

**Überprüfung der empirischen antimykotischen Therapie bei
neutropenen Patienten mit hämatologischen Neoplasien**

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

Linda Maria Felder
aus Köln

2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal
2. Gutachter: Herrn Prof. Dr. J. Rockstroh

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.03.2014

Aus der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik, Bonn
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Peter Brossart

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1 Pilzinfektionen bei hämatologischen Neoplasien.....	5
1.2 Empirische antimykotische Therapie	11
1.3 Antimykotische Prophylaxe	11
1.4 Antimykotika	13
1.4.1 Polyene.....	13
1.4.2 Azole.....	13
1.4.3 Echinocandine.....	14
1.5 Wirksamkeit der empirischen Therapie nach Posaconazolprophylaxe	16
2. Methoden.....	17
2.1 Dokumentation	17
2.2 Definitionen	19
2.3 Therapie- und Prophylaxeprotokolle	20
2.4 Statistische Auswertung	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Patientencharakteristika.....	23
3.2 Inzidenzen.....	28
3.3 Antimykotische Erstlinientherapie	30
3.3.1 Wirksamkeit.....	30
3.3.2 Therapieversagen und Toxizität.....	34
3.3.3 Therapiedauern	38
3.4 Outcome der antimykotischen Therapie.....	42
4. Diskussion.....	45
4.1 Effektivität der Prophylaxe.....	45
4.2 Effektivität der Therapie.....	48
4.3 Toxizität.....	50
4.4 Zusammenfassung	51
5. Anhänge.....	54
5.1 Basisbogen.....	54
5.2 IPI-Bogen.....	60
6. Literaturverzeichnis	79
7. Danksagung.....	85

Abkürzungsverzeichnis

spp	Spezies
IPI	Invasive Pilzinfektion
EORTC	European Organisation of the Research and Treatment of Cancer
IFICG	Invasive Fungal Infections Cooperative Group
NIHD	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
MSG	Mycoses Study Group
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
NNT	Number needed to treat
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft für Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
FUO	Fever of unknown origin Fieber unklaren Ursprungs
GvHD	Graft versus Host disease
AML	Akute myeloische Leukämie
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
ESCMID	European Society for clinical microbiology and Infektiologie
COS	Composite outcome score
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
NHL	Non Hodgkin-Lymphom
MM	Multiples Myelom
G-CSF	Granulozytenwachstumsfaktor
ASCT	Allogene Stammzelltransplantation
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia
CIO	Zentrum für integrierte Onkologie

1. Einleitung

1.1 Pilzinfektionen bei hämatologischen Neoplasien

Pilzinfektionen sind eine häufige Komplikation nach myelosuppressiver Chemotherapie bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, wie z. B. akute Leukämien. Hervorgerufen werden Pilzinfektionen vor allem durch *Aspergillus* und *Candida* spezies (spp.). Hierbei befallen erstere vor allem die Lunge in Form einer invasiven Aspergillose, letztere treten als Mundsoor bzw. Soorösophagitis oder als Candidämie in Erscheinung (Bodey et al., 1992; Pfaffenbach et al., 1994). Insbesondere invasive Pilzinfektionen (IPI) wie Candidämie oder Aspergillose können ohne Therapie eine abhängige Mortalität von 40-50 % haben. So fanden z.B. Pizzo et al. 1982, d.h. vor dem breiten Einsatz empirischer antimykotischer Therapie, in einer Autopsiestudie in 48 % der Todesfälle von Patienten mit prolongierter Neutropenie eine IPI als Todesursache (Pizzo et al., 1982). Aber nicht nur Patienten mit prolongierter, d.h. mehr als zehntägiger Neutropenie haben ein hohes Risiko für IPI. Auch Patienten mit mehr als dreiwöchiger Therapie mit Kortikosteroiden in einer Dosierung von mindestens 0,3 mg/kg/d Prednisolonäquivalent oder unter T-Zell-Suppression, z.B. durch Ciclosporin, TNF- α -Blocker oder Nukleosidanaloga, sind gefährdet. Zur Risikogruppe gehören ebenfalls Empfänger von allogenen hämatopoetischen Stammzellen oder Patienten mit schweren angeborenen Immundefekten (De Pauw et al., 2008).

Die Diagnose einer IPI gestaltet sich schwierig. Noch relativ einfach diagnostiziert werden können Candidainfektionen. Der Goldstandard ist hier der mikrobiologische Nachweis in Blutkulturen bzw. klinisch relevanten Abstrichen oder Biopsien (Ascioglu et al., 2002). Im Falle von Blutkulturen gelingt dieser Nachweis aber frühestens 24 h-48 h nach Blutentnahme, eine genauere Spezifizierung dauert noch länger. Ein dadurch verzögerter Therapiebeginn führt zu einer erhöhten Mortalität von bis zu 40 % bei drei Tagen Verzögerung (Garey et al., 2006). Daher sind zwei antigenbasierte Tests zum Nachweis von Candidainfektionen entwickelt worden und kommerziell verfügbar. Im *Candida*-mannan-ELISA wird ein candidaspezifischer Marker mit einer Sensitivität von 53 % und einer Spezifität von 93 % detektiert, während der β -D-Glucan-Test einen panfungalen Marker mit einer Sensitivität von 77 % und einer Spezifität von 85 % nachweist. Leider ist die Spezifität insbesondere des β -D-Glucan-Tests aber deutlich niedriger bei gleichzeitiger Infektion mit gramnegativen Bakterien oder gleichzeitiger Therapie mit β -Laktam-Antibiotika (Ahmed und Khan, 2012). Beides kommt bei neutropenen Patienten gehäuft vor. Eine

Differenzierung zwischen den verschiedenen Pilzen ist mit diesem Test nicht möglich. Eine Routine-Durchführung dieser beiden Tests bei Patienten mit hämato-onkologischen Grunderkrankungen ist von der AGIHO derzeit nicht empfohlen (Ruhnke et al., 2011). Dies gilt für den β -D-Glucantest vor allem, weil er nicht zwischen verschiedenen Pilzen, z.B. *Aspergillus* und *Candida*, unterscheiden kann und andere β -Glucane, z.B. aus Kunststoffkathetern, Wasser oder Staub, zu falsch positiven Ergebnissen führen könnten. Beim *Candida*-mannan-Test ist der klinische Wert bei neutropenen Patienten noch nicht ausreichend belegt (Ruhnke et al., 2011). Ähnliches gilt für die bisher verfügbaren Antikörpertests, die sehr schwankende Sensitivitäten von 17 %-90 % gezeigt haben und daher zur Zeit ebenfalls nicht empfohlen werden (Ruhnke et al., 2011).

Der sichere Nachweis von *Aspergillus*-Pneumonien ist schwieriger, sodass oft nur die Äußerung eines mehr oder weniger harten Verdachts möglich ist. Um eine Vergleichbarkeit der Härte eines solchen Verdachtes in Studien zu erreichen, hat die Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC/IFICG) mit der Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID/MSG) 2002 eine Einteilung von IPI nach ihrem Evidenzgrad erarbeitet und 2008 überarbeitet (Ascioglu et al., 2002; De Pauw et al., 2008). Sie teilt die Infektion in mögliche, wahrscheinliche oder sichere Pilzinfektion ein. Hierfür werden Wirtskriterien, also Risikofaktoren des Patienten wie eine prolongierte Neutropenie, klinische Kriterien, wie pilztypischer CT-Befund, und mikrobiologische Kriterien, wie Antigennachweise oder positive Kulturen aus normalerweise nicht sterilen Bereichen, herangezogen (s. Tab. 1 und Tab. 2). Die beiden Klassifikationen von 2002 und 2008 unterscheiden sich v.a. dadurch, dass 2002 für die Diagnose einer möglichen Pilzinfektion auch ein mikrobiologisches Kriterium statt eines klinischen Kriteriums vorliegen konnte. Das parallele Auftreten von beidem wurde auch in der alten Klassifikation als wahrscheinliche IPI definiert.

Tab. 1: Einteilung des Evidenzgrades von IPI¹¹IPI: Invasive Pilzinfektion

Evidenzgrad	Kriterium ab 2008 (De Pauw et al., 2008)
Bewiesene IPI ¹	<p><u>Gewebinfektionen mit</u></p> <p>a) Hyphomyzeten (z.B. <i>Aspergillus</i> spp.): histologischer oder zytopathologischer Nachweis (mikroskopisch oder eindeutiger radiologischer Nachweis) von Hyphen in Feinnadel-Aspirat oder Biopsie mit Beweis einer Gewebeschädigung Oder Positive Kultur, die bei einer sterilen Prozedur aus einer normalerweise sterilen, klinisch oder radiologisch auffälligen Körperregion gewonnen wurde.</p> <p>b) Hefen (z.B: <i>Candida</i>): histologischer, zytopathologischer oder direkt mikroskopischer Nachweis von Hefezellen u/o Pseudohyphen in Feinnadel-Aspirat oder Biopsie (keine Schleimhautbiopsie) Oder Positive Kultur, die bei einer sterilen Prozedur aus einer normalerweise sterilen, klinisch oder radiologisch auffälligen Körperregion gewonnen wurde Oder Mikroskopischer Nachweis oder Antigennachweis von <i>Cryptococcus</i> im Liquor</p> <p><u>Fungämie von</u></p> <p>a) Hyphomyzeten: Nachweis eines Pilzes, außer <i>Aspergillus</i> spp. und <i>Penicillium</i> spp. (aber einschließlich <i>P. manreffeii</i>) in einer Blutkultur, wenn gleichzeitig klinische Infektionszeichen auftreten, die mit dem relevanten Keim vereinbar sind</p> <p>b) <u>Hefen</u>: Nachweis von <i>Candida</i> spp. oder anderen Hefen in einer Blutkultur, wenn gleichzeitig klinische Infektionszeichen auftreten, die mit dem relevanten Keim vereinbar sind</p>
Wahrscheinliche IPI ¹	Mind.1 Wirts-Kriterium + mind. 1 mikrobiologisches Kriterium + mind. 1 klinisches Kriterium
Mögliche IPI ¹	Mind.1 Wirtskriterium + mind. 1 klinisches Kriterium

Das häufigste klinische Kriterium für eine invasive Aspergillose ist das Auftreten bestimmter radiologischer Zeichen in der (HR-)CT, mit Hilfe derer man eine Aspergilluspneumonie von einer bakteriellen Pneumonie unterscheiden kann (Franquet et al., 2004). Sie haben dabei eine unterschiedliche Sensitivität und Spezifität (Bruno et al., 2007), die auch von der Erfahrung des befundenden Radiologen abhängt.

Von den mikrobiologischen Kriterien wird der Serum-Galactomannan-ELISA als Screeningparameter zur Detektion von Aspergillusinfektionen eingesetzt. Die Sensitivität bei Erwachsenen mit hämatologischen Grunderkrankungen oder Knochenmarktransplantationen wurde überwiegend zwischen 67 %-86 %, die Spezifität zwischen 84 %-98 % angegeben, wie Pfeiffer et al. 2006 in einer Meta-Analyse zusammenfassten. Da der positive prädiktive Wert mit zunehmender Inzidenz steigt, gewinnt der Test vor allem bei Hochrisikopatienten wie Patienten mit langanhaltender Neutropenie an Wert (Pfeiffer et al., 2006). Ruhnke et al. konstatieren 2011, dass einige Studien bei neutropenen Patienten eine Spezifität von 90 %-100 % und eine Sensitivität von 80 %-100 % gezeigt haben. Daher empfehlen sie einen mindestens zweimal wöchentlichen Einsatz des Galactomannan-Testes im Serum bei Hochrisikopatienten (Ruhnke et al., 2011).

Zur Keimgewinnung kann eine Bronchoskopie mit Bronchoalveolärer Lavage (BAL) durchgeführt werden. Aus dem gewonnenen Material können Kulturen, inklusive Schimmelpilzkultur, angelegt sowie ein Galactomannan-ELISA und eine *Aspergillus*-PCR (Polymerase-Kettenreaktion) durchgeführt werden. Auch Blutproben können mittels PCR auf *Aspergillus* untersucht werden, wobei das Testen von BAL-Proben eine größere Sensitivität und Spezifität hat. Bei einer panfungalen PCR liegt die Spezifität bei 65 %-75 %, die Sensitivität sogar bei bis zu 100 %. Daneben gibt es eine speziesspezifische *Aspergillus*-PCR mit einer Spezifität von bis zu 89 %. Es sind real-time-PCRs in der Entwicklung, mit denen außerdem die Viruslast bestimmt werden kann (Ruhnke et al., 2011). Dies alles klingt vielversprechend. Bisher sind diese Verfahren aber noch nicht standardisiert und nicht ausreichend validiert (Ruhnke et al., 2011; Weissinger et al., 2012).

Tab.2: Erläuterung der Kriterien der Einteilung des Evidenzgrades von IPI¹¹IPI: Invasive Pilzinfektion²BAL: Bronchoalveoläre LavageWirtskriterien:

- Mehr als 10 tägige Neutropenie (< 500/μl) vor Beginn der IPI
- Einnahme eines T-Zell-Immunsuppressivum (z.B. Cyclosporine, TNF-Alpha-Blocker, Alemtuzumab, Nukleosidanaloga) in den letzten 90 Tagen
- Schwerer angeborener Immundefekt
- Einnahme von Kortikosteroiden (mind. 0,3mg/kg/d; > 20 Tage)

Mikrobiologische Kriterien

- Direkte Tests: Pilznachweis in Sputum, BAL², mit Bronchialbürste gewonnene Proben oder Nasennebenhöhlenaspirat mittels Nachweis von Pilzbestandteilen oder positiver Kultur
- Indirekte Tests: Galactomannan-Antigen-Nachweis in Plasma, Serum, BAL² oder Liquor
- IPIs¹ mit anderen Pilzen als *Cryptococcus* spp und Zygomyceten: β-D-Glucan-Nachweis im Serum

Klinische Kriterien:

- Bei Infektionen der unteren Atemwege: Mindestens eines der folgenden Zeichen im CT:
 - Dichte, scharf begrenzte Läsionen mit oder ohne Halo-Zeichen
 - Mit Lufteinschlüssen oder
 - Mit einer Höhle im Infiltrat
- Bei Sinonasalen Infektionen: Radiologischer Nachweis einer Sinusitis plus eins der folgenden Zeichen:
 - Akute Schmerzen
 - Nasale Ulzerationen mit schwarzem Schorf
 - Ausweitung der Infektion auf benachbarte Strukturen
- Bei Infektionen des ZNS: Eins der folgenden Zeichen:
 - Fokale Läsionen in der Bildgebung oder
 - Meningeale Anreicherung im MRT oder CT
- Bei einer disseminierter Candidiasis: Nach 2 Wochen Candidämie:
 - Kleine periphere schießscheibenartige Abszesse (bull`s eye lesions) in Leber u/o Milz
 - Progressive retinale Exudate in der ophthalmologischen Untersuchung
- Bei einer Tracheobronchitis: Tracheobronchiale Ulzerationen, Knötchen, Pseudomembranen oder Plaques in der Bronchoskopie

2

Als Goldstandard für die Diagnose einer invasiven Aspergillose gelten nach wie vor die Kultur oder der histologische Nachweis aus einer Biopsie. Der Nachweis eines Keims belegt dabei allerdings noch nicht seine ätiologische Relevanz. Eine Biopsie ist bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien zudem besonders riskant, da nicht nur das Infektionsrisiko erhöht ist, sondern viele dieser Patienten auch an einer Thrombopenie mit erhöhtem Blutungsrisiko leiden. Es muss also eine individuelle Risiko-Nutzenabwägung erfolgen (Maschmeyer et al., 2009). Bis das Ergebnis einer Kultur feststeht, dauert es aber einige Tage, sodass es zu einer schwerwiegenden Verzögerung der Therapie kommen kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein sicherer Nachweis einer IPI nur selten (rechtzeitig) möglich ist, auch wenn sich schon früh zahlreiche Hinweise auf eine IPI ergeben können. Deshalb wird die Therapie einer IPI meist schon beim Auftreten solcher Hinweise begonnen. Dieses Vorgehen nennt man empirisch oder präemptiv, je nach Dichte und Gewichtung dieser Hinweise. Die empirische Therapie beginnt, sobald ein geringer Verdacht besteht, dass die entsprechende Erkrankung vorliegen könnte, z.B. bei trotz Therapie mit Breitspektrumantibiotikum persistierendem Fieber bei Hochrisikopatienten. Als präemptive Therapie bezeichnet man eine Therapie, die beginnt, wenn entweder die Erkrankung zwar noch nicht aufgetreten ist, man sich aber sicher sein kann, dass sie in Zukunft auftreten wird oder wenn ein deutlich härterer Hinweis auf das Vorliegen der betreffenden Erkrankung vorliegt. Letztere Definition ist im Rahmen der IPIs sehr viel relevanter. Sie wird meist bei Auftreten nicht-pilztypischer Lungeninfiltrate in der CT begonnen. Die gezielte Therapie setzt erst bei gesicherter Diagnose, z.B. bei Nachweis pilztypischer Lungeninfiltrate oder mikrobiologischem Keimnachweis, ein.

1.2 Empirische antimykotische Therapie

Anlass zum Beginn einer empirischen antimykotischen Therapie ist bei neutropenen Hochrisikopatienten ein trotz Breitspektrumantibiotikum persistierendes Fieber. Schon 1982 untersuchten Pizzo et al. den Einfluss der empirischen antimykotischen Therapie bei Risikopatienten mit einwöchiger Fieberpersistenz trotz Antibiotikatherapie. Sie führte zu einer Reduktion der pilzabhängigen Mortalität von 48 % auf 26 % der gesamten Todesfälle. Wie Goldberg et al. in ihrer Metaanalyse von 2008 darlegen, zeigten in den folgenden Jahren einige Studien, dass eine empirische Therapie die Rate der IPI mit einer Number needed to treat (NNT) von 17 senkt, d.h. es müssen 17 Patienten empirisch therapiert werden um eine IPI zu verhindern. Sie verlängert zwar das Gesamtüberleben nicht signifikant, senkt aber die pilzabhängige Mortalität mit einer NNT von 33. Nebenwirkungen traten bei empirischer antimykotischer Therapie nicht-signifikant häufiger auf als ohne (Goldberg et al., 2008). Daher empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft für Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (AGIHO/DGHO) bei über 72 - 96 h persistierendem Fieber bei Hochrisikopatienten, d.h. Patienten mit einer erwarteten Neutropenie von über 10 Tagen, und Lungeninfiltraten, eine empirische antimykotische Therapie zu beginnen (Maschmeyer et al., 2009). Ergeben sich klinisch, radiologisch oder laborchemisch früher Hinweise auf eine IPI (s.o.), so ist auch schon früher der Beginn einer antimykotischen Therapie indiziert. Diese kann als präemptiv bezeichnet werden (Maschmeyer et al., 2009). Ohne Infiltrate, also bei einem Fieber unklaren Ursprungs (FUO, fever of unknown origin) wird für die empirische Pilztherapie von der AGIHO/DGHO lediglich eine CII-Empfehlung gegeben (Weissinger et al., 2012).

1.3 Antimykotische Prophylaxe

Um das Risiko einer lebensbedrohlichen IPI zu verringern, wird neben der empirischen Therapie heute bei Hochrisikopatienten nach myelosuppressiver Chemotherapie bei hämatologischen Neoplasien oder allogener Stammzelltransplantation eine antimykotische Prophylaxe durchgeführt. Glasmacher und Prentice stellten in einer großen Übersichtsarbeit 2005 fest, dass eine antimykotische Prophylaxe mit Itraconazol in adäquater Dosierung (400 mg/d oral oder 200 mg/d i.v.) zu einer signifikanten Reduktion von IPI und IPI-abhängiger Mortalität führt (Glasmacher et Prentice, 2005). Sie beschrieben eine NNT von 13 für das Auftreten einer IPI, wenn in einer Gruppe die Inzidenz für IPI ohne Prophylaxe bei 15 % liegt. Dies entspräche der Inzidenz bei Patienten mit akuten Leukämien und myelosuppressiver Chemotherapie, sowie Patienten nach

allogener Stammzelltransplantation. Das Gesamtüberleben verbessere sich mit antimykotischer Prophylaxe zwar nicht kurzfristig, aber auf längere Sicht (z.B. Überleben nach 8 Jahren bei Marr et al., 2000). Es habe sich gezeigt, dass sich eine antimykotische Prophylaxe sogar finanziell lohne. So koste die Therapie einer IPI ca. drei Mal so viel wie ihre Verhinderung (Glasmacher et Prentice, 2005). Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten seien akzeptabel, so die Autoren. Daher empfehlen Glasmacher und Prentice eine standardmäßige Itraconazolprophylaxe bei Hochrisikopatienten. Fluconazol wird als Alternative zu Itraconazol genannt, jedoch aufgrund seiner geringeren Wirksamkeit gegen *Aspergillus* spp. nicht empfohlen (Glasmacher et Prentice, 2005).

Die Empfehlung von Itraconazol als Prophylaxemedikament konnte von der DGHO nach der Markteinführung von Posaconazol im Jahr 2005 nicht mehr aufrecht erhalten werden. Unter einer Posaconazolprophylaxe ist die Inzidenz von wahrscheinlichen oder bewiesenen Pilzinfektionen signifikant niedriger als unter anderer Azolprophylaxe. Dies kommt v.a. durch eine deutliche Reduktion der Aspergilluspnemonien zustande. So zeigten Cornely et al. in einer randomisierten placebokontrollierten Studie im Jahr 2007 eine Reduktion von wahrscheinlichen und bewiesenen IPI von 10 % unter Itraconazol, bzw. 8 % unter Itraconazol oder Fluconazol, auf 2 % unter Posaconazol, bzw. von Aspergillusinfektionen von 6 %, bzw. 7 %, auf 1 %. Die relative Reduktion der 100-Tage-Mortalität lag in dieser Studie bei 33%. Auch die pilzabhängige Mortalität konnte signifikant gesenkt und das Gesamtüberleben verlängert werden. Eine erhöhte Nebenwirkungsrate wurde nicht festgestellt (Cornely et al., 2007). Ullmann et al. konnten 2007 in einer internationalen, randomisierten Doppelblindstudie eine Überlegenheit des Posaconazol gegenüber dem Fluconazol bei der Prävention von invasiven Aspergillosen auch bei Patienten mit Graft-versus-host-disease (GvHD) nach Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen zeigen. Für die Prävention aller IPI zusammen konnte eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden. Die pilzabhängige Mortalität war unter Posaconazol geringer. Gesamtüberleben und Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich (Ullman et al., 2007). Daher wird jetzt für Patienten in einer Neutropenie aufgrund einer Induktionschemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie (AML) oder myelodysplastischem Syndrom (MDS) und bei Patienten mit GvHD nach Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen eine antimykotische Prophylaxe mit 600 mg Posaconazol per os empfohlen (Cornely et al., 2009).

1.4 Antimykotika

1.4.1 Polyene

Das konventionelle Amphotericin B war das erste routinemäßig eingesetzte Antimykotikum und beherrschte jahrzehntlang den Markt. Daher dient es häufig als Bezugspunkt bei der Beurteilung neuerer Antimykotika. Es ist wirksam gegen die meisten klinisch relevanten *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. und erreicht als empirische Therapie Erfolgsraten von 30 %-50 %. Es hat allerdings häufig schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu Therapieabbrüchen und erhöhter Morbidität führen. Diese bestehen v.a. in Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost, einer ausgeprägten Hypokaliämie und einer dosisabhängigen Nephrotoxizität (Miceli et Chandrasekar, 2012). Diese Nephrotoxizität ist maßgeblich dosislimitierend (Wingard et al., 1999).

Um das Nebenwirkungsprofil zu verbessern, wurden andere Arzneiformen wie das liposomale Amphotericin B entwickelt. Das Wirkspektrum entspricht dem der konventionellen Form, auch sind beide nur bei parenteraler Applikation systemisch wirksam. Vor allem die Nephrotoxizität konnte jedoch deutlich gesenkt werden (Miceli et Chandrasekar, 2012). Daher ist die Gabe von höheren Dosen von 3 mg/kg/d oder mehr mit geringer dosisabhängiger Toxizität möglich. Dies könnte die Ursache für die in einer randomisierten, doppelblinden Multizentrumstudie nachgewiesene bessere Effektivität bei der Prävention von Durchbruchsmykosen sein (Walsh et al., 1999).

1.4.2 Azole

Fluconazol ist in seiner Wirksamkeit gegen *Candida* spp. im Großen und Ganzen mit Amphotericin B vergleichbar aber besser verträglich. Es ist allerdings zu erwähnen, dass es *Candida* spp. mit primärer Resistenz gegenüber Fluconazol gibt, wie *Candida krusei* und Arten mit verminderter Empfindlichkeit, wie *Candida glabrata* (Böhme et al., 2009). Diese scheinen in den letzten Jahren bei hämato-onkologischen Patienten an Bedeutung gewonnen zu haben (Hachem et al., 2008). Gegen Fadenpilze wie *Aspergillus* ist dieses Medikament kaum wirksam (Cornely et al., 2007; Walsh et al., 2008).

Itraconazol, das wie das Fluconazol zur oralen und intravenösen Therapie verfügbar ist, hat ein breiteres Wirkspektrum, das auch nicht-*albicans* *Candida* spp. und Schimmelpilze wie *Aspergillus* umfasst. Nebenwirkungen treten unter Itraconazol häufiger auf als unter Fluconazol

(Cornely et al., 2009). Dies sind vor allem gastrointestinale Beschwerden, Hepatotoxizität und Hypokaliämie. Es bestehen außerdem zahlreiche Medikamenteninteraktionen über das CYP-System, z.B. mit einigen Chemotherapeutika wie den Vinca-Alkaloiden (Walsh et al., 2008).

Voriconazol ist bei geringeren Nebenwirkungen ebenso effektiv gegen Candidainfektionen wie Amphotericin B und wirksamer als dieses gegen *Aspergillus* spp. Eine Wirksamkeit gegen Zygomyceten besteht nicht. (Herbrecht et al., 2002; Kauffman, 2006) Voriconazol kann sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden. Nebenwirkungen sind v.a. visuelle Störungen, aber auch eine Hepatotoxizität, die oft dosislimitierend ist. Es bestehen zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten über das CYP-System (Walsh et al., 2008).

Posaconazol hat ein ähnliches Wirkspektrum wie Voriconazol, allerdings mit einer zusätzlichen Aktivität gegen Zygomyceten (Kauffman, 2006; Nappagan et Deresinski, 2007). Es steht nur zur oralen Applikation zur Verfügung und wird insgesamt gut vertragen (Nappagan et Deresinski, 2007). Häufigste Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö, Hypokaliämie, Hautausschlag, Thrombozytopenie und eine leichte Leberenzym-erhöhung. Die Nephrotoxizität ist geringer als bei den Polyenen, die Medikamentenwechselwirkungen geringer als bei den anderen Azolen (Morris, 2009).

1.4.3 Echinocandine

Caspofungin, das erste der bisher zugelassenen Echinocandine, ist gegen Candidainfektionen ebenso gut wirksam wie das Amphotericin B. Es gibt bisher wenige Daten zu der Effektivität von Caspofungin bei bewiesenen invasiven Aspergillosen als Erstlinientherapeutikum. Eine Studie von Egerer et al. von 2012 zeigte in einer solchen Situation eine Erfolgsrate von über 60 %. Zusätzliche wurde in dieser Studie eine Kombinationstherapie mit Caspofungin und Amphotericin B untersucht. Diese war in 80 % erfolgreich (Egerer et al., 2012). In der klinisch wichtigen und häufigen Situation der empirischen Therapien bei neutropenen Patienten erzielte Caspofungin tendenziell bessere Ergebnisse als Amphotericin. So war die empirische Caspofungintherapie in einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Studie von Walsh et al. im Jahr 2004 in ca. 50 %, die Therapie mit liposomalem Amphotericin B in nur ungefähr 25 % erfolgreich ($p=0,04$). Gegen Zygomyceten konnte in vitro nur eine deutlich geringere Wirkung der Echinocandine gegenüber den Triazolen nachgewiesen werden, gegen *Cryptococcus*

neoformans und *Trichosporon* spp. gar keine (Espinel-Ingroff, 2003). Caspofungin ist, wie alle anderen Echinocandine, nur als Infusionslösung verfügbar. Schwere Nebenwirkungen treten unter Echinocandinen nur selten auf, häufigste Nebenwirkungen sind eine milde Hepatotoxizität, gastrointestinale Beschwerden und Kopfschmerzen (Walsh et al, 2008).

Micafungin, das seit Anfang 2009 zur Therapie von ösophagealen und systemischen Candidosen und zur Prophylaxe im Rahmen von Stammzelltransplantationen zugelassen ist, zeigt bei besserer Verträglichkeit keine Unterlegenheit gegenüber Amphotericin B als Erstlinientherapeutikum von invasiven Candidosen und Candidämien. Die Ansprechraten des Micafungin liegen bei 74 % bei gesicherter Candidainfektion (Kuse et al., 2007). Hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber *Aspergillus* liegen bisher keine ausreichenden klinischen Daten vor. Daher wurde Micafungin bisher in den europäischen Leitlinien nicht allgemein als Primärprophylaxe bei Stammzellempfängern empfohlen (Maertens et al., 2011). In-vitro-Studien und Tierversuche lassen jedoch eine Wirksamkeit auch gegen *Aspergillus* vermuten (Hinske et al., 2012). Außerdem haben Kohno et al. 2010 in einer prospektiven, randomisierten Studie an japanischen Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit von Micafungin und Voriconazol bei chronisch invasiven Aspergillosen gefunden. Nebenwirkungen waren unter Micafungin signifikant seltener als unter Voriconazol (Kohno et al., 2010).

Anidulafungin hat ein sehr ähnliches Wirkspektrum wie Micafungin (Hinske et al., 2012). Auch hier ist die Wirksamkeit gegen *Candida* gut belegt. So konnten Reboli et al 2007 eine Nicht-Unterlegenheit des Anidulafungins unter Fluconazol bei der Therapie invasiver Candidosen zeigen. Daher empfiehlt die Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektiologie (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) Anidulafungin, wie auch Caspofungin und Micafungin, zur Therapie nachgewiesener Candidainfektionen (Ullmann et al., 2012). Für die Wirksamkeit gegen *Aspergillus* gibt es zwar Hinweise im Tierversuch (Hinske et al., 2012), jedoch zu wenige klinische Daten um eine Empfehlung zur primären Pilzprophylaxe oder -therapie beim Menschen auszusprechen.

1.5 Wirksamkeit der empirischen Therapie nach Posaconazolprophylaxe

Die Wirksamkeit der empirischen antimykotischen Therapie bei Patienten mit prolongierter Neutropenie wurde hinreichend belegt (s.o.). Diese Belege wurden jedoch in den Jahren 1980-2007, also vor der Einführung der Posaconazolprophylaxe, geführt. So wurde in den Studien, die Goldberg et al. 2008 in ihrer Metaanalyse auswerteten, überwiegend keine Prophylaxe, Amphotericin B oder auch ältere Azole wie Fluconazol gegeben. Wie oben beschrieben hat Posaconazol, das heute als Prophylaxe empfohlen ist (Cornely et al., 2009), ein breiteres Wirkungsspektrum und eine bessere prophylaktische Wirkung als z.B. Fluconazol oder Itraconazol (Cornely et al., 2007). Daher stellt sich die Frage nach Wirksamkeit und dem Wert der empirischen antimykotischen Therapie nach Posaconazolprophylaxe. Diese Frage ist bisher noch nicht hinreichend untersucht, was zu großer Unsicherheit in einer solch wichtigen klinischen Fragestellung führt.

Um dieser Frage auf den Grund zu gehen, haben wir in einer klinisch-retrospektive Studie unter Patienten mit hohem Risiko für eine prolongierte Neutropenie eine Kohorte mit Itraconazolprophylaxe, eine mit Posaconazolprophylaxe und eine deutlich kleinere Gruppe ohne antimykotische Prophylaxe vergleichend untersucht. Dabei lag der Fokus vor allem auf der IPI-Inzidenz als Maß für die Wirksamkeit der Prophylaxe und auf den Erfolgsraten der antimykotischen Therapeutika in Abhängigkeit vom Prophylaxemedikament. Damit erlaubt diese Studie eine Einschätzung der Bedeutung der empirischen antimykotischen Therapie und der üblichen Therapeutika nach verbesserter Prophylaxe und führt so zu einer größeren Sicherheit bei der Therapie möglicher IPI bei neutropenen Hochrisikopatienten mit Posaconazolprophylaxe.

2. Methoden

2.1 Dokumentation

Um die oben aufgeworfene Frage nach der Wirksamkeit der antimykotischen Therapie bei neutropenen Patienten mit Posaconazolprophylaxe zu beantworten, wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt. Aufgrund der Natur der Untersuchung war ein Ethikvotum nicht erforderlich. Für diese Studie wurden die Daten aller Patienten, die von Januar 2004 bis Juni 2010 eine myelosuppressive Chemotherapie auf Stationen der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik Bonn bekommen haben, retrospektiv analysiert. Die Daten wurden anhand von standardisierten Dokumentationsbögen (s. Anhang) von verschiedenen Personen aus den Patientenakten erhoben und anschließend stichprobenartig von stets derselben Person kontrolliert, um systematische Fehler beim Ausfüllen der Bögen zu vermeiden.

Zu jedem Chemotherapiezyklus wurde ein sogenannter Basisbogen ausgefüllt, in dem Informationen über den Patienten wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen, erfasst wurden. Es folgten Informationen über seine hämatoonkologische Grunderkrankung, z.B. Art, Status, bisherige und aktuelle Therapien. Hinsichtlich des Status der Erkrankung wurde zwischen Erst-diagnose, kontrollierter und unkontrollierter Grunderkrankung unterschieden. In dem Bogen wurden außerdem die Folgen der Chemotherapie aufgeführt. Dazu gehört unter anderem die Dauer der Neutropenie und möglicherweise aufgetretene fieberhafte Episoden. Trat das Fieber schon vor Beginn der Chemotherapie auf und besserte sich durch diese, wurde diese Fieber-episode als tumorinduziert betrachtet und nicht dokumentiert. Es folgten Informationen über jede antiinfektiöse Therapie, sowie über im Vorhinein erfolgte antibiotische, antimykotische und anti-virale Prophylaxen und die Gabe von Granulozytenwachstumsfaktoren. Zum Schluss wurde erfasst, ob der Patient in diesem Aufenthalt verstarb und wenn dies der Fall war, aus welcher Ursache.

Hatte ein Patient eine antimykotische Therapie erhalten, so wurden auf einem zusätzlichen Bogen nähere Daten zu dieser Therapie und der zugrunde liegenden Infektion erhoben. Dazu zählten die Art, Dauer, Indikation und Verlauf dieser Therapie sowie eine Einschätzung des Evidenzgrades der Pilzinfektion. Bezüglich der Therapeutika wurden für jedes Antimykotikum, inklusive einer möglichen Prophylaxe, jeweils Wirkstoff und Dosierung, sowie Beginn und Ende der Therapie

angegeben. Wurde die antimykotische Therapie umgestellt, so war außerdem der genaue Grund für den Medikamentenwechsel anzugeben. Dabei wurde unterschieden zwischen einer refraktären Infektion, einer Intoleranz und anderen, näher anzugebenden Gründen. Die Intoleranzen wurden wiederum mal aufgeteilt in Hepato- und Nephrotoxizität, infusionsbezogene Reaktionen, wie Schüttelfrost und Fieber, und andere, näher anzugebende Formen. Außerdem wurde der Verlauf der Situation des Patienten unter der antimykotischen Therapie in seinen verschiedenen Aspekten dokumentiert. Dabei wurde jedes Antimykotikum einzeln betrachtet. Zu diesen Aspekten gehörten sowohl sein klinischer Zustand, als auch radiologische und laborchemische Parameter. Bei den Laboruntersuchungen spielten zum einen Infektionsparameter wie das C-reaktive Protein eine Rolle. Zum anderen wurde der Verlauf verschiedener Laborwerte zur Überprüfung von Leber- (ALT, Gesamtbilirubin) und Nierenfunktion (Kreatinin) beobachtet. Außerdem wurden die Anzahl von Leukozyten und Neutrophilen Granulozyten ebenso dokumentiert wie der Einsatz von Granulozytenwachstumsfaktoren.

Schließlich wurde das Ergebnis der Therapie dokumentiert. Dazu wurde zunächst einmal untersucht, warum die Therapie beendet worden war. Neben einem Wechsel des Medikamentes aus den oben genannten Gründen, kam noch in Betracht, dass die Therapie als erfolgreich bewertet und deshalb beendet wurde oder der Patient verstorben war. Zudem wurde das Ansprechen auf die antimykotische Therapie anhand der Situation nach Beendigung der Therapie genauer differenziert (s.S.19). Anschließend wurde der Erfolg der empirischen und präemptiven Therapie noch mit Hilfe des Composite Outcome Scores (COS) (s.u.) überprüft, der speziell für solche Auswertungen von Walsh et al. (1999) entwickelt wurde.

Zum Schluss folgen noch Informationen über das letzte Follow-up, bzw. ein mögliches Sterbedatum und die Todesursache. Die Überlebensdaten wurden im März 2011 erhoben.

2.2 Definitionen

Zu den kontrollierten Grunderkrankungen gehören solche in kompletter und partieller Remission, aber auch die sehr viel selteneren minimalen Remissionen und adäquaten Blastenreduktionen. Als unkontrolliert wurden hingegen noch nicht kontrollierte Rezidive und therapierefraktäre Erkrankungen bewertet. Fieber ist als eine axillär gemessene Körpertemperatur von über 38°C definiert und als neutropen gilt ein Patient mit weniger als 500 Neutrophilen Granulozyten/ μ l Blut oder weniger als 1000 Leukozyten/ μ l Blut. Von einem nephro- oder hepatotoxischen Ereignis wurde ausgegangen, wenn der Anstieg des entsprechenden Kontrollparameters mindestens ein Grad innerhalb der Einteilung des National Cancer Institutes entsprach und dann mindestens ein Stadium zwei vorlag.

Als empirisch wurden Therapien bewertet die, zumeist aufgrund eines mindestens 72stündigen Fiebers trotz Breitspektrumantibiotikums, ohne weitere Hinweise auf eine Pilzinfektion gegeben wurden. Gab es vor Therapiebeginn einen CT-Befund mit nichtpilzspezifischen Infiltraten ohne weitere (insbesondere mikrobiologische) Hinweise auf eine IPI, so gilt die Therapie als präemptiv. Als gezielt bewertet wurden Therapien, die entweder nach einem pilztypischen CT-Befund, einer positiven *Aspergillus*-PCR aus einer Broncheoalveolären Lavage (BAL), einem positiven Galactomannan-Antigen-Test oder einem mikrobiologischen oder histologischen Pilznachweis begonnen wurden. Zur Einordnung der Infektion als mögliche, wahrscheinliche oder sichere Pilzinfektion wurde die Einteilung der EORTC/IFICG und der NIAID/MSG von 2008 verwendet. Da die PCR aus der BAL ein vielversprechendes, aber noch nicht ausreichend standardisiertes und validiertes Verfahren ist (s.o.), wurde die Untersuchung der Inzidenz von IPI zusätzlich auf der Grundlage einer modifizierten EORTC-Einteilung zugrunde gelegt, in der eine *Aspergillus*-positive PCR aus einer BAL als ausreichendes mikrobiologisches Kriterium gewertet wurde.

Hinsichtlich des Ansprechens auf die antimykotische Therapie wurden die komplette oder partielle Remission und die klinische Stabilisierung als erfolgreiche Therapie definiert. Dabei setzte eine vollständige Remission voraus, dass sich alle Entzündungszeichen klinischer, laborchemischer, mikrobiologischer oder radiologischer Art normalisiert hatten. Um die Kriterien einer partiellen Remission zu erfüllen, durften zwar keine klinischen, laborchemischen und mikrobiologischen Entzündungszeichen mehr bestehen, aber ein radiologischer Nachweis von

Infiltratresiduen ohne Zeichen einer Progression war möglich. Handelte es sich um eine klinische Stabilisierung, so wurde nur eine fehlende Verschlechterung der klinischen und radiologischen Parameter bei negativem mikrobiologischen Keimnachweis gefordert. Zeigte sich in Klinik oder Bildgebung eine Verschlechterung, bestand der mikrobiologische Keimnachweis fort oder verstarb der Patient, so wurde von einem Versagen der Therapie ausgegangen. Als fünfte Kategorie galt der Rückfall. Hier galten auch die Kriterien des Therapieversagens, die allerdings erst nach einer anfänglichen Verbesserung der Situation wieder aufgetreten waren.

Um im Rahmen des Composite Outcome Scores von Erfolg zu sprechen, mussten folgende fünf Kriterien erfüllt sein:

- a) Der Patient überlebte mindestens die ersten sieben Tage nach Therapieende.
- b) Die zugrundeliegende Pilzinfektion wurde erfolgreich therapiert, d.h. es wurde mindestens eine klinische Stabilisierung erreicht.
- c) Bis sieben Tage nach Therapieende kam es zu keiner Durchbruchsmykose.
- d) Die Therapie wurde nicht aufgrund von Toxizität oder mangelnder Effektivität beendet.
- e) Das Fieber endete während der Neutropeniephase.

2.3 Therapie- und Prophylaxeprotokolle

Die meisten Patienten wurden hinsichtlich ihrer hämatoonkologischen Grunderkrankung mit standardisierten intensiven Chemotherapieprotokollen therapiert. In aller Regel entsprach dies mehrtägigen Kombinationen von Anthrazyklinen mit Cytarabin bzw. Vincaalkaloiden und Asparaginase. Im Einzelnen unterteilen sich die Therapieregimes wie folgt: Für ALL-Patienten handelte es sich um Protokolle der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia (GMALL), wie das GMALL B-NHL 2002-, das GMALL 07/2003- oder das GMALL Elderly 1/2003-Protokoll. AML-Patienten wurden entweder nach Protokollen der AML Study Group, wie dem AMLSG 05-04, 06-04, 07-04 oder AML HD98-A-Protokoll oder nach Protokollen der AML Cooperations Group, wie dem PETHEMA-Protokoll, therapiert. Andere erhielten eine Chemotherapie nach den im Zentrum für integrierte Onkologie (CIO) Köln/Bonn entwickelten GAI- oder CAI-Protokollen. Von den Patienten, die eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben, wurden die Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom

überwiegend gemäß Hochdosis-BEAM- und die Patienten mit Multiplem Myelom alle mit Hochdosis-Melphalan-Chemotherapie vorbereitet.

Mit Beginn der Chemotherapie wurde in der Regel eine antibiotische Prophylaxe begonnen, die wie alle Prophylaxen im Normalfall oral verabreicht wurde, während die Therapien intravenös gegeben wurden. Diese antibiotische Prophylaxe bestand bis zum April 2008 aus einer Kombination von Colistin (3x200 mg) und Cotrimoxazol (2x960 mg) und wurde dann auf 2x500 mg Ciprofloxacin pro Tag und zweimal wöchentlich 960mg Cotrimoxazol umgestellt. Als antimykotische Prophylaxe wurde bis zum Ende des Jahres 2006 Itraconazol 2x200 mg als Lösung und in der ersten Prophylaxewoche zusätzlich 4x200 mg in Kapseln verabreicht. Nach einer gut sechsmonatigen Phase ohne antimykotische Prophylaxe wurde dann im Juli 2007 routinemäßig eine Posaconazolprophylaxe 3x200 mg eingeführt. Dabei wurde die Itraconazolprophylaxe mit Beginn der Chemotherapie gegeben und die Posaconazolprophylaxe am ersten Tag nach Ende der Chemotherapie. Bis April 2009 wurde zudem regelmäßig eine antivirale Prophylaxe mit 2x400 mg Aciclovir eingesetzt. Diagnostisch wurde zwei Mal wöchentlich ein Galactomannan-Antigen-Test durchgeführt. Trat trotz den genannten Maßnahmen Fieber auf, so wurde therapeutisch zunächst 3x4,5 g Piperacillin/Tazobactam als Breitspektrumantibiotikum angesetzt, diagnostisch Blutkulturen abgenommen und ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Fanden sich im Röntgenbild Lungeninfiltrate oder persistierte das Fieber, so wurde eine CT veranlasst um mögliche pilztypische Infiltrate herauszufiltern. Außerdem wurde, wenn möglich, eine BAL mit Panfungal- und *Aspergillus*-PCR durchgeführt. Ergaben sich bei einer dieser Untersuchungen Hinweise auf eine Pilzinfektion oder persistierte das Fieber, so wurde eine antimykotische Therapie begonnen.

Als antimykotische Erstlinientherapie wurde bis 2006 häufig konventionelles Amphotericin B (1 mg/kg Körpergewicht) eingesetzt, das in den folgenden Jahren nach und nach erst von Voriconazol (2x200 mg) und dann von Caspofungin abgelöst wurde. Letzteres wurde am ersten Tag mit 70 mg begonnen und ab dem zweiten Tag mit 50 mg/d weitergeführt. Seit 2009 wird daneben auch liposomales Amphotericin B (AmBisome®) (3 mg/kg Körpergewicht) eingesetzt. Die aufgezeigten Entwicklungen stellen jedoch Tendenzen dar. Zu jedem Zeitpunkt wurden verschiedene Antimykotika nebeneinander verwendet.

2.4 Statistische Auswertung

Aus den erhobenen Daten wurden drei Kohorten gebildet. Eine umfasst alle Therapiezyklen, in denen Itraconazol als antimykotische Prophylaxe gegeben wurde, eine die Zyklen mit Posaconazolprophylaxe. In der dritten Kohorte befinden sich die Zyklen, in denen keine antimykotische Prophylaxe gegeben wurde, obwohl dies den üblichen Protokollen entsprochen hätte. Diese Kohorte ist deutlich kleiner als die anderen. Daher wurden, je nach untersuchtem Aspekt, alle drei Gruppen miteinander verglichen oder nur die beiden Gruppen mit Prophylaxe. Im Vergleich von nur zwei Gruppen wurden der exakte Test nach Fischer für qualitative Merkmale und der Mann-U-Whitney-Test für quantitative Merkmale verwendet. Wurden hingegen drei Gruppen verglichen, so wurde der Chi-Quadrat-Test für qualitative Merkmale und der Kruskal-Wallis-Test für quantitative Merkmale verwendet. Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests wurden mittels Bonferroni-Analyse post hoc kontrolliert, hier wurde ein p-Wert von unter 0,05/3 als Signifikanzniveau angenommen. Um das Überleben zu untersuchen, wurde das Kaplan-Meier-Diagramm verwendet und mittels log-rank auf Signifikanz getestet.

In allen Aspekten wurden zweiseitige Test durchgeführt und ein p mit Werten unter 0,05 als signifikant bewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden 585 Chemotherapiezyklen von 300 Patienten untersucht. Bei 39 Zyklen (6,7 %) war die Dokumentation unvollständig. Auch bei unvollständiger Dokumentation wurden alle verfügbaren Daten verwendet. Die Patientencharakteristika sind in Tab. 3 und Tab. 4 dargestellt.

Die ersten beiden Tabellen zeigen die wichtigsten Patientencharakteristika der gesamten Patienten- bzw. Zyklengruppe (Tab. 3 und Tab. 4). Darin wird deutlich, dass insgesamt etwas mehr Männer behandelt wurden als Frauen und die Patienten zur Hälfte älter als 60 Jahre waren. Die meisten von ihnen hatten eine AML und kamen mit einer kontrollierten Grunderkrankung oder einer Erstdiagnose zur stationären Aufnahme. Dementsprechend wurde am häufigsten eine Induktionschemotherapie verabreicht. Die nachfolgende Neutropenie dauerte meist länger als 10 Tage.

Tab. 5 und Tab. 6 zeigen die Verteilung der Patienten und Zyklen auf die drei Prophylaxegruppen. Dabei ist zu erkennen, dass die Gruppen mit Itraconazol- und Posaconazolprophylaxe etwa gleich groß waren, während die Gruppe ohne Prophylaxe, deutlich kleiner war. Daher wurden nicht nur alle drei Gruppen miteinander verglichen, sondern in einer zusätzlichen Analyse auch der direkte Vergleich zwischen den Gruppen mit Posaconazol- und Itraconazolprophylaxe hergestellt. Es zeigte sich auch, dass die Geschlechterverteilung jeweils sehr ähnlich war, nicht aber das Alter. Die Patienten in der Posaconazolgruppe waren signifikant jünger als in der Itraconazolgruppe. Auch im Hinblick auf die Häufigkeit der verschiedenen hämatologischen Grunderkrankungen waren die Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant. Zwar machten die AML-Patienten in allen drei Gruppen den größten Anteil aus, aber ihr Anteil sank von der Itraconazol- (83 %) über die Gruppe ohne Prophylaxe (75 %) bis hin zu Posaconazolgruppe (62 %), während v.a. der Anteil der ALL- und der NHL-Patienten anstieg (Tab. 5). Etwa gleich häufig waren in allen Gruppen begleitende Herzerkrankungen, während die Anzahl der begleitenden Lungenerkrankungen in der Gruppe ohne Prophylaxe signifikant geringer war.

Tab. 2: Patientencharakteristika nach Patienten¹AML: Akute Myeloische Leukämie; ²ALL: Akute Lymphatische Leukämie³NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; MM: Multiples Myelom

Charakteristika	Patienten (N=300)
Geschlecht männlich	180 (60,0 %)
Alter	
Median (IQR)	61 (48-68)
> 60 Jahre	162 (54,0 %)
Grunderkrankung	
AML ¹	216 (72,0 %)
ALL ²	38 (12,7 %)
NHL ³	13 (4,3 %)
MM	29 (9,7 %)
Andere	4 (1,3 %)
Begleiterkrankung	
Herz	53 (17,7 %)
Lunge	68 (22,7 %)

Tab. 3: Patientencharakteristika nach Zyklen¹ ASCT: allogene Stammzelltransplantation² G-CSF: Granulozytenwachstumsfaktor

kontrolliert: Erkrankungen in (Teil-)Remission

unkontrolliert: Erstdiagnosen, Rezidive und therapierefraktäre Erkrankungen

Charakteristika	Zyklen (N=585)
Remission vor Chemotherapie	
Erstdiagnose	195 (33,3 %)
Kontrollierte Grunderkrankung	306 (52,3 %)
Unkontrollierte Grunderkrankung	82 (14,0 %)
Unbekannt	2 (0,3 %)
Art der Chemotherapie	
Induktion	357 (61,0 %)
Konsolidierung	199 (34,0 %)
Salvage	29 (5,0 %)
ASCT ¹	53 (9,1 %)
Chemotherapie - Intensität	
Keine Reduktion	528 (90,3 %)
Dosisreduktion	57 (9,7 %)
Neutropeniedauer	
Median (IQR)	16 (9-22)
>=10d (n/N, %)	447/557 (77,5 %)
Gabe von G-CSF ²	190/401 (47,4 %)

Bei dem Vergleich der drei Gruppen bzgl. des Remissionsstatus der malignen Grunderkrankung vor dem betrachteten Chemotherapiezyklus, zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In allen Gruppen stellten die Therapiezyklen von Patienten mit einer kontrollierten Grunderkrankung den größten Anteil, gefolgt von Zyklen von Patienten mit einem neu diagnostizierten Malignom. Bei jedem siebten bis zehnten Zyklus litt der Patient bereits an einem Rezidiv oder einer bisher refraktären Neoplasie. Bei der Mehrheit der Chemotherapiezyklen handelte es sich um eine Induktion, ungefähr jeder dritte Zyklus war eine Konsolidierungstherapie. Der Anteil der autologen Stammzelltransplantationen lag zwischen 6,8 % und 11,2 %. Auch in diesem Punkt unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant, obwohl es in der Posaconazolgruppe tendenziell mehr hämatopoetische Stammzelltransplantationen gab. Auch wurde eine Dosisreduktion der Chemotherapeutika in allen drei Gruppen ungefähr gleich häufig nötig. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch bei der Dauer der Neutropenie. Hierbei zeigt sich sowohl im Vergleich der medianen Neutropenedauer, als auch im Vergleich des Anteils von Zyklen mit anschließend mindestens zehntägiger Neutropenie, dass in der Gruppe mit Itraconazolprophylaxe die Neutropeniephasen am längsten waren. Es folgten erst die Gruppe ohne Prophylaxe und dann die Gruppe mit Posaconazolprophylaxe. Dabei zeigte sowohl der Vergleich aller drei Gruppen, als auch der direkte Vergleich von Itraconazol- und Posaconazolgruppe eine Signifikanz (Tab. 5). Dabei ist zu beachten, dass in allen Gruppen etwa gleich häufig Granulozytenwachstumsfaktoren eingesetzt wurden.

Tab. 4: Patientencharakteristika nach Patienten in Prophylaxegruppen

Charakteristika	Itraconazol (N=134)	Keine (N=20)	Posaconazol (N=146)	p (ges) ¹	p (It-Po) ²
Geschlecht männlich	84 (62,7 %)	12 (60,0 %)	84 (57,5 %)	0,679	0,395
Alter					
Median in Jahren (IQR)	63,5 (54,75-68)	60 (49-69,25)	57,5 (45,75-68)	0,034	0,010
> 60 Jahre	85 (63,4 %)	10 (50,0 %)	67 (45,9 %)	0,012	0,004
Grunderkrankung				0,014	0,002
AML ³	111 (82,8 %)	15 (75,0 %)	90 (61,6 %)	<0,001	<0,001
ALL	8 (6,0 %)	2 (10,0 %)	28 (19,2 %)		
NHL	2 (1,5 %)	-	11 (7,5 %)		
MM	13 (9,7 %)	3 (15,0 %)	13 (8,9 %)		
andere	-	-	4 (2,7 %) ⁴		
Begleiterkrankung					
Herz	28 (20,9 %)	5 (25,0 %)	20 (13,7 %)	0,330	0,115
Lunge	39 (29,1 %)	1 (5 %)	28 (19,2 %)	0,021	0,068

¹p für den Vergleich aller drei Gruppen

²p für den Vergleich für Itraconazol-und Posaconazolgruppe

³incl. Blastenkrise bei CML

⁴2xM.Hodgkin, 1xKeimzelltumor, 1xPlasmazellleukämie

Tab. 5 Patientencharakteristika nach Zyklen in Prophylaxegruppen¹ASCT: Allogene Stammzelltransplantation

Charakteristika	Itraconazol	Keine	Posaconazol	p (ges)	p (It-Po)
Remission vor Chemo (n/N, %)				0,627	0,189
Erstdiagnose	100/278 (36,0)	13/30 (43,3)	82/277 (29,6)		
kontrolliert	135/278 (48,6)	14/30 (46,7)	157/277 (56,7)		
Rezidiv/Refraktär	43/278 (15,5)	3/30 (10,0)	36/277 (13,0)		
unbekannt	-	-	2/277 (0,7)		
Art der Chemo (n/N, %)				0,407	0,149
Induktion	181/278 (65,1)	18/30 (60,0)	158/277 (57,0)		
Konsolidierung	85/278 (30,6)	10/30 (33,3)	104/277 (37,5)		
Salvage	12/278 (4,3)	2/30 (6,7)	15/277 (5,4)		
ASCT ¹ (n/N, %)	19/278 (6,8)	3/30 (10,0)	31/277 (11,2)	0,199	0,077
Chemoth.-Intensität (n/N, %)				0,235	0,148
Keine Reduktion	246/278 (88,5)	26/30 (86,7)	256/277 (92,4)		
Dosisreduktion	32/278 (11,5)	4/30 (13,3)	21/277 (7,6)		
Neutropeniedauer Median in Tagen (IQR)	17 (11-23)	16 (7,25-21,25)	14 (8-21)	<0,001	< 0,001
>=10d (n/N, %)	228/273 (83,5)	21/29 (72,4)	198/275 (71,5)	0,004	0,001
Gabe von Wachstumsfaktor N/N, %	43/107 (40,2)	9/26 (34,6)	138/268 (51,5)	0,171	0,108

3.2 Inzidenzen

Betrachtet man, wie häufig in den einzelnen Prophylaxegruppen eine antimykotische Therapie begonnen wurde, so stellt man fest, dass der Anteil der Chemotherapiezyklen, nach denen eine antimykotische Therapie gegeben wurde (s. Tab. 7), an allen Chemotherapiezyklen in der Posaconazolgruppe mit 20 % zwar nicht signifikant kleiner war als in der Itraconazolgruppe (25 %), aber eine Tendenz in diese Richtung durchaus festzustellen ist ($p=0,096$). Außerdem war die Anzahl an Chemotherapiezyklen mit nachfolgender Fieberepisode in Neutropenie in der Posaconazolgruppe mit 66 % signifikant kleiner als in der Gruppe mit Itraconazolprophylaxe (83 %; $p<0,001$). Die Neutropeniephasen waren in der Posaconazolgruppe allerdings auch signifikant kürzer als in der Itraconazolgruppe.

In der Gruppe ohne Prophylaxe zeigte sich ein tendenziell höherer Anteil an Zyklen mit antimykotischer Therapie, sowohl an allen Chemotherapiezyklen, als auch an den Zyklen mit Infektionen. Im Vergleich der Häufigkeit wahrscheinlicher oder bewiesener invasiver Pilzinfektionen zwischen den Gruppen fand sich diese Tendenz jedoch nicht. Die Gruppe, die keine antimykotische Prophylaxe erhalten hatte, entwickelte in 6,7 % (2/30) der Fälle solche Pilzinfektionen, die Gruppe mit Itraconazolprophylaxe nach 4,0 % (11/278) der Chemotherapiezyklen und die Gruppe mit Posaconazolprophylaxe in 2,2 % (6/277) der Fälle.

Bei den bewiesenen Pilzinfektionen wurden in allen Fällen *Candida* spp. in Blutkulturen nachgewiesen. Die Verteilungen der antimykotischen Therapien auf die verschiedenen Evidenzgrade der Pilzinfektionen glichen sich, v.a. im Vergleich zwischen Itraconazol- und Posaconazolgruppe. Innerhalb dieser Gruppen galt, je niedriger der Evidenzgrad, desto höher ihr Anteil an der Gesamttherapieanzahl. Das heißt die meisten - ungefähr die Hälfte - der antimykotischen Therapien wurden rein empirisch wegen antibiotikaresistenten Fiebers verabreicht. Die Inzidenz von IPI mit mikrobiologischem Nachweis inklusive PCR sind in der Gruppe ohne Prophylaxe mit 16,7 % (5/30) signifikant höher als in der Gruppe mit Posaconazolprophylaxe mit 3,2 % ($p=0,007$). Die Inzidenz in der Itraconazolgruppe liegt mit 6,1 % dazwischen.

Tab. 5: Inzidenzen¹IPI: Invasive Pilzinfektion² Asp-Ag: Aspergillus-Antigennachweis

In einem Fall unvollständige Dokumentation

Die Festlegung des Evidenzgrads erfolgt nach der 2008 überarbeiteten Einteilung der Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC/IFICG) mit der Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID/MSG)

	Itraconazol	Keine	Posaconazol	p (ges)	p (It-Po)
Fieber (n/N, %)	231/278 (83,1)	21/30 (70,0)	183/277 (66,1)	<0,001	< 0,001
Antimykotische Therapie (n/N, %)	69/278 (24,8)	11/30 (36,7)	55/277 (19,9)	0,074	0,096
Evidenzgrad 2008				0,095	0,968
Original (n/N, %)				0,721	0,565
Keine IPI ¹ , empirische Therapie	33/69 (47,8)	5/11 (45,5)	29/54(53,7)		
Mögliche IPI ¹	25/69 (36,2)	4/11 (36,4)	19/54 (35,2)		
Wahrscheinliche IPI ¹	6/69 (8,7)	2/11 (18,2)	5/54 (9,3)		
Bewiesene IPI ¹	5/69 (7,2)	-	1/54 (1,9)		
Mögliche IPI ¹ : PCR+	6/25 (24)	3/4 (75)	3/19 (15,8)		
Wahrscheinliche IPI ¹					
Asp-Ag ²⁺	4/6 (66,7)	0/2 (0)	4/5 (80)		
PCR+ und Asp-Ag ²⁺	1/6 (16,7)	2/2 (100)	1/5 (20)		
BAL/Sputum-Kultur und PCR+	1/6 (16,7)	-	-		
Bewiesene IPI ¹ : Keim	5	-	1		0,354
<i>C. albicans</i>	1		1		
<i>C. glabrata</i>	3		-		
<i>C. tropicalis</i>	1		-		
<i>Aspergillus</i>	-		-		

3.3 Antimykotische Erstlinientherapie

3.3.1 Wirksamkeit

Wie Tab. 8 zeigt, unterschied sich die Wirksamkeit der antimykotischen Erstlinientherapie in den beiden Gruppen, die eine Prophylaxe erhalten haben, nicht. Weder im Hinblick auf den Erfolg als Grund für das Therapieende, noch hinsichtlich des aufgeschlüsselten Ansprechens zeigte sich in der Posaconazolprophylaxegruppe ein verminderte Erfolgsrate. Interessanter noch sind aber die Erfolgsraten der einzelnen Antimykotika in Abhängigkeit der vorherigen Prophylaxe. Dadurch, dass sich die Wahl des Erstlinienantimykotikums im Laufe der Zeit stark verändert hat, unterschieden sich die Häufigkeiten mit denen die einzelnen Medikamente in den Gruppen als antimykotische Erstlinientherapie gewählt wurden deutlich. Wurde in der Itraconazolgruppe noch überwiegend Amphotericin B therapeutisch eingesetzt, so wurde in der Gruppe ohne Prophylaxe v.a. Voriconazol verabreicht und in der Posaconazolgruppe am häufigsten mit Caspofungin begonnen. Für das Caspofungin und das Voriconazol sind dennoch vergleichbare Gruppen entstanden. Im direkten Vergleich zeigt sich für das Caspofungin nach Posaconazolprophylaxe eine genauso gute Wirksamkeit wie nach der Itraconazolprophylaxe. Da das Voriconazol in der kleinsten Gruppe, der ohne Prophylaxe, am häufigsten gegeben wurde, ergaben sich für dieses Medikament sogar drei etwa gleich große Gruppen von jeweils 8-10 Zyklen. Dies erleichterte den Vergleich der Effektivität von Voriconazol in Abhängigkeit von der jeweiligen Prophylaxe. Es zeigte sich, dass die Wirksamkeit einer Voriconazoltherapie ohne vorherige Prophylaxe mit 90 % größer war als mit einer vorherigen Prophylaxe (30-40 %). Ebenso wie beim Caspofungin machte es keinen Unterschied, ob der Therapie eine Itraconazol- oder eine Posaconazolprophylaxe vorausgegangen war.

Betrachtet man den Erfolg der Erstlinientherapie nicht in Abhängigkeit des Medikaments, sondern in Abhängigkeit des Evidenzgrades der Pilzinfektion oder des mikrobiologischen Nachweises, so ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Prophylaxegruppen zu sehen. Es scheint aber nach Itraconazolprophylaxe mit 55 % tendenziell etwas weniger erfolgreiche empirische Therapien gegeben zu haben als in den anderen Gruppen mit 80 %. Tab. 9 zeigt, dass auch bei der Auswertung des Erfolgs der empirischen und präemptiven antimykotischen Therapien mittels Composite Outcome Score (s.S.19) Caspofungin unabhängig von der vorausgegangenen Prophylaxe wirkte. Die oben beschriebene bessere Wirksamkeit des Voriconazols in der Gruppe ohne Prophylaxe lässt sich in der Analyse des COS nicht erkennen.

Tab. 6: Wirksamkeit der Erstlinientherapie¹ in drei Fällen Dokumentation unvollständig² in einem Fall Dokumentation unvollständig³ in zwei Fällen Dokumentation unvollständig

IPI: Invasive Pilzinfektion

Asp-Ag: Aspergillus-Antigennachweis

	Itraconazol	Keine	Posaconazol	p (ges)	p (It-Po)
Erstlinientherapie (n/N, %)				<0,001	<0,001
Konventionelles Ampho B	45/69 (65,2)	-	1/55 (1,8)	<0,001	<0,001
Voriconazol	8/69 (11,6)	10/11 (90,9)	9/55 (16,4)	<0,001	0,600
Caspofungin	12/69 (17,4)	1/11 (9,1)	34/55 (61,8)	<0,001	<0,001
AmBisome®	-	-	9/55 (16,4)	<0,001	<0,001
andere, incl. Kombi	4/69 (5,8)	-	2/55 (3,6)		
Erfolg d. Erstlinientherapie (n/N, %)	34/69 (50,7)	10/11 (90,9)	34/55 (63,0)	0,023	0,145
konventionelles Ampho B	22/45 (48,9)	-	1/1	0,489	1,000
Voriconazol	3/8 (37,5%)	9/10 (90,0)	3/9 (33,3)	0,022	1,000
Caspofungin	7/12 (58,3)	1/1 (100)	25/35 (71,7)	0,555	0,481
AmBisome®	-	-	5/9 (55,6)		
andere	2/3 (66,7)	-	0/1		
Ansprechen (n/N, %)				0,134	0,426
Komplette Remission	14/66 ¹ (21,2)	3/11 (27,3)	12/54 ² (22,6)		
Partielle Remission	11/66 (16,7)	6/11 (54,5)	11/54 (20,8)		
Klinische Stabilisierung	9/66 (13,6)	1/11 (9,1)	9/54 (17,0)		
Versagen	17/66 (25,8)	1/11 (9,1)	15/54 (28,3)		
Rückfall	-	-	1/54 (1,9)		
Nicht ermittelbar	15/66 (22,7)	-	5/54 (9,4)		
Erfolg der Erstlinientherapie nach Evidenzgrad (n/N, %)	33/67 ³ (49,3)	10/11(90,9)	34/54 (63)	0,023	0,145
Kein IPI, empirische Therapie	18/33 (54,5)	4/5 (80,0)	23/29 (79,3)	0,096	0,060
Mögliche IPI	12/23 ³ (52,2)	4/4 (100)	10/19 (52,6)	0,185	1,000
Wahrscheinliche IPI	2/6 (33,3)	2/2 (100)	1/5 (20)	0,136	1,000
Bewiesene IPI	1/5 (20,0)	-	0/1 (0)	1,000	1,000
Erfolg d. Erstlinientherapie abhängig vom mikro- biologischen Nachweis					
Negativ	28/52 (53,8)	5/6 (83)	31/45 (68,9)		
PCR+	3/6 (50)	5/5 (100)	3/4 (75)	0,174	0,571
Asp-Ag+	1/5 (20)	2/2 (100)	1/5 (20)	0,116	1,000
Bewiesene IFI	1/5 (20)	-	0/1 (0)	1,000	1,000

Hinsichtlich der Verteilung der Indikationen der antimykotischen Therapie unterschieden sich die drei Prophylaxegruppen nicht, wobei in ungefähr in der Hälfte der Fälle eine gezielte Therapie begonnen wurde. Betrachtet man jedoch den Erfolg in den Prophylaxegruppen in Bezug auf die drei Indikationsstellungen, so fällt auf, dass sich die oben bereits festgestellte bessere Wirksamkeit in der Gruppe ohne Prophylaxe v.a. bei den gezielten Therapien manifestiert. Hier wurde in der Voriconazolgruppe eine Erfolgsrate von 100 % erreicht, in den anderen Gruppen waren jeweils 44 % der gezielten Therapien erfolgreich.

Im Bezug auf die Häufigkeiten der einzelnen Indikationen ist eine tendenzielle Zunahme an empirischen Therapien in der Posaconazol- im Vergleich zur Itraconazolgruppe zu sehen. Diese geht dabei sowohl auf Kosten der präemptiven als auch der gezielten Therapien.

Tab. 7: empirische Therapie¹ in zwei Fällen Dokumentation unvollständig² in einem Fall Dokumentation unvollständig³ COS: Composite outcome Score, Kombination von Erfolgskriterien für empirische/präemptive Therapie

	Itraconazol	Keine	Posaconazol	p (ges)	P (It-Po)
Indikation der Erstlinientherapie (n/N, %)				0,155	0,043
Empirisch	11/69 (15,9)	3/11 (27,3)	19/55 (34,5)	0,055	0,021
präemptiv	22/69 (31,9)	2/11 (18,2)	11/55 (20,0)	0,269	0,156
gezielt	36/69 (52,2)	6/11 (54,5)	25/55 (45,5)	0,716	0,475
Erfolg d. Erstlinientherapie (n/N, %)	0,529	0,231	0,043		
Empirisch	7/11 (63,6)	2/3 (66,7)	15/18 ² (83,3)	0,464	0,375
präemptiv	11/22 (50,0)	2/2 (100)	8/11 (72,7)	0,224	0,278
gezielt	15/34 ¹ (44,7)	6/6 (100)	11/25 (44,0)	0,033	1,000
COS ³ : Erfolg (n/N, %)	12/30 (40,0)	2/5 (40,0)	14/28 (50,0)	0,730	
Caspofungin	2/5 (40,0)	1/1	9/17 (53,0)	1,000	
Konventionelles Ampho B	9/21 (42,9)	-	0/1	1,000	
Voriconazol	0/3 (0)	2/5 (40,0)	1/2 (50,0)	0,386	

3.3.2 Therapieversagen und Toxizität

Im Hinblick auf die Nephrotoxizität gab es in der Itraconazolgruppe tendenziell mehr toxische Ereignisse als in der Posaconazolgruppe ($p=0,052$). Die Abb. 1 zeigt jedoch, dass dies durch den großen Anteil des Amphotericin Bs zustande kommt, dessen Toxizität oben schon angeklungen ist. Bei den Caspofungingruppen und der Gruppe, die Voriconazol ohne vorherige Prophylaxe bekommen hat, traten ebenfalls gewisse Nierenschädigungen auf, die jedoch nicht zu einem Beenden der Therapie geführt haben. Häufiger scheint jedoch in allen Gruppen die in Abb. 2 dargestellte Hepatotoxizität gewesen zu sein. Es gibt keine Gruppe, in der gar keine Leberschädigungen aufgetreten sind, wobei sich die Häufigkeiten zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheiden.

Abb. 3 zeigt, wie häufig die antimykotische Therapie umgestellt oder abgesetzt werden musste, weil der Patient verstarb, bzw. sein Versterben abzusehen war, er die Therapie nicht tolerierte oder er nicht darauf ansprach. Diese Grafik zeigt deutlich, dass die antimykotischen Erstlinientherapien hauptsächlich aus Gründen der Ineffektivität, d.h. einer persistierenden oder progressiven Infektion oder dem Versterben des Patienten, vorzeitig abgesetzt oder umgestellt wurde. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass fast alle Todesfälle, die während der Infektion auftraten auch durch diese bedingt waren. Einzig die Therapie mit konventionellem Amphotericin B wurde häufiger aufgrund von Intoleranzen beendet als wegen mangelnder Wirksamkeit. Von den 16 Zyklen, in denen das Amphotericin B nicht vertragen wurde, kam es in 7 Fällen zu infusionsbezogener Toxizität, dazu gehört z.B. Schüttelfrost nach Infusionsgabe. Zweimal kam es zu einer schweren Hepatotoxizität und achtmal zu einer schweren Nephrotoxizität, sodass das Antimykotikum umgestellt werden musste. Bezogen auf das Caspofungin wurde im Vergleich zwischen beiden Gruppen mit Prophylaxe deutlich, dass es in beiden Gruppen mit 30 % bzw. 33 % gleich häufig zu einem Abbrechen der Erstlinientherapie aufgrund einer fehlenden Wirksamkeit kam. Bei der Therapie mit liposomalem Amphotericin B, welches nur in der Posaconazolgruppe eingesetzt wurde, kam es in diesem Sinne mit 39 % etwa gleich oft zu einem Nichtansprechen wie bei der Caspofungintherapie. Ein Patient hatte zusätzlich eine schwere Hepatotoxizität entwickelt.

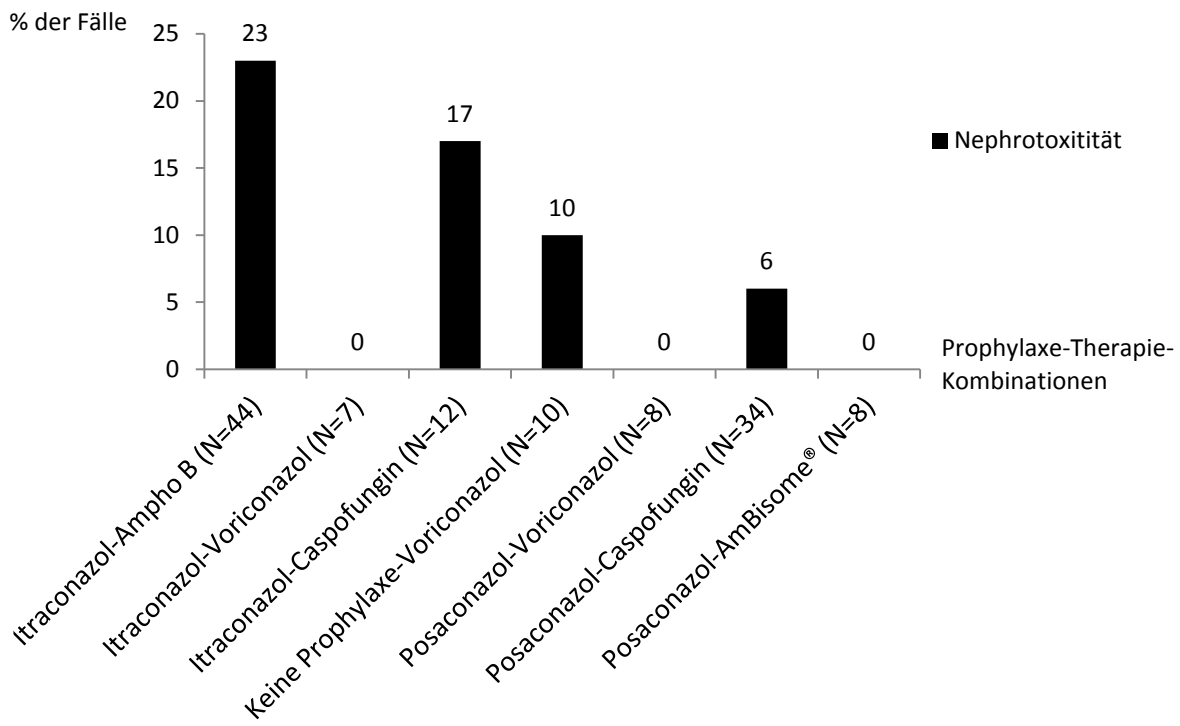


Abb. 1: Nephrotoxizität nach Medikament (%)

Itraconazol – Amphotericin B: 10/44

Itraconazol - Voriconazol: 0/7

Itraconazol - Caspofungin: 2/12

Keine Prophylaxe-Voriconazol: 1/10

Posaconazol-Voriconazol: 0/8

Posa-Caspofungin: 2/35

Posa-AmBisome®: 0/8

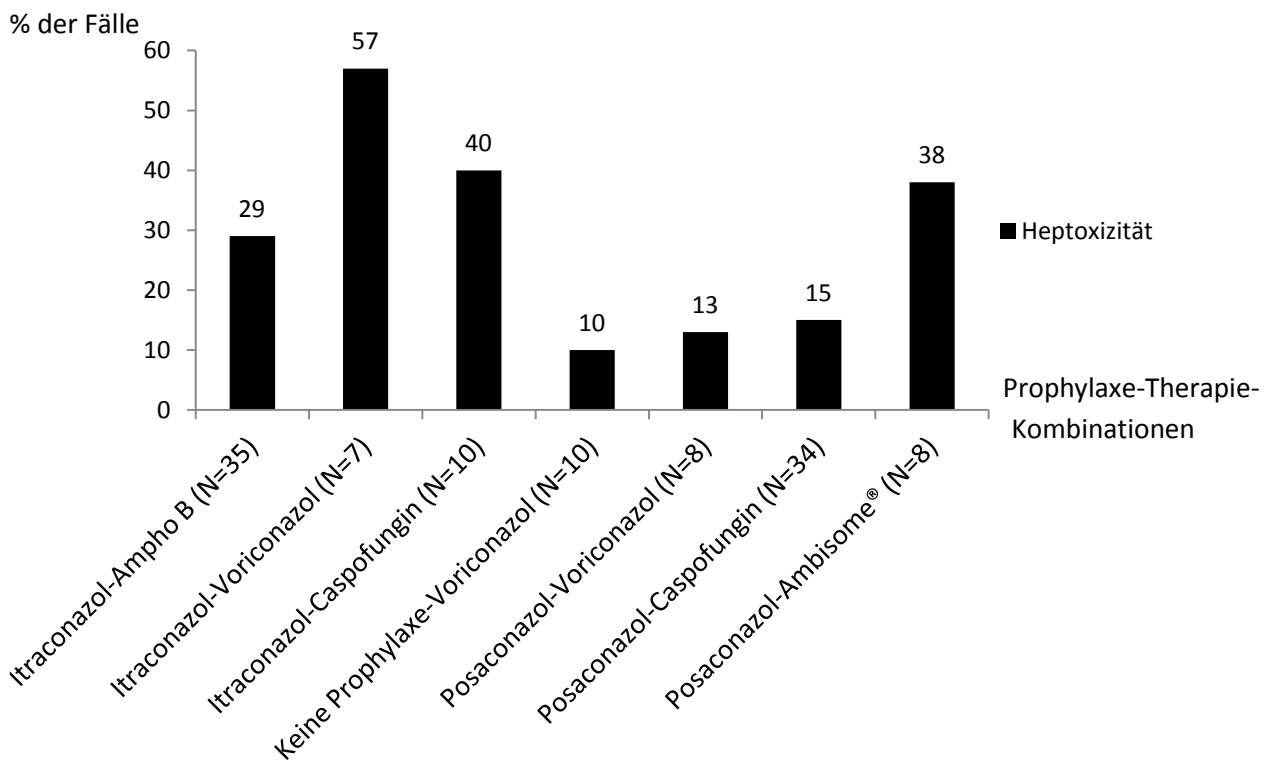


Abb. 2: Hepatotoxizität nach Medikament (%)

Itraconazol-Amphotericin B: 10/35
 Itraconazol-Voriconazol: 4/7
 Itraconazol-Caspofungin: 4/10
 Keine Prophylaxe-Voriconazol: 1/10

Posaconazol-Voriconazol: 1/8
 Posaconazol-Caspofungin: 5/34
 Posaconazol-AmBisome®: 3/8

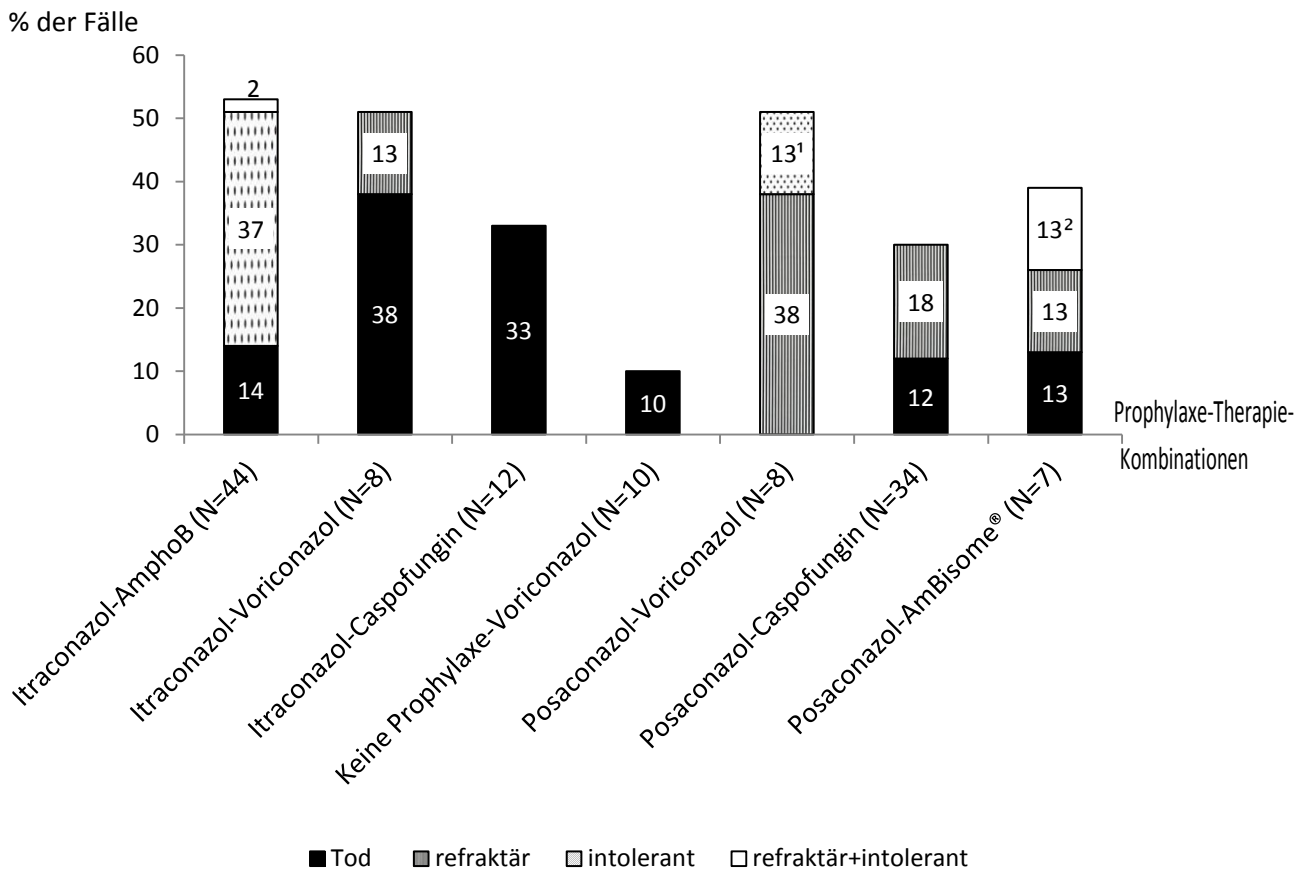


Abb. 3: Abbruchrate nach Medikament (%)

Itraconazol-Ampho B: 6/44 Tod , 16/44 intolerant, 1/44 refraktär und intolerant

Itraconazol-Voriconazol: 3/8 Tod, 1/8 refraktär

Itraconazol-Caspofungin: 4/12 Tod

Keine Prophylaxe-Voriconazol: 1/10 Tod

Posaconazol-Voriconazol: 3/8 refraktär, 1/8 intolerant

Posaconazol-Caspofungin: 4/34 Tod, 6/34 refraktär

Posaconazol-AmBisome®: 1/8 Tod, 1/8 refraktär, 1/8 refraktär und intolerant

¹neurologische Symptomatik

² Hepatotoxizität

3.3.3 Therapiedauern

Sowohl die Erstlinientherapie als auch die gesamten antimykotische Therapie wurde in den Gruppen mit vorheriger Prophylaxe gleich lang gegeben (Tab. 10), während die Erstlinientherapie in der Gruppe ohne Prophylaxe signifikant länger verabreicht wurde. Interessant ist darüber hinaus, dass in der Gruppe ohne Prophylaxe in keinem der 11 Zyklen mit antimykotischer Therapie ein zweites Antimykotikum angesetzt wurde, während das in der Itraconazol- und Posaconazolgruppe jeweils bei ca. 30 % der Fälle war (Itraconazol: 21/69; Posaconazol 15/64). Dieser numerische Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,113$). Teilt man die Therapiedauern noch mal nach der Indikation der antimykotischen Therapie auf, so stellt man fest, dass der oben formulierte Unterschied in der Dauer der Erstlinientherapie auf die Dauer der gezielten Therapie zurückzuführen ist. In der Gruppe ohne Prophylaxe wurden die gezielten Erstlinientherapeutika im Median 24 Tage gegeben, in den Gruppen mit Prophylaxe nur 10 Tage. In der Dauer der gesamten Therapie findet sich für keine der aufgeführten Indikationen ein signifikanter Unterschied. Es ist an dieser Stelle noch darauf hinzuweisen, dass in der Gruppe, die keine Prophylaxe erhalten hat, die Untergruppen der empirischen und präemptiven Therapieindikation mit drei und zwei Zyklen so klein waren, dass nur die mediane Therapiedauer angegeben werden konnte.

Vergleicht man die Dauer der gesamten Therapie innerhalb einer Prophylaxegruppe hinsichtlich der Indikationen, so stellt man fest, dass sowohl innerhalb der Itraconazol-, als auch in der Posaconazolgruppe die ungezielten Therapien, also die empirischen und präemptiven Therapien, signifikant kürzer verabreicht wurden als die gezielten.

Betrachtet man die Zeit bis zum Beginn der antimykotischen Therapie etwas genauer (Tab. 11), so stellt man erstens fest, dass in allen drei Prophylaxegruppen die Zeitspanne zwischen Diagnose der Pilzinfektion und dem Beginn der speziellen Pilztherapie gleich lang war. Zweitens war die Zeit von Beginn der Chemotherapie bis zum Auftreten des Fiebers in allen drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Es ergibt sich also kein Hinweis darauf, dass eine antimykotische Prophylaxe im Allgemeinen oder eine Posaconazolprophylaxe im Besonderen das Auftreten von Infektionen hinausgezögert hat. Es scheint allerdings in der Posaconazolgruppe im Vergleich zur Itraconazolgruppe die Tendenz zu geben, dass bei Auftreten von Fieber schneller

Tab. 8: Therapiedauern

	Itraconazol (69)	Keine Prophylaxe(11)	Posaconazol (55)	p (ges)	p (It-Po)
Erstlinientherapie (Median in Tagen, IQR)	8,5 (5-13,75)	19 (13-25)	9 (5,5-13)	0,001	0,826
Gesamttherapie (Median in Tagen, IQR)	12 (8-18)	19 (13-25)	11 (7-17,5)	0,046	0,334
Erstlinientherapie (Median in Tagen, IQR)					
Empirisch	7 (4-12)	13	8,5 (5,75-11,25)	0,128	0,620
Präemptiv	8 (4-12)	15	8 (3-15)	0,435	0,966
Gezielt	10 (6-16,5)	24 (14,5-32)	10 (6-13,5)	0,015	0,988
p für Prophylaxegruppe	0,365	0,158	0,539		
Therapie gesamt (Median in Tagen, IQR)					
Empirisch	9 (6-18)	13	9 (6,75-12)	0,236	0,588
Präemptiv	8,5 (6,25-12)	15	8 (4-15)	0,473	0,619
Gezielt	15 (11-19,5)	24 (14,5-32)	17,5 (9,5-35,25)	0,299	0,650
p für Prophylaxegruppe	0,009	0,158	0,007		

eine antimykotische Therapie begonnen wurde. Dies scheint v.a. bei einer präemptiven Therapieindikation der Fall zu sein, auch wenn hier nur ein Trend zu erkennen ist. Ähnliches lassen auch die etwas kürzeren Abstände zwischen dem Beginn der Chemotherapie und Beginn der antimykotischen Therapie in der Posaconazolgruppe vermuten. Allerdings fanden sich diese Unterschiede zum einen auch in der Gruppe ohne Prophylaxe und zum anderen nur bei gezielter Therapie. Um hier eine klare Aussage machen zu können, wären weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben notwendig.

Der zeitliche Abstand zwischen Beginn der Neutropenie und Beginn der antimykotischen Therapie war zwischen den einzelnen Prophylaxegruppen nicht signifikant unterschiedlich. Zudem findet sich für keinen der in Tab. 11 besprochenen Parameter ein Unterschied innerhalb der Prophylaxegruppen zwischen den verschiedenen Indikationsgruppen.

Tab. 9: Zeitabstände¹IPI: Invasive Pilzinfektion

	Itraconazol	Keine	Posaconazol	P(ges)	p (It-Po)
Dauer Diagnose bis Therapie IPI ¹ (Median in Tagen, IQR)	0 (0-2,5)	0 (-3,25-2,75)	0 (0-1)	0,428	0,206
Dauer Chemotherapie bis Fieberbeginn (Median in Tagen, IQR)	12 (7,25-18)	8(-4-12)	13(5,25-17)	0,119	0,591
Dauer Fieberbeginn bis antimykotische Therapie (Median in Tagen, IQR)	7 (4-10)	7(5-12)	5 (3-8)	0,151	0,057
Empirisch	7 (6-8)	14	5,5 (4-7,25)	0,111	0,203
Präemptiv	8 (6-11)	7	5 (4-9)	0,204	0,086
IFI ¹	6 (4-10)	5 (1,75-8,25)	4,5 (3-9,25)	0,542	0,331
p für Prophylaxegruppe	0,112	0,156	0,958		
Dauer Chemotherapie bis antimykotische Therapie (Median in Tagen, IQR)	20 (14-27,75)	16 (10-19)	19 (14,5-22,5)	0,111	0,130
Empirisch	17 (9-22)	15	19,5 (13-22)	0,322	0,404
Präemptiv	18 (12-23)	18	19 (14-24)	0,934	0,721
gezielt	23 (16,25-30)	14,5(7,75–20,5)	19 (15-22)	0,052	0,080
p für Prophylaxegruppe	0,109	0,506	0,902		
Neutropeniebeginn bis antimykotische Therapie (Median in Tagen, IQR)	14,5 (8-21)	10 (3-13)	15 (10-18,5)	0,081	0,638
Empirisch	12 (6-15)	9	16 (9,75-19)	0,080	0,137
Präemptiv	11 (5,5-18)	11,5	14 (8-25)	0,709	0,427
IPI ¹	17 (10,25-21,75)	11(1,25-16)	15 (10,5-18)	0,146	0,337
p für Prophylaxegruppe	0,057	0,435	0,948		

3.4 Outcome der antimykotischen Therapie

In Tab. 12 ist zunächst dargestellt, wie häufig die gängigsten Antimykotika insgesamt, also auch in der Zweitlinie, eingesetzt wurden. Hier zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der Verteilung der Erstlinienantimykotika: In der Gruppe mit Itraconazolprophylaxe wurde v.a. Amphotericin B verabreicht, gefolgt von Caspofungin und Voriconazol. In der Gruppe ohne Prophylaxe wurde fast ausschließlich Voriconazol verwendet. In der Gruppe mit Posaconazolprophylaxe hingegen wurde überwiegend Caspofungin (75 %) eingesetzt. Ihm folgten auf ähnlichem Niveau liposomales Amphotericin B und Voriconazol, die in jeweils 25 % der Zyklen eingesetzt wurden. Das einzige Medikament, das gleich häufig eingesetzt wurde, ist Voriconazol in der Itraconazol- und Posaconazolgruppe. Bei allen anderen Antimykotika fanden sich signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Einsätze.

Auch die Erfolgsquoten der Gesamttherapie hinsichtlich der einzelnen Antimykotika bestätigen den Eindruck, der durch die Ergebnisse zur Erstlinientherapie gewonnen wurde. Der Erfolg des Antimykotikums, hier belegt für Caspofungin und Voriconazol, war nach Posaconazol nicht geringer als nach Itraconazol. Caspofungin war jeweils in ungefähr 70 % der Fälle erfolgreich, Voriconazol in 38,5 %, bzw. 50 % der Fälle. Nur ohne vorherige Prophylaxe zeigte das Voriconazol mit 90 % einen signifikant höheren Anteil von erfolgreichen Therapieabschlüssen an der Gesamttherapienzahl als nach vorheriger Prophylaxe.

Leider konnte kein Rückgang der pilzbedingten Todesfälle festgestellt werden. In allen drei Gruppen ist nach etwa jedem vierten bis zehnten Chemotherapiezyklus mit anschließender antimykotischer Therapie der Patient an seiner Infektion gestorben. Möglicherweise unterschied sich jedoch der Anteil der tödlich endenden Infektionen an allen Zyklen, in denen Fieber aufgetreten war. So sind in Folge der 183 Chemotherapiezyklen in der Posaconazolgruppe, in denen es zu einer Infektion gekommen ist, 7 Patienten (3,8 %) daran verstorben. In der Itraconazolgruppe waren es noch 7,8 %. Signifikant ist dieser Unterschied jedoch nicht. Ähnliches gilt auch für das Überleben von Patienten 100 Tage nach Beginn der antimykotischen Therapie. Es scheint in der Posaconazolgruppe mit knapp 90 % und in der Gruppe ohne Prophylaxe mit gut 90 % tendenziell besser zu sein als in der Itraconazolgruppe (81 %) (s. auch Abb. 4).

Tab. 10: Outcome der antimykotischen Therapie¹ mehrere Antimykotika pro Therapie möglich² in einem Fall Dokumentation unvollständig³IPI: Invasive Pilzinfektion

	Itraconazol	Keine	Posaconazol	p (ges)	p (It-Po)
In Gesamttherapie eingesetzt ¹ : (n/N, %)					
Konventionelles Ampho B	47/69 (68,1)	-	1/55 (1,8)	<0,001	< 0,001
Voriconazol	10/69 (14,5)	10/11 (90,9)	13/55 (23,6)	<0,001	0,342
Caspofungin	26/69 (37,7)	1/11 (9,1)	41/55 (74,5)	<0,001	< 0,001
AmBisome®	-	-	14/55 (25,5)	<0,001	< 0,001
andere	7/69 (10,1)	-	3/55 (5,5)		
Gesamterfolg mit (n/N, %)					
Ampho B	22/46 ² (47,8)	-	1/1 (100)	0,489	0,489
Voriconazol	5/10 (50,0)	9/10 (90,0)	5/13 (38,5)	0,039	0,685
Caspofungin	18/26 (69,2)	1/1 (100)	30/41 (73,2)	0,773	0,785
AmBisome®	0/0	-	9/13 (69,2)		
andere	1/7	-	2/3		
IPI ³ -abhängige Todesfälle (n/N, %)	8	0	3		
von antimykotischer Therapie	8/69 (11,6)	0/11	3/54 (5,6)	0,539	0,455
Infektionsabhängige Todesfälle (n/N, %)	18	1	7		
von Infektionen	18/231 (7,8)	1/21 (4,8)	7/183 (3,8)	0,116	0,075
von antimykotischer Therapie	18/69 (26,1)	1/11 (9,1)	7/55 (12,7)	0,125	0,113
Überleben nach 100d (%): Mittelwert(d)	80,968	92,909	88,612	0,080	0,056

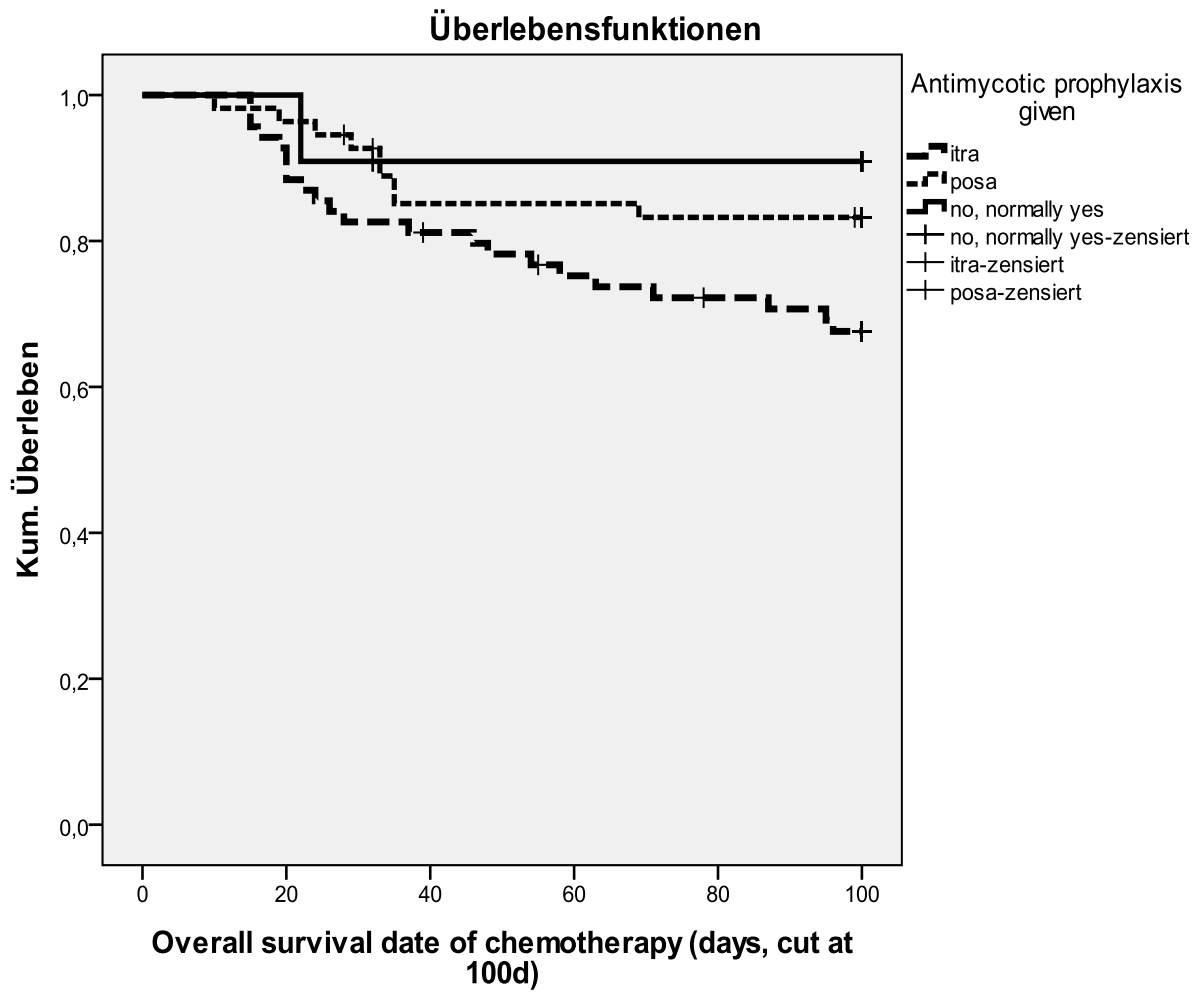


Abb.4: Überleben nach Prophylaxe

P= 0,080

4. Diskussion

4.1 Effektivität der Prophylaxe

Bei der Betrachtung der Effektivität der antimykotischen Prophylaxe fiel auf, dass es wider Erwarten unter Posaconazol nicht signifikant weniger antimykotische Therapien oder IPI gab als unter Itraconazolprophylaxe. In der Gruppe mit Posaconazol trat seltener Fieber auf als unter Itraconazol, die Neutropeniephasen waren unter Posaconazol allerdings auch signifikant kürzer. In der Gruppe ohne Prophylaxe wurde tendenziell häufiger eine antimykotische Therapie begonnen, die Zahl der wahrscheinlichen oder bewiesenen IPI war in dieser Gruppe jedoch nicht höher als in den Gruppen mit Prophylaxe. Bei den bewiesenen IPI handelte es sich ausschließlich um Candida-Infektionen.

Insgesamt entspricht die Inzidenz wahrscheinlicher und bewiesener IPI nach antimykotischer Prophylaxe den bisher veröffentlichten Ergebnissen anderer Studien (Cornely et al., 2007). Wenn man diese Ergebnisse mit denen von Cornely et al. vergleicht, verwundert es jedoch, dass bei Differenzierung der Prophylaxeeffektivität hinsichtlich der einzelnen Antimykotika nicht direkt eine Überlegenheit des Posaconazols gegenüber dem Itraconazol nachgewiesen werden konnte. Cornely et al. hatten im Jahr 2007 in einer randomisierten Multizentrum-Studie mit über 600 Patienten eine signifikante Reduktion wahrscheinlicher oder bewiesener IPI von 10 % unter Itraconazol auf 2 % unter Posaconazol nachgewiesen. Das Patientenkollektiv war unserem ähnlich, es wurden allerdings nur Patienten zugelassen, die eine orale Medikation einnehmen konnten. („To be eligible, patients also had to be able to take oral medications, although a brief period of intravenous therapy (less than 4 days) was permitted at entry into the trial.“ aus Cornely et al., 2007) In unserer Studie wurde bei mangelnder Schluckfähigkeit, meist aufgrund einer Mukositis, die Prophylaxe auf Itraconazol intravenös umgestellt. Daher ist unklar, ob in beiden Studien der Anteil der Patienten mit Mukositis und Posaconazolgabe ähnlich war. Dies ist in so fern relevant, als dass eine Mukositis oft mit einem niedrigeren Posaconazolspiegel verbunden ist (Dolton et al., 2012 und Vaes et al., 2012). Größer ist allerdings der Unterschied der wahrscheinlichen und bewiesenen IPI in den beiden Studien unter Itraconazolprophylaxe mit 10 % bei Cornely et al. und 4 % bei uns. Nach Posaconazolprophylaxe war die Inzidenz wahrscheinlicher und bewiesener IPI mit 3,2 % bei uns und 2 % bei Cornely et al. sehr viel ähnlicher. Die wahrscheinlichste Ursache dafür, dass wir keine Reduktion der IPI-Inzidenz unter

Posaconazol zeigen konnten, liegt also in einer ungewöhnlich niedrigen IPI-Rate unter Itraconazol und nicht in einer geringen Wirksamkeit des Posaconazols.

In einer Studie von Ananda-Rajah et al. von 2012 mit einem ebenfalls ähnlichen Patientenkollektiv wurden zwei Prophylaxegruppen miteinander verglichen. Die eine hatte entweder Fluconazol oder Itraconazol, die andere Voriconazol oder Posaconazol erhalten. Fluconazol und Voriconazol wurden dabei nur gegeben, wenn eine orale Applikation von Itraconazol, bzw. Posaconazol nicht möglich oder ihre gastroenterale Absorption inadäquat war. Es konnte eine signifikant niedrigere IPI-Rate in der Gruppe mit den neuen Prophylaxemedikamenten gezeigt werden. Die Inzidenz wahrscheinlicher und bewiesener IPIs lag in dieser Studie bei 8,2 % für das Itraconazol, in der Gruppe mit Posaconazolprophylaxe war keine solche Infektion aufgetreten. Ob dieser Unterschied signifikant ist, ist in der Veröffentlichung nicht aufgeführt. Es ist gut möglich, dass der oben beschriebene Unterschied zwischen neuen und alten Prophylaxemedikamenten durch die mit 17 % hohe Rate wahrscheinlicher und bewiesener IPI unter Fluconazol zu erklären ist. Die Gruppe mit Itraconazol- und Fluconazolprophylaxe waren mit jeweils knapp 60 Fällen etwa gleich groß und deutlich kleiner als die Itraconazolgruppe in unserer Studie mit 278 Zyklen.

Beide vorgestellten Studien haben also eine deutlichere Reduktion von IPI unter Posaconazolprophylaxe im Vergleich zur Prophylaxe mit alten Azolen gezeigt als unsere. Grund dafür ist am ehesten unsere niedrige IPI-Inzidenz unter Itraconazolprophylaxe. Betrachtet man die Ergebnisse unserer Studie genauer, so kann man aber auch hier Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit des Posaconazols als des Itraconazols finden. Abgesehen davon, dass im direkten Vergleich der beiden Gruppen mit Prophylaxe schon eine Tendenz zu weniger antimykotischen Therapien in der Posaconazolgruppe zu erkennen ist, gibt es indirekte Hinweise. Betrachtet man innerhalb der Prophylaxegruppen die Verteilung der antimykotischen Therapie auf die verschiedenen Indikationen, so stellt man außerdem fest, dass in der Posaconazolgruppe weniger gezielte und präemptive, dafür aber mehr empirische Therapien begonnen wurden. Möglicherweise ist es also zu voreilig, den fehlenden Rückgang der antimykotischen Therapien mit einer unverändert hohen IPI-Rate gleich zu setzen. So könnte der gewohnheitsmäßige Beginn einer empirischen Therapie zu einer gleichbleibend hohen Therapiezahl geführt haben, obwohl die IPI-Inzidenz möglicherweise zurückgegangen ist. Unterstützt werden könnte dieses Verhalten durch die

geringere Toxizität der Therapeutika in der Posaconazolgruppe, v.a. des Caspofungins. Aufgrund der schwierigen Diagnostizierbarkeit von IPI bleiben diese Überlegungen jedoch spekulativ. Um sich der Frage zu nähern, warum die Zahl der wahrscheinlichen und bewiesenen IPI nicht zurück gegangen ist, lohnte es sich gerade die bewiesenen Infektionen näher zu betrachten. Dabei fällt auf, dass wir keine Aspergillusinfektion nachweisen konnten, sondern nur Candidainfektionen. Leider ist weder in der Veröffentlichung von Cornely et al. (2007), noch von Ananda-Rajah (2012) aufgeschlüsselt, wie viele Infektionen wahrscheinlich und wie viele bewiesen waren. Beide Evidenzgrade werden jeweils in einer Gruppe zusammengefasst. Auch wie invasive Aspergillosen bewiesen wurden, ist nicht beschrieben. Ein entscheidender Unterschied zu unserer Studie könnte sein, dass es sich zumindest bei der Studie von Cornely et al. (2007) um eine prospektive Untersuchung handelt. Dieser Umstand könnte dazu geführt haben, dass zur Diagnosesicherung auch Lungenbiopsien durchgeführt wurden, da in den EORTC-Kriterien eine sterile Prozedur zum sicheren Pilznachweis gefordert wird. Eine BAL-Kultur ist damit ausdrücklich kein sicheres Kriterium. Da eine sichere Diagnosestellung keinen nachgewiesenen Nutzen für das outcome der Patienten hat, der eine so invasive Diagnostik rechtfertigen würde, wurde in unserer Klinik darauf verzichtet. Daher ist der fehlende Beweis invasiver Aspergillusinfektionen nicht unbedingt mit einer geringeren Infektionsrate gleich zu setzen. Da, wie oben aufgeführt, die Verbesserung in der Prophylaxewirkung aber gerade im Bereich der invasiven Aspergillosen erfolgte, lassen unsere Daten nur bedingt Schlüsse auf die Prophylaxeeffektivität von Posaconazol im Vergleich zu Itraconazol zu. Da es bereits ausreichend Belege für die bessere Wirksamkeit des Posaconazols gibt, kann jedoch von einer Übertragbarkeit auf unser Patientenkollektiv ausgegangen werden.

In der Gruppe ohne Prophylaxe scheint es mehr antimykotische Therapien zu geben. Eine Signifikanz ist hier, möglicherweise aufgrund der geringen Gruppengröße, jedoch nicht zu sehen. Außerdem bleibt offen, ob der Anstieg der Therapiezahl auf einen tatsächlichen Anstieg von IPI oder auf eine erhöhte Vorsicht des Personals zurückzuführen ist, zumal v.a. die Zahl der empirischen Therapien und der möglichen IPI gestiegen ist. Signifikant häufiger als in den Gruppen mit Prophylaxe konnten in der Gruppe ohne Prophylaxe IPI mikrobiologisch nachgewiesen werden. Dies ist als Hinweis auf einen tatsächlichen Anstieg der IPI-Inzidenz ohne Prophylaxe zu werten.

4.2 Effektivität der Therapie

Die antimykotischen Therapien waren in unserer Studie nach Posaconazolprophylaxe nicht weniger wirksam als nach Itraconazol und die Dauer der Therapien nicht länger. Dies gilt für die Wirksamkeit aller antimykotischen Therapien genauso wie für die Auswertung der empirischen und präemptiven Therapien mittels Composite outcome Scores und für die einzelnen Antimykotika. Dabei ist die Betrachtung der Wirksamkeit der Antimykotika aufgrund der Gruppengrößen nur für Voriconazol und Caspofungin möglich. Ohne vorherige Prophylaxe war die antimykotische Therapie erfolgreicher und die Therapien dauerten länger, zumindest bei den gezielten Therapien. In der Itraconazolgruppe war tendenziell mehr Nephrotoxizität zu beobachten als in den anderen Gruppen, die auch häufiger zum Therapieabbruch führte. Es zeigte sich, dass diese Nierenschädigung v.a. auf den in der Itraconazolgruppe deutlich häufigeren Einsatz des konventionellen Amphotericin Bs zurückzuführen ist. Im Hinblick auf die Hepatotoxizität gibt es zwischen den Gruppen keine Unterschiede.

Im Bezug auf die Effektivität der antimykotischen Therapie fanden wir insgesamt ähnliche Erfolgsraten wie andere Studien. So stellten Miceli und Chandrasekar in einem Review der antimykotischen Therapie 2012 fest, dass das Caspofungin mehrheitlich Erfolgsraten zwischen 30 % und 50 %, liposomales Amphotericin B überwiegend um 30 % und das Voriconazol um 25 % gezeigt hatte. Erfolg war dabei als die Erfüllung der Kriterien des COS für empirische und präemptive Therapien definiert (Miceki et Chandrasekar, 2012). Unsere Daten lagen mit 50 % für das Caspofungin genau im Rahmen. Die Gruppen für das liposomale Amphotericin B und letztlich auch für das Voriconazol sind zu klein, um sie mit den Ergebnissen größerer Studien vergleichen zu können.

Aufgrund der Größe der einzelnen Gruppen können wir die Wirksamkeit eines Antimykotikums als Therapeutikum in Abhängigkeit des Prophylaxemedikaments nur für Caspofungin und mit Einschränkungen für Voriconazol beurteilen. Da das Posaconazol von den verwendeten Antimykotika das größte Wirkspektrum hat (s.o.), könnte man vermuten, dass die antimykotische Therapie nach Posaconazol weniger effektiv ist als z.B. nach Itraconazol und deshalb möglicherweise nicht durchgeführt werden sollte. Daten zu dieser Frage lagen bisher nicht vor. Sie könnte besonders für das Caspofungin gelten. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch keine Unterlegenheit der antimykotischen Therapie nach Posaconazol im Allgemeinen und des Caspofungins im

Besonderen gegenüber der Therapie nach Itraconazol. Auch wenn es keine Studien explizit zu der Frage der Wirksamkeit von Caspofungin nach Itraconazol gibt, so sind doch die meisten Nachweise der Effektivität des Caspofungin aus der Zeit, da Itraconazol als Prophylaxemedikament empfohlen und üblich war (Egerer G et al., 2012; Kauffman CA, 2006; Miceli et Chandrasekar, 2012; Walsh et al., 2004). So kann man von einer Nicht-Unterlegenheit der Posaconazol-Caspofungin-Folge auf eine gute Effektivität schließen. Auch die Dauer der antimykotischen Therapie war nach Posaconazolprophylaxe nicht länger als nach Itraconazol, was wiederum als Hinweis auf eine nicht weniger gute Wirksamkeit zu werten ist. In der Gruppe ohne antimykotische Prophylaxe waren v.a. die gezielten Therapien länger. Grund dafür ist am ehesten ein insgesamt vorsichtigeres Management bei einer verstärkten Sensibilisierung des Personals für IPI.

Eine mögliche Erklärung für die fehlende Unterlegenheit der Therapie nach Posaconazolprophylaxe liegt in der Applikationsform des Posaconazols. Die orale Gabe führt dazu, dass keine Kontrolle erfolgt, ob der Patient das Medikament genommen hat und wie gut es resorbiert wurde. Eine Plasmaspiegelbestimmung wurde nicht durchgeführt. Es sind im Jahr 2012 vermehrt Studien zu dem Wert von Plasmaspiegelkontrollen von Posaconazol veröffentlicht worden, wie die von Ananda-Rajah et al., Dolton et al. und Vaes et al. Sie haben gezeigt, dass niedrige Posaconazolplasmaspiegel häufig sind. Als wichtigste Risikofaktoren werden Störungen der oralen Aufnahme und der enteralen Resorption genannt. Dazu gehören z.B. eine (schwere) Mukositis, Erbrechen, Diarrhö oder eine verminderte oraler Nahrungsaufnahme. Des Weiteren spielen Komedikationen wie Protonenpumpen-Inhibitoren oder Metoclopramid eine Rolle. Unsicherheit herrscht allerdings über die Frage nach der klinischen Relevanz dieser Beobachtung im Sinne eines häufigeren Auftretens von IPI bei Patienten mit niedrigem Plasmaspiegel, weil bisher nicht genügend Daten zu dieser Frage vorliegen (Vaes et al., 2012). Das Caspofungin hingegen wird intravenös verabreicht, sodass ausreichend hohe Plasmaspiegel sichergestellt werden können.

Für das Voriconazol stellten wir fest, dass der Erfolg ebenfalls nicht von der Art der Prophylaxe abhängt, die Therapie ohne Prophylaxe aber am effektivsten ist. Im Vergleich zum Caspofungin liegt der Erfolg des Voriconazols nach Azolprophylaxe aber nur bei ungefähr einem Drittel gegenüber gut 60 % beim Caspofungin. Dies könnte daran liegen, dass in diesem Fall

Prophylaxe- und Therapiemedikament aus der gleichen Wirkstoffgruppe kommen und den gleichen Wirkmechanismus haben. Bei der Bewertung dieser Beobachtung ist jedoch die geringe Gruppengröße zu beachten.

Im Gegensatz zu den erfolgreichen rein empirischen Therapien und solchen von möglichen IPIs (60 % Erfolg) waren die Therapien von wahrscheinlichen und bewiesenen IPI in unserer Studie weniger erfolgreich. Betrachtet man die Erfolgsraten in Abhängigkeit der mikrobiologischen Evidenz, so stellt man fest, dass sie bei positiver PCR mit insgesamt 73 % (11/15) denen ohne mikrobiologischen Nachweis ähneln. Bei positivem *Aspergillus*-Antigen hingegen sind die Erfolgsraten mit 33 % (3/9) deutlich niedriger. Dies könnte daran liegen, dass eine positive PCR zwar das Vorhandensein von *Aspergillus*-bestandteilen nachweist, nicht aber eine Infektion. Bei einer Immunsuppression besteht bei Anwesenheit solcher Keime natürlich ein erhöhtes Infektionsrisiko. So ist bei Auftreten von Fieber eine IPI nicht unwahrscheinlich und eine antimykotische Therapie möglicherweise gerechtfertigt. Es sei an dieser Stelle jedoch erneut auf die geringe Gruppengröße hingewiesen, die die Aussagekraft dieser Ergebnisse schmälert. Daher ist eine Beantwortung dieser Frage an dieser Stelle nicht möglich und nicht gewollt. Die insgesamt höheren Erfolgsraten bei niedriger Evidenz könnten ihre Ursache darin haben, dass in diesen Gruppen auch vermehrt Patienten therapiert wurden, die gar keine IPI hatten und sich unabhängig von der Therapie erholten. Es könnte aber auch sein, dass diese Patienten oft eine IPI in einem, bisher nicht gut detektierbaren, frühen Zustand hatten und deshalb von einer frühen Therapie profitierten. Die Klärung dieses Sachverhaltes ist nach heutigem Kenntnisstand nicht möglich, verdeutlicht aber, wie wichtig die Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten vor allem von frühen IPI ist.

4.3 Toxizität

Die in der Itraconazolgruppe erhöhte Nephrotoxizität ist auf die Verwendung des konventionellen Amphotericin Bs zurückzuführen. Für dieses Medikament ist eine deutliche Nephrotoxizität bereits hinreichend bekannt. Ähnliches gilt für die Infusionsbezogene Toxizität, die v.a. in Fieber, Schüttelfrost und Rigor besteht (Bagnis et Deray, 2002; Herbrecht et al., 2002; Walsh et al., 1999; White et al., 1998). Die Bedeutung der Toxizität des konventionellen Amphotericin Bs wird noch deutlicher, wenn man sich vor Augen führt, dass sie häufiger zum Therapieabbruch führt. So ist in unsere Studie die Therapie mit diesem Antimykotikum die einzige, die häufiger

aufgrund von Intoleranzen beendet wurde als wegen mangelnder Wirksamkeit und das ohne eine überlegene Effektivität. Wingard et al. haben 1999 sogar eine erhöhte Mortalität bei Nierenschädigung durch Amphotericin B belegt.

Auch die in allen Gruppen aufgetretene Hepatotoxizität war zu erwarten, weil sie sich, insbesondere bei Itraconazol und Voriconazol, auch schon in anderen Studien gezeigt hatte. So fanden Wang et al. 2010 in einer großen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse ein gepooltes Risiko für eine Hepatotoxizität, die nicht zum Therapieabbruch führt, für Itraconazol und Voriconazol von 17 %-20 % und für Echinocandine und Fluconazol von 2 %-10 %. Dies deckt sich im Großen und Ganzen mit den Ergebnissen unserer Studie. Für Posaconazol haben Wang et al. keine Aussagen gemacht. Cornely et al. fanden für Posaconazol in ihrer Studie von 2007 mit ungefähr 2 % eine Hepatotoxizität, die mit Fluconazol und Echinocandinen vergleichbar ist. Interessant wäre für die Bewertung der Ergebnisse unserer Studie auch der Vergleich der Toxizität von Caspofungin und liposomalem Amphotericin B als den zwei aktuellen möglichen Therapeutika nach Posaconazolprophylaxe. Ein solcher Vergleich ist anhand der Ergebnisse dieser Studie aufgrund der geringen Gruppengröße nur sehr eingeschränkt möglich. Goldberg et al. beschrieben 2008 jedoch in ihrer Metaanalyse weniger Nebenwirkungen von Caspofungin als von liposomalem Amphotericin B und auch weniger Therapieabbrüche, ohne jedoch die Art und Gewichtung der Nebenwirkung näher zu beschreiben.

4.4 Zusammenfassung

IPI sind eine wichtige Komplikation myelosuppressiver Chemotherapien bei hämatologischen Neoplasien mit nachfolgender langer Neutropenie. Daher wird bei Hochrisikopatienten regelmäßig eine antimykotische Prophylaxe durchgeführt. Zudem sind IPI schwer zu beweisen. Bei Hinweisen auf eine IPI schließt sich der Prophylaxe daher eine empirische oder präemptive Therapie an. Die Prophylaxe bestand lange aus Itraconazol, für das eine gute Wirksamkeit einer nachfolgenden Therapie im Allgemeinen und für das Caspofungin im Besonderen gut belegt ist. Seit der Markteinführung von Posaconazol wird dieses, aufgrund seiner deutlich höheren Effektivität bei breiterem Wirkspektrum und seiner guten Verträglichkeit in prospektiven randomisierten Studien als Prophylaxemedikament eingesetzt.

Daher stellte sich die Frage nach der Wirksamkeit der antimykotischen Therapie nach dieser verbesserten Prophylaxe. Um diese Frage zu beantworten, haben wir eine klinisch-retrospektive Studie durchgeführt. Dabei wurden eine Gruppe mit Itraconazolprophylaxe, eine mit Posaconazolprophylaxe und eine, deutlich kleinere, Gruppe ohne antimykotische Prophylaxe untersucht. Diese Gruppen wurden hinsichtlich der Häufigkeit von antimykotischen Therapien und IPI sowie der Wirksamkeit der antimykotischen Therapien insgesamt und der einzelnen Therapeutika verglichen. Dabei konnte eine Überlegenheit des Posaconazol über das Itraconazol zwar nicht eindeutig belegt werden, es fanden sich aber einige Hinweise in diese Richtung. Ohne antimykotische Prophylaxe scheint es mehr IPI zu geben. Interessanterweise zeigt die antimykotische Therapie im Allgemeinen und die Caspofungintherapie im Besonderen nach Posaconazol keine geringere Erfolgsrate als nach Itraconazol. Eine mögliche Ursache sind therapierrelevante Plasmaspiegelniedrigungen des Posaconazols aufgrund der oralen Applikationsform, während beim Caspofungin aufgrund der intravenösen Applikation von ausreichenden Wirkspiegeln ausgegangen werden kann.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss man sich bewusst sein, dass es sich hier um eine retrospektive Studie handelt. Wesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen in einer signifikant kürzeren Neutropeniedauer und einem verminderten Anteil an AML-Patienten in der Posaconazolgruppe. Daher sind die Ergebnisse bezüglich Fieberhäufigkeit und IPI-Inzidenz, also der Prophylaxeeffektivität, unter diesem Vorbehalt zu betrachten. Für die Beurteilung der Effektivität der antimykotischen Therapie sollten diese Unterschiede keine große Bedeutung haben. Die Gruppe, die keine Prophylaxe erhalten hat, ist außerdem sehr klein, sodass eine Bewertung der Ergebnisse dieser Gruppe vorsichtig erfolgen muss. Dabei soll auch darauf hingewiesen sein, dass die meisten Chemotherapiezyklen mit nachfolgender Itraconazolprophylaxe aus den Jahren 2004 bis 2006, die Zyklen ohne systemische Prophylaxe zumeist aus dem ersten Halbjahr 2007 und die Zyklen mit Posaconazolprophylaxe aus dem zweiten Halbjahr 2007 bis 2010 stammen. Veränderungen über diese Zeit, z.B. eine mögliche Resistenzentwicklung häufiger Pilzstämme, schlagen sich also in veränderten Grundbedingungen der einzelnen Gruppen nieder, ohne dass sie bekannt sind. Ein Vergleich der Wirksamkeit von Caspofungin als Therapie nach alten und neuen Prophylaxemedikamenten ist aber nur retrospektiv möglich, da aufgrund der eindeutig belegten besseren Wirksamkeit von Posaconazol eine solche Studie

prospektiv ethisch nicht vertretbar wäre. Ein prospektiver Vergleich verschiedener, nach heutiger Sicht gleichwertiger Therapiemedikamente, wie liposomales Amphotericin B und Caspofungin, nach Posaconazolprophylaxe wäre in Ergänzung dieser Studie wünschenswert.

Da das liposomale Amphotericin B für sein schlechteres Nebenwirkungsprofil bekannt ist, erscheint es sinnvoll, das Caspofungin als Erstlinientherapeutikum nach Posaconazolprophylaxe einzusetzen, zumindest bis weitere Studien zu dieser Frage vorliegen.

5. Anhänge

5.1 Basisbogen

Individual Patient Outcome Analysis – Basic Case Report Form

Patient: Initials ____ ____	
Date of birth: ____ ____ ____	age: ____ yrs.
Date of admission: ____ ____ ____	Date of discharge: ____ ____ ____
Sex: male <input type="checkbox"/> female <input type="checkbox"/>	Performance state (ECOG 0-4): _____
Participation in clinical trials:	
<input type="checkbox"/> Drug company-sponsored: _____	<input type="checkbox"/> IIT: _____

Underlying Disease

<u>Disease:</u> AML <input type="checkbox"/> ALL <input type="checkbox"/> MH <input type="checkbox"/> NHL <input type="checkbox"/> MM <input type="checkbox"/>
Date of first diagnosis: (month/year): ____/____
<u>Stage of disease:</u> <input type="checkbox"/> newly diagnosed <input type="checkbox"/> relapse, no.: ____ ED: <input type="checkbox"/>
<u>Remissionstatus before chemotherapy:</u>
<input type="checkbox"/> CR No.: ____ <input type="checkbox"/> PR: ____ <input type="checkbox"/> MR: ____ <input type="checkbox"/> ABR: ____ <input type="checkbox"/> relapse no.: ____ <input type="checkbox"/> refractory

Concomitant diseases:

cardiac	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> decompensated <input type="checkbox"/>
lung	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> decompensated <input type="checkbox"/>

CNS-Manifestation: no yes

Other extramedullary manifestations:

no yes: _____

Previous chemotherapy

Number of previous cycles: _____

Number of previous cycles with high dose ARA-C: _____

Chemotherapy:

Type of Chemotherapy: Induction/Reinduction Consolidation Salvage

Chemotherapy (Protocol): TAD AIDA ICE HAM HAI F-HAI HA HD-Mel ALL-

Phase I ALL-Phase II Other : _____

Start of Chemotherapy: ____ | ____ | ____

Dose-Intensity: Standard High dose HD+ASCT

Dose reduction: no yes , reason: _____

Cumulative Dose Cytarabin (AML or HAM in ALL): _____ mg

Neutropenia (Leukocytes < 1 G/l, Neutrophils < 0,5 G/l starting from day 1 of chemotherapy):

First day of neutropenia: ____ | ____ | ____ Last day of neutropenia: ____ | ____ | ____

Response to chemotherapy: CR ABR PR refractory not known

Infectious complications during therapy:Number of febrile episodes: _____Date of first episode: ____ | ____ | ____ - ____ | ____ | ____Type of infection: FUO Pneumonia Microbiologically documented infection:

Place: _____ Species: _____

 Clinically documented infection, place: _____Invasive fungal infection: none possible probable proven Comment (follow-up, antibiotic therapy):

_____Antifungal agent given? no yes **Microbiological-Results:**VRE no yes Date: ____ | ____ | ____ Place: _____

Date: ____ | ____ | ____ Place: _____

Date: ____ | ____ | ____ Place: _____

MRSA no yes Date: ____ | ____ | ____ Place: _____

Date: ____ | ____ | ____ Place: _____

Clostridien no yes Date: ____ | ____ | ____ Place: _____

Date: ____ | ____ | ____ Place: _____

Antifungal Prophylaxis:no yes if yes, drug:Posaconazole: no yes

Other: _____

Antiviral Treatment:Antiviral-Medication: Prophylaxis Therapy Aciclovir: yes Start: ____ | ____ | ____ - End: ____ | ____ | ____

Dose: _____

Other: _____ yes Start: ____ | ____ | ____ - End: ____ | ____ | ____

Dose: _____

Growth factors:Growth factors given? no yes if "NO" skip items bellow!Neulasta: yes Start: ____ | ____ | ____ - End: ____ | ____ | ____Neupogen: yes Start: ____ | ____ | ____ - End: ____ | ____ | ____Granocyte: yes Start: ____ | ____ | ____ - End: ____ | ____ | ____Other: _____ yes Start: ____ | ____ | ____ - End: ____ | ____ | ____

Result of hospital stay

In-hospital death: no yes, date: ____ | ____ | ____

Death reason:

underlying disease

infection

haemorrhage

other: _____

Result of hospital stay

Adenoviren _____

Aspergillus _____

CMV IgG _____

CMV _____

EBV _____

Herpes Simplex _____

Influenza _____

Parainfluenza-Virus _____

RS-Virus _____

Varizella zoster _____

Hepatitis A: _____ B: _____ C: _____

HIV Typ 1: _____ HIV Typ 2: _____

Treponema pallidum IgG: _____ IgM: _____

5.2 IPI-Bogen

IFI Case Documentation

PATIENT

Initials: ____ ____ Date of birth: ____ ____ ____ Date of Infection: ____ ____ ____
Sex: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female
Age: _____ years
Weight: _____ kg

IFI Case Documentation

Page 2 of 19

UNDERLYING DISEASES/RISK FACTORS

Where applicable, please place a cross in the appropriate box and provide the relevant information. More than one box may be crossed.

Intensive care treatment

Invasive Mechanical ventilation, dates: _____

Non-invasive Mechanical ventilation, dates: _____

Renal replacement therapy, dates: _____

Haemofiltration/haemodialysis

Peritoneal dialysis

Mycosis in the past medical history:

Location: _____

Evidence¹: _____

Dates: _____

Other underlying diseases/risk factors:

INDICATION FOR ANTIMYCOTIC TREATMENT

(please circle reason, e.g. Empirical)

Reason	Definition	Clinical Markers	Laboratory
Prophylaxis	Preventative therapy of a whole patient population regardless of individual risk factors	Absent	Absent
Empirical	Treatment of patients at risk for infection without microbiological or histological confirmation	Persistent pyrexia despite broad spectrum antibiotic treatment	Raised serum C-reactive protein (CRP) Leucocytosis No fungi isolated
Definitive	Therapy of patients with microbiological and/or histological confirmation	Persistent pyrexia Clinical and/or radiological evidence of disease	Candida isolated from blood/sterile site Histological evidence of fungal infection Positive Asp-Ag Positive PCR

¹ according to EORTC criteria

IFI Case Documentation

Page 3 of 19

Criteria for the diagnosis of invasive mycoses: Invasive Fungal Infections Co-operative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC/IFICG) and Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID/MSG)

DEFINITION OF DIAGNOSIS CATEGORIES

Please circle number or letter where appropriate (e.g. **1.** Histopathology positive)

Proven Invasive Mycoses – Tissue Infections	
<p>Hyphomycetes (Molds)</p> <p>1. Histopathology or cytopathology showing hyphae or spherules from a needle aspiration or biopsy with evidence of tissue damage (either microscopic or unequivocal radiological evidence)</p> <p><i>or</i></p> <p>2. Positive culture obtained by a sterile procedure from a normally sterile area of the body showing clinical or radiological signs of infection <i>excluding BAL fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine</i></p>	<p>Yeasts</p> <p>1. Histopathology or cytopathology or direct microscopic examination showing yeast cells and/or pseudohyphae from a needle aspiration or biopsy not obtained from mucous membranes</p> <p><i>or</i></p> <p>2. Positive culture obtained by a sterile procedure from a normally sterile area of the body showing clinical or radiological signs of infection, although not from urine, the sinuses or mucous membranes</p> <p><i>or</i></p> <p>3. Microscopy (India ink, mucicarmine stain) or antigen positivity for <i>Cryptococcus</i> in CSF</p>
Proven Invasive Mycoses – Fungaemia	
<p>Hyphomycetes</p> <p>1. Evidence of a mould, excluding <i>Aspergillus</i> spp. and <i>Penicillium</i> spp. (but including <i>P. marneffe</i>), from a blood culture accompanied by simultaneous clinical signs of infection compatible with the relevant pathogen</p>	<p>Yeasts</p> <p>1. Positive evidence of <i>Candida</i> spp. or other yeasts in patients with simultaneous clinical signs of infection compatible with the relevant pathogen</p>
Probable Invasive Fungal Infection	
<p>At least one host criterion <i>and</i> at least one microbiological criterion <i>and</i> one major (or two minor) clinical criterion</p>	
Possible Invasive Fungal Infection (cave: update 2008)	
<p>At least one host criterion <i>and</i> at least one microbiological criterion <i>or</i> one major (or two minor) clinical criterion</p>	

IFI Case Documentation

Page 4 of 19

CLINICAL RISK FACTORS, MICROBIOLOGICAL CRITERIA

Criteria for Probable and Possible Invasive Mycoses 2008

Host factors:

1. Neutropenia: granulocytes < 500/ μ l for more than 10 days (related to the onset of IFI)
2. ~~Persistent fever for more than 96 hours despite appropriate broad spectrum antibiotic treatment~~
3. ~~Body temperature either > 38.0°C or < 36°C and at least one of the following risk factors:~~
 - a) ~~Neutropenia (> 10 days) in the last 60 days~~
 - b) ~~Use of significant T-cell immunosuppressive agents (cyclosporine, TNF α blockers, alemtuzumab, nucleoside analogues in the last 90 days~~
 - c) ~~Invasive mycoses in a previous episode of infection~~
 - d) ~~Coexistence of AIDS Inherited severe immunodeficiency~~
4. ~~Evidence of graft-versus-host disease (GVHD) Receipt of an allogeneic transplant~~
5. Use of corticosteroids (min. 0.3 mg/kg/d; > 20 days)

Mycological criteria (old):

1. Positive culture of a mould (including *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., zygomycetes, *Scedosporium* spp.)
2. Positive culture or cytology or direct microscopy of moulds from the sinuses
3. Positive culture or cytology or direct microscopy of a mould or Cryptococci from sputum or a BAL
4. Evidence of the *Aspergillus* spp. antigen in BAL, CSF or \geq 2 blood samples
5. Evidence of the Cryptococcus antigen in the blood
6. Cytology or *direct microscopy* of fungal elements (other than Cryptococcus) in sterile body fluids
7. Two positive urine cultures with evidence of yeasts in the absence of a urinary catheter

New criteria:

Direct test (cytology, microscopy, or culture)

Mold in sputum, BAL, bronchial brush, sinus aspirate with presence of fungal elements or positive culture

Indirect tests

Aspergillus galactomannan antigen detected in plasma, serum BAL or CSF

Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses

β -D-glucan detected in serum

CLINICAL CRITERIA FOR INVASIVE MYCOSES

Lower Respiratory Tract Infections

Major criteria	Minor criteria
Presence of at least one of the following signs on CT: a) dense, well-circumscribed lesion(s) with or without a halo sign, b) air crescent sign or c) cavity in an infiltrate	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cough, chest pain, haemoptysis, dyspnoea 2. Clinical evidence of pleurisy 3. New pulmonary infiltrates that do not meet the major criteria

Sinonasal Infection

Radiological evidence of sinusitis plus one of the following signs: a) acute pain b) nasal ulcer with black eschar c) extension of the infection to neighbouring structures (incl. into the orbit)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clinical evidence of an upper respiratory tract infection 2. Ulceration of the nasal mucosa, epistaxis 3. Periorbital swelling 4. Maxillary pain 5. Necrotic lesions or perforation of the hard palate
--	--

Infections of the Central Nervous System (CNS)

one of the following: a) focal lesions on imaging or b) meningeal enhancement on MRI or CT	<ol style="list-style-type: none"> 1. No evidence of other pathogens in CSF 2. Focal neurological symptoms 3. Mental changes 4. Symptoms of meningeal irritation 5. Deviations in CSF analyses and cell count
--	---

Disseminated Fungal Infection

1. ~~Papillary or nodular skin lesions for which there is no other explanation~~
2. ~~Intraocular evidence of haematogenous fungal chorioretinitis or endophthalmitis~~

Chronic Disseminated Candidiasis (after candidemia within the previous 2 weeks)

- a) Small peripheral target-like abscesses (bull's eye lesions) in the liver and/or spleen
- b) Progressive retinal exudates on ophthalmologic examination

Probable Candidaemia Tracheobronchitis

Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque seen in bronchoscopy

IFI Case Documentation

Page 5 of 19

CONFIRMATION OF THE INVASIVE FUNGAL INFECTION DIAGNOSIS

PLEASE USE THE ABOVE EORTC/MSG CRITERIA:

<input type="checkbox"/> Proven invasive fungal infection <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Tissue infection, organ _____ <input type="checkbox"/> Pathogen _____ </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Fungaemia <input type="checkbox"/> Histology <input type="checkbox"/> Culture² </div> </div>
<input type="checkbox"/> Probable invasive fungal infection <small>(at least one host criterion <u>and</u> at least one mycological criterion <u>and</u> at least one clinical criteria)</small> <input type="checkbox"/> Host criterion (clinical risk factors)³: _____ <input type="checkbox"/> Microbiological criteria: _____ <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Culture from _____ </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Pathogen _____ </div> </div> <input type="checkbox"/> Clinical criteria <input type="checkbox"/> Major criterion: lower respiratory tract infection <div style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Minor criterion (no.): _____</div> <input type="checkbox"/> Major criterion: sinonasal infection <div style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Minor criterion (no.): _____</div> <input type="checkbox"/> Major criterion: infection of the central nervous system (CNS) <div style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Minor criterion (no.): _____</div> <input type="checkbox"/> Major criterion: disseminated fungal infection <input type="checkbox"/> Major criterion: chronic disseminated candidiasis <input type="checkbox"/> Major criterion: probable candidaemia Tracheobronchitis
<input type="checkbox"/> Possible invasive fungal infection <small>(at least one host criterion <u>and</u> at least one clinical criterion)</small> <input type="checkbox"/> Host criterion (clinical risk factors): _____ <input type="checkbox"/> Microbiological criteria: _____ <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Culture from _____ </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Pathogen _____ </div> </div> <input type="checkbox"/> Clinical criteria <input type="checkbox"/> Major criterion: lower respiratory tract infection <div style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Minor criterion (no.): _____</div> <input type="checkbox"/> Major criterion: sinonasal infection <div style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Minor criterion (no.): _____</div> <input type="checkbox"/> Major criterion: infection of the central nervous system (CNS) <div style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Minor criterion (no.): _____</div> <input type="checkbox"/> Major criterion: disseminated fungal infection <input type="checkbox"/> Major criterion: chronic disseminated candidiasis <input type="checkbox"/> Major criterion: probable candidaemia Tracheobronchitis

PCR done? no yes: positive for _____ negative

² other than blood

³ Please enter the relevant category number(s) from the table on page 4 here and where indicated below.

IFI Case Documentation

Page 6 of 19

ASSESSMENT OF THE DIAGNOSIS AT THE END OF TREATMENT

Classification of the infection at the end of treatment:

It is an

Invasive *Candida* infection (location _____)

Invasive *Aspergillus* infection (location _____)

Invasive mycosis without pathogenic evidence (location _____)

Invasive mycosis caused by another pathogen (_____)

Location _____

It is a disseminated infection

(at least two non-neighbouring organs or fungaemia with organ involvement)

It is a catheter-associated *Candida* infection

(evidence of the pathogen in the blood and on the catheter, no other manifestations)

Isolated pathogen if applicable (please circle pathogen)

Aspergillus	Candida	Cladosporium bantianum	Mucor
A. flavus	C. albicans	Coccidioides immitis	Phialophora verrucosa
A. fumigatus	C. glabrata	Cryptococcus neoformans	Pityrosporum ovale Rhizopus
A. nidulans	C. guilliermondii	Fonsecaea pedrosoi	P. boydii Rhodotorula
A. niger	C. krusei	Fusarium	Scedosporium
Other (specify)	C. lusitaniae	Hendersonula toruloidea	Scopulariopsis brevicaulis
Not Speciated	C. parapsilosis		Sporotrix schenckii
Blastomycis dermatitidis	C. stellatoidea	Histoplasma	Trichosporon
	C. tropicalis	H. capsulatum	Trichophyton
	Other (specify)	H. duboisii	Other (specify)

IFI Case Documentation

Page 7 of 19

ANTIMYCOTIC TREATMENT (SYSTEMIC ONLY)

Antimycotic prophylaxis

Drug/dose _____

Dates _____ Prophylaxis ongoing

First antimycotic treatment:

Drug/dose _____

Dates begin: _____ Date end: _____

Second antimycotic treatment:

Drug/dose _____

Dates begin: _____ Date end: _____

Third antimycotic treatment:

Drug/dose _____

Dates begin: _____ Date end: _____

Fourth antimycotic treatment:

Drug/dose _____

Dates begin: _____ Date end: _____

Reason for changing to the second antimycotic:

refractory:

failure to improve progression of infection

Intolerance:

Infusion-related (chills, fever, etc.)

Hepatotoxicity (max. bilirubin _____ mg/dl)

Renal toxicity (max. creatinine _____ mg/dl)

Other reasons⁴: _____

Reason for changing to the third antimycotic:

Insufficient effect: _____

⁴ Please give a detailed answer

Insufficient tolerance: Infusion-related (chills, fever, etc.) Hepatotoxicity (max. bilirubin _____ mg/dl) Renal toxicity (max. creatinine _____ mg/dl) **Other reasons⁵:** _____

Reason for changing to the fourth antimycotic: **Insufficient effect:** _____

 Insufficient tolerance: Infusion-related (chills, fever, etc.) Hepatotoxicity (max. bilirubin _____ mg/dl) Renal toxicity (max. creatinine _____ mg/dl) **Other reasons⁶:** _____

⁵ Please give a detailed answer⁶ Please give a detailed answer

IFI Case Documentation

Page 9 of 19

LABORATORY RESULTS PRIOR TO STARTING FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT

Please enter the last values obtained before starting treatment

Date:	<input type="text"/>		
Leukocytes:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> / μ l	<input type="checkbox"/> $\times 10^9/l$
Neutrophils:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> / μ l	<input type="checkbox"/> $\times 10^9/l$
Creatinine:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> μ mol/l
Gamma-GT:	<input type="text"/>	U/l	
ALT	<input type="text"/>	U/l	
Bilirubin	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> μ mol/l
C-reactive protein (CRP)	<input type="text"/>	mg/dl	
Procalcitonin	<input type="text"/>	ng/ml	

CONDITION IMMEDIATELY PRIOR TO FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT

ECOG/Zubrod score:			
0	Normal physical activity, no special care required		
1	Moderately limited physical activity and fitness for work, not bedridden	2	Unfit for work, mostly independent lifestyle, growing need for care and support, < 50% bedridden
3	Unable to look after oneself, cont. help or hospitalisation required, > 50% bedridden	4	100% bedridden as a result of the disease
Please enter the most extreme values			
Heart rate:	<input type="text"/> /min		
Blood pressure:	<input type="text"/> mmHg	Body temperature:	<input type="text"/> °C
Comments on clinical condition:			

IFI Case Documentation

Page 10 of 19

Please enter any special features of the patient's clinical condition/infectious disease here

LABORATORY RESULTS DURING FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT

Minimum values:			
Leukocytes:	_____	<input type="checkbox"/> / μ l	<input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /l
Neutrophils:	_____	<input type="checkbox"/> / μ l	<input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /l
Maximum values:			
Leukocytes:	_____	<input type="checkbox"/> / μ l	<input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /l
Creatinine:	_____	<input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> μ mol/l
Gamma-GT:	_____	U/l	
GPT (ALT)	_____	U/l	
Bilirubin	_____	<input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> μ mol/l
C-reactive protein (CRP)	_____	mg/dl	

IFI Case Documentation

Page 11 of 19

PROGRESSION OF GRANULOCYTES DURING THE TREATMENT

Only complete for neutropenic patients

Administration of growth factors Preparation	From	To
_____	_____	_____
<p>Change in immunosuppression during treatment (e.g. reduction in/stopping the steroid treatment, etc.)</p> <p>cessation <input type="checkbox"/></p> <p>reduction <input type="checkbox"/></p> <p>no change <input type="checkbox"/></p>		

LABORATORY RESULTS AT THE END OF FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT

Please enter the values obtained immediately after treatment

Leukocytes:	_____	<input type="checkbox"/> / μ l	<input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /l
Neutrophils:	_____	<input type="checkbox"/> / μ l	<input type="checkbox"/> x 10 ⁹ /l
Creatinine:	_____	<input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> μ mol/l
Gamma-GT:	_____	U/l	
GPT (ALT)	_____	U/l	
Bilirubin	_____	<input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> μ mol/l
C-reactive protein (CRP)	_____	mg/dl	
Procalcitonin	_____	ng/ml	

IFI Case Documentation

Page 12 of 19

MAXIMUM TOXICITY (WHO CRITERIA) DURING FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT:

Please place a cross in the appropriate box for each symptom

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Treatment-related ^a
Cardiac function	Normal	Asymptomatic but abnormal	Symptomatic, no need for treatment	Symptomatic, successful treatment	Symptomatic and resistant to treatment	
Nausea/vomiting	None	Nausea, no vomiting	Occasional vomiting	Vomiting needing treatment	Treatment-refractory vomiting	
Gastritis/ulcer	None	Mild, antacids successful	Moderate, forced or conservative treatment	Severe, resistant to treatment, surgery	Perforation or bleeding	
Stomatitis	None	Soreness/redness	Erythema/ulcers, solids can be eaten	Ulcers, liquid diet only	Oral nutrition not possible	
Diarrhoea	None	< 2 days	> 2 days but tolerable	Unacceptable, treatment required	Haemorrhage, dehydration	
Constipation	None	Mild	Moderate	Distended abdomen	Distension, vomiting, ileus	
Skin	None	Erythema	Dry peeling, blisters, pruritus	Moist peeling, ulcerations	Exfoliative dermatitis, necroses	
Fever	None	< 38°C	38-40°C	>40°C	With hypotension	
Alkaline phosphatase	< 1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-10.0 x N	>10 x N	
Pain	None	Mild, no treatment	Opiates not required	Opiates required	Untreatable	
Peripheral nervous system	Normal	Paraesthesia, reduced tendon reflexes	Severe paraesthesia, mild weakness	Unbearable paraesthesia, clear motor deficits	Paralysis	
Other side effects ^c	None	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening	

a Please indicate whether this side effect is definitely (write 'D'), likely (write 'L') or possibly (write 'P') attributable to the treatment with caspofungin. This assessment is very important. For symptoms caused by the treatment, please check whether there has been an SAE (please refer to the sheet at the end of the documentation).

b N = normal value (upper or lower normal value depending on the direction of the deviation)

c Please specify which other side effect:

IFI Case Documentation

Page 13 of 19

CONCOMITANT MEDICATION

Check all nephrotoxic medications taken while the patient receives antifungal agents

	Yes	No
Aminoglycosides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunosuppressants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chemotherapy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contrast Media/Dye	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glycopeptides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NSAIDS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other (Specify): _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other (Specify): _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please indicate all the pre-treatments used (CHECK ALL THAT APPLIES)

--

- Antihistamines
- Antiemetics
- Antipyretics
- Corticosteroids
- Volume Loading
 - Hydration
 - Sodium loading
- Diuretics
- Narcotics
- Other, Specify

IFI Case Documentation

Page 14 of 19

RELEVANT FINDINGS BEFORE TREATMENT

Date:	Test	Findings
	<input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull
	<input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull
	<input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull
	<input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull
	<input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull

IFI Case Documentation

Page 15 of 19

CHANGES DURING TREATMENT

Test	New Findings	Improved Findings	Worsened Findings
Date: <input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull
Date: <input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull
Date: <input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull
Date: <input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull

IFI Case Documentation

Page 16 of 19

CHANGES AFTER TREATMENT

Test	New Findings	Improved Findings	Worsened Findings
Date: <input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull
Date: <input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull
Date: <input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull
Date: <input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> X-ray <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> CT Sinuses	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull	<input type="checkbox"/> nodules <input type="checkbox"/> halo sign <input type="checkbox"/> crescent <input type="checkbox"/> cavity <input type="checkbox"/> pleural effusion <input type="checkbox"/> infiltrates other than nodules <input type="checkbox"/> ground glass infiltrates <input type="checkbox"/> consolidation <input type="checkbox"/> intracerebral lesion <input type="checkbox"/> intracerebral abscess <input type="checkbox"/> erosion of sinus walls <input type="checkbox"/> destruction of the base of the skull

IFI Case Documentation

Page 17 of 19

CONDITION AT THE END OF FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT

Last day of treatment:

Patient died during treatment: No Yes

Where applicable, please enter the cause of death (postmortem?):

Where applicable, date of death:

ECOG/Zubrod score:

0	Normal physical activity, no special care required	
1	Moderately limited physical activity and fitness for work, not bedridden	2
		Unfit for work, mostly independent lifestyle, growing need for care and support, < 50% bedridden
3	Unable to look after oneself, cont. help or hospitalisation required, > 50% bedridden	4
		100% bedridden as a result of the disease

Please enter the most extreme values:

Heart rate:	/min		
Blood pressure:	mmHg	Body temperature:	°C

Comments on clinical condition:

Please enter any special features of the patient's clinical condition/infectious disease here

REASON FOR STOPPING ANTIMYCOTIC TREATMENT

Please place a cross next to the appropriate reason

Treatment successful

Refractory: failure to improve progression of infection

Intolerance (please specify):

Patient died (see above)

Other reasons (please specify):

IFI Case Documentation

Page 18 of 19

ASSESSMENT OF THE TREATMENT RESULT

- Complete remission**
(Complete disappearance of all clinical and microbiological signs of infection, including pulmonary infiltrates, CRP elevation, etc.)
- Partial remission**
(Complete disappearance of the clinical signs of infection [normal temperature and CRP level] and microbiological evidence of the pathogen [e.g. negative blood cultures] although still radiological evidence of residual findings [e.g. pulmonary infiltrate] without clear signs of progression⁷)
- Clinical stabilisation**
(Continuation of the clinical signs of infection [fever, CRP elevation] without signs of progression [e.g. increase in temperature or CRP, development of haemodynamic insufficiency, etc.] but without further microbiological evidence of the pathogen [e.g. blood culture] and without clear signs of progression in the imaging tests)
- Treatment failure**
(Increase in the clinical signs of infection *or* continuing microbiological evidence of the pathogen *or* radiological evidence of clear progression *or* the death of the patient during treatment [unless the cause of death is unrelated to the infection])
- Relapse**
(Increase in the clinical signs of infection *or* continuing microbiological evidence of the pathogen *or* radiological evidence of clear progression *or* the death of the patient after initial improvement of signs and symptoms [unless the cause of death is unrelated to the infection])
- Indeterminate**

Comments:

(Please give precise details of any unclear or inconsistent findings)

Five endpoints:

- Survival \geq 7 days post therapy**
- Successful treatment of baseline IFI**
- Prevention of breakthrough IFI up to 7 days post therapy**
- No discontinuation due to lack of efficacy or toxicity**
- Fever resolution during the period of neutropenia**

⁷ Assessment of pulmonary *Aspergillus* lesions is difficult. Moderate ($\leq 25\%$) enlargement or scattering of these lesions is also a frequent finding after successful treatment. The appearance of new lesions and a clear increase ($> 50\%$) in pre-existing lesions is regarded as a clear sign of progression.

IFI Case Documentation

Page 19 of 19

RESULTS OF SUBSEQUENT OBSERVATION

Further antimycotic treatment after stopping:

No further antimycotic treatment

Further antimycotic treatment as sec. prophylaxis treatment⁸

Drug _____

Dates: _____

Dose: _____

Drug _____

Dates: _____

Dose: _____

Drug _____

Dates: _____

Dose: _____

Pre-planned other treatment (eg next chemotherapy cycle):

If further treatment was planned, did the patient receive this therapy:

Yes No Indeterminate

If 'Yes', between antimycotic therapy & the next treatment, was there:

No delay Delay of ≤ 2 week Delay of > 2 weeks

Specifically, if stem cell transplant was planned, did this occur?

Yes auto allo No Indeterminate

Survival after ending antimycotic treatment

Last follow-up / date of death: Date: _____

Cause of death: _____

Recurrent fungal infection:

Yes No Date of first recurrence: _____

Please fill in pages 9-19 for every antimycotic drug!

⁸ In the event of treatment failure/intolerance or for other reasons (please specify)

6. Literaturverzeichnis

- Ahmed S, Khan Z. Invasive candidiasis: A review of nonculture-based laboratory diagnostic methods. *Indian J Med Microbiol* 2012; 30: 264-269
- Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, Thursky KT, Vincent J, Slavin MA. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica* 2012; 97: 459-463
- Ananda-Rajah MR, Grigg A, Slavin MA. Making sense of posaconazole therapeutic drug monitoring: a practical approach. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25: 605-611
- Ascoglu 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; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 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
- Bagnis CI, Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2002; 1: 481-491.
- Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanahk H, Hotchi M, Mall G, Martino P, Meunier F, Milliken S. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99-109
- Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heinz W, Junghanss C, Karthaus M, Krüger W, Krug U, Kubin T, Penack O, Reichert D, Reuter S, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Maschmeyer G. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2009; 88: 97-110
- Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, Pozzi-Mucelli R. Comparison of CT features of *Aspergillus* and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 160-165

- Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, Krause SW, Krüger 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. *Haematol* 2009; 94: 113-122
- 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* 2007; 356: 348-359
- De Pauw B, Walsh T, Donnelly P, 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, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo MR, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised Definition of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *CID* 2008; 46: 1813-1821
- Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 5503-5510
- Egerer G, Reichert D, Pletz MW, Kaskel P, Krobot KJ, Maertens J. Caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in Germany: results of a pre-planned subanalysis of an international registry. *Eur J Med Res.* 2012; 17: 1-7
- Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 121-136
- Franquet T, Giménez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient. *Eur J Radiol.* 2004; 51: 130-138

- Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006; 4: 25-31
- Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56 Suppl 1: i23-i32
- Goldberg E, Gafter-Givili 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
- Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112: 2493-2499
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 408-415
- Hinske LC, Weis F, Heyn J, Hinske P, Beiras-Fernandez A. The role of micafungin and anidulafungin in the treatment of systemic fungal infections: applications and patents for two novel echinocandins. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2012; 7: 1-7
- Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. *Curr Opin Microbiol.* 2006; 9: 483-488
- Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, Kurashima A, Okimoto N, Amitani R, Takeya H, Niki Y, Miyazaki Y; Japan Chronic Pulmonary Aspergillosis Study Group (JCPASG). Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J Infect* 2010; 61: 410-408
- Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007; 369: 1519-1527

- Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C; Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 709-718
- Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsels 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
- Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*. 2000; 96: 2055-2061
- Miceli MH, Chandrasekar P. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B for the empirical therapy of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *Infect Drug Resist*. 2012; 5: 9–16
- Morris MI. Posaconazole: a new oral antifungal agent with an expanded spectrum of activity. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66: 225-236
- Nagappan V, Deresinski S. Reviews of anti-infective agents: posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1610-1617
- Pfaffenbach B, Donhuijsen K, Pahnke J, Bug R, Adamek RJ, Wegener M, Ricken D. Systemic fungal infections in hematologic neoplasms. An autopsy study of 1,053 patients. *Med Klin (München)* 1994; 89: 299-304
- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 1417-1427
- Pizzo AP, Robichaud KJ, Gill FA, Witelsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged Fever and Granulozytopenie. *Am J Med* 1982; 72: 101-111
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ, Anidulafungin Study Group.

- Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2472-2482
- Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Cornely O, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, Hebart H, Heussel CP, Horger M, Hof H, Karthaus M, Krüger M, Maschmeyer G, Penack O, Ritter J, Schwartz S. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology – guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology (AGIHO). *Annals of oncology* 2011; 23: 823-833
 - Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Cuenca-Estrella M; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 53-67
 - 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; 356:3 35-347
 - Vaes M, Hites M, Cotton F, Bourguignon AM, Csörgö M, Rasson C, Ameye L, Bron D, Jacobs F, Aoun M. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 6298-6303
 - 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. *CID* 2008; 46: 327-359
 - Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771

- 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* 2004; 351: 1391-1402
- Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 2409-2419
- Weissinger F, Auner HW, Bertz H, Buchheidt D, Cornely OA, Egerer G, Heinz W, Karthaus M, Kiehl M, Krüger W, Penack O, Reuter S, Ruhnke M, Sandherr M, Salwender H, Ullmann AJ, Waldschmidt DT, Wolf HH. Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation – guidelines of Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2012; 91: 1161-1174
- White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, Goldman M, van Burik JA, McCabe A, Lin JS, Gurwith M, Miller CB. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 296-302
- Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, Bowden R, Anaissie E, Hiemenz J, Lister J. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402-1407

7. Danksagung

Bedanken möchte ich mich besonders bei Frau Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal für die Bereitstellung des Themas und die bestärkende Betreuung.

Danken möchte ich auch Frau Dr. Corinna Hahn-Ast für die gute Unterstützung bei der Erhebung und Auswertung der Daten.

Schließlich geht ein herzlicher Dank an meine Freunde und an meine Familie, ohne die weder diese Promotion, noch mein Studium möglich gewesen wären.