

Häufigkeit und Verlauf invasiver Pilzinfektionen bei
neutropenischen Patienten unter besonderer Berücksichtigung von
Umweltfaktoren, antimykotischer Prophylaxe und Grunderkrankung
- eine retrospektive Analyse

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Maria Katharina Schuwirth
geboren am 20.03.1992 in Wermelskirchen**

Gutachter:

1. Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal, Jena
2. Prof. Dr. Bernd Gruhn, Jena
3. PD Dr. Olaf Penack, Berlin

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.11.2017

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	5
1.	Zusammenfassung.....	7
2.	Einleitung.....	9
2.1.	Hämatologische Onkologie.....	9
2.1.1.	Grundlagen.....	9
2.1.2.	Akute myeloische Leukämie.....	9
2.1.2.1.	Grundlagen.....	9
2.1.2.2.	Therapie.....	10
2.1.3.	Akute lymphatische Leukämie.....	11
2.1.3.1.	Grundlagen.....	11
2.1.3.2.	Therapie.....	11
2.1.4.	Hämatopoetische Stammzelltransplantation.....	12
2.2.	Pilzinfektionen in der Hämatologischen Onkologie.....	13
2.2.1.	Häufige Erreger und Risikofaktoren.....	13
2.2.2.	Diagnostik invasiver Pilzinfektionen.....	14
2.2.3.	Antifungale Prophylaxe.....	16
2.2.4.	Antifungale Therapie.....	17
3.	Ziele der Arbeit.....	18
4.	Methodik.....	19
4.1.	Einschlusskriterien.....	19
4.2.	Ausschlusskriterien.....	19
4.3.	Datenaufnahme.....	20
4.3.1.	Allgemeine Daten.....	20
4.3.2.	Infektionen allgemein.....	22
4.3.3.	Pilzinfektionen.....	24
4.4.	Methoden der statistischen Auswertung.....	24
5.	Ergebnisse.....	26
5.1.	Patientencharakteristika.....	26
5.2.	Zuordnung zu den Infektionsgruppen.....	31
5.3.	Auswertung der Häufigkeit von Pilzinfektionen.....	34

5.3.1.	Häufigkeit in Abhängigkeit von der Grunderkrankung.....	34
5.3.2.	Häufigkeit in Abhängigkeit von den Risikofaktoren.....	35
5.3.3.	Häufigkeit in Abhängigkeit von der antifungalen Prophylaxe.....	38
5.4.	Auswertung des Verlaufs der Pilzinfektionen.....	40
5.4.1.	Verlauf in Abhängigkeit von der Grunderkrankung.....	40
5.4.2.	Verlauf in Abhängigkeit von den Risikofaktoren.....	41
5.4.3.	Verlauf in Abhängigkeit von der antifungalen Therapie.....	45
6.	Diskussion.....	46
6.1.	Häufigkeit der Pilzinfektionen.....	46
6.2.	Risikofaktoren einer invasiven Pilzinfektion.....	48
6.3.	Einflussfaktoren auf den Verlauf einer invasiven Pilzinfektion.....	51
7.	Schlussfolgerungen.....	54
8.	Literaturverzeichnis.....	56
9.	Anhang.....	61
9.1.	weitere Tabellen.....	61
9.2.	Dokumentationsbogen.....	63
9.3.	IPI-Infektionen.....	79
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	92
	Danksagung.....	93

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AspG-Ag	Aspergillus-Galactomannan-Antigen
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EORTC	European Organisation of the Research and Treatment of Cancer
Exp	Exponent
FAB	French-American-British
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GPT	Gigapartikel
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
IL	Interleukin
IPI	Invasive Pilzinfektion
ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MSG	National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group
ng	Nanogramm
s	Sekunde
spp	Spezies

SZT	Stammzelltransplantation
Tab.	Tabelle
WHO	World-Health-Organization
ZNS	zentrales Nervensystem
μl	Mikroliter
μmol	Mikromol
%	Prozent

1. Zusammenfassung

Invasive Pilzinfektionen stellen auf Grund ihrer noch immer hohen Mortalität nach wie vor ein bedeutendes Risiko für Patienten mit akuten Leukämien und nach allogener Stammzelltransplantation dar. Die meisten dieser Infektionen werden durch *Aspergillus*- und *Candida*spezies verursacht, wobei die Patienten durch deren ubiquitäres Vorkommen oftmals schon vor der stationären Aufnahme kolonialisieren sind. Unter der folgenden Therapie und der dadurch entstehenden Immunsuppression können sich lebensbedrohliche Infektionen entwickeln.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, welche Faktoren in dieser Situation das Auftreten invasiver Pilzinfektionen beeinflussen. Hierfür wurden insgesamt 533 Aufenthalte von 342 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder Stammzelltransplantation in den Jahren 2012 - 2014 betrachtet. Bei 32 stationären Aufenthalten von 29 Patienten wurden 5 nachgewiesene und 27 wahrscheinliche invasive Pilzinfektionen identifiziert. Diese Episoden mit invasiver Pilzinfektion wurden zusammengefasst und der Gruppe keine oder mögliche invasive Pilzinfektion gegenübergestellt. Die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen betrug neun Prozent.

Es zeigte sich, dass besonders Patienten mit einer AML als Grunderkrankung von einer invasiven Pilzinfektion betroffen waren. Hier trat in zehn Prozent der Fälle eine solche Infektion auf. Als wichtigster Risikofaktor stellte sich jedoch die Neutropeniedauer über zehn Tage heraus. Alle Patienten mit invasiver Pilzinfektion hatten eine Neutropeniedauer von mindestens zehn Tagen.

Weitere Faktoren, die das Risiko für eine invasive Pilzinfektion erhöhten, waren ein hoher ECOG-Status ($p = 0,002$) und die zusätzliche Gabe immunsupprimierender Medikamente ($p = 0,040$). Auch bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und nach bereits durchgemachter invasiver Pilzinfektion traten vermehrt Infektionen auf, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu hatte kein einziger Patient, der eine autologe Stammzelltransplantation ($n = 182$ Aufenthalte) erhielt, eine invasive Pilzinfektion.

Insgesamt starben sieben der Patienten mit invasiver Pilzinfektion, was einem Anteil von 24 Prozent entspricht. Bei einem Großteil der Patienten bestand auch hier eine AML als Grunderkrankung. Eine allogene Stammzelltransplantation und auch ein weibliches Geschlecht scheint sich negativ auf den Verlauf einer invasiven Pilzinfektion auszuwirken. Auch wenn auf Grund der geringen

Fallzahl keine signifikanten Ergebnisse entstanden, war die Mortalität in beiden Gruppen deutlich erhöht.

Zusammenfassend zeigt sich weiterhin eine relativ hohe Inzidenz invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit akuten Leukämien. Die Identifizierung von Risikofaktoren ermöglicht eine risikoadaptierte spezifische Prophylaxe. So ist beispielsweise eine lange Neutropeniedauer mit einem hohen, die autologe Stammzelltransplantation mit einem niedrigen Risiko assoziiert.

2. Einleitung

Patienten mit akuten Leukämien weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten verschiedener Infektionen auf. Dieses wird einerseits verursacht durch die immunsuppressive Wirkung der Grunderkrankung selbst und andererseits durch die immunsupprimierende Therapie. Neben viralen und bakteriellen Infektionen sind vor allem Pilzkrankungen von Bedeutung. Die nachfolgende Arbeit beschäftigt sich mit dem Auftreten invasiver Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten. Hierbei werden besonders die Grunderkrankung, die antimykotische Prophylaxe, die Therapiemodalität und weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Neutropeniedauer, genauer betrachtet.

2.1. Hämatologische Onkologie

2.1.1. Grundlagen

Die hämatologische Onkologie beschäftigt sich mit verschiedenen Erkrankungen des Blutes und der Blutbildung. Im Folgenden werden nur die akute myeloische Leukämie (AML) und die akute lymphatische Leukämie (ALL) sowie das Vorgehen bei einer Stammzelltransplantation näher erörtert, da sich die Fragestellung auf diese drei Patientengruppen bezieht.

2.1.2. Akute myeloische Leukämie

2.1.2.1. Grundlagen

Die AML ist eine maligne Erkrankung, die von einer hämatopoetischen Stammzelle ausgeht. Es kommt zur Akkumulation myeloischer Vorläuferzellen, den Blasten, in Knochenmark und Blut. Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 3,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr und nimmt mit dem Alter stetig zu, sodass ein Gipfel zwischen einem Alter von 80 und 85 Jahren entsteht. (Staib et al. 2015)

Durch die Knochenmarksinfiltration der Blasten kommt es zur hämatopoetischen Insuffizienz mit Anämie, Neutropenie und Thrombopenie. Häufige Erstsymptome sind dementsprechend Müdigkeit, bakterielle Infektionen und Blutungsneigung. Bei etwa 60 Prozent der Patienten liegt eine Leukozytose vor. Steigt die Zahl der Leukozyten auf über 100.000 pro μl Blut an, kann sich eine Leukostase mit schwerwiegenden Symptomen wie Hypoxie und neurologischen Ausfällen

entwickeln. Es ist deshalb eine schnelle Senkung der Leukozytenzahl durch Chemotherapie oder Leukapherese notwendig. (Büchner et al. 2010)

2.1.2.2. Therapie

Die Therapie der AML teilt sich in Induktions- und Postremissionstherapie. Sie sollte möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung begonnen werden, da bereits eine Verzögerung von fünf Tagen mit einem schlechteren Outcome einhergeht. (Döhner et al. 2010)

Mit Hilfe der Induktion soll zunächst eine komplette Remission erreicht werden, was heute bei etwa 70 Prozent der Patienten gelingt. Oft wird das 3+7-Schema angewendet. Hierfür wird drei Tage lang ein Anthrazyklin oder Anthracendion und sieben Tage lang Cytarabin verabreicht. (Büchner et al. 2012) In Jena erfolgt die Gabe der Induktions-Therapie nach dem OSHO-Protokoll. Die Patienten erhalten Cytarabin an Tag 1, 3, 5 und 7. Weiterhin bekommen Patienten bis 60 Jahre primär Idarubicin, ältere Patienten Mitoxantron an Tag 1-3.

Die Konsolidation erfolgt in kompletter Remission und soll das frühe Auftreten eines Rezidivs verhindern. Sie kann als intensive Chemotherapie, Gabe von Hochdosis-Cytarabin und als allogene bzw. autologe Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Vor allem Patienten mit einer Hochrisiko-Situation sollten möglichst früh einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden. (Büchner et al. 2010)

Der Therapieerfolg hängt zum einen von patientenbezogenen Faktoren ab. So haben ältere Patienten und Patienten mit schweren Komorbiditäten ein schlechteres Outcome.

Zum anderen haben auch bestimmte Merkmale der Erkrankung Einfluss auf das Therapieansprechen und das Überleben. Besondere Bedeutung hat hierbei der Karyotyp. Patienten mit einem komplex aberranten Karyotyp weisen einen deutlich schlechteren Verlauf auf. (Döhner et al. 2010)

2.1.3. Akute lymphatische Leukämie

2.1.3.1. Grundlagen

Bei der ALL handelt es sich um eine unkontrollierte Proliferation maligne entarteter lymphatischer Vorläuferzellen. Diese Blasten sammeln sich in Knochenmark und Blut an. Ein Befall weiterer Organe, wie beispielsweise Leber, Milz oder Gehirn, ist möglich. (Gökbuget et al. 2012) Die Erkrankung tritt mit einer Inzidenz von 1,1 pro 100.000 Einwohner und Jahr auf. Es besteht zunächst ein Gipfel bei Kleinkindern unter fünf Jahren mit 5,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Nach Abfall der Inzidenz bis zum 50. Lebensjahr kommt es zum erneuten Anstieg und einem zweiten Gipfel nach dem 80. Lebensjahr mit 2,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Männer sind etwas häufiger betroffen. Die Geschlechtsverteilung liegt bei 1,4 : 1,0. (Hoelzer und Gökbuget 1998)

Die Symptomatik kann sich innerhalb weniger Tage entwickeln. Auf Grund der Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks durch leukämische Blasten kommt es zur Anämie, Thrombopenie und Granulozytopenie. In der Folge treten unter anderem Blässe, Schwindel, häufige Infektionen und Blutungsneigung auf. Je nach Befall weiterer Organe können zusätzliche Symptome auftreten. Die häufigsten sind hierbei Lymphknotenvergrößerungen und Splenomegalie. (Gökbuget et al. 2012)

2.1.3.2. Therapie

Die Therapie der ALL beginnt mit der Induktionstherapie. In der Regel werden Vincristin, Dexamethason und ein Anthrazyklin sowie Asparaginase gegeben. Ziel ist das Erreichen einer kompletten Remission. Das bedeutet, dass der Anteil der Blasten auf unter fünf Prozent zurückgedrängt werden soll. Zur Vermeidung eines Tumorlyse-Syndroms sollte vorab eine Vorphase-Therapie mit Dexamethason und Cyclophosphamid verabreicht werden. Anschließend erfolgt die Konsolidation. Hier werden in der Regel Hochdosis-Metothrexat oder Hochdosis-Cytarabin verwendet. Die Konsolidation kann auch als Re-Induktion gegeben werden, wobei die Induktionstherapie noch einmal durchgeführt wird. Zur Stabilisierung der kompletten Remission erhält der Patient eine Erhaltungstherapie mit Metothrexat und Mercaptopurin. (Gökbuget et al. 2012) In ausgewählten Fällen kann stattdessen eine Stammzelltransplantation vorgenommen werden. Bei Hochrisiko-Patienten wird diese in der ersten kompletten Remission durchgeführt. Meist handelt es sich um eine allogene Stammzelltransplantation.

Auf Grund der Gefahr eines ZNS-Befalls sollte möglichst jeder Patient eine entsprechende Prophylaxe erhalten. Hierfür stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Dazu gehören die intrathekale Gabe von Methotrexat, Cytarabin und Steroiden, die systemische Gabe von Methotrexat und Cytarabin und die Schädelbestrahlung mit 24 Gray. Zur Erhöhung der Effektivität können alle Varianten auch kombiniert werden. (Gökbuget et al. 2012)

2.1.4. Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation kann sowohl allogene als Übertragung fremder Stammzellen eines verwandten oder unverwandten Spenders als auch autolog als Rückgabe zuvor entnommener patienteneigener Stammzellen erfolgen. Eine Sonderform stellt die syngene Stammzelltransplantation dar, bei der es sich um eine Spende zwischen eineiigen Zwillingen handelt. (Ebell 2006) Weiterhin kann zwischen einer Knochenmarks- und einer peripheren Stammzelltransplantation unterschieden werden. Die hämatopoetischen Stammzellen können also entweder mittels Aspiration aus dem Knochenmark gewonnen werden oder per Leukapherese aus dem peripheren Blut. Mittlerweile erfolgt die Stammzellentnahme vor allem peripher. (Ottinger et al. 2006)

Die allogene Stammzelltransplantation weist die geringste Rate an Rezidiven aller Erhaltungstherapien auf. Der Grund hierfür liegt in der Kombination aus Hochdosis-Konditionierungstherapie und der starken Graft-versus-Leukämie-Reaktion. (Döhner et al. 2010) Zunächst wird ein passender Spender für den jeweiligen Empfänger gesucht. Ist ein nach HLA-Typisierung passender Spender gefunden und erfüllen Spender und Empfänger die notwendigen medizinischen Voraussetzungen für eine Stammzellspende, wird der Empfänger mit einer Konditionierungstherapie auf die Stammzelltransplantation vorbereitet. (Buchholz und Ganser 2009) Häufig erfolgt, je nach Protokoll, eine Ganzkörperbestrahlung, die mit der Gabe von hochdosiertem Cyclophosphamid kombiniert wird. Hierdurch wird das hämatopoetische System abgetötet. Anschließend können die hämatopoetischen Stammzellen des Spenders übertragen werden. Durch die Reaktion übertragener Immunzellen gegen eventuell noch im Empfänger vorhandene Tumorzellen kommt es zum Graft-versus-Leukämie-Effekt. Dieser ermöglicht die weitere Kontrolle und sogar die Heilung der Grunderkrankung. (Einsele und Kanz 1999)

Die autologe Stammzelltransplantation wird hauptsächlich bei Lymphom-Patienten durchgeführt, vor allem beim Multiplen Myelom steigen die Zahlen an autologen Stammzelltransplantationen. Die Entnahme und Rückgabe der Stammzellen erfolgt hier fast ausschließlich peripher. (Ottinger et al. 2006) Vor der Rückgabe erfolgt wie auch bei der allogenen Stammzelltransplantation eine myeloablative Chemotherapie, oft auch in Verbindung mit einer Radiotherapie. Da es sich um körpereigene Zellen handelt, entfällt der Graft-versus-Leukämie-Effekt. (Buske et al. 2007)

2.2. Pilzinfektionen in der Hämatologischen Onkologie

2.2.1. Häufige Erreger und Risikofaktoren

Auf Grund der immunsuppressiven Wirkung der akuten Leukämien selbst und auch ihrer Therapien haben die Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten verschiedener Infektionen. Neben viralen und bakteriellen Infektionen sind hier vor allem invasive Pilzinfektionen von Bedeutung. Der Großteil der invasiven Pilzinfektionen wird durch *Aspergillus*- und *Candida*spezies verursacht. Sie tragen damit einen wesentlichen Anteil an Morbidität und Mortalität immunsupprimierter Patienten. Da die Pilze ubiquitär in der Umwelt vorkommen, sind viele Patienten bereits vor dem Beginn der Therapie kolonialisiert. Aber auch im Krankenhaus kann eine Exposition gegenüber Pilzen erfolgen. Wichtige Infektionsquellen sind hier vor allem Belüftungsanlagen, Badezimmer und Topfpflanzen. (Pagano et al. 2011)

Die opportunistischen Pathogene können durch die Beeinträchtigung des Immunsystems lebensbedrohliche Infektionen auslösen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer solchen Infektion und auch ihr Verlauf hängen von vielen patienteneigenen und äußeren Faktoren ab. So beschreiben Seo et al. einen möglichen genetischen Einfluss auf die Anfälligkeit gegenüber Pilzinfektionen. Eine erhöhte IL-10-Produktion beispielsweise scheint mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten invasiver Pilzinfektionen einherzugehen. (Seo et al. 2005) Andere Risikofaktoren sind eine lange Neutropeniedauer, die Einnahme von Kortikosteroiden und der Erhalt einer allogenen Stammzelltransplantation, da sie das durch die Leukämie bereits angegriffene Immunsystem weiter einschränken. (Pagano et al. 2011) Auch eine Eisenüberladung, die bei Patienten mit akuten Leukämien vor allem durch die gestörte Hämatopoese und die Gabe von Blutprodukten entsteht, scheint das Risiko für eine invasive Pilzinfektion zu erhöhen. Unter Laborbedingungen konnte gezeigt werden, dass Eisen wichtig für das Wachstum und die Virulenz von Schimmelpilzen ist. (Kontoyiannis et al. 2007)

2.2.2. Diagnostik invasiver Pilzinfektionen

Bei der Diagnosestellung einer invasiven Pilzinfektion helfen die 2008 von De Pauw et al. überarbeiteten Leitlinien der EORTC. Sie unterscheiden anhand verschiedener Kriterien zwischen einer möglichen, wahrscheinlichen oder bewiesenen invasiven Pilzinfektion (Tab. 1 und 2) und können bei der Entscheidung zur antifungalen Therapie helfen. (De Pauw et al. 2008)

Kriterien nach De Pauw et al. 2008

bewiesene IPI	<p><u>Gewebinfektion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyphomyzeten: <ul style="list-style-type: none"> -> Histo- oder Zytopathologie der Feinnadelaspiration oder Biopsie ergibt Hyphen oder Kügelchen und Nachweis einer Gewebsschädigung (mikroskopisch oder eindeutig radiologisch) <u>oder</u> -> positive Kultur einer steril entnommenen Probe einer normalerweise sterilen Körperregion mit klinischen oder radiologischen Zeichen einer Infektion - Hefen: <ul style="list-style-type: none"> -> Histo-, Zytopathologie oder direkte mikroskopische Untersuchung der Feinnadelaspiration oder Biopsie (nicht von Schleimhaut) ergibt Hefezellen und/oder Pseudohyphen <u>oder</u> -> positive Kultur einer steril entnommenen Probe einer normalerweise sterilen Körperregion mit klinischen oder radiologischen Zeichen einer Infektion <u>oder</u> -> mikroskopischer Nachweis oder positiver Test auf Antigen von Cryptococcus im Liquor <p><u>Fungämie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyphomyzeten: <ul style="list-style-type: none"> -> Nachweis von Schimmelpilzen (außer Aspergillus spp. und Penicillium spp., aber einschließlich P. marneffeii) in der Blutkultur mit gleichzeitig bestehenden klinischen Zeichen einer zum nachgewiesenen Erreger passenden Infektion - Hefen: <ul style="list-style-type: none"> -> Nachweis von Candida spp. oder anderen Hefen in der Blutkultur bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden klinischen Zeichen einer zum nachgewiesenen Erreger passenden Infektion
wahrscheinliche IPI	mind. ein Wirtskriterium <u>und</u> mind. ein mikrobiologisches Kriterium <u>und</u> mind. ein klinisches Kriterium
mögliche IPI	mind. ein Wirtskriterium <u>und</u> mind. ein klinisches Kriterium

Tab. 1: IPI-Diagnosekategorien nach De Pauw et al. 2008

Wirtskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropeniedauer über 10 Tage - Erhalt einer allogenen Stammzelltransplantation - Gabe von Kortikosteroiden (mind. 0,3 mg/kg KG/Tag und > 21 Tage) - Gabe von T-Zell-immunsuppressiven Wirkstoffen in den letzten 90 Tagen - schwere angeborene Immundefizienz
Mikrobiologische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> - <u>direkter Test</u> (Zytologie, Mikroskopie oder Kultur): Hefen in Sputum, BAL, mit Bronchialbürste gewonnene Proben, Nasennebenhöhlenaspirat mit Nachweis fungaler Bestandteile oder positiver Kultur auf Hefen - <u>indirekter Test</u>: Aspergillus-Galactomannan-Antigen in Plasma, Serum, BAL oder Liquor bzw. β-D-Glucan im Serum bei IPIs außer Cryptococcus und Zygomyceten
Klinische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> - <u>untere Atemwege</u>: mind. eins der folgenden Zeichen im CT: a) dichte, gut umschriebene Läsion(en) mit oder ohne Halo-Zeichen; b) Luftsichel; c) Höhle im Infiltrat - <u>sinonasal</u>: radiologischer Nachweis einer Sinusitis und mind. eins der folgenden Zeichen: a) akuter lokalisierter Schmerz; b) nasale Ulzerationen mit schwarzem Schorf; c) Ausbreitung der Infektion auf benachbarte Strukturen (einschl. Orbita) - <u>ZNS</u>: fokale Läsionen in der Bildgebung oder meningeale Anreicherung in MRT oder CT - <u>Tracheobronchitis</u>: tracheobronchiale Ulcerationen, Knötchen, Pseudomembranen, Plaques oder Schorf in der Bronchoskopie - <u>disseminierte Candidiasis</u> (nach einer Candidämie innerhalb der letzten zwei Wochen): a) kleine periphere, schießscheibenartige Abszesse (Bull's eye Läsionen) in Leber und/oder Milz; b) zunehmende retinale Exsudate in der ophthalmologischen Untersuchung

Tab. 2: Kriterien für die Diagnosekategorien nach De Pauw et al. 2008

2.2.3. Antifungale Prophylaxe

Da viele der Risikofaktoren nur schlecht reduziert werden können, weil sie entweder vom Patienten selbst abhängen oder im Rahmen der notwendigen Therapie auftreten, kommt der antifungalen Prophylaxe während der Phase der Immunsuppression eine besondere Bedeutung zu. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine antifungale Prophylaxe während der Phase der Immunsuppression das Risiko für invasive Pilzinfektionen senken kann. (Hahn-Ast et al. 2016) Auch eine Sekundärprophylaxe im Falle einer erneuten Immunsuppression wird empfohlen, da das Auftreten erneuter Pilzinfektionen hierdurch reduziert wird. (Maertens et al. 2011)

Welcher Wirkstoff als Prophylaxe verwendet werden sollte, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Hierzu zählen vor allem die Grunderkrankung und die geplante Therapie. Bei Patienten mit AML konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Posaconazol während der Induktions-Chemotherapie das Auftreten invasiver Pilzinfektionen effektiver senkt als Fluconazol oder Itraconazol. (Cornely et al. 2007) Während der Konditionierungs-Therapie vor allogener Stammzelltransplantation werden auch Voriconazol, Fluconazol und Micafungin empfohlen. (Tacke et al. 2014) Es ist jedoch nicht für alle Situationen genau geklärt, welcher Wirkstoff sich am besten eignet. Es muss deshalb individuell entschieden werden, welche Prophylaxe ein Patient erhält.

2.2.4. Antifungale Therapie

Um ein gutes Outcome zu erreichen, sollte mit der antifungalen Therapie möglichst früh begonnen werden. Die Feststellung, ob es sich tatsächlich um eine Pilzinfektion handelt, gestaltet sich jedoch oft schwierig. Hierfür müssen das individuelle Risikoprofil des Patienten sowie klinische, radiologische und mikrobiologische Befunde gemeinsam betrachtet werden (Tab. 1 und 2). Auch die Dauer einer solchen Therapie ist nur schlecht definiert. Für die invasive pulmonale Aspergillose wird eine Dauer von sechs bis zwölf Wochen empfohlen. Auf jeden Fall sollte die Therapie über den Zeitraum der bestehenden Immunsuppression fortgeführt werden, auch im Sinne einer Sekundärprophylaxe. (Walsh et al. 2008)

Der Wirkstoff richtet sich nach dem vermuteten oder nachgewiesenen Pilz. Bei einer pulmonalen Aspergillose und bei ZNS-Befall durch Aspergillus wird primär eine Therapie mit Voriconazol empfohlen. Bei einer invasiven Candida-Infektion eignen sich vor allem Echinocandine und liposomales Amphotericin B. Im Fall einer Mucormycose ist zusätzlich zur antifungalen Therapie mit liposomalem Amphotericin B oder Posaconazol oft auch eine chirurgische Herdsanierung notwendig. (Mousset et al. 2014)

3. Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit wird untersucht, inwieweit verschiedene Faktoren einen Einfluss auf das Auftreten und den Verlauf einer invasiven Pilzinfektion haben. Die Fragestellung bezieht sich dabei speziell auf neutropenische Patienten mit akuten Leukämien als Grunderkrankung und Patienten, die während des Aufenthalts eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Bei den untersuchten Faktoren handelt es sich sowohl um patienteneigene Faktoren, wie beispielsweise die Grunderkrankung, Begleiterkrankungen oder die Dauer der Neutropenie, als auch um äußere Einflussfaktoren, zum Beispiel die Gabe immunsupprimierender Medikamente oder die antifungale Prophylaxe bzw. Therapie. Es werden zum einen bereits bekannte und anerkannte Risikofaktoren einer invasiven Pilzinfektion untersucht und deren tatsächlicher Einfluss überprüft. Hierzu gehören die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation, eine lange Neutropeniedauer und die Gabe verschiedener antifungaler Prophylaxen. Zum anderen werden Faktoren betrachtet, deren Einfluss bisher nur vermutet wurde oder völlig unklar war, wie etwa die weiteren Begleiterkrankungen der Patienten, der ECOG-Status oder das Geschlecht. Die Faktoren können sowohl positiven als auch negativen Einfluss haben, also das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion befördern oder davor schützen.

Ein weiterer Schwerpunkt ist der Verlauf der invasiven Pilzinfektionen. Hierzu wird untersucht, unter welchen Bedingungen eine Infektion zu einer Verlegung auf die Intensivstation oder auch zum infektionsbedingten Tod des Patienten geführt hat. Auch hierbei werden verschiedene Faktoren wie oben beschrieben auf ihren positiven oder negativen Einfluss auf den Verlauf der invasiven Pilzinfektionen überprüft. Statt der antifungalen Prophylaxe wird beim Verlauf der Infektion die erste antifungale Therapie, die der Patient erhalten hat, als Einflussfaktor betrachtet. Hierzu werden die verschiedenen Wirkstoffe miteinander verglichen.

Insgesamt soll herausgefunden werden, welche Patienten in Bezug auf invasive Pilzinfektionen besonders gefährdet sind und somit einer besonderen Beobachtung beziehungsweise einer Prophylaxe bedürfen und bei welchen bereits betroffenen Patienten mit einem kritischen Verlauf zu rechnen ist. Um das Outcome dieser Patienten zu verbessern, könnten die risikosenkenden Faktoren einen entscheidenden Beitrag leisten.

4. Methoden

4.1. Einschlusskriterien

Aufgenommen wurden zunächst alle stationären Aufenthalte auf einer onkologischen Station des Universitätsklinikums Jena von Patienten, die im Zeitraum 01.01.2012 bis 31.12.2014 die Diagnose AML oder ALL erhielten, beziehungsweise bei denen in diesem Zeitraum ein Rezidiv dieser Erkrankungen festgestellt wurde. Außerdem wurden alle Patienten betrachtet, die in diesem Zeitraum eine Stammzelltransplantation am Universitäts-klinikum Jena erhielten, unabhängig von deren Grunderkrankung.

4.2. Ausschlusskriterien

Von allen nach oben genannten Kriterien betrachteten stationären Aufenthalten wurden anschließend alle Aufenthalte ausgeschlossen, die kürzer als 14 Tage dauerten oder während denen keine myelosuppressive oder myeloablative Chemotherapie gegeben wurde. Auch alle Aufenthalte, die beide Ausschluss-kriterien erfüllten, wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Zur myelosuppressiven Chemotherapie zählen die Induktions-, Reinduktions- und Konsolidierungstherapie bei AML und die Induktions- und Reinduktionstherapie bei ALL. Zur myeloablativen Chemotherapie zählen die Konditionierungstherapien vor einer Stammzelltransplantation.

Als Ende eines stationären Aufenthalts wurden die folgenden Punkte festgelegt: Die Entlassung aus dem Universitätsklinikum Jena, die Verlegung auf eine nicht-onkologische Station, da der Verlauf hier nicht weiter verfolgt werden konnte, und der Tod des Patienten. Eine Ausnahme stellte die Verlegung auf eine Intensivstation dar. Bei einer Rückverlegung innerhalb von 14 Tagen wurde der Aufenthalt als nicht unterbrochen gewertet. Die Daten der Intensivstation wurden in die Studie mit aufgenommen. Grund für diese Ausnahme war, dass eine vorübergehende Verlegung auf eine Intensivstation in der Regel auf Grund von Infektionen erfolgte. Somit wären sonst wichtige Informationen für diese Studie nicht mit einbezogen worden.

4.3. Datenaufnahme

4.3.1. Allgemeine Daten

Nach Auswahl der Patienten und deren stationärer Aufenthalte nach oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurde mit der Datenaufnahme begonnen. Die Datenaufnahme erfolgte unter Billigung der Ethikkommission (Ethikvotum Nr. 4312 - 01/15) retrospektiv für den Zeitraum 2012 bis 2014. Für die Erhebung der Daten wurden die Patientenakten der entsprechenden Aufenthalte sowie die elektronisch erfassten Daten im Computersystem des Universitätsklinikums Jena herangezogen. Da zunächst eine große Datenbank mit mehreren Schwerpunkten erstellt werden sollte, wurden auch einige Daten erhoben, die für die oben beschriebene Fragestellung dieser Arbeit keine Relevanz hatten. Weitere Schwerpunkte waren vor allem das Auftreten bakterieller Erreger sowie die antibiotische Prophylaxe und Therapie.

Zunächst wurden allgemeine Daten zu den Patienten und den jeweiligen Aufenthalten, wie etwa Alter, Geschlecht, Gewicht, ECOG-Status bei Aufnahme (Tab. 3), Grund- und Begleiterkrankungen, Aufnahme- und Entlassungsdatum und die Station, erhoben.

ECOG-Status	Definition
ECOG 0	normale Aktivität, keine Einschränkungen
ECOG 1	leicht eingeschränkte Aktivität, nicht bettlägerig
ECOG 2	nicht arbeitsfähig, benötigt wenig Unterstützung im Alltag, < 50% bettlägerig
ECOG 3	selbstständige Versorgung begrenzt möglich, benötigt regelmäßige Unterstützung, > 50% bettlägerig
ECOG 4	durchgehend bettlägerig und pflegebedürftig auf Grund der Erkrankung

Tab. 3: ECOG-Status

Anschließend wurden die einzelnen Aufenthalte tiefergehend betrachtet und wie im Folgenden beschrieben dokumentiert. Einen wichtigen Aspekt der Dokumentation stellte die medikamentöse Therapie der Grund-erkrankung dar. Da die Chemotherapie auf Grund ihrer leukotoxischen Wirkung einen großen Einfluss auf die Immunabwehr des Patienten und damit verbunden auch auf die Häufigkeit und den Verlauf invasiver Infektionen hat, wurden hierzu das jeweilige Chemotherapie-Protokoll, der Remissionsstatus vor und nach dem Chemotherapie-Zyklus, das Auftreten von Komplikationen durch die Chemotherapeutika und die Dauer der Neutropenie dokumentiert.

Für jeden Aufenthalt wurden die Werte der ersten durchgeführten Blutentnahme des jeweiligen stationären Aufenthalts festgehalten, um im Falle einer Infektion oder einer toxischen Wirkung eines Medikaments einen Ausgangswert zur Verlaufsbeobachtung heranziehen zu können. Folgende Blutwerte wurden hierfür aufgenommen:

Laborwert	Einheit
Leukozyten	GPT/l
Hämoglobin	mmol/l
Hämatokrit	-
Thrombozyten	GPT/l
Neutrophile	GPT/l
Blasten im Knochenmark	Prozent
Blasten im peripheren Blut	Prozent
Kreatinin	µmol/l
Bilirubin, gesamt	µmol/l
C-reaktives Protein	mg/l
ALAT	µmol/l
Gamma-GT	µmol/l
Procalcitonin	ng/ml

Tab. 4: Laborwerte und ihre Einheiten, die bei stationärer Aufnahme erhoben wurden.

Bei Patienten, die eine Stammzelltransplantation während des stationären Aufenthalts erhielten, wurden Datum und Form der Stammzelltransplantation dokumentiert. Hierfür wurde die übliche Einteilung in autologe und allogene sowie Knochenmarks- und periphere Blutstammzelltransplantation übernommen. Außerdem wurde im Verlauf der Dokumentation bei Auftreten eines Falls der Stammzelltransplantation zwischen eineiigen Zwillingen die syngene Stammzelltransplantation hinzugefügt.

Im Falle des Todes des Patienten im Verlauf des stationären Aufenthalts wurden Datum und Todesursache aufgenommen. Es erfolgte die grobe Einteilung der Todesursachen in Infektionen, Grunderkrankung und Sonstige, da lediglich die beiden Erstgenannten relevant für die weitere Auswertung waren.

4.3.2. Infektionen allgemein

Als wichtiger Indikator einer Infektion wurde das Auftreten von Fieber detailliert dokumentiert. Als Fieber wurde die einmalige Messung der Körpertemperatur von mindestens 38,3 Grad Celsius oder eine Körpertemperatur von mindestens 38,0 Grad Celsius in zwei aufeinander folgenden Messungen definiert. Nach einer fieberfreien Episode von mindestens drei Tagen wurde das erneute Auftreten von Fieber als neue Fieberepisode betrachtet. Jede Fieberepisode wurde dann einzeln auf einen Zusammenhang mit einer Infektion oder einem positiven mikrobiologischen Befund untersucht. Hier waren vor allem der klinische oder radiologische Nachweis einer Pneumonie, das Auftreten einer Pilzinfektion und positive Blutkulturen von Bedeutung. Es wurden jedoch auch andere festgestellte Foci, wie beispielsweise eine Wund- oder Harnwegsinfektion, dokumentiert.

Um auch die Pathogene, die keine Infektion beim Patienten hervorriefen, zu erfassen, wurden alle mikrobiologischen Befunde, die im Verlauf des stationären Aufenthalts dokumentiert wurden, aufgenommen. Alle mikrobiologischen Befunde wurden nach Lokalisation sortiert aufgezählt. Zu jeder Lokalisation wurden nach Datum gereiht alle durchgeführten Untersuchungen aufgenommen. Bei positiven Befunden wurden jeweils die nachgewiesenen Keime erfasst und bei bakteriellen Erregern das zugehörige Antibiogramm angehängt.

Um das Auftreten von Infektionen bei Patienten mit und ohne antimikrobielle Prophylaxe vergleichen zu können, wurde die Gabe aller antifungaler, antibakterieller und antiviraler Prophylaxen, jeweils mit Wirkstoff, Start- und Enddatum, dokumentiert.

Zur Therapie wurden alle medikamentösen antimikrobiellen Therapien aufgenommen, die der Patient während des stationären Aufenthalts erhielt. Sollte die Therapie über das Entlassungsdatum hinaus fortgeführt werden, wurde der Entlassungszeitpunkt als Enddatum festgelegt, da keine Möglichkeit bestand, die weitere korrekte Einnahme der Medikamente zu überprüfen. Als erste antimikrobielle Therapie wurde die antifungale Therapie, jeweils mit Wirkstoff, Start- und Enddatum und der Einteilung in empirisch, präemptiv oder kalkuliert, aufgenommen. Zur Antibiotikatherapie wurden ebenfalls der Wirkstoff, das Start- und Enddatum und zusätzlich das Auftreten von Fieber während der Therapie dokumentiert. Die Einteilung in empirische, präemptive und kalkulierte Therapie wurde lediglich für die erste Antibiotika-Gabe getroffen, da oft mehrere Wirkstoffe überschneidend gegeben wurden und eine genaue Unterteilung nicht mehr möglich war. Die empirische Therapie wurde als eine Therapie bei Verdacht auf eine Infektion definiert, ohne dass ein Hinweis auf einen bestimmten Erreger vorlag. Bei der Gabe einer antimikrobiellen Therapie unter dem Verdacht auf einen bestimmten Erreger, ohne dass dieser bisher nachgewiesen war, wurde die Therapie als präemptiv eingestuft. Erst nach Vorliegen des mikrobiellen Befunds und Anpassen des Wirkstoffs an das Antibiogramm galt eine Therapie als kalkuliert. Zur ersten Antibiotika-Gabe wurden erneut die Laborwerte dokumentiert. Das waren zum einen die Extremwerte der bereits zur Aufnahme genannten Blutwerte im Verlauf der ersten Antibiotikatherapie, zum anderen die gleichen Blutwerte am Enddatum der ersten Antibiotikatherapie. Da nicht immer eine Blutentnahme an diesem Datum stattgefunden hatte, durfte das Datum der dokumentierten Blutwerte bis zu einem Tag vor und zwei Tage nach dem Enddatum der ersten Antibiotikatherapie liegen. Zur antiviralen Therapie wurden, wie bei der Prophylaxe, Wirkstoff, Start- und Enddatum festgehalten.

4.3.3. Pilzinfektionen

Um die Gefährdung des Patienten für das Auftreten einer Pilzinfektion beurteilen zu können, wurden zunächst verschiedene Risikofaktoren dokumentiert. Hierzu zählen eine Neutropenie mit einer Dauer von über zehn Tagen, die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation, ein Aufenthalt auf einer Intensivstation, die Durchführung einer Dialyse, das Auftreten von Pilzinfektionen in der Vorgeschichte sowie die Gabe von Kortikosteroiden (mindestens 0,3 mg/kg KG/Tag und länger als 21 Tage) oder T-Zell-immunosuppressiven Wirkstoffen in den letzten 90 Tagen. Da nicht immer sicher zu belegen war, ob Patienten vor dem stationären Aufenthalt eine Therapie nach diesen Kriterien erhalten hatten, fehlen für die Auswertung dieser beiden Faktoren die Daten einiger Patienten.

Anschließend erfolgte die Einschätzung zu einer invasiven Pilzinfektion nach den 2008 von De Pauw et al. überarbeiteten Leitlinien der EORTC/MSG in keine Infektion, mögliche Infektion, wahrscheinliche Infektion und nachgewiesene Infektion. Die genauen Kriterien für die Einteilung sind in Tab. 1 und 2 (S. 16f) aufgeführt. Zur Beurteilung der klinischen Kriterien wurden die Ergebnisse sämtlicher radiologischer Untersuchungen von Thorax und Kopf festgehalten. Hierfür wurden die von den Radiologen des Universitätsklinikums Jena formulierten Beurteilungen herangezogen.

4.4. Methoden der statistischen Auswertung

Die Sammlung der Daten aus dem Dokumentationsprogramm des Universitätsklinikums Jena (SAP) erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 22. Auch die anschließende Auswertung wurde mit diesem Programm durchgeführt. Für Variablen mit Skalenmaß wie Alter, Aufenthalts- oder Neutropeniedauer und ECOG-Status wurden Minimum, Maximum und Medianwert ermittelt. Der Medianwert gibt den mittleren Wert einer Datenmenge an. Der Einfluss von Ausreißerwerten ist dadurch geringer als beim Mittelwert. Deshalb sollte der Median vor allem in Gruppen, die nicht normal verteilt sind, angewendet werden. Die Verteilung anderer Variablen wurde mittels Häufigkeiten beschrieben.

Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe verallgemeinerter Schätzgleichungen, einem Sonderfall der verallgemeinerten linearen Modelle. Hierdurch konnte eine logistische Regression durchgeführt werden, auch wenn von einigen Patienten mehrere Aufenthalte in die Datenbank aufgenommen wurden. Dies verhindert die Verzerrung der Ergebnisse durch den Einfluss von Patienten, die über verschiedene Aufenthalte mit gleichen Grundfaktoren, wie etwa Geschlecht oder Grunderkrankung, mehrfach in die Auswertung einbezogen wurden. Auf diese Weise wurde geschätzt, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Ereignis (in diesem Fall das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion) von verschiedenen unabhängigen Variablen (in diesem Fall die verschiedenen Einflussfaktoren, z.B. Grunderkrankung oder Neutropenie) abhängt. Bei einem p-Wert $< 0,05$ wurde das Ergebnis als signifikant gewertet. Die Art und Stärke des Einflusses beschreibt der Exponent(B). Bei Werten größer als 1,0 liegt ein positiver Einfluss vor, bei Werten kleiner als 1,0 ist er negativ. Je weiter der Wert von der 1,0 entfernt ist, desto stärker ist der positive oder negative Einfluss. Bei einem Wert von genau 1,0 hat die untersuchte Variable keinen Einfluss auf das Ereignis. Um die Beeinflussung verschiedener Variablen untereinander zu untersuchen, erfolgten zudem multivariate Auswertungen. Hierbei zeigt sich, in wie weit der zuvor berechnete Einfluss durch die gleiche oder entgegengesetzte Wirkung anderer Variablen verstärkt oder abgeschwächt wird. Diese Wirkung wird herausgenommen um zu sehen, ob eine Variable weiterhin einen signifikanten Einfluss aufweist.

5. Ergebnisse

5.1. Patientencharakteristika

Für die Auswertung mussten zunächst alle nach den genannten Einschlusskriterien aufgenommenen Aufenthalte entsprechend der genannten Ausschlusskriterien gefiltert werden. Es wurden zunächst 436 Patienten mit 914 Aufenthalten aufgenommen. Bei 346 Aufenthalten wurde keine myelo-suppressive oder myeloablative Chemotherapie verabreicht, 243 Aufenthalte dauerten weniger als 14 Tage, davon erfüllten 230 Aufenthalte beide Ausschlusskriterien. Hierdurch ergaben sich Daten von 350 Patienten mit 555 Aufenthalten, aus denen ein Infektionsregister erstellt wurde. Da sich die Fragestellung dieser Arbeit lediglich auf neutropenische Patienten bezieht, wurden zusätzlich alle Aufenthalte herausgenommen, in denen keine Neutropenie auftrat. Dies war bei weiteren 22 Aufenthalten der Fall, so dass insgesamt 342 Patienten mit 533 Aufenthalten für die weitere Auswertung zur Verfügung standen. (Abb.: 1)

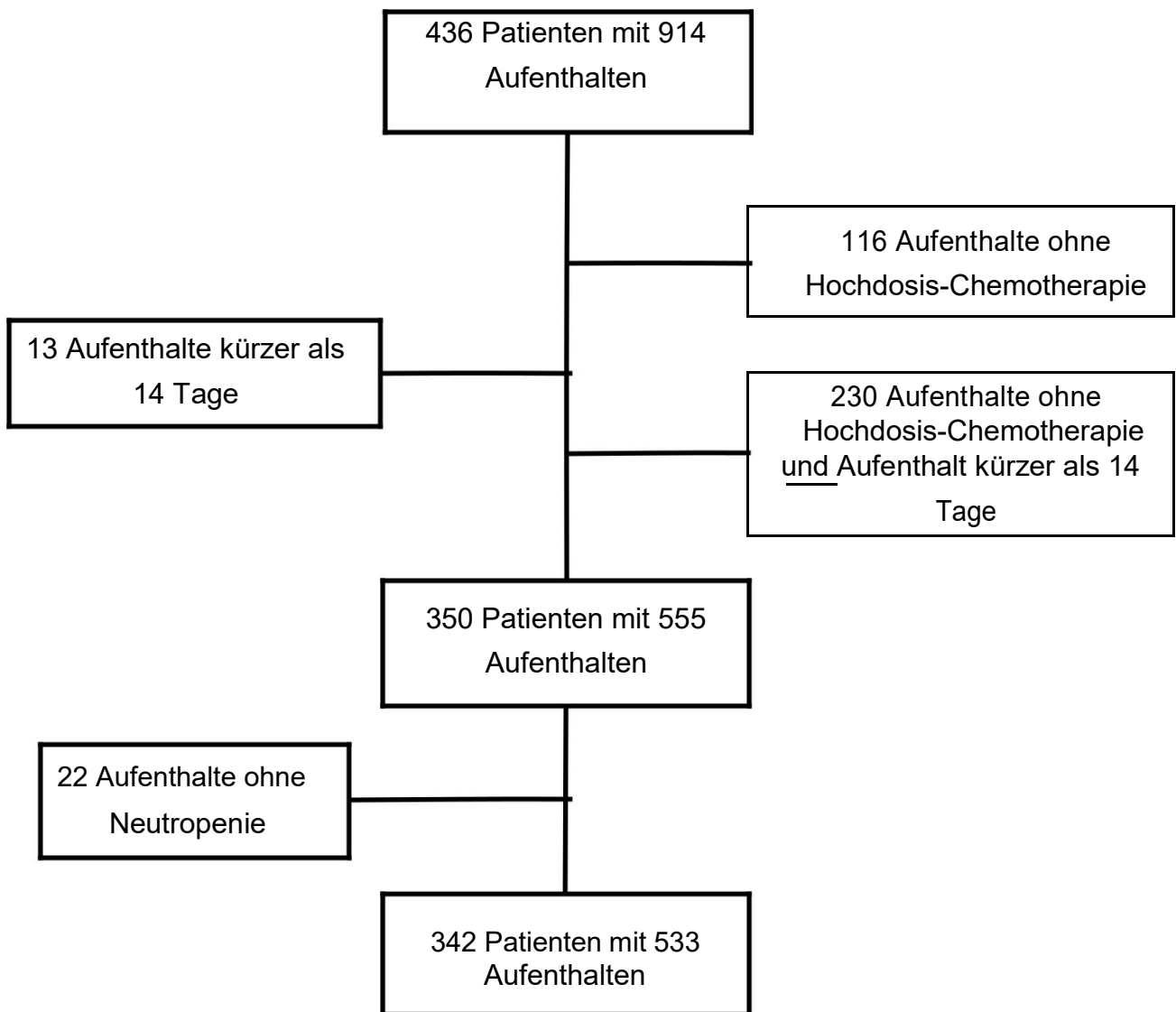


Abb. 1: Flowchart Patientenauswahl. Unter Hochdosis-Chemotherapie wurden alle myelosuppressiven und myeloablativen Chemotherapien zusammengefasst.

Bei den 342 Patienten handelte es sich um 151 Frauen und 191 Männer. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der onkologischen Grunderkrankung lag bei 55 Jahren, das zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei 56 Jahren. (Tab. 5 und 6)

Die AML war mit 112 Patienten die häufigste Grunderkrankung in dieser Gruppe, gefolgt von Multiplem Myelom und Lymphomerkrankungen. Dies und die Verteilung einzelner Begleiterkrankungen ist in Tab. 5 zu sehen.

Charakteristika	Studienpatienten (N = 342)	Patienten mit invasiver Pilzinfektion (N = 29)
Geschlecht weiblich	151 (44 %)	12 (41 %)
Alter bei ED	18-74 Jahre, Median 55 Jahre	23-73 Jahre, Median 55 Jahre
Grunderkrankung		
AML	112 (33 %)	22 (76 %)
ALL	20 (6 %)	2 (7 %)
MDS	12 (4 %)	0 (0 %)
Multiples Myelom	103 (30 %)	1 (3 %)
Lymphom	77 (23 %)	1 (3 %)
Andere *	18 (5 %)	3 (10 %)
Begleiterkrankungen		
kardial	170 (50 %)	10 (35 %)
pulmonal	38 (11 %)	4 (14 %)
Diabetes mellitus	38 (11 %)	4 (14 %)
renal	45 (13 %)	4 (14 %)
hepatisch	42 (12 %)	1 (3 %)

Tab. 5: Patientencharakteristika

* Als Andere wurden einzeln aufgetretene Erkrankungen, wie beispielsweise die aplastische Anämie, zusammengefasst.

Im Zeitraum 01.01.2012 bis 31.12.2014 wurden insgesamt 304 Stammzelltransplantationen durchgeführt. Die häufigste Form war die autologe periphere Blutstammzelltransplantation, die im aufgenommenen Zeitraum 182 mal am Universitätsklinikum Jena stattfand. (Tab. 6)

Die meisten Patienten befanden sich zu Beginn des stationären Aufenthalts in kompletter oder partieller Remission. In 57 Prozent der Aufenthalte erhielten sie eine Konditionierungstherapie. Die weiteren Angaben zu den stationären Aufenthalten sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Charakteristika	Aufenthalte (N = 533)	Aufenthalte mit invasiver Pilzinfektion (N = 32)
Alter bei Aufnahme	19-74 Jahre, Median 56 Jahre	23-73 Jahre, Median 57 Jahre
ECOG-Status	0-4, Median 1	0-3, Median 1
Aufenthaltsdauer	16-110 Tage, Median 36 Tage	31-110 Tage, Median 53,5 Tage
Remissionsstatus vor Chemotherapie		
Erstdiagnose	99 (19 %)	8 (25 %)
komplette Remission	155 (29 %)	6 (19 %)
partielle Remission	127 (24 %)	5 (16 %)
stabil	1 (0,2 %)	0 (0 %)
refraktär	27 (5 %)	5 (16 %)
Rezidiv	16 (3 %)	2 (6 %)
unbekannt	108 (20 %)	6 (19 %)
Art der Chemotherapie		
Induktion	111 (21 %)	9 (28 %)
Reinduktion	28 (5 %)	7 (22 %)
Konsolidierung	88 (17 %)	4 (13 %)
Konditionierung	301 (57 %)	12 (38 %)
andere	5 (1 %)	0 (0,0 %)
Neutropeniedauer	1-66 Tage, Median 15 Tage	12-66 Tage, Median 24,5 Tage
Stammzelltransplantation	304 (57 %)	12 (38 %)
allogen	121/304 (40 %)	12/12 (100 %)
autolog	182/304 (60 %)	0/12 (0 %)
syngen	1/304 (0,3 %)	0/12 (0 %)

Tab. 6: Charakteristika der stationären Aufenthalte

Nach den Kriterien der EORCT/MSG fielen 27 Aufenthalte in die Kategorie der wahrscheinlichen und fünf Aufenthalte in die Kategorie der nachgewiesenen invasiven Pilzinfektion. Diese beiden Kategorien wurden für die weiteren Auswertungen als vorhandene Pilzinfektion zusammengefasst und den ebenfalls zusammengefassten Kategorien keine und mögliche invasive Pilzinfektion gegenübergestellt. Diese 32 Fälle entsprechen einem Anteil von sechs Prozent aller Aufenthalte. Da manche Patienten im Zeitraum der Untersuchung mehrfach erkrankten, handelt es sich um insgesamt 29 Patienten. Es wurde also bei neun Prozent aller Patienten mindestens einmal eine invasive Pilzinfektion festgestellt.

Die Daten der Patienten und Aufenthalte mit Pilzinfektion sind ebenfalls in Tab. 5 und 6 dargestellt. Auffällig im Vergleich zur gesamten Patientengruppe ist vor allem der deutlich höhere Anteil an Patienten mit AML und dass nur allogene und nicht autologe Stammzelltransplantationen mit einer invasiven Pilzinfektion assoziiert waren. Die Alters- und Geschlechtsverteilung blieben dagegen ungefähr gleich.

5.2. Zuordnung zu den Infektionsgruppen

Die Zuordnung der Patienten zu den Diagnosekategorien für invasive Pilzinfektionen erfolgte, wie in Kapitel 2.2.3. beschrieben, an Hand verschiedener Kriterien. Insgesamt wurde in fünf Aufenthalten eine invasive Pilzinfektion bewiesen. Das ist ein Anteil von 0,9 Prozent der Aufenthalte beziehungsweise 1,5 Prozent der Patienten. Bei drei Patienten zeigten sich Candida-Pilze in der Blutkultur, zwei mal konnte eine Mucormyose histologisch nachgewiesen werden.

Für eine wahrscheinliche invasive Pilzinfektion mussten jeweils mindestens ein Wirtskriterium, ein mikrobiologisches und ein klinisches Kriterium erfüllt sein. Bei allen Patienten dieser Kategorie lag eine Neutropeniedauer über zehn Tage sowie eine Infektion der unteren Atemwege vor. Weiterhin konnte bei 20 der 27 Aufenthalte ein Aspergillus-Galactomannan-Antigen detektiert werden. Der Großteil der Proben stammte aus der BAL. In den übrigen fünf Aufenthalten wurde das Aspergillus-Galactomannan-Antigen im Serum nachgewiesen. (Tab. 7) In 10 Fällen fiel Aspergillus in der Kultur auf. Davon waren bei drei Aufenthalten sowohl das Aspergillus-Galactomannan-Antigen als auch die Kultur positiv. (Tab. 7)

	wahrscheinliche IPI
Wirtskriterien	
Neutropenie > 10 Tage	27/27 (100,0 %)
allogene SZT	12/27 (44 %)
Kortikosteroide*	2/22 (9 %)
Immunsuppression	9/25 (36 %)
Mikrobiologische Kriterien	
Kultur	10/27 (37 %)
AspG-Ag	20/27 (74 %)
im Serum	5/20 (25 %)
in der BAL	15/20 (75 %)
Klinische Kriterien	
untere Atemwege	27/27 (100 %)
sinonasal	1/27 (4 %)

Tab. 7: Häufigkeit der Diagnosekriterien für invasive Pilzinfektionen bei Patienten mit wahrscheinlicher IPI.

* Da bei einigen Fällen nicht genau nachzuvollziehen war, ob die Patienten mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva entsprechend der Definition (s. Tab. 2) therapiert wurden, fehlen für diese Auswertung die Daten von insgesamt fünf Aufenthalten bei Kortikosteroiden und zwei Aufenthalten bei Immunsuppression.

Die Untersuchung auf Aspergillus-Galactomannan-Antigen erfolgte sowohl im Serum als auch in der BAL und im Liquor. Genaue Zahlen hierzu lagen bei Patienten mit AML und ALL erst ab Mai 2013 vor, da bis zu diesem Zeitpunkt lediglich dokumentiert wurde, ob ein positiver Aspergillus-Galactomannan-Antigen-Nachweis vorlag. Wie viele Proben gewonnen wurden und von welcher Lokalisation sie stammten, wurde oftmals erst nach diesem Zeitpunkt festgehalten. Bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen wurden die Daten im gesamten Aufnahmezeitraum vollständig erfasst. Die Patienten wurden 0 bis 27 mal auf Aspergillus-Galactomannan-Antigen getestet mit einem Median bei 1. Bei Patienten mit invasiver Pilzinfektion lag der Median bei 2,5. Insgesamt lagen Ergebnisse von 1483 Untersuchungen auf Aspergillus-Galactomannan-Antigen vor. Der Großteil der Proben stammte mit 98 Prozent aus dem Serum. Von diesen waren lediglich zwei Prozent positiv. Auch bei Patienten mit bewiesener und wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektion wurden hauptsächlich Serum-Proben untersucht. Die Rate an positiven Nachweisen lag hier jedoch etwas höher. (Tab. 8)

In der gesamten Patientengruppe konnte in mehr als jeder dritten BAL das Aspergillus-Galactomannan-Antigen nachgewiesen werden. In der Gruppe mit invasiven Pilzinfektionen waren sogar 63 Prozent der BAL-Proben positiv. (Tab. 8)

Die drei aus dem Liquor entnommenen Proben waren alle negativ. (Tab. 8)

	Serum	BAL	Liquor
Proben insgesamt von N = 1483	1448 (98 %)	32 (2 %)	3 (0,2 %)
positives AspG-Ag gesamt	31 (2 %)	12 (38 %)	0 (0 %)
Proben bei IPI von N = 140	120 (86 %)	19 (14 %)	1 (1 %)
positives AspG-Ag bei IPI	12 (10 %)	12 (63 %)	0 (0 %)

Tab. 8: Lokalisation der Probenentnahmen und Ergebnis der Untersuchung auf Aspergillus-Galactomannan-Antigen bei allen Patienten und bei Patienten mit invasiver Pilzinfektion (bewiesen und wahrscheinlich), ab Mai 2013 und Patienten mit SZT.

5.3. Auswertung der Häufigkeit von Pilzinfektionen

5.3.1. Häufigkeit in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Betrachtet man zunächst, bei welchen Grunderkrankungen es im Verlauf zum Auftreten invasiver Pilzinfektionen kommt, fällt vor allem die Patientengruppe mit AML auf. Bei diesen Patienten kam es in 9,7 Prozent der Aufenthalte zu einer Infektion (Abb. 2). Bei Patienten mit Multiplem Myelom und Lymphom war die Rate deutlich niedriger, in der Gruppe der Myelodysplastischen Syndrome lag sie sogar bei 0,0 Prozent. Auch wenn der Unterschied zu den anderen Gruppen statistisch nicht signifikant war, ergab sich doch ein deutlicher Hinweis, dass die Grunderkrankung das Auftreten invasiver Pilzinfektionen beeinflusst. Daher wurden die Patienten mit AML den Patienten mit allen anderen Grunderkrankungen zusammengefasst gegenübergestellt. Die Rate an invasiven Pilzinfektionen lag in dieser Gruppe bei 2,5 Prozent. Dieser Unterschied ist mit $p = 0,001$ signifikant. (Abb. 2)

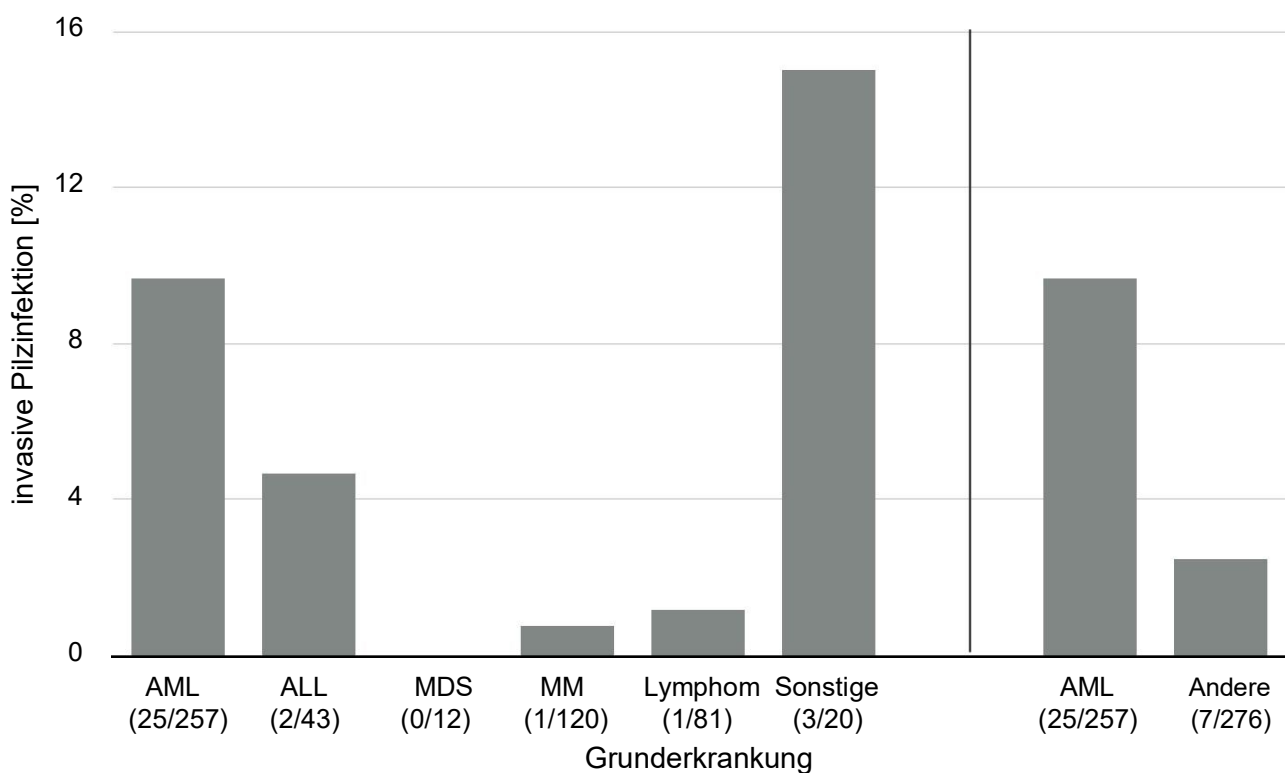


Abb. 2: Häufigkeit invasiver Pilzinfektionen bei verschiedenen Grunderkrankungen in Prozent.

5.3.2. Häufigkeit in Abhängigkeit von den Risikofaktoren

Neben der Grunderkrankung können viele weitere Faktoren das Risiko für eine invasive Pilzinfektion beeinflussen. Ein wichtiger Aspekt hierbei ist die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation. In dieser Studie trat bei 12 der 121 durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen eine invasive Pilzinfektion auf. Tab. 9 zeigt den Unterschied zu den Aufenthalten, in denen keine allogene Stammzelltransplantation stattfand. Hier kam es nur bei 20 von 412 Aufenthalten zu einer invasiven Pilzinfektion.

Noch größer war der Unterschied zwischen Patienten, deren Neutropenie über zehn Tage andauerte, und solchen mit kürzerer Neutropenie. Lag die Neutropeniedauer über zehn Tagen, trat in 32 von 329 Aufenthalten (10 Prozent der Fälle) eine invasive Pilzinfektion auf. Während der 204 Aufenthalte mit kürzerer Neutropenie trat keine einzige Pilzinfektion auf. Dieses Ergebnis lässt sich mittels der hier verwendeten Schätzgleichungen nicht auswerten. Es beschreibt aber den größten Einfluss aller untersuchten Faktoren, da es ausschließlich bei Vorhandensein dieses Einflussfaktors zu invasiven Pilzinfektionen kam. (Tab. 9) Um dennoch eine statistische Auswertung, auch in Bezug auf die anderen Faktoren, durchführen zu können, wurde der Cut-off-Wert auf eine Neutropeniedauer von über zwölf Tagen erhöht. Hierdurch lag nun ein Fall mit invasiver Pilzinfektion unter dem Cut-off-Wert. Bei diesem betrug die Neutropeniedauer genau zwölf Tage. Die folgenden Auswertungen, insbesondere die multivariaten Berechnungen mit mehreren Faktoren, beziehen sich daher auf eine Neutropeniedauer über 12 Tage. (Tab. 9)

Ein weiterer untersuchter Einflussfaktor war die bereits durchgemachte Pilzinfektion in der Anamnese. Auch in dieser Patientengruppe traten mit zehn Prozent vermehrt Pilzinfektionen auf (Tab. 9). Noch deutlicher war der Unterschied bei Patienten, die innerhalb der letzten 90 Tage immunsupprimierende Wirkstoffe erhalten hatten. Der Unterschied von zwölf Prozent gegenüber fünf Prozent in den Fällen ohne eine solche Therapie war statistisch signifikant. Eine immunsuppressive Therapie zeigte sich damit in dieser Studie als einer der stärksten Einflussfaktoren für das Auftreten invasiver Pilzinfektionen.

Einflussfaktor	invasive Pilzinfektion mit Einflussfaktor	invasive Pilzinfektion ohne Einflussfaktor	p-Wert
allogene SZT	12/121 (10 %)	20/412 (5 %)	0,059
Neutropenie > 10 Tage	32/329 (10 %)	0/204 (0 %)	-
Neutropenie > 12 Tage	31/298 (10 %)	1/235 (0,4 %)	0,001
IPI in Anamnese	9/95 (10 %)	23/438 (5 %)	0,150
Immunsuppression*	9/78 (12 %)	21/420 (5 %)	0,040

Tab. 9: Häufigkeit invasiver Pilzinfektionen mit und ohne verschiedene Einflussfaktoren.

*Immunsuppression: Da nicht immer sicher nachzuvollziehen war, inwieweit Patienten eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten, fehlen hier die Werte von 35 Aufnahmen.

Der zur Aufnahme erhobene ECOG-Status zeigte ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Es wurde beobachtet, dass bei ECOG 0 ein deutlich geringerer Anteil an Patienten eine invasive Pilzinfektion entwickelte als bei ECOG 3 (Tab. 10). Dieser Anstieg ist mit $p = 0,002$ statistisch signifikant. Der Allgemeinzustand des Patienten bei Aufnahme scheint also bereits ausschlaggebend für den weiteren stationären Verlauf zu sein.

	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	ECOG 4
invasive Pilzinfektion	10 / 251 (4 %)	14 / 201 (7 %)	4 / 61 (7 %)	4 / 16 (25 %)	0 / 3 (0 %)

Tab. 10: Häufigkeit invasiver Pilzinfektionen in Abhängigkeit vom ECOG-Status zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

Die Auswertung von Geschlecht und Begleiterkrankungen ergab keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse sind in Tab. 11 im Anhang zusammengefasst. Tab. 11 enthält außerdem Ergebnisse zu invasiven Pilzinfektionen unter Dialyse oder Kortikosteroidtherapie, da dies nur auf einzelne Patienten zutraf.

Bei der Auswertung des Alters in Bezug auf das Auftreten invasiver Pilzinfektionen zeigte sich der Altersmedian bei Patienten mit invasiver Pilzinfektion um ein Jahr höher (57 Jahre) als bei Patienten ohne eine solche Infektion (56 Jahre). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Eine Übersicht über das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum stationären Aufenthalt bei Patienten mit und ohne invasive Pilzinfektion gibt Tab. 12 im Anhang.

Um den Einfluss der verschiedenen Faktoren untereinander mit einzubeziehen, wurde eine Parameterschätzung mit mehreren Einflussfaktoren durchgeführt. Auf Grund der geringen Patientenanzahl konnten nur jeweils drei Parameter gleichzeitig auf ihren gegenseitigen Einfluss überprüft werden. Es wurden daher die Faktoren verwendet, die in der Einzelauswertung den größten Einfluss auf invasive Pilzinfektionen zeigten. Hierbei blieb lediglich bei der Neutropeniedauer ein signifikanter Unterschied bestehen. Die Neutropenie scheint also der einflussreichste Faktor in Bezug auf das Auftreten von invasiven Pilzinfektionen zu sein. (Tab. 13).

Einflussfaktor	Exp(B)	p-Wert
Neutropenie > 12 Tage	19,534	0,004
AML	1,554	0,341
Immunsuppression	1,509	0,380
Neutropenie > 12 Tage	25,560	0,002
allogene SZT	1,113	0,812
IPI in Anamnese	1,162	0,747
Neutropenie > 12 Tage	22,472	0,003
AML	1,296	0,567
ECOG > 1	1,884	0,095

Tab. 13: Kombinierte Auswertungen verschiedener Einflussfaktoren untereinander. Es wurden jeweils die drei zusammen stehenden Faktoren miteinander in Bezug gesetzt.

5.3.3. Häufigkeit in Abhängigkeit von der antifungalen Prophylaxe

Während des stationären Aufenthalts erhielten die Patienten verschiedene antifungale Wirkstoffe zur Prophylaxe. Es wurden je nach Indikation Posaconazol, Fluconazol oder Voriconazol verabreicht. Während 18 Aufenthalten erfolgte keine Prophylaxe. Zunächst ist zu berücksichtigen, welche Patienten welche Wirkstoffe zur Prophylaxe erhielten. Fluconazol wurde hauptsächlich bei Patienten mit Multiplem Myelom und anderen Lymphom-erkrankungen eingesetzt. Posaconazol und Voriconazol wurden vor allem bei AML verabreicht sowie bei Patienten mit einer Neutropeniedauer über zehn Tagen, wobei bei diesen häufig auch eine AML als Grunderkrankung vorlag. Tab. 14 gibt einen Überblick, bei welchen Patienten die einzelnen Prophylaxewirkstoffe eingesetzt wurden.

	AML	ALL	MDS	MM	Lymphom	Andere	Neutropenie > 10 Tage
Keine Prophylaxe	10/18 (56 %)	3/18 (17 %)	0/18 (0 %)	4/18 (22 %)	1/18 (6 %)	0/18 (0 %)	9/18 (50 %)
Fluconazol	48/275 (18 %)	21/275 (8 %)	8/275 (3 %)	111/275 (40 %)	68/275 (25 %)	19/275 (7 %)	106/275 (39 %)
Posaconazol	145/172 (84 %)	15/172 (9 %)	3/172 (2 %)	3/172 (2 %)	6/172 (4 %)	0/172 (0 %)	152/172 (88 %)
Voriconazol	54/68 (79 %)	4/68 (6 %)	1/68 (2 %)	2/68 (3 %)	6/68 (9 %)	1/68 (2 %)	62/68 (91 %)

Tab. 14: Anteile der Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen sowie der Patienten mit Neutropenie über zehn Tagen nach verschiedenen Prophylaxe-Wirkstoffen.

Es fällt auf, dass es sich um relativ heterogene Gruppen mit unterschiedlichen Risikokonstellationen handelt. Dies erschwert den Vergleich der verschiedenen Prophylaxe-Wirkstoffe, sodass die Unterschiede in den Infektionsraten nicht allein der stärkeren oder schwächeren Wirkung einzelner Medikamente zugeschrieben werden können.

Überraschend ist, dass es bei den Aufenthalten ohne Prophylaxe zu keiner invasiven Pilzinfektion kam. Auch unter Fluconazol-Prophylaxe war die Infektionsrate mit drei Prozent sehr gering. Deutlich höher war der Anteil an invasiven Pilzinfektionen bei der Posaconazol-Prophylaxe mit neun Prozent. Bei Patienten, die Voriconazol erhalten hatten, lag die Infektionsrate sogar bei 13 Prozent (Tab. 15).

	Keine Prophylaxe	Fluconazol	Posaconazol	Voriconazol
invasive Pilzinfektion	0/18 (0,0 %) p -	8/275 (2,9 %) p = 0,014	15/172 (8,7 %)	9/68 (13,2 %) p = 0,326

Tab. 15: Häufigkeit invasiver Pilzinfektionen in Abhängigkeit von der antifungalen Prophylaxe.

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz wurde Posaconazol als Bezugswert herangezogen. Daher ergibt sich hierfür kein p-Wert. Da es bei Patienten ohne antifungale Prophylaxe zu keiner invasiven Pilzinfektion kam, konnte auch hier kein p-Wert ermittelt werden.

Bezieht man den Einfluss weiterer Faktoren in die Auswertungen ein, so fällt auf, dass der Unterschied zwischen Fluconazol und Posaconazol nicht mehr signifikant ist. Nur der Einfluss der Neutropeniedauer bleibt mit $p = 0,003$ weiterhin signifikant. Dieser Faktor ist also mitverantwortlich für den scheinbar signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Prophylaxe-Wirkstoffen. (Tab. 16)

	Einflussfaktor	Fluconazol	Voriconazol
AML	p = 0,096	p = 0,290	p = 0,417
Neutropenie > 12 Tage	p = 0,003	p = 0,354	p = 0,582

Tab. 16: Kombinierte Auswertung der Prophylaxe-Wirkstoffe mit verschiedenen Einflussfaktoren. Die p-Werte von Fluconazol und Voriconazol beziehen sich auf den Unterschied zu Posaconazol, das als Bezugswert verwendet wurde.

Insgesamt kann aufgrund der klaren Zuordnung von Posaconazol und Voriconazol zu Patienten mit AML beziehungsweise langer Neutropeniedauer und Fluconazol zu Patienten mit niedrigerem Risiko keine Aussage zur Effektivität der verschiedenen Substanzen gemacht werden.

5.4. Auswertung des Verlaufs der Pilzinfektionen

Zur Auswertung des Verlaufs wurden die 32 Fälle von 29 Patienten mit wahrscheinlicher oder bewiesener invasiver Pilzinfektion herangezogen. Es werden hier lediglich Häufigkeiten beschrieben. Eine weitere statistische Auswertung ist auf Grund der geringen Fallzahlen nicht zielführend. Insgesamt erfolgte während 9 der 32 Aufenthalte eine Verlegung auf die Intensivstation (28 Prozent), fünf dieser Patienten verstarben infektionsbedingt. Zwei weitere Patienten starben durch die Infektion ohne vorher intensivmedizinisch behandelt worden zu sein. Insgesamt starben also 24 Prozent der 29 Patienten mit invasiver Pilzinfektion an ihrer Infektion.

5.4.1. Verlauf in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Der Großteil der Patienten mit invasiver Pilzinfektion litt an einer AML. Andere Grunderkrankungen waren eher Einzelfälle. Tab. 17 zeigt, dass bei 7 der 9 ITS-Fälle und bei 5 der 7 Todesfälle eine AML als Grunderkrankung vorlag.

	ITS-Aufenthalt	infektionsbedingter Tod
AML	7/25 (28 %)	5/25 (20,0 %)
ALL	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0 %)
Myelom	0/1 (0,0 %)	0/1 (0,0 %)
Lymphom	0/1 (0,0 %)	1/1 (100 %)
Andere	1/3 (33,3 %)	0/3 (0,0 %)

Tab. 17: ITS-Aufenthalte und infektionsbedingter Tod bei Patienten mit invasiver Pilzinfektion und verschiedenen Grunderkrankungen.

5.4.2. Verlauf in Abhängigkeit von den Risikofaktoren

Bei der Betrachtung der Einflussfaktoren in Bezug auf den Verlauf der invasiven Pilzinfektionen fiel auf, dass diese zum Teil völlig anders auf den Verlauf als auf die Häufigkeit der Infektionen einwirkten. Ein deutlicher Unterschied zeigte sich vor allem im Geschlecht. Weibliche Patientinnen wurden deutlich öfter auf eine Intensivstation verlegt (46 Prozent) und starben auch öfter an der Infektion (31 Prozent) als männliche Patienten. Bei den Männern lagen beide Raten bei 16 Prozent. (Tab. 18)

Ganz anders zeigte sich das Ergebnis beim ECOG-Status. Während ein hoher ECOG-Status bei der Häufigkeit eher negativen Einfluss hatte, zeigte sich bei diesen Patienten ein etwas besserer Verlauf. Die Unterschiede waren beim Betrachten der ITS-Aufenthalte jedoch sehr gering. Der Anteil der Verlegungen sank von 30 Prozent bei ECOG 0 auf 25 Prozent bei ECOG 3. Von den Patienten mit ECOG 0 starben 40 Prozent, während bei ECOG 3 kein Patient verstarb. Bei den Gruppen mit ECOG 2 und ECOG 3 handelte es sich mit jeweils vier Patienten allerdings um sehr wenige Patienten (Tab. 18).

Auch bei Patienten mit und ohne immunsuppressive Therapie zeigte sich nur ein geringer Unterschied. Wie Tab. 18 zeigt, lag die Sterberate bei Patienten, die eine solche Therapie erhalten hatten, sogar etwas niedriger als bei den Patienten ohne eine Immunsuppression. Bei der allogenen Stammzelltransplantation war der Anteil an Patienten, die auf eine Intensivstation verlegt wurden, etwa gleich hoch. Es zeigte sich jedoch ein großer Unterschied bei der Sterberate. Während 19 Prozent der Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation an der Infektion starben, waren es 27 Prozent bei den Patienten, die zuvor eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten. (Tab. 18) Eine invasive Pilzinfektion in der Anamnese schien sich zunächst positiv auf den Verlauf auszuwirken, betrachtet man nur die ITS-Aufenthalte. Die Rate an Verlegungen ist mit 11 Prozent deutlich geringer als bei Patienten ohne vorherige Pilzinfektion (35 Prozent). Der Anteil der Patienten, die an der Infektion verstarben, ist jedoch etwa gleich. (Tab. 18)

Zur Neutropenie erfolgte keine weitere Auswertung, da die Neutropeniedauer, wie oben beschrieben, bei allen Patienten über zehn Tagen lag. Die in Tab. 18 angegebenen Häufigkeiten für ITS-Aufenthalte und infektionsbedingten Tod bei Patienten mit einer Neutropenie über zehn Tagen entsprechen also den Raten aller Patienten mit invasiver Pilzinfektion.

	ITS-Aufenthalt	infektionsbedingter Tod
Neutropenie > 10 Tage	9/32 (28 %)	7/32 (22 %)
mit allogene SZT	3/11 (27 %)	3/11 (27 %)
ohne allogene SZT	6/21 (29 %)	4/21 (19 %)
mit IPI in Anamnese	1/9 (11 %)	2/9 (22 %)
ohne IPI in Anamnese	8/23 (35 %)	5/23 (22 %)
mit Immunsuppression*	3/9 (33 %)	2/9 (22 %)
ohne Immunsuppression	6/21 (29 %)	5/21 (24 %)
Geschlecht		
weiblich	6/13 (46 %)	4/13 (31 %)
männlich	3/19 (16 %)	3/19 (16 %)
ECOG-Status		
ECOG 0	3/10 (30 %)	4/10 (40 %)
ECOG 1	4/14 (29 %)	2/14 (14 %)
ECOG 2	1/4 (25 %)	1/4 (25 %)
ECOG 3	1/4 (25 %)	0/4 (0 %)

Tab. 18: ITS-Aufenthalte und infektionsbedingter Tod bei Patienten mit invasiver Pilzinfektion und verschiedenen Einflussfaktoren.

*Immunsuppression: Da nicht immer sicher nachzuvollziehen war, inwieweit Patienten eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten, fehlen hier die Werte von zwei Patienten.

Da es sich bei den Begleiterkrankungen um Gruppen von ein bis fünf Patienten handelte, wurden diese für den Verlauf nicht ausgewertet. Lediglich kardiale Begleiterkrankungen waren bei elf Patienten vorhanden. Von diesen wurden zwei Patienten (18 Prozent) auf eine Intensivstation verlegt, drei Patienten (27 Prozent) verstarben infektionsbedingt. Bei Patienten ohne kardiale Begleiterkrankungen lag die Rate bei den ITS-Aufenthalten mit 7 von 21 (33 Prozent) zwar höher, die Sterberate mit 4 von 21 (19 Prozent) jedoch deutlich niedriger als bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen.

Auch bei der Betrachtung der Altersstrukturen je nach Verlauf zeigten sich keine großen Unterschiede in den einzelnen Gruppen. Patienten, die auf eine Intensivstation verlegt wurden, waren im Median 54 Jahre alt, das mediane Alter bei einem infektionsbedingten Tod lag bei 59 Jahren. Der Altersmedian der Vergleichsgruppen lag in beiden Fällen bei 57 Jahren. Eine Übersicht hierzu findet sich in Tab. 19 im Anhang.

Für die Verlaufsbeurteilung wurden zusätzlich die vorher zusammengefassten Gruppen wieder in die einzelnen Diagnosekategorien keine, mögliche, wahrscheinliche und bewiesene invasive Pilzinfektion (Tab. 1, S. 16) aufgeteilt. Es zeigte sich, dass sowohl der Anteil an Patienten, die auf eine Intensivstation verlegt wurden, als auch die infektionsbedingte Sterberate mit steigender Kategorie massiv zunahm. Bei Patienten der Kategorien keine und mögliche invasive Pilzinfektion waren hierfür hauptsächlich bakterielle Erreger verantwortlich. Die Sterberaten lagen hier bei 0,7 bzw. 4,1 Prozent. Bei den Patienten mit wahrscheinlicher invasiver Pilzinfektion starben 14,8 Prozent und bei nachgewiesener Infektion sogar 60,0 Prozent. Der Anstieg sowohl bei der Zahl der ITS-Aufenthalte als auch beim infektionsbedingten Tod ist mit p-Werten von maximal 0,023 statistisch signifikant (Tab. 20).

	ITS-Aufenthalt	infektionsbedingter Tod
Keine IPI	11/404 (3 %)	3/404 (1 %)
Mögliche IPI	10/97 (10 %) p = 0,002	4/97 (4 %) p = 0,023
Wahrscheinliche IPI	6/27 (22 %) p < 0,001	4/27 (15 %) p < 0,001
Bewiesene IPI	3/5 (60 %) p < 0,001	3/5 (60 %) p < 0,001

Tab. 20: Häufigkeit von ITS-Aufenthalten und infektionsbedingtem Tod bei Patienten mit verschiedenen Diagnosekategorien für invasive Pilzinfektionen. Der p-Wert bezieht sich jeweils auf den Vergleichs-Wert bei Keine IPI.

In Abb. 3 ist zusätzlich dargestellt, wie viele Patienten auf eine Intensivstation verlegt wurden und anschließend infektionsbedingt verstarben. Bedingt durch den Anstieg der beiden einzelnen Gruppen nimmt auch dieser gemeinsame Anteil mit steigender Diagnosekategorie stark zu. Bei den bewiesenen invasiven Pilzinfektionen starben alle drei Patienten, die zuvor auf die Intensivstation verlegt wurden.

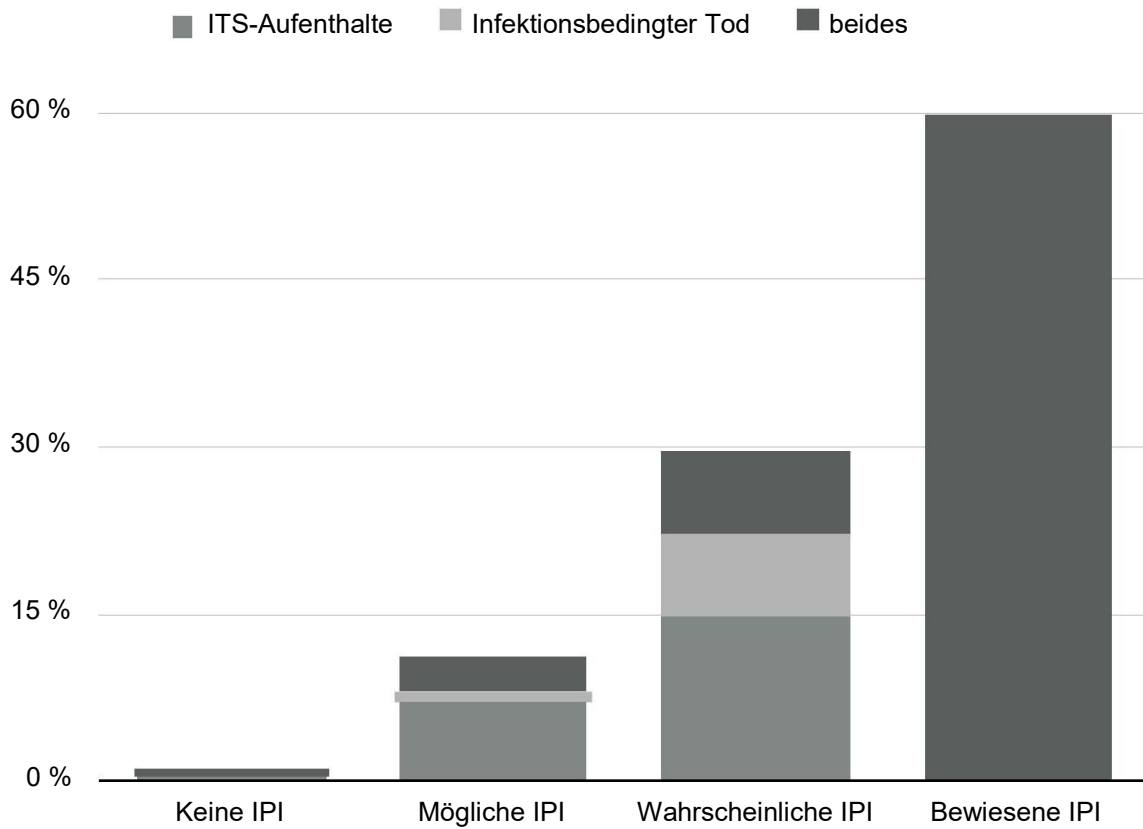


Abb. 3: Häufigkeit von ITS-Aufenthalten und infektionsbedingtem Tod bei Patienten mit verschiedenen Diagnosekategorien für invasive Pilzinfektionen.

5.4.3. Verlauf in Abhängigkeit von der antifungalen Therapie

Die meisten invasiven Pilzinfektionen wurden mit Amphotericin B oder Caspofungin behandelt. Voriconazol, Posaconazol und Micafungin wurden nur in Einzelfällen gegeben. Zwei der Patienten erhielten keine antifungale Therapie. Tab. 21 zeigt, dass der Anteil an ITS-Aufenthalten und infektionsbedingtem Tod unter einer Therapie mit Amphotericin B am höchsten war, gefolgt von Caspofungin. Da es sich bei den anderen Gruppen um sehr wenige Patienten handelt und auch in der Gruppe ohne antifungale Therapie beide Raten bei null Prozent liegen, können hieraus jedoch keine aussagekräftigen Schlüsse gezogen werden.

	ITS-Aufenthalt	infektionsbedingter Tod
No	0/2 (0 %)	0/2 (0 %)
Posaconazol	0/1 (0 %)	0/1 (0 %)
Voriconazol	0/4 (0 %)	1/4 (25 %)
Caspofungin	4/7 (57 %)	2/7 (29 %)
Amphotericin B	5/17 (29 %)	4/17 (24 %)
Micafungin	0/1 (0 %)	0/1 (0 %)

Tab. 21: ITS-Aufenthalte und infektionsbedingter Tod bei Patienten mit invasiver Pilzinfektion ohne antifungale Therapie und mit antifungaler Therapie mit verschiedenen Wirkstoffen.

6. Diskussion

6.1. Häufigkeit der invasiven Pilzinfektionen

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde in 6 Prozent der Aufenthalte, beziehungsweise bei 9 Prozent der Patienten, eine invasive Pilzinfektion diagnostiziert. In der Literatur sind die Infektionsraten oftmals etwas höher angegeben, was vermutlich an der anderen Risikokonstellation der Studienpatienten liegt. So beziehen sich Arlt 2008 mit einer Aspergillose-Rate von 10 bis 15 Prozent und Omer et al. 2013 mit 15 Prozent ausschließlich auf Patienten nach allogener Stammzelltransplantation. Gomes et al. untersuchten Patienten mit neudiagnostizierter AML und fanden in 14 Prozent eine invasive Pilzinfektion. (Arlt 2008, Omer et al. 2013, Gomes et al. 2014)

Es gibt jedoch auch Studien, die niedrigere Ergebnisse aufweisen, obwohl auch sie ausschließlich Patienten mit neu diagnostizierter AML einbeziehen. So nannten Neofytos et al. in dieser Patientengruppe eine Infektionsrate von 7,5 Prozent. Bei Caira et al. lag bei nur 6,1 Prozent eine wahrscheinliche oder nachgewiesene invasive Pilzinfektion vor. (Caira et al. 2015, Neofytos et al. 2013) Diese beiden Werte liegen sogar noch unter der Rate an invasiven Pilzinfektionen, die bei AML-Patienten im Rahmen dieser Arbeit auftraten. Betrachtet man diese Gruppe einzeln, so lag in 10 Prozent der Fälle eine invasive Pilzinfektion vor. Diese Rate ist zwar höher als bei der gesamten Patientengruppe, sie liegt jedoch immer noch unterhalb der meisten in der Literatur angegebenen Werte.

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik der invasiven Pilzinfektionen spielt das Aspergillus-Galactomannan-Antigen. Bei den Patienten mit wahrscheinlicher Pilzinfektion konnte dieses wesentlich häufiger nachgewiesen werden als eine positive Kultur. Auf Grund dieser Bedeutung für die Zuordnung zu den Diagnosegruppen wird eine regelmäßige Untersuchung der Patienten auf Aspergillus-Galactomannan-Antigen empfohlen. Eine Studie von Maertens et al. ergab, dass eine solche Untersuchung etwa zwei mal pro Woche erfolgen sollte. Eine höhere Anzahl an Untersuchungen auf Aspergillus-Galactomannan-Antigen brachten keinen zusätzlichen Nutzen. (Maertens et al. 2007) Weiterhin zeigte sich, dass Proben aus einer BAL deutlich häufiger positiv waren als aus dem Serum gewonnene Proben. Dies liegt vor allem daran, dass es sich bei den Serum-Proben in der Regel um Screening-Untersuchungen bei allen Patienten handelt. Eine BAL wird in der Regel nur dann durchgeführt, wenn es einen Hinweis auf eine Infektion der unteren Atemwege gibt. Die Probe wird dann direkt am oder zumindest nahe dem Ort der Infektion

entnommen. Die hohe Anzahl an positiven Nachweisen in der BAL zeigt aber auch, dass bei Patienten mit dem Verdacht auf eine Infektion der unteren Atemwege und einem bestehenden Risiko für eine invasive Pilzinfektion eine BAL mit Untersuchung auf Aspergillus-Galactomannan-Antigen auf jeden Fall in Betracht gezogen werden sollte. Auf diese Weise kann verhindert werden, dass bei einer vermeintlich bakteriellen Pneumonie eine invasive Pilzinfektion übersehen und erst mit einiger Verzögerung behandelt wird.

Die Candidämierate ist mit 0,6 Prozent der Aufenthalte und 0,9 Prozent der Patienten niedriger als in der Literatur beschrieben. So nennt beispielsweise Cornely 2014 eine Infektionsrate von 1,5 Prozent. Er bezieht sich hierbei jedoch auf Patienten nach allogener Stammzelltransplantation. Das Risiko bei diesen Patienten ist deutlich höher als bei den in dieser Arbeit mit erfassten Patienten ohne eine solche Transplantation. (Cornely 2014) Der Nachweis von Mucor erfolgte bei 0,4 Prozent der Aufenthalte beziehungsweise 0,6 Prozent der Patienten. In der Literatur werden Infektionsraten für Mucor von 1,0 bis 8,0 Prozent bei AML-Patienten und 0,9 bis 2,0 Prozent bei Patienten nach Stammzelltransplantation angegeben. Hier sind vor allem Patienten mit Graft-versus-Host-Disease betroffen. (Petrikos et al. 2012) Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwar niedrigere Werte erhoben, es bestätigt sich jedoch die höhere Rate bei AML-Patienten. In beiden Fällen lag eine AML als Grunderkrankung vor.

Erwähnenswert ist, dass im Aufnahmezeitraum 2012-2014 ein dritter Mucor-Fall auftrat. Es handelte sich ebenfalls um eine AML-Patientin. Da während des Aufenthaltes keine Hochdosis-Chemotherapie gegeben wurde, wurde dieser Fall von der Auswertung ausgeschlossen. Auffällig ist jedoch, dass die drei Fälle alle einzeln und zu verschiedenen Jahreszeiten auftraten. Bei Mucormycosen wird oft eine saisonale Häufung beobachtet. Am Universitätsklinikum Jena war das im Jahr vor der Datenaufnahme auch der Fall. Beide Fälle von 2011 traten im Frühjahr auf. Um eine Erklärung hierfür zu finden, sind die Fallzahlen dieser Arbeit jedoch zu gering.

6.2. Risikofaktoren einer invasiven Pilzinfektion

Bei Patienten mit AML traten deutlich mehr invasive Pilzinfektionen auf als bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen. Dies lässt sich durch die Aggressivität und immunsupprimierende Wirkung sowohl der Grunderkrankung an sich als auch der Therapie mit Hochdosis-Chemotherapie und allogener Stammzelltransplantation begründen.

Als stärkster Risikofaktor für eine invasive Pilzinfektion zeigte sich die lange Neutropeniedauer. Diese lag bei allen Patienten mit einer invasiven Pilzinfektion vor. Eine solch lange Neutropeniedauer tritt ebenfalls gehäuft bei Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie und allogener Stammzelltransplantation auf, so dass sich diese Patientengruppe stark mit der der Akuten Myeloischen Leukämie überschneidet. Patienten mit einer invasiven Pilzinfektion weisen daher oft eine Kombination der Faktoren AML als Grunderkrankung, allogene Stammzelltransplantation und lange Neutropeniedauer auf. Die multivariate Auswertung belegt, dass die Neutropeniedauer hier der entscheidende Faktor ist. Das vermehrte Auftreten invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit AML oder allogener Stammzelltransplantation ist vor allem dadurch bedingt, dass genau diese Patientengruppen auf Grund der aggressiven Therapie in der Regel eine längere Neutropeniedauer aufweisen. Auch in der Literatur wird die langanhaltende Neutropenie häufig als wichtiger Risikofaktor beschrieben. Bereits 1999 hielt Latgé fest, dass Patienten mit prolongierter Neutropenie das größte Risiko für das Auftreten einer invasiven Aspergillose besitzen (Latgé 1999). Dem schließen sich auch andere Autoren an (Cornely 2014, Yapar 2014). Auch bei der Entwicklung einer erneuten invasiven Pilzinfektion nach allogener Stammzelltransplantation spielt die Neutropeniedauer eine entscheidende Rolle (Liu et al. 2013).

Bezüglich der Neutropeniedauer gibt es jedoch auch gegensätzliche Meinungen. Abers et al. veröffentlichten 2016 eine Studie, in der nur bei einem Drittel der Patienten mit invasiver Pilzinfektion eine lange Neutropeniedauer bestand. Sie vermuteten, dass invasive Pilzinfektionen bei Patienten ohne eine lange Neutropeniedauer oft nicht diagnostiziert werden. Da die Neutropeniedauer allgemein als Risikofaktor anerkannt ist, würde bei diesen Patienten mehr Diagnostik betrieben und eine Infektion daher öfter entdeckt werden. (Abers et al. 2016)

Eine zusätzliche Therapie mit immunsuppressiven Wirkstoffen oder Steroiden erhöht das Risiko weiter, da sie die Infektanfälligkeit nochmals steigert. Eine solche Therapie wird häufig bei Patienten mit akuter GvHD nach allogener Stammzelltransplantation durchgeführt, weshalb diese Gruppe als besonders gefährdet gilt. (Arlt 2008, Cornely 2014, Omer et al. 2013, Yapar 2014)

Dies konnte auch mit dieser Arbeit bestätigt werden, da bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie signifikant mehr invasive Pilzinfektionen auftraten.

Dass Patienten, die in ihrer Anamnese eine frühere invasive Pilzinfektion aufweisen, ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine erneute Infektion haben, lässt sich auf zweierlei Art erklären. Zum einen besteht die Möglichkeit einer Persistenz der Erreger nach der letzten Infektion. Bei einer erneuten Immunsuppression, beispielsweise im Rahmen des nächsten Chemotherapie-Zyklus, kommt es leichter zu einer Reinfektion durch die bereits vorhandenen Erreger. Eine andere Erklärung besteht darin, dass auf die Patienten wiederholt die gleichen Einflussfaktoren einwirken. So bleibt die AML als Grunderkrankung bestehen und eine erneute Chemotherapie mit daraus resultierender Neutropenie steigert das Risiko für eine erneute Infektion. Liu et al. beschrieben 2013 vier Hauptfaktoren, die das Auftreten einer erneuten invasiven Pilzinfektion nach allogener Stammzelltransplantation fördern. Dazu gehören die prolongierte Neutropenie, das Auftreten einer akuten GvHD Grad III/IV, die Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation innerhalb von 70 Tagen nach der ersten Infektion und die Anwendung einer Schmalspektrumprophylaxe, die nur einen geringen Anteil der möglichen Erreger erfasst. Je mehr dieser Faktoren auf einen Patienten, der bereits vor der allogenen Stammzelltransplantation eine invasive Pilzinfektion hatte, zutreffen, desto höher ist das Risiko, dass er erneut erkranken wird. (Liu et al. 2013)

Das erhöhte Risiko für Patienten mit ECOG 3-Status im Vergleich zu ECOG 1 zeigt, dass bereits der Allgemeinzustand des Patienten vor Therapiebeginn einen wichtigen Einfluss auf den weiteren stationären Verlauf hat. Je schwerer die Beeinträchtigung des Patienten durch Immobilität, hämatologische Grunderkrankung und andere Begleiterkrankungen ist, desto anfälliger ist er auch gegenüber invasiven Pilzinfektionen. Dies zeigten auch Caira et al. in ihrer 2015 veröffentlichten Studie zu Patienten mit neu diagnostizierter AML. Hier ergab sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg der invasiven Pilzinfektionen bei Patienten mit hohem ECOG-Status. (Caira et al. 2015) Auch Yapar zählt 2014 eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch die Grunderkrankung zu den Risikofaktoren einer invasiven Pilzinfektion. Auch wenn hier nicht die ECOG-Einteilung herangezogen wurde, deckt sich die Aussage im Allgemeinen mit den voran beschriebenen Ergebnissen. (Yapar 2014) Die Tatsache, dass es unter den invasiven Pilzinfektionen keine Patienten mit ECOG 4-Status gibt, lässt sich dadurch erklären, dass Patienten mit einem derart schlechten Allgemeinzustand in der Regel keine Hochdosis-Chemotherapie oder hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten. Das Risiko für Komplikationen ist in diesem Fall deutlich

erhöht und muss im Interesse des Patienten sehr genau gegenüber den Vorteilen der Therapie abgewogen werden.

In der Literatur wird häufig auch ein höheres Alter mit dem Auftreten invasiver Pilzinfektionen in Verbindung gebracht. (Caira et al. 2015, Yapar 2014) Auch in dieser Arbeit ergaben die Auswertungen einen höheren Altersmedian im Vergleich zur Patientengruppe ohne invasive Pilzinfektionen. Der Unterschied von nur einem Jahr war jedoch, im Gegensatz zu den oben genannten Studien, statistisch nicht signifikant.

Die Auswertungen zur antifungalen Prophylaxe ergaben zunächst eine signifikant niedrigere Infektionsrate unter Fluconazol im Vergleich zu Posaconazol oder Voriconazol. Bei genauerer Betrachtung relativierte sich dieses Ergebnis jedoch schnell. Bei der multivariaten Auswertung mit dem Faktor AML als Grunderkrankung war bereits kein signifikanter Unterschied mehr gegeben. Bei der Untersuchung des Einflusses einer Neutropeniedauer über zwölf Tagen zeigte dieser Faktor einen signifikanten Einfluss auf den Unterschied zwischen den Prophylaxe-Wirkstoffen. Die Erklärung hierfür findet sich bei Betrachtung der verschiedenen Patientengruppen, die die einzelnen Prophylaxe-Wirkstoffe erhielten. So handelte es sich bei Fluconazolgabe größtenteils um Patienten mit Multiplem Myelom und andere Lymphomerkrankungen. Eine Neutropeniedauer über zehn Tage wurde hier nur bei etwa einem Drittel der Patienten beobachtet. Dagegen befanden sich in den Gruppen, die Posaconazol oder Voriconazol als Prophylaxe erhielten, hauptsächlich AML-Patienten. Die Raten langer Neutropenien lagen entsprechend hoch (88 bzw. 91 Prozent). Es zeigt sich, dass Patienten, die eine Prophylaxe mit Fluconazol erhielten, ein eher geringes Risiko für invasive Pilzinfektionen aufwiesen. Im Vergleich dazu lagen in den anderen beiden Gruppen oftmals mehrere der weiter oben bereits beschriebenen Risikofaktoren vor. Das waren zum einen die AML als Grunderkrankung, zum anderen die lange Neutropeniedauer, die sich im Rahmen dieser Arbeit als stärkster Risikofaktor für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion herausgestellt hat. Auf Grund dieses unterschiedlichen Risikos können die Gruppen nicht direkt miteinander verglichen werden. Eine 2007 veröffentlichte Studie von Cornely et al. zeigte jedoch, dass bei Patienten mit neudiagnostizierter AML eine Prophylaxe mit Posaconazol wirksamer ist als Fluconazol. Hier wurden ausschließlich Patienten mit neudiagnostizierter AML untersucht und es traten unter Posaconazol signifikant weniger invasive Pilzinfektionen auf als unter Fluconazol oder Itraconazol (Cornely et al. 2007). Auch Caira et al. beschrieben 2015, dass in dieser Patientengruppe eine Prophylaxe mit Posaconazol am besten vor invasiven Pilzinfektionen schützt.

(Caira et al. 2015) Betrachtet man nur die Gruppen Posaconazol und Voriconazol, die den beschriebenen Studienpopulationen deutlich ähnlicher sind, zeigen sich auch im Rahmen dieser Arbeit ähnliche Ergebnisse. Auch wenn der Unterschied hier nicht signifikant ist, so traten unter Posaconazol mit 9 Prozent weniger invasive Pilzinfektionen auf als unter Voriconazol (13 Prozent). Bei Patienten, die eine Konditionierungstherapie vor einer allogenen Stammzelltransplantation erhalten, erwiesen sich mehrere Wirkstoffe als sinnvoll. Tacke et al. empfehlen hier neben Posaconazol auch Voriconazol, Fluconazol und Micafungin. (Tacke et al. 2014)

6.3. Einflussfaktoren auf den Verlauf einer invasiven Pilzinfektion

Die Auswertung des Verlaufs der invasiven Pilzinfektionen ergab einige Ergebnisse, die nicht den vorherigen Erwartungen entsprachen. Dies ist vor allem mit der geringen Zahl von nur 32 Fällen zu erklären. So lässt sich beispielsweise nicht sagen, inwiefern eine Akute Myeloische Leukämie einen Einfluss auf den Verlauf einer Infektion hat, da zu den anderen Grunderkrankungen nur Einzelfälle vorliegen. Denning et al. beschreiben jedoch 1998 einen protektiven Einfluss der AML auf den Verlauf einer invasiven Aspergillose. Patienten mit AML als Grunderkrankung hätten das beste Outcome gezeigt (Denning et al.).

Die höhere Sterberate bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation von 27 Prozent scheint jedoch realistisch zu sein. Dieses Ergebnis bestätigt auch eine 2013 veröffentlichte Studie von Omer et al. Es wurden ausschließlich Patienten mit allogener Stammzelltransplantation eingeschlossen. Die infektionsassoziierte Mortalität lag hier bei 33,3 Prozent, was annähernd den Ergebnissen dieser Arbeit entspricht. Dass eine immunsuppressive Therapie keinen Einfluss auf den Verlauf einer Pilzinfektion hat, ist eher unwahrscheinlich. Zumal in der Literatur bisher nur gegenteilige Aussagen publiziert wurden. So berichten zum Beispiel Fukuda et al. und auch Leroy et al., dass eine Immunsuppression mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit invasiver Pilzinfektion einhergeht. (Fukuda et al. 2003 und Leroy et al. 2009)

Überraschend ist auch, dass Frauen mit invasiver Pilzinfektion einen deutlich schlechteren Verlauf aufwiesen als Männer. Ähnliche Ergebnisse sind in der Literatur jedoch bereits beschrieben. Neofytos et al. berichten beispielsweise 2013 von einer Studie bei Patienten mit neudiagnostizierter AML. Auch hier zeigte sich eine erhöhte Mortalität bei Frauen mit invasiver Pilzinfektion gegenüber Männern. (Neofytos et al. 2013) Eine genaue Erklärung für diesen Unterschied gibt es

bisher nicht. Es wird vermutet, dass Frauen verschiedene Medikamente anders metabolisieren. Dadurch wäre es möglich, dass die Wirkung der antifungalen Therapie geringer ist als bei Männern. Um diese These zu belegen, bedarf es jedoch weiterer Studien. (Meibohm et al. 2002 und Thürmann 2006) Neofytos et al. beschreiben zudem weitere patientenassoziierte Faktoren, die mit einer erhöhten Mortalität der invasiven Pilzinfektion einhergehen. Dazu zählen ein höheres Alter sowie Organdysfunktionen. Die Ergebnisse konnten mit dieser Arbeit nicht bestätigt werden, was jedoch an der geringen Fallzahl liegen kann. (Neofytos et al. 2013)

Auch das Ergebnis des ECOG-Status entsprach nicht den Erwartungen. Ein hoher ECOG-Status schien sich eher positiv auf den Verlauf auszuwirken. Zu den Gruppen ECOG 2 und ECOG 3 lagen jedoch nur jeweils vier Fälle vor. Eine weitere Fehlerquelle besteht möglicherweise darin, dass der ECOG-Status nur zu Beginn des stationären Aufenthalts durchgeführt wurde. Es besteht also die Möglichkeit, dass sich Patienten mit zunächst gutem Allgemeinzustand während des Aufenthaltes verschlechterten und zu Beginn der Infektion eigentlich einem höheren ECOG-Status entsprachen.

Zur Therapie lassen sich nur wenige Aussagen machen. Da sich die 32 Fälle hier in sechs Gruppen aufteilen (keine Therapie, Posaconazol, Voriconazol, Caspofungin, Amphotericin B, Micafungin), entstehen jeweils sehr geringe Fallzahlen zwischen eins und sieben. Lediglich Amphotericin B wurde in 17 Fällen gegeben. Die Ergebnisse sind dadurch nicht aussagekräftig und widersprechen den meisten publizierten Studienergebnissen. Herbrecht et al. berichten beispielsweise von einer Überlebensrate von 70,2 Prozent unter Voriconazoltherapie bei invasiven Aspergillosen und einer deutlich geringeren Überlebensrate bei Gabe von Amphotericin B (54,9 Prozent). Ein solcher Unterschied ist bei dieser Arbeit nicht zu erkennen. Auch Maschmeyer und Ruhnke schreiben Voriconazol höhere Ansprechraten bei einer invasiven Aspergillose zu als Amphotericin B. Bei einer Candidämie dagegen sei Amphotericin B gleichwertig zu Fluconazol, auch Caspofungin wird als gute Alternative genannt. (Herbrecht et al. 2008, Maschmeyer und Ruhnke 2002) Auch die Mortalitätsraten von 0,0 Prozent bei Posaconazol, Micafungin und ohne Therapie lassen sich nicht mit Literatur bestätigen. Die Zahlen erklären sich aber durch die geringsten Fallzahlen in diesen Gruppen.

Auch wenn verschiedene Studien zum Teil sehr unterschiedliche Ansprech- und Mortalitätsraten nennen, gilt allgemein, dass die neuen antimykotischen Wirkstoffe einen großen Fortschritt in der

Behandlung der invasiven Pilzinfektion gebracht haben. (Glöckner 2011 und Hahn-Ast et al. 2010) Neue Studien ergaben zusätzliche Vorteile bei der Anwendung von Kombinationstherapien. Eine 2013 veröffentlichte Studie von Candoni et al. ergab eine Ansprechrate von 73 Prozent bei verschiedenen Wirkstoffkombinationen. Marr et al. berichteten 2015 von einer Mortalität in Höhe von 19,5 Prozent unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu 27,8 Prozent unter Monotherapie. Um zu untersuchen, in wie weit diese Kombinationstherapien einen weiteren Nutzen für die Patienten bringen, auch unter Betrachtung der eventuell verstärkten Nebenwirkungen, bedarf es weiterer großer Studien.

Bei der Auswertung aller Diagnosekategorien zeichnet sich ab, dass Patienten mit wahrscheinlicher und bewiesener invasiver Pilzinfektion eine deutlich schlechtere Prognose haben. Die infektionsbedingten Sterberaten in den Gruppen Keine (1 Prozent) und Mögliche IPI (4 Prozent) werden vermutlich durch bakterielle Infektionen hervorgerufen. Sie sind deutlich geringer als die durch Pilze verursachten Sterberaten von 15 (wahrscheinlich) und 60 Prozent (bewiesen). Insgesamt starben 22 Prozent der Patienten mit invasiver Pilzinfektion an ihrer Infektion. Auch andere Studien ergaben ähnlich hohe Sterberaten. Gomes et al. berichteten 2014 von einer Mortalität von 26 Prozent bei Patienten mit neudiagnostizierter AML und invasiver Pilzinfektion. Bei Omer et al. lag die infektionsassoziierte Mortalität mit 33,3 Prozent noch höher. (Gomes et al. 2014 und Omer et al. 2013) Es zeigt sich jedoch bereits ein enormer Fortschritt. 1999 wurde die Mortalität von Leukämie-Patienten mit invasiven Pilzinfektionen noch mit 80 bis 90 Prozent beziffert. (Latgé 1999) Neue Prophylaxe-, Diagnose- und Therapiemöglichkeiten haben diese Reduktion der Mortalität bewirkt. Dennoch haben Patienten mit invasiver Pilzinfektion immer noch ein hohes Risiko, an dieser Infektion zu versterben. Um die Prognose der Patienten weiter zu verbessern, benötigt es weitere Fortschritte in der antimikrobiellen Prophylaxe und Therapie.

7. Schlussfolgerungen

Als wichtigster Risikofaktor für das Auftreten einer invasiven Pilzinfektion hat sich im Rahmen dieser Arbeit eine lange Neutropeniedauer herausgestellt. Sie tritt vor allem bei Patienten mit AML nach einer myelosuppressiven Chemotherapie oder nach allogener Stammzelltransplantation auf. Man sollte sich deshalb über das besonders hohe Risiko dieser Patientengruppen bewusst sein. Das Risiko kann durch die Gabe immunsupprimierender Medikamente, wie sie zum Beispiel zur Behandlung einer akuten Graft-versus-Host-Disease verwendet werden, weiter erhöht werden. Es sollte deshalb genau abgewogen werden, ob eine solche Therapie notwendig ist und die Patienten in diesem Fall genau beobachtet werden, um eine invasive Pilzinfektion rechtzeitig zu erkennen. Gleiches gilt für Patienten, die bereits zu Beginn der Therapie einen schlechten Allgemeinzustand aufweisen. Hierzu zählen vor allem Patienten mit einem ECOG-Status von drei oder vier. Es ist deshalb wichtig, den Allgemeinzustand der Patienten möglichst genau einzuschätzen und sie regelmäßig nach Veränderungen diesbezüglich zu untersuchen.

Auf Grund der zahlreichen Risikofaktoren, die sich oftmals nicht vermeiden oder beeinflussen lassen, kommt der antifungalen Prophylaxe eine besondere Bedeutung zu. Grundsätzlich sollten alle Patienten, bei denen eine langanhaltende Neutropenie, gegebenenfalls im Zusammenspiel mit weiteren der oben genannten Risikofaktoren, auftritt, eine solche Prophylaxe erhalten. Der Wirkstoff richtet sich hierbei nach der individuellen Indikationsstellung, vor allem in Bezug auf die Grunderkrankung, die geplante Therapie und das Auftreten von Nebenwirkungen bei dem jeweiligen Patienten. Bei Patienten mit AML und langer Neutropeniedauer hat sich beispielsweise Posaconazol bewährt.

Im Falle des Auftretens einer invasiven Pilzinfektion haben sich zwei Faktoren als negativ für den weiteren Verlauf herausgestellt. Das ist zum einen die allogene Stammzelltransplantation und zum anderen Patienten weiblichen Geschlechts. Zur allogenen Stammzelltransplantation gibt es mehrere Erklärungen, wie die andauernde Neutropenie oder die notwendige Gabe von Immunsuppressiva bei akuter Graft-versus-Host-Disease. Warum Frauen einen schlechteren Verlauf bei invasiven Pilzinfektionen aufweisen, ist jedoch nicht abschließend geklärt. Hierfür bedarf es weiterer Studien.

Wichtig bei allen Patienten ist die rechtzeitige Entdeckung der invasiven Pilzinfektionen. Hierfür sollte eine regelmäßige Evaluation der Befunde erfolgen, um die Patienten entsprechend der EORCT einer Diagnosekategorie zuordnen zu können. So kann das individuelle Risiko des Patienten richtig eingeschätzt und eine eventuell notwendige Therapie frühzeitig eingeleitet werden. Um eine möglichst aktuelle Einschätzung durchführen zu können, wird eine regelmäßige Untersuchung auf Aspergillus-Galactomannan-Antigen zwei mal pro Woche empfohlen. Bei einem Verdacht auf eine Infektion der unteren Atemwege sollte diese Untersuchung gegebenenfalls aus einer mittels BAL gewonnenen Probe erfolgen.

Insgesamt lässt sich sagen, dass bei der Prophylaxe und der Therapie invasiver Pilzinfektionen in den letzten Jahren bereits deutliche Fortschritte erzielt wurden. Die Rate an Infektionen und deren Mortalität ist jedoch immer noch sehr hoch. Invasive Pilzinfektionen stellen daher weiterhin eine große Gefahr für Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen dar. Deshalb benötigt es weitere Fortschritte in der Prophylaxe, Frühdiagnostik und Therapie invasiver Pilzinfektionen.

8. Literaturverzeichnis

- 1.: Abers MS, Ghebremichael MS, Timmons AK, Warren HS, Poznansky MC, Vyas JM. 2016. A critical reappraisal of prolonged neutropenia as a risk factor for invasive pulmonary aspergillosis. *Open forum infections diseases*, 3.
- 2.: Arlt EM. 2008. Die Rolle von Zytokinkinetik im Vergleich zum Einfluss klinischer Risikofaktoren bei Aspergillose und CMV [Dissertation]. Tübingen: Eberhard-Karls-Universität.
- 3.: Buchholz S, Ganser A. 2009. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. *Der Internist*, 50: 572-580.
- 4.: Büchner T, Niederwieser D, Schaich M, Schlenk RF. 2010. Akute Myeloische Leukämie (AML) [Leitlinie].
- 5.: Büchner T, Schlenk RF, Schaich M, Döhner K, Krahl R, Krauter J, Heil G, Krug U, Sauerland MC, Heinecke A. 2012. Acute myeloid leukemia (AML): Different treatment strategies versus a common standard arm - Combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *Journal of Clinical Oncology*, 30: 3604-3610.
- 6.: Buske C, Unterhalt M, Hiddeman W. 2007. Therapie des folliculären Lymphoms. *Der Internist*, 48: 372-381.
- 7.: Caira M, Candoni A, Verga L, Delia M, Nosari A, Caramatti C, Castagnola C, Cattaneo C, Fanci R, Chierichini A. 2015. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *haematologica*, 100: 284-292.
- 8.: Candoni A, Caira M, Cesaro S, Busca A, Giacchino M, Fanci R, Delia M, Nosari A, Bonini A, Cattaneo C, Melillo L, Caramatti C, Milone G, Scimé R, Picardi M, Fanin R, Pagano L. 2014. Multicentre surveillance study on feasibility, safety and efficacy of antifungal combination therapy for proven or probable invasive fungal diseases in haematological patients: the SEIFEM real-life combo study. *Mycoses*, 57: 342-350.
- 9.: Cornely OA. 2014. Invasive Pilzinfektionen: Aspergillose, Candidose, Mucormykose. *Drug Research*, 64: 14-15.
- 10.: Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT. 2007. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *New England Journal of Medicine*, 356: 348-359.
- 11.: Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, Kibbler C, Kermery V, Offner F, Cordonnier C, Jehn U, Ellis M, Collette L, Sylvester R. 1998. An EORTC multicentre

prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. *Journal of Infection*, 37: 173-180.

12.: De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. 2008. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*, 46:1813–1821.

13.: Döhner H, Estey E, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA. 2010. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 115: 453-474.

14.: Ebell W. 2006. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. 2006. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. 1. Berlin, Heidelberg: Springer, 66-85.

15.: Egerer G, Schmitt T. 2014. Pilzinfektionen bei hämatologischen Patienten und nach Blutstammzelltransplantation. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 109: 526-530.

16.: Einsele H, Kanz L. 1999. Allogene Stammzelltransplantation. *Der Internist*, 40: 1249-1256.

17.: Gökbuget N, Hauswirth A, Kneba M, Ottmann OG, Schanz U. 2012. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [Leitlinie].

18.: Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, Martin PJ, Storb RF, Marr KA. 2003. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood*, 102: 827-833.

19.: Glöckner A. 2011. Innovative Antimykotika zur Therapie invasiver Pilzinfektionen. *Der Internist*, 52: 1118-1126.

20.: Gomes MZR, Mulanovich VE, Jiang Y, Lewis RE, Kontoyiannis DP. 2014. Incidence density of invasive fungal infections during primary antifungal prophylaxis in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients in a tertiary cancer center, 2009 to 2011. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58: 865-873.

- 21.: Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S, Schmitz A, Kraemer A, Marklein G, Brossart P, von Lilienfeld-Toal M. 2010. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65: 761-768.
- 22.: Hahn-Ast C, Felder L, Mayer K, Mückter S, Ruhnke M, Hein R, Hellmich M, Schwab K, Rachow T, Brossart P, von Lilienfeld-Toal M. 2016. Outcome of empirical or targeted antifungal therapy after antifungal prophylaxis in febrile neutropenia. In: *Annals of Hematology*. Berlin, Heidelberg: Springer, ISSN 0939-5555.
- 23.: Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, Marchetti O, Maertens J, Johnson EM, Schlamm HT, Donnelly JP, Pappas PG. 2015. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clinical Infectious Diseases*, 60: 713-720.
- 24.: Hoelzer D, Gökbuget N. 1998. Akute lymphatische Leukämie. In: Seeber S, Schütte J. *Therapiekonzepte Onkologie*. 1. Heidelberg, Berlin: Springer, 180-215.
- 25.: Kontoyiannis DP, Chamilos G, Lewis RE, Giralt S, Cortes J, Raad II, Manning JT, Han X. 2007. Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 110: 1303-1306.
- 26.: Latgé JP. 1999. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clinical microbiology reviews*, 12: 310-350.
- 27.: Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O. 2009. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Critical care medicine*, 37: 1612-1618.
- 28.: Liu F, Wu T, Wang JB, Cao XY, Yin YM, Zhao YL, Lu DP. 2013. Risk factors for recurrence of invasive fungal infection during secondary antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 15: 243-250.
- 29.: Maertens JA, Klont R, Masson C, Theunissen K, Meersseman W, Lagrou K, Heinen C, Crépin B, Van Eldere J, Tabouret M, Donnelly JP, Verweij PE. 2007. Optimization of the Cutoff Value for the *Aspergillus* Double-Sandwich Enzyme Immunoassay. *Clinical Infectious Diseases*, 44: 1329-1336.

- 30.: Maertens JA, Groll AH, Cordonnier C, de la Cámara R, Roilides E, Marchetti O. 2011. Treatment and timing in invasive mould disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66: 37-43.
- 31.: Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, Heinz WJ, Jagannatha S, Koh LP, Kontoyiannis DP, Lee DG, Nucci M, Pappas PG, Slavin MA, Queiroz-Telles F, Selleslag D, Walsh TJ, Wingard JR, Maertens JA. 2015. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 162: 81-89.
- 32.: Maschmeyer G, Ruhnke M. 2002. Arzneimitteltherapie invasiver Candida- und Aspergillusinfektionen. *Der Internist*, 43: 1464-1476.
- 33.: Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. 2002. How important are gender differences in pharmacokinetics?. *Clinical pharmacokinetics*, 5: 329-342.
- 34.: Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, Krüger W, Link H, Neumann S, Ostermann H, Panse J, Penack O, Rieger C, Schmidt-Hieber M, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Wolf HH, Maschmeyer G, Böhme A. 2014. 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). *Annals of hematology*, 93: 13-32.
- 35.: Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr KA, Treadway S, Ostrander D, Nussenblatt V, Karp J. 2013. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 75: 144-149.
- 36.: Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, Coughlin E, Kourkoumpetis T, McAfee SL, Dey BR, Attar E, Chen YB, Spitzer TR, Mylonakis E, Ballen KK. 2013. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19: 1190-1196.
- 37.: Ottinger H, Müller C, Beelen DW, Ehniger G, Schmitz N, Zander A, Schrezenmeier H. 2006. Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. *Deutsches Ärzteblatt*, 103: 2381-2386.
- 38.: Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. 2011. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66: 5-14.
- 39.: Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. 2012. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 54: 23-34.
- 40.: Seo KW, Kim DH, Sohn SK, Lee NY, Chang HH, Kim SW, Jeon SB, Baek JH, Kim JG, Suh JS. 2005. Protective role of interleukin-10 promoter gene polymorphism in the pathogenesis of

invasive pulmonary aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation, 36: 1089-1095.

41.: Staib P, Lippl S, Spiekermann K. 2015. Akute myeloische Leukämie. best practice onkologie, 10: 42-51.

42.: Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, Krause SW, Maschmeyer G, Neumann S, Ostermann H, Penack O, Rieger C, Ruhnke M, Sandherr M, Schweer KE, Ullmann AJ, Cornely OA. 2014. 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 Hematology and Oncology. Annals of hematology, 93: 1449-1456.

43.: Thürmann PA. 2006. Geschlechtsspezifische Aspekte in der Pharmakotherapie - was ist gesichert?. ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin, 82: 380-384.

44.: Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik J, Wingard JR, Patterson TF. 2008. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 46: 327-360.

45.: Yapar N. 2014. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Therapeutics and Clinical Risk Management, 10: 95-105.

9. Anhang

9.1. weitere Tabellen

Einflussfaktor	invasive Pilzinfektion mit Einflussfaktor	invasive Pilzinfektion ohne Einflussfaktor	p-Wert
männliches Geschlecht	19/273 (7 %)	13/260 (5 %)	0,351
Begleiterkrankungen			
kardial	11/245 (5 %)	21/288 (7 %)	0,187
pulmonal	4/66 (6 %)	28/467 (6 %)	0,982
Diabetes mellitus	4/60 (7 %)	28/473 (6 %)	0,801
renal	5/63 (8 %)	27/470 (6 %)	0,532
hepatisch	1/56 (2 %)	31/477 (7 %)	0,187
Dialyse	1/6 (17 %)	31/527 (6 %)	0,296
Kortikosteroide*	2/24 (8 %)	23/441 (5 %)	0,519

Tab. 10: Häufigkeit invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit und ohne verschiedene Risikofaktoren.

*Kortikosteroide: Es wurde nur eine Therapie mit mindestens 0,3 mg/kg Körpergewicht pro Tag über einen Zeitraum von über 21 Tagen als Einflussfaktor bewertet. Da dies bei einigen Fällen nicht genau nachzuvollziehen war, fehlen für diese Auswertung die Daten von insgesamt 68 Aufenthalten.

	invasive Pilzinfektion	keine invasive Pilzinfektion	p-Wert
Alter bei Erstdiagnose			0,747
Minimum	23 Jahre	18 Jahre	
Maximum	73 Jahre	74 Jahre	
Median	56 Jahre	55 Jahre	
Alter bei Aufnahme			0,630
Minimum	23 Jahre	19 Jahre	
Maximum	73 Jahre	74 Jahre	
Median	57 Jahre	56 Jahre	

Tab. 11: Alter bei Patienten mit und ohne invasive Pilzinfektion.

	Altersspanne	Median
Verlegung auf ITS		
ja	23-65 Jahre	54 Jahre
nein	33-73 Jahre	57 Jahre
infektionsbedingter Tod		
ja	23-65 Jahre	59 Jahre
nein	33-73 Jahre	57 Jahre

Tab. 19: Alter bei Patienten mit invasiver Pilzinfektion mit und ohne Verlegung auf ITS und infektionsbedingtem Tod.

9.2 Dokumentationsbogen

Basic Case Report Form Version 2

Patient: Initials ____μ____	
Date of birth: ____μ____μ____	age: _____ yrs. (at the Time of First Diagnose)
Date of admission: ____μ____μ____	Date of discharge: ____ ____ ____
Sex: male <input type="checkbox"/> female <input type="checkbox"/> Patient	
Station of admission and therapy: 9 <input type="checkbox"/> 10 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/>	
Construction work: no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	
Time of construction work: ____μ____μ____ - ____μ____μ____	
Weight: _____	
Performance state (ECOG 0-4): _____	

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

Specification of AML-Patient Information

Date of first diagnosis: (month/year): ____/____	
AML mode:	<input type="checkbox"/> Primary <input type="checkbox"/> Secondary by other disease: _____
Stage of disease:	<input type="checkbox"/> newly diagnosed <input type="checkbox"/> relapse, no.: ____
FAB-classification:	M0 <input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M2 <input type="checkbox"/> M3 <input type="checkbox"/> M4 <input type="checkbox"/> M5 <input type="checkbox"/> M6 <input type="checkbox"/> M7 <input type="checkbox"/> undocumented <input type="checkbox"/>
<u>Risk Group on the basis of Cytogenetic Abnormality:</u>	
<input type="checkbox"/> Low Risk (inv(16), t(16;16), t(8;21), t(15;17))	
<input type="checkbox"/> intermediate Risk (Normal cytogenetics, +8, t(9;11); other chromosomal abnormalities)	
<input type="checkbox"/> High Risk (-5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 other than t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22), complex findings (≥3 clonal chromosomal abnormalities)	
<input type="checkbox"/> undocumented	
<u>Specific Zytogenetic Analysis:</u> _____	
<u>Remissionstatus before chemotherapy:</u> <input type="checkbox"/> newly diagnosed (no prior therapy of underlying disease)	
<input type="checkbox"/> CR No.: ____ <input type="checkbox"/> CRi: ____ <input type="checkbox"/> PR: ____ <input type="checkbox"/> MR: ____ <input type="checkbox"/> relapse no.: ____ <input type="checkbox"/> refractory	

Morphologische Einordnung basierend auf der FAB- und ICD-10-Klassifikation		
M0	(C95.0)	MPO konventionell zytochemisch negativ, immunologisch und ultrastrukturell positiv; CD13-positiv
M1	(C92.0)	unreife Myeloblasten-Leukämie
M2	(C92.0)	Myeloblasten-Leukämie mit Ausreifung (+ spez. Form M2 Baso)
M3	(C92.4)	Promyelozyten-Leukämie (APL), t(15;17)*
M3v	(C92.4)	mikrogranuläre M3, zytogenetisch und molekulargenetisch ebenfalls t(15;17)*
M4	(C92.5)	akute myelomonozytäre Leukämie
M4Eo	(C92.5)	AMMoL + > 5 % abnorme Eosinophile
M5a	(C93.0)	unreife Monoblasten-Leukämie
M5b	(C93.0)	Monoblasten-Leukämie mit Ausreifung
M6	(C94.0)	akute Erythroleukämie
M7	(C94.2)	Megakaryoblasten-Leukämie

Laboratory Results at first admission (and before antibiotic Treatment)

Date: _____ μ _____ μ _____

Leukocytes: _____ /μl GPT/l

Hemoglobin: _____ mmol/l

Hct: _____

Thrombocytes: _____ GPT/l

Neutrophils (absol.): _____ /μl GPT/l

Blasten bone marrow: _____ % Date: _____ μ _____ μ _____ if different!

Blasten peripheral Blood: _____ % Date: _____ μ _____ μ _____ if different!

Creatinine: _____ μmol/l

Bilirubin (ges.): _____ μmol/l

C-reactive protein (CRP): _____ mg/l

GPT (ALT): _____ μmol/(ls) U/l

Gamma-GT: _____ μmol/(ls) U/l

Procalcitonin _____ ng/ml

Concomitant diseases:

cardiac	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	decompensated <input type="checkbox"/>	_____
lung	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	decompensated <input type="checkbox"/>	_____
diabetes	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	decompensated <input type="checkbox"/>	_____
renal disease	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	decompensated <input type="checkbox"/>	_____
hepatic disease	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	decompensated <input type="checkbox"/>	_____

CNS-Manifestation: no yes

Other extramedullary manifestations:

no yes: _____

Previous chemotherapy

Number of previous cycles: _____

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

Chemotherapy:

Type of Chemotherapy: Induction/Reinduction Consolidation Salvage Palliativ

Chemotherapy (Protocol): OSHO

Other : _____

Start of Chemotherapy: ____μ ____μ ____ Duration of Chemotherapy: _____

Dose-Intensity: < 60 > 60

Preliminary Phase of Therapie above 3 days: yes no

Medication:

Mitoxantron: no yes Dose: _____ mg Cumulative Dose _____ mg

Ara-C (Cytarabin): no yes Dose: _____ mg Cumulative Dose _____ mg

Pegfilgrastim: no yes Dose: _____ mg Cumulative Dose _____ mg

Daunorubicin: no yes Dose: _____ mg Cumulative Dose _____ mg

Thioguanin: no yes Dose: _____ mg Cumulative Dose _____ mg

MTX: no yes Dose: _____ mg Cumulative Dose _____ mg

Idarubicin: no yes Dose: _____ mg Cumulative Dose _____ mg

Vepesid: no yes Dose: _____ mg Cumulative Dose _____ mg

Other: no yes Dose: _____ mg Cumulative Dose _____ mg

Other: no yes Dose: _____ mg Cumulative Dose _____ mg

Dose reduction: no yes ,reason: _____

Neutropenia (Leukocytes < 1.000/ μ l, Neutrophils < 500/ μ l):

First day of neutropenia: ____ μ ____ μ ____ Last day of neutropenia: ____ μ ____ μ ____

Response to chemotherapy: CR CRi PR refractory not known

Infectious complications during therapy:

Fever: no yes

Number of febrile episodes: _____

Date of first episode: ____ μ ____ μ ____ - ____ μ ____ μ ____

Date of second episode: ____ μ ____ μ ____ - ____ μ ____ μ ____

Date of third episode: ____ μ ____ μ ____ - ____ μ ____ μ ____

Date of fourth episode: ____ μ ____ μ ____ - ____ μ ____ μ ____

Type of infection:

FUO

Pneumonia determined: Clinically RTX CT

Microbiologically documented infection:

Material of Verification:

Blood BAL Smear-Test Liquor Biopsy Material

Urin Faecal Effusion

Site: _____ Species: _____

Clinically documented infection, place: _____

Viral infection: none possible probable proven

Invasive fungal infection: none possible probable proven

Comment (follow-up, antibiotic therapy):

Focus of Infection:

Antibacterial Treatment: Fill in the seperat sheet!

Antifungal agent given? no yes

Complications during therapy

Timeframe: _____ - _____

<u>Nephrotoxicity</u> (Crea > 176 μmol/L):	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>
<u>Hepatotoxicity</u> (Bili > 34 μmol/L, GOT, GPT > 100 U/l):	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>
<u>Hypotension</u> (RR sys < 100 mg Hg):	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>
<u>Parenteral nutrition</u> :	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>
<u>ICU treatment?</u>	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>
Duration on ICU: _____ days		
Mechanical ventilation: no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>		

Antiviral Treatment:

Prophylaxis: no yes

Therapy: empirical calculated

Aciclovir	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Ganciclovir	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____	-	-	<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Other:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____	-	-	<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Other:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____	-	-	<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated

Antifungal Agents:

Prophylaxis: no yes

Therapy: empirical calculated

Posaconazole	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Itraconazol	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Fluconazol:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Voriconalzol:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Other:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Other:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Other:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated

Antibiotic Agents:

Prophylaxis: no yes

Therapy: empirical calculated

Ciprofloxacin:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Cotrimoxazole	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Colistin:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Levofloxacin:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Ceftazidim:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Piperacillin/ Tazobactam:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Meropenem:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Other:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Other:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Other:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated
Other:	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>	Start: __μ__μ__	End: __μ__μ__	<input type="checkbox"/> Prophylaxis	<input type="checkbox"/> daily therapy
	Dose: _____			<input type="checkbox"/> empirical	<input type="checkbox"/> calculated

Side effects:

no yes , if no skip items below

First agent: _____

Side effects: _____ Exanthema: no yes undocumented

Reason for changing the treatment: Refractory

Insufficient and progression of infection

Intolerance

allergy, fever, chills, etc _____

Reduction of dose, because of Hepatotoxicity Renal toxicity Other: _____

Comment:

Second agent: _____

Side effects: _____ Exanthema: no yes undocumented

Reason for changing the treatment: Refractory

Insufficient and progression of infection

Intolerance

allergy, fever, chills, etc _____

Reduction of dose, because of Hepatotoxicity Renal toxicity Other: _____

Comment:

Third agent: _____

Side effects: _____ Exanthema: no yes undocumented

Reason for changing the treatment: Refractory

Insufficient and progression of infection

Intolerance

allergy, fever, chills, etc _____

Reduction of dose, because of Hepatotoxicity Renal toxicity Other: _____

Comment:

Laboratory Results during first empiric antibiotic Treatment: (timeframe: _____ - _____)

Minimum values:			
Leukocytes:	Date: ___μ___μ___	_____	<input type="checkbox"/> /μl <input type="checkbox"/> GPT/l
Hemoglobin:	Date: ___μ___μ___	_____ mmol/l	
Hct:	Date: ___μ___μ___	_____	
Thrombocytes:	Date: ___μ___μ___	_____ GPT/l	
Neutrophils:	Date: ___μ___μ___	_____	<input type="checkbox"/> /μl <input type="checkbox"/> GPT/l
Maximum values:			
Creatinine:	Date: ___μ___μ___	_____ μmol/l	
Bilirubin:	Date: ___μ___μ___	_____ μmol/l	
C-reactive protein (CRP):	Date: ___μ___μ___	_____ mg/dl	
GPT (ALT):	Date: ___μ___μ___	_____	<input type="checkbox"/> μmol/l <input type="checkbox"/> U/l
Gamma-GT:	Date: ___μ___μ___	_____	<input type="checkbox"/> μmol/l <input type="checkbox"/> U/l
Procalcitonin	Date: ___μ___μ___	_____ ng/ml	

Laboratory Results at the end of antibiotic Treatment (if an end is applicable):

Date:	___μ___μ___		
Leukocytes:	_____	<input type="checkbox"/> /μl	<input type="checkbox"/> GPT/l
Hemoglobin:	_____ mmol/l		
Hct:	_____		
Thrombocytes:	_____ GPT/l		
Neutrophils (absol.):	_____	<input type="checkbox"/> /μl	<input type="checkbox"/> GPT/l
Blasten bone marrow:	_____ %	Date: ___μ___μ___	if different!
Blasten peripheral Blood:	_____ %	Date: ___μ___μ___	if different!
Creatinine:	_____ μmol/l		
Bilirubin (ges.):	_____ μmol/l		
C-reactive protein (CRP):	_____ mg/l		
GPT (ALT):	_____	<input type="checkbox"/> μmol/(ls)	<input type="checkbox"/> U/l
Gamma-GT:	_____	<input type="checkbox"/> μmol/(ls)	<input type="checkbox"/> U/l
Procalcitonin	_____ ng/ml		

Growth factors:

<u>Growth factors given?</u>	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	if "NO" skip items below!
<u>Neulasta:</u>	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	Start: ___μ___μ___ - End: ___μ___μ___
<u>Neupogen:</u>	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	Start: ___μ___μ___ - End: ___μ___μ___
<u>Granocyte:</u>	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	Start: ___μ___μ___ - End: ___μ___μ___
<u>Other:</u> _____	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	Start: ___μ___μ___ - End: ___μ___μ___

Stem cell transplantation

<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes,	Date: ___μ___μ___
<u>Comment:</u> _____ _____		
Stem cell transplantation planned for a further admission <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes Date: ___μ___μ___		

Result of hospital stay

In-hospital death: <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes,	Date: ___μ___μ___
Last implemented therapy of underlying disease: _____	
<u>Death reason:</u>	
<input type="checkbox"/> underlying disease	
<input type="checkbox"/> infection: _____	
<input type="checkbox"/> haemorrhage	
<input type="checkbox"/> other: _____	
Relaps: <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	Date: ___μ___μ___

Antibacterial Diagnostic and Results

Resistances:

<u>VRE</u>	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	Date: ___μ___μ___	Site: _____
	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	Date: ___μ___μ___	Site: _____
	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	Date: ___μ___μ___	Site: _____
<u>MRSA</u>	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	Date: ___μ___μ___	Site: _____
	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	Date: ___μ___μ___	Site: _____
<u>Clostridia</u>	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	Date: ___μ___μ___	Site: _____
	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	Date: ___μ___μ___	Site: _____
	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes	Date: ___μ___μ___	Site: _____

Bloodculture in question of bacterial Infection

Date: ___μ___μ___	,	drawn from	<input type="checkbox"/> central	<input type="checkbox"/> peripheral
		Result:	<input type="checkbox"/> negativ	<input type="checkbox"/> positive
			if positive communicated to station Date: ___μ___μ___	
Date: ___μ___μ___	,	drawn from	<input type="checkbox"/> central	<input type="checkbox"/> peripheral
		Result:	<input type="checkbox"/> negativ	<input type="checkbox"/> positive
			if positive communicated to station Date: ___μ___μ___	
Date: ___μ___μ___	,	drawn from	<input type="checkbox"/> central	<input type="checkbox"/> peripheral
		Result:	<input type="checkbox"/> negativ	<input type="checkbox"/> positive
			if positive communicated to station Date: ___μ___μ___	
Date: ___μ___μ___	,	drawn from	<input type="checkbox"/> central	<input type="checkbox"/> peripheral
		Result:	<input type="checkbox"/> negativ	<input type="checkbox"/> positive
			if positive communicated to station Date: ___μ___μ___	
Date: ___μ___μ___	,	drawn from	<input type="checkbox"/> central	<input type="checkbox"/> peripheral
		Result:	<input type="checkbox"/> negativ	<input type="checkbox"/> positive
			if positive communicated to station Date: ___μ___μ___	
<u>Specific Localization of Bakterial Infection</u>				
<input type="checkbox"/> ZVK				
<input type="checkbox"/> ZVK-Top				
<input type="checkbox"/> Local infection: _____				
<input type="checkbox"/> other: _____				

Microbiological Result:

Escherichia coli: no yes Date: ___μ___μ___ ESBL: no yes
 no yes Date: ___μ___μ___ ESBL: no yes

Staphylococcus aureus: no yes Date: ___μ___μ___ MRSA: no yes
 no yes Date: ___μ___μ___ MRSA: no yes
 VRSA: no yes
 VRSA: no yes

koagulase negativ Staphylococcus (Staph. epidermidis):
 no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes
 no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes

Enterococcus faecium: no yes Date: ___μ___μ___ VRE: no yes
 no yes Date: ___μ___μ___ VRE: no yes

Streptococcus pneumoniae: no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes
 no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes

Streptococcus pyogenes: no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes
 no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes

Klebsiella pneumoniae: no yes Date: ___μ___μ___ ESBL: no yes
 no yes Date: ___μ___μ___ ESBL: no yes

Propionibacterium acnes: no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes
 no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes

Proteus mirabilis: no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes
 no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes

Pseudomonas aeruginosa: no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes
 no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes

Other: _____ no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes
 _____ no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes

Other: _____ no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes
 _____ no yes Date: ___μ___μ___ Resist.: no yes

Faecal analysis in quest of bakteriell Infection

Diarrhoea: no yes

Result of Faecal-culture: negativ positiv detection of pathogens

Bacterial pathogens:

Clostridia: no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___

Salmonella: no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___

Shigella dysenteriae: no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___

Yersinia enterocolitica: no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___

Escherichia coli: no yes EPEC EHEC Date: ___μ___μ___
 no yes EPEC EHEC Date: ___μ___μ___
 no yes EPEC EHEC Date: ___μ___μ___

Proteus mirabilis: no yes Date: ___μ___μ___

Proteus vulgaris: no yes Date: ___μ___μ___

Klebsiella spp.: no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___

Enterobacter cloacae: no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___

Other: _____ no yes Date: ___μ___μ___
 no yes Date: ___μ___μ___

Other: _____ no yes Date: ___μ___μ___

Other: _____ no yes Date: ___μ___μ___

Other: _____ no yes Date: ___μ___μ___

Viral pathogens:

Adenovirus: no yes Ag (Elisa) PCR Date: ____µ____µ____
 no yes Ag (Elisa) PCR Date: ____µ____µ____

Norovirus: no yes PCR Date: ____µ____µ____
 no yes PCR Date: ____µ____µ____

Rota-Virus: no yes ELISA PCR Date: ____µ____µ____
 no yes ELISA PCR Date: ____µ____µ____

Parasite pathogens: no yes Date: ____µ____µ____
 Specific: _____

Other pathogens: _____ Date: ____µ____µ____

 _____ Date: ____µ____µ____

Urinanalysis in quest of bakteriell Infection

U-Status implemented: no yes undocumented if "NO" skip items below!

suspicious U-Status: no yes undocumented

Result of Urin-culture: negativ positiv

Microbiological Result:

Escherichia coli: no yes Date: ____µ____µ____
Proteus mirabilis: no yes Date: ____µ____µ____
Proteus vulgaris: no yes Date: ____µ____µ____
Klebsiella pneumoniae: no yes Date: ____µ____µ____
Enterobacter spp.: no yes Date: ____µ____µ____
Citrobacter spp.: no yes Date: ____µ____µ____
Staphylococcus saprophyticus: no yes Date: ____µ____µ____
Staphylococcus aureus: no yes Date: ____µ____µ____
Enterococcus spp.: no yes Date: ____µ____µ____
Streptococcus spp.: no yes Date: ____µ____µ____
Other: no yes Date: ____µ____µ____
Other: no yes Date: ____µ____µ____

Other microbiological diagnosis of bacteria:

Date: ___ μ ___ μ
 sputum BAL biopsie, organ: _____ other: _____
 Result: _____ Resist.: no yes

Date: ___ μ ___ μ
 sputum BAL biopsie, organ: _____ other: _____
 Result: _____ Resist.: no yes

Date: ___ μ ___ μ
 sputum BAL biopsie, organ: _____ other: _____
 Result: _____ Resist.: no yes

Antibiotic resistance

Type of antibiotics	1st Bacteria	2nd Bacteria	3rd Bacteria	4th Bacteria	5th Bacteria	6th Bacteria
Erythromycin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Clindamycin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Vancomycin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Teicoplanin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Penicillin G	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Oxacilin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Linezolid	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Quinupristin/ Dalfopristin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Ampicillin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Ampicillin/ Sulbactam	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Rifampicin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Daptomycin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Fusidinsäure	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Fosfomycin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Moxifloxacin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Cefuroxim/ Axetil	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Meropenem	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Ertapenem	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Levofloxacin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Imipenem	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Ciprofloxacin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Trimethoprim/ Sulfameth.	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Gentamicin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Tigecyclin	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Other:	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Other:	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R
Other:	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R

Viral Infection:

Viral Infection:	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	Status <input type="checkbox"/>			
<u>Type of infection:</u>						
<input type="checkbox"/> Pneumonia						
<input type="checkbox"/> Dermal Manifestation						
<input type="checkbox"/> Mucosal Manifestation						
<input type="checkbox"/> CNS Manifestation						
<input type="checkbox"/> Systemic Infection						
<input type="checkbox"/> Other: _____						
<u>Material of Verification of viral Pathogen:</u>						
<input type="checkbox"/> Blood						
<input type="checkbox"/> BAL						
<input type="checkbox"/> Smear-Test						
<input type="checkbox"/> Liquor						
<input type="checkbox"/> Biopsy Material						
<u>Pathogen of viral Infection:</u>						
CMV:	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	Date: ___μ___μ___	
	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	Date: ___μ___μ___	
VZV:	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/> IgA	Date: ___μ___μ___
	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/> IgA	Date: ___μ___μ___
HSV:	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/> PCR	Date: ___μ___μ___
	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/> PCR	Date: ___μ___μ___
EBV:	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/> PCR	Date: ___μ___μ___
			<input type="checkbox"/> VCA (Blot)	<input type="checkbox"/> EBNA (Blot)		
	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> IgM	<input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/> PCR	Date: ___μ___μ___
			<input type="checkbox"/> VCA (Blot)	<input type="checkbox"/> EBNA (Blot)		
Hepatitis B:	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Hbs-Ag	<input type="checkbox"/> IgM-Anti-Hbc	Date: ___μ___μ___	
			<input type="checkbox"/> Anti-Hbc	<input type="checkbox"/> PCR		
	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Hbs-Ag	<input type="checkbox"/> IgM-Anti-Hbc	Date: ___μ___μ___	
			<input type="checkbox"/> Anti-Hbc	<input type="checkbox"/> PCR		
Hepatitis C:	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> HCV-AK	<input type="checkbox"/> PCR	Date: ___μ___μ___	
	no <input type="checkbox"/>	yes <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> HCV-AK	<input type="checkbox"/> PCR	Date: ___μ___μ___	
<u>Antiviral Therapie:</u>						
no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>						

9.3 IPI-Bogen

Empirical Treatment and IFI Case Documentation respectively

PATIENT

Initials: ___μ___	Date of birth: ___μ___μ___
Date of onset of fever: ___μ___μ___	
Date of Fungal Infection (if applicable): ___μ___μ___	
Sex: † Male ... Female	
Age: _____ years	
Weight: _____ kg	

UNDERLYING DISEASES/RISK FACTORS

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

- Intensive care treatment
 - Invasive Mechanical ventilation, dates: _____
 - Non-invasive Mechanical ventilation, dates: _____
- Renal replacement therapy, dates: _____
 - † Haemofiltration/haemodialysis
 - † Peritoneal dialysis
- Mycosis in the past medical history:
 - Location: _____
 - Evidence¹: _____
 - Dates: _____
- Other underlying diseases/risk factors:

¹ according to EORTC criteria

Empirical Treatment and IFI Case Documentation respectively

Page 2 of 12

CRITERIA FOR PROBABLE AND POSSIBLE INVASIVE MYCOSES

2008 HOST FACTORS, MICROBIOLOGICAL CRITERIA

Host factors:	
1. Neutropenia (granulocytes <500/ μ l for >10 days (related to the onset of IFI))	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
2. Receipt of an allogeneic transplant	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
3. Use of corticosteroids (min. 0.3 mg/kg/d; > 21 days)	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
4. Use of significant T-cell immunosuppressive agents (cyclosporine, TNFD blockers, alemtuzumab, nucleoside analogues during the past 90 days)	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
5. Inherited severe immunodeficiency (chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency)	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
Mycological criteria:	
Direct test (cytology, microscopy, or culture)	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
Mold in sputum, BAL, bronchial brush, sinus aspirate with presence of fungal elements or positive culture of a mold (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes, Scedosporium)	
Indirect tests	
Aspergillosis	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
Aspergillus galactomannan antigen detected in plasma, serum, BAL or CSF	
Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
β -D-glucan detected in serum	

CLINICAL CRITERIA FOR INVASIVE MYCOSES

Lower Respiratory Tract Infections	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
Criteria Presence of at least one of the following signs on CT: a) dense, well-circumscribed lesion(s) with or without a halo sign, b) air crescent sign or c) cavity in an infiltrate	
Sinonasal Infection	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
Radiological evidence of sinusitis plus one of the following signs: a) acute localized pain b) nasal ulcer with black eschar c) extension of the infection to neighbouring structures (incl. into the orbit)	
Infections of the Central Nervous System (CNS)	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
one of the following: a) focal lesions on imaging or b) meningeal enhancement on MRI or CT	
Tracheobronchitis	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis	
Disseminated Candidiasis (after candidemia within the previous 2 weeks)	no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/>
a) Small peripheral target-like abscesses (bull's eye lesions) in the liver and/or spleen b) Progressive retinal exudates on ophthalmologic examination	

CONFIRMATION OF THE INVASIVE FUNGAL INFECTION DIAGNOSIS

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

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

Proven invasive fungal infection

Tissue infection, organ _____

Hyphomycetes (Molds)

1. Histopathology or cytopathology showing hyphae or spherules from a needle aspiration or biopsy with evidence of tissue damage (either microscopic or unequivocal radiological evidence)

or

2. Positive culture obtained by a sterile procedure from a normally sterile area of the body showing clinical or radiological signs of infection *excluding BAL fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine*

Yeasts

1. Histopathology or cytopathology or direct microscopic examination showing yeast cells and/or pseudohyphae from a needle aspiration or biopsy not obtained from mucous membranes

or

2. Positive culture obtained by a sterile procedure from a normally sterile area of the body showing clinical or radiological signs of infection, although not from urine, the sinuses or mucous membranes

or

3. Microscopy (India ink, mucicarmine stain) or antigen positivity for *Cryptococcus* in CSF

Fungaemia

Hyphomycetes

1. Evidence of a mould, excluding *Aspergillus* spp. and *Penicillium* spp. (but including *P. marneffe*), from a blood culture accompanied by simultaneous clinical signs of infection compatible with the relevant pathogen

Yeasts

1. Positive evidence of *Candida* spp. or other yeasts in patients with simultaneous clinical signs of infection compatible with the relevant pathogen

† **Pathogen** _____ † **Histology** † **Culture**²

Probable invasive fungal infection

(at least one host criterion and at least one mycological criterion and at least one clinical criterion)

Host criterion (clinical risk factors)³: _____

† **Microbiological criteria:** direct test _____ indirect test _____

† **Culture from** _____ † **Pathogen** _____

Clinical criteria

Criterion: lower respiratory tract infection

Criterion: sinonasal infection

Criterion: infection of the central nervous system (CNS)

Criterion: Tracheobronchitis

Criterion: Disseminated candidiasis

² other than blood

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

Possible invasive fungal infection
 (at least one host criterion and at least one clinical criterion)

Host criterion (clinical risk factors): _____

Clinical criteria

Criterion: lower respiratory tract infection

Criterion: sinonasal infection

Criterion: infection of the central nervous system (CNS)

Criterion: Tracheobronchitis

Criterion: Disseminated candidiasis

Empirical Therapy

Criteria available: _____

PCR done? † no † yes: † positive for _____ † negative

Especially: Aspergillus-Ag done? † no † yes † positive † negative

ASSESSMENT OF THE DIAGNOSIS AT THE END OF TREATMENT

Classification of the infection at the end of treatment:

It is an

Invasive Candida infection (location _____)

Invasive Aspergillus infection (location _____)

Invasive mycosis without pathogenic evidence (location _____)

Invasive mycosis caused by another pathogen (_____)
 Location _____

It is a disseminated infection
 (at least two non-neighbouring organs or fungaemia with organ involvement)

† Empirical Therapy † Pre-emptive Therapy

Isolated pathogen if applicable (please circle pathogen)

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

Empirical Treatment and IFI Case Documentation respectively

INDICATION FOR ANTIMYCOTIC TREATMENT

(please circle reason, e.g. Empirical)

Reason	Definition	Clinical Markers	Laboratory
Prophylaxis	Preventative therapy of a whole patient population regardless of individual risk factors	Absent	Absent
Empirical	Treatment of patients at risk for infection without microbiological or histological confirmation	Persistent pyrexia despite broad spectrum antibiotic treatment	1. Raised serum C-reactive protein (CRP) 2. Leucocytosis 3. No fungi isolated
Definitive	Therapy of patients with microbiological and/or histological confirmation	1. Persistent pyrexia 2. Clinical and/or radiological evidence of disease	3. Candida isolated from blood/sterile site 4. Histological evidence of fungal infection 5. Positive Asp-Ag 6. Positive PCR

ANTIMYCOTIC TREATMENT (SYSTEMIC ONLY)

Antimycotic prophylaxis

Drug/dose _____

† Dates _____ † Prophylaxis ongoing

First antimycotic treatment:

Drug/dose _____

Dates begin: _____ Date end: _____

Second antimycotic treatment:

Drug/dose _____

Dates begin: _____ Date end: _____

Third antimycotic treatment:

Drug/dose _____

Dates begin: _____ Date end: _____

Reason for changing to the second antimycotic:

† **refractory:** † failure to improve † progression of infection

Intolerance:

Infusion-related (chills, fever, etc.)

Hepatotoxicity (max. Bilirubin: _____ mg/dl; max. ALT (GPT): _____ μmol/(ls²))

Renal toxicity (max. creatinine _____ mg/dl)

Other reasons⁴: _____

Reason for changing to the third antimycotic:

† **refractory:** † failure to improve † progression of infection

Intolerance:

Infusion-related (chills, fever, etc.)

Hepatotoxicity (max. Bilirubin: _____ mg/dl; max. ALT (GPT): _____ μmol/(ls²))

Renal toxicity (max. creatinine _____ mg/dl)

Other reasons⁵: _____

⁴ Please give a detailed answer

⁵ Please give a detailed answer

Empirical Treatment and IFI Case Documentation respectively

Page 6 of 12

Please fill in pages 6-12 for every antimycotic drug!

LABORATORY RESULTS PRIOR TO STARTING FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT

Please enter the last values obtained before starting treatment

Date:	_____		
Leukocytes:	_____	† /µl	† x 10 ⁹ /l
Neutrophils:	_____	† /µl	† x 10 ⁹ /l
Creatinine:	_____	† mg/dl	† µmol/l
Gamma-GT:	_____	U/l	
ALT	_____	U/l	
Bilirubin	_____	† mg/dl	† µmol/l
C-reactive protein (CRP)	_____	mg/dl	
Procalcitonin	_____	ng/ml	

CONDITION IMMEDIATELY PRIOR TO FIRST ANTIMYCOTIC

TREATMENT ECOG/Zubrod score:

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

Please enter the most extreme values

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

Comments on clinical condition:

any special features of the patient's clinical condition/infectious:

Empirical Treatment and IFI Case Documentation respectively

LABORATORY RESULTS DURING FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT

<u>Minimum values:</u>			
Leukocytes:	_____	† /µl	† x 10 ⁹ /l
Neutrophils:	_____	† /µl	† x 10 ⁹ /l
<u>Maximum values:</u>			
Leukocytes:	_____	† /µl	† x 10 ⁹ /l
Creatinine:	_____	† mg/dl	† µmol/l
Bilirubin	_____	† mg/dl	† µmol/l
C-reactive protein (CRP)	_____	mg/dl	
Gamma-GT:	_____	U/l	
GPT (ALT)	_____	U/l	

PROGRESSION OF GRANULOCYTES DURING THE TREATMENT

Only complete for neutropenic patients

Administration of growth factors

Preparation	From	To
_____	_____	_____

Change in immunosuppression during treatment

(e.g. reduction in/stopping the steroid treatment, etc.)

- cessation †
- reduction †
- no change †

LABORATORY RESULTS AT THE END OF FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT

Please enter the values obtained immediately after treatment

Leukocytes:	_____	† /µl	† x 10 ⁹ /l
Neutrophils:	_____	† /µl	† x 10 ⁹ /l
Creatinine:	_____	† mg/dl	† µmol/l
Gamma-GT:	_____	U/l	
GPT (ALT)	_____	U/l	
Bilirubin	_____	† mg/dl	† µmol/l
C-reactive protein (CRP)	_____	mg/dl	
Procalcitonin	_____	ng/ml	

Empirical Treatment and IFI Case Documentation respectively

Page 8 of 12

MAXIMUM TOXICITY (WHO CRITERIA) DURING FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT:

Please place a cross in the appropriate box for each symptom

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

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

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

c Please specify which other side effect:

CONCOMITANT MEDICATION

Check all nephrotoxic medications taken while the patient receives antifungal agents

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

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

Antihistamines	<input type="checkbox"/>
Antiemetics	<input type="checkbox"/>
Antipyretics	<input type="checkbox"/>
Corticosteroids	<input type="checkbox"/>
Volume Loading	<input type="checkbox"/>
Hydration	<input type="checkbox"/>
Sodium loading	<input type="checkbox"/>
Diuretics	<input type="checkbox"/>
Narcotics	<input type="checkbox"/>
Other, Specify	<input type="checkbox"/>

Empirical Treatment and IFI Case Documentation respectively

RELEVANT FINDINGS BEFORE TREATMENT with 1st antimykotic drug

Start of 1st therapy Date: μ μ

	Test	Findings
Date:	† CT scan † X-ray † CCT † CT Sinuses	† nodules † halo sign † crescent † cavity † pleural effusion † infiltrates other than nodules † ground glass infiltrates † consolidation † intracerebral lesion † intracerebral abscess † erosion of sinus walls † destruction of the base of the skull
Date:	† CT scan † X-ray † CCT † CT Sinuses	† nodules † halo sign † crescent † cavity † pleural effusion † infiltrates other than nodules † ground glass infiltrates † consolidation † intracerebral lesion † intracerebral abscess † erosion of sinus walls † destruction of the base of the skull
Date:	† CT scan † X-ray † CCT † CT Sinuses	† nodules † halo sign † crescent † cavity † pleural effusion † infiltrates other than nodules † ground glass infiltrates † consolidation † intracerebral lesion † intracerebral abscess † erosion of sinus walls † destruction of the base of the skull

CHANGES DURING TREATMENT

Timeframe: μ μ to μ μ

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

Empirical Treatment and IFI Case Documentation respectively

Page 10 of 12

CONDITION AT THE END OF FIRST ANTIMYCOTIC TREATMENT Last day of treatment:

Patient died during treatment: † No † Yes

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

Where applicable, date of death:

ECOG/Zubrod score:

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

Please enter the most extreme values:

Heart rate: /min

Blood pressure: mmHg **Body temperature:** °C

Comments on clinical condition:

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

REASON FOR STOPPING ANTIMYCOTIC TREATMENT

Please place a cross next to the appropriate reason

Treatment successful^a
 Stable Disease^b
 Refractory: † failure to improve † progression of infection
 Intolerance (please specify):

 Patient died (see above)
 Other reasons (please specify):

a Complete or partial remission (see following page). No further antimycotic treatment required or change to oral antimycotic treatment.

b Clinical stabilisation (see following page). No further antimycotic treatment required or change to oral antimycotic treatment.

ASSESSMENT OF THE TREATMENT RESULT

- Complete remission**
(Complete disappearance of all clinical and microbiological signs of infection, including pulmonary infiltrates, CRP elevation, etc.)
- Partial remission**
(Complete disappearance of the clinical signs of infection [normal temperature and CRP level] and microbiological evidence of the pathogen [e.g. negative blood cultures] although still radiological evidence of residual findings [e.g. pulmonary infiltrate] without clear signs of progression⁶)
- Clinical stabilisation**
(Continuation of the clinical signs of infection [fever, CRP elevation] without signs of progression [e.g. increase in temperature or CRP, development of haemodynamic insufficiency, etc.] but without further microbiological evidence of the pathogen [e.g. blood culture] and without clear signs of progression in the imaging tests)
- Treatment failure**
(Increase in the clinical signs of infection *or* continuing microbiological evidence of the pathogen *or* radiological evidence of clear progression *or* the death of the patient during treatment [unless the cause of death is unrelated to the infection])
- Relapse**
(Increase in the clinical signs of infection *or* continuing microbiological evidence of the pathogen *or* radiological evidence of clear progression *or* the death of the patient after initial improvement of signs and symptoms [unless the cause of death is unrelated to the infection])
- Indeterminate**

Comments:

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

Five endpoints:

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

⁶ Assessment of pulmonary Aspergillus lesions is difficult. Moderate ($\leq 25\%$) enlargement or scattering of these lesions is also a frequent finding after successful treatment. The appearance of new lesions and a clear increase ($> 50\%$) in pre-existing lesions is regarded as a clear sign of progression.

Empirical Treatment and IFI Case Documentation respectively

Page 12 of 12

RESULTS OF SUBSEQUENT OBSERVATION

Further antimycotic treatment after stopping:

- No further antimycotic treatment
- Further antimycotic treatment as † sec. prophylaxis † treatment⁷

Pre-planned other treatment (eg next chemotherapy cycle) † Yes † No

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

† Yes † No † Indeterminate

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

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

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

Yes auto allo No Indeterminate

Survival after ending antimycotic treatment

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

Cause of death:_____

Recurrent fungal infection:

† Yes † No **Date of first recurrence:**_____

Please fill in pages 6-12 for every antimycotic drug!

⁷ In the event of treatment failure/intolerance or for other reasons (please specify)

Ehrenwörtliche Erklärung

**Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,
ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal, Dr. med. Tobias Rachow, Julia Kurrek, Katharina Meckel,
die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.**

Erfurt, den 22.02.2017

Unterschrift des Verfassers

Danksagung

Mein Dank gilt besonders Frau Prof. Dr. Marie von Lilienfeld-Toal für die Betreuung während des Entstehens dieser Arbeit.

Frau Sandra Dörre hat mich bei der Datensuche unterstützt. Wertvolle Ratschläge zur Datenerhebung erhielt ich von Herrn Dr. Tobias Rachow. Bei der statistischen Auswertung konnte ich auf die Unterstützung von Frau Dr. Heike Hoyer zählen. Ihnen allen sage ich dafür ganz herzlichen Dank.

Die Datenbank entstand in Zusammenarbeit mit den Doktorandinnen Julia Kurrek und Katharina Meckel. Auch ihnen danke ich für die motivierende Zusammenarbeit.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mir immer unterstützend zur Seite standen.