei Kindern unter einer intensiven Chemotherapie begrenzt (Thomas et al., 2009). In den prospektiven Studien zur Wertigkeit des Galactomannan Antigentest wurden vorwiegend erwachsene Patienten nach allogener Stammzelltransplantation untersucht (Maertens et al., 2001; Marr et al., 2004; Pinel et al., 2003). Bei Säuglingen wurden, aus bislang nicht abschließend geklärten Gründen, häufiger falsch positive Galactomannan Antigenteste (über dem cutt-off von 0,5) gefunden, bei Frühgeborenen sogar mit einem Anteil über 80 % (Siemann et al., 1998). Hinzu kommt das Problem falsch positiver Platelia™ Galactomannan Antigenteste bei Patienten unter einer Therapie mit Breitspektrum-Penicillinen, insbesondere mit dem auch in der pädiatrischen Onkologie sehr häufig eingesetzten (Wolf und Simon, 2009) Piperacillin-Tazobactam (Pip-Taz) (Adam et al., 2004; Aubry et al., 2006; Mattei et al., 2004; Singh et al., 2004; Viscoli et al., 2004; Walsh et al., 2004c).

Nach einer systematischen Analyse von Penack et al. sollte die Abnahme der Serumproben für den Platelia™ Antigentest bei Patienten, die Pip-Taz erhalten, stets unmittelbar vor einer Gabe des Antibiotikums stattfinden, um die Spezifität positiver Testergebnisse nicht zu beeinträchtigen (Penack et al., 2008). Prinzipiell ist es aufgrund der Möglichkeit falsch positiver Resultate erforderlich, die Ergebnisse zu kontrollieren, bevor einem einzelnen Ergebnis eine therapeutische Konsequenz folgt. Wiederholt positive Antigenteste sind allerdings ein starkes mikrobiologisches Argument und dazu geeignet, aus einer möglichen invasiven Aspergillose die Diagnose einer wahrscheinlichen invasiven Aspergillose zu erhärten (Ascioglu et al., 2002; De Pauw et al., 2008). In einer prospektiven Studie bei pädiatrischen Patienten nach allogener Stammzelltransplantation wurden 20 von 811 Serumproben wiederholt positiv getestet, inklusive positiver Proben bei 8 von 63 Patienten ohne klinische oder radiologische Hinweise auf eine IA (Spezifität 87,3 %; CI₉₅: 76,9-93,4 %). Elf Patienten hatten eine Pip-Taz Therapie erhalten und bei 4 dieser Patienten traten die positiven Ergebnisse im Galactomannan Antigentest erstmals unter Pip-Taz Therapie auf. Wenn die Ergebnisse dieser Patienten von der Analyse ausgenommen wurden, stieg die Spezifität des wiederholt positiven Tests auf 98,4 % (CI₉₅ 97,2-99,1 %) (Steinbach, 2007). Hayden et al. untersuchten 990 Serumproben von 56 kinderonkologischen Patienten (Alter 3 Monate bis 18 Jahre) von denen 17 nach den Kriterien der European Organisation for

Research and Treatment of Cancer (EORTC) eine wahrscheinliche oder gesicherte IA hatten. In dieser Studie wurde jede einzelne Probe mit einem Platelia™ Galactomannan Antigen Index ≥ 0.5 als positiv interpretiert (Hayden et al., 2008). Elf von 17 Patienten mit IA hatten mindestens einmal einen positiven Antigentest (Sensitivität 65,7 %; CI_{95} 38,3-85,7 %). Fünf positive Teste fanden sich bei 39 Patienten ohne IA (falsch positive Kontrollen 12,8 %, CI_{95} 4,3-27,4 %). Bei den Patienten mit wahrscheinlicher oder gesicherter IA war der Galactomannan Antigentest im Median 10 Tage (1-34 Tage) vor der klinischen und radiologischen Diagnose der IA positiv. Demnach könnte ein positiver Antigentest zu einer früheren Erkennung einer IA beitragen. Allerdings müssten hierzu zahlreiche Hochrisikopatienten mindestens zweimal pro Woche untersucht werden. Es bleibt unklar, wie eine IA vor dem Auftreten klinischer Symptome oder radiologischer Zeichen gesichert oder wahrscheinlich gemacht werden könnte.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen von Steinbach und Hayden, konnten Armenian et al. in einer prospektiven Untersuchung von 68 pädiatrisch onkologischen Hochrisikopatienten (Hochrisiko-Leukämie oder Zustand nach Stammzelltransplantation) keinen zusätzlichen Nutzen der Platelia™ Galactomannan Antigentestung verifizieren (Armenian et al., 2009). Lediglich 1,2 % von insgesamt 1086 Proben waren positiv, bei keiner dieser positiven Proben gelang der Nachweis von *Aspergillus* spp. RNA mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR). Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass 56 % aller Proben bei Patienten abgenommen wurden, die bereits eine gegen *Aspergillus* spp. wirksame systemische antimykotische Prophylaxe oder Therapie erhielten.

Nach der Guideline der Infectious Disease Society of America (IDSA) von 2008 sind Galactomannan Antigenteste im longitudinalen Verlauf ungeeignet, die Dauer einer antimykotischen Therapie bei Patienten mit IA zu steuern (Walsh et al., 2008).

Wenn bei Patienten mit V.a. eine pulmonale IA eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt wird, kann auch dieses Untersuchungsmaterial neben der konventionellen Pilzkultur mittels Platelia™ Antigentest auf Galactomannan untersucht werden. Maertens et al. schlugen vor, den cutt off für einen positiven Test (Galactomannan Index) in der bronchoalveolären Lavage von ≥ 0.5 auf ≥ 0.1 anzuheben und beobachteten in einer eigenen Untersuchung einen positiven und negativen prädiktiven Wert von 76 % und 96 %, (Maertens et al., 2009).

Die oben genannten labordiagnostischen Verfahren werden heute durch PCR-basierte, molekularbiologische Methoden ergänzt (Bialek et al., 2002; Bialek et al., 2005; Lass-Flörl et al., 2007). Diese molekulargenetischen Methoden sind allerdings noch nicht international standardisiert und validiert (Lass-Flörl, 2010), und können nur in spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden (Willinger, 2007). Es wäre jedoch von erheblichen Nutzen für das therapeutische Vorgehen, wenn sich in prospektiven Untersuchungen der hohe ‚negative prädiktive Wert‘ der doppelt bestimmten negativen PCR bei Patienten mit erhöhtem Risiko und klinischem Verdacht auf eine IA (Cesaro et al., 2008; Mengoli et al., 2009) bestätigen ließe.

Möglicherweise kann die Neueinführung des 1,3-Beta-D-glucan (Antigenämie) als laborchemischer Marker die Sensitivität und Spezifität der anderen, nicht invasiven Diagnostikmethoden zur Sicherung oder zum Ausschluss einer IFI verbessern. Allerdings liegen hierzu noch keine aussagekräftigen Studien bei Kindern vor (Herbrecht und Berceanu 2008, Pasqualotto und Sukiennik 2008, Persat et al. 2008, Petraitiene et al. 2008, Senn et al. 2008).

2.3. Prophylaxe und Therapie mit systemisch wirksamen Antimykotika

Für die Prophylaxe, Therapie und Sekundärprophylaxe invasiver Mykosen steht den behandelnden Ärztinnen und Ärzten eine ständig wachsende Zahl von Arzneimitteln mit systemischer antimykotischer Wirksamkeit (im Folgenden: Antimykotika) zur Verfügung. Im Beobachtungszeitraum dieser Studie (2007-2008) war - und auch heute (2011) noch ist - die Anwendung moderner Antimykotika in der Kinderheilkunde und Jugendmedizin nicht durch prospektiv randomisierte Studien mit ausreichender Fallzahl abgesichert (Blyth et al., 2010; Lass-Flörl et al., 2010; Thomas et al., 2009; Steinbach et al., 2010).

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor bei dem klinischen Einsatz von modernen Antimykotika ist die limitierte Verfügbarkeit von Daten zur Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, Elimination und Interaktionen) in pädiatrischen Patientenkollektiven (Groll und Ritter, 2005; Steinbach et al., 2005; Steinbach et al., 2010; Thomas et al., 2009; Walsh et al., 2009). Bei der Beurteilung der in dieser Analyse eingeschlossenen Verläufe muss berücksichtigt werden, dass die nach Februar 2008 erschienenen Publikationen zu diesem Thema den behandelnden Ärztinnen und Ärzten nicht bekannt sein konnten. Das breite Spektrum verschiedener Arzneimittel aus unterschiedlichen Wirkstoff-klassen

hat die Behandlung invasiver Pilzinfektionen deutlich komplexer gemacht (Groll und Ritter, 2005; Lass-Flörl, 2010; Steinbach, 2005).

Therapieempfehlungen, die sich auf Daten aus kontrollierten klinischen Studien bei Erwachsenen beziehen (Cornely et al., 2009; Karthaus, 2010; Walsh et al., 2008) sind nicht unvalidiert auf Kinder und Jugendliche übertragbar. Die Abteilung für pädiatrische Hämatologie/Onkologie des Universitätsklinikums Bonn orientierte sich an den Konsensempfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (Groll et al., 2001; Groll und Ritter, 2005), auf deren Grundlage eigene Strategien entwickelt wurden, die im Methodenteil der Arbeit näher beschrieben sind. In den folgenden Abschnitten sollen die in der Abteilung eingesetzten systemisch wirksamen Antimykotika, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, aus der pädiatrischen Perspektive in komprimierter Form charakterisiert werden.

Das 1958 erstmals zugelassene herkömmliche („konventionelle“) Amphotericin B Desoxycholat (AMB-D) gehört zur Wirkstoffklasse der Polyene und zeichnet sich durch ein sehr breites antimykotisches Wirkspektrum gegen *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* und *Zygomyceten* aus. Es stellte lange, mangels verfügbarer Alternativen, den "Goldstandard" in der Therapie von IFI dar und galt als Referenzsubstanz für die klinische Testung moderner Antimykotika. Amphotericin B bindet an Ergosterol, einem Bestandteil der zytoplasmatischen Membran von Pilzen, und erhöht deren Durchlässigkeit für monovalente Kationen. Man nimmt an, dass ein daraus resultierender Mangel an essentiellen Nährstoffen die fungizide Wirkung verursacht. Die fungizide Wirkung des Amphotericin B ist in vitro weniger von der Dauer der Exposition über der Minimalen Hemmkonzentration, als von der erzielten Maximalkonzentration am Wirkort abhängig (Groll et al., 2003; Groll und Kolve, 2004; Groll und Lehrnbecher, 2005).

Diese Erkenntnis, die eigentlich zu einer möglichst hohen Einzeldosis der Substanz führen müsste, konkurriert in der Praxis mit der schmalen therapeutischen Breite des AMB-D, insbesondere durch die Nephrotoxizität bei einer Dosierung über 1,5 mg/kgKG/Tag. Man nimmt an, dass die Bindung des AMB-D an Ergosterol auch humane Zellen schädigt und dies die renale Toxizität des Wirkstoffes für den Menschen bedingt. Neben Infusions-assoziierten Überempfindlichkeitsreaktionen und dem

Kaliumverlust über die Niere ist die Nephrotoxizität der dosislimitierende Faktor in der Therapie mit AMB-D. Die Nephrotoxizität wird durch die parallele Gabe von anderen nephrotoxischen Arzneimitteln (wie z.B. Aminoglycosiden, Vancomycin und nephrotoxischen Zytostatika, insbesondere Platinderivaten) potenziert. Die Dosierung des AMB-D liegt auch im Kindesalter zwischen 0,5 und 1,5 mg/kgKG/Tag, eine Dosissteigerung über 1,5 mg/kgKG/Tag bringt keinen therapeutischen Vorteil, sondern lediglich eine erhöhte Inzidenz unerwünschter Wirkungen (Thomas et al., 2010; Lass-Flörl, 2010). Bei Patienten mit erhöhten renalen Retentionswerten (Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C) ist die Gabe von AMB-D kontraindiziert, da es zum akuten dialysepflichtigen Nierenversagen kommen kann. Es wird empfohlen, den Patienten vor der AMB-D Gabe mit einer isotonen NaCl 0.9 % Infusion (10-20ml/kgKG) zu hydrieren, weil eine Hypovolämie und insbesondere eine Hyponatriämie die Toxizität des AMB-D verstärken (Steinbach, 2005). Nur etwa 2 % des AMB-D passieren die Blut-Hirnschranke, weshalb AMB-D bei ZNS-Infektionen stets mit liquorgängigen Substanzen kombiniert werden sollte (z.B. Flucytosin bei Candida- oder bei Kryptokokken-Meningitis). AMB-D ist nicht in der Lage *Candida spp.* abzutöten, die, eingebettet in einen Biofilm, an einem Fremdmaterial anhaften. Daher wurde generell empfohlen, bei einer Katheter-assoziierten Candidämie den zentralen Venenkatheter möglichst früh zu entfernen (Dato et al., 1990; Eppes et al., 1989).

Beim liposomal Amphotericin B (L-AMB; AmBisome[®], Gilead Sciences, Martinsried) wird auf Desoxycholat als Lösungsvermittler verzichtet. Stattdessen ist die Substanz in Liposomen ‚verpackt‘. Als solche bezeichnet man kugelförmig angeordnete oberflächenaktive Phospholipide, die in wässriger Lösung (Glucose 5 %) suspendiert werden („lipos“ - griechisch „Fett“; „soma“ - griechisch „Körper“) (Moen et al., 2009). Liposomen bestehen aus einer Doppelschicht, bei der die hydrophoben Enden der Phospholipide nach innen und die hydrophilen Enden nach außen gerichtet sind. Diese zu Beginn der 1990er Jahre eingeführte neue Formulierung des Amphotericin B (Tollemer et al., 1992) zeigt gegenüber dem AMB-D eine veränderte Pharmakokinetik und hat den Vorteil einer signifikant geringeren Rate an Infusions-assoziierten und nephrotoxisch unerwünschten Wirkungen.

Demartini et al. untersuchten Plasmakonzentrationen von L-AMB und die korrespondierenden Konzentrationen im Lungengewebe bei Patienten mit Lungenteilresektion (aufgrund eines Bronchialkarzinoms) nach einer einmaligen L-AMB Gabe von 1,5mg/kgKG (Demartini et al., 2005). Die Plasmakonzentration fiel langsam von 3,4µg/ml (Stunde 10 nach Ende der Infusion) auf 1µg/ml (Stunde 25) ab. Im Gegensatz dazu stieg die Konzentration im Lungengewebe von ca. 1µg/g (Stunde 10) auf 2,5µg/g (Stunde 25) an. Dies spricht für eine Akkumulation der Substanz im Lungengewebe.

Die L-AMB Tagesdosis kann bis zu 10mg/kgKG/Tag gesteigert werden (Moen et al., 2009). In einer Phase I/II Studie wurden bis zu 15mg/kgKG/Tag verabreicht. Die Dosissteigerung führte zu einem linearen Anstieg der systemischen Exposition (Walsh et al., 2001). Unter dieser extrem hohen Dosierung wurden aber Infusions-assoziiertes Fieber bei 19 % und Schüttelfrost bei 12 % der Patienten beobachtet. Bei 32 % der Patienten kam es ohne eindeutige Dosis-Korrelation zu einer Verdopplung des Kreatininwertes, ein Patient zeigte hepatotoxische Nebenwirkungen. Drei Patienten entwickelten ein Infusions-assoziiertes klinisches Syndrom mit Engegefühl in der Brust, Dyspnoe, und Flankenschmerzen, das auch bei Standarddosierung (1-5mg/kgKG/Tag) mit oder ohne Urtikaria auftreten kann, wenn die Infusionszeit kürzer als eine Stunde ist (Roden et al., 2003). Einzelne Fallberichte zeigen, dass sehr hohe kumulative Dosen von L-AMB ohne signifikante Nephrotoxizität verabreicht werden können, z.B. 19.750mg (ca. 1000 mg/kgKG) bei einem Patienten nach allogener Stammzelltransplantation (Cesaro et al., 2006). Nahezu alle Patienten, die mit L-AMB behandelt werden, benötigen eine Kaliumsubstitution, da L-AMB einen renalen Kaliumverlust induziert. L-AMB ist nach den vorliegenden Daten in Bezug auf seine therapeutische Effektivität zumindest ebenbürtig mit AMB-D (Blau et al., 2000; Prentice et al., 1997; Moen et al., 2009; Steinbach, 2005).

L-AMB (hier: AmBisome[®], Gilead Sciences, Martinsried) ist zur Primärtherapie invasiver Pilzinfektionen bei Patienten jeden Lebensalters (Juster-Reicher et al., 2000; Juster-Reicher et al., 2003; Al Arishi et al., 1998) zugelassen (Moen et al., 2009). Ausserdem besteht eine Zulassung für die empirische Therapie bei anhaltendem Fieber und Granulozytopenie (Prentice et al., 1997; Goldberg et al., 2008). In einer kürzlich publizierten Subgruppenanalyse der Daten aus der weiter oben bereits erwähnten prospektiv randomisierten kontrollierten AmBiload-Studie von Cornely et al. (Cornely et

al., 2007b) konnte ein auf der Grundlage von in vitro Testungen vermuteter Antagonismus zwischen Triazolen und L-AMB bei sequentieller Verabreichung nicht bestätigt werden (Cornely et al., 2010). Insofern ist es möglich, Patienten, die zuvor mit einem Triazol behandelt wurden und nicht ausreichend angesprochen haben, auf L-AMB umzusetzen.

Die Standarddosis unter der Indikation ‚empirische Therapie‘ ist 1mg/kgKG/Tag, da in der Zulassungsstudie kein Vorteil bei einer Erhöhung der Dosis auf 3mg/kgKG/Tag gefunden wurde (Prentice et al., 1997). Die therapeutische Dosis liegt bei 3-5 (-10) mg/kgKG/Tag (Moen et al., 2009). Allerdings gibt es auch hier bislang keine vergleichende Studie, die einen signifikanten Nutzen der höheren Dosierungen wissenschaftlich belegt hätte (Ellis et al., 1998).

Auch zur Prophylaxe systemischer Aspergillosen wurde und wird L-AMB eingesetzt (Kruger et al., 2005; Lorf et al., 1999; Cornely et al., 2009). Penack et al. publizierten 2006 eine prospektiv randomisierte, nicht verblindete Studie, in der 132 erwachsenen Patienten während 219 Chemotherapie-assoziierten Granulozytopenie-Phasen mit einer zu erwartenden Dauer der Granulozytopenie über 10 Tage L-AMB prophylaktisch verabreicht wurde (Arm A; 50mg jeden zweiten Tag, d.h. 150-200mg/Woche). Die Kontrollgruppe erhielt keine antimykotische Prophylaxe (Arm B). In Arm A entwickelten 5 von 75 Patienten (6,7 %) in Arm B 20 von 57 Patienten (35 %) eine wahrscheinliche oder gesicherte IFI ($p = 0.001$). Insbesondere die Ergebnisse für das Auftreten einer IA waren hochsignifikant ($p = 0.0057$), während die Unterschiede in Bezug auf eine systemische Candida Infektion keine Signifikanz erreichten ($p = 0.0655$). Die Therapie mit L-AMB wurde nur in 2,8 % aller Granulozytopeniephasen aufgrund unerwünschter Wirkungen beendet (keine WHO Grad 3 oder 4 Toxizitäten) (Penack et al., 2006). Diese Studie wurde zur Grundlage des Bonner Prophylaxekonzeptes für Hochrisiko-Patienten mit zweimal wöchentlich verabreichtem L-AMB (jeweils 2,5mg/kgKG als Kurzinfusion über 1-2 Stunden). Hierzu liegt eine publizierte Fallserie vor, in der die ambulante Gabe der antimykotischen Prophylaxe durch ein spezialisiertes kideronkologisches Pflorgeteam vorgestellt wurde (Simon et al., 2007). Auch andere kideronkologische Zentren haben dieses Prophylaxeschema übernommen, wie z.B. eine kürzlich publizierte monozentrische Studie von Lehrnbecher, Universitätsklinikum Frankfurt, zeigt (Lehrnbecher et al., 2009a).

Die Azole werden in zwei Gruppen unterteilt, Imidazole und Triazole. Imidazole dienen heute fast ausschließlich als lokale Antimykotika. Triazole, wie Fluconazol und Itraconazol, hingegen sind systemisch wirksame Antimykotika, die schon seit etwa 20 Jahren therapeutische Anwendung finden. Der Wirkungsmechanismus der Triazole beruht auf der Inhibition eines Cytochrom P450 und der daraus resultierenden Hemmung der Biosynthese von Ergosterol in Pilzzellen (Groll et al., 2003; Groll und Kolve, 2004; Groll und Lehrnbecher, 2005; Steinbach, 2005). Die Folge ist eine Schädigung der Struktur mykotischer Zellwände.

Durch Interaktionen mit humanen Cytochrom P450 (vor allem CYP3A4, CYP2C8/9, CYP2C19) kann es zu klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen, durch diese Enzyme metabolisierten Medikamenten kommen. Die antimykotische Wirkung kürzlich entwickelter Triazole der zweiten Generation, wie Voriconazol und Posaconazol, beruht auf dem gleichen Mechanismus, sie sind jedoch gegen ein erweitertes Spektrum von Pilzspezies aktiv (insbesondere *Aspergillus* spp., Posaconazol zusätzlich auch gegen Zygomyceten). Triazole der zweiten Generation unterscheiden sich von den klassischen Triazolen außerdem im Nebenwirkungsspektrum und in der Pharmakokinetik (Antachopoulos und Walsh, 2005). Im Beobachtungszeitraum dieser Studie wurden in der pädiatrischen Onkologie am Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol als systemische Antimykotika eingesetzt.

Fluconazol, das im Jahr 1990 zum ersten Mal zur antimykotischen Therapie zugelassen wurde, ist heute auch bei Kindern und Jugendlichen ein First-line Antimykotikum (Charlier et al., 2006). Seine Wirkung ist fungistatisch. Fluconazol ist zur oralen und zur intravenösen Gabe zugelassen und hat mit einer oralen Bioverfügbarkeit von 90 %, einer Verteilung im Liquor von 75 % der Serumkonzentration und sehr guter Gewebegängigkeit positive pharmakokinetische Eigenschaften (Debruyne und Ryckelnyck, 1993). Eine Studie bei 237 Patienten ab dem 13. Lebensjahr mit einer invasiven Candidose zeigte eine dem Amphotericin gleichwertige therapeutische Wirksamkeit (Rex et al., 1994). Verschiedene doppelblind, Placebo kontrollierte Studien belegen eine Effektivität von Fluconazol in der Prophylaxe, trotz seiner fehlenden

Wirksamkeit gegen *Aspergillus* spp.. Eine bei Kindern gegenüber Erwachsenen gesteigerte Clearance erfordert jedoch eine vergleichsweise höhere Dosierung von 6mg/kgKG/Tag in der Prophylaxe und 8-12mg/kgKG/Tag in der Therapie (Brammer und Coates, 1994).

C. krusei und *Aspergillus* spp. besitzen eine intrinsische Resistenz gegen Fluconazol. *C. glabrata* (vormals *Torulopsis glabrata*) zeigt in vitro eine deutlich höhere minimale Hemmkonzentration (MHK) für Fluconazol als andere *Candida* spp. und kann daher oft nur mit hohen Fluconazol Dosierungen erfolgreich behandelt werden. Patienten, die zuvor bereits eine Fluconazol Prophylaxe erhalten haben, dürfen bei V.a. eine invasive *Candida*-Infektion nicht mit Fluconazol weiter behandelt werden, da es sich um eine Durchbruchinfektion mit Non-*Candida albicans* spp. handeln kann (Glockner, 2010; Pappas et al., 2004; Rogers und Frost, 2009).

Häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) des Fluconazols bei pädiatrischen Patienten sind nach einer Studie von 1999 (Novelli, 1999) gastrointestinale Beschwerden (7,3 %) und Exantheme (1,2 %). Auch ein Anstieg der Transaminasen wird häufig beobachtet. Insgesamt handelt es sich jedoch um ein Arzneimittel mit wenigen schwerwiegenden Nebenwirkungen (Steinbach, 2005). In Anbetracht der in vielen klinisch randomisierten Studien (auch in der Pädiatrie und bei Frühgeborenen) demonstrierten Wirksamkeit, des sicheren Nebenwirkungsprofils, und der niedrigen Therapiekosten gilt Fluconazol weiterhin als einer der wichtigsten antimykotischen Wirkstoffe gegen empfindliche *Candida* Spezies (Charlier et al., 2006).

Das ebenfalls seit 1990 zum klinischen Gebrauch bei Erwachsenen zugelassene Itraconazol hat im Gegensatz zu Fluconazol eine fungizide Wirkung und ein um *Aspergillus* spp. und weitere Pilzarten erweitertes Wirkspektrum.

Limitiert wird die Anwendung von Itraconazol vor allem durch seine schwer vorhersehbare Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung (Willems et al., 2001) und gastrointestinale Nebenwirkungen, die bei einem erheblichen Anteil aller erwachsenen Patienten zum Therapieabbruch führen (Boogaerts und Maertens, 2001; Boogaerts et al., 2001a; Boogaerts et al., 2001b; Glasmacher et al., 2006; Glasmacher et al., 1999; Glasmacher et al., 1998; Glasmacher et al., 1996; Glasmacher et al., 2003; Maertens und Boogaerts, 2005). Bei oraler Verabreichung schwankt die Bioverfügbarkeit des

Itraconazols in Abhängigkeit von der Zubereitungsform (Kapsel oder Suspension) sowie von der gleichzeitigen Einnahme von Mahlzeiten und von Antazida, wie Ranitidin oder Omeprazol (Steinbach, 2005). Für die Prophylaxe mit Itraconazol wird nach den Ergebnissen einer Metaanalyse ein Talspiegel von $>0,5\text{mg/l}$ angestrebt (Glasmacher et al., 2003). Daher muss etwa eine Woche nach Beginn der Behandlung eine Talspiegelbestimmung und ggfls. eine Dosisanpassung durchgeführt werden. Die Elimination des Wirkstoffes geschieht rein hepatisch und die Halbwertszeit ist bei Kindern deutlich kürzer als bei Erwachsenen. In der Pädiatrischen Onkologie des Zentrums für Kinderheilkunde wurde eine eigene pharmakokinetische Untersuchung zur Prophylaxe mit Itraconazol durchgeführt (Simon et al., 2007). Von 2001 bis 2005 wurden 39 Kinder und Jugendliche mit 44 prophylaktischen Itraconazol-Zyklen behandelt; 102 Talspiegel nach mindestens 7 Tagen Verabreichung wurden untersucht. Im Unterschied zu den deutlich niedrigeren Dosierungsempfehlungen des Herstellers war im Median eine Dosis von 8mg/kgKG/Tag ($3,5\text{-}16\text{mg/kgKG/Tag}$) erforderlich, um einen Talspiegel über $0,5\text{mg/l}$ zu erreichen. Die Bioverfügbarkeit der Itraconazol-Suspension war signifikant niedriger, wenn sie über eine gastrale oder jejunale Ernährungssonde verabreicht wurde. Bei 11 % der Patienten traten unerwünschte Wirkungen auf, die zu einer Beendigung der Itraconazolgabe führten (gastrointestinale Toxizität, erhöhte Transaminasen, in einem Fall akute Hämolyse) Bei keinem der mit Itraconazol behandelten Kinder und Jugendlichen trat eine invasive Pilzinfektion als Durchbruchinfektion auf.

Das Spektrum der UAWs entspricht dem von Fluconazol, allerdings ist die Cytochrom P450 (insbesondere CYP3A4) Inhibition stärker ausgeprägt (Bruggemann et al., 2009). Das Risiko gefährlicher Interaktionen mit anderen Medikamenten, insbesondere die potentiell lebensbedrohliche Verstärkung der Toxizität von Vinca-Alkaloiden (Ariffin et al., 2003; Jeng und Feusner, 2001; Kamaluddin et al., 2001; Sathiapalan et al., 2002; Sathiapalan und El-Solh, 2001) muss unbedingt beachtet werden.

Die Anwendung von Itraconazol beschränkte sich im Zeitraum der hier vorgestellten Untersuchung auf die Prophylaxe von IFI. In einer Studie mit 445 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass die Prophylaxe mit Itraconazol der Prophylaxe mit Fluconazol überlegen ist, was wahrscheinlich durch das erweiterte Wirkspektrum des Itraconazols bedingt war (Morgenstern et al., 1999).

Voriconazol ist ein synthetisches Derivat des Fluconazol und verbindet dessen positive pharmakokinetische Eigenschaften mit dem erweiterten Wirkungsspektrum von Itraconazol (Manavathu et al., 2000; Sabo et al., 2000). Bedeutende nicht Voriconazol-empfindliche Erreger sind Zygomyceten, die als Durchbruchinfektionen unter einer Voriconazol-Prophylaxe und -Therapie auftreten können (Marty et al., 2004; Ritz et al., 2005; Trifilio et al., 2007b; Vigouroux et al., 2005).

Voriconazol ist heute in Deutschland für die orale (Tabletten und Suspension) und für die intravenöse Anwendung bei Erwachsenen und bei Kindern ab 24 Monaten zur Primärtherapie der invasiven Aspergillose zugelassen (Herbrecht et al., 2002). Da es sich in Bezug auf die zusammengesetzten Endpunkte einer multizentrischen Therapiestudie nicht als ‚nicht-unterlegen‘ im Vergleich mit liposomalem Amphotericin B erwies (Gesamtansprechen 26,0 % mit Voriconazol vs. 30,6 % mit L-AMB; CI₉₅ der Differenz -10,6 bis 1,6 Prozentpunkte), besteht keine Zulassung zur empirischen Behandlung bei anhaltender febriler Granulozytopenie (Walsh et al., 2002a). Voriconazol hat eine gute, wenn auch interindividuell variable, orale Bioverfügbarkeit (bei gesunden Freiwilligen 96 %, bei onkologischen Patienten über 60 %) (Andes et al., 2009) und erreicht hohe Konzentrationen in Gewebe und Liquor. Aufgrund seiner sehr guten Liquorgängigkeit ist Voriconazol besonders geeignet zur Therapie der invasiven Aspergillose des zentralen Nervensystems (Schwartz et al., 2005; Schwartz und Thiel, 2003; Schwartz und Thiel, 2004).

Durch den Magen-pH wird die Voriconazol Resorption nach oraler Einnahme nicht beeinflusst (im Unterschied zu Itraconazol); hingegen reduziert die Einnahme gemeinsam mit einer fettreichen Mahlzeit die Bioverfügbarkeit um bis zu 30 % (im Gegensatz zu Posaconazol) (Pfizer, Vfend[®] Fachinformation; Stand September 2009).

Bei Erwachsenen steigt die Serumkonzentration überproportional zu der verabreichten Dosis. Dieser Effekt, der vermutlich durch eine gesättigte systemische Clearance (siehe unten) verursacht wird, findet sich nicht bei Kindern unter 12 Jahren (und Jugendlichen unter 40kg) (Antachopoulos et al., 2005), da Kinder offensichtlich eine beschleunigte Clearance des Voriconazols aufweisen.

Voriconazol wird primär über hepatische Cytochrom P450 Enzyme (CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4) zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt (Karlsson et al., 2009). Entscheidend für den non-linearen Anstieg der Exposition bei Erwachsenen ist

die Aktivität des Isoenzym CYP2C19 P450. Die Eliminationsgeschwindigkeit des Voriconazols kann in Abhängigkeit von genetischen Polymorphismen des CYP2C19 P450 erheblich variieren. Bei Patienten, die in die Gruppe der homozygoten extensiven Metabolisierer (70 % der kaukasischen Population) gehörten, war nach der gleichen Voriconazol Dosis nur ein Viertel der systemischen Exposition nachweisbar, im Vergleich zu Patienten, die zu den homozygoten langsamen Metabolisierern gehörten (2-5 % der kaukasischen Population) (Andes et al., 2009). Diese Beobachtungen machen zwar nicht die Untersuchung des CYP2C19 Genotyps bei allen mit Voriconazol behandelten Patienten erforderlich, sie sind jedoch ein zusätzliches Argument für ein drug monitoring im Behandlungsverlauf, insbesondere bei pädiatrischen Patienten und bei Patienten mit schweren unerwünschten Wirkungen (Bruggemann et al., 2008).

Bei Patienten nach myeloablativer Chemotherapie und allogener Stammzelltransplantation führte die orale Verabreichung einer Voriconazol Standarddosis bei 15 % zu nicht detektierbaren Talspiegeln im steady state und bei 27 % zu Plasmakonzentrationen unter 0,5µg/ml; nur bei 62 % lag die Voriconazol steady state Konzentration im Zielbereich zwischen 0,5 und 2µg/ml (Trifilio et al., 2007a; Trifilio et al., 2009)

Über hepatische CYP-Enzyme kann Voriconazol mit dem Metabolismus mannigfacher anderer Medikamente interagieren, so kann es zum Beispiel die Plasmakonzentration von Cyclosporin drastisch erhöhen (Groll et al., 2004). Andererseits beschleunigt Rifampicin durch hepatische Enzyminduktion so massiv die Voriconazol Elimination, dass eine gleichzeitige Behandlung mit diesen beiden Medikamenten kontraindiziert ist. Bei gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin muss die orale Voriconazoldosis verdoppelt werden (Pfizer, Vfend® Fachinformation; Stand September 2009).

Zum Zeitpunkt der hier vorgestellten Untersuchung war die best mögliche Voriconazol Dosis bei Kindern unter 12 Jahren nicht bekannt (Karlsson et al., 2009). Es lagen lediglich Daten einer compassionate-use Therapiestudie bei Kindern von Walsh et al. 2002 und Ergebnisse von Pharmakokinetikstudien mit kleiner Fallzahl vor (Neely et al., 2010; Walsh et al., 2004a). Trotzdem hatte Voriconazol bereits 2005 Eingang in die Konsensusempfehlungen zur Diagnostik und Therapie von invasiven Pilzinfektionen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie gefunden (Groll und Ritter, 2005), allerdings nur mit einem niedrigem Evidenzgrad der Empfehlung.

In der compassionate-use Studie von Walsh et al. (Walsh et al., 2002b) erhielten 69 Kinder und Jugendliche im Alter von 9 Monaten bis 15 Jahre (Median 7 Jahre) Voriconazol, von denen 58 eine wahrscheinliche oder gesicherte IFI hatten. Unter diesen 58 Patienten waren 27 mit einer Leukämie und 13 mit einer Septischen Granulomatose. Zweiundvierzig Patienten hatten eine Aspergillose, 8 eine Scedosporiose und 4 eine invasive Candidainfektion, die nicht auf die Vorbehandlung angesprochen hatte oder bei deren Behandlung mit anderen Antimykotika schwere unerwünschte Wirkungen aufgetreten waren. Voriconazol wurde mit einer loading dose von 6mg/kgKG alle 12 h intravenös (i.v.) an Tag 1, gefolgt von 4 mg/kgKG alle 12 h i.v. verabreicht. Wenn möglich, wurde dann auf eine orale Medikation (100mg alle 12 h für Patienten < 40kg oder 200mg zweimal täglich bei Patienten \geq 40 kg) umgestellt. Nach den heute vorliegenden Dosierungsempfehlungen (2 x 7mg/kgKG/Tag i.v. oder 2 x 200mg p.o.) war diese Dosis bei den Patienten unter 12 Jahren und unter 40kg zu niedrig (Steinbach, 2010; Walsh et al., 2010). Die mediane Behandlungsdauer mit Voriconazol lag bei 93 Tagen. Insgesamt zeigten 26 Patienten (45 %) ein Ansprechen der IFI; 7 % der Patienten zeigten schwere unerwünschte Wirkungen, die einen Therapieabbruch nötig machten. Patienten mit Septischer Granulomatose sprachen deutlich besser an (62 %) als Patienten mit hämatologischen Neoplasien (33 %). Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren Hepatotoxizität (n = 8), Hautreaktionen (n = 8), Sehstörungen (n = 3) und Hautschäden nach Sonnenexposition unter Voriconazol (n = 3).

Cesaro et al. berichteten in einer prospektiven Fallserie von 10 pädiatrisch onkologischen Patienten mit wahrscheinlicher oder gesicherter IA, die aufgrund unzureichenden Ansprechens auf eine L-AMB Monotherapie eine Kombinationstherapie mit L-AMB und Caspofungin erhielten und von denen 8 Patienten anschließend mit Voriconazol als Erhaltungstherapie behandelt wurden (Cesaro et al., 2004). Mediane Behandlungsdauer mit Voriconazol betrug 75 Tage (42-194 Tage). Voriconazol wurde gut toleriert. Es wurden erwartungsgemäß Interaktionen mit Methotrexat und mit Digoxin beobachtet. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 125 Tagen wurde bei 8 von 10 Patienten ein gutes Ansprechen auf die antimykotische Kombinations- bzw. Sequenztherapie dokumentiert. In der oben bereits zitierten Vergleichstudie mit L-AMB bei anhaltender febriler Granulozytopenie (Walsh et al., 2002a) berichteten 22 % aller

mit Voriconazol behandelten Patienten über vorübergehende Sehstörungen und 4,3 % zeigten Halluzinationen. Eine 2008 veröffentlichte Therapiestudie mit Voriconazol beschrieb bei 12 von 72 erwachsenen Patienten zum Teil ausgeprägte Halluzinationen unter Voriconazol, insbesondere nach intravenöser Gabe (Zonios et al., 2008). Voriconazol hat demnach ein neurotoxisches Potential, das möglicherweise mit Plasmatalspiegeln über 5,5 mg/l korreliert (Bruggemann et al., 2008; Pasqualotto et al., 2008; Andes et al., 2009). Voriconazol kann zu einer dosisunabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls (meist Bradykardie) und zu ventrikulären Tachyarrhythmien führen (Alkan et al., 2004). Daher ist die kombinierte Behandlung mit anderen Substanzen, die ebenfalls zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können (z.B. Antihistaminika, Psychopharmaka) kontraindiziert. Obwohl die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Voriconazol bei Kindern grundsätzlich denen erwachsener Patienten entsprechen (Steinbach, 2005), empfiehlt sich eine engmaschige Überwachung, da es in einzelnen Fällen unter Therapie mit Voriconazol zu einem akuten Leberversagen mit tödlichem Ausgang kam (Antachopoulos und Walsh, 2005; Girmenia, 2009). Es gibt bislang erst eine systematische Untersuchung zur Interaktion von Voriconazol mit Vincristin, in deren bei erwachsenen Patienten mit Leukämie die gastrointestinalen Symptome der Neurotoxizität von Vincristin (paralytische Hypomotilität bis zum Ileus) durch Voriconazol verstärkt wurde (Harnicar et al., 2009). Ein weiteres, aktuell sehr kontrovers diskutiertes Problem ist, dass bei Patienten, die während einer Langzeittherapie mit Voriconazol stark gegenüber Sonnenlicht exponiert waren, schwere chronische Photosensitivitätsreaktionen und im weiteren Verlauf auch vermehrt Plattenepithelkarzinome der Haut beobachtet wurden (Cowen et al., 2010; McCarthy et al., 2007; Miller et al., 2010; Rubenstein et al., 2004; Vadnerkar et al., 2010).

Eine weitergehende kritische klinische Evaluation der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils von Voriconazol in kontrollierten randomisierten Studien bei pädiatrisch onkologischen Patienten ist demnach von größter Wichtigkeit (Prasad et al., 2008).

Posaconazol ist ein weiteres Triazol der zweiten Generation. Es ist in seinem Wirkspektrum vergleichbar mit Voriconazol, jedoch zusätzlich wirksam gegen Zygomyceten (Li et al., 2010; Lipp, 2010; Neubauer et al., 2010). Posaconazol ist bislang nur

für Patienten ab dem Alter von 13 Jahren und nur in oraler Applikationsform (orale Suspension à 40 mg Posaconazol pro ml) zugelassen (Girmania, 2009):

- zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen (einschließlich von Hefe- und Schimmelpilzinfektionen)
- zur Therapie seltener Mykosen verursacht durch Zygomyceten, Fusarium spp., Kokzidiomykosen, Chromoblastomykose und Myzetom, wenn die Behandlung mit anderen Antimykotika nicht erfolgreich ist

In zwei multizentrischen Studien konnte der Nutzen einer Posaconazol Prophylaxe bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (Cornely et al., 2007a) und bei Patienten mit schwerer GvHD (Ullmann et al., 2007) nachgewiesen werden.

Eine offene multizentrische Studie bei Patienten mit bis dato therapierefraktärer IFI („salvage therapy“) untersuchte die Sicherheit und Effektivität einer oralen Therapie mit Posaconazol (800mg/Tag in 2 – 4 Einzeldosen) als Monotherapie (Walsh et al., 2007). Nach Auffassung einer unabhängigen Datenprüfungs-Kommission sprachen 42 % aller Patienten auf die Posaconazol-Therapie an. Der Therapieerfolg korrelierte mit der systemischen Exposition. Patienten in dem Quartil mit den niedrigsten Posaconazol steady state Konzentrationen (Talspiegel; im Mittel 0,13 µg/ml oder weniger) zeigten nur in 20 % ein Ansprechen der IFI. In der Gruppe mit der höchsten Ansprechrate (70 %) lag die mittlere steady state Konzentration (Talspiegel) bei 1,25 µg/ml. Auch in der Prophylaxestudie bei Patienten mit schwerer GvHD (Ullmann et al., 2007) hatten die Patienten mit Durchbruchinfektion niedrigere steady state Plasmaspiegel (im Mittel 0,611 µg/ml vs. 0,922 µg/ml).

Posaconazol zeigt eine gute, wenn auch interindividuell variable, orale Bioverfügbarkeit und eine gute Gewebegängigkeit. Allerdings ist die Konzentration im Liquor bei therapeutischer Indikation wahrscheinlich unzureichend (Rüping et al., 2008).

Die Bioverfügbarkeit von Posaconazol wird durch die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI; z.B. Omeprazol, Pantoprazol) oder dem Prokinetikum Metoclopramid reduziert (Andes et al., 2009). Eine Besonderheit des Posaconazols ist die dosisabhängige Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation, da die Resorption einer Sättigungskinetik unterliegt. Dosierungen über 4 x 200mg/Tag führen nicht zu einer weiteren Erhöhung der systemischen Exposition. Die orale Einzelgabe sollte daher 200mg nicht überschreiten. Die Verabreichung von Posaconazol mit einer fettreichen

Mahlzeit kann die Bioverfügbarkeit des Medikamentes um bis zu 200 % steigern (Krishna et al., 2007). Patienten mit ausgeprägter Mukositis, zum Beispiel nach einer myeloablativen Chemotherapie, zeigten eine deutlich niedrigere Bioverfügbarkeit von Posaconazol durch eine beeinträchtigte orale Resorption (Gubbins et al., 2006; Ullmann et al., 2006). Das Gleiche gilt für Patienten mit Diarrhoe (Kohl et al., 2010).

Krishna et al. publizierten 2007 pharmakokinetische Daten von 12 Patienten unter 18 Jahren im Vergleich zu Ergebnissen von 194 erwachsenen Patienten aus der oben bereits zitierten Studie von Walsh et al. 2007 (Walsh et al., 2007) Die mediane Konzentration des Posaconazols im steady state (Dosis 800mg/Tag) lag bei den jugendlichen Patienten bei 579ng/ml (85,3 bis 2.891ng/ml) und unterschied sich nicht signifikant von der steady state Konzentration bei erwachsenen Patienten.

Posaconazol hat gegenüber den anderen Triazolen den Vorteil, dass es zwar das CYP3A4 inhibiert, sein eigener Metabolismus jedoch nicht wesentlich von diesem Enzym abhängt (Antachopoulos und Walsh, 2005; Prasad et al., 2008). Posaconazol wird vor allem über hepatische Phase-2-Enzyme durch UDP-Glucuronidierung metabolisiert und ist in vitro ein Substrat für den Efflux-Transporter P-Glycoprotein (Li et al., 2010; Lipp, 2010; Neubauer et al., 2010).

Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Phenytoin oder ähnlichen Enzym-Induktoren (z.B. Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon) ist zu vermeiden, außer, wenn der Nutzen für den Patienten das Risiko überwiegt.

In jedem Fall muss dann der Posaconazol Plasmaspiegel im steady state bestimmt werden, weil die Enzyminduktoren die Bioverfügbarkeit des Posaconazols um bis zu 50 % senken (MSD; Fachinformation Noxafil[®], Stand September 2010) (Neubauer et al., 2010). Posaconazol ist ein CYP3A4-Inhibitor und erhöht daher zum Beispiel die Exposition gegenüber dem CYP3A4-Substrat Midazolam (Dormicum[®]) nach intravenöser Gabe um 83 % (Krishna et al., 2009). Auch Posaconazol (siehe Itraconazol, Voriconazol) kann die Plasmakonzentration von Vinca-Alkaloiden (z.B. Vincristin und Vinblastin) erhöhen, wodurch es zu einer lebensbedrohlichen Potenzierung der Neurotoxizität der Vinca-Alkaloide kommen kann (Eiden et al., 2009; Jain und Kapoor, 2010).

Raad et al. werteten die Toxizitätsdaten von 428 Patienten aus, die wegen refraktärer invasiver Pilzinfektionen (n = 362) oder febriler Granulozytopenie (n = 66) mit

Posaconazol behandelt worden waren (Raad et al., 2006). Von diesen erhielten 109 Patienten Posaconazol p.o. über mindestens 6 Monate. Die am häufigsten dokumentierten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit (8 %) und Erbrechen (6 %). Eine Verlängerung des QT-Intervalls (1 %) und erhöhte Leberenzyme (2 %) wurden insgesamt nur selten beobachtet. Im Langzeitverlauf der Posaconazol Therapie kam es nicht zu einer Zunahme unerwünschter Wirkungen.

Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung standen für Posaconazol nur Erfahrungsberichte über die Therapie bei einzelnen pädiatrischen Patienten, meist mit invasiven Zygomycosen oder mit therapierefraktärer invasiver Aspergillose, zur Verfügung (Nagappan und Deresinski, 2007).

Caspofungin, das erste zugelassene Echinocandin, hemmt die Bildung von $\beta(1,3)$ -D-Glucan-Polymeren, die ein essentieller Bestandteil der mykotischen Zellwand sind. Die dadurch bedingte osmotische Instabilität führt schließlich zur Lyse der Pilzzellwand und begründet damit die fungizide Wirkung. Nach heutigem Kenntnisstand kommt $\beta(1,3)$ -D-Glucan nur in Pilzzellen vor und findet sich nicht in humanen Zellen.

Caspofungin wird aufgrund seiner sehr niedrigen oralen Bioverfügbarkeit nur intravenös eingesetzt. Da es häufig bei peripheren Verabreichung eine Phlebitis auslöst, ist v.a. bei Kindern (kleine periphere Gefäßdurchmesser) ein zentralvenöser Zugang zur langfristigen Verabreichung von Caspofungin erforderlich.

Es erfährt eine langsame Verteilung in alle Gewebe, ohne im Liquor therapeutische Konzentrationen zu erreichen. Caspofungin zeigt in vitro und in vivo eine Aktivität gegen die meisten *Candida* und *Aspergillus* Spezies (Fisher und Zaoutis, 2008). *Candida parapsilosis*, eine Spezies, die insbesondere im Kontext Katheter-assoziiertes Candidämien an Bedeutung gewinnt, scheint schlechter mit Caspofungin therapierbar zu sein als andere *Candida* spp. (Forrest et al., 2008; Zaoutis et al., 2005a).

Caspofungin ist zugelassen für die Behandlung der invasiven Aspergillose bei Erwachsenen und Kindern ab dem 3. Lebensmonat, die auf andere Antimykotika nicht ausreichend angesprochen (Trenschel et al., 2005) oder mit schweren unerwünschten Wirkungen reagiert haben (Zaoutis et al., 2009b; Walsh et al., 2005; Steinbach, 2010). Außerdem ist Caspofungin zugelassen für die empirische antimykotische Therapie bei anhaltendem Fieber und Granulozytopenie (Walsh et al., 2004b; Maertens et al., 2010;

Goldberg et al., 2008). Die Pharmakokinetik von Caspofungin bei pädiatrischen Patienten wurde frühzeitig nach der Zulassung für Erwachsene systematisch untersucht (Walsh et al., 2005). Dabei stellte sich heraus, dass bei Kindern jenseits des dritten Lebensmonats bis zum Alter von 12 Jahren die Dosis nicht auf kg Körpergewicht, sondern auf die Körperoberfläche in m^2 bezogen werden muss (Aufsättigungsdosis von $70 \text{ mg}/m^2/\text{Tag}$ an Tag 1, dann $50 \text{ mg}/m^2/\text{Tag}$) (Walsh et al. 2005; Garnock-Jones und Keam 2009). Niedrigere Dosierungen ($25 \text{ mg}/m^2/\text{Tag}$) wurden in entsprechenden Pharmakokinetikstudien für Früh- und Neugeborene sowie für Säuglinge vor dem 3. Lebensmonat ermittelt (kleine Patientenzahl: $n=18$) (Saez-Llorens et al., 2009; Odio et al., 2004). Für Säuglinge nach dem 3. Lebensmonat werden - wie für Kinder bis 12 Jahren - $50 \text{ mg}/m^2/\text{Tag}$ empfohlen (Neely et al., 2009).

Die Therapie mit Caspofungin wird von Kindern und Jugendlichen insgesamt gut toleriert. Eine Analyse der unerwünschten Wirkungen von Caspofungin bei insgesamt 171 pädiatrischen Patienten (ab dem 3. Lebensmonat) ergab als die häufigsten unerwünschten Wirkungen Infusions-assoziiertes Fieber (12 %), einen Anstieg der Transaminasen (AST: 8 % ALT: 7 %), Hautreaktionen (5 %) und eine Hypokaliämie. In dieser Auswertung war nur ein Patient dokumentiert, bei dem es zum Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Wirkungen des Caspofungins kam (Zaoutis et al., 2009b).

Zum Zeitpunkt der hier vorgestellten Untersuchung lag bereits ein multizentrischer retrospektiver Survey von Groll et al. zum Einsatz von Caspofungin bei pädiatrisch onkologischen Patienten vor (Groll et al., 2006). Dieser Survey schloss 64 Patienten mit einem medianen Lebensalter von 11,5 Jahren ein. Die Grunderkrankungen waren hämatologische Neoplasien ($n=48$), Knochenmarkversagen ($n=9$), solide Tumore ($n=3$), hämatologische Grunderkrankungen ($n=2$), und angeborene Immundefekte ($n=2$). Die Indikationen für Caspofungin waren gesicherte ($n=17$), wahrscheinliche ($n=14$) und mögliche ($n=17$) IFIs. Bei $n=16$ Patienten wurde das Caspofungin in der empirischen Therapie bei Fieber und Granulozytopenie verwendet. Die Patienten erhielten Caspofungin im Median für 37 Tage (3-218 Tage) als Monotherapie ($n=20$; 31 % aller Patienten) oder in Kombination mit anderen Antimykotika ($n=44$; 69 % aller Patienten). Die mediane Tagesdosis betrug $34,3 \text{ mg}/m^2 \text{KOF}(\text{CI}_{95} \text{ } 32,3\text{-}37,3$; Streuung 16,3-57,5).

Bei keinem dieser Patienten wurde die Caspofungintherapie aufgrund unerwünschter Wirkungen beendet.

Heute ist der Einsatz von Caspofungin bei Kindern und Jugendlichen vergleichsweise gut durch klinische Studien abgesichert. Daher ist das Caspofungin eine wichtige Alternative zum L-AMB in der Therapie invasiver Pilzinfektionen geworden (Fisher und Zaoutis, 2008). Auch in der Kombinationsbehandlung bei Patienten, die auf die Primärtherapie nicht ausreichend ansprechen, spielt es eine wichtige Rolle, auf die in der Diskussion dieser Dissertation näher eingegangen wird.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Informationen zum Einsatz der besprochenen Antimykotika findet sich in Tabelle 1.

Substanz	L-AMB	Fluconazol	Itraconazol*	Voriconazol **	Posaconazol **	Caspofungin
Produkt	AmBisome®	Diflucan® und Generica	Sempera®	Vfend®	Noxafil®	Cancidas®
Applikation	Nur als KI über > 1 h (auch periphervenös) 1 Einzeldosis/Tag	po. (Kps./Saft)/ iv. 1 Einzeldosis/Tag	po.(Kps./Saft) i.v. (Kurzinfusion) 2 Einzeldosen/Tag	p.o. (Tabletten, Suspension) i.v. (Kurzinfusion) 2 Einzeldosen/Tag	p.o. (Suspension) 3-4 Einzeldosen/Tag	Nur als KI (bei Kindern: ZVK)
Indikation	Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen Zugelassen in jedem Lebensalter	Prophylaxe und Therapie von Infektionen durch Candida spp. und Kryptokokken Zugelassen in jedem Lebensalter	Prophylaxe von IFI Keine Zulassung für Kinder	Therapie von IFI durch Aspergillus spp. Zugelassen ab dem 25. Lebensmonat	Erhaltungstherapie von IFI durch Aspergillus spp. oder Zygomyceten IFI Prophylaxe bei AML oder schwerer GvHD Zugelassen ab 13 Jahre	Salvage- oder Kombinationstherapie von IFI Empirische Therapie Zugelassen ab dem 3. Lebensmonat
Standarddosis Kinder (bis 12 Jahre)	Prophylaxe: 2 x 2,5mg/kgKG pro Woche Empirische Therapie: 1mg/kgKG/Tag Therapie: 3–10 mg/kgKG/Tag	Prophylaxe: 6mg/kgKG/Tag Therapie: 8-12 mg/kgKG/Tag	8mg/kgKG/Tag in 2 Einzeldosen Talspiegel im steady state > 0,5 µg/ml	2 x 7mg/kgKG/Tag als KI 2 x 200mg po. (unabhängig vom KG)	Prophylaxe: 3 x 200mg/Tag Therapie: 4 x 200mg/Tag	Tag 1: 70mg/m ² KOF/Tag ab Tag 2: 50mg/m ² KOF/Tag (3 Monate – 12 Jahre)
Wichtige UAW	Hypokaliämie, Infusionsassoziierte Unverträglichkeit	Anstieg der Leberenzyme	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen Anstieg der Leberenzyme	Anstieg der Leberenzyme, Sehstörungen, Hautreaktionen, Herzrhythmusstörungen, Neurotox: Plasmaspiegel im steady state > 5,5 µg/ml	Anstieg der Leberenzyme, QT Verlängerung, selten: Hautreaktionen	Kopfschmerzen, Hautreaktionen, Anstieg der Leberwerte

Tab. 1: Antimykotika bei Kindern bis 12 Jahre

* Bioverfügbarkeit am größten, wenn Sempera® liquid auf nüchternen Magen mit einem Colagetränk eingenommen wird.

Geschmack „besser“ wenn Aufbewahrung im Kühlschrank. Itraconazol-Kapseln mit fetthaltiger Mahlzeit einnehmen.

** Voriconazol auf nüchternen Magen einnehmen, Posaconazol zusammen mit einer (fettreichen) Mahlzeit einnehmen.

Alle Triazole haben ein klinisch relevantes Interaktionspotential über hepatische Cytochrom P 450 Enzyme (siehe Fachinformation). Insbesondere die Verstärkung der Neurotoxizität von Vinca-Alkaloiden ist zu beachten (Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol).

Zusätzlich zu der medikamentösen Therapie ist bei vielen Patienten mit IFI eine operative Intervention im Verlauf erforderlich. Bei einer Kolonisation mit *Candida* spp. (z.B. Katheter-assoziierte Infektion) müssen auch dauerhaft implantierte zentrale Venenkatheter vom Typ Port oder Broviac / Hickman möglichst zeitnah explantiert werden (Pappas et al., 2004).

Es gibt in der Literatur (Cesaro et al., 2007a; Reichenberger et al., 1998; Reichenberger et al., 2002) und nach der klinischen Erfahrung des Behandlungsteams der Kinderonkologie am Universitätsklinikum Bonn deutliche Hinweise dafür, dass eine kombinierte operative und medikamentöse Therapie der invasiven Aspergillose zu einem besseren Ausgang für den Patienten führt.

Bei der IA des ZNS ist die Resektion erreichbarer Entzündungsherde dringend zu empfehlen, vorausgesetzt, die Operation ist nicht mit einem erheblichen Risiko bleibender neurologischer Schäden verbunden (Schwartz et al., 2003; Schwartz et al., 2004; Dotis et al., 2007; Ruhnke et al. 2007).

Auch bei der pulmonalen IA gilt es, das operationsassoziierte Komplikationsrisiko gegen zwei wesentliche Risiken ohne operative Intervention abzuwägen. Zum einen kann von einem ausgedehnten invasiven Aspergilloseherd eine weitere Streuung oder Ausbreitung (per continuitatem) der Infektion stattfinden. Zum anderen kommt es innerhalb oder angrenzend an solche Läsionen zu einer Infiltration der Gefäße durch Pilzhyphen. In der Rekonvaleszenzphase (wenn wieder Granulozyten vorhanden sind) können dann akut lebensbedrohliche Blutungskomplikationen (Hämoptysen) auftreten (Crassard et al., 2008b).

3. Fragestellung

3.1. Epidemiologie:

Im Rahmen der retrospektiven Aufarbeitung der erhobenen Daten soll untersucht werden, ob sich epidemiologische Risikofaktoren für die Entstehung einer IFI im Patientenkollektiv abgrenzen lassen. Die zu untersuchenden epidemiologischen Parameter ergeben sich aus den erhobenen Basisdaten (Alter, Grunderkrankung, Rezidiv, Steroidtherapie). Folgende konkrete Fragestellungen ergeben sich hieraus.

3.1.1. Alter

Nullhypothese

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Risiko an einer IFI zu erkranken.

Alternativhypothese

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Risiko an einer IFI zu erkranken.

3.1.2. Grunderkrankung

Nullhypothese

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und dem Risiko an einer IFI zu erkranken.

Alternativhypothese

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und dem Risiko an einer IFI zu erkranken.

3.1.3. Rezidiv

Nullhypothese

Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer IFI zwischen Patienten mit Rezidiv einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung und Patienten mit einer hämatologisch-onkologischen Ersterkrankung.

Alternativhypothese

Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer IFI zwischen Patienten mit Rezidiv einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung und Patienten mit einer hämatologisch-onkologischen Ersterkrankung.

3.1.4. Steroidtherapie**Nullhypothese**

Es findet sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer IFI zwischen den Patienten, die im Rahmen der Therapie eine Behandlung mit Steroiden erfuhren gegenüber solchen, bei denen dies nicht der Fall war.

Alternativhypothese

Es findet sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer IFI zwischen den Patienten, die im Rahmen der Therapie eine Behandlung mit Steroiden erfuhren gegenüber solchen, bei denen dies nicht der Fall war.

3.2. Prophylaxe

Im Rahmen der retrospektiven Aufarbeitung der erhobenen Daten soll der Einsatz von Antimykotika zur Prophylaxe von IFI untersucht und, wenn möglich, verglichen werden. Dazu soll beschrieben werden, welche Antimykotika prophylaktisch Verwendung fanden und welche Indikationen dazu führten. Dabei sollen insbesondere Unterschiede in der Prophylaxe mit gegen *Aspergillus spp.* wirksamen und nicht wirksamen (Fluconazol) Antimykotika erkannt werden. Konkrete Fragestellungen ergeben sich aus diesem Aspekt.

3.2.1. Verträglichkeit in der Prophylaxe eingesetzter Antimykotika

Nullhypothese: Fluconazol zeigt keine signifikant geringere Rate an schwerwiegenden zur Umstellung zwingenden Nebenwirkungen als die anderen zur Prophylaxe verwendeten Antimykotika.

Alternativhypothese: Fluconazol zeigt eine signifikant geringere Rate an schwerwiegenden zur Umstellung zwingenden Nebenwirkungen als die anderen zur Prophylaxe verwendeten Antimykotika.

3.2.3. Outcome der Prophylaxe

Nullhypothese: Die Umstellung auf eine therapeutisch-antimykotische Behandlung erfolgt in der Gruppe ohne Prophylaxe, in der Gruppe mit Fluconazol zur Prophylaxe und in der Gruppe mit Aspergillus wirksamen Antimykotika zur Prophylaxe gleich häufig.

Alternativhypothese: Die Umstellung auf eine therapeutisch-antimykotische Behandlung erfolgt in der Gruppe ohne Prophylaxe, in der Gruppe mit Fluconazol zur Prophylaxe und in der Gruppe mit Aspergillus wirksamen Antimykotika zur Prophylaxe nicht gleich häufig.

3.3. Therapie

Im Rahmen der retrospektiven Aufarbeitung der erhobenen Daten soll auch der Einsatz von Antimykotika zur Therapie beschrieben und, wenn möglich, verglichen werden. Weiterhin soll untersucht werden, welche Erreger in welcher Häufigkeit identifiziert werden konnten und welche Indikationen eine antimykotische Therapie initiierten. Da es sich um eine sehr kleine Patientengruppe handelt, muss auf statistische Analysen verzichtet werden. Die Annäherung an das Thema erfolgt durch Beschreibung der Indikationen zur Therapie, der eingesetzten Medikamente, der Verträglichkeit sowie des Outcomes. Um der Komplexität der Thematik gerecht zu werden, werden außerdem zwei ausgewählte Fälle in Form kurzer Fallberichte deskriptiv aufgearbeitet.

3.4. Kosten und Verbrauch

Im Rahmen der retrospektiven Aufarbeitung der erhobenen Daten, sollen der Verbrauch von Antimykotika im Beobachtungszeitraum und die dadurch entstandenen Kosten beschrieben werden. Es soll dabei insbesondere zwischen Therapie und Prophylaxe unterschieden und, wenn möglich, verglichen werden. Weiterhin soll auf den Einsatz von Kombinationstherapien aus ökonomischer Sicht eingegangen werden. Zur Durchführung einer gesundheitsökonomischen Analyse ist das Studiendesign ungeeignet, da typische gesundheitsökonomische Marker, wie Überlebenszeit, Lebensqualität oder Grad der körperlichen Behinderung nach Therapie, nicht verfügbar sind. Trotzdem werden etwaige Änderungen in Prophylaxe- und Therapiestandards mittels einfacher Hochrechnungen ausgeführt

und unter Berücksichtigung der weiteren, in dieser Dissertation beschriebenen Ergebnisse diskutiert.

4. Studiendesign und Definitionen

4.1. Art der Studie

Bei der hier vorgestellten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie über einen Zeitraum von zwölf Monaten in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie des Zentrums für Kinderheilkunde am Universitätsklinikum Bonn. Zusätzlich zu den kumulativen Daten sollen zwei detaillierte Fallberichte die Krankheitsverläufe von Patienten mit invasiver Pilzinfektion während der intensiven Chemotherapie darstellen und Anhaltspunkte für eine kritische Diskussion der klinischen Anwendung von Antimykotika in diesem Kontext liefern.

4.2. Einschlusskriterien

In die Untersuchung wurden ohne Altersbeschränkung alle Patienten mit hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung einbezogen, die im Zeitraum vom 01.02.2007 bis zum 31.01.2008 länger als 48 Stunden in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie des Zentrums für Kinderheilkunde am Universitätsklinikum Bonn stationär behandelt wurden. Zusätzliches Einschlusskriterium war, dass die Patienten sich in der akuten Behandlungsphase mittels Chemotherapie oder Radiotherapie gegen ihre hämatologisch-onkologische Grunderkrankung befanden.

4.3. Beobachtungszeitraum und Beobachtungseinheit

Der Beobachtungszeitraum dieser retrospektiven Studie reicht vom 01.02.2007 bis zum 31.01.2008 (12 Monate). Die zu untersuchenden Basischarakteristika und Verlaufsdaten des Patientenkollektivs wurden in der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Zentrums für Kinderheilkunde am Universitätsklinikum Bonn erhoben. Diese Abteilung ist ein kideronkologisches Behandlungszentrum mit 16 Betten.

Die Abteilung ist innerhalb der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie ein Zentrum mittlerer Größe. In dieser Abteilung werden neben der konventionellen Chemotherapie auch Hochdosischemotherapien mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt.

4.4. Definitionen

Fieber wurde als eine oral oder rektal gemessene Körpertemperatur von einmalig über 39,0°C oder persistierend länger als 4 Stunden über 38,5°C definiert.

Granulozytopenie ist definiert als die absolute Zahl neutrophiler Granulozyten von $< 0,5 \times 10^9/l$ im peripheren Blut. Wenn kein Differenzialblutbild zur Verfügung steht, entspricht dies einer Leukozytenzahl $< 1 \times 10^9/l$, vorausgesetzt, es ist mit einem weiteren Abfall der Leukozyten zu rechnen. Die exakte Dauer der Granulozytopenie konnte nicht bei allen Patienten ermittelt werden, da nach den etablierten Behandlungsstandards weder bei ambulanten noch bei stationär behandelten Patienten tägliche Blutbilduntersuchungen durchgeführt wurden.

Unter Blutstrominfektion versteht man eine systemische, entzündliche Reaktion mit dem gleichzeitigen Nachweis eines human pathogenen Infektionserregers in der Blutkultur.

Ein Rezidiv ist definiert als das Wiederauftreten derselben malignen Grunderkrankung nach zwischenzeitlichem Nachweis einer vollständigen Remission.

Als unerklärtes Fieber oder Fieber unbekannter Genese („fever of unknown origin“, FUO) wurde neu aufgetretenes Fieber ohne richtungsweisende klinische oder mikrobiologische Infektionsbefunde gewertet (Laws et al., 2005).

Ein prophylaktischer oder therapeutischer Antimykotika-Zyklus begann mit dem Tag der ersten Verabreichung des betreffenden Antimykotikums und endete am Tag der letzten Gabe. Bei Behandlungsende oder dem Wechsel auf ein anderes Antimykotikum, galt der Zyklus als abgeschlossen, auch wenn der Patient zu einem späteren Zeitpunkt erneut mit der gleichen Substanz behandelt wurde.

5. Material und Methoden

5.1. Patienten

Die Patientendaten der Studie wurden drei Patientengruppen zugeordnet:

- Gesamtgruppe der Patienten mit onkologischer Grunderkrankung, die während des Beobachtungszeitraumes in der Abteilung behandelt wurden;
- Gruppe der Patienten, die eine systemische antimykotische Prophylaxe erhielten;
- Gruppe der Patienten, die eine systemische antimykotische Therapie erhielten;

Die Gesamtgruppe schließt alle Patienten ein, welche die weit gefassten Einschlusskriterien erfüllen. Die Patienten der Gesamtgruppe wurden in Abhängigkeit von einer prophylaktischen oder therapeutischen antimykotischen Behandlung weiter unterteilt. In der Abteilung werden seit 2001 prospektiv alle invasiven Pilzinfektionen mit Hilfe des Onkopaed-Surveillancemoduls erfasst (Simon et al., 2000b; Simon et al., 2008a). Eine Dokumentationsassistentin akquirierte mit Hilfe dieser Datenbank und durch sorgfältige Analyse aller Patientenakten die notwendigen Basisdaten.

Zwischen den Gruppen 2 und 3 treten Überschneidungen auf. Dies liegt zum einen daran, dass bei Patienten mit antimykotischer Prophylaxe Durchbruchinfektionen vorkommen, die eine konsekutive antimykotische Therapie erforderlich machen. Zum anderen benötigen Patienten nach einer erfolgreich behandelten invasiven Pilzinfektion eine Sekundärprophylaxe, um die immunsuppressive Behandlung der onkologischen Grunderkrankung fortsetzen zu können (Groll et al., 1999; Groll et al., 2001; Steinbach, 2005).

Um den Krankheitsverlauf invasiver Mykosen und die daraus resultierenden Probleme, vor die das Behandlungsteam gestellt wird, zu verdeutlichen, wurden zusätzlich zwei besonders komplizierte und kostenintensive Erkrankungsfälle, jeweils mittels eines Fallberichts, aufgearbeitet.

5.2 Statistische Analysen

Die gewonnenen Daten wurden mathematisch mittels deskriptiver Statistik bearbeitet. Die Aufbereitung der Daten erfolgte mit dem Computerprogramm Excel 07 für

Windows. Die statistische Bearbeitung erfolgte mit dem Computerprogrammen SPSS 18 für Windows und SAS 9.2. für Windows. Zur Analyse der Daten wurden neben einfachen deskriptiven Methoden, wie der Berechnung von Prozenten, Medianen, Interquartilsabständen und Kreuztabellen, verschiedene komplexere statistische Verfahren angewandt. Zu diesen gehören der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, der Exakte Test nach Fisher und der Trendtest nach Cochran-Armitage sowie Varianzanalysen zur Prüfung der Nullhypothese. Das zu erreichende Signifikanzniveau wurde im Vorfeld auf einen Wert von 5 % festgelegt. Zur Methodik der Ermittlung der Kosten siehe den eigenen Punkt 5.7. Kostenermittlung.

5.3. Mikrobiologische Methoden

Entsprechend den standardisierten Arbeitsanweisungen der Abteilung wurden bei jedem Patienten mit Fieber vor der ersten Antibiotikagabe mindestens zwei Blutkultursets (aerob und anaerob, Bactec™ Becton Dickinson GmbH, 69126 Heidelberg) abgenommen (Beutel und Simon, 2005; Laws et al., 2005b). In der Regel erfolgte die Abnahme unter aseptischen Kautelen nach Sprühdesinfektion des Katheterhubs aus dem dauerhaft implantierten Katheter vom Typ Port oder Broviac (CVAD), beim zweilumigen Broviac-Typ aus beiden Schenkeln. Periphervenöse Blutkulturen wurden nur dann abgenommen, wenn der CVAD ‚nicht rückläufig‘ war. Dies erfolgte nach sorgfältiger Antisepsis der Haut (Beutel und Simon, 2005; Simon et al., 2006a). Die Blutkulturdiagnostik inklusive der Speziesdifferenzierung erfolgt nach etablierten Standardverfahren im Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums Bonn.

5.3.1. Diagnostik von Infektionen durch *Candida* spp.

Zum Nachweis von *Candida* spp. in der Blutkultur wurde in der Regel die aerobe Blutkultur genutzt, da *Candida* spp. in diesem Medium nach 24-48 h (vereinzelt auch erst nach bis zu 6 Tagen Bebrütungszeit) nachweisbar sind. Spezielle Blutkulturmedien, die das Wachstum bakterieller Erreger unterdrücken und das Wachstum von *Candida* spp. beschleunigen (Bactec™ Mycosis Becton Dickinson GmbH, 69126 Heidelberg) kamen nur bei klinischem Verdacht auf eine Candidämie oder eine andere invasive Candidainfektion (z.B. hepatolienale Candidiasis)

zum Einsatz (Groll et al., 2001; Groll und Ritter, 2005; Ridola et al., 2004). Serologische Methoden zum Nachweis des Candida Antigens sowie einer gegen Candida Antigene gerichteten humoralen Immunantwort (Antikörper vom Typ IgM und IgG im quantitativen ELISA) wurden ebenfalls durchgeführt. Die Sensitivität und Spezifität der serologischen Pilzdiagnostik ist bei pädiatrisch onkologischen Patienten jedoch bislang nicht systematisch untersucht worden (Groll und Ritter, 2005). Aufgrund der ausgeprägten Immunsuppression der Patienten ist mit einem hohen Anteil falsch negativer Ergebnisse zu rechnen.

5.3.2. Diagnostik von Infektionen durch Aspergillus spp. (und anderen Fadenpilzen)

Blutkulturen sind kein geeignetes Medium zum Nachweis einer invasiven Aspergillose, weil das Ergebnis der Blutkultur nur extrem selten positiv ist (Manuel und Kibbler, 1998).

Das Standardverfahren zum Nachweis des Aspergillus-Galactomannan Antigens im Serum des Patienten mit Verdacht auf eine invasive Aspergillose ist der Platelia™ Antigen ELISA (Bio-Rad, Marnes-La-Coquette) (Groll und Ritter, 2005; Maertens et al., 2001; Marr et al., 2004). Bei der aseptischen Blutentnahme wurde darauf geachtet, dass das Vollblut direkt in eine sterile Serum-Monovette aspiriert und nicht aus einer Spritze in eine geöffnete Monovette umgefüllt wurde. So sollte eine Kontamination durch ubiquitär in der Raumluft vorkommende Aspergillus-Sporen vermieden werden. Falsch positive Resultate durch eine begleitende Behandlung mit Piperacillin-Tazobactam wurden verhindert, indem die Blutentnahme für das Aspergillus Antigen stets unmittelbar vor einer Piperacillin-Tazobactam Gabe erfolgte (Adam et al., 2004; Aubry et al.; 2006, Penack et al.; 2008).

Biologisch gewonnenes Material wurde neben der histologischen Aufarbeitung (Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Bonn) auch mittels PCR untersucht (Prof. Bialek, MVZ Labor Dr. Krause & Kollegen, Kiel). Diese Methode ermöglicht - neben dem Nachweis fungaler DNS - die Speziesdifferenzierung mit hochspezifischen Primern (Bialek et al., 2002; Bialek et al., 2005).

5.4. Radiologische Diagnostik

Patienten mit klinischen Zeichen einer Infektion der tiefen Atemwege oder mit anhaltendem FEO nach 72-stündiger antibakterieller Therapie erhielten eine Röntgenaufnahme der Lunge sowie eine Sonographie des Abdomens zur Identifizierung möglicher Infektionsfoci.

Die Diagnostik mittels Computertomographie (CT) wurde bei Kindern restriktiv gehandhabt, um die Strahlenexposition möglichst gering zu halten (De Pauw et al., 2008). Computertomographien wurden nur durchgeführt, wenn im Röntgenbild pulmonale Infiltrate sichtbar waren oder bei Patienten mit Risikofaktoren (z.B. anhaltende Granulozytopenie über 10 Tage), respiratorischen Symptomen und persistierendem Fieber über 96 Stunden.

5.5. Diagnostische Einteilung invasiver Mykosen

Die EORTC und die Mycoses Study Group einigten sich 2002 in einer Konsensusgruppe zum ersten Mal auf einheitliche Definitionskriterien für invasive Mykosen in infektionsepidemiologischen Studien (Ascioglu et al., 2002). Dies erfolgte zur Unterstützung einer einheitlichen Sprachregelung in klinischer und epidemiologischer Forschung und sollte auch in der Praxis die Kommunikation erleichtern. Nachdem de Pauw 2005 (De Pauw und Patterson, 2005) bereits eine Überarbeitung der Kriterien angeregt hatte, publizierte die Konsensusgruppe 2008 eine überarbeitete Fassung dieser Definitionen (De Pauw et al., 2008).

Danach werden drei verschiedene Gruppen, bezogen auf die Wahrscheinlichkeit einer invasiven Mykose, unterschieden: mögliche, wahrscheinliche und gesicherte Infektion. Die Einteilung lässt sich sowohl auf Infektionen mit Hefen (z.B. *Candida* spp.) als auch mit Schimmelpilzen (z.B. *Aspergillus* spp.) anwenden. Es werden jeweils bestimmte diagnostische Kriterien gefordert, die von patientenabhängigen Risikofaktoren (Immunsuppression), über die klinische Symptomatik und die Ergebnisse mikrobiologischer Diagnoseverfahren (z.B. Galactomannan Antigen Test) bis hin zum bioptischen Nachweis eines Erregers reichen (De Pauw et al., 2008). Auch die evaluierte Abteilung der Universitätskinderklinik und die vorgestellte Untersuchung richteten sich in dem evaluierten Zeitraum nach den von der Konsensusgruppe herausgegebenen Kriterien in der Fassung von 2002

(Ascioglu et al., 2002). Sie sind Grundlage für die Einteilung der retrospektiv betrachteten Fälle in den definierten Untergruppen dieser Untersuchung.

5.6. Klinische Behandlungsstandards

Die evaluierte Abteilung orientierte sich, sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Behandlung, an den Konsensusempfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Prävention (Groll et al., 2001) und zur Diagnostik und Therapie (Groll und Ritter, 2005) invasiver Pilzinfektionen. Die von PD Dr. Simon geleitete infektiologische Arbeitsgruppe der Abteilung hat 2006 eine eigene Studie zur Itraconazol-Prophylaxe publiziert (Simon et al., 2006c).

Es existieren jedoch weder verlässliche Daten bezüglich der Art und Dauer antimykotischer Prophylaxe bei intermittierender Chemotherapie, noch ein Konsens darüber, ob die Prophylaxe intermittierend auf Behandlungsphasen mit Granulozytopenie, als dem wichtigsten Risikofaktor, beschränkt bleiben kann (Thomas et al., 2010). Mangels evidenzbasierter Richtlinien bezüglich antimykotischer Prophylaxe bei pädiatrisch onkologischen Patienten entschieden sich die Ärztinnen und Ärzte der hier evaluierten hämatologisch-onkologischen Abteilung, orientierend an den Empfehlungen der Fachgesellschaft (Groll und Ritter, 2005), für die Erstellung einer eigenen Prophylaxestrategie (siehe Tab. 2). Parallel wurden mobile HEPA Filtrationsgeräte angeschafft, die in der akuten Phase nach Stammzelltransplantation die Konzentration der Pilzsporen in der Raumluft des Patientenzimmers signifikant reduzierten (Mahieu et al., 2000; KRINKO, 2010). Seit der Etablierung dieses Prophylaxekonzeptes in der Abteilung konnte eine Verringerung der Inzidenzdichte invasiver Mykosen von 1,36 auf 0,24 - 0,53 pro 1000 stationäre Patiententage dargestellt werden (Simon et al., 2000b; Simon et al., 2008a).

Nur der Gebrauch von Antimykotika mit systemischer Wirkung wurden als medikamentöse Prophylaxe gewertet. Bei Indikation für eine antimykotischen Prophylaxe wurde diese über den gesamten Zeitraum der intensiven antineoplastischen Chemotherapie, einschließlich intermittierender Perioden schwerer Granulozytopenie, durchgeführt.

Die empirische antibiotische Therapie bei Fieber und Granulozytopenie erfolgte in der Regel mit Piperacillin-Tazobactam, in Kombination mit Fosfomycin bei ausgeprägter Mukositis oder Tobramycin bei perianalen Hautläsionen (Lehrnbecher et al., 2002). Bei Patienten, die eine BSI mit einem resistenten gramnegativen Infektionserreger hatten oder auf Piperacillin-Tazobactam plus Tobramycin nicht ansprachen, kamen nach den Ergebnissen der in vitro Empfindlichkeitstestung Meropenem und ggf. auch Amikacin und Ciprofloxacin zum Einsatz. Patienten, die mit septischem Schock oder respiratorischer Globalinsuffizienz intensivmedizinisch behandelt werden mussten, erhielten sofort Meropenem plus Amikacin plus Teicoplanin. Wenn weder in den Blutkulturen, noch aus einem anderen Infektionsfokus Methicillin-resistente grampositive Infektionserreger nachgewiesen werden konnten, wurde das Glycopeptid nach 72 Stunden abgesetzt (Simon et al., 2006a). Bei über 96 Stunden anhaltendem Fieber trotz antibiotischer Therapie, und bei Bestehen individueller Risikofaktoren, wie verlängerter Granulozytopenie oder hochdosierter Steroidtherapie, wurde eine empirische (auf das klinikeigene Erregerspektrum abgestimmte) antimykotische Therapie, z.B. mit L-AMB 1mg/kgKG/Tag, eingeleitet. Ebenso wurde eine empirische antimykotische Therapie (in den meisten Fällen L-AMB 3mg/kgKG/Tag) bei klinischen oder radiologischen Hinweisen für eine Infektion des Respirationstrakts und gleichzeitiger febriler Granulozytopenie eingeleitet.

Patienten mit möglicher, wahrscheinlicher oder gesicherter IFI (De Pauw et al., 2002) erhielten eine präemptive oder definitive antimykotische Behandlung bis ein vollständiger Rückgang der klinischen und radiologischen Zeichen der IFI erreicht war (siehe Tab. 3). Während bei definitiver Therapie der Erreger nachgewiesen wurde, ist bei der präemptiven Therapie der Erreger unbekannt und die Therapie richtet sich gegen den, durch das klinische Bild und die lokale Erregerhäufigkeit, wahrscheinlichsten Erreger.

In akut lebensbedrohlichen Verläufen durch eine multifokale IFI, die zwei oder mehr Organe betraf (z.B. Lunge und Leber; Lunge und Nieren) und in Fällen, in denen eine IFI auf eine vierwöchige Monotherapie nicht ausreichend ansprach, d.h., bei konstanten oder progressiven klinischen und radiologischen Befunden einer Pilzinfektion, wurde eine antimykotische Kombinationstherapie eingeleitet.

In der evaluierten hämatologisch-onkologischen Abteilung wurde die antimykotische Therapie so lange fortgeführt, bis nahezu keine Residuen der IFI mehr nachweisbar waren und sich das Immunsystem des Patienten, insbesondere die Zahl der neutrophilen Granulozyten, erholt hatte. Diese Vorgehensweise entspricht heute aktuellen Empfehlungen (Groll und Ritter, 2005; Walsh et al., 2008; Thomas et al., 2010; Steinbach, 2010).

Art der Prophylaxe	Indikationen	Antimykotika
Primärprophylaxe Leukämien und hochmaligne Lymphome	ALL Induktionstherapie nach dem ALL BFM 2004 Protokoll - bei ausgeprägter Hepatotoxizität NHL -Induktionstherapie im Hochrisikozweig (6 Chemotherapieblöcke) AML Induktionstherapie - bei Unverträglichkeit oder nicht ausreichenden Talspiegeln trotz einer Dosis von 10mg/kgKG/Tag	Fluconazol } L-AMB zweimal pro Woche oder Caspofungin (täglich 50mg/m ² KOF, max. 50mg) Itraconazol* per os L-AMB zweimal pro Woche
Primärprophylaxe sonstige	Neuroblastom-Rezidiv mit ausgeprägter KM-Befall - bei ausgeprägter Hepatotoxizität Hoch dosierte adjuvante Therapie mit Steroiden über der Cushing-Schwelle (z.B. Hirntumor)	Fluconazol L-AMB zweimal pro Woche Fluconazol
Sekundärprophylaxe	Invasive Aspergillose und Invasive Zygomycose	L-AMB zweimal pro Woche** L-AMB täglich während der intensiven Chemotherapie Erhaltungstherapie: Posaconazol*

Tab. 2: Indikationen für eine antimykotische Prophylaxe (Abtl. für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn) Stand Februar 2007

* mit Kontrolle der Talspiegel und ggf. Dosisanpassung

** Die Dosierung hängt ab vom Ausmaß der residuellen Befunde in den bildgebenden Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie). Eine Sekundärprophylaxe im eigentlichen Sinne (zweimal pro Woche 2,5mg/kgKG als Kurzinfusion über 1 h) war nur dann möglich, wenn sich alle Manifestationen der IA nahezu vollständig zurückgebildet haben.

ALL Akute lymphoblastische Leukämie; NHL Non-Hodgkin Lymphom; AML Akute myeloische Leukämie; L-AMB liposomales Amphotericin B (AmBisome®); KOF Körperoberfläche.

Indikation	Erste Wahl (Tagesdosis)	Alternativen(Tagesdosis)
FUO ohne Ansprechen auf Antibiotika nach 72-96h	L-AMB (1mg/kgKG/Tag)	Fluconazol* (8 mg/kgKG)
Invasive Candidiasis inklusive hepatolienale Candidiasis	Fluconazol (8-12 mg/kgKG) Explantation des CVAD, Ausschluss Endokarditis, Ausschluss Chorioretinitis	Voriconazol (nach Fachinformation) Caspofungin (Tag 1: 70mg/m ² KOF, ab Tag 2: 50mg/m ² KOF)
Invasive Candidiasis durch Non- <i>Candida</i> <i>albicans</i> Spezies	Voriconazol (nach Fachinformation)	Caspofungin (Tag 1: 70mg/m ² , ab Tag 2: 50mg/m ² KOF) L-AMB (3-5 mg/kgKG)
(V.a.) Invasive Aspergillose der Lunge** mit oder ohne weitere Foci außerhalb des ZNS	L-AMB (3-5 mg/kgKG) Offene Biopsie und Lungenteilresektion erwägen***	Voriconazol (nach Fachinformation) Caspofungin (Tag 1: 70mg/m ² , ab Tag 2: 50mg/m ² KOF)
Invasive Aspergillose des ZNS	Voriconazol Neurochirurgie****	L-AMB (bis 10mg/kgKG)
Zygomycose	L-AMB (5 mg/kgKG)	Posaconazol (als Erhaltungstherapie)

Tab. 3: Antimykotische Therapie (Abtl. für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn) | Stand Februar 2007

* Bei Patienten, deren Risiko für eine invasive Aspergillose gering ist (z.B. zu erwartende Dauer der Granulozytopenie unter 10 Tage).

** Granulozytopenische Patienten mit Fieber und pulmonalen Infiltraten im Röntgenthorax erhalten eine präemptive antimykotische Therapie mit liposomalem Amphotericin B (Groll und Ritter, 2005).

*** Beseitigung des primären Aspergillose-Herdes und damit Prävention von lebensbedrohlichen Lungenblutungen in der Rekonvaleszenzphase (Gefäßinvasion durch Aspergillen).

**** Zumindest Biopsie zur Erregersicherung, ggfls. auch Resektion neurochirurgisch erreichbarer Aspergillose-Herde (sorgfältige Abwägung der operationsassoziierten Risiken)

FUO Fieber unklaren Ursprungs; ZNS zentrales Nervensystem; L-AMB liposomales Amphotericin B (AmBisome®); CVAD dauerhaft implantierter zentraler Venenkatheter vom Typ Broviac oder Port

5.7. Kostenermittlung

Zur Feststellung des Antimykotika-Verbrauches wurden Daten, wie Bestelldaten und abgerufene Arzneimittleinheiten in der SAP™-Ausgabeverwaltung, aus der

internen Datenbank der Apotheke des Universitätsklinikums Bonn ausgewertet. Daraus ergab sich eine kumulative Verbrauchsmenge für jedes untersuchte Antimykotikum. Die im Jahre 2007 gültigen Preise für Antimykotika pro Ampulle, pro Tablette/Kapsel oder ml Suspension wurden der Kostenermittlung zugrunde gelegt. Diese Daten wurden freundlicherweise von Herrn Pütz, dem kommissarischem Leiter der Apotheke, zur Verfügung gestellt. Eine Kostenermittlung konnte auf der Basis der so ermittelten Daten erfolgen. Da die Kosten pro Milligramm Wirkstoff je nach Darreichungsart und Wirkstoffkonzentration teilweise stark differieren, wurde bei der Ermittlung der durchschnittlichen Kosten pro Milligramm der jeweilige Anteil der verschiedenen Präparationen nach den Ergebnissen der SAP™-Abfrage berücksichtigt.

Es sei darauf hingewiesen, dass die aufgeführten Kosten einer antimykotischen Prophylaxe und Therapie nur die entstandenen Arzneimittelkosten während der stationären Behandlung einschließen. Es wurden weder die Kosten für die ambulante Weiterbehandlung berücksichtigt, noch für das laborchemische Monitoring der Organfunktion (z.B. Nieren- und Leberwerte) oder das therapeutische drug monitoring (bei Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol). Außerdem konnten in den Berechnungen weder die Kosten der mikrobiologischen Diagnostik von Pilzkrankungen noch die Kosten chirurgischer Interventionen berücksichtigt werden. Somit sind die tatsächlichen Kosten nicht vollständig abgebildet.

5.8. Ethikvotum für die Datenerfassung

Die in dieser Dissertation ausgewerteten Daten sind Teil einer prospektiven Studie zur Surveillance nosokomialer Infektionen in der pädiatrischen Onkologie (Onkopaed Studie; Studienleiter Priv. Doz. Dr. med. Arne Simon) (Simon et al., 2000b; Simon et al., 2008a). Die Patienten oder ihre Sorgeberechtigten haben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie gegeben und es liegt ein Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich Wilhelm Universität Bonn vor (Lfd. Nr. 03/07 vom 01.03.2007).

6. Ergebnisse

6.1. Beschreibung der Patientengruppen

Vom 01.02.2007 bis zum 31.01.2008 (12 Monate) kam es zu 772 stationären Aufnahmen mit 3834 stationären Patiententagen. Die mittlere Verweildauer betrug 5,2 Tage. In diesem Zeitraum wurden 113 Patienten mit onkologisch-hämatologischer Grunderkrankung stationär behandelt und erhielten eine antineoplastische Chemotherapie. Ungefähr 10 % der aufgenommenen Patienten waren junge Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einem Rezidiv ihrer Grunderkrankung. Es wurde zwischen drei Patientengruppen unterschieden:

1. Gesamtgruppe: 113 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten
2. Prophylaxegruppe: 45 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und in insgesamt 54 Medikationszyklen eine antimykotische Prophylaxe erhielten
3. Therapiegruppe: 20 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und in insgesamt 42 Medikationszyklen eine antimykotische Therapie erhielten

Die Gesamtpopulation (Tab. 4) setzte sich aus 66 (58 %) männlichen und 47 (42 %) weiblichen Patienten zusammen. Die Prophylaxegruppe unterteilte sich in 26 (58 %) männliche und 19 (42 %) weibliche Patienten, während die Therapiegruppe aus 9 (45 %) männlichen und 11 (55 %) weiblichen Patienten bestand. Das mediane Körpergewicht betrug 31kg (IQR 16-58 kg) für die Gesamtgruppe, 26kg (IQR 14-57kg) in der Prophylaxe- und 19 kg (IQR 11-54) in der Therapiegruppe.

6.2. Epidemiologie

Im Folgenden soll untersucht werden, ob sich epidemiologische Risikofaktoren für die Entstehung einer IFI im Patientenkollektiv abgrenzen lassen. Die untersuchten epidemiologischen Parameter sind Faktoren, die möglicherweise einen Einfluss auf das Risiko haben, an einer IFI zu erkranken. Die Überlegungen, die zu der Fragestellung führte, wird in den einzelnen Abschnitten erörtert.

6.2.1. Alter

Der Altersmedian der Gesamtpopulation lag bei etwa 9 Jahren (IQR 4-17 Jahre).

Die Prophylaxegruppe weist mit einem Altersmedian von etwa 8 Jahren (IQR 3-16 Jahre) ein etwas geringeres Alter auf, während die Therapiegruppe mit einem Altersmedian von 4,5 Jahren (IQR 2-14) die jüngste Patientengruppe darstellte (siehe Tab. 4). Es soll untersucht werden, ob der Faktor „Alter“ einen Einfluss auf die Erkrankungshäufigkeit im betrachteten Kollektiv hatte. Zu diesem Zweck werden eine Null- und eine Alternativhypothese aufgestellt.

Alternativhypothese

Es findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Risiko an einer IFI zu erkranken.

Nullhypothese

Es findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Risiko an einer IFI zu erkranken.

Da die Beschreibung der beiden Patientenpopulationen, Gesamtgruppe und Therapiegruppe, eine Korrelation zwischen dem Alter und dem Risiko an einer IFI zu erkranken vermuten ließe, wird zunächst ein Boxplot angefertigt (siehe Abb.1). In diesem wird die Patientenpopulation, die im Beobachtungszeitraum aufgrund des Verdachts oder des Nachweises einer IFI eine antimykotische Therapie erhielten, dem Teil aus der Gesamtpopulation gegenüber gestellt, für die dies nicht zutrifft. Es wird deutlich, dass insbesondere die Mediane und die Quartile der beiden Gruppen sich unterscheiden. Demnach ist die Therapiegruppe gegenüber der Gruppe der nicht antimykotisch therapierten Patienten jünger. Es zeigt sich jedoch gleichzeitig eine deutlich asymmetrische Verteilung der Daten.

Da es sich bei dem betrachteten Faktor um das Alter handelt, kann eine Normalverteilung angenommen werden. Die unter dieser Annahme durchgeführte Varianzanalyse ist nicht signifikant. Somit muss die Nullhypothese, der zufolge kein signifikanter Unterschied in der Alterszusammensetzung der an einer Pilzinfektion Erkrankten und den nicht Erkrankten zu finden ist, beibehalten werden.

6.2.2. Grunderkrankung

Innerhalb der Gesamtgruppe bilden die Patienten mit soliden Tumoren die größte Gruppe [n=59 (52 %)], gefolgt von den Patienten mit ALL [n=25 (22 %)], mit

sonstigen hämatologisch-onkologischen Erkrankungen [n=13 (11 %)], Hodgkin/NHL ([n=10 (9 %)] und AML [n=6 (5 %)]. In der Prophylaxegruppe bilden die Patienten mit ALL [n=17 (38 %)] die zahlenstärkste Gruppe, gefolgt von den Patienten mit soliden Tumoren [n=18 (40 %)], Hodgkin/NHL [n=5 (11 %)], AML [n=3 (7 %)] und anderen hämatologisch-onkologischer Erkrankungen [n=2 (4 %)]. Die Therapiegruppe zeigt eine ähnliche Verteilung der Grunderkrankungen wie die Prophylaxegruppe. Von den 20 Patienten, die eine antimykotische Therapie erhielten, waren die meisten an einem soliden Tumor erkrankt [n=7 (35 %)], gefolgt von Patienten mit einer ALL [n=5 (25 %)], Hodgkin/NHL [n=3 (15 %)], AML [n=3 (15 %)] und anderer hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung [n=2 (10 %)] (siehe Tab. 4).

Aufgrund der weiter oben beschriebenen Zusammenhänge zwischen der Entstehung einer IFI und durch die Grunderkrankung, bzw. der unterschiedlichen Therapieregime, bedingten lymphozytären oder granulozytären Fehlfunktionen kann ein Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und dem Risiko an einer IFI zu erkranken vermutet werden. Es werden zunächst Alternativhypothese und Nullhypothese aufgestellt.

Nullhypothese

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und dem Risiko an einer IFI zu erkranken.

Alternativhypothese

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und dem Risiko an einer IFI zu erkranken.

Zur Prüfung der Nullhypothese wird, wegen sehr geringer Fallzahl (n=6) unter Ausschluss der Gruppe von Patienten mit AML, eine Kreuztabelle angelegt (Tab. 5). Außerdem zeigt Abbildung 2 ein Balkendiagramm, das die Verteilung veranschaulicht. Die nach Pearson berechnete Korrelation zwischen Grunderkrankung und Pilzinfektion liegt nur bei 0,11. Gleichzeitig ist der durchgeführte Cochran-Armitage Test auf Trend nicht signifikant ($p=0,37$ bei zweiseitiger Testung). Die Nullhypothese, der zufolge kein signifikanter Zusammenhang

zwischen der Grunderkrankung und dem Risiko an einer IFI zu erkranken vorhanden ist, muss beibehalten, die Alternativhypothese verworfen werden.

6.2.3. Rezidiv

Der Anteil der Patienten, die aufgrund eines Rezidivs ihrer malignen Grunderkrankung behandelt wurden, lag in der Gesamtgruppe bei n=22 (18 %), in der Prophylaxegruppe bei n=10 (22 %) und in der Therapiegruppe bei n=3 (15 %). Da die Therapie eines Rezidiv häufig intensiver (Sander et al., 2010; Tallen et al., 2010; Rosenthal et al., 2010) ist und damit das Risiko für eine Infektion erhöht erscheint, wurde in der Fragestellung folgende Null- und Alternativhypothese aufgestellt.

Nullhypothese

Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer IFI zwischen Patienten mit Rezidiv einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung und Patienten mit einer hämatologisch-onkologischen Ersterkrankung.

Alternativhypothese

Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer IFI zwischen Patienten mit Rezidiv einer hämatologisch-onkologischen Erkrankung und Patienten mit einer hämatologisch-onkologischen Ersterkrankung.

Auch zur Untersuchung dieser Fragestellung stehen nur geringe Patientenzahlen zur Verfügung. Ein Patient mit Zweitmalignom wird aus der Untersuchung ausgeschlossen. Zur Untersuchung der aufgestellten Nullhypothese wird zunächst eine Kreuztabelle angelegt. Dies bestätigt, dass der Anteil der Patienten mit Rezidiv in der Therapiegruppe geringer ist als in der Gesamtpopulation. Die weitere statistische Analyse (Exakter Test nach Fisher) erreichen nicht das festgelegte Signifikanzniveau von 5 %. Auch in dieser Fragestellung wird die Alternativhypothese verworfen und die Nullhypothese beibehalten.

6.2.4. Steroidtherapie

Der Anteil der Patienten, die eine Steroidtherapie über der Cushing-Schwelle (ca. 0,2 mg/kgKG/Tag Prednison-Äquivalent) über mehr als 14 Tage erhielten, zeigt,

wie aufgrund der beschriebenen Indikationen für die Prophylaxe zu erwarten, einen höheren Wert in der Prophylaxegruppe (58 % vs. 44 % in der Gesamtpopulation) und liegt in der Antimykotika-Therapiegruppe bei 45 %. Es findet sich für die Steroidtherapie in der Gesamtpopulation eine relativ hohe Fallzahl, eine ausgeglichene Verteilung und somit gute Voraussetzungen für eine statistische Analyse. Da die Steroidtherapie einen wesentlichen Risikofaktor in der Entwicklung einer IFI darstellt (Steinbach, 2010) wurde in der Fragestellung folgende Null- und Alternativhypothese aufgestellt.

Nullhypothese

Es findet sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer IFI zwischen den Patienten, die im Rahmen der Therapie eine Behandlung mit Steroiden erfuhren gegenüber solchen, bei denen dies nicht der Fall war.

Alternativhypothese

Es findet sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer IFI zwischen den Patienten, die im Rahmen der Therapie eine Behandlung mit Steroiden erfuhren gegenüber solchen, bei denen dies nicht der Fall war.

Zur Hypothesenprüfung wird zunächst eine Kreuztabelle angelegt. In dieser zeigt sich ein geringfügig höherer Anteil von Erkrankungen unter den Patienten mit Steroidtherapie (siehe Tab. 6). Ein daraufhin durchgeführter exakter Test nach Fisher lässt allerdings weder bei zwei- noch bei einseitiger Testung ($p=0,56$), welche im Falle eines bereits bekannten Risikofaktors gerechtfertigt wäre, eine signifikante Verteilung erkennen (siehe Tab. 7). Wieder wird die Alternativhypothese verworfen und die Nullhypothese beibehalten.

6.3. Prophylaxe

6.3.1. Beschreibung der eingesetzten Antimykotika und der Indikationen

Vom 01.02.2007 bis zum 31.01.2008 (12 Monate) wurden 45 stationär aufgenommene Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen in insgesamt 54 Medikationszyklen prophylaktisch mit Antimykotika behandelt (Tab. 8). Bei der in Kapitel 6.1. vorgenommenen Einteilung in Gesamt-, Prophylaxe- und Therapiegruppe wurde in der Beschreibung der Prophylaxegruppe einzig zwischen

den verschiedenen Grunderkrankungen der betroffenen Patienten unterschieden, dies entspricht jedoch keiner vollständigen Beschreibung der Indikation zur Prophylaxe. Eine genauere Beschreibung der Prophylaxegruppe soll vorgenommen werden. Es wird im Folgenden zwischen der Gruppe mit Primärprophylaxe und 5 Grunderkrankungen, mit insgesamt 9 verschiedenen Indikationen zur Primärprophylaxe, und weiterhin die Gruppe mit Sekundärprophylaxe unterschieden. Es fällt dabei auf, dass die Zahl der Zyklen (n=54) die Zahl der Patienten (n=50) übersteigt. Dies erklärt sich dadurch, dass Patienten, die im Laufe eines Prophylaxezyklus eine Umstellung des verwendeten Medikaments bei gleichbleibender Indikation erfuhren, nicht doppelt gezählt werden (Näheres zu Umstellungen findet sich in Kapitel 6.3.3.). Weiterhin übersteigt die Gesamtzahl mit 50 Patienten, die in Kapitel 6.1. aufgeführte Zahl von 45 Patienten in der Prophylaxegruppe. Dies ist durch die Tatsache begründet, dass in dem Ergebnis-Abschnitt Patienten doppelt gezählt wurden, deren Indikation zur Prophylaxe sich im Beobachtungszeitraum änderte. Davon ist ein Patient mit solidem Tumor des ZNS betroffen, der im Beobachtungszeitraum von der Indikation „VIDE oder vergleichbar intensive Chemotherapie“ zu der Indikation „Vor oder während autologer SZT“ wechselte, und weiterhin 4 Patienten, welche im Beobachtungszeitraum unter Primärprophylaxe eine Durchbruchinfektion erlitten, erfolgreich behandelt und im weiteren Verlauf eine Sekundärprophylaxe erhielten.

Die Beschreibung der antimykotischen Prophylaxe und somit die Einteilung in Gruppen erfolgt erkrankungsassoziiert. Die erste Gruppe bilden alle Patienten (n=17) mit einer ALL als Grunderkrankung. Von diesen erhielten 9 Patienten im Rahmen einer Dexamethasontherapie in insgesamt 10 Zyklen eine Prophylaxe, überwiegend mit Fluconazol (n=9) und in einem Fall Itraconazol. Weitere 4 Patienten erhielten im Rahmen der Therapie einer High-Risk-ALL vor Knochenmarkstransplantation eine Prophylaxe in jeweils 2 Zyklen mit Fluconazol oder L-AMB und in einem weiteren Zyklus mit Itraconazol. Außerdem werden innerhalb dieser Gruppe 4 Patienten unterschieden, die eine antimykotische Primärprophylaxe im Rahmen der Therapie eines ALL-Rezidivs erhielten.

Die zweite Gruppe bilden 2 Patienten mit AML als Grunderkrankung, die therapiebegleitend eine Primärprophylaxe mit L-AMB erhielten.

In der dritten Gruppe finden sich die Patienten mit einer malignen Lymphomerkkrankung. Bei einem Patienten mit M. Hodgkin wurde eine Primärprophylaxe mit Voriconazol und bei weiteren 3 Patienten mit NHL wurde in drei Zyklen eine Prophylaxe mit Fluconazol und in einem weiteren Fall eines Patienten mit NHL eine Prophylaxe mit Itraconazol durchgeführt.

Die vierte Gruppe bildet mit 17 Patienten, vergleichbar der ersten Gruppe, die größte Gruppe. Sie wird unterteilt in 8 Patienten, die im Rahmen der Therapie ihrer Grunderkrankung nach dem VIDE-Schema (Ewingsarkom) oder einer vergleichbar intensiven Chemotherapie behandelt wurden. Zur antimykotischen Prophylaxe erhielten alle diese Patienten in 8 Zyklen Fluconazol. Weiterhin werden in dieser Gruppe Patienten mit solidem Tumor, 9 Patienten, betrachtet, die eine vergleichsweise intensivere Therapie ihrer Grunderkrankung mit konsekutiver autologer Stammzelltransplantation erhielten. In 5 Fällen wurde Fluconazol, in 3 Fällen L-AMB und in jeweils einem Fall Itraconazol oder Voriconazol zur antimykotischen Primärprophylaxe verwendet.

In der fünften Gruppe befindet sich ein Patient mit einem myelodysplastischen Syndrom, der im Rahmen einer immunsupprimierenden Therapie eine antimykotische Primärprophylaxe mit Voriconazol erhielt.

In der sechsten und letzten Gruppe befinden sich Patienten, die nach durchgemachter IFI eine antimykotische Sekundärprophylaxe erhielten. Darunter sind 4 Patienten, die im angegebenen Beobachtungszeitraum eine IFI überlebten und weitere 4 Patienten, die zu Beginn des Beobachtungszeitraums bereits eine Sekundärprophylaxe erhielten. In 5 Zyklen wurde die Sekundärprophylaxe mit L-AMB, in 3 Zyklen mit Fluconazol und in einem weiteren mit Itraconazol durchgeführt.

6.3.2. Verträglichkeit in der Prophylaxe eingesetzter Antimykotika

Nachdem, neben weiteren Präventionsmaßnahmen zur Reduktion der Inzidenz von IFI, auch die Erweiterung der antimykotischen Prophylaxe um gegen *Aspergillus spp.* wirksame Antimykotika auf der betrachteten Station bereits im Vorfeld erfolgreich durchgeführt worden war (Simon et al., 2007), stellt sich nun die Frage, ob eine großzügigere Indikationsstellung für *Aspergillus spp.* wirksame Antimykotika sinnvoll erscheint. Unter dieser Fragestellung soll im Rahmen der

vorliegenden retrospektiven Untersuchung die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen unter der Prophylaxe mit Fluconazol mit der der *Aspergillus spp.* wirksamen Antimykotika verglichen werden. Zu diesem Zweck, werden im Folgenden zunächst Nullhypothese und Alternativhypothese formuliert:

Nullhypothese: Fluconazol zeigt keine signifikant geringere Rate an schwerwiegenden zur Umstellung zwingenden Nebenwirkungen als die anderen zur Prophylaxe verwendeten Antimykotika.

Alternativhypothese: Fluconazol zeigt eine signifikant geringere Rate an schwerwiegenden zur Umstellung zwingenden Nebenwirkungen als die anderen zur Prophylaxe verwendeten Antimykotika.

In nur einem Fall führten Nebenwirkungen zur Umstellung einer antimykotischen Prophylaxe. Dies geschah während eines primärprophylaktischen Zyklus mit Itraconazol, bei dem intolerable gastrointestinale Nebenwirkungen auftraten. In Anbetracht dieses einmaligen Ereignisses von Nebenwirkungen und der daraus resultierenden Fallzahl $n = 1$, können keine statistischen Analysen durchgeführt werden. Es lässt sich jedoch feststellen, dass die Prophylaxe, unabhängig von den verabreichten Antimykotika, sehr gut vertragen wurde. Die Alternativhypothese, der zufolge Fluconazol eine signifikant geringere Rate schwerer Nebenwirkungen als die *Aspergillus spp.* wirksamen Antimykotika zeigt, muss verworfen und die Nullhypothese beibehalten bleiben.

Die fehlende Option einer oralen Einnahme führte außerdem in zwei weiteren Fällen zur Umstellung der Prophylaxe. Dies stellt jedoch keine Nebenwirkung im eigentlichen Sinne dar und wird daher nicht weitergehend berücksichtigt.

6.3.3. Outcome der Prophylaxe

In 34 Fällen (63 %) wurden die Prophylaxezyklen, ohne dass eine Umstellung des Antimykotikums erforderlich war, über den Zeitraum der antineoplastischen Therapie gegeben. In 20 Fällen (37 %) einer antimykotischen Prophylaxe fand eine Umstellung statt. Bei 9 Patienten (17 %) erfolgte diese aufgrund anhaltend hohen Fiebers, bei 6 Patienten (11 %) wegen einer möglichen oder wahrscheinlichen invasiven Mykose und bei weiteren 2 (4 %) wegen einer gesicherten IFI. Insgesamt

wechselten also 17 Patienten (31 %) im Beobachtungszeitraum von der Prophylaxegruppe in die Therapiegruppe.

Eine Umstellung innerhalb der prophylaktischen Indikation wurde bei 2 Patienten (4 %) wegen fehlender Option einer oralen Verabreichung und bei einem Patienten (2 %) aufgrund intolerabler Nebenwirkungen notwendig (siehe Kapitel 6.3.2.).

Fluconazol wurde in 30 Fällen zur Prophylaxe verwendet. In 4 Fällen (13 %) erfolgte aufgrund von anhaltend hohem Fieber eine Umstellung, in 3 Fällen (10 %) aufgrund einer möglichen oder wahrscheinlichen IFI und in einem weiteren Fall (3 %) wegen fehlender Option der oralen Verabreichung.

In insgesamt 16 Fällen wurde eine Prophylaxe mit L-AMB durchgeführt. Diese wurde in 4 Fällen (25 %) wegen anhaltend hohem Fieber (FUO) auf eine andere Medikation umgestellt und in 2 weiteren Fällen (12 %) wegen möglicher oder wahrscheinlicher IFI.

Von den 5 Fällen, in denen Itraconazol zur Prophylaxe verwendet wurde, wurde in einem Fall (20 %) die Therapie aufgrund von anhaltend hohem Fieber und einem weiteren Fall bei fehlender Option einer oralen Verabreichung auf ein anderes Antimykotikum umgestellt. Bei einem weiteren Patienten (20 %) musste die Prophylaxe mit Itraconazol aufgrund intolerabler Nebenwirkungen, gastrointestinale Toxizität mit Diarrhoe und Erbrechen, umgestellt werden.

Voriconazol wurde in insgesamt 3 Zyklen als Prophylaxe verwendet. In einem Fall (33 %) musste wegen einer wahrscheinlichen IFI auf ein therapeutisches Regime umgestellt werden.

Zur statistischen Analyse des Outcomes der Prophylaxe wurden alle Zyklen exkludiert, die nicht aufgrund eines gültigen Endpunkts beendet wurden. Gültige Endpunkte waren die erfolgreiche Beendigung des Zyklus (Ende der Indikation), der Wechsel zu einem therapeutischen Regime und das Ende des Beobachtungszeitraums. Somit wurden drei Fälle, in welchen die Prophylaxe aufgrund von intolerablen Nebenwirkungen oder fehlender Option einer oralen Verabreichung beendet wurde, aus der Untersuchung ausgeschlossen. Dieses Vorgehen erlaubt eine möglichst unverfälschte Darstellung des Outcome. Es soll untersucht werden, ob ein signifikanter Unterschied im Outcome, d.h., in der Wirksamkeit der Prophyl-

axe zwischen Fluconazol und gegen *Aspergillus spp.* wirksamen Antimykotika besteht. Dazu werden zunächst die Alternativhypothese und die Nullhypothese formuliert:

Nullhypothese: Die Umstellung auf eine therapeutisch-antimykotische Behandlung erfolgt in der Gruppe ohne Prophylaxe, in der Gruppe mit Fluconazol zur Prophylaxe und in der Gruppe mit *Aspergillus* wirksamen Antimykotika zur Prophylaxe gleich häufig.

Alternativhypothese: Die Umstellung auf eine therapeutisch-antimykotische Behandlung erfolgt in der Gruppe ohne Prophylaxe, in der Gruppe mit Fluconazol zur Prophylaxe und in der Gruppe mit *Aspergillus* wirksamen Antimykotika zur Prophylaxe nicht gleich häufig.

Bei ohnehin nur geringen Fallzahlen wird unter oben beschriebenen Exklusionen der spezifische Grund für die Umstellung nicht berücksichtigt und somit nur zwischen „keine Umstellung auf therapeutisches Regimen“ und „Umstellung auf therapeutisches Regimen“ unterschieden. Es wird eine Kreuztabelle angelegt (Tab.9). Die weitergehende statistische Analyse der Daten zum Outcome der Prophylaxe wird mittels des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest nach Pearson (Tab.10) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde, wie oben beschrieben, auf 5 % festgelegt, für den der kritische Wert von 3,84 gilt. In einer Zelle findet sich mit 4,25 eine erwartete Häufigkeit von unter 5. Dieser Wert wurde bei einer geringen Fallzahl hingenommen. Da das Ergebnis das festgelegte Signifikanzniveau erreicht und die erwartete Häufigkeit den Wert 5 nur knapp unterschreitet, muss die Nullhypothese abgelehnt werden.

Es zeigt sich, dass Patienten, die eine *Aspergillus* wirksame Prophylaxe erhielten signifikant häufiger eine Umstellung auf ein therapeutisches Regime erfuhren als Patienten unter Fluconazol Prophylaxe und dass letztere weiterhin häufiger eine Umstellung auf ein therapeutisches Regimen erfuhren als Patienten, die überhaupt keine Prophylaxe erhielten. Dies sind Feststellungen, die nicht allein wegen der nur teilweise erfüllten Testvoraussetzungen vorsichtig interpretiert werden sollten und auf die in der Diskussion noch einmal eingegangen wird.

6.4. Therapie

Vom 01.02.2007 bis zum 31.01.2008 (12 Monate) wurden 20 stationär aufgenommene Patienten mit einer hämatologisch-onkologischen Grunderkrankung einer antimykotischen Therapie unterzogen (Tab. 4). Voraussetzung einer angemessenen Bewertung der eingesetzten Antimykotika war die nachträgliche Unterteilung der Indikationen zur antimykotischen Therapie in fünf Gruppen. Aufgrund der geringen Fallzahl der Therapiegruppe muss auf statistische Analysen verzichtet werden. Anstelle dessen soll eine möglichst exakte Analyse aller Aspekte der antimykotischen Therapie vorgenommen werden, um eine Basis für den Vergleich mit Angaben aus der Literatur in der nachfolgenden Diskussion zu schaffen. Dabei soll, unter Berücksichtigung der Fragestellung, auch zwischen Mono- und Kombinationstherapie unterschieden werden. Wie in den beiden Fallberichten gezeigt werden wird, ist die Unterscheidung zwischen Mono- und Kombinationstherapie jedoch nicht immer einfach zu treffen. So wurden Therapiezyklen als Kombinationstherapie begonnen, im weiteren Verlauf als Monotherapien fortgeführt und, aufgrund von persistierender Symptomatik, erneut auf eine Kombinationstherapie umgestellt. Um, durch derartige Umstellungen, die Auswertung der Gesamtdaten nicht zu verfälschen, wurden nur solche Zyklen als Monotherapie gewertet, die auch als Monotherapie begonnen wurden.

6.4.1. Monotherapie

Es wurde bei 19 Patienten in insgesamt 32 Zyklen (70 % aller antimykotischer Therapiezyklen) eine antimykotische Monotherapie durchgeführt (Tab. 11). Aufgrund von diagnostischen Erkenntnissen, die erst nach bereits begonnener antimykotischer Therapie gemacht wurden, fand in zwei Fällen ein Wechsel der Indikation statt, was dazu führt, dass sich auch in der Therapiegruppe zahlenmäßig mehr Patienten (Indikationsgruppen n=21) befinden, als tatsächlich behandelte Patienten (n=19).

Häufigste Indikation zur antimykotischen Monotherapie war „anhaltendes Fieber unklarer Genese nach 96 Stunden antibakterieller Therapie“ (FUO). Diese Indikation begründete 15 Medikationszyklen (45 % aller antimykotischen Monotherapien) bei insgesamt 10 Patienten. Das dabei am häufigsten eingesetzte Antimykotikum war mit 8 Zyklen L-AMB, gefolgt von Fluconazol mit 4 Zyklen,

Voriconazol mit 2 Zyklen und Caspofungin mit einem Zyklus. Die zweithäufigste Indikation zur antimykotischen Monotherapie war "Candida Infektionen von Haut und Schleimhäuten" mit insgesamt 6 Therapiezyklen (18 %) bei 6 Patienten. Unter dieser Indikation am häufigsten eingesetztes Antimykotikum war Voriconazol mit 3 Zyklen, gefolgt von Fluconazol mit 2 Zyklen und L-AMB mit einem Zyklus.

Die Therapieindikation IFI wurde nach der aktuellen Definition der invasiven Mykose (Ascioglu et al., 2002) in drei Untergruppen unterteilt. So wurden 2 Patienten in 4 Zyklen (12 %) wegen einer möglichen IFI behandelt. Dabei wurde in jeweils 2 Zyklen mit Voriconazol und L-AMB therapiert. Ein weiterer Patient wurde wegen einer wahrscheinlichen IFI in 3 Zyklen (9 %) mit L-AMB behandelt. Aufgrund der Indikation „gesicherte IFI“ wurden 2 Patienten in insgesamt 4 Zyklen behandelt. Die infektiologische Diagnose bei einer IFI betraf überwiegend den Verdacht auf oder den Nachweis von *Aspergillus spp.*. In jeweils einem Fall waren Patienten von einer Zygomycose (Koinfektion mit *Aspergillus fumigatus* und *Absidia corymbifera*) und einer systemischen Infektion durch *Saccharomyces boulardii* betroffen.

6.4.2. Kombinationstherapie

Bei 5 Patienten in insgesamt 7 Zyklen entschied sich das Behandlungsteam aus pädiatrischen Onkologen und pädiatrischen Infektiologen für eine Kombinationstherapie (Tab. 12). Die Kombinationstherapien wurden ausschließlich als Zweierkombinationen angesetzt. Insgesamt wurden somit 14 therapeutische Antimykotikazyklen im Rahmen einer Kombinationstherapie gegeben. Das entspricht einem Anteil an allen therapeutischen Antimykotikazyklen (n=47) von 30 Prozent.

Die häufigste Indikation für eine Kombinationstherapie war die gesicherte IFI bei 2 Patienten mit insgesamt 4 antimykotischen Kombinationstherapiezyklen. Sie bestand in 2 Fällen aus Caspofungin gemeinsam mit L-AMB und in jeweils einem Fall aus L-AMB und Posaconazol beziehungsweise L-AMB und Voriconazol.

Weitere Indikationen zur antimykotischen Kombinationstherapie waren „Candida Infektionen der Haut und Schleimhäute“ mit einem Zyklus L-AMB und Caspofungin (First-line), „mögliche IFI“ mit einem Zyklus L-AMB und Voriconazol (First-line) und in einem weiteren Fall „wahrscheinliche IFI“ mit einem Zyklus L-AMB und Caspofungin. Der Zusatz First-line bedeutet in diesem Zusammenhang, dass initial

keine antimykotische Monotherapie verabreicht wurde, sondern die Erkrankung bereits im ersten Zyklus mit einer Kombinationstherapie behandelt wurde.

6.4.3. Umstellungen in der Therapie invasiver Mykosen

Die antimykotische Therapie wurde, abhängig von den individuellen klinischen und radiologischen Befunden, als Monotherapie oder Kombinationstherapie durchgeführt. Sowohl Monotherapien als auch Kombinationstherapien wurden während der Behandlung in einigen Fällen umgestellt.

Von den 32 Monotherapiezyklen wurden im Behandlungsverlauf 14 umgestellt. Die Indikation wurde sowohl durch zusätzliche diagnostische Erkenntnisse als auch bei persistierender Symptomatik gestellt. Eine Umstellung fand sich in 6 Fällen (40 %) in der Indikationsgruppe „FUO“ und in einem Fall (16 %) in der Indikationsgruppe „Candida Infektionen der Haut und Schleimhäute“. Außerdem wurde die Therapie in der Indikationsgruppe „mögliche IFI“ in zwei Fällen (50 %), in der Indikationsgruppe „wahrscheinliche IFI“ in einem Fall (33 %) und in der Indikationsgruppe „gesicherte IFI“ in 4 Fällen (100 %) umgestellt. Innerhalb dieser genannten Umstellungen wurden 2 Patienten (50 %) der Indikationsgruppe „gesicherte IFI“ und ein weiterer Patient (33 %) der Indikationsgruppe „wahrscheinliche IFI“ auf eine antimykotische Kombinationstherapie umgestellt.

Zu Umstellungen einer Kombinationstherapie kam es nur in den Fällen mit „gesicherter IFI“. In Kapitel 6.4.5. findet sich eine detaillierte Zusammenfassung des Therapieverlaufs dieser beiden Patienten.

In einigen Fällen wurde die Therapie mehrfach umgestellt. In keinem Fall erfolgte die Therapieumstellung infolge intolerable Nebenwirkungen der antimykotischen Medikation.

6.4.4. Outcome der Therapie

Von den 32 Zyklen, die im Rahmen der antimykotischen Monotherapie verabreicht wurden, konnte bei 18 Zyklen (56 %) ein Ansprechen beobachtet werden, während bei 14 Zyklen (44 %) ein ungenügendes Ansprechen eine Umstellung der Therapie indizierte.

Von den 16 Zyklen in denen L-AMB eingesetzt wurde, konnte bei 9 Zyklen (56 %) ein Ansprechen verzeichnet werden. Bei 4 Zyklen (25 %) wurde die Therapie auf

ein anderes Antimykotikum umgestellt und in 3 weiteren (19 %) wurde die Therapie, unter Beibehaltung der Therapie mit L-AMB, um ein weiteres Antimykotikum ergänzt, also eine Kombinationstherapie begonnen.

Von den 8 Zyklen in denen Voriconazol als primäre Monotherapie Verwendung fand, wurde in 2 Fällen (25 %) ein ausreichendes Ansprechen beobachtet. In 5 Fällen (62 %) musste die Therapie bei ungenügendem Therapieerfolg auf ein anderes Antimykotikum umgestellt werden. In einem weiteren Fall (12 %) musste die gegebene Dosis bei niedrigen Plasmaspiegeln erhöht werden.

Fluconazol, das in insgesamt 6 Zyklen eingesetzt wurde, musste nur in einem Fall (17 %) umgestellt werden. Caspofungin, welches in insgesamt 2 Zyklen Einsatz fand, musste ebenfalls in einem Fall (50 %) auf eine andere antimykotische Monotherapie umgestellt werden.

Im Studienzeitraum wurden 20 Patienten antimykotisch behandelt. Von diesen Patienten verstarb bis zum Ende des Surveillancezeitraums ein Patient an seiner therapierefraktären Grunderkrankung (AML). Der Tod dieses Patienten stand nicht im kausalen Zusammenhang mit der Komorbidität einer IFI. Von den weiteren 19 Patienten, die antimykotisch behandelt wurden, konnten 11 Patienten (58 %) in Bezug auf die Behandlungsindikation IFI im Beobachtungszeitraum geheilt werden. Bei weiteren 8 überlebenden Patienten sprach die IFI auf die präemptive oder gezielte Therapie so gut an, dass die antineoplastische Chemotherapie bei gleichzeitiger Fortführung der antimykotischen Therapie fortgesetzt werden konnte. Eine Übersicht über die medizinischen Daten der einzelnen Patienten, die verabreichte antimykotische Therapie und Prophylaxe sowie das Outcome zum Ende des Beobachtungszeitraumes sind in Tab.13 dargestellt.

6.4.5. Fallberichte

Eine patientenbezogene Analyse der kumulativen Kosten für die antimykotische Therapie im Beobachtungszeitraum dieser retrospektiven Kohortenstudie zeigt, dass die antimykotische Therapie von zwei Patienten mit einer gesicherten IFI den größten Teil der Gesamtkosten verursachte.

Die Therapiekosten betrugen im Fall der ersten Patientin rund 48.000 € (37 % der Therapiekosten) und für den zweiten Patienten knapp 50.000 € (38 % der

Therapie-kosten). Dies entsprach insgesamt ca. 75 % der kumulativen Therapiekosten für die Behandlung von IFI im Beobachtungszeitraum.

Eine zusätzliche Analyse der Erkrankungs- und Therapieverläufe dieser Patienten erscheint daher sinnvoll. Gleichzeitig bietet dies die Möglichkeit einer patientenbezogenen Darstellung der antimykotischen Behandlung (inklusive Kombinationstherapie) und des teilweise sehr komplexen Verlaufs der Erkrankungen. In den Fallberichten werden die zusätzlichen Therapie- und Supportivmaßnahmen nicht dargestellt. Eine tabellarische Übersicht der in diesem Zeitraum abgerechneten Zusatzentgelte und eine chronologische Darstellung der Krankheitsverläufe beider Patienten geben einen individuellen Einblick in die Behandlungs- und Kostenintensität bei gesicherter IFI.

Fallbericht 1

A.M., 14 Jahre, Patientin mit akuter lymphatischer Leukämie, invasiver Aspergillose (*Aspergillus fumigatus*) und Zygomycose (*Absidia corymbifera*)

Bei der 14 jährigen Patientin, die im Dezember 2006 auf die Hämatologisch-Onkologische Abteilung am Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn aufgenommen wurde, konnte durch eine Knochenmarksuntersuchung die Diagnose einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) gesichert werden. Die Induktionstherapie nach dem ALL BFM 2000 der GPOH wurde am 07. Dezember 2006 (Tag 1) begonnen. Im Rahmen der Polychemotherapie war dabei eine hoch dosierte Behandlung mit Dexamethason (10mg/m²KOF/Tag für 30 Tage) vorgesehen. Ab Tag 12 der Induktionstherapie wurde eine ausgeprägte chemotherapieinduzierte Hepatopathie mit Cholestase diagnostiziert. Die Laboruntersuchungen ergaben eine Erhöhung der Transaminasen einschließlich γ -GT, eine Hyperbilirubinämie (bis 15mg/Tagl), verminderte Cholinesterase und einen substitutionspflichtigen Fibrinogen- und Antithrombinmangel als klassische Nebenwirkung einer Asparaginase-Therapie.

Ab Tag 14 erhielt die Patientin Fluconazol (4mg/kgKG/Tag) als Primärprophylaxe (siehe Abb. 3). Die Dosis wurde wegen der beeinträchtigten Leberfunktion bei einem Körpergewicht von 72kg auf 200mg/Tag reduziert.

An Tag 27 (03. Januar 2007) wurde die Chemotherapie bei febriler Granulozytopenie und anhaltenden starken abdominellen Schmerzen unterbrochen. Aus

dem gleichen Grund wurde die Fluconazol-Prophylaxe auf eine empirische Therapie mit Caspofungin (Tag 1: 70mg/Tag; ab Tag 2: 50mg/Tag) umgestellt. Eine CT zeigte eine Vergrößerung beider Nieren und einen Deckplatteneinbruch des Wirbelkörpers Th12. Pulmonale Infiltrate fanden sich zu diesem Zeitpunkt nicht. Nach Normalisierung der neutrophilen Granulozytenzahl kam es zu einem Rückgang des Fiebers.

Mittels einer Knochenmarksuntersuchung an Tag 33 wurde die Erstremission diagnostiziert. Bei erneuten intermittierenden, starken abdominellen Schmerzen wurde an Tag 46 eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens durchgeführt. Im Gegensatz zu den zuvor durchgeführten CT- und sonographischen Untersuchungen zeigte erst die MRT bilaterale intrarenale Abszesse, die bis zu 40 % des Nierengewebes betrafen. Da gleichzeitig respiratorische Probleme bestanden, wurde eine erneute CT des Thorax durchgeführt. In dieser Untersuchung fand sich ein peripherer Rundherd im rechten mittleren Lungenlappen. Erneut wurde die antineoplastische Chemotherapie unterbrochen und die empirische antimykotische Therapie mit Caspofungin durch eine präemptive Therapie mit L-AMB ersetzt. Bei erhöhtem Kreatinin wurde L-AMB mit 2mg/kgKG/Tag angesetzt. Die CT-gestützte Biopsie eines superfiziell gelegenen renalen Abszesses wies eine Infektion mit *Aspergillus fumigatus* nach. Eine PCR-Untersuchung auf Zygomyceten aus dieser Probe war nicht möglich. Aufgrund des multifokalen Befalls wurde L-AMB mit Voriconazol (Tag 1: 2 x 6mg/kgKG/Tag ab Tag 2: 2 x 4mg/kgKG/Tag p.o.) kombiniert. Um einem weiteren Ausbreiten der Herde während neutropenischer Phasen und der Gefahr einer pulmonalen Hämorrhagie (Reichenberger et al., 1998) vorzubeugen, erfolgte am 16. Februar 2007 eine atypische Segmentresektion im Bereich des rechten Mittellappens. In dem teilweise nekrotischen Lungenparenchym konnte mittels PCR eine Doppelinfektion mit *Aspergillus fumigatus* und *Absidia corymbifera* nachgewiesen werden. In Anbetracht dieses zusätzlichen Erregernachweises wurde das gegen Zygomyceten unwirksame Voriconazol abgesetzt und die Dosis des L-AMB auf 5mg/kgKG/Tag erhöht.

Die antineoplastische Chemotherapie wurde fortgeführt. Im weiteren Verlauf wurde versucht, das nur intravenös applizierbare L-AMB durch Posaconazol zu ersetzen. Trotz Verabreichung von bis zu 4 x 300mg Posaconazol über eine gastrojeunale

Sonde konnten keine ausreichenden Wirkspiegel (Talspiegel im steady state > 0,5µg/ml) erreicht werden. Die Erklärung hierfür könnte in einer gastrointestinalen Resorptionsstörung bei Mukositis (Kohl et al., 2010) und der gleichzeitigen adjuvanten Behandlung mit Pantoprazol liegen (Zaoutis et al., 2007). Dennoch konnte die Patientin unter einer Therapie mit L-AMB (Tagesdosis reduziert auf 3mg/kgKG/Tag), betreut durch ein spezialisiertes ambulantes Pflegeteam, zwischen den Chemotherapie Tagen nach Hause entlassen werde.

Um eine erneute Exazerbation der vorher beschriebenen Hepatopathie unter Therapie mit Methotrexat zu vermeiden, wurde die Methotrexatdosis im Konsolidierungsprotokoll von 5g/m²KOF/Tag auf 1g/m²KOF/Tag, verabreicht alle 14 Tage in 4 Zyklen, reduziert. An Tag 144 musste die Patientin mit dem klinischen Bild eines septischen Schocks ohne Erregernachweis (kein Wachstum in den Blutkulturen), und Pneumonie erneut stationär aufgenommen werden. Ein CT-Thorax zeigte multiple Rundherde. Zusätzlich zur antibakteriellen Therapie wurde die Dosis des L-AMB erneut auf 5mg/kgKG/Tag erhöht und es wurde zusätzlich Caspofungin (50mg/Tag) verabreicht. Eine erneute Kontroll-CT an Tag 162, nach 18 Behandlungstagen, zeigte einen deutlichen Rückgang der pulmonalen Herde.

In der nachfolgenden intensiven Reinduktionstherapie wurde Dexamethason aus dem Protokoll gestrichen. Dies geschah nicht nur in Anbetracht der IFI sondern auch vor dem Hintergrund einer therapieassoziierten schweren Neuro- und Myopathie (Vincristin, Methotrexat). Die Patientin konnte zu diesem Zeitpunkt nicht ohne Hilfestellung laufen. Die Therapie mit L-AMB wurde in reduzierter Dosis (3mg/kgKG/Tag) als Monotherapie weitergeführt und im weiteren Verlauf, nach einer zweiwöchigen Aufdosierungsphase durch Posaconazol ersetzt. Ausreichende Posaconazol Talspiegel im steady state wurden erst nach Beendigung der adjuvanten Behandlung mit Pantoprazol erreicht.

Zum Ende des Beobachtungszeitraumes befand sich die Patientin weiterhin in vollständiger erster Remission ihrer cALL. Trotz einer kumulativen Gesamtdosis von 67.000mg L-AMB (fast 1g/kgKG) trat keine signifikante Nierenfunktionsstörung auf. Sie ging zur Schule und konnte ohne signifikante Einschränkung an allen Alltagsaktivitäten teilnehmen. In Anbetracht der Verzögerungen im Therapieprotokoll und der deutlich reduzierten Dexamethasongabe bestand allerdings ein nicht näher definierbar erhöhtes Risiko für ein Rezidiv ihrer cALL.

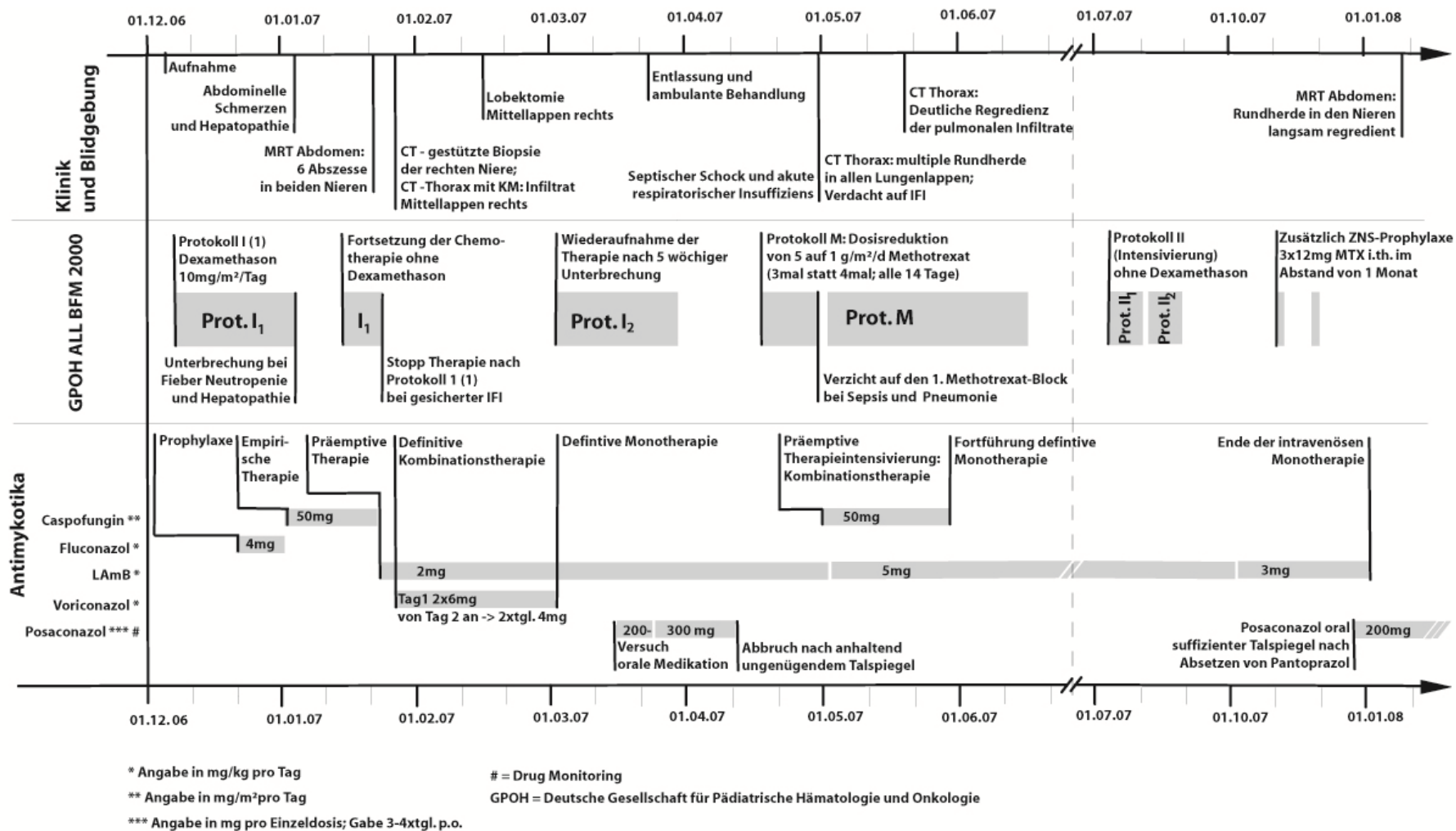


Abb. 3: Patientin 1 Übersicht chronologischer Ablauf, Diagnostik, antineoplastische und antimykotische Therapie

Fallbericht 2 D.P., 17 Jahre, Patient mit hochmalignem Non-Hodgkin Lymphom, und *Saccharomyces boulardii* Infektion (Nachweis im Leberbiopsat)

Im September 2007 wurde der 17 jährige Patient unter dem Verdacht einer akuten lymphatischen Leukämie in die Hämatologisch-Onkologische Abteilung am Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn verlegt. Extern aufgenommene computertomografische Bilder zeigten zahlreiche hypodense Läsionen der Leber sowie beider Nieren, Lymphome im Milzhilus sowie eine Auftreibung des Pankreas. Im Thorax CT fanden sich keine Hinweise auf Lymphome, Lungenrundherde oder skelettale Infiltrationen. Nach Diagnosestellung eines B-Non-Hodgkin Lymphoms mittels FACS-Analyse des Knochenmarks wurde die Therapie am 21. September 2007 mit Tag 1 der Vorphase der Chemotherapie nach dem B-NHL-2004-Protokoll begonnen (siehe Abb. 4). Der Patient wurde aufgrund des Knochenmarkbefalls (90 %, Stadium L3) und multilokulärer Organinfiltrationen im Hochrisikoarm (R4 Gruppe) behandelt. In der Vorphase kam es, bis auf ein initiales Tumorlysesyndrom, zu keinen Komplikationen. An Tag 3 wurde mit dem ersten Therapieblock AA24 begonnen. Ein durch Dexamethason verursachter Steroiddiabetes mit Blutzuckerwerten bis zu 427 mg/dl machte eine intermittierende Insulintherapie notwendig. Bei Fieber, Mukositis III° und Granulozytopenie wurde eine antibakterielle Therapie begonnen. In den folgenden Tagen trat zusätzlich ein Aszites mit abdominellen Schmerzen auf. Bei anhaltendem Fieber (bis max. 39°C) und ausgeprägter Granulozytopenie 0,05 G/l (500/µl) wurde eine Therapie mit G-CSF begonnen. Trotz nun steigender Granulozytenzahl persistierte das Fieber, so dass an Tag 14 die antibakterielle Therapie umgestellt und um eine antimykotische Primärprophylaxe mit Fluconazol (6mg/kgKG/Tag) erweitert wurde. Sämtliche Blutkulturen blieben steril. Die Fortführung der antineoplastischen Chemotherapie wurde angesichts der klinischen Situation des Patienten nach Abschluss des Protokolls AA 24 unterbrochen. Sonographisch konnten an Tag 19 die Läsionen in Leber, Niere und Pankreas nicht mehr nachgewiesen werden, hingegen zeigte sich nun eine deutliche Verdickung der Darmschleimhaut an der linken Kolonflexur. Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte sich in den folgenden Tagen weiter und das Fieber persistierte. Unter dem Verdacht auf eine Pilzinfektion wurde

als therapeutische Konsequenz an Tag 21 (12. Oktober 2007), neben weiteren supportiven Maßnahmen, die Prophylaxe mit Fluconazol (6mg/kgKG/Tag) durch eine empirische Therapie mit Voriconazol (Tag 1: 2 x 6mg/kgKG/Tag, ab Tag 2: 2 x 4mg/kgKG/Tag) ersetzt. An Tag 25 wurde eine CT des Thorax durchgeführt. Die Bilder zeigten ca. 2 cm große, fokal noduläre, irregulär begrenzte Parenchymverdichtungen in allen Segmenten der Lunge, die nach radiologischer Befundung am ehesten *Aspergillus fumigatus* Infiltraten entsprachen. An Tag 27 wurde die empirische Therapie mit Voriconazol durch eine präemptive Therapie mit liposomalem Amphotericin B (5mg/kgKG/Tag) ersetzt, die 6 Tage später, bei anhaltendem Fieber, um Caspofungin (50mg/m²KOF/Tag) ergänzt wurde. Eine an Tag 33 durchgeführte MRT des Abdomen zeigte, dass auch die Leber mit zahlreichen hypointensen Läsionen (T1 Wichtung) infiltriert war. Unter der Therapie entfieberte der Patient zunächst nicht, die pulmonalen Infiltrate zeigten jedoch im Gegensatz zu den hepatischen Infiltraten eine deutliche Befundregredienz. Ab dem Tag 47 entfieberte der Patient. In einer CT des Thorax vom selben Tag zeigte sich, dass die pulmonalen Infiltrate stark rückläufig waren, so dass der geplante Chemotherapie-Block BB 24 an Tag 50 - 54 verzögert, jedoch protokollgerecht durchgeführt werden konnte.

Aus einem Leberbiopsat, durchgeführt an Tag 40 (31. Oktober 07) konnte mittels PCR *Saccharomyces boulardii* nachgewiesen werden. Die antimykotische Therapie mit L-AMB und Caspofungin konnte nun als definitive Kombinationstherapie fortgeführt werden.

Im weiteren Verlauf kam es zu einem erneuten Anstieg der Temperatur, die ab dem Tag 65 in einen subfebrilen Bereich sank, bis der Patient an Tag 75 entfieberte. Eine, wegen des erneuten Fiebers vor dem darauffolgenden Therapieblock geplante, offene Lungenbiopsie der intrapulmonalen Herde wurde wegen deutlicher Befundregredienz der intrapulmonalen Läsionen und Entfieberung abgesagt und der Therapie-Block CC 24 konnte von Tag 75 - 80 (05. Dezember - 10. Dezember 2007) regelrecht durchgeführt werden. An Tag 77 wurde Caspofungin abgesetzt und L-AMB in einer reduzierten Dosis von 3mg/kgKG/Tag als definitive Monotherapie weiter verabreicht. Im weiteren Verlauf trat unter kontinuierlicher Gabe von L-AMB kein Rezidiv der Pilzinfektion auf, so dass die drei noch ausstehenden intensiven Chemotherapie-Blöcke protokollgerecht

durchgeführt werden konnten. Die Therapie mit L-AMB konnte später durch eine oral verabreichbare Sekundärprophylaxe mit Posaconazol ersetzt werden.

Der Patient beendete die Chemotherapie in vollständiger Remission seiner malignen Grunderkrankung und konnte ohne Einschränkungen an allen Alltagsaktivitäten teilnehmen.

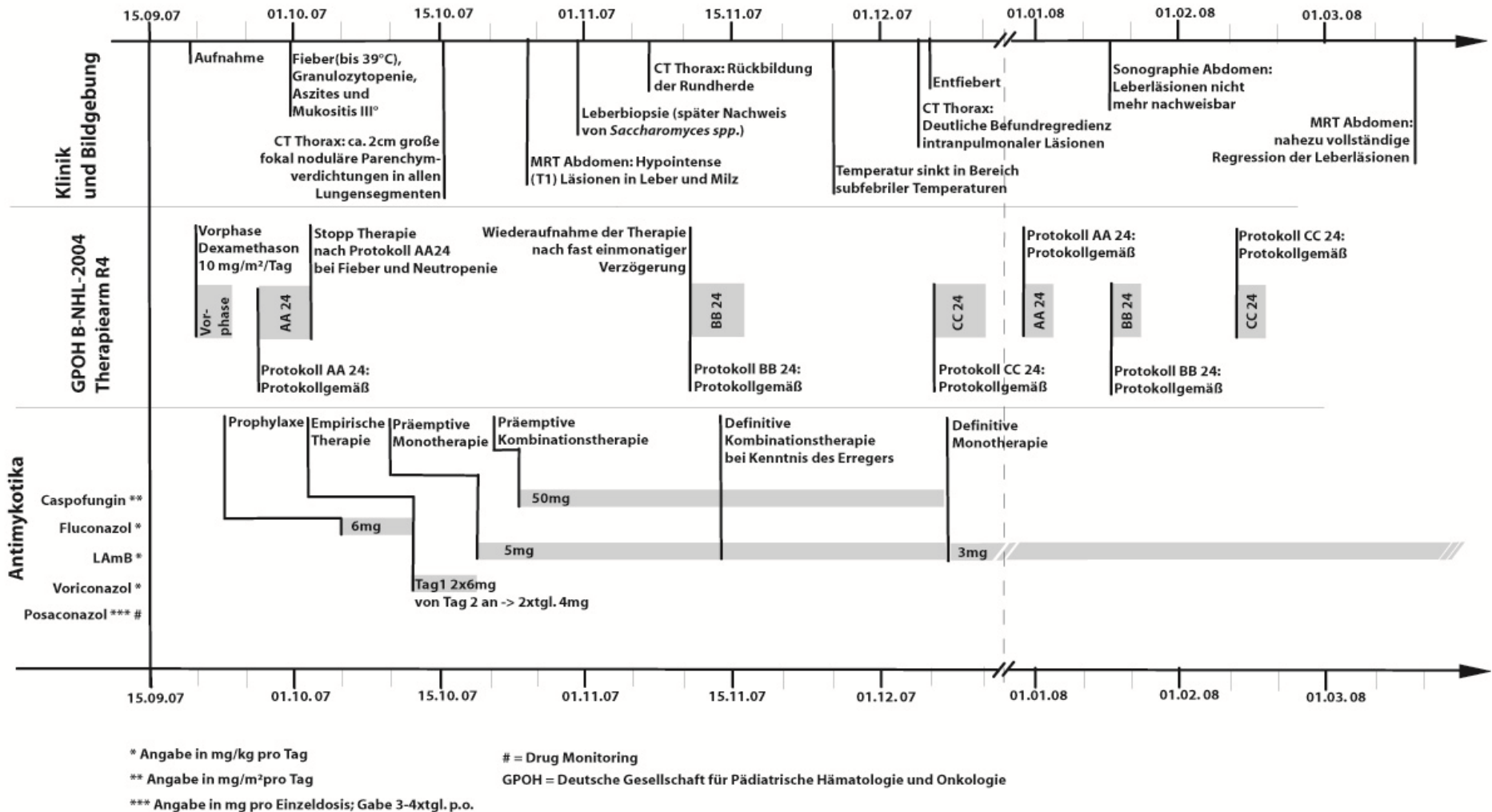


Abb.4: Patient 2 Übersicht chronologischer Ablauf, Diagnostik, antineoplastische und antimykotische Therapie

6.5. Verbrauchsdaten

Im Zeitraum vom 01.02.2007 bis zum 31.01.2008 (12 Monate) erhielten 45 stationär behandelte Patienten der Abteilung für pädiatrische Hämatologie / Onkologie des Universitätsklinikum Bonn eine antimykotische Prophylaxe und 20 weitere Patienten eine antimykotische Therapie. Die verwendeten Antimykotika und ihr Einsatz wurden in den vorangehenden Abschnitten beschrieben. Der folgende Abschnitt evaluiert die durch den Einsatz von Antimykotika entstandenen Kosten. Zunächst soll der Antimykotikaverbrauch in Milligramm beschrieben werden, um im Folgenden die dadurch verursachten Kosten ermitteln zu können. In einem zweiten Schritt soll versucht werden, anhand der ermittelten Daten die Kosten bei einer theoretischen Erweiterung der antimykotischen Primärprophylaxe auf ein gegen *Aspergillus spp.* wirksames Medikament abzuschätzen. Abschließend soll am Beispiel der beiden, in den Fallberichten beschriebenen Fälle konkret auf die Problematik des Kostendrucks bei der Behandlung mit modernen Antimykotika angesichts des neu eingeführten DRG-Systems eingegangen werden.

In den folgenden Abschnitten werden die Kosten mittels der im Beobachtungszeitraum verbrauchten Gesamtmenge an Antimykotika in Milligramm berechnet. Der Milligrammpreis wurde aus den im Beobachtungszeitraum aktuellen Listenpreisen der Apotheke ermittelt. Dabei wurde das Verhältnis von oraler gegenüber intravenöser Formulierung bei Voriconazol und Fluconazol berücksichtigt. Die Apothekenpreise lagen in diesem Zeitraum bei 7,64 €/mg für Caspofungin, 2,36 €/mg für L-AMB, 0,25 €/mg für Voriconazol, 0,18 €/mg für Posaconazol, 0,05 €/mg für Itraconazol und 0,04 €/mg für Fluconazol.

Die Zahl und die Dauer der Antimykotika-Zyklen wurden durch unmittelbare Auswertung der Patientenakten ermittelt. Als Zyklus galt die ununterbrochene Medikamentengabe. Wurde ein Medikament, wie es in einigen Fällen geschah, abgesetzt und im weiteren Verlauf erneut eingesetzt, so wurden die beiden Zyklen einzeln gewertet. Dies erklärt, dass die Zykluslängen und somit die im Rahmen eines Zyklus verabreichten Gesamtmengen stark differieren. Deshalb sind die Zyklen weder eine geeignete Einheit um den tatsächlichen Medikamentenverbrauch darzustellen, noch um die durch den Einsatz entstandenen Kosten zu vergleichen.

Um für die antimykotische Prophylaxe dennoch einen Vergleich zu ermöglichen, soll an dieser Stelle der Begriff der „Standardtagesdosis“ eingeführt werden. Dazu wird die Standardtagesdosis zur Prophylaxe am Beispiel eines Kindes mit einem Körpergewicht von 30kg berechnet. Die jeweilige Dosis bezieht sich auf die in den Verbrauchsinformationen gemachten Angaben (siehe Tab. 1), wobei stets die niedrigste empfohlene Dosis zur Berechnung der Standardtagesdosis gewählt wurde. Auf diese Weise ist sowohl ein beispielhafter Vergleich der Arzneimittelkosten für die Prophylaxe mit den verschiedenen Antimykotika möglich, als auch eine Kostenkalkulation bei einer Erweiterung der antimykotischen Primärprophylaxe auf ein gegen *Aspergillus spp.* wirksames Medikament.

Für die Auswertung der antimykotischen Therapiekosten gilt die oben benannte Kritik des Begriffs Zyklus ebenfalls. Es stellt sich jedoch wesentlich schwieriger dar, eine einheitliche und damit vergleichbare Dosis (Standardtagesdosis) zu finden, da die therapeutischen Antimykotikadosen wesentlich stärker differieren als in der Prophylaxe. Zudem wird die Dosis von Caspofungin, welches ausschließlich in der Therapie angewendet wurde, auf m^2/KOF berechnet (Walsh et al. 2005; Garnock-Jones und Keam 2009), was eine Vergleichbarkeit der Therapiekosten weiter einschränken würde. Für die kritische Auswertung der Therapiekosten existiert keine spezifische Fragestellung, wie bei der Beschreibung der Prophylaxe (breiterer Einsatz von gegen *Aspergillus spp.* wirksamen Antimykotika?), welche einen Kunstgriff, wie die Beschreibung mittels Standardtagesdosen erforderlich machen würde. Deshalb wird bei der Beschreibung der Verbrauchsdaten in der Therapie auf eine solche Analyse verzichtet.

6.5.1 Verbrauch und Kosten - Prophylaxe

Zur Prophylaxe von IFI wurden in der evaluierten Abteilung im Beobachtungszeitraum vier verschiedene Antimykotika in insgesamt 54 Zyklen eingesetzt.

Fluconazol war mit 30 Zyklen (56 %) das am häufigsten in der Prophylaxe verwendete Medikament. Außerdem wurde L-AMB in 16 (30 %), Itraconazol in 5 (9 %) und Voriconazol in 3 Prophylaxezyklen (6 %) eingesetzt. Für die Berechnung der Standardtagesdosis wurde die in Tabelle 1 beschriebene minimale prophylaktische Standarddosierung für Kinder bis zum 12. Lebensjahr pro Tag auf

das festgelegte Körpergewicht von 30kg bezogen. Es ergibt sich für L-AMB eine Standardtagesdosis von 21,4mg/Tag, für Voriconazol 420mg/Tag, für Fluconazol 180mg/Tag und für Itraconazol 240mg/Tag. Durch Korrelation mit der verbrauchten Gesamtmenge der einzelnen Medikamente lassen sich auf diese Weise, unabhängig von der Zahl der Zyklen, Angaben zum Verbrauch der verwendeten Antimykotika machen. Fluconazol hat mit 501 Tagesdosen den größten Anteil, 54 %, an der Gesamtzahl von 919 Tagesdosen. L-AMB machte mit 364 Tagesdosen, 40 %, den zweitgrößten Anteil aus, gefolgt von Voriconazol mit 36, 4 %, und Itraconazol mit nur 19, 2 %, Tagesdosen.

Die Kosten für die Standardtagesdosis unterscheiden sich dabei beträchtlich. Mit 7,2 €/Tag ist Fluconazol dabei das günstigste Medikament, gefolgt von Itraconazol mit 12 €/Tag, L-AMB mit 50,6 €/Tag und Voriconazol mit 105 €/Tag. Damit ergibt sich für die Rangfolge der Medikamentenkosten eine differente Aufstellung gegenüber der Medikamentenanwendung.

Das kostenintensivste Medikament war L-AMB mit kumulativen Kosten von 18.408 € (7800mg), das sind 70,8 % der Gesamtausgaben für die Prophylaxe. Voriconazol mit 3.750 € (14,4 %; 15.000mg) und Fluconazol 3.606 € (13,9 %; 90.160mg) waren vergleichbar kostenintensiv, während der prophylaktische Einsatz von Itraconazol mit 225 € (0,9 %; 4500mg) nur einen sehr geringen Teil der Kosten verursachte (Tab. 14).

6.5.2 Verbrauch und Kosten - Therapie

Zur Therapie von IFI wurden in der evaluierten Abteilung bis zum Ende der Surveillance fünf verschiedene Antimykotika in insgesamt 46 therapeutischen Zyklen eingesetzt. L-AMB war in der Therapie mit 23 Zyklen (50 %) das am häufigsten verwendete Medikament. Außerdem wurden Voriconazol in 10 Zyklen (22 %), Fluconazol in 7 Zyklen (15 %), Caspofungin in 5 Zyklen (11 %) und Posaconazol in einem Zyklus (2 %) mit therapeutischer Indikation verabreicht (Tab. 15).

Auch in Bezug auf den therapeutischen Einsatz unterscheidet sich die Rangfolge der kumulativen Therapiekosten von der Häufigkeit der Anwendung der fünf Antimykotika. Auf L-AMB entfielen mit 77.726 € (32.935mg), 60,6 % der Gesamtkosten, der größte Anteil der Kosten für die antimykotische Therapie. Die

Kosten für Caspofungin betragen 29.337 € (22,9 %; 3.840mg), für Voriconazol 17.842 € (13,9 %; 71.370mg), für Posaconazol 2.664 € (2,1 %; 14.800mg) und für Fluconazol 774 € (0,6 %; 19.360mg).

6.5.3 Verbrauch und Kosten - Gesamt

Die Summe der im Beobachtungszeitraum entstandenen Kosten für antimykotische Prophylaxe und Therapie ergab einen Gesamtbetrag von insgesamt 154.335 € (siehe Tab. 16). Dies entspricht 31 % der stationären Akquisitionskosten für Arzneimittel im beobachteten Zeitraum.

Zur Therapie von Pilzinfektionen wurden 128.345 € und damit ein Anteil von 83 % aufgewandt, während 25.989 € (17 %) für die Prophylaxe von Pilzinfektionen investiert wurden.

Das liposomale Amphotericin B verursachte sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie den Hauptanteil der Kosten. L-AMB wurde in insgesamt 39 Zyklen verabreicht und war damit das am häufigsten verwendete Antimykotikum im Beobachtungszeitraum. Entsprechend verursachte es mit 62 % der Gesamtkosten (96.135 €) für Antimykotika im Beobachtungszeitraum den Hauptanteil der Gesamtausgaben für Antimykotika. Davon entfielen 81 % auf die therapeutische und 19 % auf die prophylaktische Anwendung.

Caspofungin, das ausschließlich in der Therapie Anwendung fand, wurde in insgesamt 5 Zyklen verabreicht (29.337 €; 19 % der Gesamtkosten). Voriconazol war mit insgesamt 13 Medikationszyklen ebenfalls ein häufig verordnetes Antimykotikum (21.593 €; 14 % der Gesamtkosten), wobei 83 % der Kosten auf therapeutische und 17 % auf prophylaktische Indikationen entfielen.

Fluconazol wurde in 37 Medikationszyklen verabreicht und war damit das am zweithäufigsten verschriebene Antimykotikum im Beobachtungszeitraum. Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Aquisitionskosten entfielen mit 4.381 € nur 3 % der Gesamtkosten auf Fluconazol (82 % Prophylaxe und 18 % Therapie).

Posaconazol, das lediglich in einem Zyklus und ausschließlich zur Therapie angewandt wurde, verursachte mit 2.664 € (2 %) ebenfalls nur einen geringen Anteil der Gesamtkosten. Der Anteil des ausschließlich zur Prophylaxe verordneten Itraconazols (225 €; 5 Zyklen) an den kumulativen Arzneimittelkosten für Antimykotika betrug nur 0,1 %.

6.5.4. Abschätzung der Kosten einer etwaigen Erweiterung der Prophylaxe

Auf die Möglichkeit einer Erweiterung der Prophylaxe um gegen *Aspergillus spp.* wirksame Antimykotika wurde bereits weiter oben hingewiesen. Aus ökonomischer Sicht ergibt sich dazu ein weiterer Aspekt, denn die modernen Antimykotika sind, wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, teilweise erheblich teurer. Es soll im Folgenden am Beispiel der Patientengruppe mit einer ALL untersucht werden, wie sich eine solche Erweiterung auf die Gesamtausgaben der antimykotischen Prophylaxe ausgewirkt hätte. Als Alternativsubstanz wird L-AMB gewählt.

In der Prophylaxegruppe finden sich 17 Patienten mit einer ALL. Von diesen erhielten 11 eine Prophylaxe mit Fluconazol. Mittels Aktendurchsicht wurde die kumulative Menge des im Beobachtungszeitraum verabreichten Fluconazol für die zu betrachtende Gruppe ermittelt. Dies ergab, dass insgesamt 30.070mg Fluconazol dieser Patientengruppe verabreicht wurden. Nach den im Beobachtungszeitraum aktuellen Listenpreisen der Apotheke unter Berücksichtigung des Anteils an oraler und intravenöser Anwendung (0,04 €/mg) ergeben sich somit Gesamtkosten von 1.203 €. Die verabreichte kumulative Menge von 30.070mg entspricht nach der oben beschriebenen Definition 167 Standardtagesdosen. Demzufolge müssten 167 Tagesdosen Fluconazol durch L-AMB ersetzt werden, was 3.580mg L-AMB entspräche. Bei einem Listenpreis von 2,36 €/mg für L-AMB berechnen sich somit Kosten von 8.449 €. Die Differenz von 7.246 € betragen somit die Mehrkosten für den Beobachtungszeitraum bei einer Erweiterung der Prophylaxe.

6.5.5. Kosten der Therapie der beiden Fälle mit gesicherter IFI

Die antimykotische Therapie der in den beiden Fallberichten beschriebenen Patienten war äußerst intensiv und verursachte einen großen Anteil der Gesamtakquisitionskosten für Antimykotika im betrachteten Zeitraum.

Die Therapiekosten im Beobachtungszeitraum betragen im Fall der ersten Patientin rund 48.000 € (37 % der Gesamttherapiekosten) und für den zweiten Patienten knapp 50.000 € (38 % der Gesamttherapiekosten). Insgesamt entspricht das ca. 75 % der kumulativen Therapiekosten für Antimykotika im Beobachtungszeitraum.

Die Gesamtkosten für Antimykotika während der stationären Behandlung, also auch außerhalb des Beobachtungszeitraums, (Tab. 17) beliefen sich für Patientin 1 auf € 70.385 und für Patient 2 auf € 51.634.

Im Jahr 2004 ist die Finanzierung von vollstationären Krankenhausaufenthalten in der pädiatrischen Onkologie von tagesgleichen Pflegesätzen auf diagnose- und prozedurenbasierte Fallpauschalen (G-DRG) umgestellt worden (Fallpauschalengesetz, 2002). Parallel zu den fallpauschalierenden G-DRG wurden auch 26 Zusatzentgelte (ZE) für Medikamente und Behandlungsverfahren eingeführt und 2005 auf 71 ZE erweitert (InEK, gGmbH 2004). Ausschlaggebend für diese Erweiterung waren umfangreiche Analysen von Sachkosten im Bereich der internistischen Onkologie, welche zuvor aufgrund fehlender Daten in der Kalkulationsstichprobe nicht erkennbar waren (Franz et al., 2004; InEK gGmbH, 2003; InEK gGmbH, 2004).

Zusatzentgelte vergüten zusätzlich zur Fallpauschale (G-DRG) des stationären Behandlungsfalls besonders kostenintensive Medikamente oder Interventionen. Sie werden anhand der kumulativ verabreichten Dosis während des stationären Aufenthaltes ermittelt (Summendosis). Die Vergütung innerhalb eines ZE erfolgt über einen Fixbetrag pro definierten Dosisbereich. Für Dosen, die unterhalb der unteren Schwellendosis liegen, wird kein ZE ausgelöst. Aber auch für Dosen, die oberhalb der oberen Schwellendosis liegen, wird unabhängig von der Überschreitungsmenge nur ein Fixbetrag erlost. Mit dem G-DRG 2006 wurden Dosisintervalle von ZE speziell für Kinder und Jugendliche ausgewiesen (InEK gGmbH, 2005). Zum Teil konnten für die in der Behandlung der beiden Patienten eingesetzten Antimykotika Zusatzentgelte geltend gemacht werden. Eine genaue Darstellung der jeweiligen Zusatzentgelte findet sich in Tabelle 17. Die Angaben in dieser Tabelle weisen weiterhin aus, wie groß die Differenz zwischen den Kosten für die einzelnen Antimykotika und den Erträgen aus den jeweiligen Zusatzentgelten ist. Dabei fällt bei beiden Patienten auf, dass gerade für das L-AMB hohe Kosten entstanden, die nur zum Teil durch ZE gedeckt wurden. Für Patientin 1 beträgt die Differenz 9.738 € und für Patient 2 7.420 € - allein für die Aquisitionskosten von L-AMB. Insgesamt belief sich die Differenz auf 10.736 € für Patientin 1 und auf 6.899 € für Patient 2. Die Kosten für Posaconazol, welches im

Beobachtungszeitraum nicht durch das G-DRG System abgebildet war, bleiben dabei unberücksichtigt.

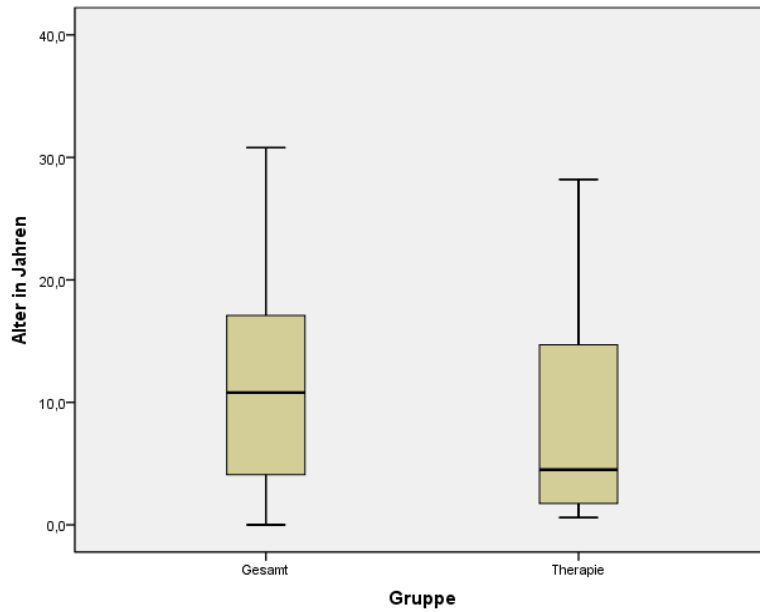


Abb. 1: - Boxplot Altersverteilung Gesamtgruppe und Therapiegruppe

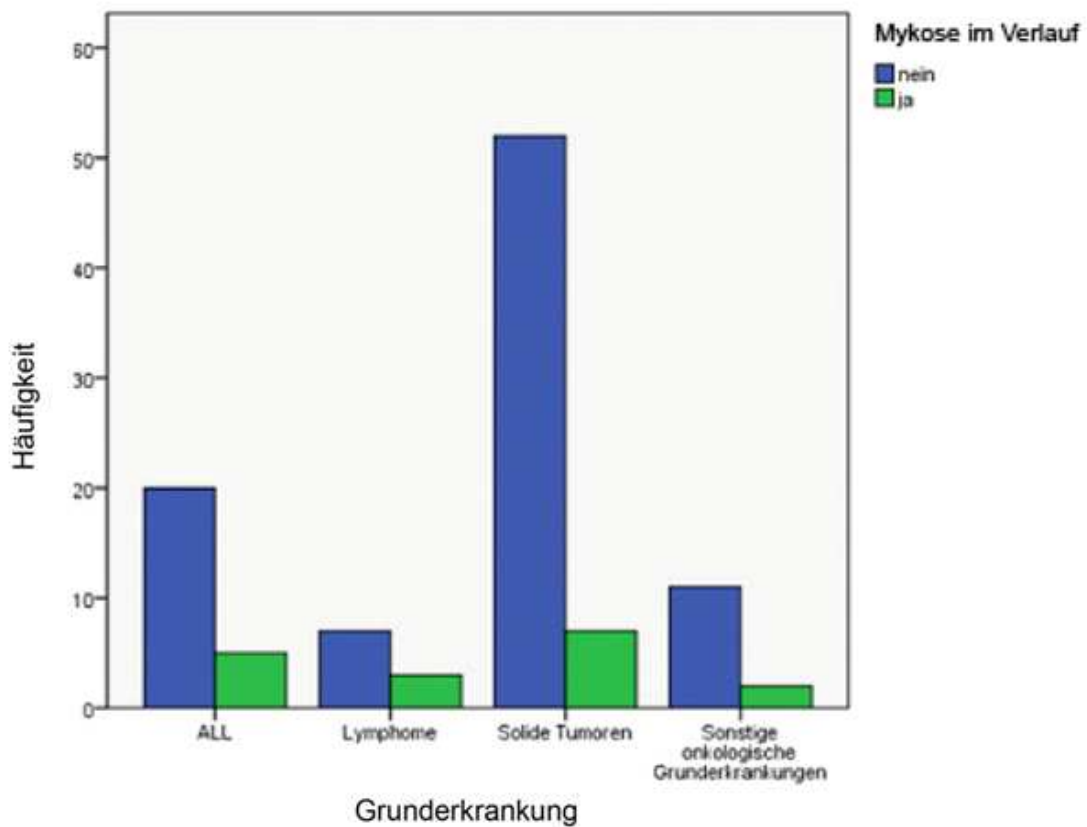


Abb. 2: Balkendiagramm - Grunderkrankung und Mykose im Verlauf

Item	Gesamtpopulation	Antimykotische Prophylaxe	Antimykotische Therapie
Anzahl Patienten (%)	113 (100 %)	45 (40 %)	20 (18 %)
Männlich Weiblich (%)	66 47 (58 42)	26 19 (58 42)	9 11 (45 55)
Alter (Jahre) Median (IQR)	9 (4-17)	8 (3 16)	4,5 (2 14)
Gewicht (kg) Median (IQR _{0,25} IQR _{0,75})	31 (16 58)	26 (14 57)	19 (11 54)
Grunderkrankung	N (% Gesamtpopulation)	N (% Prophylaxegruppe)	N (% Therapiegruppe)
ALL	25 (22)	17 (38)	5 (25)
AML	6 (5)	3 (7)	3 (15)
NHL/M.Hodgkin	10 (9)	5 (11)	3 (15)
Solide Tumoren	59 (52)	18 (40)	7 (35)
Sonstige onkol./ hämatolog. Erkrankungen	13 (11)	2 (4)	2 (10)
Rezidiv	22 (18)	10 (22)	3 (15)
Steroidtherapie*	50 (44)	28 (58)	9 (45)

Tab. 4: Basischarakteristika der analysierten stationär behandelten Patientengruppen: alle Patienten mit onkologischer Grunderkrankung, Patienten mit antimykotischer Primärprophylaxe, Patienten mit antimykotischer Therapie (Feb. 2007 – Jan. 2008)

		Mykose im Verlauf		Gesamt
		nein	ja	
Grunderkrankung	ALL	20	5	25
	Lymphome	7	3	10
	Solide Tumoren	52	7	59
	Sonstige onkologische Grunderkrankungen	11	2	13
	Gesamt	90	17	107

Tab. 5: Kreuztabelle - Grunderkrankung und Mykose im Verlauf

		Gruppe		Gesamt	Anteil
		Gesamt	Mykose		
Steroidtherapie	ja	41	9	50	18 %
	nein	52	11	63	17 %
Gesamt		93	20	113	

Tab. 6: Kreuztabelle - Steroidtherapie und Mykose im Verlauf

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Exakter Test nach Fisher Anzahl der gültigen Fälle	113			1,000	,566

Tab. 7: Exakter Test nach Fisher - Steroidtherapie und Mykose im Verlauf

Grunderkrankung	Indikation zur Prophylaxe	Zyklen				Gesamt (Anteil an allen Zyklen)
		Fluconazol	L-AMB	Itraconazol	Voriconazol	
ALL (n=17)	Dexamethasontherapie (n=9)	9		1		10 (18 %)
	HR-ALL vor KMT (n=4)	2	2	1		5 (9 %)
	ALL Rezidiv (n=4)		4			4 (7 %)
AML (n=2)	AML-Therapie (n=2)		2			2 (4 %)
Lymphom (n=5)	M.Hodgkin (n=1)				1	1 (2 %)
	NHL (n=4)	3		1		4 (7 %)
Solide Tumoren (n=17)	VIDE oder vergleichbar intensive Chemotherapie (n=8)	8				8 (15 %)
	Vor oder während autologer SZT (n=9)	5	3	1	1	10 (18 %)
Sonstige hämatologisch-onkologische Grunderkrankungen (n=1)	Immunsuppression bei MDS (n=1)				1	1 (2 %)
Diverse (n=8)	Sekundärprophylaxe (n=8)	3	5	1		9 (17 %)
Gesamt (n=50)		30	16	5	3	54
Keine Umstellung		20	10	2	2	34 (63 %)
Umstellung aufgrund intolerabler Nebenwirkungen				1		1 (2 %)
Umstellung bei fehlender Option oraler Einnahme		1		1		2 (4 %)
Umstellung bei FUO		4	4	1		9 (17 %)
Umstellung bei wahrscheinlicher oder möglicher IFI		3	2		1	6 (11 %)
Umstellung bei gesicherter IFI		2				2 (4 %)

Tab. 8: Indikationen und Outcome antimykotischer Prophylaxe (45 Patienten in 54 antimykotischen Prophylaxezyklen)

ALL Akute Lymphatische Leukämie, AML Akute Myeloische Leukämie, NHL: Non-Hodgkin Lymphom (hochmaligne), SZT = Stammzelltransplantation, VIDE Vincristin, Doxorubicin, Ifosfamid, Etoposid (erhöhtes Infektionsrisiko durch *Candida spp.*) MDS Myelodysplastisches Syndrom

		Umstellung auf therapeutisches Regime im Beobachtungszeitraum aufgrund von FUI oder IFI		Gesamt
		ja	nein	
Prophylaxe	Keine Prophylaxe	6	62	68
	Prophylaxe mit Fluconazol	9	20	29
	Prophylaxe mit gegen Aspergillus spp. wirksamen Antimykotikum	8	14	22
Gesamt		23	96	119

Tab. 9: Kreuztabelle* - Prophylaxe und Umstellung aufgrund von FUI oder IFI

* 1 Zelle (16,7 %) hat eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,25.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	11,456 ^a	2	,003
Anzahl der gültigen Fälle	119		

Tab. 10: Chi-Quadrat-Tests - Prophylaxe und Umstellung aufgrund von FUI oder IFI

Indikation Anzahl Patienten*	Zahl der Zyklen (%) **	Antimykotikum	Zahl der Zyklen	Modifikation der Therapie im Verlauf (%) ***	Art der Modifikation
FUO, anhaltend nach 96 Stunden antibakterieller Therapie Anzahl Patienten N = 10	15 (45)	L-AMB	8	6 (40)	L-AMB → Fluconazol (n=1)
		Fluconazol	4		L-AMB → Voriconazol (n=1)
		Voriconazol	2		Fluconazol → L-AMB (n=1)
		Caspofungin	1		Dosissteigerung Voriconazol nach niedrigem Plasmaspiegel (n=1)
					Voriconazol → Fluconazol (n=1)
					Voriconazol → Caspofungin (n=1)
Candida Infektionen von Haut und Schleimhäuten Anzahl Patienten N = 6	6 (18)	Voriconazol	3	1 (16)	Voriconazol → L-AMB (n=1)
		Fluconazol	2		
		L-AMB	1		
Mögliche IFI**** Anzahl Patienten N = 2	4 (12)	Voriconazol	2	2 (50)	Voriconazol → L-AMB (n=1)
		L-AMB	2		L-AMB → Voriconazol (n=1)
Wahrscheinliche IFI**** Anzahl Patienten N = 1	3 (9)	L-AMB	3	1 (33)	L-AMB → Kombinationstherapie (n=1)
Gesicherte IFI**** Anzahl Patienten N = 2	4 (12)	L-AMB	2	4 (100)	L-AMB → Kombinationstherapie (n=2)
		Caspofungin	1		Caspofungin → L-AMB (n=1)
		Voriconazol	1		Voriconazol → L-AMB (n=1)

Tab. 11: Indikationen zur antimykotischen Monotherapie (19 Patienten in 32 Therapiezyklen); anschließende Modifikationen und Art der Modifikation

* Die Gesamtzahl der Patienten in Spalte 1 übersteigt mit 21 die Zahl der Patienten, da bei neuen diagnostischen Erkenntnissen ein Wechsel in eine andere Indikationsgruppe berücksichtigt wurde.

** Die Prozentzahl gibt den Anteil an allen monotherapeutischen Zyklen an

*** Die Prozentzahl gibt den Anteil modifizierter Zyklen an allen Zyklen der betreffenden Indikationsgruppe an

**** Bezogen auf die IDSA Konsensus Definitionen publiziert durch Ascoglu et al. 2002

FUO Fieber unbekannter Genese (Fever of Unknown Origin), IFI: Invasive Mykose (Invasive Fungal Infection) L-AMB Liposomales Amphotericin B (AmBisome® , Gilead Sciences, Martinsried, Germany)

Indikation zur antimykotischen Kombinationstherapie	Antimykotische Kombinationstherapie	Anzahl Zyklen **
Candida Infektionen von Haut und Schleimhäuten n=1	First-line L-AMB plus Fluconazol	1
Mögliche IFI* Anzahl Patienten N = 1	First-line L-AMB plus Voriconazol	1
Wahrscheinliche IFI* Anzahl Patienten N = 1	L-AMB plus Caspofungin	1
Gesicherte IFI* Anzahl Patienten N = 2	L-AMB plus Caspofungin	2
	L-AMB plus Posaconazol	1
	L-AMB plus Voriconazol	1

Tab. 12: Antimykotische Kombinationstherapie in 7 antimykotischen Therapiezyklen

* Bezogen auf die IDSA Konsensus Definitionen publiziert durch Ascoglu et al. 2002

** Man beachte, dass ein Zyklus einer Zweierkombination zwei monotherapeutischen Zyklen entspricht

FUO Fieber unbekannter Genese (Fever of Unknown OrigIn), IFI: Invasive Mykose (Invasive Fungal Infection) L-AMB Liposomales Amphotericin B (AmBisome[®], Gilead Sciences, Martinsried, Germany)

Patient ID	Alter in Jahren	Geschlecht (m/w)	Gewicht (kg)	Malignom 1 = ALL 2 = AML 3 = Hodgkin /NHL 4 = Solider Tumor 5 = sonstige onk. / hämat. Grunderkrankung	Rezidiv	Steroidtherapie	Primärprophylaxe	Indikation zur antimykotischen Therapie	Antimykotika Kombinationstherapie in Klammer„()“ Umstellungen durch „ “ gekennzeichnet-	Verlauf 0 = Heilung 1 = Tod 2 = Studienende (01.02.2008)
69	7	w	37	4 (ZNS)	Ja	Ja	Nein	Invasive Candidiasis	Fluconazol	0
92	4	w	20	1(ALL)	Nein	Ja	Nein	FUO	Fluconazol	0
139	1	m	9	4 (GCT)	Nein	Nein	Nein	FUO	L-AMB Fluconazol	0
14	4	m	20	3 (Burkitt Lymphom, Darm)	Nein	Ja	Ja	FUO	Fluconazol	0
21	1	w	8	2 (AML)	Nein	Nein	Nein	Mögliche invasive Aspergillose	(L-AMB + Voriconazol)	0
32	17	w	58	5 (sekundäre HLH/ EBV assoziiert)	Nein	Ja	Nein	Invasive Candidiasis	Voriconazol	0
36	9	m	25	5 (Hämophilie A + Hemmkörper)	Nein	Nein	Nein	Invasive Candidiasis	(L-AMB + Fluconazol)	0
51	1	m	10	4 (GCT)	Nein	Nein	Ja	Mögliche invasive Aspergillose	L-AMB	0
78	25	m	92	4 (ZNS)	Ja	Nein	Ja	Invasive Candidiasis	Voriconazol	0
89	4	w	14	1 (ALL)	Nein	Ja	Ja	FUO	Voriconazol	0
94	2	w	11	1 (ALL)	Ja	Ja	Ja	FUO	L-AMB	0
11	28	m	64	2 (AML)	Nein	Nein	Nein	FUO Invasive Candidiasis	L-AMB Voriconazol Caspofungin	1*
13	14	w	53	1 (ALL)	Nein	Ja	Ja	FUO Wahrscheinliche invasive Aspergillose Gesicherte invasive Aspergillose	(L-AMB + Voriconazol) (L-AMB + Caspofungin) (L-AMB + Posaconazol)	2**
135	15	w	65	3 (NHL)	Nein	Nein	Nein	Mögliche invasive Aspergillose	Voriconazol L-AMB	2**
1	1	w	9	2 (AML)	Nein	Nein	Ja	Invasive Candidiasis	L-AMB	2**
23	5	w	18	4 (ZNS)	Nein	Nein	Ja	FUO	L-AMB Voriconazol Fluconazol	2**

34	2	m	11	4 (NBL)	Nein	Nein	Ja	Wahrscheinliche invasive Aspergillose	(L-AMB + Caspofungin)	2**
112	17	m	66	3 (NHL)	Nein	Ja	Ja	Wahrscheinliche invasive Aspergillose Gesicherte invasive Aspergillose	Voriconazol (L-AMB + Caspofungin)	2**
127	4	w	18	1 (ALL)	Nein	Ja	Ja	FUO Invasive Candidiasis	Fluconazol L-AMB	2**
132	3	m	17	4 (Ewing Sarkom)	Nein	Nein	Ja	FUO	Fluconazol L-AMB	2**

Tab. 13: Antimykotische Therapie; Übersicht alle Patienten

* Tod an therapierefraktärer Grunderkrankung (AML)

** Rückläufige Befunde, Fortsetzung der Chemotherapie

ALL Akute Lymphatische Leukämie, AML Akute Myeloische Leukämie, EBV Epstein-Barr-Virus, FUO Fever of unknown origin, GCT Keimzelltumor, L-AMB Liposomales Amphotericin B (AmBisome[®], Gilead Sciences GmbH, Martinsried), NBL Neuroblastom, HLH Hämophagozytische Lymphohistiozytose, ZNS Solide Tumoren des ZNS

Prophylaxe	L-AMB	Voriconazol	Fluconazol	Itraconazol
Menge (mg)	7.800	15.000	90.160	4.500
Standardtagesdosis* (mg/Tag)	21,4	420	180	240
Kosten pro Milligramm (€)	2,36	0,25**	0,04**	0,05
Kosten Standardtagesdosis in €	50,6	105	7,2	12
Anzahl Zyklen (n=54)	16	3	30	5
Standardtagesdosen für Patient mit 30kgKG (n=919)	364	36	501	19
Anteil an Standardtagesdosen	40 %	4 %	54 %	2 %
Kosten in € (Gesamt 25989€)	18.408	3.750	3.606	225
Anteil der Kosten an den Gesamtkosten der Prophylaxe	70,8 %	14,4 %	13,9 %	0,9 %

Tab. 14: Kumulativer Verbrauch und Kosten*** von Antimykotika (Feb 2007 bis Feb 2008) Prophylaxe (45 Patienten)

* Die Standardtagesdosis berechnet sich für ein Körpergewicht von 30kg

** Das Verhältnis von i.v. und per os Gabe wurde für Fluconazol (23 % i.v.; 77 % per os) und Voriconazol (9 % i.v.; 91 % per os) berücksichtigt.

Außerdem wurden die durchschnittlichen Kosten der verschiedenen oralen Formulierungen berücksichtigt.

*** Es wurden die zum Zeitpunkt der Verabreichung aktuellen Listenpreise der Apotheke des Universitätsklinikums Bonn zugrunde gelegt.

L-AMB liposomales Amphotericin B (AmBisome[®], Gilead Sciences, Martinsried)

Therapie	L-AMB	Caspofungin	Voriconazol	Fluconazol	Posaconazol
Menge (mg)	32.935	3.840	7.1370	19.360	14.800
Kosten (€/mg)	2,36	7,64	0,25**	0,04**	0,18
Gesamtanzahl Zyklen (n=46)	23	5	10	7	1
Anteil an allen therapeutischer Zyklen	50 %	11 %	22 %	15 %	2 %
Anteil in Kombinationstherapie	30 %	60 %	20 %	14 %	100 %
Kosten in € (Gesamt 128345€)	77.726	29.337	17.842	774	2.664
Anteil der Kosten an den Gesamtkosten der Therapie	60,6 %	22,9 %	13,9 %	0,6 %	2,1 %

Tab. 15: Kumulativer Verbrauch und Kosten* von Antimykotika (Feb 2007 bis Feb 2008) Therapie (20 Patienten)

* Es wurden die zum Zeitpunkt der Verabreichung aktuellen Listenpreise der Apotheke des Universitätsklinikums Bonn zugrunde gelegt.

** Das Verhältnis von i.v. und per os Gabe wurde für Fluconazol (23 % i.v.; 77 % per os) und Voriconazol (9 % i.v.; 91 % per os) berücksichtigt.

Außerdem wurden die durchschnittlichen Kosten der verschiedenen oralen Formulierungen berücksichtigt.

L-AMB liposomales Amphotericin B (AmBisome[®], Gilead Sciences, Martinsried)

Prophylaxe und Therapie	L-AMB	Caspofungin	Voriconazol	Fluconazol	Posaconazol	Itraconazol	Gesamt
Anteil Prophylaxe (%)	19	0	17	82	0	100	17
Anteil Therapie (%)	81	100	83	18	100	0	83
Menge (mg)	40.735	3.840	86.370	109.520	14.800	4.500	
Kosten (€/mg)	2,36	7,64	0,25**	0,04**	0,18	0,05	
Kumulative Kosten (€)	96.135	29.337	21.593	4.381	2.664	225	154.335
Anteil Gesamtkosten (%)	62 %	19 %	14 %	3 %	2 %	0,1 %	100 %

Tab. 16: Kumulative Kosten* von Antimykotika** (Feb 2007 bis Feb 2008) Prophylaxe und Therapie
 Universitätskinderklinik Bonn, Abteilung für Onkologie und Hämatologie
 54 Prophylaxezyklen, 46 Therapiezyklen

* Es wurden die zum Zeitpunkt der Verabreichung aktuellen Listenpreise der Apotheke des Universitätsklinikums Bonn zugrunde gelegt.

** Das Verhältnis von i.v. und per os Gabe wurde für Fluconazol (23 % i.v.; 77 % per os) und Voriconazol (9 % i.v.; 91 % per os) berücksichtigt.
 Außerdem wurden die durchschnittlichen Kosten der verschiedenen oralen Formulierungen berücksichtigt.

L-AMB liposomales Amphotericin B (AmBisome[®], Gilead Sciences, Martinsried)

Patientin 1			
Antimykotikum	ZE Ertrag (€)	Kosten (€)*	Differenz (€)
L-AMB (AmBisome®)	39.994	49.732	- 9.738
Caspofungin (Cancidas®)	12.381	12.001	380
Voriconazol (VFend®)**	7.246	8.652	- 1.406
Posaconazol (Noxafil®)	0,00	2.664	- 2.664
Gesamt	59.622	73.049	- 13.427
Gesamt ohne Noxafil	59.622	70.385	- 10.763
Patient 2			
L-AMB (AmBisome®)	27.464	34.883	- 7.420
Caspofungin (Cancidas®)	16.706	15.823	883
Voriconazol (VFend®)	565	928	- 363
Gesamt	44.735	51.634	- 6.899

Tab. 17 Antimykotika-Kosten, Ertrag über Zusatzentgelte und Differenz am Beispiel von zwei Patienten mit gesicherter IFI während der stationären Behandlung.

*Es wurden die zum Zeitpunkt der Verabreichung aktuellen Listenpreise der Apotheke des Universitätsklinikums Bonn zugrunde gelegt.

** Das Verhältnis von i.v. und per os Gabe wurde für Voriconazol (9 % i.v.; 91 % per os) berücksichtigt. Außerdem wurden die durchschnittlichen Kosten der verschiedenen oralen Formulierungen berücksichtigt.

7. Diskussion

Die hier vorgestellte Untersuchung ist die erste retrospektive Kohortenstudie, die den prophylaktischen und therapeutischen Gebrauch und Verbrauch von Antimykotika auf einer pädiatrischen hämatologisch-onkologischen Abteilung nicht nur in Bezug auf die eingesetzten Antimykotika, sondern auch in Bezug auf die Arzneimittelkosten analysiert. Die Ergebnisse gewähren einen strukturierten Einblick in die Praxis der antimykotischen Prophylaxe und Therapie in der pädiatrischen Onkologie. Die im Zusammenhang mit der Dissertation gewonnenen Ergebnisse wurden im Frühjahr 2009 im Rahmen der 17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie als Poster präsentiert und als Abstract veröffentlicht. Eine Kopie des Posters findet sich im Anhang der vorliegenden Dissertation. Die beiden Fallberichte verdeutlichen die fortbestehenden Schwierigkeiten aber auch die Chancen der modernen antimykotischen Diagnostik und Therapie bei pädiatrisch-onkologischen Patienten. Fallbericht 1 führte 2010 zu einer Veröffentlichung im U.S.-Amerikanischen Journal of Pediatric Hematology/Oncology. Eine Kopie der Publikation findet sich ebenfalls im Anhang dieser Dissertation

7.1. Epidemiologie

Die epidemiologische Analyse der Patientendaten erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Es konnte kein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer IFI identifiziert werden. Eine bei Betrachtung der epidemiologischen Basisdaten vermutete Korrelation zwischen geringem Alter und höherem Risiko an einer Mykose zu erkranken erreicht im Trendtest nicht das vorgegebene Signifikanzniveau.

Selbst für die, in der Literatur als Risikofaktor für die Entstehung einer IFI beschriebene Therapie mit Steroiden (Steinbach, 2010), konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung einer IFI gefunden werden. Im Gegensatz zu den anderen betrachteten epidemiologischen Markern, fanden sich für die Steroidtherapie in der Gesamtpopulation mit einer relativ hohen Fallzahl und einer ausgeglichenen Verteilung gute Voraussetzungen für eine statistische Analyse. Warum also das unerwartete Ergebnis? Die Erklärung liegt vielleicht in der Risikostratifikation, die in der betrachteten Abteilung strikt praktiziert wird. So

erhielten 56 % aller Patienten mit einer Steroidtherapie eine Primärprophylaxe, von den Patienten ohne Steroidtherapie nur 22 % (siehe Tab. 18). Dieser Zusammenhang ist signifikant ($p=0,001$) und erklärt sich unter anderem aufgrund der Tatsache, dass die Steroidtherapie zu den Indikationen für eine antimykotische Primärprophylaxe zählt (siehe Tab. 2 Indikationen Prophylaxe).

		Primärprophylaxe		Gesamt	Anteil mit Prophylaxe
		ja	nein		
Steroidtherapie	Ja	28	22	50	56 %
	nein	14	49	63	22 %
Gesamt		42	71	113	

Tab. 18: Kreuztabelle - Steroidtherapie und Primärprophylaxe

Es lässt sich also spekulieren, ob die geringe Ausprägung des Risikofaktors „Steroidtherapie“ durch die erfolgreiche Prophylaxe bedingt wurde. Ein solcher Zusammenhang wäre im Sinne der Prävention ein Erfolg, lässt sich aber durch das Studiendesign nur vermuten.

Auch andere Störfaktoren können existieren und die Interpretation der Daten auch der anderen epidemiologischen Marker dieser retrospektiven Untersuchung deutlich erschweren. Nur selten lassen sie sich so klar abgrenzen, wie in diesem Fall. Die Risiken für Pilzinfektionen sind multifaktoriell und deshalb einer retrospektiven Beschreibung nur schwer zugänglich, gleichzeitig wird man wohl auch in Zukunft vor allem auf die Auswertung retrospektiver Daten zurückgreifen müssen, da ein prospektives Design ohne Gefährdung der Patienten sich schwierig gestaltet. Insbesondere eine höhere Fallzahl im Sinne einer multizentrischen Zusammenarbeit könnte dienlich sein, um dennoch valide Aussagen über epidemiologische Risikofaktoren zu treffen. Eine auf solchen Daten beruhende weitergehende Risikostratifizierung in der Prophylaxe wäre vermutlich von großem klinischem Wert.

7.2. Prophylaxe

Die in der evaluierten Abteilung verwendeten Kriterien zur Indikation einer antimykotischen Prophylaxe wurden aus den aktuellen Literatur Empfehlungen und den eigenen Erfahrungen bezüglich der lokalen spezifischen epidemiologischen

Verteilung invasiver Mykosen abgeleitet. Zudem wurden verschiedene weitere Maßnahmen zur Verhinderung invasiver Mykosen durchgeführt (siehe 5.6. Klinische Behandlungsstandards). Seit der Etablierung dieses Prophylaxekonzeptes in der Abteilung konnte eine Verringerung der Inzidenzdichte invasiver Mykosen von 1,36 auf 0,24 -0,53 pro 1000 stationäre Patiententage dargestellt werden (Simon et al., 2000b; Simon et al., 2008a).

Den speziellen, auf der evaluierten hämatologisch-onkologischen Abteilung etablierten Prophylaxekriterien folgend erhielten 40 % (n=45) aller eingeschlossenen Patienten eine antimykotische Prophylaxe. Bei der Analyse der Daten konnte gezeigt werden, welche Antimykotika in der Prophylaxe angewandt wurden. Dies waren in erster Linie Fluconazol (30 Zyklen; 55 % aller Zyklen) und L-AMB (16 Zyklen; 30 % aller Zyklen). Weiterhin kamen auch Itraconazol (5 Zyklen; 9 % aller Zyklen) und Voriconazol (3 Zyklen; 5 % aller Zykeln) zum Einsatz. Außerdem wurde gezeigt, welches die häufigsten Indikationen zur antimykotischen Prophylaxe waren. Die beiden häufigsten Indikationen betrafen mit jeweils 10 Zyklen (18 %) „Dexamethasontherapie bei ALL“ und „vor oder während autologer Stammzelltransplantationen bei soliden Tumoren“, gefolgt von der Indikation „VIDE oder vergleichbar intensive Chemotherapie bei solidem Tumor“ (8 Zyklen; 15 %) und „HR-ALL vor Knochenmarkstransplantation“ (5 Zyklen; 9 %). Auch die Indikation „Sekundärprophylaxe nach durchgemachter IFI“ hatte mit insgesamt 9 Zyklen (17 %) einen erheblichen Anteil an der Prophylaxe.

Im betrachteten Zeitraum wurde die Prophylaxe mit L-AMB, Fluconazol, Voriconazol und Itraconazol gut vertragen. So musste nur in einem Fall eine Prophylaxe aufgrund intolerabler Nebenwirkungen (gastrointestinale Toxizität von Itraconazol) umgestellt werden. Eine Überlegenheit bezüglich der Verträglichkeit eines Präparats konnte bei insgesamt guter Verträglichkeit nicht gefunden werden. Auch eine Überlegenheit in der prophylaktischen Wirksamkeit eines Präparats konnte nicht ermittelt werden. Ein Vergleich der Erkrankungshäufigkeit an Pilzinfektionen unter der Prophylaxe mit gegen *Aspergillus spp.* wirksamen Präparaten, mit Fluconazol oder gar keiner medikamentösen Prophylaxe ergab, dass in der Gruppe ohne Prophylaxe die geringste Erkrankungshäufigkeit bestand, gefolgt von der Gruppe der Patienten mit Fluconazol, während in der Patientengruppe mit *Aspergillus spp.* wirksamen Medikamenten die relativ meisten

Infektionen auftraten. Es lässt sich diskutieren, ob die Patienten mit Sekundärprophylaxe ausgeschlossen hätten werden müssen, da, wie auch in den Fallberichten deutlich wird, die Ausgangssituation eines Patienten unter Sekundärprophylaxe sicherlich nicht der eines Patienten unter Primärprophylaxe entspricht. Gleichzeitig spricht der auf der betrachteten Einheit praktizierte Grundsatz, nachdem die antimykotische Therapie so lange fortgeführt wird, bis keine Residuen der IFI mehr nachweisbar sind und sich das Immunsystem des Patienten (insbesondere die Zahl der neutrophilen Granulozyten) erholt hat, für das Vorgehen auch die Sekundärprophylaxe in die Auswertung ein zu beziehen. Eine dennoch durchgeführte Kontrolle der Daten ohne die Patienten unter Sekundärprophylaxe, zeigte indessen ohnehin keine differente Tendenz im Outcome der Prophylaxe auf.

Es wäre eine Fehlinterpretation aus den gewonnenen Ergebnissen zu schlussfolgern, dass die protektive Wirkung der eingesetzten *Aspergillus spp.* wirksamen Antimykotika, der von Fluconazol unterlegen sei.

Vielmehr kann das Ergebnis dieser Untersuchung als Resultat der auf der evaluierten Station praktizierten Risikostratifikation gesehen werden. So erhielten Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine IFI hatten eine Prophylaxe mit Fluconazol und bei einem sehr hohen Risiko eine Prophylaxe mit einem *Aspergillus spp.* wirksamen Antimykotikum. Ein Hinweis auf diese Risikostratifizierung fand sich bereits bei der Analyse der Häufigkeit von IFI unter Steroidtherapie. In einer weiteren Kreuztabelle, wird das Risiko an einer IFI zu erkranken für Patienten mit und ohne Primärprophylaxe gegenüberstellt (Tab 19).

		Mykose im Verlauf		Gesamt	Anteil mit Mykose
		nein	ja		
Primärprophylaxe	Ja	29	12	41	29 %
	nein	64	8	72	11 %
Gesamt		93	20	113	

Tab 19 Kreuztabelle – Primärprophylaxe und Mykose im Verlauf

Es zeigt sich, dass Patienten mit Primärprophylaxe ein signifikant ($p=0,021$) höheres Risiko hatten, im Verlauf ihrer stationären Behandlung eine Mykose zu entwickeln. Dieses nicht plausible Ergebnis, stützt die Annahme der

Risikostratifizierung und stellt das Ergebnis des Vergleichs zwischen *Aspergillus spp.* wirksamer Prophylaxe und Fluconazol in Frage. Auch an dieser Stelle gestaltet sich deshalb eine sichere Interpretation der Daten schwierig und es lässt sich keinem der eingesetzten Antimykotika ein Vorzug geben. Um diesen Confounder zu beherrschen, böte sich eine Matched Pair Analyse an. Bei nur insgesamt 12 Patienten, die trotz einer Primärprophylaxe eine Durchbruchinfektion erlitten, ist die Datenbasis in dieser Untersuchung allerdings zu klein für ein solches Vorgehen. Eine weitergehende Untersuchung mit größeren Fallzahlen erscheint unerlässlich zur Beurteilung einer möglichen Überlegenheit einer der beiden medikamentösen Prophylaxestrategien.

Es soll dennoch darauf hingewiesen werden, dass *Aspergillus spp.* bei insgesamt 6 erkrankten Patienten einen bedeutenden Teil der invasiven Mykosen im Beobachtungszeitraum verursachte und gleichzeitig eine intrinsische Resistenz gegen Fluconazol besitzt. Aufgrund der Gefahr einer Cytochrom-P450 Interaktion (siehe Einleitung) wird Fluconazol zu dem, genau wie andere Azole, nicht gemeinsam mit Vincaalkaloiden gegeben, so dass es unter der Prophylaxe mit Azolen immer wieder zu prophylaxefreien Intervallen kommt.

Auch die beiden im Detail dargestellten Patienten mit gesicherter invasiver Mykose, siehe 6.5 Fallberichte, entwickelten eine IFI unter der Prophylaxe mit Fluconazol. Eine Erweiterung der Indikationen für eine Prophylaxe mit L-AMB, aufgrund der fehlenden Wirksamkeit von Fluconazol gegen *Aspergillus spp.* hätte eine erhebliche Kostensteigerung (siehe Kapitel 7.4.) zur Folge. Es lässt sich aus der vorliegenden retrospektive Studie nicht abschätzen, ob Infektionen mit *Aspergillus spp.* mittels einer wirksameren Prophylaxe hätten verhindert werden können. Der versuchsweise Einsatz von L-AMB in der Prophylaxe erscheint, zum Beispiel bei ALL Patienten, die im Protokoll I hoch dosiertes Dexamethason erhalten und länger als 10 Tage granulozytopenisch sind, bei guter Verträglichkeit und erwiesener Wirksamkeit sinnvoll (Grigull et al., 2006; Groll und Lehrnbecher, 2005; Lehrnbecher et al., 2004).

Weitere Alternativen zur antimykotischen Prophylaxe wären Voriconazol oder Caspofungin. Prophylaxestudien mit Voriconazol oder Caspofungin liegen für Kinder und Jugendliche bislang nicht vor (Chabrol et al., 2010; Vehreschild et al.,

2007). Micafungin wäre eine Evidenz-basierte Alternative in der Prophylaxe, v.a. nach SZT. Micafungin ist aber nur intravenös applizierbar und ebenfalls kostenintensiv (Ashouri et al., 2008; Hiramatsu et al., 2008; Lehrnbecher und Groll, 2010; Seibel et al., 2005). Außerdem gibt es in der Fachinformation einen Hinweis auf die Entstehung von Lebertumoren im Tierversuch, wodurch der Einsatz von Micafungin den Patienten und ihren Familien nur schwer zu vermitteln ist.

Die Beurteilung von Itraconazol mit einem gegenüber Fluconazol erweiterten Wirkungsspektrum, unter anderem gegen *Aspergillus* spp., bei vergleichbar geringen Akquisitionskosten, zeigt, dass die prophylaktische Anwendung sich auf Patienten beschränkt, die keine Chemotherapie mit Vinca-Alkaloiden erhielten (Ariffin et al., 2003), orale Medikation tolerierten und unter der Medikation keine schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen aufwiesen. Damit müssen unter anderem Patienten mit einer ALL (34 % aller Patienten in der Prophylaxegruppe) von der Itraconazol-Prophylaxe ausgeschlossen werden, da die ALL-Induktionstherapie Vinca-Alkaloide vorsieht. Sollte eine Erweiterung der Indikationsstellung für eine gegen *Aspergillus* spp. wirksame Prophylaxe erwogen werden, müsste in vielen Fällen auf L-AMB zurückgegriffen werden. Eine Kostensteigerung für die antimykotische Prophylaxe wäre die Folge, aber gleichzeitig eine Senkung der antimykotischen Therapiekosten zu antizipieren.

In diesem Kontext erklärt sich der erhebliche Nutzen, wenn in Zukunft multizentrische Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen nicht ausschließlich die Patientengruppe mit dem höchsten relativen Risiko (z.B. Patienten nach einer Hochdosischemotherapie und allogener Stammzelltransplantation) berücksichtigten, sondern die hier dargestellten monozentrischen Indikationen für eine antimykotische Prophylaxe in das entsprechende Studiendesign aufgenommen werden würden.

7.3. Therapie

Es konnte in der retrospektiven Untersuchung gezeigt werden, welche Antimykotika in welcher Häufigkeit eingesetzt wurden. In diesem Zusammenhang wurde insbesondere der Einsatz moderner Antimykotika beachtet. Die Studienlage zur Therapie invasiver Mykosen bei pädiatrischen Patienten ist umfangreicher als die zur antimykotischen Prophylaxe. Die einzelnen in der Therapie eingesetzten

Antimykotika und ihr Einsatz im pädiatrischen Bereich wurden bereits in der Einleitung ausführlich beschrieben. Es soll deshalb im Rahmen der Diskussion nur zusammenfassend die aktuelle Literaturmeinung über die Bedeutung der Medikamente für die antimykotische Therapie dargestellt werden, um im Folgenden einen Vergleich mit den betreffenden Antimykotika und deren Einsatz auf der betrachteten Station zu ermöglichen.

Liposomales Amphotericin B (L-AMB; AmBisome[®], Gilead Sciences, Martinsried), welches im Gegensatz zu der alten Formulierung eine signifikant geringere Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufweist, ist in der Primärtherapie invasiver Mykosen und zur empirischen antimykotischen Therapie von FOU bei anhaltend granulozytopenischen Patienten jeden Lebensalters zugelassen. Die empfohlene therapeutische Dosis liegt bei 3-5 mg/kgKG, während im Rahmen pharmakologischer Testungen und in Fallstudien deutlich höhere Dosen verabreicht wurden, deren Nutzen jedoch bislang nicht belegt werden konnte (Prentice et al., 1997; Ellis et al., 1998; Al Arishi et al., 1998; Blau et al., 2000; Juster-Reicher et al., 2000; Juster-Reicher et al., 2003; Steinbach, 2005; Goldberg et al., 2008; Moen et al., 2009). In dieser vorgelegten retrospektiven Studie fand L-AMB mit insgesamt 16 Therapiezyklen einen breiten Einsatz und wurde, mit Ausnahme der Indikation „Candida Infektionen der Haut und Schleimhäute“, für alle weiteren Therapieindikationen am häufigsten verwendet. Dabei konnte mit einer Ansprechrate von 62 % ein mit der Literatur vergleichbares, gutes Ansprechen auf die Therapie mit L-AMB beobachtet werden. L-AMB war weiterhin Therapiebestandteil aller verabreichten Kombinationstherapien, auf die im Weiteren noch eingegangen werden wird. Wie in den beiden Fallstudien dargestellt, war L-AMB auch das wirksamste Medikament in der Therapie der beiden einzigen gesicherten IFIs. Dabei zeigte es gleichzeitig eine sehr gute Verträglichkeit. In keinem Fall musste eine Therapie mit L-AMB aufgrund intolerabler Nebenwirkungen umgestellt werden. Wie in Fallbeispiel 1 gezeigt, wurde selbst eine kumulative Gesamtdosis von über 15.000mg L-AMB trotz gleichzeitiger Chemotherapie vertragen. Ein Nutzen derartig hoher kumulativer Dosierungen kann, trotz erfolgreicher Behandlung der IFI in dem beschriebenen Einzelfall, nur vermutet und sollte durch Studien mit geeignetem Design verifiziert werden.

Voriconazol fand 2005 Eingang in die „Konsensusempfehlungen zur Diagnostik und Therapie von invasiven Pilzinfektionen“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Groll und Ritter, 2005). Es ist heute in Deutschland für die orale (Tabletten und Suspension) und für die intravenöse Anwendung bei Erwachsenen und bei Kindern ab dem Alter von 24 Monaten zur Primärtherapie der invasiven Aspergillose zugelassen (Herbrecht et al., 2002). Da es sich aber in Bezug auf die zusammengesetzten Endpunkte einer multizentrischen Studie nicht als ‚nicht-unterlegen‘ im Vergleich mit liposomalem Amphotericin B erwies (Gesamtansprechen 26,0 % mit Voriconazol vs. 30,6 % mit L-AMB; CI₉₅ der Differenz -10,6 bis 1,6 Prozentpunkte), besteht keine Zulassung zur empirischen Behandlung bei anhaltender febriler Granulozytopenie (Walsh et al., 2002a). Voriconazol hat eine gute, wenn auch interindividuell variable orale Bioverfügbarkeit (bei gesunden Freiwilligen 96 %, bei onkologischen Patienten über 60 %) (Andes et al., 2009) und erreicht hohe Konzentrationen in Gewebe und im Liquor. Aufgrund seiner sehr guten Liquorgängigkeit ist Voriconazol besonders geeignet zur Therapie der invasiven Aspergillose des zentralen Nervensystems (Schwartz et al., 2005; Schwartz und Thiel, 2003; Schwartz und Thiel, 2004). Bedingt durch das, in der Einleitung ausführlich beschriebene Interaktionspotential mit anderen Medikamenten und sein Nebenwirkungsprofil, bei gleichzeitig komplizierter Pharmakokinetik, existieren mehrere Argumente für ein therapeutisches drug-monitoring unter der Therapie mit Voriconazol. Voriconazol war mit 8 Zyklen das am zweithäufigsten eingesetzte Medikament in der Monotherapie. Es wurde in allen therapeutischen Indikationen eingesetzt und zeigte mit einer primären Ansprechrate von 25 % ein mit der Literatur vergleichbares Ergebnis. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass Voriconazol, trotz fehlender Zulassung, in zwei Fällen in der empirischen Therapie bei FUO Einsatz fand. Der Vorteil des Medikamentes und die Erklärung für den breiten Einsatz von Voriconazol, trotz etwas geringerer Ansprechrate, ist die Möglichkeit der oralen Verabreichung, die gerade im pädiatrischen Bereich eine nicht zu unterschätzende Bedeutung hat. Voriconazol zeigte, wie auch die anderen eingesetzten Antimykotika eine sehr gute Verträglichkeit und musste in keinem Fall aufgrund intolerabler Nebenwirkungen abgesetzt werden. Gleichzeitig ergab das therapeutische drug-monitoring aber in einem Fall einen zu niedrigen

Plasmaspiegel, worauf die Dosis erhöht wurde. Weiterhin fand Voriconazol ebenfalls Anwendung im Rahmen von Kombinationstherapien, auf die weiter unten eingegangen wird.

Fluconazol ist seit 1990 zur oralen und intravenösen antimykotischen Therapie zugelassen und, aufgrund seines günstigen Risikoprofils, der in verschiedenen Studien belegten Wirksamkeit und der niedrigen Therapiekosten, ein First-line Antimykotikum in der Behandlung empfindlicher Candida Spezies. *C. krusei* und *Aspergillus spp.* besitzen jedoch eine intrinsische Resistenz gegen Fluconazol (Brammer und Coates, 1994; Charlier et al., 2006; Glockner, 2010; Pappas et al., 2004; Rogers und Frost, 2009). Fluconazol fand im Beobachtungszeitraum in 6 Therapiezyklen Anwendung. Der Einsatz beschränkte sich dabei auf die Therapie von FUO und Candida Infektionen. Mit dieser Einschränkung fand sich für Fluconazol ein gutes therapeutisches Ansprechen. Nur in einem Fall (17 %) musste Fluconazol bei ungenügendem Ansprechen auf ein anderes Antimykotikum umgestellt werden. Die geringe Bedeutung in der Therapie von IFI erklärt sich hinreichend aus der breiten Wirkungslücke des Fluconazols.

Caspofungin kann aufgrund seiner geringen oralen Bioverfügbarkeit nur intravenös eingesetzt werden. Es ist für die Behandlung der invasiven Aspergillose bei Erwachsenen und Kindern ab dem 3. Lebensmonat, die auf andere Antimykotika nicht ausreichend angesprochen haben, sowie für die empirische antimykotische Therapie bei anhaltendem Fieber und Granulozytopenie zugelassen (Walsh et al., 2004b; Walsh et al., 2005; Goldberg et al., 2008). Maertens et al. haben in einer aktuellen doppelblind - randomisierten Studie die empirische Therapie des FUO bei anhaltend granulozytopenischen Kindern und Jugendlichen mit Caspofungin (n= 56; Tag 1 70mg/m², ab Tag 2 50mg/m²/Tag) vs. L-AMB (n = 25; 3mg/kgKG/Tag) untersucht (Maertens et al., 2010). Der Anteil der Patienten mit erfolgreicher Therapie betrug 46,4 % [CI₉₅ 33,4-59,5 %] für Caspofungin und 32,0 % [CI₉₅ 13,7-50,3] für L-AMB. Schwere Arzneimittelwirkungen kamen in der Caspofungin-Gruppe nur bei 1,8 % (n=1) der Patienten, in der L-AMB Gruppe bei 11,5 % (n=3) vor. Trotz der vergleichsweise guten Studienlage und des günstigen Risikoprofils (Zaoutis et al., 2009b) fand Caspofungin im hier beschriebenen Beobachtungszeitraum in nur 2 Zyklen als Monotherapie Anwendung. Im Fall der gesicherten IFI musste es dabei wegen ungenügendem Ansprechen auf L-AMB

umgestellt werden. Es hatte jedoch, wie weiter unten beschrieben, eine Bedeutung in der Kombinationstherapie von invasiven Aspergillosen.

Posaconazol ist bislang nur in seiner oralen Applikationsform für Patienten ab dem 13. Lebensjahr zur Therapie seltener Mykosen, verursacht durch Zygomyceten, *Fusarium* spp., Kokzidiomykosen, Chromoblastomykose und Myzetom, wenn die Behandlung mit anderen Antimykotika nicht erfolgreich ist, zugelassen. Zum Einsatz des Posaconazols bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischer Grunderkrankung legten Lehrnbecher et al. aktuell die Ergebnisse eines multizentrischen retrospektiven Surveys vor (Lehrnbecher et al., 2010). In diese Analyse wurden die Daten von 15 Patienten (Medianes Alter 10 Jahre; 3,6-17,5 Jahre) eingeschlossen, die Posaconazol in 9 Fällen für eine gesicherte und in 6 Fällen für eine wahrscheinliche IFI erhielten. Posaconazol wurde im Median über 32 Tage (4-262 Tage) mit einer medianen Dosis von 21mg/kgKG/Tag (4,8-33,3mg/Tag) verabreicht. Kein Patient beendete die Posaconazolbehandlung wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Ein objektivierbares Ansprechen wurde bei 4 von 7 Patienten mit Zygomykose und bei 3 von 4 Patienten mit invasiver Schimmelpilzinfektion erreicht sowie bei einem von 2 Patienten mit IA und bei einem von 2 Patienten mit chronischer disseminierter Candidiasis. Posaconazol, das, wie beschrieben, theoretisch für die Monotherapie invasiver Mykosen in Frage kommt, wurde in dieser Auswertung in keinem Fall eingesetzt. Wie in Fallbericht 1 beschrieben, wurde, bei bestehender Indikation und gesicherter Zulassung, eine Umstellung auf die orale Therapie mit Posaconazol bei gesicherter IFI versucht. Wegen unzureichender Talspiegel des Medikaments wurde der Versuch jedoch abgebrochen. Aufgrund der parallelen Verabreichung von L-AMB und Posaconazol wurde der betreffende Zyklus als Kombinationstherapie gewertet.

Die kritische Auswertung zeigt, dass der Einsatz der verschiedenen Antimykotika, abgesehen von wenigen Ausnahmen, den Zulassungskriterien im Beobachtungszeitraum entsprach. Auch die therapeutischen Ansprechraten stimmen mit den in der Literatur gefundenen Ergebnissen überein. Dabei muss jedoch erneut darauf hingewiesen werden, dass das retrospektive Studiendesign nicht geeignet ist, verlässlich übertragbare Ergebnisse zu liefern. Insbesondere entspricht die sehr gute Verträglichkeit aller zum Einsatz gekommener Medikamente nicht den in der

Literatur gefundenen Angaben und sollte daher mit Vorsicht und einzig als eine Tendenz interpretiert werden.

Die Effektivität einer Kombination antimykotischer Substanzen in der Therapie invasiver Mykosen bleibt weiterhin unbestimmt. Aufgrund der hohen Mortalität invasiver Mykosen bei Patienten mit onkologischer Grunderkrankung entstand mit der Einführung neuer Wirkstoffe, wie zum Beispiel dem Caspofungin, eine Hoffnung auf höhere Heilungsraten durch antimykotische Kombinationstherapien. In vitro Untersuchungen und erste klinische Studien lassen einen benefit von Kombinationstherapien antizipieren (Groll und Kolve, 2004; Johnson und Perfect, 2007). Nach wie vor ist auch 2011 die wissenschaftliche Evidenz für eine primäre Kombinationsbehandlung oder eine Kombinationsbehandlung nach erfolgloser Monotherapie auf nicht-randomisierte Studien begrenzt (Thomas et al., 2010; Lass-Flörl, 2010).

Trotz der unzureichenden Studienlage werden antimykotische Kombinationstherapien empfohlen, so auch in der oben bereits erwähnten Studie von Lehrnbecher. Im klinischen Alltag werden Kombinationstherapien zunehmend in therapierefraktären Fällen schwerer IFI angewandt. Therapeutische Möglichkeiten bestehen dabei in der Kombination von Caspofungin mit L-AMB, Voriconazol oder Posaconazol (Lehrnbecher et al., 2009a). In einer retrospektiven Auswertung des Einsatzes von Caspofungin erhielten 64 pädiatrisch onkologische Patienten (medianes Alter 11,5 Jahre) Caspofungin im Median für 37 Tage (3-218 Tage) und dies in nur 31 % als Monotherapie (n=20) in 69 % jedoch in Kombination mit anderen Antimykotika (n=44) (Groll et al., 2006).

Pancham et al. publizierten 2005 eine Fallserie mit 3 pädiatrisch onkologischen Patienten nach SZT mit einer IFI. Die ‚First-line‘ - Therapie bestand in einer Kombination von L-AMB und Caspofungin (Pancham et al., 2005). Zwei von drei Patienten überlebten die IFI ohne signifikante unerwünschte Nebenwirkungen der Kombinationstherapie. Auch Cesaro et al. plädierten nach den Ergebnissen einer retrospektiv analysierten Fallserie (2002-2005) von 40 pädiatrisch onkologischen Patienten mit wahrscheinlicher (50 %) oder gesicherter (50 %) IA für eine primäre Kombinationstherapie, in der Caspofungin Bestandteil ist (Cesaro et al., 2007a). Unter diesen Patienten waren 13 (32,5 %) mit einer IA nach SZT. Zum Zeitpunkt der Diagnose bestand bei 31 Patienten (78 %) eine schwere Granulozytopenie. Bei

21 Patienten (53 %) wurde ein gutes Ansprechen auf die initiale Kombinationstherapie dokumentiert und die Wahrscheinlichkeit des Überlebens bis zum Tag 100 nach Diagnosestellung einer IA lag bei insgesamt 70 % (52 % nach SZT; 71 % bei Leukämie-Rezidiv; 85 % bei Patienten unter konventioneller Induktionstherapie einer Ersterkrankung). Die Kombinationstherapie wurde insgesamt gut vertragen.

Dokumentierte Fallserien, wie die oben beschriebene, bestärken die behandelnden Ärztinnen und Ärzte - auch vor dem Hintergrund der insgesamt sehr guten Verträglichkeit (Girois et al., 2006; Safdar et al., 2010) - darin, bei Patienten mit hohem Risiko für einen letalen Ausgang der IA [z.B. multifokaler Befall, ZNS-Aspergillose (Ruhnke et al., 2007), voraussichtliche Granulozytopeniedauer > 14 Tage, schwere GvHD mit der Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie] unmittelbar nach Diagnosestellung einer IA, die Option einer Caspofungin-basierten Kombinationstherapie (mit L-AMB oder Voriconazol) zu wählen.

Eine retrospektive Auswertung der klinischen Verläufe von 139 Kindern mit einer IA ergab, dass L-AMB das am häufigsten eingesetzte Antimykotikum war (57,3 %), gefolgt von Voriconazol (52,7 %), Caspofungin (42 %), Amphotericin B Lipidkomplex (25,2 %) und Itraconazol (21,4 %). Die meisten Patienten wurden in der Kombination mit zwei oder mehreren Antimykotika behandelt. So erhielten 45,8 % der Patienten bis zu drei, 33,6 % zwei Substanzen und nur 20,6 % wurden mit einer Monotherapie behandelt (Burgos et al., 2008). In dieser Fallserie verstarben trotzdem 73 von 139 Patienten (52,5 %). Zusätzliche operative Interventionen waren der einzige unabhängige Faktor für einen günstigen Ausgang der Infektion.

Diese Daten belegen das Dilemma einer fehlenden Evidenz für die intensivierete Folgebehandlung der Patienten, die auf eine initiale Monotherapie im Falle einer wahrscheinlichen oder gesicherten IFI nicht ausreichend ansprechen (Steinbach, 2005; Steinbach, 2010). Der Wechsel von Voriconazol oder L-AMB auf Caspofungin ist eine mögliche Option. Bei der Behandlung mit L-AMB ggfls. auch eine Erhöhung der Tagesdosis (z.B. von 3 auf 5mg/kgKG/Tag) (Walsh et al., 2008).

Auch für die hier ausgewertete Patientenpopulation konnte im betrachteten Zeitraum festgestellt werden, dass 30 % der therapeutischen Medikationszyklen im Rahmen einer Kombinations-Behandlung verabreicht wurden. Dabei wurden

jedoch ausschließlich Zweierkombinationen eingesetzt. Die häufigste Indikation war mit 4 Zyklen die gesicherte IFI. Weiterhin erfolgte unter den Indikationen „wahrscheinliche IFI“, „mögliche IFI“ und „Candida Infektion der Haut und Schleimhäute“ jeweils ein Behandlungszyklus. Wichtigster Kombinationspartner war L-AMB, welches in allen Kombinationstherapien eingesetzt wurde. Dies unterscheidet sich von oben genannten Empfehlungen, in denen Caspofungin-basierte Kombinationen favorisiert werden. Es deckt sich jedoch mit der Beobachtung, dass L-AMB auch in anderen Zentren der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff im Rahmen von Kombinationstherapien ist. Kombinationspartner auf der betrachteten kideronkologischen Einheit waren Caspofungin in insgesamt 4, Voriconazol in insgesamt 2 Zyklen und in jeweils einem Zyklus Fluconazol und Posaconazol. Die Kombinationstherapien waren bis auf eine Ausnahme erfolgreich und führten zum Rückgang der Erkrankung. Da es sich jedoch nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, kann der Nutzen dieses Vorgehens nicht anhand der hier vorgestellten Daten verifiziert werden

Die Tatsache, dass keine Evidenz für den Einsatz von antimykotischen Kombinationstherapien in der Behandlung invasiver Mykosen existiert, verhindert nicht, dass sie in lebensbedrohlichen Fällen, wie in den beiden Fallberichten beschrieben, eingesetzt wird. Es fanden sich in der hier ausgewerteten Untersuchung auch 2 Fälle, in denen primär eine Kombinationstherapie gegeben wurde. Dies geschah in einem Fall bei disseminierter Candidainfektion der Haut und Schleimhäute und in einem zweiten Fall bei möglicher IFI. In beiden Fällen führte die Kombinationstherapie zum Rückgang der Symptome. Der Einsatz von Kombinationstherapien als ultima ratio bei therapieresistenten Pilzinfektionen ist legitimiert. Aber auch der Einsatz einer Kombinationstherapie zur Prävention schwerer Krankheitsverläufe bei begründetem Verdacht einer invasiven Mykose ist aus Sicht der behandelnden Ärzte und deren Fürsorge für den Patienten, insbesondere angesichts der oben beschriebenen und auch in dieser Untersuchung gefundenen guten Verträglichkeit, verständlich und könnte zur Verbesserung des Outcomes in der Therapie invasiver Mykosen beigetragen haben. Deshalb besteht dringender Handlungsbedarf diese Vorgehensweise mittels prospektiver Studien abzusichern. Ziel prospektiver Studien sollte es sein, nicht erkannte Nachteile für die Patienten zu detektieren, eventuell existierende

antagonistische oder synergistische Effekte aufzudecken um schließlich sichere Aussagen bezüglich geeigneter antimykotischer Kombinationspartner machen zu können. Schließlich sind Evidenz basierte Empfehlungen nicht zuletzt angesichts des steigenden Kostendrucks von Bedeutung, um die Finanzierung durch die Krankenkassen dauerhaft zu gewährleisten.

Der Einsatz moderner Antimykotika in Kombination mit chirurgischen Interventionen und intensiver supportiver Therapie hat das Outcome von Pilzinfektionen bei pädiatrischen Patienten mit einer Krebserkrankung grundlegend verändert. Crassard et al. (Department of Pediatric Hematology, Hospital Debrousse, Lyon, France) untersuchten retrospektiv über einen Zeitraum von 15 Jahren (1986-2000) die Diagnostik, Therapie und den Verlauf der invasiven Aspergillose bei Kindern mit hämatologischen Neoplasien (Crassard et al., 2008b). Im Beobachtungszeitraum dieser Studie waren Voriconazol, Caspofungin und Posaconazol noch nicht verfügbar. Unter den 24 Patienten mit IA lag bei 10 Patienten eine gesicherte und bei 14 eine wahrscheinliche IA nach EORTC Kriterien vor. Das mediane Lebensalter der Patienten betrug 8,5 Jahre. Eine hohe Inzidenz fand sich bei Patienten mit AML (5,4 %) und Patienten mit Leukämie-Rezidiv (4 %). Von 24 Patienten erkrankten 22 an einer pulmonalen IA, in 11 Fällen wurde die Diagnose durch eine bronchoalveoläre Lavage gesichert. Die antimykotische Therapie bestand vorwiegend aus der Verabreichung von Amphotericin B. Bei 8 Patienten wurde ohne schwere Komplikationen im Rahmen der Behandlung eine Thorakotomie durchgeführt. Bei nur 9 von 24 Patienten wurde die IA im Beobachtungszeitraum geheilt (37,5 %). Drei Patienten verstarben an einer fulminanten Hämoptyse infolge einer Gefäßarrosionsblutung durch die pulmonale Aspergillose.

Das in der vorliegenden Studie gezeigte Outcome der Therapie und Prophylaxe von Pilzinfektionen steht in keinem Verhältnis zu der früher sehr hohen Mortalität. So verstarb im betrachteten Zeitraum kein Patient, der eine antimykotische Prophylaxe oder Therapie erhielt, an den Folgen einer Pilzinfektion oder deren Behandlung. Ein Patient mit einer therapieassoziierten invasiven Candidiasis verstarb infolge der malignen Grunderkrankung, einer therapierefraktären AML. Bei allen Patienten mit einer vermuteten oder gesicherten invasiven Mykose konnte die Chemotherapie bei rückläufigen Untersuchungsbefunden wieder aufgenommen

und erfolgreich weitergeführt werden. Die beiden, im Detail dargestellten klinischen Patientenverläufe illustrieren die Komplexität der Diagnostik und Therapie von IFI bei hochgradig immunsupprimierten Kindern und Jugendlichen. Weiterhin zeigen die Fallberichte, dass es unter engmaschiger Überwachung möglich ist, die Chemotherapie trotz einer IFI erfolgreich zu beenden. In beiden Fällen einer gesicherten IFI war die Behandlung der Pilzinfektion und die Remission der onkologischen Erkrankung erfolgreich und führte zur vollständigen Genesung der Patienten.

Dies bestätigt übereinstimmend mit anderen Autoren (Castagnola et al., 2006; Groll und Ritter, 2005), dass eine disseminierte invasive Mykose, selbst im Rahmen einer intensiven Induktionschemotherapie, dank moderner Antimykotika, anders als noch vor wenigen Jahren, keine zwingend infauste Komplikation darstellt.

7.4. Kosten und Verbrauch

Verfügbare Fallserien, zum Beispiel zur Therapie invasiver Aspergillose bei granulozytopenischen Kindern und Jugendlichen, beschreiben interessanterweise den Gebrauch bestimmter Antimykotika, in keinem Fall jedoch die hiermit verbundenen Kosten. Lediglich eine Studie, in einem peer-review Journal veröffentlichte Untersuchung, analysiert die Kosten einer Therapie mit neueren Antimykotika bei erwachsenen Malignompatienten mit IFI (Aspergillose). Sie ermittelte mittlere Therapiekosten pro Patient mit Voriconazol von 30.026 € vs. 26.669 € mit Amphotericin B (Jansen et al., 2006). Für Kinder mit IFI, insbesondere für Kinder unter intensiver antineoplastischer Therapie, wurden vergleichbare Daten bislang nicht publiziert.

Die antimykotische Prophylaxe auf der hier ausgewerteten Station für pädiatrische Hämatologie/Onkologie führte im Beobachtungszeitraum zu hohen Gesamtkosten, die insbesondere auf den Einsatz von L-AMB zurückzuführen sind. L-AMB wurde in 16 prophylaktischen Zyklen eingesetzt und war mit einem Anteil von 40 % an allen Standardtagesdosen (zur Erläuterung des Begriffs der Standardtagesdosis siehe Kapitel 6.5.) für 70,8 % (18.408 €) der Prophylaxekosten verantwortlich. Auch Voriconazol war kostenintensiv, obgleich nur in sehr geringem Umfang

eingesetzt. Mit 3 Zyklen und einem Anteil von 4 % an allen Standardtagesdosen machte es jedoch 14,4 % (3.750 €) der Prophylaxekosten im Beobachtungszeitraum aus. Anders stellt es sich bei Fluconazol und Itraconazol dar. Fluconazol, welches mit 30 Zyklen und einem Anteil von 54 % an allen Standardtagesdosen eine breite Anwendung in der Prophylaxe fand, hatte gleichzeitig nur einen geringen Kostenanteil von 13,9 % (3.606 €) an den gesamten Prophylaxekosten. Itraconazol fand in 5 Zyklen mit einem Anteil von 2 % an allen Standardtagesdosen Anwendung und machte nur 0,9 % (225 €) der Prophylaxekosten aus.

Wie in Kapitel 7.2. beschrieben, ist der breite Einsatz auch kostenintensiver Antimykotika in der Prophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko für eine IFI medizinisch faktisch alternativlos. Im Vergleich zu den Gesamtkosten von 154.335 € für Antimykotika im Beobachtungszeitraum erscheinen die Prophylaxekosten von 25.989 € (17 % der Gesamtkosten für Antimykotika) nicht nur ökonomisch vertretbar.

Unter dem Aspekt der Prävention von Pilzinfektionen wurde in der vorliegenden Arbeit eine eventuelle Erweiterung der Prophylaxe für weitere Indikationsgruppen beleuchtet. Aus ökonomischer Sicht wurde in Kapitel 6.5.4. außerdem der Versuch unternommen, Kosten einer eventuellen Erweiterung auf eine *Aspergillus spp.* wirksame Prophylaxe abzuschätzen.

Es wurde die Gesamtdosis des unter der genannten Indikation verabreichten Fluconazols ermittelt und auf Standardtagesdosen umgerechnet, um im Folgenden die Kosten einer äquivalenten Prophylaxe mit L-AMB zu ermitteln. Warum L-AMB und nicht beispielsweise Itraconazol, als ebenfalls *Aspergillus spp.* wirksames Antimykotikum mit wesentlich geringeren Akquisitionskosten, als Alternative gewählt wurde, geht aus den detaillierten Erläuterungen in Kapitel 7.2. hervor. Es wurde gezeigt, dass die Kosten für die antimykotische Prophylaxe mit Fluconazol in der Indikationsgruppe „ALL“ 1.203 € betragen. Eine äquivalente Prophylaxe mit L-AMB hätte Kosten von 8.449 € verursacht. Die Differenz beträgt 7.246 €. Eine Prophylaxe mit L-AMB wäre also siebenfach teurer als die Prophylaxe mit Fluconazol. Diese Daten vermitteln auch, trotz aller Einschränkungen, die bezüglich des Studiendesigns gemacht werden müssen, einen Eindruck von der ökonomischen Bedeutsamkeit der Thematik. Denn eine eventuelle Erweiterung der Prophylaxe hätte demzufolge wesentlich höhere Kosten zur Folge und kann daher

nur evidenzbasierten Empfehlungen folgen. Die, auch aus ökonomischer Sicht sehr bedeutsame Prävention von IFI und daraus eventuell erfolgenden Kosteneinsparungen in der Therapie, lassen sich mittels des vorliegenden Studiendesigns nicht objektiv abschätzen, können aber antizipiert werden. Künftige multizentrische Studien zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen sollten jedoch auch den ökonomischen Aspekt einer wirksamen Prophylaxe nicht unberücksichtigt lassen.

Wie im Kapitel 7.3. dargelegt, zeigte die antimykotische Therapie im Beobachtungszeitraum ein gutes Outcome. Gleichzeitig führte aber der Einsatz moderner Antimykotika in der Therapie invasiver Mykosen zu hohen Akquisitionskosten. Allein L-AMB, als das besterprobteste und in seiner Wirkung sicherste moderne Antimykotikum, verursachte mit 77.726 € immerhin 60,6 % der Kosten für die antimykotische Therapie. Aber auch Caspofungin mit 29.337 € (22,9 %) und Voriconazol mit 17.842 € (13,9 %) hatten einen nicht zu vernachlässigen Anteil an den Gesamttherapiekosten von 128.345 €. Dabei entfiel auf L-AMB, das in 50 % der therapeutischen Zyklen eingesetzt wurde, ein Anteil von 60,6 % (77.726 €) der Gesamtkosten. Jedoch auch Caspofungin 22,9 % (29337 €) und Voriconazol (17842 €) trugen in erheblichem Maße zu den sehr hohen Gesamtkosten bei. Die Kosten für Fluconazol (0,6 %; 774 €) und Posaconazol (2,1 %; 2.664 €) erscheinen im Vergleich vernachlässigbar. Da, wie auch in den beiden Fallberichten beschrieben, die Therapie von IFI bei gleichzeitiger Behandlung der onkologischen Grunderkrankung äußerst komplex ist, bleibt wenig Spielraum für kritisch - ökonomische Betrachtungen. Anders ausgedrückt, die Therapie einer IFI stellt das behandelnde Ärzteteam vor größere Probleme als die der Finanzierbarkeit einer effektiven Therapie. Die weiter oben bereits beschriebene Praxis des breiten Einsatzes von Kombinationstherapien soll jedoch kritisch betrachtet werden. So wurden insgesamt 30 % der verabreichten therapeutischen Antimykotikazyklen im Rahmen einer Kombinationstherapie verabreicht. Dieser Anteil ist, wie im Kapitel 7.3. dargestellt, im Vergleich zu den Daten aus der Literatur keine Ausnahme. Dass die Wahl einer Kombinationstherapie auch nicht indiziert sein kann, zeigt sich am Fallbeispiel 1. Dort wäre eine Monotherapie mit L-AMB mit 5mg/kgKG/Tag ausreichend gewesen. Die Unwirksamkeit von Voriconazol und Caspofungin gegen *Absidia corymbifera* konnte jedoch erst die

Untersuchung des invasiv gewonnenen Biopsiematerials mit PCR-basierten Methoden (Bialek et al., 2005) aufdecken. Ein Verzicht auf eine Kombinationstherapie bei fehlendem Erregernachweis wäre, auch unter Berücksichtigung einer nicht vorliegenden Evidenz für Kombinationstherapien, kein Behandlungsfehler und im betrachteten Fallbeispiel retrospektiv sogar sinnvoll gewesen. Gleichzeitig stellt eine solche lebensbedrohliche Komplikation die Ärzte jedoch vor eine ernste Therapieentscheidung, die im Sinne der für den Patienten sichersten Behandlungsoption gelöst wird. Aus ärztlicher Sicht ist diese therapeutische Entscheidung verständlich, während die Therapiekosten sehr hoch sind. Diese beschriebene Problematik illustriert die Schwierigkeiten einer Kostenreduktion in der Therapie von IFI. Umso schwieriger jedoch eine Reduktion der Therapiekosten bei IFI ist, desto wichtiger erscheint, auch in ökonomischer Hinsicht eine Senkung der Inzidenz dieser schwerwiegenden infektiösen Komplikationen.

Die Analyse der durch die Therapie entstandenen Kosten zeigt weiterhin, dass ein beachtlicher Anteil allein durch die Therapie der beiden Patienten mit gesicherter IFI verursacht wurde. Die Kosten der antimykotische Behandlung der beiden Patienten mit gesicherter IFI, verglichen mit allen Ausgaben für Antimykotika in der kideronkologischen Abteilung während des Beobachtungszeitraums, betrug mit 98.000 € in etwa 75 %. Beide Fallberichte demonstrieren, dass der komplexe Krankheitsverlauf diese immensen Kosten verursacht. Eine, über die Problematik der Kombinationstherapie hinausgehende Diskussion über Möglichkeiten der Kostenreduktion gestaltet sich daher schwierig.

Vielmehr soll aber am Beispiel dieser beiden Patienten auf eine weitere Problematik in der Finanzierung moderner Antimykotika eingegangen werden. Eine Aufstellung der geltend gemachten Zusatzentgelte über den gesamten Behandlungszeitraum dieser beiden Patienten ergibt, dass die vereinbarten Zusatzentgelte für L-AMB und Voriconazol nicht kostendeckend waren. Die detaillierte Analyse der Zusatzentgelte deckt zwei grundlegende Refinanzierungsprobleme auf:

1. Die teilstationäre oder stationäre Gabe von L-AMB war (und ist) bis zu einer Gesamtdosis von 250 mg und ausschließlich unter einem Alter von 3 Jahren als Zusatzentgelt anrechenbar (ZE 43.01 100 mg bis unter 175 mg und ZE 43.02

175 bis unter 250 mg). Da die Patienten während eines teilstationären oder eines kurzen stationären Aufenthaltes kumulativ weniger als 250 mg L-AMB erhielten bedeutet dies, dass für einen erheblichen Anteil des prophylaktisch verabreichten L-AMB (2 x 2,5 mg/kgKG/Woche) und einen Teil der therapeutischen L-AMB Gaben keine Zusatzentgelte geltend gemacht werden konnten, sondern mit den pro Behandlungsfall ermittelten Fallpauschalen (DRGs) bezahlt werden mussten.

2. Die tatsächlichen Arzneimittelkosten lagen, obwohl die Apothekenpreise der Universitätsklinik deutlich niedriger sind als die Preise in nicht-universitären Kliniken oder Apotheken, sowohl für L-AMB als auch Voriconazol immer deutlich über dem Ertrag durch die Zusatzentgelte in der jeweiligen Dosisgruppe. Lediglich beim Caspofungin waren die Zusatzentgelte kostendeckend.

Die beschriebenen Lücken in der Refinanzierung führten zu einer Mehrbelastung von 17.663 €. Dies sind Kosten, die aus den ermittelten Fallpauschalen (DRGs) bestritten werden mussten.

Auf die grundsätzliche Bedeutung dieser Kostenproblematik deutet die im Verlaufe der Entwicklung des G-DRG Systems wiederholte Einführung von ZE für Antimykotika hin. Die meisten modernen Antimykotika sind durch ZE im G-DRG System dargestellt, seit 2009 auch Posaconazol.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit im Rahmen des Verfahrens nach §17 Krankenhausfinanzierungsgesetz (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) neue Antimykotika durch das Fallpauschaleninstitut vorläufig bewerten zu lassen und bei positivem Bescheid nachfolgend individuell für jedes beantragende Krankenhaus ZE zu vereinbaren (InEK gGmbH, 2008). Dies erfolgte 2009 beispielsweise für die Antimykotika Anidulafungin, Micafungin und Amphotericin B Lipidkomplex. Dass Kinder eine gesondert zu betrachtende und zu analysierende „Fallpopulation“ sind, belegen die 2006 eingeführten, für Kinder „reservierten“ Dosisstufen und Zusatzentgeltbeträge.

Da die ZE im G-DRG System trotz ihrer additiven Erlöswirkung nur partiell kostendeckend sind, stellt sich die Frage nach anderen Möglichkeiten der Kostendeckung im G-DRG System. Eine Steigerung des Erlöses pro

Behandlungsfall kann erzielt werden, wenn die Patienten interkurrente Erkrankungen und/oder Komplikationen aufweisen, welche kalkulatorisch bewertet sind und in der jeweiligen Gruppierungslogik des G-DRG Systems zu einer Aufstufung des Falls mit einem höheren Erlös führen. Komplikationen und/oder interkurrente Erkrankungen ohne derartige ökonomische Bewertung im G-DRG System bilden den Fall ohne Konsequenz auf die Erlösermittlung ab. Die Darstellungstiefe und kalkulatorische Bewertung von Diagnosen und Prozeduren innerhalb des G-DRG Systems ist nicht zufriedenstellend. Obwohl Resistenzen von *Candida* spp. gegen Fluconazol oder Voriconazol als Diagnose im ICD10-GM2009 dargestellt werden können (U83). Dieser Kode ist auch analog den Codes für die meisten Pilzinfektionen kalkulatorisch bewertet (DIMDI, 2008). Aber das fehlende klinische Ansprechen auf eine Monotherapie und die sich daraus ergebende Notwendigkeit einer Umstellung auch auf eine Kombinationstherapie sind nicht kodierbar (DIMDI, 2008). Die bereits vor Jahren eingeführten Codes für infektiologisches Monitoring (1-930 ff.) umfassen molekulargenetische Untersuchungsmethoden hinsichtlich viraler Pathogene, wie dem HIV, nicht aber die molekularbiologische Identifizierung der Erreger von IFI. Sie waren auch noch im Jahre 2010 kalkulatorisch unbewertet (DIMDI, 2008).

Die Prophylaxe von IFI hat im jetzigen System keinen Einfluss auf den Fallwert, da sie als Indikation (Diagnosekode) nicht spezifisch kodierbar und damit nicht kalkulierbar ist. Um eine mögliche Steigerung des Erlöses der DRG zu erreichen, müsste die Kodierung der zu verhindernden Erkrankung erfolgen. Dem stehen die Bestimmungen aller bisherigen Deutschen Kodierrichtlinien entgegen (InEK gGmbH, 2008).

Aus diesen Darstellungen erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass im G-DRG System die Kosten der antimykotischen Diagnostik und Therapie in der Kinderonkologie realistisch abgebildet werden. Eine valide Antwort auf diese Kostenfrage könnte nur durch systematische Kohortenstudien ermittelt werden. In der Literaturübersicht konnte lediglich eine Untersuchung mit quantitativen Aussagen für den Bereich der Pädiatrie einschließlich der pädiatrischen Onkologie identifiziert werden (Christaras et al., 2006), die jedoch die Refinanzierung von Antimykotika in der pädiatrischen Onkologie unberücksichtigt lässt.

Daten über die Behandlungskosten von pädiatrisch-onkologischen Patienten in repräsentativer Fallzahl unter den Bedingungen von G-DRG sind de facto nicht verfügbar. Kosten für Patienten der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie wurden vor Einführung von G-DRG in einem Teil der Bundesrepublik mit Fokus auf Stammzelltransplantationen und Chemotherapien untersucht (Stübler und Wagner, 2003). Aus den skandinavischen Ländern liegt eine Kostenermittlung der Behandlung der ALL bei Kindern nach dem NOPHO-Protokoll vor, welches dem in Deutschland verwendeten BFM-Protokoll ähnelt (Rahiala et al., 2000). Diese Untersuchung aus 2001 basiert auf 11 Kindern und ermittelte, dass 18 % der Behandlungskosten von gemittelt 103.250 US-Dollar (Spanne 55.196-166.039 US-Dollar) pro Patient der Diagnostik und Therapie von Infektionen zuzuschreiben waren. Rezenteren Daten aus China schlüsseln die Therapiekosten nicht auf (Luo et al., 2008).

Aus den hohen Sachkosten, die mit einer modernen antimykotischen Prophylaxe und Therapie verbunden sind, kann auch ein behandlungsethischer Konflikt resultieren. Das Sozialgesetzbuch V fordert Humanität und Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts einerseits sowie andererseits wiederholt die Beachtung der Wirtschaftlichkeit ein. Auch für das Medizincontrolling sind die hohen Ausgaben für Antimykotika, die den Klinikern bei entsprechenden Audits vorgehalten werden, eine primär zu hinterfragende Belastung des Arzneimittelletats.

Dieses Spannungsverhältnis wurde durch höchstrichterliche Rechtsprechung nicht entschärft (Bundessozialgericht, 2005). Die durchgehende ökonomische Evaluation ärztlichen Handelns und Unterlassens – oder auch die „Industrialisierung des Krankenhauswesens“ (Vera, 2009) birgt in sich das Risiko einer ökonomisch motivierten Änderung der ärztlichen Handlungsweise (Hartzband und Groopman, 2009).

Etwaige Auswirkungen einer solchen, sicher in Teilen fundamentalen Änderung ärztlichen Handelns sind mit besonderem Fokus auf Kinder mit malignen Erkrankungen bis dato nicht untersucht. Handlungsbedarf im Sinne prospektiver Studien zur praktischen Umsetzung Evidenz-basierter Leitlinien (Walsh et al., 2008) in der pädiatrischen Onkologie ist hier unzweifelhaft gegeben.

8. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Fall-Kontrollstudie evaluiert den Antimykotikaeinsatz auf einer mittelgroßen deutschen pädiatrischen hämatologisch-onkologischen Station über ein Jahr, im Zeitraum Februar 2007 bis Februar 2008. Während des betrachteten Zeitraums konnten 113 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Im Rahmen der retrospektiven Aufarbeitung der erhobenen Daten wurde untersucht, ob sich epidemiologische Risikofaktoren für die Entstehung einer IFI im Patientenkollektiv abgrenzen lassen. Berücksichtigt wurden hierbei das Patientenalter, die Grunderkrankung, unter Berücksichtigung des Vorliegens eines Rezidivs der onkologischen Erkrankung, und der therapeutische Einsatz von Steroiden. Es konnte in der vorliegenden Untersuchung kein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer invasiven Mykose ermittelt werden. Gleichzeitig konnte aber gezeigt werden, dass auf der betrachteten Station die antimykotische Prophylaxe im Rahmen einer Risikostratifizierung verabreicht wurde. Im Weiteren wird das Fehlen eines unabhängigen Risikofaktors als hypothetische Folge der prophylaktischen Risikostratifizierung diskutiert.

Ein weiteres Ziel der retrospektiven Untersuchung bestand darin, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der differenzierten Anwendung von Antimykotika zur Prophylaxe von IFI zu vergleichen. Es wurden die prophylaktische Wirksamkeit und die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen von Fluconazol, das unwirksam gegen *Aspergillus spp.* ist, mit gegen *Aspergillus spp.* wirksamen Antimykotika verglichen. Die Auswertung ergab, dass Patienten unter einer Prophylaxe mit Fluconazol signifikant seltener an einer invasiven Mykose erkrankten, als Patienten, die eine Prophylaxe mit gegen *Aspergillus spp.* wirksamen Präparaten erhielten. Dieses Ergebnis ist überraschend. Als mögliche Erklärung muss jedoch auch dieses Ergebnis vor dem Hintergrund diskutiert werden, dass die vorangegangene Risikostratifizierung als Confounder Ursache dieses Ergebnisses war. Die Diskussion möglicher Alternativen zu Fluconazol kommt zu dem Ergebnis, dass L-AMB derzeit die einzige Alternative in der Prophylaxe invasiver Mykosen bei pädiatrischen Patienten unter antineoplastischer Chemotherapie wäre. Eine Überlegenheit bezogen auf schwere, zum Abbruch der Prophylaxe führende Nebenwirkungen, konnte, bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit, nicht gezeigt werden.

Die Analyse des therapeutischen Einsatzes von Antimykotika war ein weiteres Ziel der retrospektiven Untersuchung. Eine statistische Auswertung war bei zu geringer Fallzahl nicht möglich. Die kritische Bewertung konnte aber zeigen, dass die differenzierte Therapie mit verschiedenen Antimykotika, abgesehen von wenigen Ausnahmen, den Zulassungskriterien im Beobachtungszeitraum entsprach. Auch die therapeutischen Ansprechraten stimmen mit vergleichbaren Angaben in der Literatur überein. Der relativ häufige Einsatz antimykotischer Kombinationstherapien stellt eine Ausnahme der evaluierten Abteilung im therapeutischen Vorgehen dar, denn die Effektivität einer Kombination antimykotischer Substanzen in der Therapie invasiver Mykosen ist derzeit ohne Evidenz. Für die hier ausgewertete Patientenpopulation wurden im betrachteten Zeitraum 30 % der therapeutischen Medikationszyklen im Rahmen einer Kombinations-Behandlung verabreicht. Da sich diese Beobachtung mit der in der Literatur beschriebenen Anwendungshäufigkeit antimykotischer Kombinationstherapien deckt und angesichts der hohen Mortalität durch invasive Mykosen verständlich ist, unterstreichen die vorliegenden Ergebnisse den dringenden Handlungsbedarf, diese Vorgehensweise mittels prospektiver Studien abzusichern.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie bestand darin, den Verbrauch von Antimykotika im Beobachtungszeitraum und die dadurch entstandenen Kosten zu analysieren. Es konnte ermittelt werden, dass die Ausgaben für die Prophylaxe invasiver Mykosen während des Beobachtungszeitraums 25.989 € betragen. Davon entfielen 70,8 % auf die Prophylaxe mit L-AMB. Die Ausgaben für die Therapie invasiver Mykosen beliefen sich auf 128.345 €, wovon mit 60,6 % der Hauptanteil auf die Aquisitionskosten für L-AMB entfiel. In Anbetracht der hohen Therapiekosten wird diskutiert, ob durch eine Erweiterung der Indikation um eine gegen *Aspergillus spp.* wirksame Prophylaxe eine konsekutive Kostenreduktion in der Therapie zu erzielen wäre. Die Indikation einer Prophylaxe mit L-AMB auf die Gruppe der Patienten mit ALL, entsprechend der oben genannten theoretischen Überlegung, zu erweitern, hätte eine Kostensteigerung um 7.246 € zur Folge.

Die Kostenanalyse der antimykotischen Therapie in den beiden Behandlungsfällen mit gesicherter invasiver Mykose deckte außerdem Lücken in der Refinanzierung auf. Dies führte in den beschriebenen Fällen zu einer Mehrbelastung von 17.663 €, die aus den ermittelten Fallpauschalen (DRGs) bestritten werden mussten.

9. Anhang

1. Kopie des Posters mit dem Thema: „Retrospektive Analyse der Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen in einem kideronkologischen Zentrum – das Überleben hat seinen Preis“, das anlässlich des 17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie mit der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie der vom 2. bis 4. April 2009 in Bremen stattfand präsentiert wurde. Es wurde als Abstract veröffentlicht.

2. Ausdruck des Artikels aus der Onlineausgabe des amerikanischen Journal of Pediatric Hematology/Oncology.

10. Literaturverzeichnis

Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1210-1219

Adam O, Auperin A, Wilquin F, Bourhis JH, Gachot B, Chachaty E. Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive *Aspergillus galactomannan* antigen test results for patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 917-920

Al Arishi H, Frayha HH, Kalloghlian A, Al Alaiyan S. Liposomal amphotericin B in neonates with invasive candidiasis. *Am J Perinatol* 1998; 15: 643-648

Alexander S, Walsh T, Freifeld A, Pizzo P. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo, P., Poplack, D., HRSG. *Principles and Practice of pediatric oncology*, 4th ed. Lippincott Williams, Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, 2002: 1239-1283

Alkan Y, Haefeli WE, Burhenne J, Stein J, Yaniv I, Shalit I. Voriconazole-induced QT interval prolongation and ventricular tachycardia: a non-concentration-dependent adverse effect. *Clin Infect Dis* 2004; 39: e49-52

Ammann RA Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2004; 100: 1547-1548

Ammann RA, Simon A, de Bont E S. Low risk episodes of fever and neutropenia in pediatric oncology: Is outpatient oral antibiotic therapy the new gold standard of care? *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 244-247

Andes D, Nett J, Oschel P, Albrecht R, Marchillo K, Pitula A. Development and characterization of an in vivo central venous catheter *Candida albicans* biofilm model. *Infect Immun* 2004; 72: 6023-6031.

Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 24-34

Antachopoulos C & Walsh TJ New agents for invasive mycoses in children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 78-87

Ariffin H, Omar KZ, Ang EL, Shekhar K. Severe vincristine neurotoxicity with concomitant use of itraconazole. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 638-639

Armenian SH, Nash KA, Kapoor N, Franklin JL, Gaynon PS, Ross LA, Hoffman JA. Prospective monitoring for invasive aspergillosis using galactomannan and polymerase chain reaction in high risk pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 920-926

Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14

Ashouri N, Singh J, Arrieta A. Micafungin in pediatrics: when one size does not fit all. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 463-469

Aubry A, Porcher R, Bottero J, Touratier S, Leblanc T, Brethon B, Rousselot P, Raffoux E, Menotti J, Derouin F, Ribaud P, Sulahian A. Occurrence and kinetics of false-positive *Aspergillus galactomannan* test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 389-394

Bacigalupo A. Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 225-231

Benjamin DK, Jr Miller WC, Bayliff S, Martel L, Alexander KA, Martin PL. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 227-234

Beutel K & Simon A Diagnostic and Management of Central Venous Line Infections in Pediatric Cancer Patients. *Klin Padiatr* 2005; 217: 91-100

Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2006; 162: 1-15

Bialek R, Moshous D, Casanova J L, Blanche S, Hennequin C. *Aspergillus* antigen and PCR assays in bone marrow transplanted children. *Eur J Med Res* 2002; 7: 177-180

Bialek R, Konrad F, Kern J, Aepinus C, Cecenas L, Gonzalez GM, Just-Nubling G, Willinger B, Presterl E et al. PCR based identification and discrimination of agents of mucormycosis and aspergillosis in paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1180-1184

Bindl L & Nicolai T. Management of septic shock and acquired respiratory distress syndrome in pediatric cancer patients. *Klin Padiatr* 2005; 217 Suppl 1: 130-142

Blau IW, Fauser AA. Review of comparative studies between conventional and liposomal amphotericin B (Ambisome) in neutropenic patients with fever of unknown origin and patients with systemic mycosis. *Mycoses* 2000; 43: 325-332

Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD006343

Bochud PY, Chien JW, Marr KA, Leisenring WM, Upton A, Janer M, Rodrigues SD, Li S, Hansen JA, Zhao LP, Aderem A, Boeckh M. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359: 1766-1777

Bodey G, Buckley M, Sathe Y, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340

Boogaerts M, Maertens J. Clinical experience with itraconazole in systemic fungal infections. *Drugs* 2001; 61 Suppl 1: 39-47

Boogaerts MA, Maertens J, Van Der Geest R, Bosly A, Michaux JM, Van Hoof A, Cleeren M, Wostenborghs R, De Beule K. Pharmacokinetics and safety of a 7-day administration of intravenous itraconazole followed by a 14-day administration of itraconazole oral solution in patients with hematologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2001a; 45: 981-985

Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarzer AP, Novitzky N, Boehme A, Chwetzoff E, De Beule K. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001b; 135: 412-422

Brammer KW & Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 325-329

Bruggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, Warris A, Blijlevens NM, Mouton JW, Verweij PE, Burger DM. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 403-411

Bruggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, Burger DM. Clinical Relevance of the Pharmacokinetic Interactions of Azole Antifungal Drugs with Other Coadministered Agents. *Clin Infect Dis* 2009

Bundessozialgericht. B 1 KR 37/00 R v. 19.03.2002; BSG B1 KR 7/05 R v. 04.04.2006; BVerfG 1 BvR 347/98 v. 06.12 2005. 2005

Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, Prasad P, Steinbach WJ. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008; 121: e1286-1294

Castagnola E, Conte M, Garaventa A, Tasso L, De Bernardi B, Dini G, Mori P G, Massimo L. Indwelling central venous catheter-related sepsis. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 73-74

Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, Livadiotti S, Tucci F, Zanazzo G, Caselli D, Caviglia I, Parodi S et al. Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 634-639

Castagnola E, Molinari A C, Giacchino M, Chiapello N, Moroni C, Caviglia I, Fratino G, Haupt R. Incidence of catheter-related infections within 30 days from insertion of Hickman-Broviac catheters. *Pediatr Blood Cancer* 2007a; 48: 35-38

Castagnola E, Conte M, Parodi S, Papio F, Caviglia I, Haupt R. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children with high risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007b; 49: 672-677

Cesaro S, Toffolutti T, Messina C, Calore E, Alaggio R, Cusinato R, Pillon M, Zanesco L. Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis. *Eur J Haematol* 2004; 73: 50-55

Cesaro S, Zignol M, Burlina AB, Tridello G, Visintin G, Messina C. Assessment of nephrotoxicity of high-cumulative dose of liposomal amphotericin B in a pediatric patient who underwent allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 2006; 10: 255-258

Cesaro S, Giacchino M, Locatelli F, Spiller M, Buldini B, Castellini C, Caselli D, Giraldi E, Tucci F, Tridello G, Rossi MR, Castagnola E. Safety and efficacy of a caspofungin-based combination therapy for treatment of proven or probable aspergillosis in pediatric hematological patients. *BMC Infect Dis* 2007a; 7: 28

Cesaro S, Cecchetto G, Corti FD, Dodero P, Giacchino M, Caviglia I, Fagioli F, Livadiotti S, Salin F, Caselli D, Castagnola E. Results of a multicenter retrospective study of a combined medical and surgical approach to pulmonary aspergillosis in pediatric neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007b; 49: 909-913

Cesaro S, Stenghele C, Calore E, Franchin E, Cerbaro I, Cusinato R, Tridello G, Manganelli R, Carli M, Palu G. Assessment of the lightcycler PCR assay for diagnosis of invasive aspergillosis in paediatric patients with onco-haematological diseases. *Mycoses* 2008; 51: 497-504

Chabrol A, Cuzin L, Huguet F, Alvarez M, Verdeil X, Linas MD, Cassaing S, Giron J, Tetu L, Attal M, Recher C. Prophylaxis of invasive aspergillosis with voriconazole or caspofungin during building work in patients with acute leukemia. *Haematologica* 2010; 95: 996-1003

Charlier C, Hart E, Lefort A, Ribaud P, Dromer F, Denning DW, Lortholary O. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 384-410

Christaras A, Schaper J, Strelow H, Laws HJ, Göbel U. Effects of self-adapting G-DRG system 2004 to 2006 on in-patient services payment in pediatric hematology and oncology patients of a university hospital. *Klin Padiatr* 2006; 218: 366-378

Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M. Opportunistic infections after treatment with monoclonal antibodies. *Wien Med Wochenschr* 2004; 154: 209-217

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007a; 356: 348-359

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007b; 44: 1289-1297

Cornely OA, Bohme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, Krause SW, Kruger W, Maschmeyer G, Penack O, Ritter J, Ruhnke M, Sandherr M, Sieniawski M, Vehreschild JJ, Wolf HH, Ullmann AJ. 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 Oncology. *Haematologica* 2009; 94: 113-122

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ullmann AJ, Ebrahimi R, Herbrecht R. Treatment outcome of invasive mould disease after sequential exposure to azoles and liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 114-117

Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, McShane D, Arron ST, Prose NS, Turner ML, Fox LP. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 31-37

Crassard N, Hadden H, Pondarre C, Hadden R, Galambrun C, Piens MA, Pracros JP, Souillet G, Basset T, Berthier JC, Philippe N, Bertrand Y. Invasive aspergillosis and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a 15-year experience. *Transpl Infect Dis* 2008a; 10: 177-183

Crassard N, Hadden H, Piens MA, Pondarre C, Hadden R, Galambrun C, Pracros JP, Souillet G, Basset T, Berthier JC, Philippe N, Bertrand Y. Invasive aspergillosis in a paediatric haematology department: a 15-year review. *Mycoses* 2008b; 51: 109-116

D'Antonio D, Pagano L, Girmenia C, Parruti G, Mele L, Candoni A, Ricci P, Martino P. Cutaneous aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 362-365

Dato VM, Dajani AS. Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 309-314

De Bont ES, Oude Nijhuis C, Kamps WA, Vellenga E. Interpretation of inflammatory markers in feverish cancer patients with or without neutropenia at admission. *Br J Haematol* 2001; 114: 489-491

De Pauw BE & Patterson TF. Should the consensus guidelines' specific criteria for the diagnosis of invasive fungal infection be changed? *Clin Infect Dis* 2005; 41: 377-380

De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG). *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-1822

Debruyne D & Ryckelynck JP. Clinical pharmacokinetics of fluconazole. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 10-27

Demartini G, Lequaglie C, Brega Massone PP, Scaglione F, Fraschini F. Penetration of amphotericin B in human lung tissue after single liposomal amphotericin B (AmBisome) infusion. *J Chemother* 2005; 17: 82-85

Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1147-1201

Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-803; quiz 804-785

Dotis J, Iosifidis E, Roilides E. Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 381-393

Eiden C, Palenzuela G, Hillaire-Buys D, Margueritte G, Cociglio M, Hansel-Esteller S, Peyriere H. Posaconazole-increased vincristine neurotoxicity in a child: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 292-295

Ellis M, Spence D, de Pauw B, Meunier F, Marinus A, Collette L, Sylvester R, Meis J, Boogaerts M, Selleslag D, Krcmery V, von Sinner W, MacDonald P, Doyen C, Vandercam B. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1406-1412

Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 99-104

Fallpauschengesetz. Gesetz zur Einführung des diagnose-orientierten Fallpauschalensystems für Krankenhäuser (Fallpauschalengesetz - FPG). 2002: S 1412

Fisher BT & Zaoutis T. Caspofungin for the Treatment of Pediatric Fungal Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1099-1102

Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000; 111: 1093-1102

Forrest GN, Weekes E, Johnson JK. Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect* 2008; 56: 126-129

Galimberti R, Kowalczyk A, Hidalgo Parra I, Gonzalez Ramos M, Flores V. Cutaneous aspergillosis: a report of six cases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 522-526

Garnock-Jones KP, Keam SJ. Caspofungin: in pediatric patients with fungal infections. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 259-269

Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003a; 37: 469-475

Gaur AH, Giannini MA, Flynn PM, Boudreaux JW, Mestemacher MA, Shenep JL, Hayden RT. Optimizing blood culture practices in pediatric immunocompromised patients: evaluation of media types and blood culture volume. *Pediatr Infect Dis J* 2003b; 22: 545-552

Gaur A H, Flynn P M, Shenep J L. Optimum management of pediatric patients with fever and neutropenia. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 825-835

Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 445-449

Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V (2006) Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Vereinbarung zur Kinderonkologie) vom 16. Mai 2006, geändert am 19. Dezember 2006 (Anlage 1), Inkrafttreten am 01. Januar 2007. *Bundesanzeiger Nr. 129 vom 13. Juli 2006: 4997*

Girmentia C. New generation azole antifungals in clinical investigation. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009; 18: 1279-1295

Girois SB, Chapuis F, Decullier E, Revol BG. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 138-149

Glasmacher A, Molitor E, Mezger J, Marklein G. Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients: pharmacological, microbiological and clinical aspects. *Mycoses* 1996; 39: 249-258

Glasmacher A, Molitor E, Hahn C, Bomba K, Ewig S, Leutner C, Wardelmann E, Schmidt-Wolf IG, Mezger J, Marklein G, Sauerbruch T. Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients with acute leukaemia. *Leukemia* 1998; 12: 1338-1343

Glasmacher A, Hahn C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG. Itraconazole trough concentrations in antifungal prophylaxis with six different dosing regimens using hydroxypropyl-beta-cyclodextrin oral solution or coated-pellet capsules. *Mycoses* 1999; 42: 591-600

Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, Schmidt-Wolf IG. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4615-4626

Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, Wedding U, Bodenstein H, Wandt H, Boewer C, Pasold R, Wolf HH, Hanel M, Dolken G, Junghanss C, Andreesen R, Bertz H. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 317-325

Glockner A. Therapy of candidemia and invasive candidiasis according to guidelines. *Mycoses* 2010; 53 Suppl 1: 30-35

Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2192-2203

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8

Grigull L, Beier R, Schrauder A, Kirschner P, Loening L, Jack T, Welte K, Sykora K W, Schrappe M. Invasive fungal infections are responsible for one fifth of the infectious death in children with ALL. *Mycoses* 2003; 46: 441-446

Groll AH, Kurz M, Schneider W, Witt V, Schmidt H, Schneider M, Schwabe D. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. *Epidemiology, management and long-term survival. Mycoses* 1999; 42: 431-442

Groll AH, Ritter J, Muller FM. Prevention of fungal infections in children and adolescents with cancer. *Klin Pädiatr* 2001; 213: Suppl 1: A50-68

Groll AH, Gea-Banacloche JC, Glasmacher A, Just-Nuebling G, Maschmeyer G, Walsh TJ. Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 159-191, ix

Groll AH, Kolve H, Ehlert K, Paulussen M, Vormoor J. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and ciclosporin A following allogeneic bone marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 113-114

Groll AH & Kolve H. Antifungal Agents: In Vitro Susceptibility Testing, Pharmacodynamics and Prospect for Combination Therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 256-270

Groll AH & Ritter J. Diagnosis and management of fungal infections and pneumocystis pneumonia in pediatric cancer patients. *Klin Padiatr* 2005; 217: Suppl 1: 37-66

Groll AH & Lehrnbecher T. New antifungal drugs and the pediatric cancer patient: current status of clinical development. *Klin Padiatr* 2005; 217: 158-168

Groll AH, Attarbaschi A, Schuster FR, Herzog N, Grigull L, Dworzak MN, Beutel K, Laws HJ, Lehrnbecher T. Treatment with caspofungin in immunocompromised paediatric patients: a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 527-535

Gubbins PO, Krishna G, Sansone-Parsons A, Penzak SR, Dong L, Martinho M, Anaissie EJ. Pharmacokinetics and safety of oral posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1993-1999

Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 623-629

Harnicar S, Adel N, Jurcic J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15: 175-182

Hartzband P, Groopman J. Money and the Changing Culture of Medicine. *New Engl J Med* 2009; 360: 101-103

Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumors: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2413-2419

Hayden R, Pounds S, Knapp K, Petraitiene R, Schaufele RL, Sein T, Walsh TJ. Galactomannan antigenemia in pediatric oncology patients with invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 815-819

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF. Voriconazole versus Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415

Herbrecht R, Berceanu A. Beta-D-glucan detection test: a step toward preemptive therapy for fungal infections in leukemic patients? *Clin Infect Dis* 2008; 46: 886-889

Hiramatsu Y, Maeda Y, Fujii N, Saito T, Nawa Y, Hara M, Yano T, Asakura S, Sunami K, Tabayashi T, Miyata A, Matsuoka KI, Shinagawa K, Ikeda K, Matsuo K, Tanimoto M. Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2008; 88: 588-595

Hummel M, Spiess B, Cornely OA, Dittmer M, Morz H, Buchheidt D. Aspergillus PCR testing: results from a prospective PCR study within the AmBiLoad trial. *Eur J Haematol* 2010; 85: 164-169

Jain S, Kapoor G. Severe life threatening neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia receiving posaconazole and vincristine. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 783

Jansen J, Kern W, Cornely O, Karthaus M, Ruhnke M, Ullmann A, Resch A. Economic evaluation of voriconazole versus conventional amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis in Germany. *ValueHealth* 2006; 9: 12-23

Jeng MR, Feusner J. Itraconazole-enhanced vincristine neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 137-142

Johnson MD, Perfect JR. Combination antifungal therapy: what can and should we expect? *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 297-306

Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, Amitay M, Flidel-Rimon O, Even-Tov S, Mogilner B, Barzilai A. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000; 28: 223-226

Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 603-607

Kamaluddin M, McNally P, Breatnach F, O'Marcaigh A, Webb D, O'Dell E, Scanlon P, Butler K, O'Meara A. Potentiation of vincristine toxicity by itraconazole in children with lymphoid malignancies. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1204-1207

Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans, molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. *Acta Biochimica Polonica* 2009; 56: 211-214

Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 935-944

Karthaus M. Guideline based treatment of invasive aspergillosis. *Mycoses* 2010; 53 Suppl 1: 36-43

Kinderkrebsregister, 2009: Deutsches Kinderkrebsregister Jahresbericht 2009. <http://www.kinderkrebsregister.de/texte09pdf/jb09-2-Diagnosen.pdf> (Zugriffsdatum 25.04.2010)

Klein KC, Blackwood RA. Topical voriconazole solution for cutaneous aspergillosis in a pediatric patient after bone marrow transplant. *Pediatrics* 2006; 118: e506-508

Kohl V, Muller C, Cornely OA, Abduljalil K, Fuhr U, Vehreschild JJ, Scheid C, Hallek M, Ruping MJ. Factors influencing pharmacokinetics of prophylactic posaconazole in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 207-212

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2010; 53: 357-388

Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 812-818

Krishna G, Moton A, Ma L, Savant I, Martinho M, Seiberling M, McLeod J. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetic properties of oral and intravenous midazolam: A phase I, randomized, open-label, crossover study in healthy volunteers. *Clin Ther* 2009; 31: 286-298

Kruger WH, Russmann B, de Wit M, Kroger N, Renges H, Sobottka I, Zander AR. Haemopoietic cell transplantation of patients with a history of deep or invasive fungal infection during prophylaxis with liposomal amphotericin B. *Acta Haematol* 2005; 113: 104-108

Lass-Flörl C & Dierich MP. Epidemiologie und Expositionsprophylaxe nosokomialer Aspergillus-Infektionen bei hämatoonkologischen Patienten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004; 4: 379-383

Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, Mayr A, Gastl G, Auberger J, Bialek R, Freund MC. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e101-104

Lass-Flörl C. Invasive fungal infections in pediatric patients: a review focusing on antifungal therapy. *Expert Rev. anti Infect. Ther* 2010; 8(2): 127-135

Laws J, Kobbe G, Dilloo D, Dettenkofer M, Meisel R, Geisel R, Haas R, Gobel U, Schulze-Robbecke R. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect* 2005a: 80-88

Laws HJ, Ammann RA, Lehrnbecher T. Diagnostic Procedures and Management of Fever in Pediatric Cancer Patients. *Klin Padiatr* 2005b; 217: 9-16

Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall C L, Chanock S J. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 399-417

Lehrnbecher T, Marshall D, Gao C, Chanock S J. A second look at anorectal infections in cancer patients in a large cancer institute: the success of early intervention with antibiotics and surgery. *Infection* 2002; 30: 272-276

Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multiinstitutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18: 72-77

Lehrnbecher T, Laws HJ, Boehm A, Dworzak M, Janssen G, Simon A, Groll AH. Compliance with anti-infective preventive measures: A multicentre survey among paediatric oncology patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1861-1865

Lehrnbecher T, Mousset S, Sorensen J, Bohme A. Current practice of antifungal prophylaxis and treatment in immunocompromised children and adults with malignancies: a single centre approach. *Mycoses* 2009a; 52: 107-117

Lehrnbecher T, Ethier MC, Zaoutis T, Creutzig U, Gamis A, Reinhardt D, Aplenc R, Sung L. International variations in infection supportive care practices for paediatric patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2009b; 147: 125-128

Lehrnbecher T, Groll AH. Micafungin: a brief review of pharmacology, safety, and antifungal efficacy in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 229-232

Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, Garbino J, Gruhn B, Kontny U, Luer S, Phillips R, Scholz J, Wagner HJ, Wiesel T, Groll AH. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1043-1045

Li Y, Theuretzbacher U, Clancy CJ, Nguyen MH, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 379-396

Lin S J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-366

Lipp HP. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: an overview. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 471-480

Lorf T, Braun F, Ruchel R, Muller A, Sattler B, Ringe B. Systemic mycoses during prophylactical use of liposomal amphotericin B (Ambisome) after liver transplantation. *Mycoses* 1999; 42: 47-53

Luo XQ, Ke ZY, Guan XQ, Zhang YC, Huang LB, Zhu J. The comparison of outcome and cost of three protocols for childhood non-high risk acute lymphoblastic leukemia in China. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 204-209

Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-1610

Maertens J, Boogaerts M. The place for itraconazole in treatment. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 Suppl 1: i33-i38

Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, Verbeken E, Verhoef G, Van Eldere J, Lagrou K. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1688-1693

Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, Green M, Nania JJ, Bourque MR, Wise BA, Strohmaier KM, Taylor AF, Kartsonis NA, Chow JW, Arndt CA, DePauw BE, Walsh TJ. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 415-420

Mahieu LM, De Dooy JJ, Van Laer FA, Jansens H, Ieven MM. A prospective study on factors influencing aspergillus spore load in the air during renovation works in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2000; 45: 191-197

Manavathu EK, Cutright JL, Loebenberg D, Chandrasekar PH. A comparative study of the in-vitro susceptibilities of clinical and laboratory-selected resistant isolates of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 229-234

Manuel RJ & Kibbler CC. (1998) The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis. *J Hosp Infect* 39: 95-109

Marcoux D, Jafarian F, Joncas V, Buteau C, Kokta V, Moghrabi A. Deep cutaneous fungal infections in immunocompromised children. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 857-864

Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190: 641-649

Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004; 350: 950-952

Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007; 67: 1567 - 601

Maschmeyer, G, Beinert, T, Buchheidt, D, Cornely, OA, Einsele, H, Heinz, W, Heussel, CP, Kahl, C, Kiehl, M, Lorenz, J, Hof, H, Mattiuzzi, G. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2462-2472

Mattei, D, Rapezzi, D, Mordini, N, Cuda, F, Lo Nigro, C, Musso, M, Arnelli, A, Cagnassi, S, Gallamini, A. False-positive Aspergillus galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay results in vivo during amoxicillin-clavulanic acid treatment. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5362-5363

McCarthy KL, Playford EG, Looke DF, Whitby M. Severe photosensitivity causing multifocal squamous cell carcinomas secondary to prolonged voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 44: e55-56

Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 89-96

Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol* 2010; 146: 300-304

Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal Amphotericin B. A Review of its use as Empirical Therapy in Febrile Neutropenia and in the Treatment on Invasive Fungal Infections. *Drugs* 2009; 69 (3): 361-392

Morgenstern GR, Prentice HG, Prentice AG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1999; 105: 901-911

Müller FM, Trusen A, Weig M. Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 563-574

Nagappan V, Deresinski S. Reviews of anti-infective agents: posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1610-1617

Neely M, Jafri HS, Seibel N, Knapp K, Adamson PC, Bradshaw SK, Strohmaier KM, Sun P, Bi S, Dockendorf MF, Stone JA, Kartsonis NA. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in older infants and toddlers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1450-1456

Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 27-36

Neubauer WC, Engelhardt M, König A, Hieke S, Jung M, Bertz H, Kummerer K. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology patients: experience

with a new high-performance liquid chromatography-based method. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4029-4032

Neville K, Renbarger J, Dreyer Z. Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patient. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 21-32

Novelli V, Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children . *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1955-66

Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, Saenz A, Herrera ML, Walsh TJ. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1093-1097

Oude Nijhuis CS, Daenen SM, Vellenga E, van der Graaf WT, Gietema JA, Groen HJ, Kamps WA, de Bont ES. Fever and neutropenia in cancer patients: the diagnostic role of cytokines in risk assessment strategies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 44: 163-174

Pancham S, Hemmaway C, New H, Albert E, Dokal I, Roberts IA, McCloy M. Caspofungin for invasive fungal infections: combination treatment with liposomal amphotericin B in children undergoing hemopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 254-257

Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-189

Pasqualotto AC, Sukiennik TC. Beta-glucan in the diagnosis of invasive fungal disease. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 292-293; author reply 293-294

Pasqualotto AC, Shah M, Wynn R, Denning DW. Voriconazole plasma monitoring. *Arch Dis Child* 2008; 93: 578-581

Paulus SC, van Saene HK, Hemsworth S, Hughes J, Ng A, Pizer BL. A prospective study of septicaemia on a paediatric oncology unit: a three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2132-2140

Penack O, Rempf P, Graf B, Thiel E, Blau IW. False-positive Aspergillus antigen testing due to application of piperacillin/tazobactam--is it still an issue? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 117-120

Persat F, Ranque S, Derouin F, Michel-Nguyen A, Picot S, Sulahian A. Contribution of the (1-->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1009-1013

Petratiene R, Petratis V, Hope WW, Mickiene D, Kelaher AM, Murray HA, Mya-San C, Hughes JE, Cotton MP, Bacher J, Walsh TJ. Cerebrospinal fluid and plasma (1-->3)-beta-D-glucan as surrogate markers for detection and monitoring of therapeutic response in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4121-4129

Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 3-14

Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, Garban F, Hamidfar R, Ambroise-Thomas P, Grillot R. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2184-2186

Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric Antifungal Utilization - New Drugs, New Trends. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1083-1088

Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, Pinkerton CR, Schey SA, Jacobs F, Oakhill A, Stevens RF, Darbyshire PJ, Gibson BE. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 711-718

Raad I, Chatzinikolaou I, Chaiban G, Hanna H, Hachem R, Dvorak T, Cook G, Costerton W. In vitro and ex vivo activities of minocycline and EDTA against microorganisms embedded in biofilm on catheter surfaces. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3580-3585

Raad I, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, Graham DR, Greenberg RN, Hadley S, Langston A, Negroni R, Perfect JR, Pitisuttithum P, Restrepo A, Schiller G, Pedicone L, Ullmann AJ. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1726-1734

Rahiala J, Riikonen P, Kekalainen L, Perkkio M. Cost analysis of the treatment of acute childhood lymphocytic leukaemia according to Nordic protocols. *Acta Paediatr* 2000; 89: 482-487

Raymond J & Aujard, Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European multicenter prospective study. *European Study Group Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 260-263

Reichenberger FJ, Habicht A, Kaim P, Dalquen F, Bernet R, Schlapfer P, Stulz AP, Perruchoud A, Tichelli A, Gratwohl A. Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients with hematologic diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 885-890

Reichenberger F, Habicht JM, Gratwohl A, Tamm M. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Eur Respir J* 2002; 19: 743-755

Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP, Levenstein M J, Webb CD. A randomized trial comparing Fluconazole with Amphotericin B for the treatment of candidemia in Patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 331: 1325-1330

Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *Antimicrob Chemother J* 2005; 56: i5-i11

Ridola V, Chachaty E, Raimondo G, Corradini N, Brugieres L, Valteau-Couanet D, Hartmann O. *Candida* infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): The Institut Gustave Roussy Pediatrics Department experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 332-337

Ritz N, Ammann RA, Aebischer CC, Gugger M, Jatton K, Schmid RA, Aebi C. Failure of voriconazole to cure disseminated zygomycosis in an immunocompromised child. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 231-235

Roden MM, Nelson LD, Knudsen TA, Jarosinski PF, Starling JM, Shiflett SE, Calis K, DeChristoforo R, Donowitz GR, Buell D, Walsh TJ. Triad of acute infusion-related reactions associated with liposomal amphotericin B: analysis of clinical and epidemiological characteristics. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1213-1220

Rogers TR, Frost S. Newer antifungal agents for invasive fungal infections in patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2009; 144: 629-641

Rosenthal J ; Pawlowska, A. High-dose chemotherapy and stem cell rescue for high-risk Ewing's family of tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 11: 251–262

Rubenstein M, Levy ML, Metry D. Voriconazole-induced retinoid-like photosensitivity in children. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 675-678

Ruhnke M, Kofla G, Otto K, Schwartz S. CNS aspergillosis: recognition, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 659-676

Rüping MJ, Albermann N, Ebinger F, Burckhardt I, Beisel C, Muller C, Vehreschild JJ, Kochanek M, Fatkenheuer G, Bangard C, Ullmann AJ, Herr W, Kolbe K, Hallek M, Cornely OA. Posaconazole concentrations in the central nervous system. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1468-1470

Rüping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, Herbrecht R, Roth Y, Silling G, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Maertens J, Maschmeyer G, Simon A, Wattad M, Fischer G, Vehreschild JJ, Cornely OA. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 296-302

Sabo JA & Abdel-Rahman, SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1032-1034

Saez-Llorens X, Macias M, Maiya P, Pineros J, Jafri HS, Chatterjee A, Ruiz G, Raghavan J, Bradshaw SK, Kartsonis NA, Sun P, Strohmaier KM, Fallon M, Bi S, Stone JA, Chow JW. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 869-875

Safdar A, Ma J, Saliba F, Dupont B, Wingard JR, Hachem RY, Mattiuzzi GN, Chandrasekar PH, Kontoyiannis DP, Rolston KV, Walsh TJ, Champlin RE, Raad II. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 236-244

Sandar A, Zimmermann M, Dworzak M, Fleischhack G, von Neuhoff C, Reinhardt D, Kaspers G, Creutzig U. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 24: 1422-1428

Sathiapalan RK, El-Solh H. Enhanced vincristine neurotoxicity from drug interactions: case report and review of literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 543-546

Sathiapalan RK, Al-Nasser A, El-Solh H, Al-Mohsen I, Al-Jumaah S. Vincristine-itraconazole interaction: cause for increasing concern. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 591

Schwartz S, Thiel E. CNS-aspergillosis: are there new treatment options? *Mycoses* 2003; 46 Suppl 2: 8-14

Schwartz S, Thiel E. Update on the treatment of cerebral aspergillosis. *Ann Hematol* 2004; 83 Suppl 1: S42-44

Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, Schuler U, Lutsar I, Troke P, Thiel E. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106: 2641-2645

Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, Keirns J, Lau WM, Facklam DP, Buell DN, Walsh TJ. Safety, tolerability and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3317-3324

Senn L, Robinson JO, Schmidt S, Knaup M, Asahi N, Satomura S, Matsuura S, Duvoisin B, Bille J, Calandra T, Marchetti O. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 878-885

Shah CB, Mittelman MW, Costerton JW, Parenteau S, Pelak M, Arsenault R, Mermel LA. Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1674-1679

Siemann M, Koch-Dorfler M, Gaude M. False-positive results in premature infants with the *Platelia Aspergillus sandwich* enzyme-linked immunosorbent assay. *Mycoses* 1998; 41: 373-377

Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000a; 21: 592-596

Simon A, Bindl L, Kramer MH. Surveillance of nosocomial infections: prospective study in a pediatric intensive care unit. *Klin Padiatr* 2000b; 212: 2-9

Simon A & Hasan C. Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. *Kinder- und Jugendmedizin* 2003; 3: 227-239

Simon A, Bode U, Fleischhack G, Kramer M. Surveillance of nosocomial infections in pediatric cancer patients. *Am J Infect Control* 2005a; 33: 611

Simon A, Beutel K, Marklein G, Fleischhack G. Bacterial Infections in Pediatric Cancer Patients. *Klin Padiatr* 2005b; 217: 17-36

Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect* 2006a; 12: 606-620

Simon A, Groger N, Wilkesmann A, Hasan C, Wiszniewsky G, Engelhart S, Kramer MH, Bode U, Ammann R A, Fleischhack G. Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2006b; 28: 417-422

Simon A, Besuden M, Vezmar S, Hasan C, Lampe D, Kreutzberg S, Glasmacher A, Bode U, Fleischhack G. Itraconazole prophylaxis in pediatric cancer patients receiving conventional chemotherapy or autologous stem cell transplants. *Support Care Cancer* 2006c 30

Simon A, Bode U, Maul M, Fleischhack G. Liposomal Amphotericin B Can Safely Be Administered in Paediatric Outpatients with Cancer for the Primary or Secondary Prevention of Invasive Aspergillosis. *Acta Haematol* 2007; 118: 68-69

Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel P, Rutkowski S et al. Nosocomial infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from 7 University hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis E-Pub* May 2008a; 23: 70

Simon A, Schildgen O, Panning M, Bode U, Eis-Hubinger A. RSV-infection in patients with cancer – still more questions than answers. *Clin Infect Dis* 2008b; 46: 1933-1934

Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden MM. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock™) significantly reduces CVAD-associated Gram positive infections in paediatric cancer patients. *BMC Infectious Diseases* 2008c; 8: 102

Singh N, Obman A, Husain S, Aspinall S, Mietzner S, Stout JE. Reactivity of platelia *Aspergillus galactomannan* antigen with piperacillin-tazobactam: clinical

implications based on achievable concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1989-1992

Steinbach WJ, Benjamin DK, Jr Kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA, Lionakis MS, Torres HA, Jafri H, Walsh TJ. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 192-198

Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 895-915

Steinbach WJ, Addison RM, McLaughlin L, Gerrald Q, Martin PL, Driscoll T, Bentsen C, Perfect JR, Alexander BD. Prospective *Aspergillus galactomannan* antigen testing in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 558-564

Steinbach WJ. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Curr Med Res Opin* 2010

Stübler W, Wagner B. Bottom-up analysis of the case costs of stem cell transplantation and selected chemotherapies. *Klin Padiatr* 2003; 215: 179-184

Taccone A, Occhi M, Garaventa A, Manfredini L, Viscoli C. CT of invasive pulmonary aspergillosis in children with cancer. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 177-180

Tallen G ; Ratei, R ; Mann G ; Kaspers, G ; Niggli F ; Karachunsky, A ; Ebell W ; Escherich, G ; Schrappe M ;Klingebiel, T ; Fengler R ; Henze G ; von Stackelberg A. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2339–2347

Thomas KE, Owens CM, Veys PA, Novelli V, Costoli V. The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 453-460

Thomas L, Baggen L, Chisholm J, Sharland M. Diagnosis and treatment of aspergillosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 461-472

Tollemer J, Andersson S, Ringden O, Tyden G. A retrospective clinical comparison between antifungal treatment with liposomal amphotericin B (AmBisome) and conventional amphotericin B in transplant recipients. *Mycoses* 1992; 35: 215-220

Trenschel R, Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Koldehoff M, Ottinger H, Steckel N, Hlinka M, Peceny R, Rath PM, Dermoumi H, Beelen DW. Caspofungin as second-line therapy for fever of unknown origin or invasive fungal infection following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 583-586

Trifilio S, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, Kaniecki K, Singhal S, Williams S, Winter J, Tallman M, Gordon L, Frankfurt O, Evens A, Mehta J. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007a; 109: 1532-1535

Trifilio S, Singhal S, Williams S, Frankfurt O, Gordon L, Evens A, Winter J, Tallman M, Pi J, Mehta J. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007b; 40: 451-456

Trifilio SM, Yarnold PR, Scheetz MH, Pi J, Pennick G, Mehta J. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009

Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, Hachem R, Kontoyiannis DP, Topelt K, Courtney R, Wexler D, Krishna G, Martinho M, Corcoran G, Raad I. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 658-666

Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335-347

Urrea M, Rives S, Cruz O, Navarro A Garcia, JJ Estella, J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective incidence study. *Am J Infect Control* 2004; 32: 205-208

Vadnerkar A, Nguyen MH, Mitsani D, Crespo M, Pilewski J, Toyoda Y, Bermudez C, Kwak EJ, Silveira FP, Clancy CJ. Voriconazole exposure and geographic location are independent risk factors for squamous cell carcinoma of the skin among lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1240-1244

Vehreschild, JJ, Bohme A, Buchheidt D, Arenz D, Harnischmacher U, Heussel CP, Ullmann AJ, Mousset S, Hummel M, Frommolt P, Wassmer G, Drzisga I, Cornely OA. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *J Infect* 2007; 55: 445-449

Vera A. Die Industrialisierung des Krankenhauswesens durch DRG-Fallpauschalen - eine interdisziplinäre Analyse Gesundheitswesen 2009; 71: e10-e17

Vigouroux S, Morin O, Moreau P, Mechinaud F, Morineau N, Mahe B, Chevallier P, Guillaume T, Dubruille V, Harousseau JL, Milpied N. Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: attention required. *Clin Infect Dis* 2005; 40: e35-37

Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci F, Mura RM, Alvisi P, Zanazzo G et al. Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. *Eur J Cancer* 1999; 35: 770-774

Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, Bucci B, Bruzzi P, Van Lint MT, Bacigalupo A. False-positive galactomannan platelia *Aspergillus* test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 913-916

Walsh TJ. Primary cutaneous aspergillosis--an emerging infection among immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 453-457

Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdiere M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002a; 346: 225-234

Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, Hodges M, Groll A H, Perfect J R. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002b; 21: 240-248

Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, Vora AJ, Arrieta AC, Blumer J, Lutsar I, Milligan P, Wood N. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004a; 48: 2166-2172

Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004b; 351: 1391-1402

Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R, Sein T, Schaufele R, Kelaher A, Murray H, Mya-San C, Bacher J, Petraitis V. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol* 2004c; 42: 4744-4748

Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, Neely MN, Schwartz C, Shad A, Kaplan SL, Roden MM, Stone JA, Miller A, Bradshaw SK, Li SX, Sable CA, Kartsonis NA. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4536-4545

Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, Greene RE, Hachem R, Hadley S, Herbrecht R, Langston A, Louie A, Ribaud P, Segal BH, Stevens DA, van Burik JA, White CS, Corcoran G, Gogate J, Krishna G, Pedicone L, Hardalo C, Perfect JR. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 2-12

Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR,

Patterson TF. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-360

Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, Wood ND, Schlamm H, Groll AH, Jafri H, Arrieta AC, Klein NJ, Lutsar I. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. *Antimicrob Agents Chemother* 2010b; 54: 4116-4123

Willems L, van der Geest R, de Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 159-169

Willinger B. Trends und neue Entwicklung in der Diagnostik von Pilzinfektionen. *Wien Med Wchennachr* 2007; 157: 476-481

Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 686-691

Wolf MF, Simon A. The use of piperacillin-tazobactam in neonatal and paediatric patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 57-69

Zaoutis TE, Foraker E, McGowan KL, Mortensen J, Campos J, Walsh TJ, Klein JD. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric patients: A survey of 4 children's hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005a

Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005b; 41: 1232-1239

Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Prasad PA, Chu JH, Walsh TJ. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 723-727

Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W, Steinbach WJ, Bradley J, Lieberman JM, Hsiao CC, Seibel N, Laws HJ, Gamba M, Petrecz M, Taylor AF, Strohmaier KM, Chow JW, Kartsonis NA, Ngai AL. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics* 2009a; 123: 877-884

Zaoutis T, Lehrnbecher T, Groll AH, Steinbach WJ, Jafri HS, Maertens J, Ngai AL, Chow JW, Taylor AF, Strohmaier KM, Bourque M, Bradshaw SK, Petrecz M, Kartsonis NA. Safety experience with caspofungin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 28, 2009b: 1132-1135

Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during Voriconazole Therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 7-10

Danksagung

Mein herzlicher Dank gebührt meinem Doktorvater, Herrn Arne Simon. Eine bessere Betreuung, menschlich und fachlich, kann ich mir nicht vorstellen.

Mein weiterer Dank gebührt meiner Mutter und der fröhlichen Geduld, die sie mit mir hatte, sowie meinem Vater, dafür, dass er etwas ungeduldiger war.

Außerdem möchte ich meinen Freunden Fabian, Tobias und Geronimo, mit denen ich mir die schlechten Zeiten geteilt und die guten multipliziert habe, danken.

Zuletzt möchte ich auch Eva danken - sie weiß wofür.

