

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

**Inzidenz und assoziierte Letalität invasiver Mykosen bei Patienten mit
akuter lymphatischer Leukämie**

Inaugural – Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Marie Gründahl

aus Würzburg

Würzburg, Juni 2019

Referent: Priv.-Doz. Dr. Werner Heinz

Korreferent: Prof. Dr. Paul-Gerhardt Schlegel

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Mai 2020

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Inzidenz invasiver Mykosen und assoziierte Letalität.....	1
1.2	Inzidenz und Letalität der ALL beim erwachsenen Patienten.....	2
1.2.1	Herausforderungen einer antimykotischen Prophylaxe bei ALL-Patienten - Risiken durch Medikamenteninteraktionen	3
1.3	Wichtige Erreger und klinische Manifestation.....	5
1.3.1	<i>Aspergillus spp.</i>	6
1.3.2	<i>Candida spp.</i>	7
1.4	Diagnostik systemischer Pilzinfektionen.....	7
1.5	Ziele und Fragestellungen.....	9
2.	Material und Methoden.....	10
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien, Dauer der Untersuchung	10
2.2	Datenerhebung	11
2.3	Datenschutz	11
2.4	Erfasste Größen.....	12
2.5	Diagnostik invasiver Mykosen	14
2.5.1	EORTC-MSG Klassifikation und Zuordnung der invasiven Mykose	14
2.5.2	Diagnostische Kriterien.....	17
2.6	Risikofaktoren und Krankheitsverlauf.....	20
2.7	Prophylaxe und Therapie invasiver Mykosen.....	20
2.8	Literaturrecherche	21
2.9	Statistische Analysen	21
3.	Ergebnisse	23
3.1	Patienten und Demographie.....	23
3.1.1	Alter und Geschlecht	23
3.1.2	Body Mass Index.....	24
3.2	Grunderkrankung ALL und Therapieschema	25
3.3	Inzidenz invasiver Mykosen nach EORTC-MSG 2008.....	26
3.4	Diagnostik invasiver Mykosen	28

3.4.1	Wirtsfaktoren.....	28
3.4.2	Klinische Kriterien	30
3.4.3	Mykologische Kriterien.....	31
3.4.4	Erreger.....	33
3.5	Risikofaktoren	34
3.5.1	Diabetes mellitus	34
3.5.2	vorangegangene Malignome und Chemo-/ Strahlentherapie, sowie vorangegangene invasive Pilzinfektionen und rheumatische Erkrankungen.....	35
3.6	Krankheitsverlauf.....	36
3.6.1	Krankenhausverweildauer	36
3.6.2	Fiebertage	37
3.6.3	Nicht-mykologische Infektionen	39
3.6.4	Antibakterielle Therapie	40
3.6.5	CRP-Erhöhung bei Aufnahme	42
3.6.6	LDH-Erhöhung bei Aufnahme.....	43
3.7	Antimykotische Prophylaxe und Therapie invasiver Mykosen	43
3.7.1	Antimykotische Prophylaxe.....	43
3.7.2	Antimykotische Therapie	45
3.7.3	In der antimykotischen Therapie eingesetzte Substanzen.....	45
3.7.4	Inzidenz invasiver Mykosen bei therapeutisch antimykotisch behandelten Patienten	47
3.7.5	Antimykotische Prophylaxe und therapeutische antimykotische Behandlung im Verlauf.....	47
3.8	Letalität.....	48
3.8.1	Überlebenszeitraum und diagnostizierte invasive Mykose	48
3.8.2	Demographie der verstorbenen Patienten und Todesursachen ...	49
4.	Diskussion	50
4.1	Patienten und Demographie.....	50
4.2	Diagnose der ALL und Therapieprotokolle	51
4.3	Inzidenz invasiver Mykosen	51
4.4	Erreger	54
4.5	Diagnostik invasiver Mykosen	56

Inhaltsverzeichnis

4.6	Risikofaktoren und Krankheitsverlauf	60
4.7	Antimykotische Behandlung	62
4.7.1	Antimykotische Prophylaxe	62
4.7.2	Antimykotische Therapie	64
4.8	Letalität.....	65
5.	Limitationen der Studie	68
6.	Bedeutung für die klinische Praxis und Ausblick	70
7.	Zusammenfassung	71
8.	Literaturverzeichnis	73
9.	Abbildungsverzeichnis	83
10.	Tabellenverzeichnis	85
11.	Abkürzungsverzeichnis.....	86
	Danksagung	

1. Einleitung

1.1 Inzidenz invasiver Mykosen und assoziierte Letalität

Invasive Mykosen (IM) stellen bei immunsupprimierten Patienten einen wichtigen Einflussfaktor auf Morbidität und Letalität dar und nehmen in ihrer Inzidenz zu [6, 7, 14, 75]. Betroffen sind insbesondere Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen.

Als Gründe für die Zunahme der IM sind insbesondere Fortschritte in der Therapie maligner Erkrankungen zu nennen: intensivierete Chemotherapien, anhaltende Therapien mit Glukokortikoiden und (therapiebedingt) andauernde Neutropenien führen zu einer länger anhaltenden oder intensiveren Immunsuppression. Auch allogene Stammzell- und solide Organtransplantationen, sowie der zunehmende Einsatz immunsuppressiver monoklonaler Antikörper in der Therapie maligner Bluterkrankungen oder Prophylaxe einer Abstoßungsreaktion (Graft-versus-Host-Disease-GvHD), konnten als Risikofaktoren identifiziert werden [3, 7, 58, 71, 75, 83]. Eine wichtige Rolle wird auch dem großflächigen Einsatz von Breitband-Antibiotika bei kritisch kranken Patienten, insbesondere in der intensivmedizinischen Behandlung, zugeschrieben [10, 48].

Invasive Pilzinfektionen beim Gesunden hingegen sind sehr selten, sodass von opportunistischen Infektionen gesprochen werden kann [83].

In der großen retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne 2004 (SEIFEM 2004) lag laut Pagano et al. die Inzidenz für IM bei malignen hämatologischen Erkrankungen erwachsener Patienten insgesamt bei 4,6%, wobei die höchste Rate bei Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) mit etwa 12% zu verzeichnen war. Bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) lag die Inzidenz bei 6,5%. Die durch IM bedingte Sterblichkeit betrug in dieser Studie insgesamt 2%, wobei 39% der Patienten mit gesicherten oder wahrscheinlichen IM an ihrer Pilzinfektion verstarben [75].

Einleitung

In einer Studie mit 1017 durchgeführten Autopsien von Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen wurde post mortem bei 31% der Patienten eine IM festgestellt. 77% der IM fanden sich hier bei Patienten, die an Leukämien erkrankt gewesen waren. Nur ein kleiner Teil der IM war bereits ante mortem diagnostiziert worden [14].

Die Inzidenz und die Auswirkungen der IM bei ALL-Patienten sind bisher weniger untersucht. Im Gegensatz zur AML, zu der es umfassende Daten gibt, tritt die ALL im Erwachsenenalter deutlich seltener auf. Die Datenlage bezüglich der ALL ist entsprechend wesentlich kleiner.

Angaben zur assoziierten Letalität der IM bei Patienten mit einer ALL finden sich, auch auf Grund der relativ kleinen Patientenkohorten, nur in wenigen Studien [25, 40]. Eine französische Studie, die 2016 erschien, ist die erste große multizentrische Untersuchung zu dieser Fragestellung; *Mariette et al.* fanden hier bei an ALL erkrankten erwachsenen Patienten eine IM assoziierte Letalität von 15,4-19% [62].

Die insgesamt hohe Letalität durch invasive Pilzinfektionen bei den hämatologischen Erkrankungen lässt annehmen, dass IM auch bei ALL-Patienten einen erheblichen Einfluss auf das Überleben der Patienten haben.

1.2 Inzidenz und Letalität der ALL beim erwachsenen Patienten

Die ALL ist eine Erkrankung, bei der es zu einer unkontrollierten Proliferation von Lymphoblasten (B- oder T-Zellen) im Knochenmark und inneren Organen sowie Ausschwemmung unreifzelliger Blasten ins periphere Blut kommt [41, 47]. Sie stellt die häufigste maligne Erkrankung des Kindesalters dar [41].

Nach Angaben des Robert Koch Institut (RKI) ergaben sich für die Altersgruppe 15-85+ Jahre aus den Krebsregisterdaten von 1999-2012 ALL-Neuerkrankungen von 0.7/100.000 Einwohner (Frauen) bzw. 0.9/100 000 Einwohner (Männer) pro Jahr in Deutschland [103].

Basierend auf Daten des National Cancer Instituts-Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) von 2009-2013 beträgt die Inzidenz der ALL in den USA über alle Altersgruppen und beide Geschlechter

Einleitung

1,7/100 000 Einwohner/Jahr. Hiervon wurden 58% der Fälle vor dem 20. Lebensjahr diagnostiziert, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 15 Jahren [44].

Es finden sich zwei Altersgipfel der Erkrankung: die höchste Inzidenz der ALL findet sich bei Kindern im Alter von 4-5 Jahren mit 4-5 Fällen/100 000 Einwohner, der zweite Gipfel liegt in der 5. Lebensdekade mit einer Inzidenz von 2/100 000 Einwohner [47]. Männer scheinen etwas häufiger von der Erkrankung betroffen als Frauen [33, 44, 103].

Das Langzeit-Überleben der erwachsenen ALL-Patienten (>19 Jahre) ist deutlich niedriger als das der Kinder und Jugendlichen. Das Gesamt-5-Jahres Überleben aller Altersgruppen wird mit 68,1% angegeben. Laut SEER versterben 15,6% der Patienten unter 20 Jahren [44]. Bei Patienten im Alter von 15-69 Jahren beschreiben *Pulte et al.* 5-Jahre-Überlebensraten von 35,5% (USA) und 43,4% (Deutschland) [80].

1.2.1 Herausforderungen einer antimykotischen Prophylaxe bei ALL-Patienten - Risiken durch Medikamenteninteraktionen

Für Patienten, die an einer ALL erkrankt sind, gibt es keine einheitlichen Empfehlungen hinsichtlich einer antimykotischen Prophylaxe. Nur wenige Veröffentlichungen sind bezüglich dieser Fragestellung zu finden.

Anders verhält es sich bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen wie der AML, dem myelodysplastischem Syndrom (MDS) oder Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation ein GvHD erleiden [82, 91]. Hier empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e.V. (DGHO) eine Prophylaxe mit einem gegen *Aspergillus species pluralis (spp.)* wirksamen Antimykotikum, in erster Linie mit dem Triazol Posaconazol.

Für „andere hämatologische und onkologische Therapiesituationen“ lautet die aktuelle Empfehlung „keine Prophylaxe“ oder „Prophylaxe nach individuellen Risikofaktoren“ [91].

Einleitung

Eine generelle Herausforderung in der antimykotischen Behandlung von Patienten mit ALL ist die mögliche Interaktion der Triazole unter anderem mit dem in der Therapie der ALL eingesetztem Vinka-Alkaloid Vincristin [68]. Vincristin wird wesentlich über das Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) metabolisiert. Das Enzym wird in unterschiedlicher Ausprägung von den Triazolen Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol gehemmt. Diese Interaktionen können über einen veränderten hepatischen Abbau des Vincristins zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen desselben führen. Zu nennen ist hier insbesondere die Neurotoxizität des Vincristins [67, 68, 95]. In Fallberichten und Studien wird von der erhöhten Toxizität Vincristins in Verbindung mit Azolen, insbesondere mit Itraconazol, berichtet und dringend von der Kombination dieser Medikamente abgeraten [11, 32, 38, 85]. In Folge dessen wurde die gleichzeitige Gabe von Vincristin in Studien zu neuen Triazolen ausgeschlossen, sowie die Komedikation in der Fachinformation eingeschränkt [13].

Des Weiteren können die Azole selbst zu unterschiedlichsten unerwünschten Nebenwirkungen führen; insbesondere gastrointestinale Störungen, hepato- und kardiotoxische Effekte sind möglich. Posaconazol und Voriconazol können zudem neurotoxische und zentralnervöse Störungen sowie Blutbildveränderungen hervorrufen [35].

Marr et al. verglichen in einer randomisierten Studie die Wirkung und Verträglichkeit von Itraconazol mit dem nicht-Aspergillus wirksamen, aber in der Candida-Prophylaxe etablierten Fluconazol. Hierbei erhielten Patienten nach Stammzelltransplantation eine antimykotische Prophylaxe entweder mit Fluconazol oder mit Itraconazol. Die mit Itraconazol behandelten Patienten präsentierten zwar weniger Schimmelpilzinfektionen, die Letalität dieser Gruppe war jedoch höher als die der Fluconazol-Gruppe. Aufgrund der durch Itraconazol deutlich erhöhten Toxizität mussten Therapien mit Itraconazol teilweise abgebrochen werden. Als Ursache wurde eine stark veränderte Metabolisierung des hier in der Chemotherapie eingesetzten Cyclophosphamids angenommen. Cyclophosphamid wird, wie auch Vincristin, in dem in Deutschland gängigen GMALL-Therapieprotokoll zur Therapie der

Einleitung

adulten ALL eingesetzt [33, 34] und ebenfalls über Isoenzyme des CYP P450 metabolisiert. Abschließend stellten Marr et al. auf Grund der Studienergebnisse die Forderung, in der antimykotischen Prophylaxe von Itraconazol Abstand zu nehmen und auf weniger toxische Medikamente zurückzugreifen. Die Autoren empfehlen, Azole nur mit Vorsicht in Kombination mit zytotoxischen Medikamenten einzusetzen, welche über Cytochrome metabolisiert werden [63, 64].

Die Indikationsstellung einer antimykotischen Prophylaxe erfordert demnach, auf Grund der eventuell in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen, sorgfältige Überlegungen.

Die Senkung der Inzidenz von IM bei ALL-Patienten durch eine antimykotische Prophylaxe ist auf Grund der geringen Datenlage nicht eindeutig belegt. Bedingt durch die oben genannten Medikamenten-Interaktionen ist der Einsatz von Triazolen bei ALL-Patienten bisher nicht in großen prospektiven klinischen Studien geprüft worden. Es liegen lediglich wenige retrospektive Studien, sowie die Resultate einer prospektiven Studie mit Amphotericin B als eingesetzte Prophylaxe, vor. In der Zusammenschau sind die Ergebnisse dieser Studien mit unterschiedlichen Resultaten nicht richtungsweisend [21, 25, 40, 46, 62]. Eine spezifische *Aspergillus*-aktive Prophylaxe wird auch von der European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) nicht generell empfohlen [28].

1.3 Wichtige Erreger und klinische Manifestation

Pilze kommen ubiquitär in der Umwelt vor, die meisten sind nicht humanpathogen. Beim gesunden, immunkompetenten Menschen kommt es ggf. zu Besiedelungen, in der Regel aber nicht zu Erkrankungen durch fakultativ pathogene Pilze. Erst bei einem abwehrgeschwächten Wirt, wie etwa einem ALL-Patienten in der Immunsuppression, ist es den Erregern möglich, sich invasiv auszubreiten und eine systemische Pilzerkrankung herbeizuführen [42]. Bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen stellen Schimmelpilze der *Aspergillus spp.* gefolgt von den Sprosspilzen der *Candida spp.* die

häufigsten und wichtigsten mykologischen Erreger dar [7, 14, 75, 83]. Auf ihre Eigenschaften wird im Folgenden eingegangen.

1.3.1 *Aspergillus spp.*

Wenige der zu den Schimmelpilzen zählenden *Aspergillus spp.* sind für die Humanmedizin von klinischer Bedeutung.

Aspergillen sind Sporenbildner, die Übertragung der humanpathogenen Spezies auf den Menschen erfolgt aerogen. Die Sporen der *Aspergillus spp.* sind nur wenige µm groß, können sich durch diese Eigenschaft lange in der Luft halten und zudem auch durch schmale Lücken in Epithelien wandern. So gelangen sie über den Respirationstrakt in die Alveolen der Lunge, wo sie bei einem immunkompetenten Wirt in der Regel eliminiert werden. Beim immunsupprimierten Patienten hingegen ist eine manifeste Infektion durch *Aspergillus spp.* möglich. Durch die Eintrittspforte über die Lunge oder den oberen Respirationstrakt kann der Pilz Anschluss an das Kreislaufsystem erhalten, angioinvasiv zu Infarkten und thromboembolischen Komplikationen führen und in andere Organe, einschließlich des zentralen Nervensystems (ZNS), disseminieren [43, 98]. Der kulturelle Erregernachweis bei einer Fungämie oder bei Organbefall durch *Aspergillus spp.* ist schwierig. Die Letalität der invasiven Aspergillus-Infektionen ist hoch [42, 43, 57, 90, 98]. In der Literatur finden sich hierzu für Patienten mit hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen Sterberaten um die 40% [57, 90], eine ZNS-Infektion mit *Aspergillus spp.* verläuft in >90% der Fälle tödlich [98].

Die Therapie einer Infektion durch *Aspergillus spp.* wird zuletzt auf Grund zunehmender Resistenzen des Erregers gegen Azole noch erschwert [2, 96, 97]. Das relativ gut verträgliche Antimykotikum Fluconazol, welches in der Hämatologie auch als Prophylaxe eingesetzt wird, ist gegen Schimmelpilze nicht ausreichend wirksam [20, 42].

1.3.2 *Candida spp.*

Die *Candida spp.* sind Sprosspilze (Hefen), die, wie auch die *Aspergillus spp.*, in der Umwelt weit verbreitet sind. *Candida albicans* besiedelt häufig Haut und Schleimhäute des Menschen, kann zu lokalen Infektionen führen und ist gleichzeitig unter den Sprosspilzen der häufigste Erreger opportunistischer invasiver Mykosen. So können *Candida spp.* auch Fungämien (sog. Candidämien) und seltener isolierten Organbefall verursachen. Systemische Infektionen durch *Candida spp.* können Fremdmaterial-assoziiert sein und z.B. durch den Einsatz von Venenverweilkanülen, wie er in der Behandlung Schwerkranker oft unumgänglich ist, begünstigt werden [42].

Die Diagnostik und auch die Therapie der durch Sprosspilze verursachten invasiven Infektionen sind schwierig, bei hämatologischen Patienten werden Sterberaten von 43-48% angegeben [100]. Resistenzen gegen Antimykotika finden sich speziesabhängig, insbesondere gegenüber Fluconazol.

Echinocandine und Amphotericin B sind in der Regel gut wirksam [20, 42, 77, 84, 92].

1.4 Diagnostik systemischer Pilzinfektionen

Die Diagnosestellung einer IM, insbesondere der *Aspergillus spp.*-Infektionen, gestaltet sich meist schwierig. Klinische Zeichen sind häufig unspezifisch, der radiologische Nachweis, insbesondere pulmonaler Manifestationen einer Aspergillose, verlangt viel Erfahrung seitens des Begutachters und ein mikrobiologischer Nachweis gelingt oftmals nicht [29, 42, 81]. Invasive *Candida spp.*-Infektionen sind häufig Fungämien, deren Nachweis mittels sequenzieller Abnahme von Blutkulturen in der Regel möglich ist, wenngleich die kulturelle Anzüchtung von *Candida spp.* aus dem Blut mehr Zeit beansprucht als beispielsweise die vieler Bakterien [42, 81].

Die betroffenen Patienten weisen zumeist Risikofaktoren für IM auf. Hervorzuheben ist an dieser Stelle für Leukämiepatienten die krankheits-

Einleitung

und/oder therapieassoziierte Neutropenie (vgl. hierzu Kapitel 1.1) [3]. Ein Hinweis auf eine invasive Pilzinfektion kann ein trotz adäquater antibakterieller Therapie über mehr als 72-96 Stunden persistierendes Fieber sein. Für eine zuverlässige Diagnostik der durch *Aspergillus spp.* verursachten Infektionen sind oft invasive Maßnahmen wie Biopsien nötig, die bei Immunsupprimierten aber durch eine meist ebenfalls vorliegende Thrombozytopenie gefährliche Blutungsrisiken bergen. Dies kann dazu führen, dass die Diagnosestellung einer invasiven Pilzinfektion verzögert wird [3, 16, 79, 81] und entsprechend auch die Einleitung einer adäquaten Therapie spät erfolgt.

Der schnelle kulturelle Nachweis einer Pilzinfektion ist oft schwierig, kommerzielle molekularbiologische Nachweismethoden stehen noch nicht für alle Pilzspezies zur Verfügung [42] und konnten bisher für die Diagnostik von *Aspergillus spp.* nicht als Standard, sondern lediglich als Empfehlungen in den Leitlinien etabliert werden [81, 86]. Da alle humanpathogenen Pilze auch in der Umwelt vorkommen, sind bei positiven Keimnachweisen immer mögliche Kontaminationen des Untersuchungsmaterials zu bedenken [3, 79].

Der Wert indirekte Nachweismethoden wird durch mehrere Faktoren eingeschränkt: aufgrund der beim immunsupprimierten Patienten möglicherweise verzögerten oder gar fehlenden Antikörperbildung ist deren Nachweis für die Diagnose einer akuten Infektion ungeeignet. Zudem ist selbst bei Antikörpernachweis eine systemische Infektion nicht sicher von einer lokalen Pilzinfektion oder bloßer Besiedelung zu unterscheiden [42].

Antigennachweise wie der Galactomannan-Test (GM-Test) haben daher an Bedeutung gewonnen. Die Sensitivität ist jedoch unzureichend. Zudem sind die Tests oft erst bei fortgeschrittenen Infektionen positiv [42] und können auch falsch-positive Ergebnisse bringen [3, 50, 102].

Ein für die pulmonale Aspergillose erforderliches diagnostisches Mittel stellt das Computertomogramm (CT) der Lunge dar. Dies verlangt allerdings Erfahrung seitens des Untersuchers und ist zudem nicht in jedem Stadium des Krankheitsverlaufs positiv [12, 29, 36, 49]. Die zuverlässige Diagnose einer IM, insbesondere der invasiven Aspergillose, gestaltet sich dem zufolge sehr anspruchsvoll. Sie erfordert die Berücksichtigung der klinischen, radiologischen

Einleitung

und mikrobiologischen Kriterien und somit eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit.

1.5 Ziele und Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Studie ist es, retrospektiv die Inzidenz von IM bei erwachsenen Patienten mit neudiagnostizierter ALL zu erfassen.

In dieser Arbeit sollen die Inzidenz und die Folgen einer IM bei ALL-Patienten in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) erfasst werden und somit die Bedeutung dieser opportunistischen Infektionen bei erwachsenen ALL-Patienten am UKW geprüft werden. Dies ist Voraussetzung für die Wahl geeigneter diagnostischer und therapeutischer Strategien. Die Arbeit kann einen Beitrag leisten, IM am UKW langfristig frühzeitiger und möglichst gezielt zu diagnostizieren und entsprechend therapieren zu können. Zudem soll der Nutzen einer antimykotischen Prophylaxe in der Patientenkohorte evaluiert werden.

Folgendes war Gegenstand dieser Untersuchung:

- die Inzidenz der IM in der betrachteten Patientenkohorte.
- die Ermittlung patientenbezogener Risikofaktoren für eine IM.
- die Auswirkungen der IM auf den Krankheitsverlauf.
- die Inzidenz der IM bei Patienten, die eine antimykotische Prophylaxe erhielten im Vergleich zu Patienten ohne prophylaktische Behandlung.
- der Einfluss der IM auf das Überleben der Patienten.

2. Material und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien, Dauer der Untersuchung

In diese Arbeit wurden alle erwachsenen Patienten (>16 Jahre) eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von 05/2005 bis 06/2015 eine ALL erstdiagnostiziert wurde und welche alle der folgenden Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Einschlusskriterien:

- Primärdiagnose ALL
- Alter >16 Jahre
- Einleitung einer remissionsinduzierenden Chemotherapie am UKW

Ausschlusskriterien:

- Alter <16 Jahre
- keine Primärdiagnose einer ALL
- keine Primärtherapie der akuten Leukämie am UKW
- Beschränkung auf eine palliative Therapie der ALL
- Rezidiv einer ALL
- vorangegangene Stammzelltransplantation

Der Beobachtungszeitraum dieser retrospektiven Untersuchung betrug 101 Tage (d) ab Stellung der Primärdiagnose der ALL.

Ein Patient war 17 Jahre vor der Diagnosestellung der ALL bereits an einer ALL erkrankt gewesen. Dieser Fall wurde von ärztlicher Seite nicht als Spätrezidiv, sondern als Neuerkrankung gewertet. Der betroffene Patient wurde in die Studie eingeschlossen.

2.2 Datenerhebung

Unter Zuhilfenahme von Diagnosis Related Groups (DRG)-Kodierungen und dem hausinternen Tumorregister wurden alle Patienten mit der Diagnose einer ALL retrospektiv systematisch und nicht-selektiv erfasst. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien und keines Ausschlusskriteriums erfolgte die Pseudonymisierung und Aufnahme der identifizierten Patienten in eine für diese Untersuchung angelegte Datenbank. Die Daten der Patienten wurden anhand von digitalisierten und nicht-digitalisierten Patientenakten erhoben. Mittels Arztbriefen, Mikrobiologie-, Virologie- und Laborbefunden konnten die Datensätze komplettiert werden.

2.3 Datenschutz

Die Daten wurden pseudonymisiert erfasst, hierzu wurden in dieser Arbeit 11-stellige Pseudonymisierungs-codes verwendet, die durch das Servicezentrum Medizin-Informatik (SMI) des UKW zur Verfügung gestellt wurden. Ausschließlich handschriftlich wurden Namen und Geburtsdaten den Codes auf einer Liste zugeteilt. Die Liste lag zu keiner Zeit digitalisiert vor und wurde durchgehend verschlossen aufbewahrt. Die Datenverarbeitung wurde von der Stabstelle für Datenschutz abschließend zustimmend bewertet.

Das Studienprotokoll ist von der Ethikkommission der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt worden.

2.4 Erfasste Größen

Im Rahmen der Studie wurden patientenbezogenen Angaben erfasst. Diese, der Analyse dienenden Daten, sind in der folgenden Tabelle (vgl. Tabelle 1) dargestellt:

Tabelle 1: Erfasste Größen

Patientenspezifische Daten	Datum der Aufnahme bei Erstdiagnose Aufnahme + 100d Diagnose (Klassifizierung der ALL) Beginn der Konsolidierung bzw. Chemotherapie Alter bei Erstdiagnose ALL Geschlecht Gewicht (in kg) Größe (in m) Body Mass Index (BMI) ((Gewicht in kg) / (Körpergröße in m) ²) Therapiesetting (Induktionstherapie, Konsolidierung oder Reinduktion) Therapieregime
Vorerkrankungen	Primäre Immundefekte Diabetes mellitus Malignome vorherige Chemotherapie/ Strahlentherapie Humane Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion Vorerkrankungen des Gastrointestinaltrakts strukturelle Lungenerkrankungen strukturelle Lebererkrankungen (Leberzirrhose/ -Insuffizienz) dialysepflichtige Niereninsuffizienz Trauma/ Verbrennung Rheumatologische Erkrankung Operationen (krankheitsspezifisch: Pankreatitis, Splenektomie, solide Organtransplantation) frühere Aspergillose frühere Candidämie
im Follow-up von 101d	Krankenhausverweildauer insgesamt Intensivstation Verweildauer insgesamt invasive Beatmung, Dauer

	Fiebertage insgesamt ¹ Klinik einer Pneumonie oder Mykose
medikamentöse Therapie	vorangegangene immunsuppressive Therapie: Glukokortikoide mindestens 0,3mg/kg Körpergewicht über 21d vorangegangene immunsuppressive Therapie: T- Zell Suppression antimykotische Prophylaxe, Wirkstoff, Dauer antimykotische Therapie, Wirkstoff, Dauer
	antibiotische Prophylaxe, Wirkstoff, Dauer antibiotische Therapie, Wirkstoff, Dauer
Labor, virologische und mikrobiologische Parameter	Cytomegalievirus (CMV)-Status HIV-Status C-reaktives Protein (CRP) Erhöhung (mg/l) bei Diagnose, Dauer, Maximum Lactatdehydrogenase (LDH) Erhöhung (U/l) bei Diagnose, Dauer, Maximum mikrobiologisch nachgewiesenen Infektionen (Blutkultur, Urin, Biopsie)
Diagnostik einer invasiven Mykose	Anzahl der Galaktomannan (GM)-Tests insgesamt Anzahl der positiven GM-Tests Anzahl der Bronchoalveolären Lavage (BAL) insgesamt Anzahl der BAL mit positivem Erregernachweis Neutropenie ² >10d, Dauer insgesamt Anzahl der CT-Thoraces insgesamt Anzahl der CT Thoraces mit Zeichen einer Mykose Mikrobiologie einer Mykose (mikroskopischer oder kultureller Nachweis einer Mykose in primär sterilem Material) Art und Lokalisation der Mykose Einteilung der IM ³ : keine IM/ Hinweis auf IM/ mögliche IM/ gesicherte IM/ wahrscheinliche IM
am Ende des Beobachtungszeitraums	Patient nach 101d auffindbar ja/nein Überleben ja/nein ggf. Todesdatum ggf. Todesursache

¹Fieber hier definiert als Körpertemperatur einmalig >38,3°C oder bei mindestens zwei Messungen/d >38,0°C

² Neutropenie hier definiert als <0.5 x 10⁹ Neutrophile/L

³ Einteilung der invasiven Mykosen (IM) nach den 2008 revidierten Diagnosekriterien der 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) [23].

2.5 Diagnostik invasiver Mykosen

In dieser Arbeit wurden die im Jahre 2008 revidierten Diagnosekriterien der 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) verwendet [23], um IM zu klassifizieren und somit die Ergebnisse hinsichtlich der Inzidenz, des Krankheitsverlaufs und der Letalität mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten vergleichbar zu machen.

2.5.1 EORTC-MSG Klassifikation und Zuordnung der invasiven Mykose

Zur diagnostischen Definition von IM bei immunsupprimierten Krebs- und stammzelltransplantierten Patienten erstellte die Konsensusgruppe der EORTC-MSG im Jahre 2002 einheitliche Kriterien [6]. Durch die Klassifizierung sollen insbesondere die Vergleichbarkeit und Qualität klinischer Studien zur Therapie von IM erhöht werden. Im Jahr 2008 wurde die revidierte Version der Diagnosekriterien für IM durch die Konsensusgruppe veröffentlicht [23].

Die Klassifizierung der IM anhand der revidierten EORTC-MSG Kriterien stützt sich auf 3 diagnostische Säulen: den mykologischen bzw. den histopathologischen Nachweis, die klinischen Kriterien und die Wirtsfaktoren einer invasiven Mykose. Diese Kriterien sind im Kapitel 2.5.2 detailliert beschrieben.

Die Patienten werden auf die Erfüllung eines jeden dieser Kriterien geprüft. Aus der Zusammenschau dieser Kriterien ergeben sich 3 Gruppen, die die Wahrscheinlichkeit, dass der betreffende Patient an einer IM erkrankt ist, zum Ausdruck bringen:

1. „possible“: mögliche IM
2. „probable“: wahrscheinliche IM
3. „proven“: gesicherte IM

Material und Methoden

Um eine erweiterte Betrachtung derer Patienten zu ermöglichen, die klinische, mikrobiologische oder radiologische Hinweise auf eine IM zeigten, ohne dabei jedoch einem der Kriterien mögliche, wahrscheinliche oder gesicherte IM zugeordnet werden zu können, wurde im Rahmen dieser Arbeit noch eine weitere Kategorie, hier „Hinweis auf IM“ genannt, hinzugefügt.

Die übrigen Patienten, welche keinen Anhaltspunkt für eine IM boten, wurden in Hinblick darauf als „keine IM“ klassifiziert.

Die Klassifizierungen der IM nach EORTC-MSG 2008 entsprechend der Erfüllung klinischer und mykologischer Kriterien sowie der Wirtsfaktoren, ebenso die ergänzte Kategorie „Hinweis auf IM“, und deren Definitionen, sind in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt (vgl. Tabelle 2).

Material und Methoden

Tabelle 2: Klassifizierung der invasiven Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008, sowie die im Rahmen dieser Arbeit ergänzte Kategorie.

Klassifizierung der IM nach EORTC-MSG 2008				im Rahmen dieser Arbeit ergänzte Kategorie		
	mögliche IM	wahrscheinliche IM	gesicherte IM	Hinweis auf IM		keine IM
mykologischer Nachweis	kein mykologischer Nachweis vorliegend	mykologischer Nachweis vorliegend	direkter Nachweis einer Pilzinfektion aus primär sterilem Material vorliegend	mykologischer Nachweis vorliegend	mykologischer Nachweis vorliegend	kein mykologischer Nachweis vorliegend
klinische Kriterien	mind. 1 klinisches Kriterium vorliegend	mind. 1 klinisches Kriterium vorliegend	kein klinisches Kriterium notwendig	<i>und/ oder</i> mind. 1 klinisches Kriterium vorliegend	kein klinisches Kriterium vorliegend	kein klinisches Kriterium vorliegend
Wirtsfaktoren	mind. 1 Wirtsfaktor vorliegend	mind. 1 Wirtsfaktor vorliegend	kein Wirtsfaktor notwendig	kein Wirtsfaktor vorliegend	mind. 1 Wirtsfaktor vorliegend	Wirtsfaktor möglicherweise vorliegend

2.5.2 Diagnostische Kriterien

Wirtsfaktoren

Die Wirtsfaktoren stellen einen Teil der Kriterien dar, die für die Diagnose der möglichen und wahrscheinlichen IM unerlässlich sind. Nach den revidierten EORTC-MSG Kriterien zählen hierzu:

- *Neutropenie*, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der IM steht. Definiert ist die Neutropenie als $<0.5 \times 10^9$ Neutrophile/L über $>10d$.
- Der Patient ist *Empfänger einer allogenen Stammzelltransplantation*.
- Der Patient ist *Empfänger einer soliden Organtransplantation*.
- Der Patient erhielt eine *T-Zell-supprimierende Therapie in den der Mykose vorangegangenen 90d*.
- Es erfolgte die *Gabe von Kortikosteroiden über mehr als 3 Wochen* (Minstdosis von 0.3 mg/kg/d eines Prednison-Äquivalents).
- Der Patient ist an einem *primären Immundefekt* erkrankt [23].

klinische Kriterien

Ein Ziel der Konsensusgruppe der revidierten Fassung ist, möglichst charakteristische und objektivierbare klinische Zeichen einer IM zu definieren.

Diese wurden wie folgt festgelegt:

- *Mykose des unteren Respirationstrakts*, mit Zeichen einer Pilzinfektion im CT.
- *Tracheobronchitis*, Nachweis in der Bronchoskopie.
- *Sinonasale Infektion* in der Bildgebung, kombiniert mit mindestens einem der folgenden Zeichen: lokalisierter Schmerz, der in die Orbita ausstrahlen kann; nasale Ulzerationen; Übergriff der Infektion der Nasennebenhöhlen auf umliegende knöcherne Strukturen, einschließlich der Orbita.

Material und Methoden

- *ZNS-Infektion* mit radiologischem Nachweis einer fokalen Läsion oder meningealer Kontrastmittelanreicherung in der Magnetresonanztomographie (MRT) oder im CT.
- *Disseminierte Candidämie*: im Anschluss an eine Candidämie in den vorangegangenen zwei Wochen finden sich entweder kleine, schießscheibenartige Abszesse in Leber oder Milz (sog. „bull’s eye lesions“) oder voranschreitende retinale Exsudate [23].

Die radiologische Beurteilung des CT-Thorax in Hinblick auf eine pulmonale Mykose bei immunsupprimierten hämato-onkologischen Patienten erfordert besondere Beachtung, da diese viel Sorgfalt und Erfahrung seitens der Auswertung verlangt.

Die folgenden Zeichen gelten dabei nach den revidierter EORTC-MSG Kriterien als klinische Hinweise auf eine pulmonale Mykose:

- dichte, umschriebene Läsionen („Noduls“) mit oder ohne Halo-Zeichen, vor allem als Frühzeichen einer pulmonalen Aspergillose.
- Luftsichel-Zeichen („air-crescent sign“).
- Kavitäten [23].

In dieser Studie wurden alle angefertigten CT-Thoraces von Radiologen befundet und bei jeglichem Hinweis auf eine pulmonale Pilzinfektion nochmals von einem erfahrenen Infektiologen beurteilt.

mykologische Kriterien

Als mykologische Kriterien zählen in der revidierten Fassung der EORTC-MSG Klassifizierung verschiedene direkte und indirekte mikrobiologische Nachweise. Ein Befall durch Schimmelpilze wird durch den mikroskopischen Nachweis von Schimmelpilzelementen oder die kulturelle Anzucht von Schimmelpilzen angezeigt.

Material und Methoden

Zulässiges Untersuchungsmaterial ist hier:

- Sputum
- im Rahmen einer bronchoalveoläre Lavage (BAL) gewonnenes Sekret
- bronchialer Abstrich
- Aspirat aus den Nasennebenhöhlen [23].

Die indirekten Nachweismethoden, welche insbesondere bei *Aspergillus spp.* oder *Candida spp.* zum Einsatz kommen, beinhalten zum einen den Nachweis spezifischer Antigene und zum anderen den Nachweis von Zellwandbestandteilen.

Für die Detektion von *Aspergillus spp.* Antigen aus Plasma, Serum, BAL oder Liquor steht der Galactomannan-Antigen-Test (GM-Test) zur Verfügung. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein einmalig positiver GM-Test (cut-off >0.5 optische Dichte (OD)) als ausreichend gewertet, da im untersuchenden Labor des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg routinemäßig vor Ausgabe eines positiven Testergebnisses ein zweiter Bestätigungstest durchgeführt wird.

In der Literatur wird bei einem positiven GM-Test von ≥ 0.5 OD häufig ein Bestätigungstest verlangt, um den positiv prädiktiven Wert und die Spezifität des Testergebnisses zu erhöhen [27, 60, 61].

Der β -D-Glucan-Test weist Pilz-Zellwandbestandteile im Serum nach und kommt vor allem bei der Diagnostik von *Candida spp.* zum Einsatz.

Für den Nachweis der humanpathogenen Pilze der Art *Cryptococcus spp.* und *Zygomyceten spp.* sind diese indirekten Methoden nicht geeignet [23].

Für die Klassifizierung der gesicherten IM ist der direkte Erregernachweis aus primär sterilem Untersuchungsmaterial, das bedeutet aus Biopsiematerial, peripherem Blut oder Liquor, unerlässlich. Zulässige Nachweismethoden sind der histo- oder zytopathologische Erregernachweis, die direkte Mikroskopie, sowie das Anzüchten einer Kultur. Eine Ausnahme bildet der serologische Nachweis von *Cryptococcus*-Antigen im Liquor, welcher ebenfalls für die Diagnose der gesicherten IM gültig ist [23].

2.6 Risikofaktoren und Krankheitsverlauf

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurden verschiedene Parameter wie Vorerkrankungen, medikamentöse Therapien, Fieber, invasive nicht-mykologische Infektionen, Krankenhausverweildauer, Verweildauer auf der Intensivstation und eventuelle invasive Beatmung erfasst.

Fieber war hier als eine (gemessene) Körpertemperatur von einmalig $> 38,3^{\circ}\text{C}$ oder mindestens zweimalig/d $> 38,0^{\circ}\text{C}$ definiert.

Des Weiteren wurden auch die im Follow-up verabreichten Antibiotika betrachtet. Die meisten Patienten erhielten 2 oder mehr Antibiotika überlappend bzw. in Kombinationstherapie. Um die Menge der verabreichten Antibiotika möglichst einheitlich darzulegen, wird dem allgemeinen Standard entsprechend pro Antibiotikum und Tag ein Antibioasetag angegeben (entspricht daily derived dosage=DDD). Die bei vielen Patienten eingesetzte antibakterielle Prophylaxe mit Cotrimoxazol wurde hierbei nicht berücksichtigt, da dieses Medikament überwiegend zur Prophylaxe einer *Pneumocystis jiroveci*-Infektion gegeben wurde.

2.7 Prophylaxe und Therapie invasiver Mykosen

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde jeder Einsatz von systemisch wirksamen Antimykotika dokumentiert und dessen therapeutische Indikation geprüft. Die antimykotische Prophylaxe wurde für diese Studie definiert als die Gabe eines Antimykotikums ≥ 3 Tage, ohne jeglichen Hinweis auf eine invasive Pilzinfektion.

Die Indikationen für die antimykotischen Therapien wurden entsprechend der Definitionen der Leitlinien Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische

Material und Methoden

Onkologie e.V. (DGHO) [70] eingeteilt und sind in der folgenden Tabelle (vgl. Tabelle 3) zusammengefasst.

Tabelle 3: Indikation für den Einsatz von Antimykotika, nach DGHO 2014.

Therapeutische Intervention	Indikation
Prophylaxe	bei allen Patienten mit Risikofaktoren möglich, klinisch kein Hinweis für eine Pilzinfektion vorliegend
empirische Therapie	über 72-96 Stunden persistierendes Fieber in der Neutropenie ohne Ansprechen auf adäquate antibiotische Therapie
präemptive Therapie	diagnostische Hinweise auf invasive Mykose vor Initiation der antimykotischen Therapie: Fieber + radiologischer oder mikrobiologischer Hinweis auf eine invasive Mykose
gezielte Therapie	Nachweis einer invasiven Mykose „wahrscheinliche IM“ oder „gesicherte IM“ nach EORTC-MSG Kriterien 2008

2.8 Literaturrecherche

Die selektive Literaturrecherche erfolgte über die Onlinedatenbank www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. Berücksichtigt wurden englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen, die im Zeitraum von 1984 bis 2017 erschienen sind. Schlüsselwörter bei der Suche waren: „invasive fungal infection“, „invasive aspergillosis“, „invasive candidiasis“, „acute lymphoblastic leucaemia“, „azole“.

2.9 Statistische Analysen

Zu statistischen Analysen wurde das Programm SPSS 23.0 (International Business Machines Corporation (IBM)) verwendet.

Material und Methoden

Lagen im Test nach Lilliefors normalverteilte Daten vor, so wurden in dieser Arbeit als statistische Deskriptiva immer der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) angegeben: „MW \pm SD“. Die Berechnung von p-Werten erfolgte entsprechend mit dem t-Test bzw. der Univariaten Varianzanalyse (analysis of variance = ANOVA).

Bei nicht-normalverteilten Daten wurden Median und Interquartilbereich (IQR) angegeben, MW und SD finden sich in Klammern dahinter: „Median [IQR unterer Wert-IQR oberer Wert] (MW \pm SD)“. Zur Berechnung der p-Werte wurde der Test nach Mann-Whitney-U bzw. der Kruskal-Wallis Test angewandt.

Bei Verwendung von Kreuztabellen wurden der Chi-Quadrat Test und der exakte Test nach Fisher und Yates zur Prüfung des p-Wertes herangezogen.

Die Berechnung von p-Werten erfolgte, um die Ergebnisse quantitativ vergleichbar zu machen. Als signifikant wurde hier ein p-Wert $< .05$ gewertet und diese Werte als wesentlich interpretiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten und Demographie

3.1.1 Alter und Geschlecht

In dieser Studie wurden im Zeitraum von 05/2005 bis 06/2015 58 Patienten mit der Primärdiagnose einer ALL identifiziert. Zusätzlich erfüllten 5 Patienten die Einschlusskriterien, wurden aber wegen unzureichender Daten aus der Analyse ausgeschlossen. Unter den 58 eingeschlossenen Patienten befanden sich 35 männliche (60,3%) und 23 weibliche Patienten (39,7%).

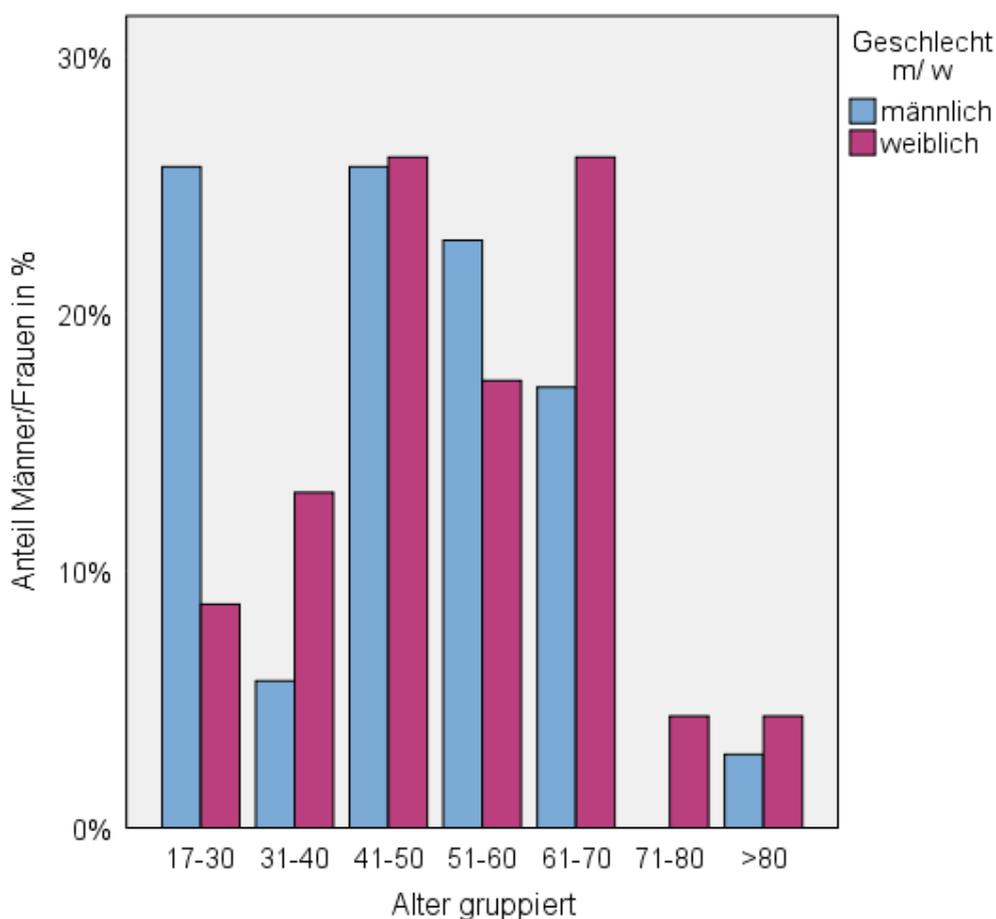


Abbildung 1: Verteilung der Patienten in Prozent %, unterteilt nach Altersgruppen und Geschlecht. n=58.

Ergebnisse

Das mittlere Erkrankungsalter aller Patienten betrug $49,2 \pm 14,4$ Jahre (Streuung 17,0 bis 87,0 Jahre), wobei die Frauen ein mittleres Erkrankungsalter von $53,1 \pm 15,4$ Jahren und die Männer von $46,6 \pm 16,8$ Jahren zeigten. Die Altersverteilung weicht von einer Normalverteilung nicht signifikant ab (vgl. Abbildung 1).

3.1.2 Body Mass Index

Von allen 58 Patienten wurde der Body Mass Index (BMI) bei Aufnahme erfasst (vgl. Abbildung 2).

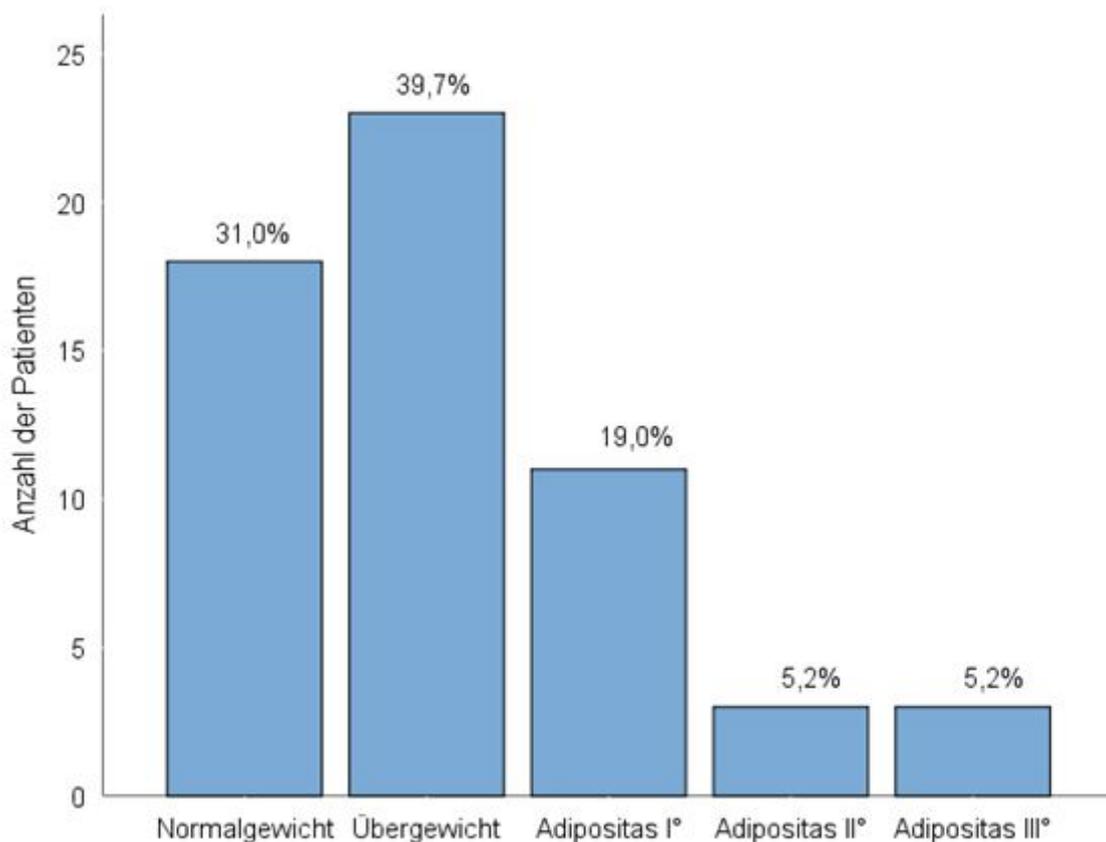


Abbildung 2: Verteilung der Patienten nach BMI Klassifikation der WHO 2000: Untergewicht ($<18,5 \text{ kg/m}^2$); Normalgewicht ($18,5- <25 \text{ kg/m}^2$); Übergewicht ($25- <30 \text{ kg/m}^2$); Adipositas I° ($30- <35 \text{ kg/m}^2$); Adipositas II° ($35- <40 \text{ kg/m}^2$); Adipositas III° ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$). n=58.

Ergebnisse

Der Median der Grundgesamtheit betrug 27,17 kg/m² [24,1-31,3 kg/m²] (28.07 +/- 5.64 kg/m²). Nach den Kriterien der World Health Organization (WHO) 2000 [74] war keiner der Patienten untergewichtig. Zwischen den Geschlechtern war kein Unterschied im BMI festzustellen (p= .489).

3.2 Grunderkrankung ALL und Therapieschema

Im Rahmen der Diagnosestellung wurde die ALL nach histopathologischen Kriterien spezifiziert. Hierbei wurde bei 42 Patienten (72,4%) eine B-ALL festgestellt, bei 13 der Patienten (22,4%) eine T-ALL, während 3 der Patienten (5,2%) an einer undifferenzierten ALL erkrankt waren (vgl. Abbildung 3).

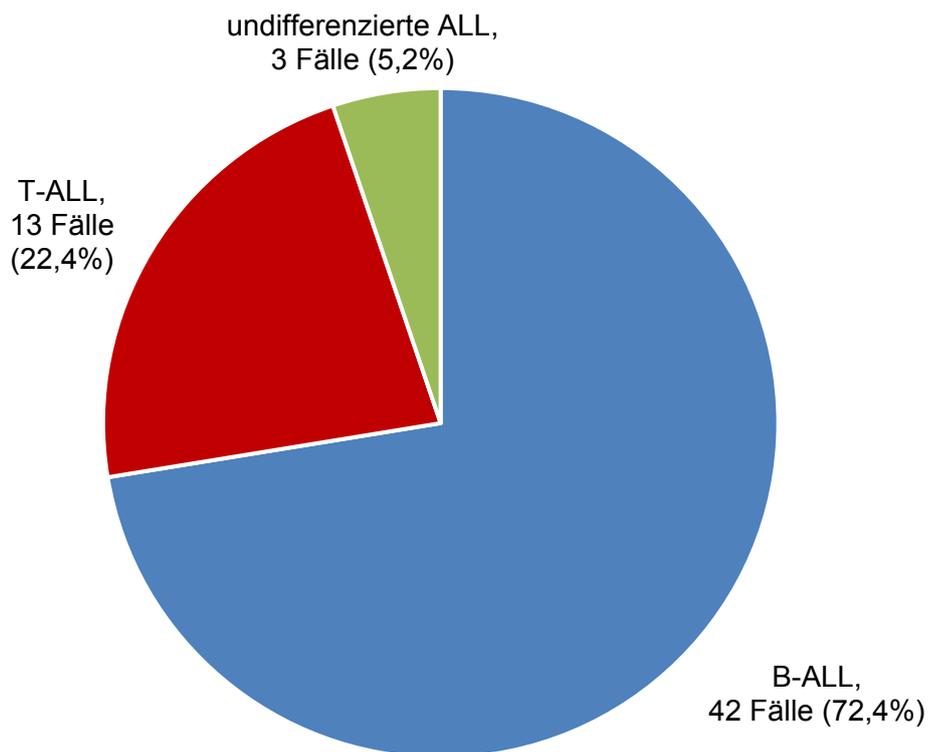


Abbildung 3: Verteilung der nach histopathologischen Kriterien spezifizierten Diagnose der ALL: B-ALL, T-ALL und undifferenzierte ALL. n=58.

Ergebnisse

In dem betrachteten Patientenkollektiv wurden verschiedene Induktions-Chemotherapie-Protokolle angewandt. So wurden 43 Patienten (74,1%) nach dem Schema der German Multicenter Study Group for Adult ALL („GMALL“) behandelt, 11 (19,0%) nach dem Schema „GMALL elderly“ und 2 (3,4%) nach anderen Protokollen. 2 Patienten (3,4%) erhielten lediglich eine Vorphasen-Therapie und verstarben vor Beginn der Induktionstherapie.

3.3 Inzidenz invasiver Mykosen nach EORTC-MSG 2008

Wie oben beschrieben (vgl. Kapitel 2.5.1) wurde bei allen Patienten dieser Studie die Inzidenz einer IM anhand der Kriterien nach EORTC-MSG 2008 retrospektiv geprüft. Hierbei ergab sich folgende Verteilung (vgl. Abbildung 4).:

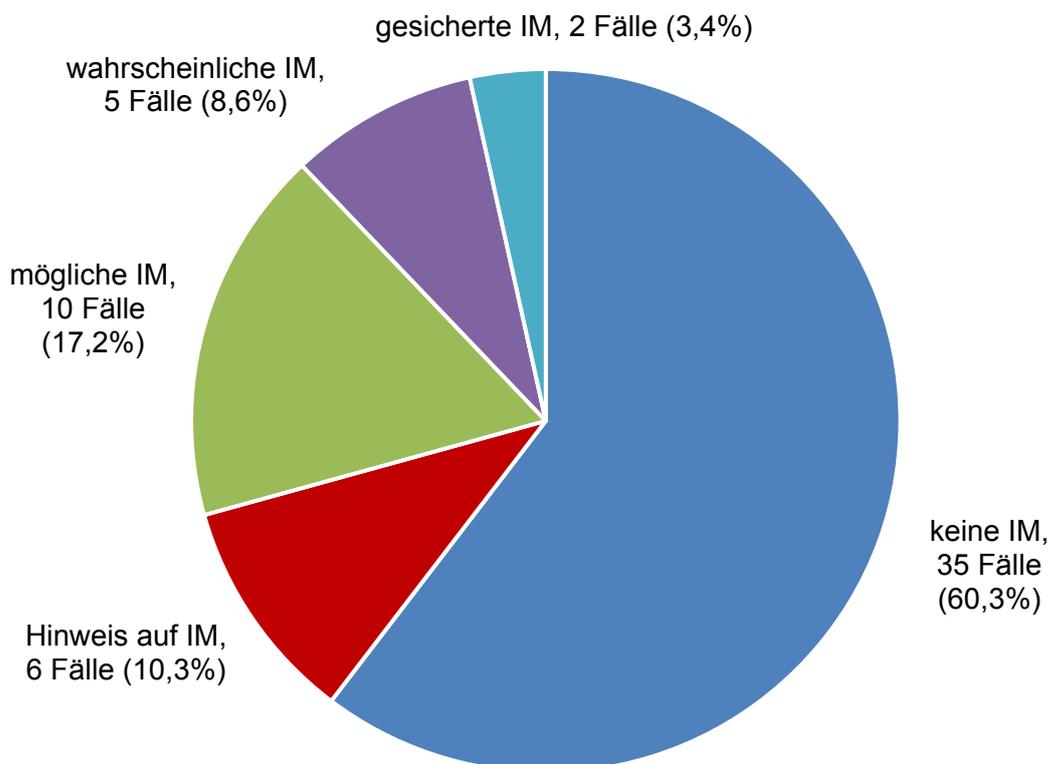


Abbildung 4: Verteilung invasiver Mykosen (IM) nach EORTC-MSG 2008, Angabe in absoluten Fällen sowie in % (%). n=58.

Ergebnisse

35 Patienten (60,3%) waren der Kategorie „keine IM“ zuzuordnen, 6 zeigten einen Hinweis auf eine IM (10,3%), 10 Patienten eine mögliche IM (17,2%), 5 (8,6%) boten wahrscheinliche IM und bei 2 Patienten (3,4%) wurde eine gesicherte IM diagnostiziert.

In den folgenden Betrachtungen werden die nach EORTC-MSG 2008 diagnostizierten IM zusammengefasst, da dies zum einen dem klinischen Entscheidungsbild eher entspricht, zum anderen um statistischen Aussagen eine höhere Wertigkeit zu geben. Bei einer Unterteilung in 3 Gruppen bleibt hierbei die Kategorie „keine IM“ als Gruppe mit 35 Patienten (60,3%) bestehen, während in der zweiten Gruppe alle 16 Patienten (27,6%) mit Hinweis auf eine IM und mit möglicher IM zusammengefasst werden. Dies sind also Patienten, welche mindestens einen Hinweis auf eine IM haben, jedoch nicht die EORTC/MSG Kriterien für eine wahrscheinliche oder gesicherte Pilzinfektion erfüllen. In der dritten Gruppe sind die 7 Patienten (12,1%) mit wahrscheinlichen und gesicherten IM zusammengefasst.

Für eine weitere Auswertung werden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit 23 Patienten (39,7%), die mindestens einen Hinweis zeigten und somit die mögliche Indikation einer antimykotischen Therapie boten, sowie eine Gruppe mit 35 Patienten (60,3%) ohne Anhalt für eine IM.

Hierdurch ergeben sich zwei etwa gleich große Gruppen bzw. drei Gruppen, welche die Stärke des Hinweises auf eine Mykose und die Notwendigkeit einer antimykotischen Therapie präsentieren und als Grundlage für die weitere Auswertung dienen. Zur Übersicht sind die verschiedenen Unterteilungen in der nachfolgenden Tabelle nochmals dargestellt (vgl. Tabelle 4).

Ergebnisse

Tabelle 4: Inzidenz invasiver Mykosen nach EORTC-MSG 2008, unterteilt in 5, 3 und 2 Gruppen. n=58.

	EORTC-MSG 2008 Anzahl (%)	in 3 Gruppen Anzahl (%)	mit ≥ 1 Hinweis für IM Anzahl (%)
keine IM	35 (60,3%)	35 (60,3%)	35 (60,3%)
Hinweis auf IM	6 (10,3 %)	16 (27,6 %)	23 (49,7%)
mögliche IM	10 (17,2%)		
wahrscheinliche IM	5 (8,6%)	7 (12,1%)	
gesicherte IM	2 (3,4%)		

Die nach EORTC-MSG 2008 erstellten Gruppen unterscheiden sich weder in den detaillierten noch in den zusammengefassten Kategorien signifikant in Geschlecht, Alter oder BMI.

3.4 Diagnostik invasiver Mykosen

3.4.1 Wirtsfaktoren

Als wichtiger Wirtsfaktor einer IM wurde die Neutropeniedauer erfasst (vgl. Kapitel 2.5.2). In Zusammenschau mit den diagnostizierten IM nach EORTC-MSG 2008 ergab dies Folgendes:

Insgesamt zeigten 35 (60,3%) Patienten mindestens einmal im beobachteten Zeitraum für eine Dauer von mehr als 10d eine Neutropenie. Hiervon entwickelten 16 im weiteren Verlauf keine Zeichen einer IM.

Für die insgesamt 15 Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher IM konnte eine Neutropenie als Wirtsfaktor identifiziert werden. Auch beide Fälle mit einer gesicherten IM hatten eine vorangegangene Neutropenie von >10d. Unter den Fällen mit Hinweis auf IM entwickelten nur 2 von 6 Patienten eine Neutropenie von >10d (vgl. Abbildung 5). Bei einem der Patienten, welche dieses Kriterium formal nicht erfüllten, ließen sich zwei Episoden von einer Neutropenie mit jeweils 9d nachweisen.

Ergebnisse

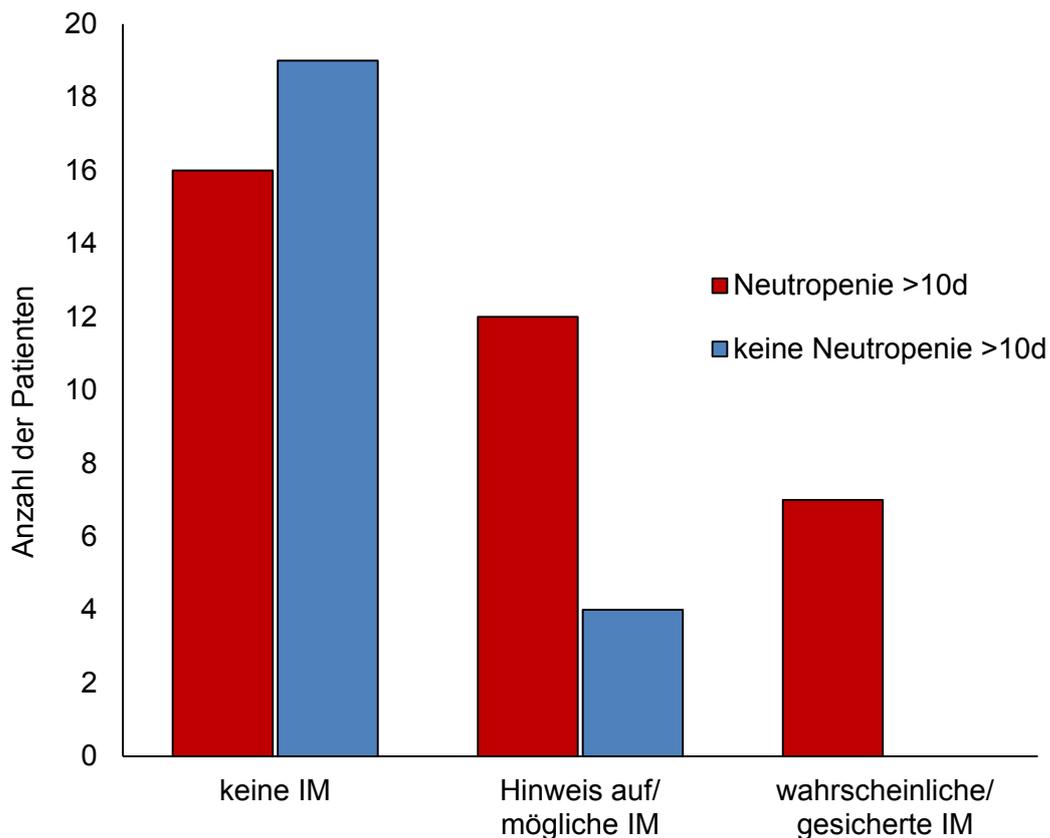


Abbildung 5: Neutropenie > 10d als Wirtsfaktor unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008 bei Patienten mit „keiner IM“, „Hinweis auf/möglicher IM“ und „wahrscheinlicher/gesicherter IM“. n=58.

Die mittlere Dauer der Neutropenie aller 35 Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine >10d andauernde Neutropenie zeigten, betrug $22,2d \pm 10,0d$.

2 Patienten, die an rheumatischen Erkrankungen litten, erhielten Kortikoid-Dauertherapien, deren exakte Dauer und Dosierungen allerdings retrospektiv nicht erfasst werden konnten. Beide Patienten entwickelten Neutropenien >10d während des Beobachtungszeitraums, wobei beide keine IM nach EORTC-MSG 2008 zeigten. Ein Patient, der eine Neutropenie aufwies, erhielt zusätzlich im weiteren Verlauf eine allogene Stammzelltransplantation. Nach EORTC-MSG 2008 ist bei diesem Patienten eine wahrscheinliche IM bereits im Beobachtungszeitraum vor der Stammzelltransplantation zu diagnostizieren.

Ergebnisse

Andere Wirtsfaktoren, wie vererbte Immundefekte oder Behandlung mit T-Zell-Immunsuppressiva, waren bei keinem der Patienten belegt.

3.4.2 Klinische Kriterien

In der beobachteten Kohorte wurden von 49 (84,5%) Patienten CT-Thoraces erstellt, die zur Beurteilung einer möglichen mykologischen Infektion der Lunge herangezogen wurden. Im Median wurden bei allen 58 Patienten 3,00 CTs [1-5] ($3,1 \pm 2,4$) erstellt. Von allen 23 Patienten, die mit „Hinweis auf-/mögliche-/wahrscheinliche- oder gesicherte IM“ klassifiziert wurden, wurde mindestens ein CT Thorax angefertigt.

Die Anzahl der hinsichtlich Pilzinfektionen positiv befundeten CTs und deren Verteilung über die nach EORTC-MSG 2008 diagnostizierten IM ist in Tabelle 5 dargestellt. Alle mit möglicher/wahrscheinlicher IM diagnostizierten Patienten hatten als klinisches Kriterium einen positiven CT Befund, ein Patient der Kategorie „gesicherte IM“ zeigte ebenfalls ein positives CT-Thorax.

Der Patient mit gesicherter IM, welcher im CT-Befund keine pilztypischen Infiltrate zeigte, präsentierte klinisch eine disseminierte Candidämie.

Weitere klinische Kriterien nach EORTC-MSG 2008, wie etwa eine Tracheobronchitis, sinonasale- oder ZNS-Infektion (vgl. Kapitel 2.5.2), waren bei keinem der untersuchten Patienten zu finden.

Tabelle 5: CT mit pilztypischen Infiltraten als klinisches Kriterium für eine invasive Mykose (IM), Verteilung diagnostizierter IM nach EORTC-MSG 2008. Berücksichtigt sind nur Patienten, von denen im beobachteten Zeitraum mindestens 1 CT Thorax vorhanden ist. n=49

		keine IM	Hinweis auf/ mögliche IM	wahrscheinliche/ gesicherte IM	gesamt
CT mit pilztypischen Infiltraten	ja	0	13	6	19
	nein	26	3	1	30

3.4.3 Mykologische Kriterien

Galactomannan-Tests

Der GM-Test im Serum (GM-Test (Serum)) dient der Frühdiagnostik und Verlaufskontrolle invasiver Aspergillosen. Wie oben beschrieben (vgl. Kapitel 2.5.2) geht der GM-Test als mykologisches Kriterium in die Diagnostik der IM nach EORTC-MSG 2008 ein [23]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden die durchgeführten GM-Tests (Serum) dokumentiert.

Die durchschnittliche Anzahl durchgeführter GM-Tests (Serum)/Patient betrug $10.95 \pm 7,8$. Bei 7 (12,1%) Patienten wurden positive GM-Tests (Serum) dokumentiert. Hierbei ergab sich in 5 Fällen jeweils 1 positiver GM-Test, in je einem Fall 3 bzw. 5 positive GM-Tests. Die Verteilung der durchgeführten GM-Tests (Serum) ist in nachfolgender Abbildung dargestellt (vgl. Abbildung 6).

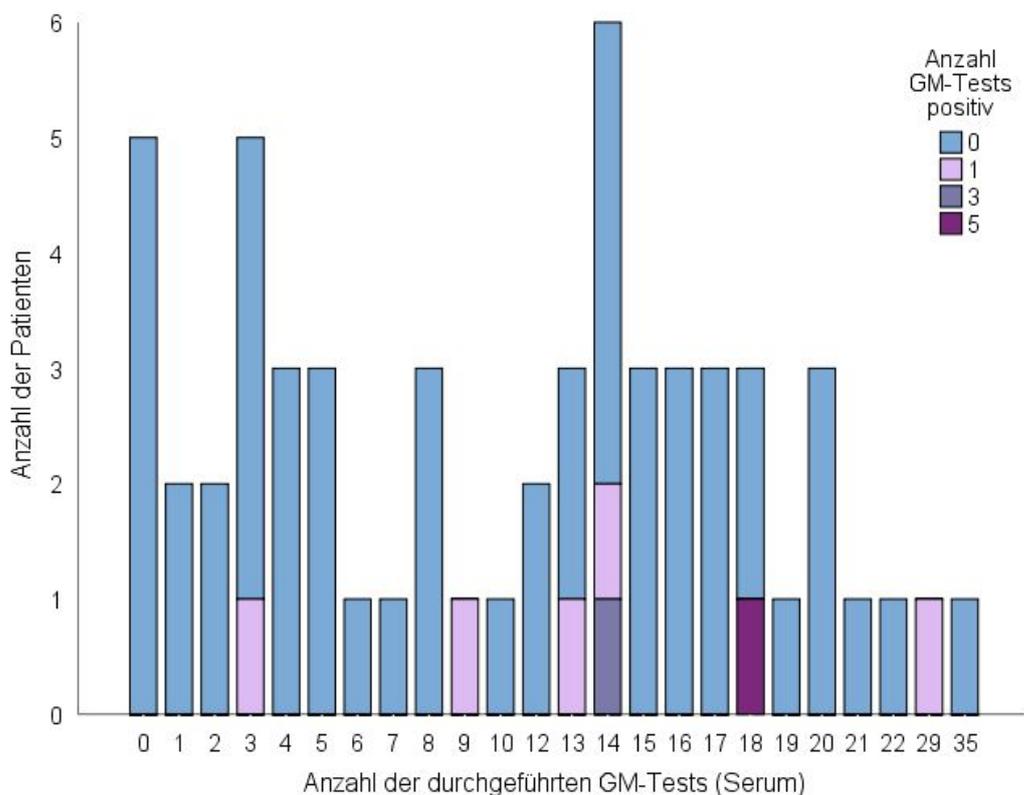


Abbildung 6: Verteilung aller durchgeführten Galactomannan (GM)-Tests (Serum), negative GM-Tests: blau; positive GM-Tests sind, je nach Anzahl der positiven Tests/Patient, farblich hervorgehoben (rosa =1; violett=3; magenta=5). Patienten n=58; GM-Tests n=635.

Ergebnisse

Es zeigt sich, dass 3 Patienten mit positivem GM-Test (Serum) wahrscheinliche IM präsentierten, während bei 4 Patienten weitere Kriterien (Wirtsfaktoren und/oder radiologische Kriterien) einer IM fehlten und diese somit der Kategorie „Hinweis auf IM“ zuzuordnen sind. In der folgenden Tabelle (vgl. Tabelle 6) ist die Aufteilung der Patienten mit negativem oder positivem Testergebnis über die nach EORTC-MSG 2008 diagnostizierten IM dargestellt.

Tabelle 6: Verteilung der Patienten mit negativem/ nicht durchgeführtem bzw. positivem Galactomannan (GM)-Tests (Serum) über die diagnostizierte invasive Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008. n=58.

		Anzahl der Patienten	
		GM Test (Serum) negativ/ nicht durchgeführt	GM Test (Serum) positiv
IM nach EORTC- MSG 2008	keine IM	35	0
	Hinweis auf/ mögliche IM	12	4
	wahrscheinliche/ gesicherte IM	4	3

Bronchoalveoläre Lavage und weitere indirekte Erregernachweise

Eine weitere Untersuchung für den mikrobiologischen Hinweis auf eine IM nach EORTC-MSG 2008 stellt die BAL dar (vgl. auch hier Kapitel 2.5.2). Bei 9 (15,5%) von 58 Patienten wurden insgesamt 10 BALs durchgeführt. Hier fand sich bei 5 Patienten in insgesamt 6 BALs ein Pilznachweis. Bei einem Patienten zeigte sich eine bakterielle Infektion mit *Serratia marcescens*, bei 3 Patienten blieben die BALs mikrobiologisch ohne direkten relevanten Erregernachweis.

Anzumerken ist an dieser Stelle, dass *Candida spp.* in der BAL als Kolonisation des Respirationstraktes gewertet wird und somit alleinstehend unzureichend für die Diagnose einer IM ist [23].

Die Erregerverteilung in der BAL und deren zugehörige Diagnose der IM nach EORTC-MSG 2008 gestaltete sich wie in Tabelle 7 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 7: Häufigkeit der durch bronchoalveoläre Lavage (BAL) nachgewiesene Erreger, zugehörige diagnostizierte invasive Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008. n=10.

Erregernachweis in BAL	Häufigkeit	IM nach EORTC-MSG 2008
<i>Aspergillus spp.</i>	3	gesicherte IM (1 Fall), wahrscheinliche IM (2 Fälle)
<i>Candida spp.</i>	2	mögliche IM (1 Fall) wahrscheinlich IM (1 Fall)
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	1	wahrscheinliche IM (1 Fall)
<i>Serratia marcescens</i>	1	Hinweis auf IM (1 Fall)
kein Erregernachweis	3	mögliche IM (2 Fälle) wahrscheinliche IM (1 Fall)

Weitere mykologische Nachweise erfolgten bei einem Patienten durch Nachweis von Pilzhyphen im Trachealsekret (nach EORTC-MSG 2008 eine wahrscheinliche IM) und bei 3 Patienten durch positive β -D-Glucan Tests als Nachweis von Pilz-Zellwandbestandteilen im Blut bei Candidämie.

Direkte Erregernachweise

Für die Diagnose einer gesicherten IM nach EORTC-MSG 2008 wird ein direkter Erregernachweis aus primär sterilem Material benötigt (vgl. Kapitel 2.5.2). Der direkte Erregernachweis erfolgte in der betrachteten Kohorte in 2 Fällen: in einem Fall durch Pilzhyphen in einer Leberbiopsie, im anderen Fall durch den kulturellen Nachweis *Candida parapsilosis* aus der Blutkultur.

3.4.4 Erreger

Von 7 Patienten, bei denen wahrscheinliche oder gesicherte IM diagnostiziert wurden, ergaben sich bei 4 Patienten je 2 Infektionen mit unterschiedlichen Erregern, sodass insgesamt 11 Erregernachweise erbracht wurden.

Von den Pilzinfektionen waren je 4 durch *Aspergillus spp.* bzw. *Candida spp.*, 2 durch Schimmelpilze ohne Differenzierung bei Nachweis von Pilzhyphen und eine durch *Pneumocystis jiroveci* verursacht (vgl. Abbildung 7).

Ergebnisse

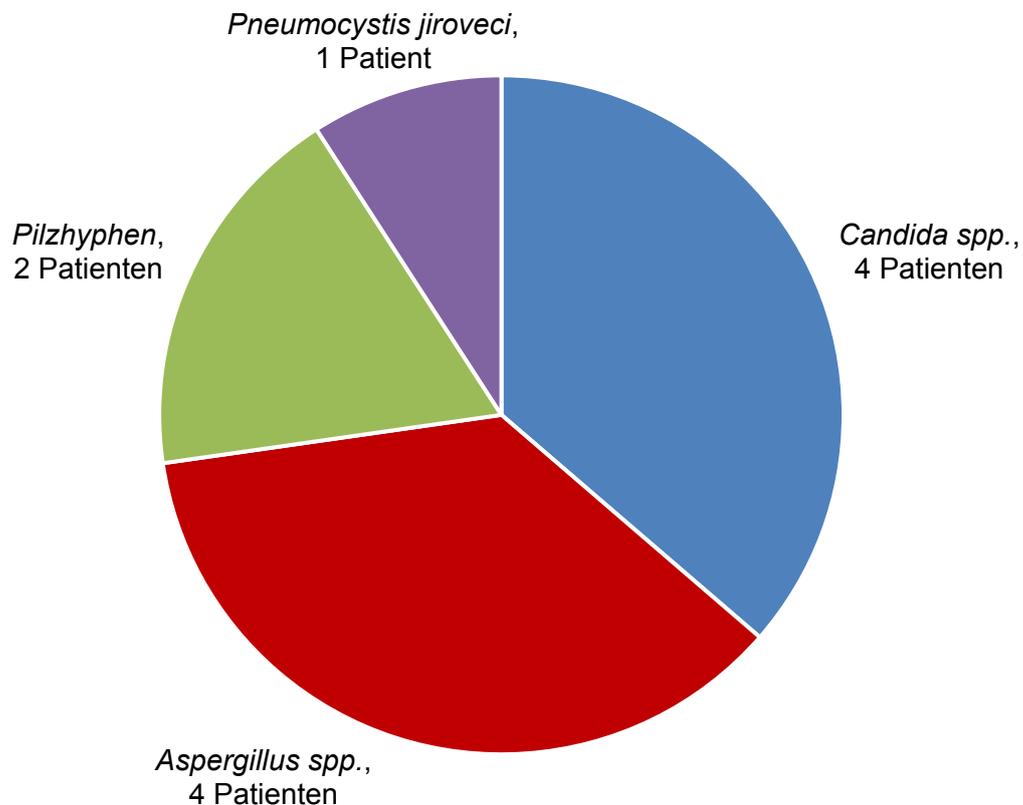


Abbildung 7: Erregerverteilung der nach EORTC-MSG 2008 wahrscheinlichen/gesicherten invasiven Mykosen (IM), Anzahl der betroffenen Patienten. n=11.

3.5 Risikofaktoren

3.5.1 Diabetes mellitus

Bei der Erfassung von Vorerkrankungen mit möglicher Relevanz für das Infektionsrisiko und den Verlauf einer Mykose fand sich im untersuchten Kollektiv eine Prävalenz von 19% (11 Patienten) für Diabetes mellitus. Für diese Patienten waren hier keine schlechteren Krankheitsverläufe zu beobachten. Die an Diabetes mellitus erkrankten Patienten zeigten im Vergleich zu Nicht-Diabetikern keine Unterschiede in Hinblick auf Krankenhausverweildauer, Dauer der antibakteriellen Behandlung, Anzahl der Fiebertage, nachgewiesene Infektionen oder Neutropeniedauer. Auch bezüglich der Inzidenz der IM und

Ergebnisse

des Überlebens fanden sich im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus keine signifikanten Unterschiede.

3.5.2 vorangegangene Malignome und Chemo-/ Strahlentherapie, sowie vorangegangene invasive Pilzinfektionen und rheumatische Erkrankungen

8 (13,8%) der Patienten waren vor Diagnose der ALL bereits an einer malignen Neoplasie erkrankt (vgl. Tabelle 8), welche zwischen einem und 20 Jahren vor Erstdiagnose der ALL diagnostiziert wurde.

9 (15,5%) Patienten waren schon einmal chemo- oder strahlentherapeutisch behandelt worden, hiervon 3 Patienten im Rahmen einer benignen Schilddrüsenerkrankung mit einer Radiojod-Therapie, die übrigen 6 zur Therapie einer malignen Erkrankung.

Ein anamnestisches Malignom und/oder chemo- oder strahlentherapeutische Behandlung zeigten hier keinen Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf (Krankenhausverweildauer, Dauer antibakterieller Behandlung, Fiebertage, nachgewiesene Infektionen, Neutropeniedauer), ebenso wenig mit der Inzidenz der IM oder dem Überleben der Patienten.

Bei keinem der hier untersuchten Patienten war eine frühere invasive Mykose bekannt. 2 Patienten litten anamnestisch an rheumatischen Erkrankungen.

Tabelle 8: anamnestische Malignome und deren Anzahl im beobachteten Patientenkollektiv. n=8.

Malignom	Anzahl der Fälle
c-ALL	1
Hodgkin-Lymphom	2
Mamma-Karzinom	2
Prostata-Karzinom	1
Schilddrüsen-Karzinom	1
Seminom des Hodens	1

3.6 Krankheitsverlauf

3.6.1 Krankenhausverweildauer

Als ein Parameter für den Krankheitsverlauf der untersuchten Patienten wurde die Krankenhausverweildauer herangezogen. Hier ergab sich für die Gruppen „keine diagnostizierte IM“ (n=35) eine Krankenhausverweildauer mit einem Median von 74,0d, [49,0-80,0d] ($65,3 \pm 22,5d$), für die Gruppe „Hinweis auf/mögliche IM“ (n=16) ein Median von 84,0d, [79,0-92,8d] ($84,9 \pm 9,1d$) und für die Gruppe „wahrscheinliche/gesicherte IM“ (n=7) ein Median von 87,0d, [79,0-101,0d] ($87,0 \pm 13,7d$) (vgl. Abbildung 8).

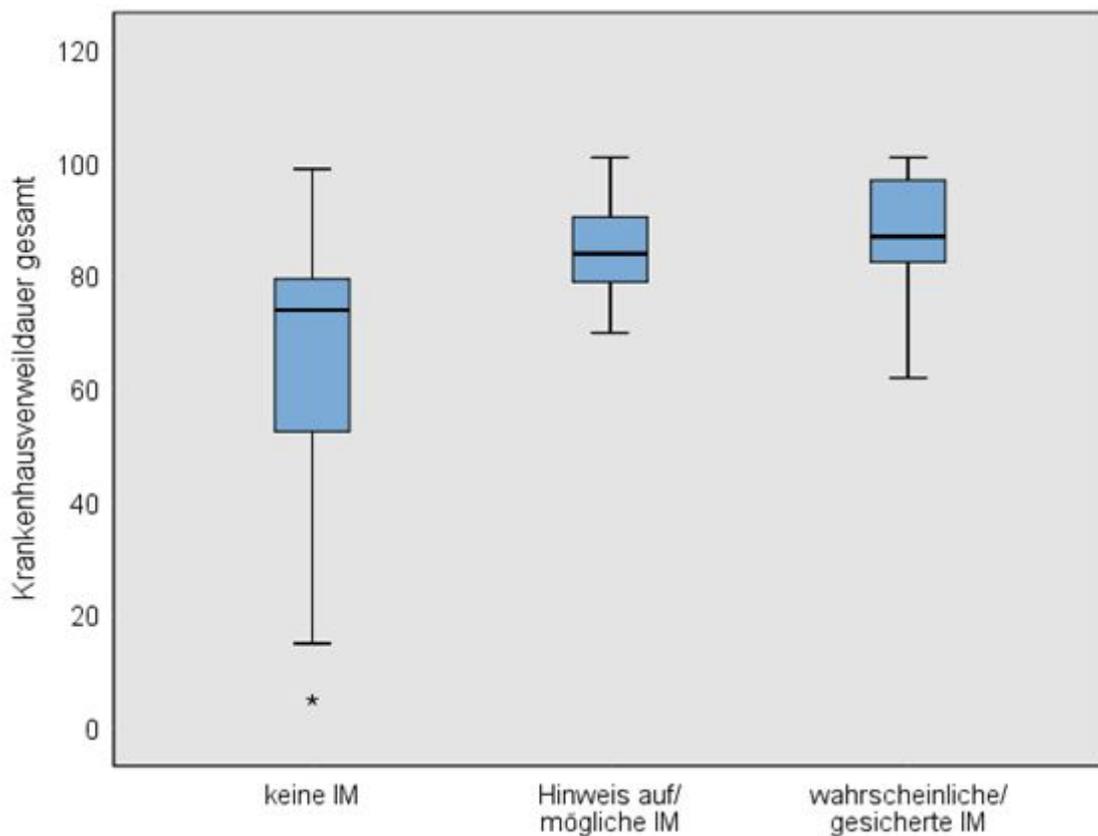


Abbildung 8: Krankenhausverweildauer gesamt in Tagen, unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008: „keine IM“ n=35; „Hinweis auf/mögliche IM“ n=16; „wahrscheinliche/gesicherte IM“ n=7. n gesamt=58.

Ergebnisse

Patienten mit wahrscheinlicher/ gesicherter IM bzw. Patienten mit Hinweis auf/ möglicher/ wahrscheinlicher/ gesicherter IM hatten eine signifikant längere durchschnittliche Krankenhausverweildauer als Patienten ohne IM ($p=0.004$ bzw. $p<0.001$).

Die Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation ohne IM im Vergleich zu Patienten, bei denen ein Hinweis auf, eine mögliche, wahrscheinliche oder gesicherte IM diagnostiziert wurde, unterschied sich ebenfalls signifikant ($p=.040$) (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Inzidenz der intensivmedizinischen Behandlung, mittlere Verweildauer auf Intensivstation (ITS) in Tagen (d) und mittlere Dauer invasiver Beatmung in d unter Angaben von Median, [IQR] und (SD), aufgeteilt nach diagnostizierten invasiven Mykosen (IM) nach EORTC-MSG 2008.

	keine IM	Hinweis auf/ mögliche IM	wahrscheinliche / gesicherte IM	gesamt
Anzahl Patienten gesamt	35	16	7	58
Anzahl der auf ITS behandelten Patienten	8	4	3	15
Verweildauer der auf ITS behandelten Patienten (in d)	Median 2,0; [1-3] (3,4 ± 4,4)	Median 5,0, [1,8-23,3] (10,0 ± 12,8)	Median 9,0; (15,3 ± 15,5)	Median 3,0; [1,0-9,0] (7,5 ± 10,2)
auf ITS invasiv beatmete Patienten	4	1	2	7
Beatmungs- dauer der auf ITS invasiv beatmeten Patienten (in d)	Median 2,0; [1,3-10,3] (4,5 ± 5,7)	29	Median 18,0, (18,0 ± 18,4)	Median 5,0, [2,0-29,0] (11,9 ± 13,0)

3.6.2 Fiebertage

Als wichtiges und häufiges Symptom von Infektionen wurden die Häufigkeit und Dauer von Fieber erhoben. Hierbei ergab sich für alle 58 Patienten ein Median

Ergebnisse

der Fiebertage von 5,0d [1,8-11,0d] ($8,4 \pm 11,1d$), 51 der Patienten hatten an mindestens einem Tag im Untersuchungszeitraum Fieber.

In der folgenden Abbildung sind die Patienten erneut entsprechend der Diagnose der IM nach EORTC-MSG 2008 in 3 Gruppen unterteilt betrachtet worden (vgl. Abbildung 9). Hier lässt sich zwischen der Gruppe „keine IM“ mit Median 3,0 Fiebertage [1,0-5,0d] ($4,5 \pm 6,0d$) und allen diagnostizierten IM, Median 11,0 Fiebertage [9,0-18,0d] ($14,4 \pm 14,2d$), in Hinblick auf die Anzahl der d, an denen Fieber gemessen wurde, ein signifikanter Unterschied feststellen ($p < .001$).

Auch zwischen den Gruppen „keine IM“ und „wahrscheinliche/gesicherte IM“ Median 13,0d; [9,0-21d] ($22,0 \pm 23,4d$) zeigten sich signifikant mehr Fiebertage auf Seiten der wahrscheinlichen und gesicherten IM ($p < .001$).

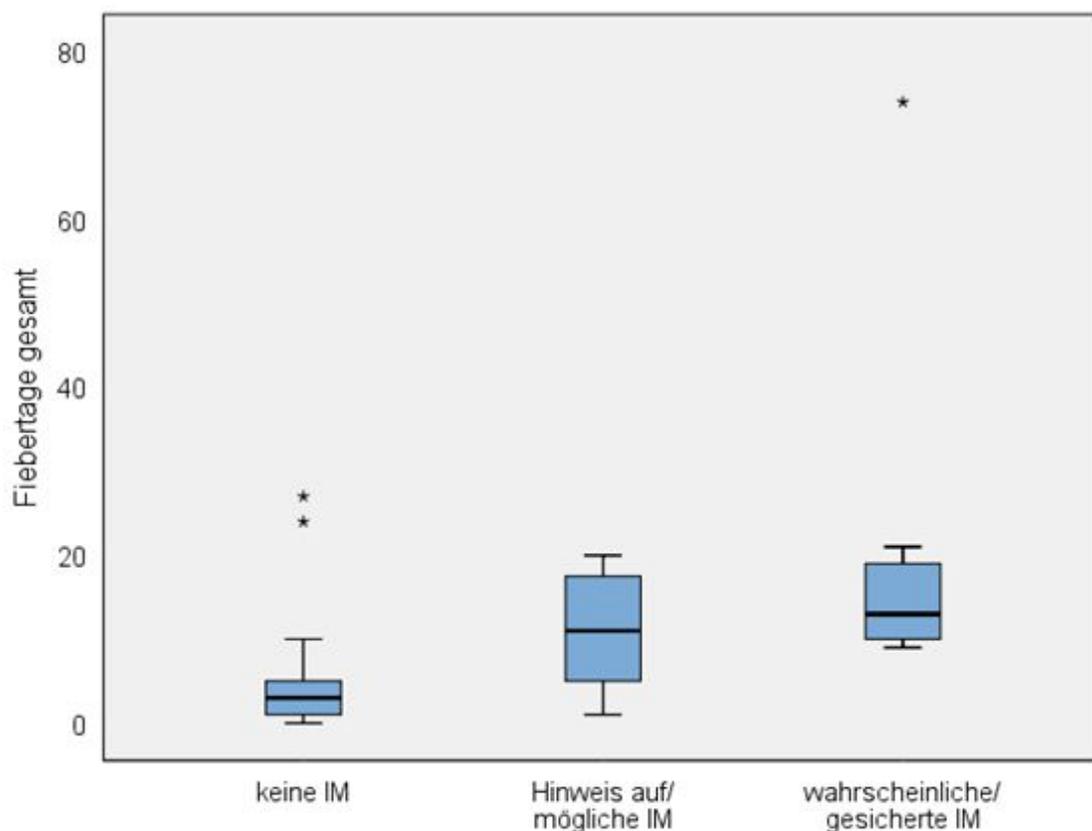


Abbildung 9: Fiebertage gesamt, unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008: „keine IM“ n=35; „Hinweis auf/mögliche IM“ n=16; „wahrscheinliche/gesicherte IM“ n=7. n gesamt=58.

3.6.3 Nicht-mykologische Infektionen

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden neben den Pilzkrankungen invasive bakterielle und virale Infektionen erfasst. Insgesamt 41 (70,7%) Patienten erkrankten an nachweisbaren invasiven Infektionen, die nicht durch Mykosen verursacht wurden. Dies umfasste folgende Erkrankungen: bakterielle Sepsis, bakterielle Meningitis, Pneumonie mit Nachweis von *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* oder *Coronavirus* sowie Infektion des Gastrointestinaltraktes durch *Clostridium difficile*. Ein Patient mit schwerem Harnwegsinfekt wurde gleichermaßen erfasst.

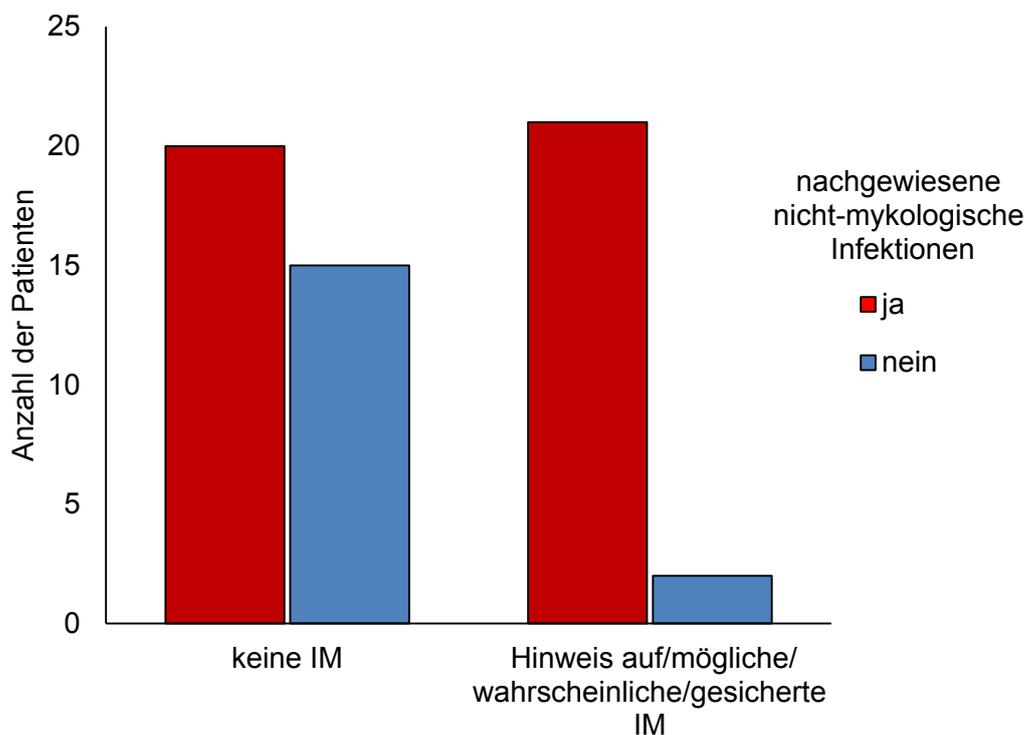


Abbildung 10: nachgewiesene nicht-mykologische invasive Infektionen, unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008: „keine IM“ und „Hinweis auf/mögliche/wahrscheinliche/gesicherte IM“. n=58.

Bei Zusammenschau der oben beschriebenen nachgewiesenen Infektionen und den diagnostizierten IM lässt sich feststellen, dass von 17 Patienten ohne

Ergebnisse

nachgewiesene nicht-mykologische Infektion lediglich je ein Patient eine mögliche bzw. gesicherte IM präsentierte. Von insgesamt 41 Patienten mit nachgewiesenen nicht-mykologischen Infektionen präsentierten 21 Patienten zusätzlich Zeichen einer IM, davon 6 mit Hinweis auf IM, 9 mögliche und 5 wahrscheinliche IM, sowie in einem Fall eine gesicherte IM (vgl. Abbildung 10). Die Patienten mit diagnostizierten IM zeigten somit signifikant mehr nicht-mykologische Infektionen als Patienten ohne IM ($p=.007$).

3.6.4 Antibakterielle Therapie

Im Beobachtungszeitraum wurden die Tage und die Anzahl der verschiedenen Wirkstoffe einer antibakteriellen Therapie erfasst.

Die mittlere Antibiotika-Behandlungsdauer aller Patienten ergab $84,2 \pm 47,5$ d.

Betrachtet man nun hier die Antibiosetage der Patienten aufgeteilt nach „keine IM“ und „Hinweis auf/mögliche/wahrscheinliche/gesicherte IM“, lassen sich signifikant mehr Antibiosetage auf Seiten der diagnostizierten IM feststellen ($p<.001$) (vgl. Abbildung 11).

Vergleicht man „keine IM“ mit „wahrscheinlicher/gesicherter IM“, zeigt sich die gleiche Beobachtung mit signifikant mehr Antibiosetagen auf Seiten der diagnostizierten IM ($p<.001$).

Ergebnisse

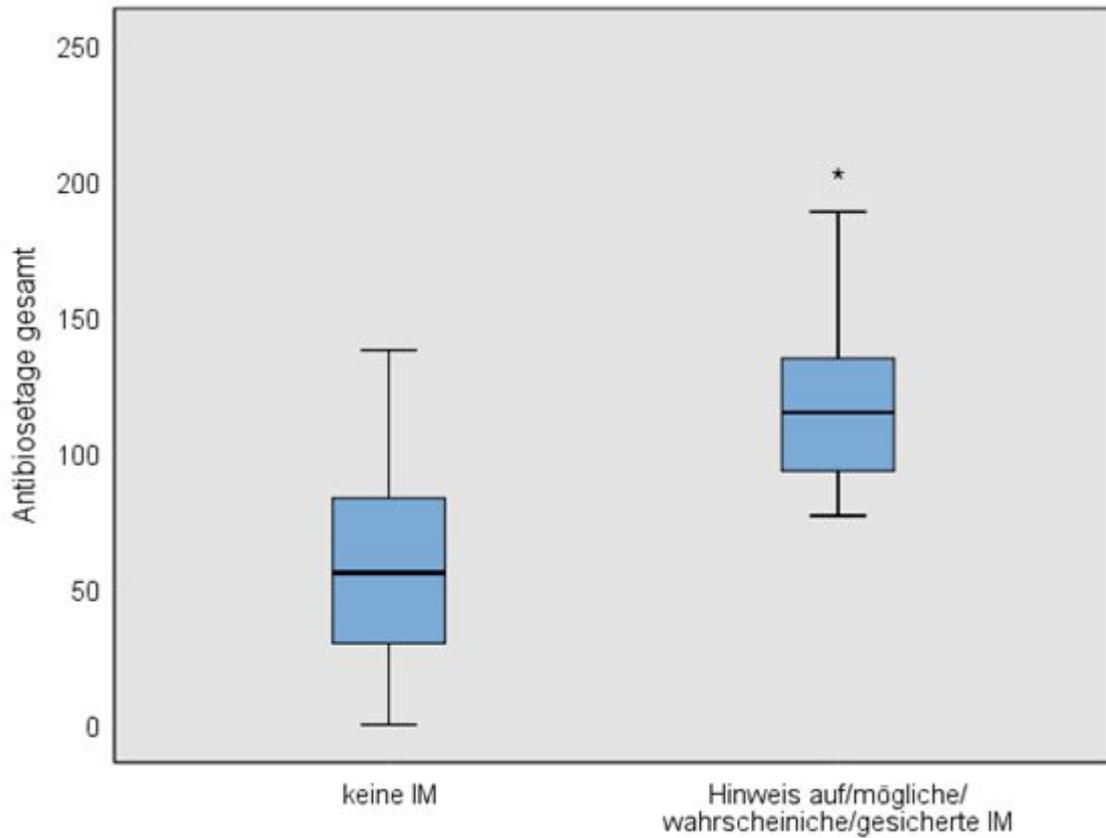


Abbildung 11: Antibiosetage gesamt, unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008: „keine IM“ n=35; „Hinweis auf/mögliche/wahrscheinliche/gesicherte IM“ n=23. n gesamt=58.

Auch in Hinblick auf die Anzahl der angewendeten antibakteriellen Substanzen unterschieden sich die oben genannten Gruppen signifikant ($p < .001$). Patienten mit „Hinweis auf/mögliche/wahrscheinliche/gesicherte IM“ erhielten im Median 8,0 [7,0-9,0] ($8,4 \pm 2,2$) unterschiedliche Substanzen, Patienten ohne Hinweis auf eine IM im Durchschnitt 5,0 [3,0-7,0] ($4,8 \pm 2,6$) (vgl. Abbildung 12).

Ergebnisse

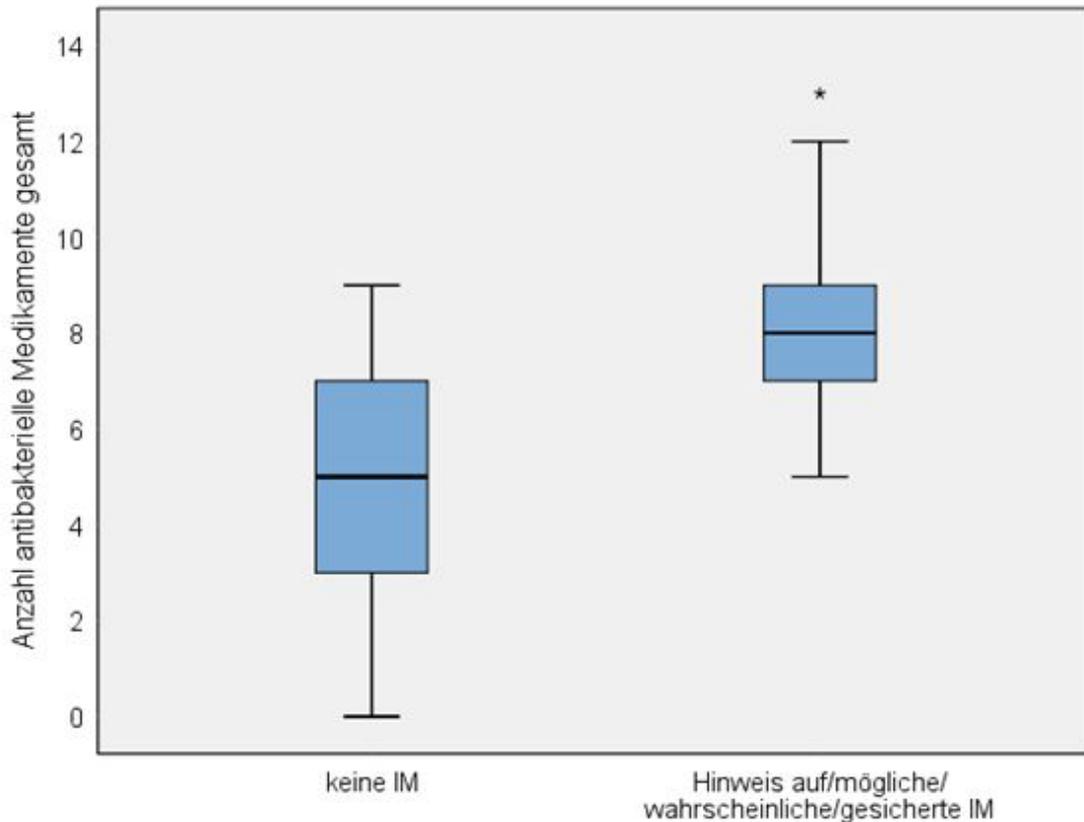


Abbildung 12: Anzahl antibakterieller Substanzen gesamt, unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008: „keine IM“ n=36; „Hinweis auf/mögliche/wahrscheinliche/gesicherte IM“ n=22; gesamt n=58.

3.6.5 CRP-Erhöhung bei Aufnahme

Bei allen 58 Patienten wurde bei der Diagnosestellung der ALL der CRP-Wert dokumentiert. Hierbei zeigten 47 (81%) ein erhöhtes CRP. Es wurde nun geprüft, ob ein Unterschied zwischen den Krankheitsverläufen derer Patienten bestand, die initial eine CRP-Erhöhung zeigten, im Vergleich zu den Patienten, die ein CRP-Wert im Normbereich aufwiesen.

Hierbei ließ sich feststellen, dass sich die beiden Gruppen weder in Bezug auf die Krankenhausverweildauer ($p = .736$) noch in der Dauer der antibakteriellen Behandlung ($p = .764$), der Zahl der nachgewiesenen nicht-mykologischen Infektionen ($p = .715$), den Fiebertagen oder der Neutropeniedauer ($p = .927$) unterschieden.

3.6.6 LDH-Erhöpfung bei Aufnahme

Wie die CRP-Erhöpfung wurden auch erhöhte LDH-Werte bei Erstdiagnose der ALL für alle Patienten dokumentiert. 48 (82,8%) der Patienten präsentierten hierbei initial erhöhte LDH-Werte. Auch hier waren bei den Patienten mit erhöhten Werten im Vergleich zu Patienten mit LDH-Werten im Normbereich keine Unterschiede in Bezug auf Krankenhausverweildauer ($p = .149$), Inzidenz nicht-mykologischer Infektionen ($p = .139$) oder Neutropeniedauer ($p = .647$) festzustellen. Die Fiebertage insgesamt und die Dauer der antibakteriellen Behandlung zeigten sich hingegen tendenziell länger (Fieberdauer $p = .059$, Dauer der antibakteriellen Behandlung $p = .055$) für Patienten mit initial erhöhten LDH-Werten, diese Beobachtung war jedoch nicht statistisch signifikant.

Auch bei Betrachtung der Inzidenz der im Verlauf nach EORTC-MSG 2008 diagnostizierten IM zeigten sich über die Gruppe ohne CRP und/oder LDH-Erhöpfung im Vergleich zu der Gruppe mit erhöhten CRP und/oder LDH Werten keine Unterschiede.

3.7 Antimykotische Prophylaxe und Therapie invasiver Mykosen

3.7.1 Antimykotische Prophylaxe

Es erhielten 26 (44,8%) Patienten eine antimykotische Prophylaxe. Die Dauer der antimykotischen Prophylaxe betrug im Median 20,5d [10,5-40,5d] ($28,6 \pm 23,7$ d).

Im Verlauf wurde bei Patienten mit antimykotischer Prophylaxe in 8 Fällen (30,8%) ein Hinweis auf eine IM detektiert, bzw. eine mögliche, wahrscheinliche oder gesicherte IM diagnostiziert. Bei den 32 Patienten ohne jegliche antimykotische Prophylaxe waren dies insgesamt 15 Fälle (46,9%) (vgl. Abbildung 13). Ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der IM zwischen

Ergebnisse

Patienten mit und Patienten ohne antimykotische Prophylaxe war nicht feststellbar ($p = .283$).

Die antimykotische Prophylaxe zeigte keinen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer, die Inzidenz invasiver nicht-mykologischer Infektionen, die Fiebertage oder auf das Überleben der Patienten.

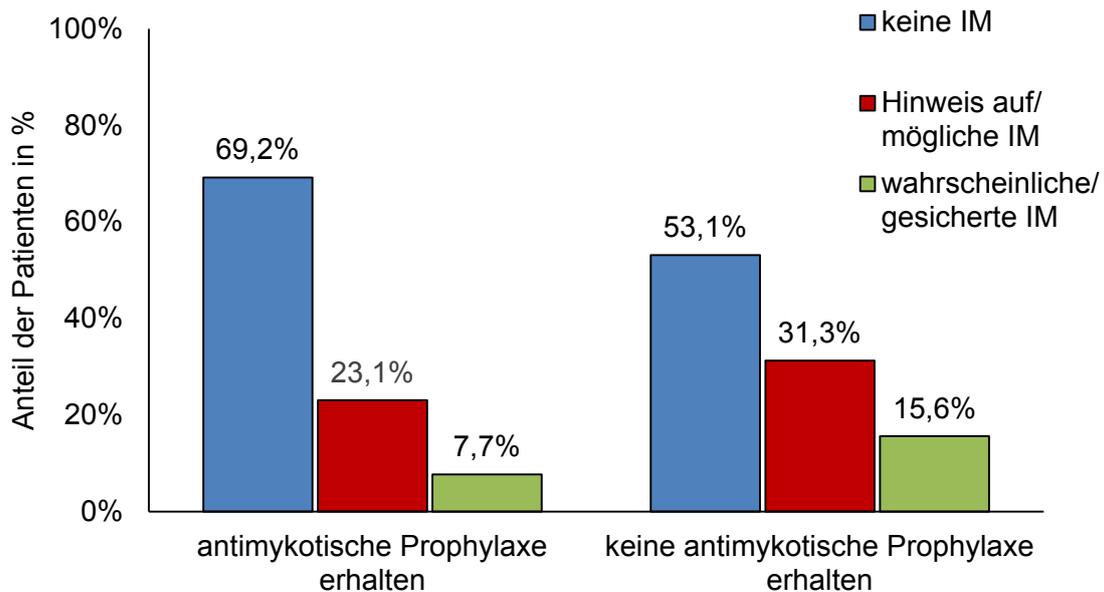


Abbildung 13: Inzidenz der invasiven Mykosen (IM) in % bei Patienten, die eine antimykotische Prophylaxe erhielten ($n=26$) und Patienten, die keine antimykotische Prophylaxe erhielten ($n=32$). n gesamt=58.

Ganz überwiegend wurde Fluconazol (in 23 Fällen; 71,9%) als antimykotische Prophylaxe eingesetzt (vgl. Abbildung 14). In 6 Fällen wurde im Verlauf der Behandlung von einer Substanz zu einer anderen gewechselt. Eine antimykotische Kombinationsmedikation zur Prophylaxe erfolgte nicht.

Ergebnisse

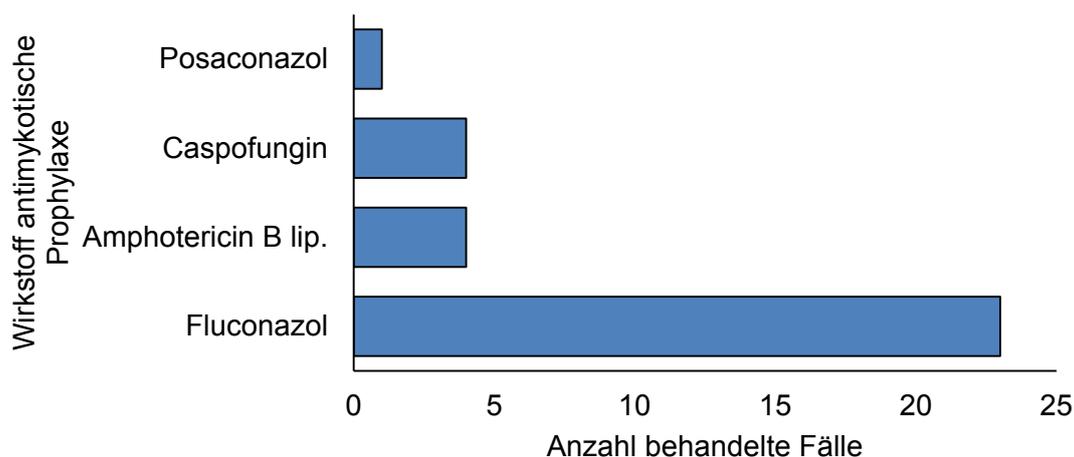


Abbildung 14: in der Prophylaxe eingesetzte Antimykotika. n=32 bei 26 behandelten Patienten.

3.7.2 Antimykotische Therapie

29 (50%) der Patienten erhielten eine antimykotische Therapie. Diese wurde nach Evidenzgrad einer Pilzinfektion in eine empirische, präemptive und therapeutische Indikation eingeteilt (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: antimykotische Therapie, aufgeteilt nach "keine Therapie", "empirische", „präemptive“ und „gezielte Therapie“, absolut und in % (%).

antimykotische Therapie	Häufigkeit (%)
keine Therapie	29 (50%)
empirische Therapie	8 (13,8%)
präemptive Therapie	11 (19%)
gezielte Therapie	10 (17,2%)

3.7.3 In der antimykotischen Therapie eingesetzte Substanzen

Die meisten der antimykotisch behandelten Patienten erhielten sequenziell oder als Kombination mehrere Antimykotika (vgl. Tabelle 11). Da die verschiedenen Substanzen teilweise überlappend oder als Kombinationstherapie verabreicht wurden, werden hier die Therapietage unabhängig von der Anzahl der eingesetzten Antimykotika angegeben.

Ergebnisse

Die mittlere Dauer der Therapie betrug somit $48,5 \pm 33,6$ Behandlungstage.

Tabelle 11: Verteilung der Summe der sequenziell oder in Kombination eingesetzten Antimykotika absolut und in % (%).

Summe der eingesetzten Antimykotika	Häufigkeit (%)
0	29 (50%)
1	7 (12,1%)
2	11 (19%)
3	6 (10,3%)
4	4 (6,9%)
5	1 (1,7%)

Das am häufigsten therapeutisch eingesetzte Antimykotikum war Voriconazol, gefolgt von liposomalem Amphotericin B und Fluconazol (vgl. Abbildung 15).

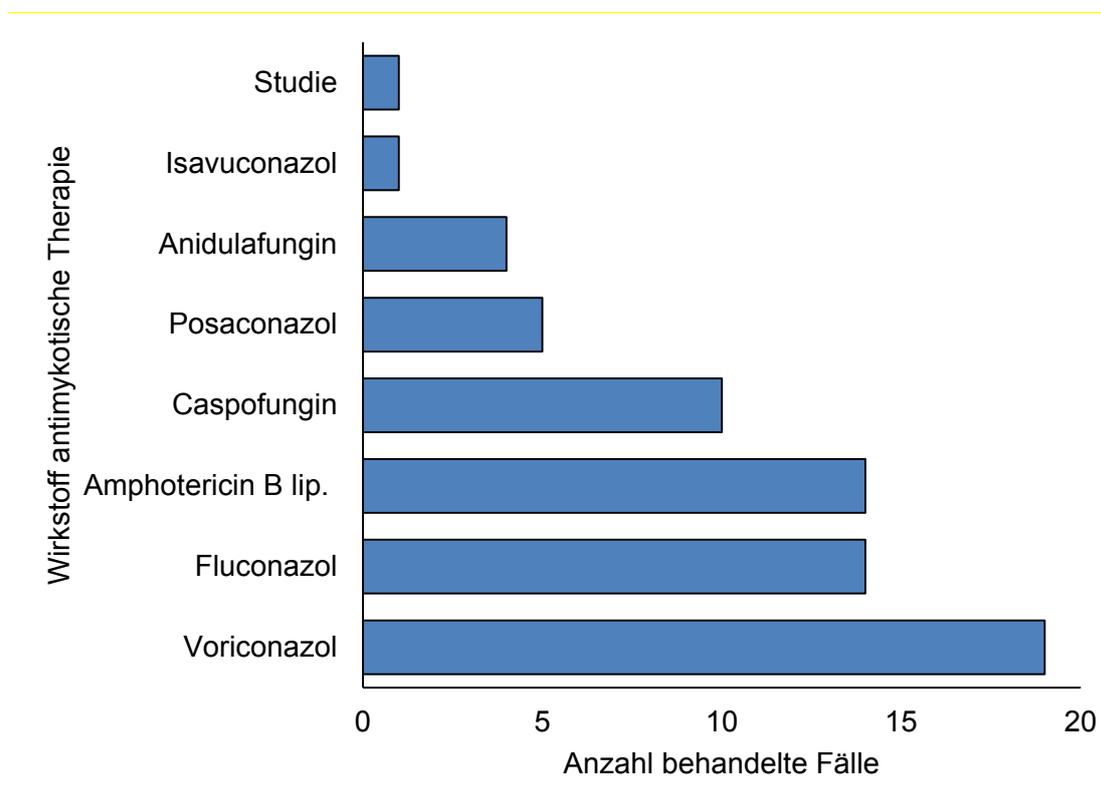


Abbildung 15: in der Therapie eingesetzte Antimykotika. n=68 bei 29 behandelten Patienten.

3.7.4 Inzidenz invasiver Mykosen bei therapeutisch antimykotisch behandelten Patienten

Es wurde geprüft, in welcher Form die antimykotische Therapie bei nach EORTC-MSG 2008 Kriterien diagnostizierten IM zur Anwendung kam. Im betrachteten Patientenkollektiv wurden alle 17 Patienten, bei denen retrospektiv in dieser Arbeit nach EORTC-MSG 2008 eine mögliche, wahrscheinliche oder gesicherte IM zu geordnet wurde, per Definition auch präemptiv oder therapeutisch behandelt. Es lässt sich feststellen, dass 8 (22,2 %) von 35 Patienten, bei denen im Verlauf keine IM diagnostiziert wurde, empirisch bzw. in einem Fall präemptiv antimykotisch behandelt wurden. Zur genaueren Betrachtung ist die Verteilung in der folgenden Tabelle dargestellt (vgl. Tabelle 12). Zudem zeigt sich, dass 3 Patienten therapeutisch antimykotisch behandelt worden, obgleich jedoch die EORTC-MSG 2008 Kriterien einer wahrscheinlichen bzw. gesicherten IM retrospektiv nicht erfüllt waren.

Tabelle 12: Inzidenz invasiver Mykosen (IM) nach EORTC-MSG 2008 und deren antimykotische Therapie. n=58.

		IM nach EORTC-MSG 2008				
		keine IM	Hinweis auf IM	mögliche IM	wahrscheinliche IM	gesicherte IM
antimykotische Therapie	keine	27	2	0	0	0
	empirisch	7	1	0	0	0
	präemptiv	1	1	9	0	0
	therapeutisch	0	2	1	5	2

3.7.5 Antimykotische Prophylaxe und therapeutische antimykotische Behandlung im Verlauf

Bei Betrachtung der Notwendigkeit einer antimykotischen Therapie nach antimykotischer Prophylaxe ließ sich folgendes beobachten: von 26 Patienten, die prophylaktisch behandelt wurden, erhielten 9 (34,6%) im Verlauf eine

Ergebnisse

antimykotische Therapie. Von 32 Patienten ohne antimykotische Prophylaxe wurden 20 (62,5%) antimykotisch therapiert. Patienten, die keine Prophylaxe erhielten, wurden somit tendenziell häufiger antimykotisch therapiert ($p=.064$).

3.8 Letalität

3.8.1 Überlebenszeitraum und diagnostizierte invasive Mykose

Im beobachteten Zeitraum verstarben 6 von 57 Patienten (10,3%). Ein Patient war auf Grund einer Verlegung in eine andere Klinik nicht bis zum Ende des geplanten Beobachtungszeitraums nachvollziehbar. Von den verstorbenen Patienten waren 5 ohne jegliches Zeichen einer IM und entsprachen demnach dem Kriterium „keine IM“ nach EORTC-MSG 2008. Ein Patient war der Kategorie „mögliche IM“ zuzuordnen (vgl. Abbildung 16).

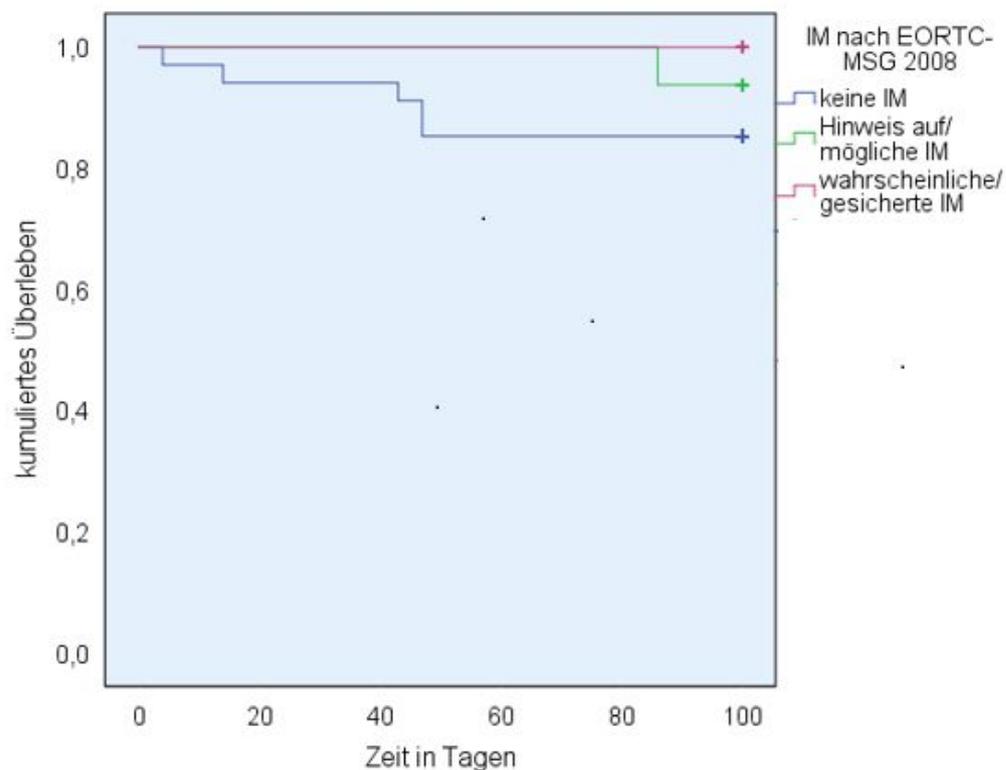


Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenskurve, aufgeteilt in 3 Gruppen nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008. n=57.

3.8.2 Demographie der verstorbenen Patienten und Todesursachen

Die 6 verstorbenen Patienten waren 3 Frauen und 3 Männer im Alter von 42 bis 87 Jahren (MW 59,3+/-16,4 Jahre SD) (vgl. Tabelle 13). Bei allen Verstorbenen war als Grunderkrankung eine B-ALL diagnostiziert worden.

In den meisten Fällen war die Todesursache ein Multiorganversagen im Rahmen eines septischen Geschehens.

5 von 6 verstorbenen Patienten wurden zuvor auf der Intensivstation behandelt und auch invasiv beatmet.

Geschlecht und Alter der Patienten stellten keinen Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten dar, wenn auch das mittlere Alter der überlebenden Patienten (47,7+/-16,2 Jahre) deutlich unter dem der verstorbenen Patienten lag.

Tabelle 13: Verstorbene Patienten: Darstellung von Überleben in Tagen (d) nach Primärdiagnose ALL, Geschlecht (m/w), Alter des Verstorbenen und Todesursache. n=6.

Überleben in Tagen ab Primärdiagnose ALL	Patient (Geschlecht, Alter am Todestag)	Todesursache
4d	w, 67 Jahre	Multiorganversagen bei Tumorlyse-Syndrom
14d	w, 87 Jahre	Multiorganversagen bei Sepsis
43d	m, 50 Jahre	Multiorganversagen bei fulminanter Sepsis
47d	m, 48 Jahre	Multiorganversagen bei pneumogener Sepsis
47d	w, 42 Jahre	pneumogene Sepsis in Aplasie
86d	m, 62 Jahre	Hyoxie bei Verlegung der Atemwege.

4. Diskussion

Trotz der Entwicklung neuer Antimykotika stellen invasive Mykosen weiterhin eine lebensbedrohliche Erkrankung dar. Die Inzidenz dieser Infektionen nimmt stetig zu und IM sind für die behandelnden Ärzte nach wie vor eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung [6, 7, 14, 75]. Eine in Bezug darauf bisher wenig untersuchte Gruppe der hämato-onkologischen Patienten bilden die ALL-Patienten.

In dieser Studie wurden daher erwachsene Patienten mit der Neudiagnose einer ALL retrospektiv erfasst und hinsichtlich der Inzidenz von IM und des Einflusses der IM auf den Krankheitsverlauf untersucht. Zudem wurde die durchgeführte Diagnostik in Bezug auf IM erfasst, Risikofaktoren eruiert, der Nutzen einer antimykotischen Prophylaxe und der Einfluss der IM auf das Überleben der Patienten evaluiert.

4.1 Patienten und Demographie

Das durchschnittliche Alter der hier untersuchten, nicht selektierten Patienten ($49,9 \pm 14,4$ Jahre) ist vergleichbar mit den Daten der Tumorregister des RKI (Deutschland) und SEER (USA): Hier wird nach dem Altersgipfel der ALL im 4-5 Lebensjahr ein zweiter Altersgipfel in der 5. Lebensdekade beschrieben. Wie in dieser Studie (mit 60,3% männlichen Patienten) wird in den Tumorregistern beobachtet, dass Männer etwas häufiger von der Erkrankung betroffen sind als Frauen [44, 88, 103].

In Vergleichsstudien findet sich ein im Mittel insgesamt jüngeres Erkrankungsalter der nach Therapieprotokollen selektierten ALL Patienten; Mariette et al. beschreiben in ihrer Patientenkohorte der erwachsenen ALL-Patienten ein medianes Erkrankungsalter von 30 Jahren, das mediane Erkrankungsalter einer IM bei ALL betrug hier 47 Jahre [62]. Auf das Geschlecht der Patienten wurde kein Bezug genommen.

Labar et al. beschreiben bei 325 überwiegend an ALL erkrankten ≥ 15 -jährigen Patienten ein medianes Erkrankungsalter von 32 bzw. 33,5 Jahren. Insgesamt sind auch hier etwas mehr Männer als Frauen von der Erkrankung betroffen [53].

4.2 Diagnose der ALL und Therapieprotokolle

Als häufigste Unterform der ALL zeigte sich hier die B-ALL in 72,4% der Fälle, gefolgt von der T-ALL mit 22,4% und 5,2% undifferenzierter ALL. Auch in anderen Studien sowie dem GMALL-Studienregister findet sich die B-ALL mit Angaben von 56-76% als die häufigste ALL-Form des erwachsenen Patienten [4, 9, 33].

In Deutschland erfolgt die Therapie der erwachsenen ALL-Patienten zumeist nach den Protokollen der GMALL-Studiengruppe, da bisher keine allgemeingültigen Therapieempfehlungen vorhanden sind [33]. In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls der Großteil der Patienten nach „GMALL“ (74,1%) bzw. nach „GMALL elderly“ (19,0%) behandelt. Somit ist die hier betrachtete Patientenkohorte hinsichtlich des Chemotherapie-Protokolls vergleichbar mit Patienten, die in vielen anderen Zentren innerhalb Deutschlands zum gleichen Zeitpunkt behandelt wurden.

4.3 Inzidenz invasiver Mykosen

In der vorliegenden Studie der Universitätsklinik Würzburg sind nach EORTC-MSG Kriterien von 2008 bei 7 (12,1%) Patienten wahrscheinliche (5 Fälle, 8,6%) bzw. gesicherte (2 Fälle, 3,5%) invasive Mykosen zu diagnostizieren. Mögliche invasive Mykosen fanden sich in 10 Fällen (17,2%), Hinweise auf invasive Mykosen in 6 Fällen (10,3%).

Die Untersuchung zeigt demnach eine Inzidenz von insgesamt 29,3% möglicher, wahrscheinlicher und gesicherter invasiver Mykosen in den ersten 101d ab Diagnosestellung der ALL. Außerhalb der EORTC-MSG Kriterien von 2008 zeigten noch weitere 10,3% der Patienten Hinweise auf IM.

Diskussion

Die hier festgestellte Inzidenz von 12,1% wahrscheinlicher/gesicherter IM liegt höher als bei den vorbeschriebenen Daten größerer Vergleichsstudien;

Pagano et al. beschreiben mit der SEIFEM-Studie und 11 802 erfassten Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen die bisher größte untersuchte Kohorte und berücksichtigen lediglich IM, welche nach EORTC-MSG 2002 als wahrscheinlich oder gesichert diagnostiziert wurden.

In der SEIFEM-Studie fand sich eine Inzidenz von insgesamt 4,6% IM, wobei die Patienten, die an akuten Leukämien litten, deutlich häufiger betroffen waren: Von 3012 untersuchten AML-Patienten wiesen 12% eine IM auf. Bei 1173 untersuchten ALL-Patienten fand sich eine Inzidenz von 6,5% [75].

Mariette et al. verzeichnen in einer 2016 erschienenen, multizentrischen retrospektiven Untersuchung von 969 ALL-Patienten mit 6,7% Inzidenz wahrscheinlicher/gesicherter IM ein sehr ähnliches Ergebnis [62].

In australischen Studien mit kleineren Patientenkohorten beschreiben Henden et al. eine Inzidenz von 12,5% für wahrscheinliche/gesicherte IM, und 19,4% für mögliche IM nach EORTC-MSG 2008 (32 erfasste Patienten) [40], Doan et al. fanden bei 98 erfassten ALL-Patienten 5% wahrscheinliche/gesicherte IM und 6% mögliche IM [25].

Die in dieser Untersuchung vorliegende höhere Fallzahl lässt sich zum einen durch die sorgfältige und umfassende Diagnostik in dieser Gruppe und somit mögliche frühzeitige Erkennung von IM begründen, welches nachfolgend genauer analysiert werden soll. Zum anderen steigt mit intensivierter Therapie der Grunderkrankung ALL auch das Risiko, an einer IM zu erkranken.

Auberger et al. beschreiben bei 1095 untersuchten Patienten eine Zunahme der Inzidenz der IM bei malignen hämatologischen Erkrankungen von 13% (1995-2000) auf 18% (2001-2004), es wurden nach EORTC-MSG 2002 mögliche, wahrscheinliche und gesicherte IM berücksichtigt. Auch hier wird angenommen, die Zunahme der Inzidenz sei auf intensivierte therapeutische Maßnahmen und in der Folge verstärkte Anfälligkeit für IM, sowie auf die frühzeitigere Diagnostik zurückzuführen [7].

Diskussion

Bei Betrachtung der Inzidenzzahlen ist zu bedenken, dass ein Teil der IM auf Grund der Herausforderungen, die die sichere Diagnosestellung einer IM birgt, ante mortem möglicherweise nicht erfasst wird.

Nach Chamilos et al. wurden in Autopsien von 1017 Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen von 1989 bis 2003 bei 31% der Erkrankten post mortem eine IM festgestellt, nur 25% hiervon waren bereits ante mortem identifiziert. Die Inzidenz der IM insgesamt war über den Untersuchungszeitraum konstant hoch bei etwa 30%.[14]. In der Folgestudie von 2004 bis 2008 wurde ein Sinken der Inzidenz auf 19% beobachtet, hier wurden ante mortem 51% der IM gesichert [56].

Groll et al. fanden in den Jahren von 1978 bis 1992 in insgesamt 8124 nicht-selektiven Autopsien eine Zunahme der IM von 2,2% (1978-1982) auf 5,1% (1988-1992). Die höchsten Infektionsraten zeigten hämatologische- und Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-Patienten [37]. In der Fortsetzung der Studie bis 2005 fand sich weiter eine zunehmende Inzidenz auf bis zu 10,4% in den Jahren 2001-2005. 45,3% der IM präsentierten Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen, wobei eine Prävalenz der IM von 33% bei diesen Erkrankungen berechnet wurde [55].

Shimodaira et al. zeigten von 1955 bis 2006 unter 10297 Autopsien einen Anstieg der Inzidenz IM. Die am häufigsten betroffene Gruppe stellten mit einer Inzidenz von 32,4% und einer Prävalenz der IM von 19,8% ebenfalls die Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen dar [87].

Eine Zunahme insbesondere der invasiven Schimmelpilzinfektionen mit *Aspergillus spp.* konnte im Verlauf der angeführten Autopsiestudien beobachtet werden, Infektionen mit *Candida spp.* nahmen tendenziell ab [14, 37, 87].

Insgesamt ist demnach anzunehmen, dass bedingt durch die aktuellen diagnostischen Möglichkeiten die tatsächliche Inzidenz der IM in den ante mortem durchgeführten Studien höher liegt als jeweils beschrieben.

In dieser Untersuchung finden sich ferner keine Unterschiede in der Inzidenz der IM betrachtet nach Geschlecht, Altersgruppen oder BMI. Andere Veröffentlichungen zur Inzidenz der IM bei ALL-Patienten gehen auf diese Fragestellung nicht ein.

4.4 Erreger

Hier wurden bei 7 Patienten mit wahrscheinlichen bzw. gesicherten Infektionen 11 systemische Pilzinfektionen nachgewiesen. Der Großteil der Infektionen war durch *Aspergillus spp.* (36,4%) und *Candida spp.* (ebenfalls 36,4%) verursacht worden. Bei zwei Erregernachweisen fanden sich Pilzhyphen ohne weitere Typisierung. Ein Patient hatte eine durch *Pneumocystis jiroveci* verursachte Pneumonie.

Nach Aronchick et al. sind die häufigsten mykologischen Erreger des neutropenen Patienten *Aspergillus spp.* (als häufigster Erreger der pulmonaren Mykose), *Candida spp.*, und seltener *Mucor spp.* und *Cryptococcus spp.* [5].

Pagano et al. beschreiben *Aspergillus spp.* in 57,6% der IM bei hämatologisch-erkrankten Patienten als den häufigsten Erreger, gefolgt von *Candida spp.* in 32,5% der Fälle insgesamt. Die Schimmelpilze stellten hier im Gesamten die größte Gruppe der Erreger dar (64,3%). Die Erregerverteilung der betroffenen ALL-Patienten entsprach diesem weitgehend, in absteigender Inzidenz traten hier die Erreger wie folgt auf: *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Zygomyceten*, *Cryptococcus spp.* und *Trichosporon spp.*, und abschließend *Fusarium spp.* [75].

Bei Chamilos et al. lag bei einer Gesamtprävalenz invasiver Pilzinfektionen von 31% die Prävalenz der *Candida spp.*-Infektionen bei malignen hämatologischen Erkrankungen abnehmend bei 13 bis 9 %, die Prävalenz der *Aspergillus spp.*-Infektionen hingegen zunehmend bei 16-19% [14].

Henden et al. beschrieben bei 32 erwachsenen ALL-Patienten 4 Patienten mit wahrscheinlichen und gesicherten IM. Bei einem dieser Patienten wurde

Diskussion

Candida spp. nachgewiesen, bei einem Patienten erfolgte zweimalig der Nachweis von *Aspergillus spp.*, bei den verbleibenden Fällen zeigten sich Infektionen mit *Scedosporium prolificans* [40].

Doan et al. beschreiben bei 5 wahrscheinlichen bzw. gesicherten IM 3 *Aspergillus spp.*-Infektionen und eine *Candida spp.*-Infektion. Eine IM war hier zudem durch den Schimmelpilz *Rhizopus oryzae* verursacht [25].

Bei Mariette et al. waren *Aspergillus spp.* und *Candida spp.* mit Abstand die bedeutendsten Erreger. *Aspergillus spp.* war in 3,3% aller untersuchten Patienten nachgewiesen worden, *Candida spp.* in 3,8%.

Nur 7 IM (entspricht 0,7% aller Patienten) waren auf andere Erreger zurückzuführen (hier *Fusarium spp.*, *Geotrichum spp.*, *Zygomyceten*, *Scedosporium*, *Sporopachydermia*) [62].

Die in der vorliegenden Studie gefundene Erregerverteilung ist mit den Ergebnissen der größeren Studien von Chamilos et al, Mariette et al. und Pagano et al. gut vergleichbar.

So findet sich auch in dieser relativ kleinen ALL-Kohorte mit 11 Erregernachweisen eine klare Häufung der *Candida spp.*- und *Aspergillus spp.*-Infektionen.

Die *Candida spp.*-Infektionen bei malignen hämatologischen Erkrankungen zeigten sich in Langzeitstudien in den letzten Jahren rückläufig - dies ist unter anderem ein Gewinn der verbesserten Diagnostik und des zunehmenden, effektiven Einsatzes der antimykotischen Prophylaxe einschließlich des Fluconazols [37, 87]. Auf diese wurde jedoch zuletzt zur Reduktion hepatischer Interaktionen und Nebenwirkungen verzichtet.

Als Ursache der hohen Prävalenz der Aspergillus-Infektionen ist die fehlende Wirksamkeit von Fluconazol als am häufigsten für die Prophylaxe eingesetztes Antimykotikum zu berücksichtigen [20, 42]. Zusätzliche Resistenzen gegen neuere Triazole sind nicht auszuschließen, bei der geringen Inzidenz aber wenig wahrscheinlich.

4.5 Diagnostik invasiver Mykosen

Zur effektiven Behandlung einer IM ist eine frühzeitige Diagnose wichtig. Diese wiederum bedarf einer sorgfältigen und umfangreichen Diagnostik.

Wirtsfaktoren

Ein wichtiger Risikofaktor für IM ist die andauernde Neutropenie, welche zudem Krankheitsverlauf und Überleben der Patienten negativ beeinflusst [22, 30, 31, 71, 94].

ALL-Patienten haben ein hohes Risiko, eine Neutropeniephase von mindestens 10d zu durchlaufen [30]. Im Unterschied zur Therapie der AML ist dies jedoch aufgrund intermittierender Therapien nicht bei allen Patienten zu erwarten.

In dieser Untersuchung durchliefen 35 (60,3%) der Patienten mindestens eine Episode der Neutropenie, die länger als 10d andauerte (mittlere Neutropenie-Dauer der betroffenen Patienten $22,2d \pm 10,0d$). 16 (45,7%) der neutropenen Patienten zeigten keinerlei Anzeichen einer IM.

Die Neutropenie sowie die in einem Fall durchgeführte allogene Stammzelltransplantation sind in dieser Studie die einzig sicher fassbaren Wirtsfaktoren.

Festzuhalten bleibt, dass 54,3% der neutropenen Patienten mindestens Hinweise auf IM zeigten. Diese Zahl verdeutlicht die Wichtigkeit der Erkennung einer Neutropenie und des Bewusstseins für das hohe Risiko einer IM beim neutropenen Patienten.

Klinische Kriterien

In der vorliegenden Studie war der Nachweis pilztypischer Infiltrate im CT-Thorax das relevanteste klinische Kriterium.

In der Frühdiagnostik der invasiven Aspergillose ist das CT-Thorax von großer Bedeutung, da es bei negativen oder unspezifisch veränderten konventionellen

Diskussion

Röntgenaufnahmen frühzeitig Hinweise auf Pilzinfektionen der Lunge erbringen kann [39, 52, 79].

In dieser Studie wurden im Median 3,00 CT-Thoraces/Patient angefertigt. Bei 38,8% der untersuchten Patienten fanden sich dort pilztypische Veränderungen. 16 (94,1%) der insgesamt 17 Patienten, die die klinischen Kriterien einer möglichen, wahrscheinlichen oder gesicherten IM erfüllten, zeigten letztendlich eine pulmonale Mykose.

Bei einem Patienten mit im Verlauf bioptisch gesicherter disseminierter Candidämie ließ sich hingegen keine pulmonale Beteiligung im CT-Thorax nachweisen.

Andere klinische Zeichen, die nach EORTC-MSG 2008 eine IM definieren, fanden sich in dieser Patientenkohorte nicht.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das CT-Thorax einen wesentlichen Aspekt in der Diagnostik und Früherkennung invasiver Pilzinfektionen darstellt.

Das CT-Thorax wurde in der beobachteten Patientenkohorte, welche ein hohes Risiko für pulmonale Infektionen jeglicher Art und auch für embolische Komplikationen trägt, engmaschig eingesetzt und gewährleistete eine frühe Diagnostik und verbesserte Detektion pulmonaler Mykosen.

In der Literatur finden sich bisher keinen Angaben zur Quantität der bildgebenden Diagnostik hinsichtlich IM bei ALL-Patienten. Vergleichsdaten liegen somit aktuell nicht vor. Der Nutzen und die Wichtigkeit des CT-Thorax in der Diagnostik der IM bei Hochrisikopatienten wird in der vorliegenden Studie deutlich.

Galactomannan-Test

Ein weiteres diagnostisches Mittel, dem in dieser Arbeit besondere Aufmerksamkeit gegeben wurde, ist der GM-Test (Serum) als indirektes Testverfahren für die Erkennung von *Aspergillus spp.*-Infektionen.

Diskussion

Der GM-Test (Serum) zeigt eine gute Spezifität, aber variable Sensitivität [50, 54, 79]. Falsch-positive Testergebnisse, zum Beispiel durch Kreuzreaktionen mit Nahrungsmitteln und vor allem mit Breitspektrumpenicillinen (Piperacillin/Tazobactam, Amoxicillin/Clavulansäure), wurden beschrieben [1, 50, 102].

Die mittlere Anzahl der GM-Tests (Serum) lag in der beobachteten Patientenkohorte bei $10,95 \pm 7,8$ Tests/Patient (range 0-35). Insgesamt 7 Patienten zeigten hier positive GM-Tests, 2 davon mehrfach positive Tests.

4 Patienten mit positiven GM-Tests waren keiner IM nach EORTC-MSG 2008 zuzuordnen, da hier der Wirtsfaktor fehlte, bzw. 2 der entsprechenden Patienten jeweils 6 Wochen zeitlich versetzt eine Neutropenie aufwiesen. Einer dieser 4 Patienten zeigte jedoch zum positiven GM-Test zeitgleich klinisch und radiologisch eine Aspergillose.

Es ist hervorzuheben, dass die Kriterien nach EORTC-MSG 2008 nicht erstellt wurden, um die klinische Diagnostik von IM zu leiten, sondern entwickelt wurden, um eine Vergleichbarkeit zwischen Studien zu schaffen [23]. Patienten mit „Hinweis auf IM“ sind aus diesem Grund in dieser Arbeit separat klassifiziert worden, da beispielsweise ein positiver GM-Test mit positivem CT-Thorax, aber fehlendem Wirtsfaktor laut EORTC-MSG 2008 zwar keiner IM zuzuordnen ist, klinisch aber dennoch eine IM vermutet werden muss.

Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten ist in solchen Fällen auch die Einleitung einer antimykotischen Therapie zumindest zu diskutieren.

Dies betraf hier einen Patienten, bei dem sich bei per Definition fehlendem Wirtsfaktor klinisch, molekulargenetisch und radiologisch eine pulmonale Aspergillose diagnostizieren ließ.

Der GM-Test (Serum) kann bereits positiv sein, bevor ein Korrelat im CT-Thorax erkennbar ist [50]. Zudem ist es auch möglich, dass der Herd einer IM, auch einer Aspergillose, sich klinisch unspezifisch präsentiert und sich ggf. der bildgebenden Diagnostik entzieht.

Diskussion

Die von der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) bei Patienten mit hohem Risiko für eine Fadenpilzinfektion, definiert mit erwarteter Neutropeniedauer über mehr als 9d, empfohlene und seit 2007 auch in einer hausinternen Arbeitsanweisung (Standard Operating Procedure/ Standard Arbeits Anweisung (SOP/SAA)) vorgegebene routinemäßige Durchführung von 2 GM-Test (Serum)/Woche/Patient [81] erfolgte in der beobachteten Kohorte nicht durchgehend. Die Tests wurden bei einem Teil der Patienten möglicherweise erst bei Verdacht auf eine Pilzinfektion eingesetzt. Obgleich wie oben beschrieben falsch-positive Ergebnisse möglich sind und die Zusammenschau mit der Klinik des Patienten unerlässlich ist, so ist der Test doch ein sehr wichtiges, wenig invasives Hilfsmittel in der Diagnostik der IM. Eine konsequente Durchführung der GM-Testung in diesem Hochrisikokollektiv am Universitätsklinikum in Würzburg erscheint in Hinblick auf die Früherkennung von IM sinnvoll.

Bronchoalveoläre Lavage

Auch die Bronchoskopie mit BAL wurde als diagnostisches Mittel eingesetzt. Da dies eine sensitivere, aber invasive Diagnostik mit möglichen Nebenwirkungen und höherem Zeitaufwand ist, welche nicht engmaschig wiederholt werden kann, wird diese Untersuchung zurückhaltender eingesetzt als das CT oder der GM-Test (Serum).

Bei insgesamt 10 durchgeführten BALs war der häufigste gefundene Erreger *Aspergillus spp.* (in 3 Fällen), welcher mittels GM-Test des im Rahmen der BAL gewonnenen Sekrets detektiert wurde. In 2 Fällen erfolgte ein kultureller Nachweis von *Candida spp.*, wobei hier primär von einer Kontamination durch eine Kolonisation des oberen Respirationstraktes auszugehen ist [81]. In 3 Fällen blieb das Ergebnis der BAL negativ.

Wie auch hier demonstriert wurde, kann durch die BAL die diagnostische Sensitivität verbessert werden, weshalb sie bei Nachweis von Lungeninfiltraten in Neutropenie nachdrücklich von der AIGHO/DGHO empfohlen wird [65]. Vergleichszahlen für die Durchführung der Bronchoskopie liegen nicht vor, doch

ist bei 10 BALs bei 58 Patienten und der wiederholten GM-Serum-Testung von einer relativ intensiven mykologischen Diagnostik bei dem hier beschriebenen Patientenkollektiv auszugehen.

In einem Fall erfolgte der mykologische Nachweis durch Testung von β -D-Glucan. Diese Untersuchung wurde im Rahmen einer Studie durchgeführt und steht außerhalb von Studien in Würzburg den meisten deutschen hämatologischen Zentren nicht zur Verfügung.

4.6 Risikofaktoren und Krankheitsverlauf

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss von Vorerkrankungen, welche mit einer Immunsuppression oder Exposition assoziiert sind, erhoben. Die betrachteten Erkrankungen waren Diabetes mellitus, vorangegangene Malignome, stattgehabte Chemo- und/oder Strahlentherapie, vorangegangene invasive Pilzinfektionen und rheumatische Erkrankungen.

Keine der erhobenen Vorerkrankungen oder Therapien hatte hier Einfluss auf die Inzidenz der IM, den Krankheitsverlauf oder das Überleben der Patienten. Vorangegangene IM waren bei keinem der hier untersuchten Patienten bekannt. Eine Relevanz für die Inzidenz von Mykosen durch anamnestische potenzielle Risikofaktoren konnte daher nicht detektiert werden.

Während des Krankheitsverlaufs der ALL zeigten Patienten mit diagnostizierten IM signifikant mehr nicht-mykologische Infektionen ($p= 0.007$) als Patienten ohne IM.

Hieraufhin wurden die Tage einer antibiotischen Behandlung, sowie die Anzahl verschiedener Antibiotika untersucht. Es waren signifikant mehr Antibiotika-Tage und -Wirkstoffe bei Patienten mit wahrscheinlicher oder gesicherter IM (jeweils $p<.001$), bzw. Hinweis auf/möglicher/wahrscheinlicher und gesicherter IM (ebenfalls $p<.001$), zu finden.

Diskussion

Insbesondere Breitspektrum-Antibiotika, sowie auch die Kombination verschiedener Antibiotika, sind beschriebene Risikofaktoren für IM bei kritisch kranken Patienten wie z.B. hämato-onkologischen Patienten oder Organtransplantierten. Zusätzlich wurden auch septische Geschehen nicht-mykologischer Genese als Risikofaktoren identifiziert [10, 45, 48].

In der vorliegenden Untersuchung treten nicht-mykologische Infektionen im Vergleich zu Pilzinfektionen häufiger auf und Patienten, die im Verlauf an einer IM erkranken, werden häufiger und stärker antibiotisch behandelt. Auch die relativ kleine Patientenkohorte dieser Studie zeigt deutlich den Zusammenhang zwischen Infektionen nicht-mykologischer Genese, antibiotischer Therapie und der Inzidenz von IM.

Ein Teil der antibiotischen Therapien erfolgt dabei auch für die Behandlung von Fieber oder anderen Infektionszeichen, welche letztlich auf die Mykose zurückzuführen sind.

Um die Bedeutung der durch IM verursachte Krankheitslast für ALL-Patienten zu prüfen, wurden verschiedene Parameter untersucht: Die Krankenhausverweildauer, die Verweildauer auf der Intensivstation sowie die Anzahl der Fiebertage.

Bei der Betrachtung der Krankenhausverweildauer fanden sich im Vergleich zu Patienten ohne jeglichen Hinweis auf IM im Median deutlich längere Krankenhausaufenthalte für Patienten mit wahrscheinlichen und gesicherten IM ($p=0.004$) bzw. mit Hinweis auf/mögliche/wahrscheinliche/gesicherte IM ($p<0.001$). Auch die Verweildauer auf der Intensivstation war für Patienten ohne jeglichen Hinweis auf eine IM im Median signifikant kürzer als für Patienten mit Hinweis auf/möglicher/wahrscheinlicher oder gesicherter IM ($p=.040$).

An der deutlich höheren Krankenhausverweildauer lässt sich bereits ablesen, dass Patienten mit IM einen komplizierteren Krankheitsverlauf haben, als ALL-Patienten ohne IM. Stark verdeutlicht wird die Krankheitslast bei der Gegenüberstellung der Fiebertage: Patienten mit wahrscheinlicher oder

gesicherter bzw. Hinweis auf/möglicher/wahrscheinlicher oder gesicherter IM haben hier hochsignifikant (je $p < 0.001$) mehr Fiebertage als Patienten ohne IM.

Die Krankenhausverweildauer, ebenso wie die Verweildauer auf der Intensivstation, sind nicht nur als Krankheitslast, sondern auch als Risikofaktor für IM bei kritisch Kranken bereits beschrieben.

Hu et al. benennen dies als einen Hauptrisikofaktor für pulmonale IM [45]. Baddley et al. beschreiben, dass eine invasive Aspergillose sowohl den Aufenthalt auf einer Intensivstation als auch den Krankenhausaufenthalt von Transplantations-Patienten signifikant verlängert [8]. Eine klare Differenzierung, ob die Dauer und Art des stationären Aufenthalts eine IM begünstigt oder die (Intensiv-) Verweildauer durch die Mykose verstärkt wird, war in dieser Untersuchung bedingt durch die Limitationen der Arbeit nicht prüfbar.

4.7 Antimykotische Behandlung

4.7.1 Antimykotische Prophylaxe

Der systematische Einsatz einer antimykotischen Prophylaxe bei ALL-Patienten wird trotz der erhöhten Inzidenz von IM und den damit verbundenen Risiken für den Patienten nicht empfohlen.

Die DGHO empfiehlt eine Prophylaxe für AML-Patienten, bei ALL hingegen wird eine Prophylaxe „nach individuellen Risikofaktoren“ empfohlen [91]. Aufgrund der potentiellen Interaktionen der in der Therapie der ALL eingesetzten Vinca-Alkaloiden mit den für die Prophylaxe etablierten Triazolen Posaconazol und Voriconazol ist eine sehr sorgfältige Abwägung einer prophylaktischen antimykotischen Behandlung zu treffen [35, 67, 68].

In der vorliegenden Untersuchung wurden 44,8% der Patienten im Median 20,5 Tage prophylaktisch antimykotisch, überwiegend mit Fluconazol, behandelt. 30,9% der Patienten, die eine Prophylaxe erhielten, entwickelten im Verlauf Hinweise auf-, eine mögliche, wahrscheinliche oder gesicherte IM. Unter den

Diskussion

Patienten ohne Prophylaxe waren dies 46,9%. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von IM zwischen den beiden Gruppen ließ sich nicht feststellen. Allerdings zeigte die prophylaktische Behandlung auch keinen an den hier erhobenen Parametern messbaren negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf oder das Überleben der Patienten.

Der Nutzen einer antimykotischen Prophylaxe wurde bisher in keiner prospektiven, aussagekräftigen Studie belegt.

Dennoch finden sich in der Literatur Forderungen nach Empfehlungen zu einer Prophylaxe in Hinblick auf die hohe Inzidenz der IM bei ALL- Patienten. Hierbei wird unter anderem die intermittierende Gabe von Azolen und Vincristin vorgeschlagen, um die Interaktionen der Medikamente zu vermeiden [40, 46].

Bei *Doan et al.* konnte eine Senkung der Inzidenz der IM durch antimykotische Prophylaxe festgestellt werden. Auf Grund der kleinen Patientenkohorte der Studie und Unsicherheiten bezüglich der Wahl des Antimykotikums hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils wird hier vor allem auf die Notwendigkeit nach vergleichbaren Studien hingewiesen. Auch ist die Identifizierung von Hochrisikopatienten, welche tatsächlich von einer Prophylaxe profitieren könnten, hier nicht geklärt [25].

In der bisher größten und aussagekräftigsten Untersuchung, der prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie „AmbiGuard“, bei der ALL-Patienten liposomales Amphotericin B bzw. einen Placebo prophylaktisch erhielten, konnte kein Vorteil für die prophylaktische antimykotische Behandlung gezeigt werden [18].

Illmer et al. fanden in einer kleinen prospektiven Studie mit 8 ALL-Patienten unter Posaconazol-Prophylaxe eine gute Verträglichkeit des Medikaments und nur in einem Fall das Auftreten einer möglichen IM [46].

Mariette et al., die die bisher größte retrospektive Untersuchung von ALL-Patienten hinsichtlich IM durchführten, sprechen sich auf Basis eigener Daten und Daten vorangegangener Studien gegen eine Prophylaxe und stattdessen für mehr sichere diagnostische und therapeutische Strategien aus [62].

Das in der hier beobachteten Patientenkohorte am häufigsten als Prophylaxe eingesetzte Antimykotikum war Fluconazol (in 71,9% der Fälle). Fluconazol ist ein Triazol und wird hier auf Grund guter pharmakologischer Eigenschaften und des günstigen Nebenwirkungsprofils für die Prophylaxe bei ALL-Patienten bevorzugt. Alle Triazole sind gegen die meisten *Candida spp.* wirksam, allerdings ist Fluconazol gegen *Aspergillus spp.* nicht relevant wirksam [42]

Voriconazol und Posaconazol haben eine Wirksamkeit gegen *Aspergillus spp.*, jedoch sind beide Antimykotika, entsprechend der Fachinformation, nicht spezifisch für die Prophylaxe bei ALL-Patienten zugelassen [66, 78]. Hintergrund ist die mögliche toxische Nebenwirkung dieser Triazole mit Vinca-Alkaloiden, welche für Fluconazol nicht besteht. Zudem konnte Posaconazol bis zum Jahr 2014 nur oral appliziert werden und hatte dadurch eine eingeschränkte Bioverfügbarkeit [35, 42, 59, 98]. Die Effektivität für Posaconazol zur antimykotischen Prophylaxe konnte bisher für Patienten mit AML, MDS und Patienten mit Abstoßungsreaktion (GvHD > Grad I) nach allogener Stammzelltransplantation [17, 19, 93], ebenso für Voriconazol nach allogener Stammzelltransplantation unabhängig von einer Abstoßungsreaktion gezeigt werden [15, 99, 101]. Ausreichende Daten für die Prophylaxe bei ALL-Patienten liegen für diese Triazole nicht vor.

Auch in dieser Untersuchung bleibt die Frage nach einer einheitlichen Prophylaxe hinsichtlich der Inzidenz, der klinischen Konsequenzen und der vermuteten Zahl ante mortem möglicherweise unentdeckten IM bestehen.

Hier konnte der antimykotischen Prophylaxe zwar kein eindeutiger Nutzen, aber schließlich auch kein negativer Effekt nachgewiesen werden.

4.7.2 Antimykotische Therapie

In der vorliegenden Studie wurden 50% der Patienten zu keinem Zeitpunkt antimykotisch therapiert, 13,8% erhielten eine empirische Therapie, 19% eine präemptive Therapie und 17,2% wurden gezielt behandelt. Die hier therapierten Patienten erhielten meist überlappend oder nacheinander verschiedene

Diskussion

Antimykotika, am häufigsten war dies Voriconazol (in 19 Fällen) gefolgt von Fluconazol und liposomalem Amphotericin B (je 14 Fällen).

Auf Grund des retrospektiven Charakters der Studie ist es nicht sicher möglich, von den eingesetzten Antimykotika auf die intendierte Indikation des behandelnden Arztes Rückschlüsse zu ziehen. Auch sind ein mögliches Therapieende und eine Umstellung auf eine sekundäre Prophylaxe in Einzelfällen nicht auszuschließen. Letzteres kann den relativ hohen Einsatz von Fluconazol, insbesondere in der Sequenz einer empirischen Therapie, erklären. Diese Limitationen berücksichtigend lässt sich dennoch feststellen, dass alle 17 Patienten, bei denen retrospektiv eine mögliche, wahrscheinliche oder gesicherte invasive Mykose nach den EORTC-MSG Kriterien klassifiziert wurden, auch einer therapeutischen Behandlung zugeführt wurden. Somit war eine adäquate Behandlung in allen Fällen gewährleistet.

7 Patienten, die keine Hinweise auf IM zeigten, wurden zumindest zeitweise antimykotisch empirisch behandelt, 1 Patient retrospektiv präemptiv, da hier bei einem neutropenen Patienten radiologisch der Verdacht auf eine Pilzpneumonie gestellt wurde. Dieser Befund wurde nachträglich durch einen Infektiologen revidiert. Auch Patienten mit Hinweis auf IM wurden teils präemptiv oder, per Definition, gar therapeutisch/gezielt antimykotisch behandelt - hier fanden sich Zeichen einer IM, welche die Kriterien der EORTC zu einer wahrscheinlichen oder gesicherten IM retrospektiv nicht hinreichend erfüllen (z.B. positiver GM-Test und klinisch pulmonale IM ohne vorliegenden Wirtsfaktor, isoliert klinisch-radiologisch pulmonale Mykose, Nachweis von Candida-Ag im Blut ohne vorliegenden Wirtsfaktor).

4.8 Letalität

In der vorliegenden Untersuchung verstarben 10.3% (6 von 57) der Patienten. Nur einer wies nach den EORTC-MSG 2008 Kriterien eine mögliche IM auf, bei den anderen im Untersuchungszeitraum verstorbenen 5 Patienten war keine IM

Diskussion

diagnostiziert worden. Hinweise für eine erhöhte assoziierte Letalität ergeben sich somit hier nicht.

Durch die umfassende Diagnostik, entsprechend einer frühen diagnostisch gesteuerten Therapie und der Einleitung einer adäquaten Behandlung, konnte bei der beobachteten Inzidenz von 12,1% möglicherweise eine infektionsassoziierte erhöhte Letalität durch IM erfolgreich verhindert werden. Dies konnte auch in einer großen vergleichende Studie zur diagnostisch gesteuerten antimykotischen Therapie bei AML-, ALL- und stammzelltransplantierten Patienten bereits belegt werden [69].

Wenngleich sich in der vorliegenden Studie der Krankheitsverlauf der Patienten mit IM schlechter gestaltete als derjenige der Patienten ohne IM, war die Überlebensrate dadurch nicht signifikant beeinträchtigt.

Unter Berücksichtigung der hohen und variablen Letalität der Grunderkrankung ALL kann eine infektionsbedingte zusätzlich erhöhte Sterblichkeit nur bei hoher Fallzahl und relevanter assoziierter Letalität erfasst werden. Die 5-Jahre-Überlebensraten der erwachsenen ALL-Patienten werden mit 9%-48% angegeben. [24, 73, 80, 89].

Die Literaturangaben zur Letalität der IM variieren. Pagano et al. beschreiben, dass bei verstorbenen hämato-onkologischen Patienten 39% aller Todesfälle auf IM zurückzuführen waren. Erregerabhängig variierte hier die Letalität: für *Aspergillus spp.*-Infektionen ist sie mit 42% beschrieben, für *Candida spp.* 30-40%.

In einer früheren Studie von Pagano et al. wurde eine Gesamtletalität durch IM von 51% innerhalb von 3 Monaten ab Diagnose der invasiven Mykose beschrieben [75, 76].

Klingspor et al. stellten die Letalität von an Schimmelpilzinfektionen erkrankten hämato-onkologischen Patienten mit 43,5% innerhalb der ersten 90d ab Diagnose der invasiven Pilzinfektion dar, Nicolle et al. zeigten hierfür mit 42% ein sehr ähnliches Ergebnis [51, 72].

Diskussion

Für die ALL liegen aktuell diesbezüglich nur Daten von Mariette et al. vor: Hier wird die mit IM assoziierte 12-Wochen-Letalität bei über 900 retrospektiv untersuchten Patienten mit 15,4 % bei *Aspergillus spp.*- und 19 % *Candida spp.*- Infektionen beschrieben [62].

Autopsiestudien zeigen, dass nur 25-51% der invasiven Pilzinfektionen ante mortem auf Grund der unspezifischen klinischen Präsentation und der schwierigen Diagnostik erkannt werden, wobei aber post mortem hohe Prävalenzen von 19 bis 33% beschrieben wurden [14, 37, 56].

Unentdeckte IM können auch in dem hier untersuchten Kollektiv nicht ausgeschlossen werden. Die erfasste intensive Diagnostik sollte diese Unsicherheit jedoch reduzieren. Bedauerlicherweise liegen weder für die angeführten Autopsiestudien noch für die weiteren relevanten Studien zur antimykotischen Prophylaxe und zur Inzidenz von IM bei ALL-Patienten Angaben zum Umfang der erfolgten Diagnostik vor. Ein direkter Vergleich und somit eine Einschätzung der diagnostischen Sicherheit ist aktuell nicht möglich.

5. Limitationen der Studie

Die hier vorgelegte monozentrische retrospektive Studie hat Einschränkungen, welche die Untersuchungsmöglichkeiten und deren Aussagekraft zumindest teilweise eingrenzen.

Hinsichtlich der mit 58 Patienten relativ kleinen Patientenkohorte kann es zu Verzerrungen der Ergebnisse kommen. Die Untersuchung einer größeren Kohorte wäre wünschenswert, doch in Anbetracht der geringen Inzidenz der ALL des erwachsenen Patienten ist dies im Rahmen einer monozentrischen Studie kaum möglich. Den in den Einschlusskriterien festgelegten Zeitraum der Datenerfassung auszuweiten, um mehr Patienten einbeziehen zu können, wäre auf Grund des Fortschritts in der Diagnostik und chemotherapeutischen Behandlung der ALL und der IM, sowie der sich stetig entwickelnden intensivmedizinischen Möglichkeiten nicht sinnvoll. Die Patienten wären innerhalb der Kohorte je nach Behandlungszeitpunkt nicht ausreichend vergleichbar. Für eine Bestätigung der Ergebnisse ist eine große multizentrische prospektive Studie erforderlich.

Zu beachten ist in der vorliegenden Studie auch, dass der Beobachtungszeitraum von 101d ab Primärdiagnose der ALL das volle Ausmaß der IM vermutlich nicht immer erfassen kann. So betrachten Studien zum Teil einen längeren Zeitraum, bzw. beginnen den Beobachtungszeitraum von etwa 3 Monaten mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der invasiven Mykose [vgl. 51, 72, 75, 76]. In der vorliegenden Untersuchung wurden vielmehr die IM im frühen Stadium der immunsuppressiven Therapie betrachtet. Die Studie ist somit in ihrem Rahmen vergleichbar mit der GRAAL-Studie [62]. Unterschiede in den Ergebnissen lassen sich zumindest teilweise durch die unterschiedlich großen Kohorten und Zeiträume erklären.

Ein weiterer Punkt ist zudem der retrospektive Aufbau der Studie; durch das zeitlich versetzte Erheben der Daten aus Krankenakten entgehen stellenweise

Limitationen der Studie

wesentliche Details, welche nicht schriftlich dokumentiert wurden und retrospektiv nicht mehr einzuholen sind. Insbesondere sind Indikationen für den Beginn oder Wechsel einer antimykotischen Therapie meist nicht ausreichend dokumentiert. Mögliche Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen von Therapien oder diagnostischen Verfahren sind nicht systematisch erfasst und somit retrospektiv nicht mehr prüfbar.

Ebenso ist die Auswertung anamnestischer Daten, wie z.B. die Erfassung vorbestehender Risikofaktoren, eingeschränkt auf die dokumentierten anamnestischen Daten.

Eine prospektive, multizentrische Studie mit standardisierter Dokumentation kann dieser Problematik entgegenwirken.

Die Studie bietet dennoch eine wichtige Ergänzung zu den wenigen, überwiegend erst in den letzten Jahren veröffentlichten Daten zu IM bei ALL-Erstdiagnosen und verdeutlicht die Gefahr dieser schwerwiegenden Komplikation in den ersten Wochen der Therapie einer neudiagnostizierten ALL. Diese Arbeit ist die erste Studie aus dem deutschsprachigen Raum hierzu.

6. Bedeutung für die klinische Praxis und Ausblick

In dieser Arbeit wird die Inzidenz von IM in einer spezifischen Population am UKW erfasst. Dies ermöglicht zum einen den Vergleich mit anderen Zentren in Deutschland und international, zeigt zum anderen aber auch die ortsspezifische Inzidenz der IM. Donnelly et al. zeigten, dass sich die Inzidenz von IM zwischen einzelnen Zentren deutlich unterscheiden kann und folglich lokale Erhebungen präzisere Ergebnisse erbringen [26]. Denkbare Gründe hierfür sind die Abhängigkeit der Inzidenzen von Exposition, Prophylaxe und Diagnostik.

Die hier erhobene Inzidenz der IM bringt somit die Möglichkeit mit sich, spezifische Anpassungen von Diagnostik, Prophylaxe und diagnostisch gesteuerter Therapie lokal vorzunehmen. Des Weiteren ist ein Vergleich mit anderen Risikopatienten, so zum Beispiel mit AML-Patienten oder Stammzelltransplantierten am UKW, in Zukunft möglich.

Die hier dargelegten Daten, welche keine erhöhte Inzidenz der IM und insbesondere keine erhöhte Pilzinfektions-assoziierte Letalität im internationalen Vergleich belegen, bestätigen die aktuelle Vorgehensweise. Aufgrund dieser Studie wird auf die Implementation einer Aspergillus-aktiven Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter ALL am UKW zu Gunsten der funktionierenden diagnostisch gesteuerten Strategie verzichtet.

Die Studienergebnisse bieten zudem einen Ausgangspunkt für zukünftige Folgestudien, welche auch als Qualitätskontrolle genutzt werden können. Somit können beispielsweise therapeutische Verfahren erleichtert reevaluiert, angepasst und etabliert werden.

7. Zusammenfassung

Invasive Mykosen (IM) stellen bei Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung eine lebensgefährliche Komplikation dar. Insbesondere Patienten mit akuten Leukämien, welche im Rahmen der Chemotherapie schwere Immunsuppression mit teils andauernder Neutropenie durchlaufen, weisen ein hohes Risiko auf, an diesen opportunistischen Infektionen zu erkranken.

Die Diagnostik invasiver Pilzinfektionen ist häufig komplex und antimykotische Therapien können durch eventuell verzögerte Diagnosestellung, Resistenzen, Unverträglichkeiten oder Interaktionen der eingesetzten Medikamente von nur eingeschränktem Erfolg sein. Im Gegensatz zur AML wird bei der ALL eine antimykotische Prophylaxe nicht generell empfohlen.

Im Rahmen dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurde die Inzidenz von IM bei 58 erwachsenen ALL-Patienten am UKW anhand der 2008 revidierten EORTC-MSG Kriterien erfasst. Zudem wurden Krankheitsverläufe sowie der Einfluss einer antimykotischen Prophylaxe analysiert und die mit den IM assoziierte Letalität untersucht.

In dieser Arbeit konnte eine erhöhte Inzidenz an IM bei ALL-Patienten festgestellt werden. 29,3% der Patienten zeigten im Beobachtungszeitraum von 101 Tagen ab Primärdiagnose der ALL nach EORTC-MSG mögliche, wahrscheinliche oder gesicherte invasive Mykosen. Weitere 10,3% zeigten Hinweise auf invasive Mykosen. Diese Daten betonen die in Studien vorbeschriebene hohe Inzidenz dieser opportunistischen Infektionen in einem Kollektiv schwerstkranker Patienten.

Auch wurde der Einfluss der IM auf den Krankheitsverlauf der betroffenen Patienten untersucht. Gemessen an ALL-Patienten, die keine IM zeigten, war bei Patienten, die an iM erkrankten oder Hinweise darauf zeigten, die Krankenhausverweildauer und auch die Verweildauer auf der Intensivstation

Zusammenfassung

signifikant länger sowie die Anzahl der Fiebertage signifikant höher. Ebenso fanden sich mehr nicht-mykologische Infektionen und länger andauernde antibakterielle Therapien auf Seiten der Patienten mit IM.

10,3% der Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, nur einer dieser Patienten wies eine mögliche IM auf. Die IM zeigten folglich in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Dieses Ergebnis gilt es sehr differenziert zu betrachten: einige ähnliche Studien zeigten durchaus, dass IM das Überleben der Patienten beeinträchtigen. Zudem ist zu bedenken, dass noch immer ein Großteil der IM erst in Autopsien festgestellt wird. Für die verstorbenen Patienten lagen hier keine Autopsie-Ergebnisse vor.

Eine zentrale Frage dieser Arbeit war der Nutzen einer antimykotischen Prophylaxe, welche auf Grund möglicher schwerer Medikamenteninteraktionen bei ALL-Patienten wenig erforscht ist und nicht generell empfohlen wird.

Eine Senkung der Inzidenz von IM durch eine Prophylaxe war hier nicht zu beobachten. Allerdings zeigten prophylaktisch antimykotisch behandelte Patienten auch keine schlechteren Krankheitsverläufe, welche etwa durch mögliche Interaktionen oder Nebenwirkungen denkbar wären.

Die Frage nach dem Nutzen einer antimykotischen Prophylaxe bleibt auch in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt. Eine großangelegte prospektive Studie hierzu wäre wünschenswert. Durch die oben genannten, bekannten Risiken scheinen aktuell jedoch retrospektive Daten mit individuell angesetzter Prophylaxe die einzig mögliche Näherung an diese Fragestellung zu sein.

8. Literaturverzeichnis

1. Adam, O., et al., *Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive Aspergillus galactomannan antigen test results for patients with hematological malignancies*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(6): p. 917-20.
2. Aigner, M. and C. Lass-Flörl, *Treatment of drug-resistant Aspergillus infection*. Expert Opin Pharmacother, 2015. **16**(15): p. 2267-70.
3. Aigner, M., W. Mutschlechner, and C. Lass-Flörl, *[Diagnosis of Aspergillus infections in hematology and oncology]*. Mycoses, 2012. **55 Suppl 2**: p. 3-9.
4. Alves, G.V., et al., *Flow cytometry immunophenotyping evaluation in acute lymphoblastic leukemia: correlation to factors affecting clinic outcome*. J Clin Lab Anal, 2012. **26**(6): p. 431-40.
5. Aronchick, J.M., *Pulmonary infections in cancer and bone marrow transplant patients*. Semin Roentgenol, 2000. **35**(2): p. 140-51.
6. Ascioğlu, S., et al., *Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus*. Clin Infect Dis, 2002. **34**(1): p. 7-14.
7. Auberger, J., et al., *Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies*. Int J Hematol, 2008. **88**(5): p. 508-15.
8. Baddley, J.W., et al., *Antifungal therapy and length of hospitalization in transplant patients with invasive aspergillosis*. Med Mycol, 2013. **51**(2): p. 128-35.
9. Bassan, R., et al., *Adult acute lymphoblastic leukaemia*. Crit Rev Oncol Hematol, 2004. **50**(3): p. 223-61.
10. Bodro, M., et al., *Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients*. Transplant Proc, 2012. **44**(9): p. 2682-5.
11. Bohme, A., A. Ganser, and D. Hoelzer, *Aggravation of vincristine-induced neurotoxicity by itraconazole in the treatment of adult ALL*. Ann Hematol, 1995. **71**(6): p. 311-2.

12. Caillot, D., et al., *Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia*. J Clin Oncol, 2001. **19**(1): p. 253-9.
13. cell pharma GmbH, B.V., *Fachinformation Vincristin Liquid, L 1mg/ml Injektionslösung, Zulassungsnummer 3266.00.00, [Internet]* <http://fachinformation.srz.de/pdf/cellpharm/vincristinliquid1mgmlinjektion%20sl%C3%B6sung.pdf>. Stand: Februar 2014, abgerufen am 20.09.2016
14. Chamilos, G., et al., *Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003)*. Haematologica, 2006. **91**(7): p. 986-9.
15. Cordonnier, C., et al., *Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study*. Haematologica, 2010. **95**(10): p. 1762-8.
16. Cornely, O.A., *Aspergillus to Zygomycetes: causes, risk factors, prevention, and treatment of invasive fungal infections*. Infection, 2008. **36**(4): p. 296-313.
17. Cornely, O.A., et al., *Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease*. J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(3): p. 718-26.
18. Cornely, O.A., et al., *Randomized comparison of liposomal amphotericin B versus placebo to prevent invasive mycoses in acute lymphoblastic leukaemia*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(8): p. 2359-2367.
19. Cornely, O.A., et al., *Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia*. N Engl J Med, 2007. **356**(4): p. 348-59.
20. Cornely, O.A., A.J. Ullmann, and M. Karthaus, *Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies*. Blood, 2003. **101**(9): p. 3365-72.
21. Cornely OLT, M.J., Castagnola C, et al. , *A double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of prophylactic liposomal amphotericin B (AmBisome VR) for the prevention of invasive fungal infections in subjects receiving remission-induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia (AmBiGuard trial)*. Blood (Suppl). 2014;124:3646(abstract).

22. Cornillet, A., et al., *Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(5): p. 577-84.
23. De Pauw, B., et al., *Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group*. Clinical Infectious Diseases, 2008. **46**(12): p. 1813-1821.
24. Dinmohamed, A.G., et al., *Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival*. Leukemia, 2016. **30**(2): p. 310-7.
25. Doan, T.N., et al., *Primary antifungal prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre audit*. J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(2): p. 497-505.
26. Donnelly J., C.C., Cuenca-Estrella J., Herbrecht R., Kibbler C., Lass-Flörl C., et al., *A European period-prevalence study to estimate the rate of invasive pulmonary mould disease (PIMDA Study)*. ESCMID Library Online Abstract P0028a 24th ECCMID, 10–13 May 2014, Barcelona, Spain., 2015.
27. Duarte, R.F., et al., *Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis*. Clin Infect Dis, 2014. **59**(12): p. 1696-702.
28. European Conferences of Infections in Leukaemia. *ECIL 5- Primary antifungal prophylaxis*. <http://www.kobe.fr/ecil/telechargements2013/ECIL5antifungalprophylaxis%2020062014Final.pdf> Stand: September 2013 [zitiert 20.09.2016].
29. Franquet, T., A. Gimenez, and A. Hidalgo, *Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient*. Eur J Radiol, 2004. **51**(2): p. 130-8.
30. Gerson, S.L., et al., *Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia*. Ann Intern Med, 1984. **100**(3): p. 345-51.

Literaturverzeichnis

31. Gerson, S.L., et al., *Invasive pulmonary aspergillosis in adult acute leukemia: clinical clues to its diagnosis*. J Clin Oncol, 1985. **3**(8): p. 1109-16.
32. Gillies, J., et al., *Severe vincristine toxicity in combination with itraconazole*. Clin Lab Haematol, 1998. **20**(2): p. 123-4.
33. Gokbuget, N., *[Current treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults]*. Internist (Berl), 2015. **56**(4): p. 344-53.
34. Gokbuget, N., et al., *Treatment of Adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL)*. Hematol Oncol Clin North Am, 2000. **14**(6): p. 1307-25, ix.
35. Graefe, K.-H., Lutz, W., Bönisch, H., *Pharmakologie und Toxikologie, Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 2., vollständig überarbeitete Auflage. 2016: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. p. 604-613.
36. Greene, R.E., et al., *Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(3): p. 373-9.
37. Groll, A.H., et al., *Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital*. J Infect, 1996. **33**(1): p. 23-32.
38. Harnicar, S., N. Adel, and J. Jurcic, *Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients*. J Oncol Pharm Pract, 2009. **15**(3): p. 175-82.
39. Hauggaard, A., M. Ellis, and L. Ekelund, *Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis*. Acta Radiol, 2002. **43**(3): p. 292-8.
40. Henden, A., et al., *Incidence and outcomes of invasive fungal disease in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone: implications for prophylaxis*. Leuk Lymphoma, 2013. **54**(6): p. 1329-31.
41. Herold, G., (Hrsg.) und Mitarbeiter, *Innere Medizin*. 2016: Herold, G. Köln. p. 95-101.

Literaturverzeichnis

42. Hof, H., Dörries, R., Geginat, G., *Medizinische Mikrobiologie, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie*. Vol. 5. 2014: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. p. 463-500.
43. Hope, W.W., T.J. Walsh, and D.W. Denning, *The invasive and saprophytic syndromes due to Aspergillus spp.* *Med Mycol*, 2005. **43 Suppl 1**: p. S207-38.
44. Howlader N, N.A., Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds), *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/. based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, abgerufen 10.08.2016.
45. Hu, R., X.Y. Jiang, and Y. Wu, *Risk factors for invasive pulmonary fungal infection in patients with hematological malignancies not receiving hematopoietic stem cell transplant.* *Neoplasma*, 2012. **59**(6): p. 669-75.
46. Illmer, T., et al., *Posaconazole prophylaxis during induction therapy of patients with acute lymphoblastic leukaemia.* *Mycoses*, 2011. **54**(4): p. e143-7.
47. Jabbour, E.J., S. Faderl, and H.M. Kantarjian, *Adult acute lymphoblastic leukemia.* *Mayo Clin Proc*, 2005. **80**(11): p. 1517-27.
48. Jensen, J.U., et al., *Invasive Candida infections and the harm from antibacterial drugs in critically ill patients: data from a randomized, controlled trial to determine the role of ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam, meropenem, and cefuroxime.* *Crit Care Med*, 2015. **43**(3): p. 594-602.
49. Kami, M., et al., *The value of the chest computed tomography halo sign in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. An autopsy-based retrospective study of 48 patients.* *Mycoses*, 2002. **45**(8): p. 287-94.
50. Kappe, R. and D. Rimek, *[Mycoserology--did we move on? Aspergillus]*. *Mycoses*, 2010. **53 Suppl 1**: p. 26-9.
51. Klingspor, L., et al., *Epidemiology and outcomes of patients with invasive mould infections: a retrospective observational study from a single centre (2005-2009).* *Mycoses*, 2015. **58**(8): p. 470-477.

52. Kuhlman, J.E., et al., *Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management.* Chest, 1987. **92**(1): p. 95-9.
53. Labar, B., et al., *Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group.* Haematologica, 2010. **95**(9): p. 1489-95.
54. Leeflang, M.M., et al., *Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2008(4): p. Cd007394.
55. Lehrnbecher, T., et al., *Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital.* J Infect, 2010. **61**(3): p. 259-65.
56. Lewis, R.E., et al., *Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study.* Mycoses, 2013. **56**(6): p. 638-45.
57. Lin, S.J., J. Schranz, and S.M. Teutsch, *Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature.* Clin Infect Dis, 2001. **32**(3): p. 358-66.
58. Lionakis, M.S. and D.P. Kontoyiannis, *Glucocorticoids and invasive fungal infections.* Lancet, 2003. **362**(9398): p. 1828-38.
59. Maertens, J., et al., *Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution in patients at risk for invasive fungal disease.* Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(7): p. 3610-7.
60. Maertens, J., et al., *Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients.* Br J Haematol, 2004. **126**(6): p. 852-60.
61. Maertens, J.A., et al., *Optimization of the cutoff value for the Aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay.* Clin Infect Dis, 2007. **44**(10): p. 1329-36.
62. Mariette, C., et al., *Epidemiology of invasive fungal infections during induction therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL-2005 study.* Leuk Lymphoma, 2016: p. 1-8.

63. Marr, K.A., et al., *Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants*. Blood, 2004. **103**(4): p. 1527-33.
64. Marr, K.A., et al., *Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals*. Blood, 2004. **103**(4): p. 1557-9.
65. Maschmeyer, G., et al., *Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)*. Ann Oncol, 2015. **26**(1): p. 21-33.
66. Merck Sharp&Dome BV, B.H.N., deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers MSD Sharp&Dome GmbH, Haar *Fachinformation Noxafil 100mg magensaftresistente Tabletten, Zulassungsnummer EU/1/05/320/002 und EU/1/05/320/003, [Internet], <https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/noxafil.pdf>*. Stand: Juli 2018, abgerufen am 16.05.2019
67. Moore, A. and R. Pinkerton, *Vincristine: Can its therapeutic index be enhanced?* Pediatr Blood Cancer, 2009. **53**(7): p. 1180-7.
68. Moriyama, B., et al., *Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases*. Mycoses, 2012. **55**(4): p. 290-7.
69. Morrissey, C.O., et al., *Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial*. Lancet Infect Dis, 2013. **13**(6): p. 519-28.
70. Mousset, S., et al., *Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. Ann Hematol, 2014. **93**(1): p. 13-32.
71. Muhlemann, K., et al., *Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies*. Leukemia, 2005. **19**(4): p. 545-50.
72. Nicolle, M.C., et al., *Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009*. Haematologica, 2011. **96**(11): p. 1685-91.

Literaturverzeichnis

73. O'Brien, S., et al., *Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia*. *Cancer*, 2008. **113**(8): p. 2097-101.
74. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
75. Pagano, L., et al., *The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study*. *Haematologica*, 2006. **91**(8): p. 1068-75.
76. Pagano, L., et al., *Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program*. *Haematologica*, 2001. **86**(8): p. 862-70.
77. Pfaller, M.A., et al., *Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009)*. *Int J Antimicrob Agents*, 2011. **38**(1): p. 65-9.
78. Pfizer Europe MA EEIG, B.B., Repräsentant in Deutschland: Pfizer Pharma GmbH PFE, Berlin, *Fachinformation VFEND Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Zulassungsnummer EU/1/02/212/026, [Internet], https://www.pfizermed.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/015189_freiga_be.pdf*. Stand: Dezember 2018, abgerufen am 16.05.2019
79. Preuner, S. and T. Lion, *Towards molecular diagnostics of invasive fungal infections*. *Expert Rev Mol Diagn*, 2009. **9**(5): p. 397-401.
80. Pulte, D., et al., *Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States*. *PLoS One*, 2014. **9**(1): p. e85554.
81. Ruhnke, M., et al., *Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO)*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(4): p. 823-33.
82. Ruping, M.J., J.J. Vehreschild, and O.A. Cornely, *Antifungal treatment strategies in high risk patients*. *Mycoses*, 2008. **51 Suppl 2**: p. 46-51.

Literaturverzeichnis

83. Ruping, M.J., J.J. Vehreschild, and O.A. Cornely, *Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat*. *Drugs*, 2008. **68**(14): p. 1941-62.
84. Sanguinetti, M., B. Posteraro, and C. Lass-Flörl, *Antifungal drug resistance among Candida species: mechanisms and clinical impact*. *Mycoses*, 2015. **58 Suppl 2**: p. 2-13.
85. Sathiapalan, R.K. and H. El-Solh, *Enhanced vincristine neurotoxicity from drug interactions: case report and review of literature*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2001. **18**(8): p. 543-6.
86. Segal, B.H., et al., *Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria*. *Clin Infect Dis*, 2008. **47**(5): p. 674-83.
87. Shimodaira, K., et al., *Trends in the prevalence of invasive fungal infections from an analysis of annual records of autopsy cases of Toho University*. *Mycoses*, 2012. **55**(5): p. 435-43.
88. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. *CA Cancer J Clin*, 2016. **66**(1): p. 7-30.
89. Sive, J.I., et al., *Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial*. *Br J Haematol*, 2012. **157**(4): p. 463-71.
90. Steinbach, W.J., et al., *Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry*. *J Infect*, 2012. **65**(5): p. 453-64.
91. Tacke, D., et al., *Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology*. *Ann Hematol*, 2014. **93**(9): p. 1449-56.
92. Tortorano, A.M., et al., *The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidaemia in Italy: in vitro susceptibility of 375 Candida albicans isolates and biofilm production*. *J Antimicrob Chemother*, 2005. **56**(4): p. 777-9.
93. Ullmann, A.J., et al., *Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(4): p. 335-47.

Literaturverzeichnis

94. Uzun, O., et al., *Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(12): p. 1713-7.
95. Venkatakrisnan, K., L.L. von Moltke, and D.J. Greenblatt, *Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance*. Clin Pharmacokinet, 2000. **38**(2): p. 111-80.
96. Vermeulen, E., et al., *Nationwide Surveillance of Azole Resistance in Aspergillus Diseases*. Antimicrob Agents Chemother, 2015. **59**(8): p. 4569-76.
97. Verweij, P.E., et al., *International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant Aspergillus fumigatus*. Drug Resist Updat, 2015. **21-22**: p. 30-40.
98. Walsh, T.J., et al., *Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(3): p. 327-60.
99. Wingard, J.R., et al., *Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Blood, 2010. **116**(24): p. 5111-8.
100. Wisplinghoff, H., et al., *Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(9): p. 1103-10.
101. Xu, S.X., et al., *Newer antifungal agents micafungin and voriconazole for fungal infection prevention during hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016. **20**(2): p. 381-90.
102. Zandijk, E., et al., *False-positive results by the platelia Aspergillus galactomannan antigen test for patients treated with amoxicillin-clavulanate*. Clin Vaccine Immunol, 2008. **15**(7): p. 1132-3.
103. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, w.k.d.a., http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, Datenstand: 17.12.2015, abgerufen 14.09.2016.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Patienten in Prozent %, unterteilt nach Altersgruppen und Geschlecht. n=58.	23
Abbildung 2: Verteilung der Patienten nach BMI Klassifikation der WHO 2000: Untergewicht (<18.5 kg/m ²); Normalgewicht (18.5- <25 kg/m ²); Übergewicht (25- <30 kg/m ²); Adipositas I° (30- <35 kg/m ²); Adipositas II° (35- <40 kg/m ²); Adipositas III° (>= 40 kg/m ²). n=58.	24
Abbildung 3: Verteilung der nach histopathologischen Kriterien spezifizierten Diagnose der ALL: B-ALL, T-ALL und undifferenzierte ALL. n=58.	25
Abbildung 4: Verteilung invasiver Mykosen (IM) nach EORTC-MSG 2008, Angabe in absoluten Fällen sowie in % (%). n=58.	26
Abbildung 5: Neutropenie > 10d als Wirtsfaktor unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008 bei Patienten mit „keiner IM“, „Hinweis auf/möglicher IM“ und „wahrscheinlicher/gesicherter IM“. n=58.	29
Abbildung 6: Verteilung aller durchgeführten Galactomannan (GM)-Tests (Serum), negative GM-Tests: blau; positive GM-Tests sind, je nach Anzahl der positiven Tests/Patient, farblich hervorgehoben (rosa =1; violett=3; magenta=5). Patienten n=58; GM-Tests n=635.	31
Abbildung 7: Erregerverteilung der nach EORTC-MSG 2008 wahrscheinlichen/gesicherten invasiven Mykosen (IM), Anzahl der betroffenen Patienten. n=11.	34
Abbildung 8: Krankenhausverweildauer gesamt in Tagen, unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008: „keine IM“ n=35; „Hinweis auf/mögliche IM“ n=16; „wahrscheinliche/gesicherte IM“ n=7. n gesamt=58.	36
Abbildung 9: Fiebertage gesamt, unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008: „keine IM“ n=35; „Hinweis auf/mögliche IM“ n=16; „wahrscheinliche/gesicherte IM“ n=7. n gesamt=58.	38
Abbildung 10: nachgewiesene nicht-mykologische invasive Infektionen, unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008: „keine IM“ und „Hinweis auf/mögliche/wahrscheinliche/gesicherte IM“. n=58.	39
Abbildung 11: Antibiosetage gesamt, unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008: „keine IM“ n=35; „Hinweis auf/mögliche/wahrscheinliche/gesicherte IM“ n=23. n gesamt=58.	41
Abbildung 12: Anzahl antibakterieller Substanzen gesamt, unterteilt nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008: „keine IM“ n=36; „Hinweis auf/mögliche/wahrscheinliche/gesicherte IM“ n=22; gesamt n=58.	42

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 13: Inzidenz der invasiven Mykosen (IM) in % bei Patienten, die eine antimykotische Prophylaxe erhielten (n=26) und Patienten, die keine antimykotische Prophylaxe erhielten (n=32). n gesamt=58.....	44
Abbildung 14: in der Prophylaxe eingesetzte Antimykotika. n=32 bei 26 behandelten Patienten.....	45
Abbildung 15: in der Therapie eingesetzte Antimykotika. n=68 bei 29 behandelten Patienten.....	46
Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenskurve, aufgeteilt in 3 Gruppen nach diagnostizierter invasiver Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008. n=57.	48

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erfasste Größen	12
Tabelle 2: Klassifizierung der invasiven Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008, sowie die im Rahmen dieser Arbeit ergänzte Kategorie.	16
Tabelle 3: Indikation für den Einsatz von Antimykotika, nach DGHO 2014.	21
Tabelle 4: Inzidenz invasiver Mykosen nach EORTC-MSG 2008, unterteilt in 5, 3 und 2 Gruppen. n=58.	28
Tabelle 5: CT mit pilztypischen Infiltraten als klinisches Kriterium für eine invasiven Mykose (IM), Verteilung diagnostizierter IM nach EORTC-MSG 2008. Berücksichtigt sind nur Patienten, von denen im beobachteten Zeitraum mindestens 1 CT Thorax vorhanden ist. n=49	30
Tabelle 6: Verteilung der Patienten mit negativem/ nicht durchgeführtem bzw. positivem Galactomannan (GM)-Tests (Serum) über die diagnostizierte invasive Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008. n=58.	32
Tabelle 7: Häufigkeit der durch bronchoalveoläre Lavage (BAL) nachgewiesene Erreger, zugehörige diagnostizierte invasive Mykose (IM) nach EORTC-MSG 2008. n=10.	33
Tabelle 8: anamnestische Malignome und deren Anzahl im beobachteten Patientenkollektiv. n=8.	35
Tabelle 9: Inzidenz der intensivmedizinischen Behandlung, mittlere Verweildauer auf Intensivstation (ITS) in Tagen (d) und mittlere Dauer invasiver Beatmung in d unter Angaben von Median, [IQR] und (SD), aufgeteilt nach diagnostizierten invasiven Mykosen (IM) nach EORTC-MSG 2008.	37
Tabelle 10: antimykotische Therapie, aufgeteilt nach "keine Therapie", "empirische", „präemptive“ und „gezielte Therapie“, absolut und in % (%).	45
Tabelle 11: Verteilung der Summe der sequenziell oder in Kombination eingesetzten Antimykotika absolut und in % (%).	46
Tabelle 12: Inzidenz invasiver Mykosen (IM) nach EORTC-MSG 2008 und deren antimykotische Therapie. n=58.	47
Tabelle 13: Verstorbene Patienten: Darstellung von Überleben in Tagen (d) nach Primärdiagnose ALL, Geschlecht (m/w), Alter des Verstorbenen und Todesursache. n=6.	49

11. Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANOVA	analysis of variance
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BK	Blutkultur
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DDD	Daily derived dosage
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DRG	Diagnosis Related Groups
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EORTC	Europeen Organization for Research and Treatment of Cancer
GM	Galactomannan
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult ALL
GRAALL	Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IM	invasive Mykose

Abkürzungsverzeichnis

IQR	Interquartilbereich (aus dem englischen: <i>interquartilrange</i>)
kg	Kilogramm
L	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
lip.	liposomal
M	Median
m	männlich
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MSG	Mycoses Study Group
n	Anzahl
OD	Optische Dichte
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SEIFEM	Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne (<i>italienisch</i>)
SMI	Servicezentrum Medizin-Informatik
SOP/SAA	Standard Operating Procedure/ Standard Arbeits-Anweisung
<i>spp.</i>	species pluralis
UKW	Universitätsklinikum Würzburg
w	weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem

Danksagung

Ich möchte diese Seite nutzen, um den Menschen, die mich bei der Arbeit an meiner Promotion unterstützt und beraten haben, zu danken.

Meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. W. Heinz möchte ich danken für die Überlassung meines Dissertationsthemas, für die stets geduldige Begleitung meiner Arbeit, das Beantworten meiner Fragen und die Einblicke in die medizinische Forschung. Ich habe in dieser Zeit sehr viel gelernt.

Der infektiologischen Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. Heinz mit ihren Mitarbeiterinnen R. Heller, S. Gebattel und S. Bright. Ich danke euch allen für eure Unterstützung: sei es das Anfordern von Akten, Einarbeitung in EDV, die Stunden mit euch im Büro, eure Herzlichkeit und Freundlichkeit. Insbesondere möchte ich A. Grau für die kompetente und geduldige Hilfe bei statistischen Fragen danken.

Ein großer Dank geht an Anne. Danke für die Kritik, die Anregungen und die viele Zeit, die auch Du mit meiner Dissertation verbracht hast. Du hast die Höhen und Tiefen meines Studiums und meiner Promotion von Beginn an mit mir geteilt. Ich habe in den zahlreichen Gesprächen mit Dir viel Kraft finden können.

Danke an die Menschen, die während der Promotionszeit um mich waren. Für die vielen kleinen und großen Hilfen, gemeinsame Stunden in der Bibliothek und die erbauenden Pausen. Für das Interesse an meiner Promotion, das Feiern kleiner Erfolge und das Aufmuntern über Frustrationen.

Ich möchte meiner Familie und besonders meinem Vater danken. Ihr wisst, wie wichtig ihr seid; eure Unterstützung, eure Liebe und unsere Gemeinschaft. Ganz gleich, was zwischen uns liegen mag, ihr seid bei mir. Danke.