

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im  
Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

***Antimykotikaprophylaxe bei stammzelltransplantierten Kindern***

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Lisa Danneker

aus  
Berlin

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Albert
Mitberichterstatter	Prof. Dr. Christoph Schmid
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. Johannes Hübner
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	21.02.2022

# Inhalt

<b>I</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>I</b>
<b>II</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>II</b>
<b>III</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>IV</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>V</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Pilze .....	2
1.2	Mykosen.....	2
1.2.1	Hefepilzinfektionen.....	3
1.2.2	Schimmelpilzinfektionen .....	3
1.3	Inzidenz und Mortalität der invasiven Mykose.....	4
1.3.1	Besonderheiten bei Patienten mit Stammzelltransplantation .....	6
1.4	Diagnostik .....	8
1.4.1	Kultur .....	10
1.4.2	Bildgebung.....	11
1.4.3	Galaktomannan.....	11
1.5	Antimykotika.....	12
1.5.1	Azole.....	13
1.5.2	Polyene.....	13
1.5.3	Echinocandine .....	14
1.6	Prophylaxe .....	15
1.6.1	Medikamentöse antimykotische Prophylaxe .....	16
1.7	Therapie.....	18
1.7.1	Die Therapie der invasiven Candidose .....	18
1.7.2	Die Therapie der invasiven Aspergillose.....	19
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
2.1	Motivation und Zielsetzung .....	20
2.2	Studiendesign .....	21
2.3	Datenerfassung.....	21
2.3.1	Zielvariablen.....	21
2.3.2	Grunderkrankungen .....	22
2.3.3	Antimykotische Prophylaxe.....	23
2.3.4	Kategorisierung der invasiven Mykose .....	23

2.3.5	Statistische Methodik .....	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
3.1	Studienpopulation .....	33
3.1.1	Studienkriterien .....	34
3.2	Prophylaxe .....	37
3.3	Diagnostik .....	38
3.4	Therapie der invasiven Mykose .....	39
3.5	Outcome .....	41
3.5.1	Inzidenz der invasiven Mykose .....	41
3.5.2	Kumulative Inzidenz der invasiven Mykose .....	42
3.5.3	Mortalität .....	47
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>47</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>Publikationen.....</b>	<b>59</b>

# I Zusammenfassung

Die invasive Mykose (iM) stellt noch immer eine lebensbedrohliche Erkrankung für pädiatrische Patienten nach einer Stammzelltransplantation (SZT) dar. In den letzten Jahren ist die Zahl der iM gestiegen. Hierbei hat eine Verschiebung zwischen den auslösenden Erregern stattgefunden. In dieser Studie wurde retrospektiv der Einfluss der Wahl des Antimykotikums zur Primärprophylaxe evaluiert. Hierzu wurden in der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München die Daten von 150 Patienten bezüglich der Entwicklung einer iM 100 Tage nach einer SZT untersucht. Die Studienpopulation umfasste eine Gruppe von pädiatrischen Patienten im Alter von null bis 20 Jahren. Alle Patienten erhielten im Zeitraum vom 01.03.2011 bis zum 30.06.2016 eine allogene SZT. Die Patientenpopulation wurde zur Auswertung in zwei Prophylaxegruppen eingeteilt. Ein Teil erhielt als Primärprophylaxe Fluconazol (111; 75,5 %), die andere Caspofungin oder Micafungin (36; 24,5 %). Die Patienten wurden jeweils nach den Kriterien der European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG Consensus Group) von Ascoglu et al., 2002 und De Pauw et al., 2008 zur Kategorisierung einer iM in drei verschiedene Diagnosegrade eingeteilt. Die Inzidenz der iM betrug 5,4 % (nach der Kategorisierung nach Ascoglu et al.) bzw. 1,4 % (nach De Pauw et al.). Bei 63 Patienten (42,9 %, Fluconazol 48,7 %, Caspofungin 25 %,  $p=0,02$ , Kategorisierung nach Ascoglu et al.) und 69 Patienten (46,9 %, Fluconazol 51,4 %, Caspofungin 33,3 %,  $p=0,08$ , Kategorisierung nach De Pauw et al.) war eine empirische Therapie notwendig. Bei 51,7 % der Patienten (Fluconazolgruppe 46,8 %, Caspofungingruppe 66,7 %) war keine Therapie notwendig. Die Mortalität betrug 8,8 %.

Zusammenfassend erscheint angesichts der niedrigen Inzidenz der iM in unserer Studie die Verwendung von Fluconazol als Primärprophylaxe an unserem Zentrum eine gute Wahl. Außer in dem Bereich der empirischen Therapie war Caspofungin Fluconazol nicht signifikant überlegen.

## II Abstract

Invasive mycosis (iM) is still a life-threatening disease for pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In recent years, the number of invasive mycoses has increased. Here, there is a shift between the triggering pathogens. In this study, the influence of the choice of antifungal agent for primary prophylaxis was retrospectively evaluated. For this purpose, the data of 150 patients were examined at the Dr. von Haunerschen Children's Hospital, Pediatric Clinic and Pediatric Polyclinic of the Ludwig-Maximilians-University Munich regarding the development of iM 100 days after HSCT. The study population includes a group of pediatric patients aged zero to 21 years. All patients received allogeneic HSCT between 01.03.2011 and 30.06.2016. The patient population was divided into two prophylaxis groups for evaluation. One group received Fluconazole (111; 75,5 %) as primary prophylaxis, the other Caspofungin or micafungin (36; 24,5 %). Patients were divided according to the criteria of 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) of Ascoglu et al., 2002 and De Pauw et al., 2008. The incidence of iM was 5,4 % (after categorization according to Ascoglu et al.) and 1,4 % (according to De Pauw et al.). Empirical therapy was necessary in 63 patients (42,9 %; Fluconazole 48,7 %, Caspofungin 25 %;  $p=0,02$ , categorization according to Ascoglu et al.) and 69 patients (46,9 %, Fluconazole 51,4 %, Caspofungin 33,3 %,  $p= 0,08$ , categorization according to De Pauw et al.). In 51,7 % of the patients (Fluconazole group 46,8 %, Caspofungin group 66,7%) no therapy was necessary. The mortality rate was 8,8 %.

In conclusion, given the low incidence of iM in our study, the use of Fluconazole as primary prophylaxis at our center appears to be a good choice. Except in the area of empiric therapy, Caspofungin was not significantly superior to Fluconazole.

### III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wichtige, allgemeine diagnostische Maßnahmen zum Nachweis invasiver Mykosen bei Patienten mit hohem Erkrankungsrisiko (vgl. 31).....	10
Abbildung 2: Antimykotika zur Behandlung invasiver Mykosen (vgl. 8).....	15
Abbildung 3: CONSORT- Flussdiagramm der Studienpopulation .....	34
Abbildung 4: Vergleich der kumulativen Inzidenz (CI) der proven invasiven Mykose unter der Behandlung mit der antimykotischen Primärprophylaxe Fluconazol im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Caspofungin innerhalb von 100 Tagen nach SZT, Kategorisierung nach den Kriterien von Ascioğlu et al. und De Pauw et al. ....	43
Abbildung 5: Vergleich der kumulativen Inzidenz (CI) der probable invasiven Mykose unter der Behandlung mit der antimykotischen Primärprophylaxe Fluconazol im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Caspofungin innerhalb von 100 Tagen nach SZT, Kategorisierung nach den Kriterien von Ascioğlu et al. und De Pauw et al. ....	44
Abbildung 6: Vergleich der kumulativen Inzidenz (CI) einer possible invasiven Mykose unter der Behandlung mit der antimykotischen Primärprophylaxe Fluconazol im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Caspofungin innerhalb von 100 Tagen nach SZT, Kategorisierung nach den Kriterien von Ascioğlu et al. und De Pauw et al.) ....	45
Abbildung 7: Vergleich der kumulativen Inzidenz (CI) für die Notwendigkeit einer empirischen Therapie unter Behandlung mit der antimykotischen Primärprophylaxe Fluconazol im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Caspofungin innerhalb von 100 Tagen nach SZT, Kategorisierung nach den Kriterien von Ascioğlu et al. und De Pauw et al. ....	46

## IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Inzidenz und Mortalität bei einer invasiven Mykose nach SZT, Auswahl verschiedener Studien.....	6
Tabelle 2: Phasen der SZT und vorherrschende Erreger der invasiven Mykose (vgl. 28).....	8
Tabelle 3: System für Qualität der Evidenz und der Stärke der Empfehlung der Infectious Diseases Society of America (IDSA)-United States Public Health Service Grading, ECIL-4, 2011 (41).....	17
Tabelle 4: Antifungale Prophylaxe bei Kindern nach allogener SZT ohne GvHD, nach ECIL-4, 2011 (1).....	17
Tabelle 5: Therapie der invasiven Candidose bei Kindern nach SZT laut Empfehlungen der ECIL-4, Ausschnitt (1).....	19
Tabelle 6: Therapie der invasiven Aspergillose bei Kindern nach SZT nach den Richtlinien der ECIL-4 (1).....	20
Tabelle 7: Kriterien zur Kategorisierung der invasiven Mykose nach Ascioğlu et al. (27).....	26
Tabelle 8: Kriterien zur Kategorisierung der invasiven Mykose nach Ascioğlu et al.: Klinische Zeichen (27).....	27
Tabelle 9: Definitionen von invasiven Mykosen bei Patienten mit einer Krebserkrankung und Patienten nach SZT, Kategorisierung in proven, probable und possible nach Ascioğlu et al. (27).....	28
Tabelle 10: ausgewählte Kriterien für eine invasive Mykose nach De Pauw et al., 2008 im Vergleich zu den Kriterien einer invasiven Mykose nach Ascioğlu et al., 2002.....	31
Tabelle 11: Kriterien für eine proven invasive Mykose nach De Pauw et al. (30).....	32
Tabelle 12: stark vereinfachte Kategorisierung der Patienten in eine proven, probable und possible invasive Mykose nach den Kriterien von Ascioğlu et al., 2002 und De Pauw et al., 2008 (27, 30).....	32
Tabelle 13: demografische und transplantationsabhängige Kriterien der 147 Studienpatienten im Zeitraum von 03/2011 bis 06/2016 im Dr. von Hainerschen Kinderspital, Kinderklinik und Kinderpolyklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München ...	36
Tabelle 14: Vergleich der Studienkriterien zwischen den beiden Prophylaxegruppen.....	37
Tabelle 15: Therapie der invasiven Mykose, Kategorisierung nach Ascioğlu et al. ....	40
Tabelle 16: Therapie der invasiven Mykose, Kategorisierung nach De Pauw et al. ....	41
Tabelle 17: Inzidenz der invasiven Mykose, Kategorisierung nach Ascioğlu et al. ....	42
Tabelle 18: Inzidenz der invasiven Mykose, Kategorisierung nach De Pauw et al. ....	42



## V Abkürzungsverzeichnis

AGIHO	.....	<i>Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie</i>
ALL	.....	<i>akute lymphatische Leukämie</i>
AML	.....	<i>akute myeloische Leukämie</i>
BAL	.....	<i>broncheoalveoläre Lavage</i>
BU	.....	<i>Busulfan</i>
CI	.....	<i>kumulative Inzidenz</i>
CT	.....	<i>Computertomographie</i>
DGHO	.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie</i>
ECIL	.....	<i>European Conference of Infections in Leukaemia</i>
EORTC	.....	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
GvHD	.....	<i>Graft versus Host Disease</i>
HWZ	.....	<i>Halbwertszeit</i>
i.v.	.....	<i>intravenös</i>
iA	.....	<i>invasive Aspergillose</i>
iC	.....	<i>invasive Candidosen</i>
iM	.....	<i>invasive Mykose</i>
MDS	.....	<i>myelodysplastisches Syndrom</i>
MFD	.....	<i>matched family donor</i>
MHK	.....	<i>Minimale Hemmkonzentration</i>
MMFD	.....	<i>mismatched family donor</i>
MSG	.....	<i>Mycoses Study Group</i>
MUD	.....	<i>matched unrelated donor</i>
NB	.....	<i>Neuroblastom</i>
p.o.	.....	<i>per os</i>
PID	.....	<i>primäre Immundefekte</i>
SZT	.....	<i>Stammzelltransplantation</i>
TBI	.....	<i>total body irradiation</i>
TDM	.....	<i>therapeutic drug monitoring</i>
TREO	.....	<i>Treosulfan</i>
ZNS	.....	<i>zentrales Nervensystem</i>
ZVK	.....	<i>zentraler Venenkatheter</i>

# 1 Einleitung

Invasive Mykosen (iM) sind häufige Ursachen für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Krebserkrankungen und Patienten nach Stammzelltransplantation (SZT).(1) Sie gehen einher mit verlängerten Krankenhausaufenthalten, höheren Kosten, Langzeitbehandlungen und sind bei pädiatrischen Patienten nach SZT für bis zu zwei Drittel der Mortalitätsrate verantwortlich.(2, 3) Faktoren wie die Zunahme der Anzahl von medikamentös immunsupprimierten Kindern und solcher, die eine SZT erhalten (3, 4), neue gezielte Krebstherapien(5), verlängerte Krankenhausaufenthalte, hochfrequente invasive Eingriffe und das Vorhandensein von Fremdkörpern erhöhen das Risiko einer iM.(6, 7) Simms-Waldrip et. al. beobachteten in ihrer 15-jährigen Studie einen relativen Anstieg der Inzidenz der iM, obwohl in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte in den Bereichen der Prävention, Diagnostik und des Managements von iM gemacht worden sind. Die niedrige Detektionsrate stellt noch immer ein Problem dar. Die Symptome der iM sind oft unspezifisch. Die komplexe Diagnostik, bei der klinische, radiologische und mikrobiologische Befunde miteinbezogen werden müssen, macht den rechtzeitigen Therapiebeginn oft schwierig. iM sind die am häufigsten übersehene Todesursache bei Intensivpatienten.(8)

Die dokumentierten Inzidenzen der iM bei pädiatrischen Patienten nach allogener SZT sind sehr unterschiedlich und liegen zwischen 8 und 24 %, mit Mortalitätsraten von 37-90 %.(9) Candida- und Aspergillus-Spezies sind die häufigsten Erreger.(10, 11) Die invasiven Candidosen (iC) machen den Hauptteil der iM aus, allerdings nehmen vor allem die invasiven Aspergillosen (iA) zu.(3, 7)

Die antimykotische Prophylaxe sowie die schnelle und gezielte Therapie der iM stellen den Schlüsselfaktor dar, um Komplikationen und schwere Verläufe zu verhindern. Seit den 1990ern, mit der Einführung des Azolantimykotikums Fluconazol als Primärprophylaxe bei SZT, ist die Inzidenz von Hefepilzinfektionen signifikant gesunken. Die Studienlage zu pädiatrischen Patienten ist allerdings mangelhaft. Bei Kindern zeigen sich im Vergleich zu Erwachsenen Unterschiede in der Behandlung, dem Outcome der zugrundeliegenden Erkrankung, der Umsetzung und dem Nutzen der diagnostischen Methoden, der Dosierung der Medikamente und vielem mehr. Es

ist deshalb oft schwierig die entwickelten Empfehlungen auf die Behandlung von Kindern zu übertragen.(1)

Die iM stellt auch ein ökonomisches Problem für das Gesundheitssystem dar. So zeigte eine Studie von 2017, dass immunsupprimierte Kinder mit iA durchschnittlich 16 Tage länger stationärer behandelt werden mussten als solche, die nicht an einer iA erkrankt waren. (12)

## **1.1 Pilze**

Pilze sind heterotrophe, eukaryotische Mikroorganismen.(13) Von den vielen verschiedenen Arten sind etwa 300 als Krankheitserreger bekannt. Ein kleiner Teil dieser pathogenen Pilze verursacht 90% aller Mykosen.(6) Es werden Hefen und Schimmelpilze unterschieden.(14) Eine Hefe wird als einzelliger Pilz definiert, der eine runde Form besitzt und sich durch Sprossung oder Spaltung vermehrt. Hefen werden daher auch als Sprosspilze (Blastomyzeten) bezeichnet. Klinisch relevant sind hier vor allem Candida- und Kryptokokkenarten. Schimmelpilze gehören zu der Gruppe der Fadenpilze (Hyphomyzeten). Sie liegen in einer länglichen, fadenartigen Form, der Hyphe, vor.(13) Sie zeichnen sich durch raschwüchsige Fadenpilzkolonien und Bildung von Sporen aus. Medizinisch wichtig sind hier unter anderem die Aspergillus-Arten.(14)

## **1.2 Mykosen**

Während Mykosen in verschiedensten Ökosystemen immer wieder ein Artensterben verursachen, sind sie bei Menschen selten. Für die meisten gesunden Menschen ist eine Mykose nicht gefährlich, für Menschen mit einem geschwächten Immunsystem aber lebensbedrohlich.(8)

Die Literatur macht Hefepilze der Gattung Candida, vor allem Candida albicans, gefolgt von Candida glabrata, als die häufigsten Erreger von iM aus.(8, 12) Allerdings ist seit Mitte der 1990er Jahren eine Verschiebung des Erregerspektrums zu beobachten. Aspergillusinfektionen steigen an (7, 15), während Infektionen durch Candida albicans zurückgehen.(3) Hazar et al. definierten die iA mit 53,8 %, gefolgt von der invasiven Candidiasis (34,6 %), als häufigste Infektion bei Kindern nach SZT.(9)

### **1.2.1 Hefepilzinfektionen**

Hefepilzinfektionen sind trotz unterschiedlicher Literaturangaben noch immer die häufigsten iM bei Kindern nach SZT. Über die Hälfte der Hefepilzinfektionen werden durch *Candida albicans* ausgelöst.(6, 12) Die Infektionen durch *Candida albicans* sind in den letzten 15 Jahren zurückgegangen. Währenddessen sind die Infektionen mit fluconazolresistenten Stämmen wie *Candida krusei* und *Candida glabrata* angestiegen. Dies beobachtete man im Zusammenhang mit dem flächendeckenden Einsatz des Azolantimykotikums Fluconazol als Prophylaxe für SZT-Empfänger.(3) Immer häufiger treten Infektionen mit echinocandinresistenten *Candida*-Spezies auf, wenn auch noch selten in Deutschland.(8)

Candidainfektionen lassen sich den endogenen Pilzinfektionen zuordnen. Bei immungeschwächten Patienten, vor allem während einer Neutropenie, unter Kortikosteroidtherapie, bei Störungen der zellulären Immunität oder einer Breitspektrumantibiotikatherapie entstehen dann Mykosen.(6) Candidainfektionen befallen häufig Leber und Milz. Auch Mukositiden, die vor allem in der Phase der Neutropenie nach SZT auftreten, und Sinusitiden, die in allen Phasen nach SZT auftreten, können eine Folge der Candidainfektion sein. Selten befällt *Candida* die Lunge.(16) Als Nachweis für *Candida* eignet sich die mikroskopische Diagnostik. So zeigt sich *Candida albicans* als grampositive, sprossende, ovale Hefe mit einem Durchmesser von ca. 4-6µm. Sie lässt sich auf Agar gut kultivieren und bildet dann weißliche, runde Kolonien.(6) Bei der iC ist Fluconazol das therapeutische Mittel der Wahl.(6) Resistente Stämme wie *Candida glabrata* und *Candida krusei* müssen mittels Caspofungin oder liposomalem Amphotericin B therapiert werden.(16) Die Mortalitätsraten von iC liegen zwischen 10 und 25 % und bei fast 50 % für intensivpflichtige Patienten. Eine Sepsis tritt in ca. 30 % der Fälle auf.(1)

### **1.2.2 Schimmelpilzinfektionen**

Die iA hat sich in den letzten Jahrzehnten zur bedeutendsten lebensbedrohlichen Mykose immungeschwächter Patienten entwickelt. Invasive Non-Aspergillus bzw. seltene Schimmelpilzinfektionen werden ebenfalls immer häufiger bei SZT-Empfängern.(3) Bei den iM durch Schimmelpilze machen *Aspergillus* Spezies (40

%), vor allem *Aspergillus fumigatus* (>80 %) und *Aspergillus flavus* (7, 8, 12), und Organismen der Mucorales-Familie (13-20 %) den Hauptanteil aus.(12) Durch den zunehmenden Langzeiteinsatz aspergilluswirksamer Azole muss mit einer Zunahme anderer Mykosen, z. B. Infektionen mit Fusarien und Mukor, gerechnet werden.(16) IM durch andere Schimmelpilze haben eine Inzidenz von 0-35 % mit einer schlechten Prognose und einer Mortalität höher als die der iA.(1)

Eine iA manifestiert sich primär meist in der Lunge. Sie kann sich auch als Sinusitis manifestieren.(7, 16) Hier entsteht sie durch die Inhalation von kleinsten Sporen, den sogenannten Konidien. Die Konidien besitzen einen Durchmesser von 2,5-3 µm und können so bis in die Alveolen vordringen. Häufig kommt es sekundär zur Ausbreitung der iA über die Blutbahn und in ca. 30 % (16) der Fälle zu einer Absiedelung ins ZNS. Die klinische Diagnose beruht in erster Linie auf der Bildgebung mittels Computertomographie (CT).(7) Zunehmend zum Einsatz kommt auch der ELISA („Enzym-linked Immunosorbent Assay“) basierte Galaktomannan-Test. Zur Therapie werden neue Azole, Echinocandine oder Polyene verwendet.(7, 16) Trotz der Verfügbarkeit neuer Antimykotika ist die Letalität der iA nach SZT hoch.(17) Die Gesamttodesfallrate liegt zwischen 20 und 50% und ist sogar bis zu 80 % bei Patienten nach allogener SZT.(1)

### **1.3 Inzidenz und Mortalität der invasiven Mykose**

Die Inzidenz der iM variiert in der Literatur stark. So findet man Angaben von 8-17 % (15) mit einer auf eine iM zurückzuführenden Mortalität von 37-90 %.(9) Es werden Mortalitätsraten zwischen 10 und 70 % genannt, wobei für Patienten mit disseminierenden Erkrankungen, ZNS-Beteiligung und persistierender Neutropenie die schlechtesten Prognosen angegeben werden.(1, 12) Das liegt vor allem an den heterogenen Studienpopulationen. Die uns vorliegende Literatur mit Studien von 1991-2017 gibt Inzidenzen bei Patienten nach SZT zwischen 3,3 und 19,9 % und eine Mortalität zwischen 6 und 43,8 % an (Tabelle 1). Die Mortalitätsraten für iC bei pädiatrischen Patienten variiert zwischen 10 und 25 %. Für invasive Schimmelpilzinfektionen liegen die Mortalitätsraten bei Kindern in einem Bereich von 20 % bis maximal 80 %.(12)

In einer Studie, die im Zeitraum von 1991-2006 am UCLA (University of California) mit pädiatrischen SZT-Patienten durchgeführt wurde, war die Inzidenz aller iM bei 14,5 %, bei 51 % für iC und 26 % für iA (Tabelle 1), wobei *Candida*

albicans Infektionen 18,8 % der iM betragen. Die mykosebezogene Mortalitätsrate lag bei 67,6 % (Tabelle 1). In einer multizentrischen, polnischen Studie wurden 971 Patienten nach SZT über sechs Jahre bezüglich Komplikationen infektiöser Ursache untersucht. Die Inzidenz der iM betrug 21,2 % (Tabelle 1). Es traten mehr Candida- (vor allem Candida albicans) als Aspergillusinfektionen (vor allem Aspergillus fumigatus) auf (58,5 % vs. 36,6 %). Die „Swiss Transplant Cohort Study“ machte die iA mit einer Inzidenz von 6 % als häufigste iM aus. Interessant ist, dass die Gesamtinzidenz der iM in dieser Studie mit 6,8% relativ gering war (Tabelle 1), obwohl keine schimmelpilzaktive antimykotische Prophylaxe verabreicht wurde. Allerdings starb mehr als die Hälfte der Patienten mit invasiven Schimmelpilzinfektionen zwölf Wochen nach der Diagnose. Deshalb kam die Studie zu dem Schluss, dass die invasive Schimmelpilzmykose der signifikanteste, unabhängige Faktor für das Sterben bei iM nach SZT ist.(18) Mor et al. untersuchte über 18 Jahre hinweg Kinder einer onkologischen Abteilung in Israel und fand heraus, dass die Inzidenz einer iM bei Kindern geringer ist als bei Erwachsenen.(19) Eine andere multizentrische Studie in Deutschland mit 200 pädiatrischen Patienten nach SZT evaluierte eine Inzidenz der iM von 19,9 % und eine Mortalität von 3,5 % (Tabelle 1). Hier wurde beobachtet, dass vor allem das Auftreten einer gesicherten oder wahrscheinlichen iM mit einer geringeren Überlebenschance einhergeht.(11)

Studie	Zeit- raum (Jahr)	Studien- popula- tion	Größe der Popu- lation (n)	Betrach- tungs- zeitraum nach SZT (Tage)	Inzidenz der iM (SZT)				Morta- lität
					gesamt	pro- ven <sup>1</sup>	proba- ble <sup>1</sup>	pos- sible <sup>1</sup>	
Simms- Waldrip et al. (3)	1991- 2006	Kinder	318	n.a.	14,5 % (iC 51 %, iA 26 %)	n.a.		n.a.	43,8 % (7,7 % iMb)
Ziakas et al. (20)	1991- 2012	Kinder und Erwachse- ne	4287	n.a.	4,8 % (iA 42 %, iC 35 %)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kobaya- shi et al. (21)	1997- 2006	Kinder	334	n.a.	6,9 %	1,2 %	3,0 %	2,7 %	48,2 % iMb
Mor et al. (19)	1998- 2006	Kinder	1047	n.a.	7,2 % (iC 20 %, iSch 80 %)	21,3 %	24 %	54,7 %	n.a.
Wingard et al. (22)	2003- 2006	Kinder und Erwachse- ne	600	180	9,2 % (iA 47 %)	n.a.	n.a.	n.a.	21 %
Linke et al. (11)	2005- 2015	Kinder	200	365	19,9 %	3,6 %	3,2 %	13,1 %	30 % (3,5 % iMb)
Takaha- shi et al. (4)	2000- 2012	Kinder	2504	n.a.	5,5 %	n.a.	n.a.	n.a.	12,8 % (2000) 7,0 % (2012)
Kuster et al. (18)	2009- 2013	Erwachse- ne > Kinder	479	84	8,6 % (iC 24 %, iA 68 %)	n.a.		n.a.	iMb für iC 20 %, iSch 58 %
Czy- zewski et al. (23)	2012- 2017	Kinder	5628	n.a.	21,2 %	9,5 %		n.a.	12,1 % (iMb 2,57 %)
Döring et al. (24)		Kinder	150	n.a.	3,3 %	0	0	100 %	6 %
Hazar et al. (9)	2014	Kinder	408	180	6,4 %	61,5 %	38,5 %	n.a.	18,9 % (27 % iMb)

*n=Anzahl, iMb=iM-bezogen, iSch=invasive Schimmelpilzinfektion, n.a.=nicht angegeben*  
<sup>1</sup> *Kategorisierung der Diagnose iM nach den Kriterien der EORTC/MSG Consensus Group*

**Tabelle 1: Vergleich der Inzidenz und Mortalität bei einer invasiven Mykose nach SZT, Auswahl verschiedener Studien**

### 1.3.1 Besonderheiten bei Patienten mit Stammzelltransplantation

In Europa und den USA hat sich die Zahl der durchgeführten SZT (bei Kindern) in den letzten zwanzig Jahren fast verdoppelt.(4, 8) Die Therapie im Rahmen einer SZT beeinflusst die zelluläre Immunabwehr. Außerdem werden die

Funktion natürlicher Abwehrbarrieren der Haut und Schleimhäute, die Peristaltik, mukoziliäre Aktivität und intakte körpereigene mikrobielle Flora iatrogen beeinträchtigt.(25) Die Hauptrisikofaktoren für pädiatrische Patienten mit Krebserkrankungen und nach SZT sind ähnlich zu denen der Erwachsenen. Dazu gehört die anhaltende und profunde Neutropenie ( $\leq 500/\mu\text{l}$  Neutrophile für  $\geq 10$  Tage).(1) Laut Literatur steht das Risiko an einer iM zu erkranken in direktem Zusammenhang mit dem Grad und der Dauer der Neutropenie.(7, 26) So zeigte eine Studie, dass sich in 45 % der Fälle die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der iM in einer Neutropenie befanden. Außerdem spielen die Einnahme von Glukokortikosteroiden in pharmakologischen Dosen ( $\geq 0,3$  mg/kg/Tag Prednisolonäquivalent) oder eine andere immunsupprimierende Therapie eine Rolle.(3, 10) Ascioğlu et al. zeigte, dass das Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters (ZVK) nach der Neutropenie das wichtigste Kriterium zur Klassifikation einer iM ist.(27) Bezogen auf die iC spielt eine lange Verweildauer des ZVK vor allem bei pädiatrischen Patienten eine besonders große Rolle.(1) Außerdem sind eine „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD) und eine Breitspektrum-Antibiotika-Therapie relevant. Empfänger von allogenen Spenden haben ein höheres Risiko als solche, die autologe Zellen bekommen.(3) Wichtig zu erwähnen sind auch die zugrunde liegende Diagnose und eine vorangegangene Pilzinfektion.(9, 10) So beobachtete man, dass die Diagnose einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), einer akuten myeloischen Leukämie (AML) oder eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) und ein Patientenalter  $< 10$  Jahren das Risiko einer iM erhöhen. Als Mortalitätsfaktoren wurden ALL und AML genannt.(23)

Die verschiedenen Phasen der SZT zeichnen sich durch ein unterschiedliches Risiko an einer iM zu erkranken und durch die verursachenden Erreger aus (Tabelle 2). Ein hohes Risiko besteht im Zeitraum von der Konditionierung bis zum Engraftment (Tabelle 2).(28) Im Pre-Engraftment, in der Regel bis Tag 30 nach SZT, ist das Infektionsrisiko durch das Fehlen von Neutrophilen erhöht. Patienten im anschließenden Post-Engraftment, ca. Tag 30-100 nach SZT, zeigen noch immer eine reduzierte Immunabwehr, z.B. durch T-Zelldefekte. Zu den vorherrschenden Pilzen gehören nun *Candida*, *Aspergillus* und *Pneumocystis jirovecii* (Tabelle 2).(16) In den Monaten und Jahren nach der SZT können Patienten an iA erkranken (Tabelle 2).(25) Die Literaturangaben sind



auch hier unterschiedlich. So beschrieb die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), dass sich zwei Drittel der iM nach dem Engraftment entwickeln (Tabelle 2).(9)

	<b>Phase 1: Pre-Engraftment (0-30 Tage): Neutropenie, Mukositis</b>	<b>Phase 2: Post-Engraftment (30-100 Tage): Zelluläre und humorale Immunsuppression</b>	<b>Phase 3: chronische Phase (&gt;100 Tage): zusätzlich unterschiedlich lang anhaltende Störung der CD8- und CD4-Funktion</b>
Immunsuppression des Wirts	Neutropenie, akute GvHD	zelluläre Immunsuppression, akute GvHD	zelluläre und humorale Immunsuppression, chronische GvHD
Erreger	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Candida, andere Pilze</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin: 0 auto 10px auto;">Aspergillus</div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Aspergillus</div>

*Tabelle 2: Phasen der SZT und vorherrschende Erreger der invasiven Mykose (vgl. 28)*

## 1.4 Diagnostik

Eine frühe und eindeutige Diagnose sowie die schnelle antimykotische Therapie sind der Schlüssel, um Mykosen zu kontrollieren (1, 23, 29) und entscheidend für das Outcome. Die Diagnose einer iM ist noch immer schwierig und beruht stets auf einer gemeinsamen Bewertung von klinischen, oft uncharakteristischen Symptomen, radiologischen Befunden, Ergebnissen aus histologischen Untersuchungen und mikrobiologischen Parametern (Abbildung 1). Für eine effektive Therapie sollte stets versucht werden die Spezies zu identifizieren und auf Resistenzen zu testen.(1)

Zur Standarddiagnostik gehören histologische Methoden, die den Beweis für das Vorliegen einer Infektion liefern und Kulturen, mit denen man den Erreger identifizieren kann. Die Histologie kann zwar zwischen Schimmel- und Hefepilzen unterscheiden, stößt jedoch schnell an ihre Grenzen, wenn es an die Speziesidentifikation geht.(29) Gerade für eine zielgerichtete Therapie ist aber die Spezies oft entscheidend. Große Fortschritte wurden in der Bildgebung und in den indirekten Tests für fungale Antigene oder Nukleinsäuren gemacht. Diese diagnostischen Instrumente wurden in die Richtlinien der EORTC/MSG

Consensus Group aufgenommen. Die Validität und der Nutzen für pädiatrische Patienten sind jedoch noch nicht geklärt.(27, 30)

Der Einsatz von Biomarkern hat in den letzten Jahren immer mehr zugenommen. Neben dem bereits weit verbreiteten Galaktomannan-Test ist hier der 1-3-Beta-D-Glucan-Test (BDG) zu nennen. BDG als Bestandteil vieler Hefe- und Schimmelpilze kann im Blut erfasst werden. So können neben Candidosen und Aspergillose auch Fusarium und Pneumocystis jirovecii, dessen Nachweis besonders gut evaluiert ist, erfasst werden. Die Sensitivität und Spezifität liegen nach Studien zwischen 50 und 100 %. Im klinischen Alltag hat sich dieser Test besonders gut zum Ausschluss von invasiven Pilzinfektionen oder zur Früherkennung von iC gezeigt.(29)

Ein weiteres Diagnostikum sind molekulare Techniken, die einen schnellen und sensitiven Erregernachweis erzielen sollen. So ein Diagnosemittel stellt der Nachweis von Aspergillusnukleinsäure und die Erregeridentifikation aus der bronchoalveolären Lavage (BAL) mittels der „polymerase chain reaction“ (PCR) dar. Der Test zeigt eine hohe Sensitivität und die Ergebnisse liegen innerhalb weniger Stunden vor. Nachteilig sind der hohe Aufwand und eine hohe Störanfälligkeit. Außerdem bedeutet ein negatives Ergebnis nicht, dass keine Mykose vorliegt, sondern nur, dass der Erreger nicht im verwendeten Panel (Genset) enthalten ist.(7)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es noch keinen Test gibt, der mit 100%iger Sicherheit eine iM diagnostizieren kann. Gerade durch die Zunahme der iM und dem Auftreten resistenter Erreger ist die Entwicklung sicherer Diagnostika unabdingbar.(3, 8) Ein striktes diagnostisches Vorgehen und die intensive Überwachung ermöglicht die schnelle Einleitung von Diagnostik und den früheren Beginn einer Therapie, was eine entscheidende Rolle für das Outcome spielt.(22)

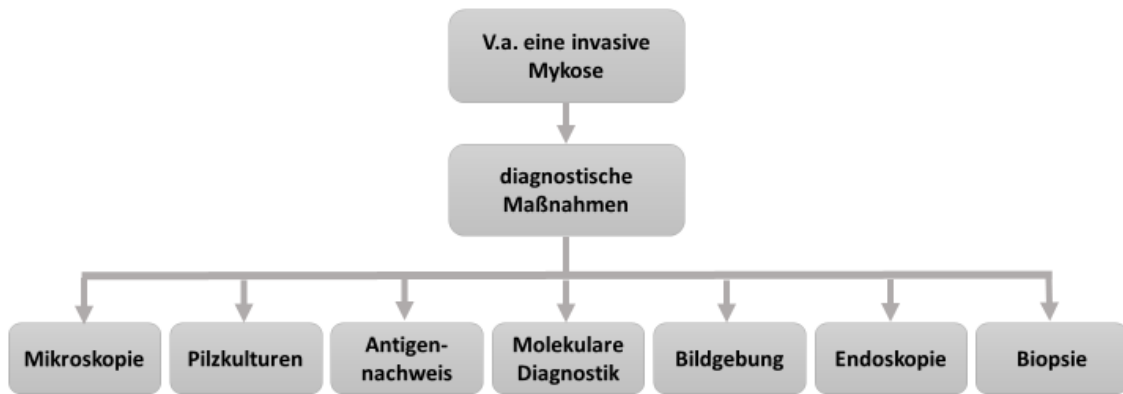


Abbildung 1: Wichtige, allgemeine diagnostische Maßnahmen zum Nachweis invasiver Mykosen bei Patienten mit hohem Erkrankungsrisiko (vgl. 31)

### 1.4.1 Kultur

Die Diagnose von iC beruht auf Blutkulturen als Nachweis systemischer Infektionen.(11) Laut Literatur sind Blutkulturen für Aspergillen allerdings nicht verlässlich (11), da sie sich äußerst selten anzüchten lassen.(7, 16) Die Kultur bietet neben der Speziesbestimmung auch eine Empfindlichkeitstestung. Dies ist vor allem aufgrund der Resistenzentwicklung gegen häufig eingesetzte Antimykotikaklassen wichtig.(8) Nachteilig ist hier allerdings die geringe Sensitivität. Außerdem ist es nicht möglich zwischen einer Kontamination, Besiedlung und Infektion zu unterscheiden. Es ist deshalb wichtig, Proben aus primär sterilem Gewebe zu untersuchen.(29) Außerdem dauert der Nachweis von Pilzen zwischen 20 und 40 Stunden, die Identifizierung des Erregers bis zu mehreren Tagen. Neue Verfahren wie beispielsweise die Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung (MALDI) in Kombination mit der Flugzeitanalyse, englisch „time of flight“ (TOF), und der Massenspektromie (MALDI-TOF MS) sollen die Speziesidentifizierung beschleunigen, um den frühen Einsatz einer gezielten antimykotischen Therapie zu ermöglichen und Therapiekosten zu senken.(29) Neben Blutkulturen gibt es, beispielsweise zum Nachweis von iA, Kulturen aus BAL. Sie besitzen eine hohe Spezifität, allerdings eine geringe Sensitivität.(7, 16)

### **1.4.2 Bildgebung**

Auch die bildgebende Diagnostik hat in den vergangenen Jahren eine immer stärkere Bedeutung gewonnen. Vor allem die Bildgebung mittels hochauflösender CT hat sich in der Literatur als geeignetes Verfahren zur Diagnosestellung von Aspergillusinfektionen erwiesen.(10) Die monozentrische Studie von Linke et al. definierte die Lunge als das am häufigsten befallene Organ für Schimmelpilze.(11) Typische CT-Befunde sind Infiltrate wie z.B. das „halo-sign“, das durch hämorrhagische Randsäume um Aspergilloseherde entsteht. Es können sich daraus halbmondförmige Läsionen, die sogenannten „air crescent signs“, entwickeln. Sie sind die Darstellung von mykotischen Herden mit nekrotischem Zentrum. Bei starker Immunschwäche können multiple, runde Lungeninfiltrate, auch Münzläsionen genannt, ein Hinweis auf schnell wachsende Aspergilloseherde sein.(7) Vor allem bei Kindern unter fünf Jahren sind Befunde in bildgebenden Verfahren häufig unspezifisch. Hier findet man Knoten oder sogenannte „fluffy masses“ und „mass-like“-Läsionen.(1) Eine CT der Lunge oder eine vergleichbare Bildgebung der symptomatischen Region sollte bei Hochrisikopatienten mit von Fieber begleiteter Neutropenie, die über 96 Stunden anhält, durchgeführt werden (B-II, Tabelle 3).(1)

### **1.4.3 Galaktomannan**

Galaktomannan ist eine Zellwandkomponente, die von allen Aspergillus Spezies gebildet wird. Sie wird auch als Aspergillus-Antigen bezeichnet. Sie kann durch ein Enzym-Immuno-Test laut Literatur mit hoher Spezifität zwischen 85-95 % und Sensitivität (78-93 %) und einem ausgezeichneten negativen Prädiktwert identifiziert werden. (1, 7, 8, 15, 29) Falsch positive Testergebnisse können durch verschiedene Faktoren verursacht werden. Dazu zählen z.B. eine Therapie mit Immunglobulinen und Beta-Lactam-Antibiotika, Infusionen mit Blutprodukten (15) oder Kreuzreaktionen mit Schimmelpilzen.(29) Bei der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von Wingard et al. befanden sich unter 88 Galaktomannan-positiven Patienten vier mit falsch-positiven Ergebnissen. In der gesamten Population von 600 Patienten waren elf Patienten falsch negativ.(22) Falsch negative Ergebnisse können beispielsweise durch systemische, schimmelpilzaktive Prophylaxe hervorgerufen werden.(1)

Der Galaktomannan-Test ist ein von der EORTC/MSG Consensus Group in ihren Definitionen zur Kategorisierung und Diagnostizierung von iA anerkanntes Kriterium. Er eignet sich bei hämatologischen Patienten besonders als Screening-Test, wobei er auch zur Frühdiagnose und zum Therapiemonitoring eingesetzt werden kann.(29) Wissenschaftliche Ergebnisse zur Bewertung von Serum-Galaktomannan bei Kindern waren vergleichbar mit Ergebnissen einer Meta-Analyse für Galaktomannan-Tests bei Erwachsenen. In der Literatur wird für eine ausreichende Sensitivität bei Kindern eine Screeningroutine zwei Mal pro Woche (A-II, Tabelle 3) bis zu Tag 100 nach SZT empfohlen. Dabei gilt ein Index der optischen Dichte von  $\geq 0,5$  als positives Testergebnis.(1, 24, 29) Ein frequentes Galaktomannan-Screening kann dafür sorgen, dass weniger iM unerkannt bleiben, sie schneller diagnostiziert und somit auch effektiver behandelt werden können.(9) Der Nachweis von Galaktomannan kann in BAL, im Serum und ggf. auch im Liquor (8) gelingen.(15) In mehreren Studien wurde gezeigt, dass bei der Testung aus BAL die Sensitivität und die Spezifität höher sind als bei der Untersuchung von Serum.(29) Seit kurzem sind zwei weitere Nachweise von Aspergillus-Antigenen auf dem Markt, deren Einsatz als Ergänzung in der Diagnostik laut Literatur vielversprechend ist. Klinische Studien stehen noch aus.(29)

## **1.5 Antimykotika**

In den letzten beiden Jahrzehnten wurden mehrere systemische Antimykotika eingeführt, die die Therapiemöglichkeiten der iM verbesserten. So wurde das Wirkungsspektrum breiter und die Nebenwirkungen überschaubarer.(1, 32) Trotz vieler Bemühungen sind noch nicht alle zugelassenen Antimykotika bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten erprobt.(1) Allerdings weisen Antimykotika noch immer, teilweise gravierende, unerwünschte Wirkungen auf die Leber- und Nierenfunktion auf. Problematisch sind auch Wechselwirkungen einiger Substanzen mit anderen Medikamenten.(8) Hinzu kommt die Entwicklung von resistenten Spezies. Da es deutliche Unterschiede in der lokalen Epidemiologie gibt, ist es schwierig allgemeingültige Empfehlungen zur Wahl des Antimykotikums zu machen.(8) Es gibt viele verschiedene Komitees, die in ihren Richtlinien verschiedene Empfehlungen aussprechen.(1, 33-35) Allerdings nur wenige, die sich explizit auf pädiatrische Patienten beziehen. Zur Behandlung

von iM werden vor allem drei Substanzklassen von Antimykotika verwendet (Abbildung 2).

### **1.5.1 Azole**

Azole inhibieren die Cytochrom P-450-vermittelte Biosynthese von Ergosterol, ein für die Funktion der Zellmembran essenzieller Bestandteil. Die daraus resultierende Zerstörung der Zellmembran ist für die fungizide Wirkung verantwortlich (Abbildung 2).(8) Azole liegen in oralen und intravenösen Formulierungen vor und sind geprüft für die prophylaktische Verwendung.(36) Sie zeichnen sich durch eine gute orale Bioverfügbarkeit aus. Allerdings sind sie hepatotoxisch und inhibieren auch humane CYP450 Enzyme, was eine Vielzahl an Arzneimittelinteraktionen hervorruft.(8) Diese Gründe sprechen dringend für ein „Therapeutic drug monitoring“ (TDM).(36) Neben dem weitverbreitet eingesetzten Fluconazol gibt es auch neue, schimmelpilzaktive Azole. Hierzu gehören Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Isavuconazol. Alle schimmelpilzaktiven Azole haben Wechselwirkungen mit immunmodulatorischen und antineoplastischen Arzneimitteln.(37) Im Großen und Ganzen sind Azole sehr effektiv bei der Prophylaxe von proven und probable iM bei pädiatrischen Patienten nach SZT.(24) Wegen ihrer Kreuzresistenzen (24) und ihren relevanten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind aber immer mehr andere Antimykotika auf dem Vormarsch.(36)

### **1.5.2 Polyene**

Non-Azole, wie Polyene, bieten eine Alternative für die antimykotische Prophylaxe.(5) Das konventionelle Amphotericin B wurde inzwischen durch die liposomale Form (AmBisome®) abgelöst. Die akute und chronische Toxizität lässt sich durch die liposomale Verkapselung verringern.(7) AmBisome® gilt als mindestens gleich effektiv, aber besser verträglich.(25) Es interagiert in der Zellmembran der Pilze mit Ergosterol und bildet extramembranöse Agglomerate oder Poren und wirkt so fungizid (Abbildung 2). Es zählt zu den Breitspektrumantimykotika. Es gibt kaum erworbene Resistenzen.(8) Als Nebenwirkungen sind vor allem Nephrotoxizität (ca. 15 %), Schüttelfrost (45-50 %), Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen (30-40 %) sowie Hautreaktionen (ca. 25 %) zu beobachten.(25) AmBisome® ist konzentrationsabhängig wirksam gegen

empfindliche Candida- und Aspergillus-Spezies und bis zu zwölf Stunden postantifungal gegen *Candida albicans*.(36) Postantifungal bezeichnet die Fähigkeit eines Antimykotikums über das Erreichen der minimalen Hemmkonzentration (MHK) hinaus wirksam zu sein, also das Nachwachsen von Pilzen zu verhindern.(38) AmBisome® gilt als Standardantimykotikum in der Therapie der iA.(7)

Derzeit sind die zugelassenen Amphotericin B Formulierungen nur in intravenöser Darreichungsform zum therapeutischen Einsatz verfügbar.(15) AmBisome® weist einige Eigenschaften auf, die es als Prophylaktikum geeignet machen. Hierzu gehören eine dosisproportionale und expositionsabhängige Pharmakokinetik und -dynamik, eine verlängerte Halbwertszeit (HWZ) von sechs bis zehn Stunden und eine große therapeutische Breite. AmBisome® verteilt sich gut und bleibt, dosisabhängig, über Wochen in verschiedenen Geweben bei Arzneimittelkonzentrationen über der MHK vieler Pilze.(36) Laut Literatur sind Arzneimittelwechselwirkungen noch unklar.(39)

### **1.5.3 Echinocandine**

Echinocandine sind eine neuere Klasse systemischer Antimykotika mit einer Breitspektrumaktivität gegen Candida- und Aspergillus-Spezies (36) und *Pneumocystis jiroveci*.(26) Als Glukansynthaseinhibitoren hemmen sie die Biosynthese von Beta-1,3-Glucan-Bindungen, welche essenzielle Komponenten der Zellwand von Pilzen sind (Abbildung 2).(26, 40) Echinocandine weisen eine geringe Toxizität auf, da Glukanpolymere keine Bestandteile der Zellwände von Säugetieren sind. Als einzigartigen prophylaktischen und antimykotischen Effekt können die Echinocandine bei *Aspergillus fumigatus* direkt an der Region des aktiven Zellwachstums, der Hyphe, angreifen und dort töten.(26) Als intravenöse Formulierung zeigen sie eine lineare Pharmakokinetik über einen großen Dosierungsbereich. Sie haben eine lange HWZ (Caspofungin 9-11 Stunden, Micafungin 11-17h), was eine einmal tägliche Gabe ermöglicht. Studien zeigten eine Wirkung noch zwölf Stunden nach der Einnahme bei Konzentrationen über der MHK vieler Pilze. Echinocandine gelten als gut verträglich (36) und zeigen ein geringes Interaktionspotenzial mit anderen Wirkstoffen.(8) Nachteile sind die geringe orale Bioverfügbarkeit (40) und die geringe Wirksamkeit in schwer zugänglichen Kompartimenten.(31)

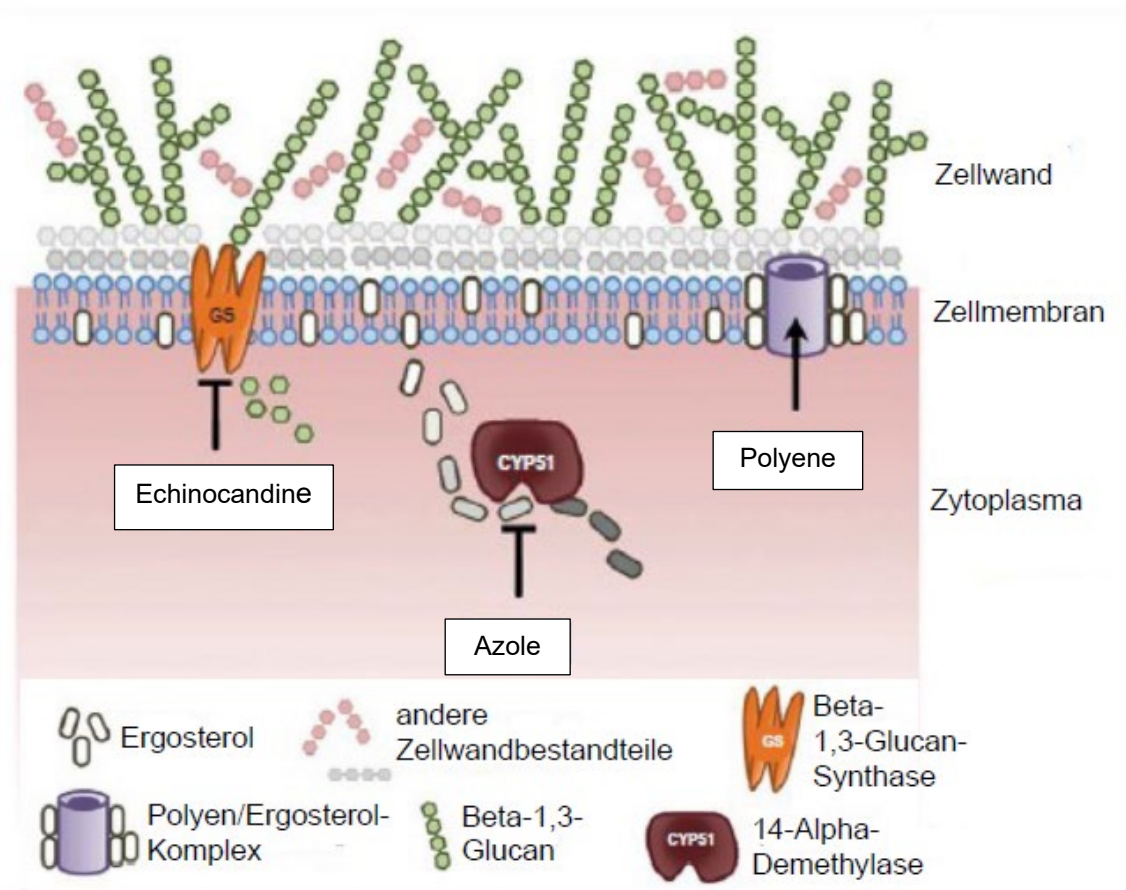


Abbildung 2: Antimykotika zur Behandlung invasiver Mykosen (vgl. 8)

## 1.6 Prophylaxe

Epidemiologisch individuell unterschiedliche Faktoren machen es schwierig eine einheitliche Empfehlung für die Prophylaxe einer iM zu geben. Mit dem Hauptziel Richtlinien oder Empfehlungen für die Prävention und den Umgang mit Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilzen bei Patienten mit Leukämie und SZT auszuarbeiten, wurde 2005 die European Conference of Infections in Leukaemia (ECIL) gegründet.(33) Bei immunsupprimierten Patienten sollten neben dem Einhalten der Grundsätze der Krankenhaushygiene, gezielte prophylaktische Maßnahmen und die tägliche sorgfältige Überwachung der Patienten zum Standard gehören.(25) Die Richtlinien der AGIHO und der DGHO von 2016 geben verschiedene Empfehlungen zur Gestaltung der Umgebung und zur antimykotischen Prophylaxe in Krankenhäusern. Sie empfehlen Luftfiltersysteme zur Reduktion der Sporenanzahl und nosokomialer Mykosen.



Ebenso sei die Unterbringung in Einzelzimmern mit laminarem Luftstrom, Überdruckbelüftung und „High-Efficiency Particulate Air/Arrestance Filtration“ (HEPA) grundsätzlich empfehlenswert.(2, 7)

### **1.6.1 Medikamentöse antimykotische Prophylaxe**

Die antimykotische Primärprophylaxe ist vor allem für Kinder notwendig, die zu einer Hochrisikogruppe (Inzidenz >10 %) für eine iM gehören.(1) Die antimykotische Prophylaxe ist ein entscheidender Faktor, um den Erfolg der Chemotherapie bei Krebserkrankungen und SZT zu steigern.(23) Im Verlauf der bereits genannten polnischen Studie wurde ein nationales Programm zur antimykotischen Prophylaxe bei SZT eingeführt. Daraufhin konnte ein Rückgang der Inzidenz der iM von 27 % auf 11,7 % beobachtet werden. Größtenteils konnte die iM geheilt werden (85,8 %) und die auf eine iM zurückzuführende Todesrate sank.(23) Ein Nachteil solcher Routineprophylaxen ist die mögliche Entstehung von Resistenzen, was die Wahl des verwendeten Antimykotikums besonders wichtig macht.(18)

Es gibt einige Richtlinien, die evidenzbasierte Empfehlungen aussprechen und eine Orientierungshilfe darstellen. Laut der ECIL-4 Empfehlungen von 2011 (Tabelle 4) wird bei pädiatrischen Patienten, die eine allogene SZT erhalten, eine antimykotische Prophylaxe während der Phase der Neutropenie bis zum Engraftment empfohlen (B-II, Tabelle 3). In Frage kommen Fluconazol (A-I), Itraconazol oder Voriconazol in Verbindung mit TDM (B-I), Micafungin (C-I) und AmBisome® (C-III, Tabelle 4). Ohne das Auftreten von GvHD sollte die antimykotische Prophylaxe über das Engraftment hinaus bis zum Ende der Immunsuppression und Immunrestitution weitergeführt werden (ohne Empfehlung).(1) Verschiedene neuere Empfehlungen unterscheiden zusätzlich zwischen der Prophylaxe von iC und iA (34, 35). Andere Forscher sehen eine hefepilzaktive Prophylaxe als ausreichend an (8) oder empfehlen schimmelpilzaktive Prophylaxe nur für Patienten mit GvHD.(36) Nicht nur die Wahl des Antimykotikums, auch die Art der Darreichung ist ein wichtiges Kriterium bei der Prophylaxe. Während stationär die intravenöse Gabe des Antimykotikums die Verabreichungsform der Wahl ist, ist im ambulanten Bereich die orale Gabe besonders wichtig.(37) Die orale Prophylaxe mit

Breitspektrumazolen wird trotz fehlender kontrollierter Studien weit verbreitet bei Kindern nach SZT verwendet.(24)

Grading-System der ECIL-4			
Evidenzqualität		Stärke der Empfehlung	
I	Evidenz von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie	A	Gute Evidenz, um eine Empfehlung für oder gegen die Verwendung auszusprechen
II	Evidenz von mindestens einer gut entworfenen klinischen Studie, die nicht randomisiert ist; von einer Kohorten- oder analytischer Fall-Kontroll-Studie (vorzugsweise von mehr als einem Zentrum); Studien, die zu mehreren Zeiten stattfanden; oder von dramatischen Ergebnissen von unkontrollierten Experimenten	B	Moderate Evidenz um eine Empfehlung für oder gegen die Verwendung auszusprechen
III	Nicht analytische Studien: Evidenz durch Meinung von angesehenen Autoritäten basierend auf klinischer Erfahrung, deskriptiver Studien oder Berichten von Experten-Ausschüssen	C	Schlechte Evidenz um eine Empfehlung auszusprechen Schlechte Evidenz, um eine Empfehlung für die Verwendung auszusprechen

*Tabelle 3: System für Qualität der Evidenz und der Stärke der Empfehlung der Infectious Diseases Society of America (IDSA)-United States Public Health Service Grading, ECIL-4, 2011 (41)*

Antifungale Prophylaxe bei Kindern nach allogener SZT (ohne GvHD)		
Medikament	Dosierung	Empfehlung
Fluconazol	8–12 mg/kg pro Tag) i.v. oder p.o. als Einzeltagesdosis, max. 400 mg/ Tag	A-I
Itraconazol	5 mg/kg pro Tag (bei Kindern ≥2 Jahre) 2x tägl. p.o., zusätzlich TDM	B-I
Voriconazol	Kinder von 2 bis <12 Jahren oder 12–14 Jahren und einem Körpergewicht <50 kg: 8 mg/kg (Tag 1: 9 mg/kg) 2x täglich i.v. oder 9 mg/kg 2x tägl. p.o., Kinder ≥15 Jahren oder 12–14 Jahren und einem Körpergewicht ≥50 kg: 4 mg/kg (Tag 1: 6 mg/kg) 2x tägl. i.v. oder 200 mg 2x tägl. p.o., zusätzlich TDM	B-I
Micafungin	1 mg/kg pro Tag (oder bei Kindern ≥50 kg, 50 mg) i.v. als Einzeltagesdosis	C-I
liposomales Amphotericin B	1 mg/kg i.v. jeden zweiten Tag oder 2-5 mg/kg i.v. 2x pro Woche	C-III
liposomales Amphotericin B Aerosol	12,5 mg an zwei aufeinander folgenden Tagen pro Woche	keine Empfehlung
Posaconazol	600 mg pro Tag p.o. 3x tägl., zusätzlich TDM bei Kindern ≥13 Jahren	keine Empfehlung

*i.v.=intravenös, p.o.=per os, TDM="therapeutic drug monitoring"*

*Tabelle 4: Antifungale Prophylaxe bei Kindern nach allogener SZT ohne GvHD, nach ECIL-4, 2011 (1)*

## 1.7 Therapie

Ein rascher Therapiebeginn bei häufig uncharakteristischen Symptomen ist entscheidend für das Outcome bei SZT-Patienten. Die empirische Therapie soll die Zeit bis zur Diagnosestellung überbrücken und eine gravierende Verlaufsform vermeiden. Viele SZT-Patienten zeigen klinische Symptome wie Fieber und andere Infektionszeichen, während Kulturen aber negativ auf Pilze sind. Oft bewirkt eine empirische antimykotische Therapie die Minderung der Symptome.(3, 11) Angewendet werden sollte die empirische Therapie vor allem bei Hochrisikogruppen nach 96 Stunden Fieber unklarer Genese (B-II, Tabelle 3) oder rezidivierendem Fieber (keine Empfehlung) trotz Behandlung mit Breitspektrumantibiotika. Sie sollte solange fortgeführt werden bis die Neutropenie abklingt und kein Verdacht bzw. keine diagnostizierte iM mehr vorliegt (B-II).(1) Laut neuester Literatur sind zur empirischen Therapie bei anhaltendem Fieber ohne Erreger- oder Fokusnachweis AmBisome®, Itraconazol und Caspofungin effektiv.(25) Bei der Auswahl des richtigen Antimykotikums für eine definitive Therapie sollten bestimmte Kriterien beachtet werden. Wichtig sind die Gewebegängigkeit, vorliegende Resistenzen und die Unterscheidung zwischen Schimmel- und Hefepilzinfektionen und, sofern möglich, die Berücksichtigung der Spezies. Unbedingt zu beachten ist eine ausreichende Therapiedauer.(31) Die sogenannte Rescue-Therapie umfasst den Wechsel der Substanzklasse, die Eskalation der Dosis oder eine Kombinationstherapie bei unzureichenden Therapieerfolgen.(31)

### 1.7.1 Die Therapie der invasiven Candidose

Die Empfehlungen der ECIL-4 weisen nur eine moderate Evidenz auf. Die Azole Fluconazol und Voriconazol, die Echinocandine Caspofungin und Micafungin sowie AmBisome® haben alle eine Empfehlung von B-II (Tabelle 5). Neuere Literatur von 2019 empfiehlt Echinocandine bei einer Ansprechrate von Anidulafungin von 75,6 % gegenüber Fluconazol von nur 60,2 %.(8) Eine Candidämie sollte für mindestens zwei Wochen nach der ersten negativen Blutkultur behandelt werden.(8, 31)

Therapie der invasiven Candidose bei Kindern nach SZT		
Medikament	Dosierung	Empfehlung
Caspofungin	50 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag (Tag 1, 70 mg/m <sup>2</sup> ), i.v. als Einzeltagesdosis	B-II
Fluconazol	8–12 mg/kg pro Tag, i.v. als Einzeltagesdosis (max. 800 mg pro Tag)	B-II
liposomales Amphotericin B	3 mg/kg pro Tag, i.v. als Einzeltagesdosis	B-II
Micafungin	2-4 mg/kg pro Tag (bei Kindern mit einem Körpergewicht von ≥50 kg, 100–200 mg), i.v., Einzeltagesdosis	B-II
Voriconazol	Kinder von 2 bis <12 Jahren oder 12-14 Jahren und <50 kg: 8 mg/kg (Tag 1: 9 mg/kg), 2x tägl. i.v. oder 9 mg/kg 2x tägl. p.o. Kinder von ≥15 Jahren oder 12–14 Jahren und einem Körpergewicht ≥50 kg: 4 mg/kg (Tag 1: 6 mg/kg) 2x tägl. i.v. oder 200 mg 2x tägl. p.o., zusätzlich TDM	B-II
Amphotericin B Lipidkomplex	5 mg/kg pro Tag i.v. als Einzeltagesdosis	C-II

*i.v.=intravenös, p.o.=per os, TDM="therapeutic drug monitoring"*

Tabelle 5: Therapie der invasiven Candidose bei Kindern nach SZT laut Empfehlungen der ECIL-4, Ausschnitt (1)

### 1.7.2 Die Therapie der invasiven Aspergillose

Das Antimykotikum der Wahl ist Voriconazol (Tabelle 6).(1, 8, 25, 34) Neuere Literatur von 2019 zeigte eine Ansprechrate von Voriconazol von 52,8 % gegenüber dem früher am häufigsten verwendeten AmBisome® von 31,6 %.(8) Die Dauer der Therapie hängt vom Gesundheitszustand des Patienten und der Art und dem Ausmaß der Immunsuppression ab. In der Regel dauert sie sechs bis zwölf Wochen.(8, 31) Laut Leitlinien sind radiologische Verlaufskontrollen sinnvoll. Auch die Veränderung des Galaktomannan-Titers gibt Auskunft über das Therapieansprechen.(8)

Therapie der invasiven Aspergillose bei Kindern nach SZT		
Medikament	Dosierung	Empfehlung
<b>Erstlinientherapie</b>		
<b>Voriconazol</b>	Kinder von 2 bis <12 Jahren oder 12–14 Jahren und einem Körpergewicht <50 kg: 8 mg/kg (Tag 1: 9 mg/kg) 2x tägl. i.v. oder 9 mg/kg 2x tägl. p.o.; Kinder ≥15 Jahren oder 12–14 Jahren und einem Körpergewicht ≥50 kg: 4 mg/kg (Tag 1: 6 mg/kg) 2x tägl. i.v. oder 200 mg 2x tägl. p.o., zusätzlich TDM	A-I
<b>liposomales Amphotericin B</b>	3 mg/kg pro Tag i.v. als Einzeltagesdosis	B-I
<b>Amphotericin-B Lipidkomplex</b>	5 mg/kg pro Tag i.v. als Einzeltagesdosis	B-II
<b>antimykotische Kombinations-therapie</b>	Echinocandin + Polyen oder Azol	C-III
<b>Zweitlinientherapie</b>		
<b>Voriconazol</b>	Kinder von 2 bis <12 Jahren oder 2–14 Jahren und einem Körpergewicht <50 kg: 8 mg/kg (Tag 1: 9 mg/kg) 2x tägl. i.v. oder 9 mg/kg 2x tägl. p.o.; Kinder ≥15 Jahre oder 12–14 Jahren und einem Körpergewicht ≥50 kg: 4 mg/kg (Tag 1: 6 mg/kg) 2x tägl. i.v. oder 200 mg 2x tägl. p.o., zusätzlich TDM	A-I
<b>liposomales Amphotericin B</b>	3 mg/kg pro Tag i.v. als Einzeltagesdosis	B-I
<b>Caspofungin</b>	50 mg/m <sup>2</sup> pro Tag (Tag1: 70 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche) i.v. als Einzeltagesdosis	A-II
<b>liposomales Amphotericin-B Lipidkomplex</b>	5 mg/kg pro Tag i.v. als Einzeltagesdosis	B-II
<b>antimykotische Kombinations-therapie</b>	Polyen oder Azol und ein Echinocandin	C-II
<i>i.v.=intravenös, p.o.=per os, TDM="therapeutic drug monitoring"</i>		

Tabelle 6: Therapie der invasiven Aspergillose bei Kindern nach SZT nach den Richtlinien der ECIL-4 (1)

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Motivation und Zielsetzung

Die iM ist lebensbedrohlich und eine der schwerwiegendsten Komplikationen einer SZT. Die in der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelten Kinder erhalten deshalb ab stationärer Aufnahme und nach der SZT eine systemische

antimykotische Primärprophylaxe. Trotz Prophylaxe erkrankten einige Patienten an einer iM. In den letzten Jahren war ein Wechsel der Erregerhäufigkeit von Candida-Spezies zu Schimmelpilzen zu beobachten, was ein Umdenken bezüglich der verwendeten Standardprophylaxe erforderlich macht. Primärer Endpunkt der Studie war die kumulative Inzidenz (CI) der iM bis 100 Tage nach SZT bei Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) im Zeitraum vom 01.03.2011 bis 30.06.2016. Als sekundärer Endpunkt wurde der Vergleich zwischen zwei verschiedenen Wirkstoffgruppen der antimykotischen Primärprophylaxe festgelegt. Aus der Gruppe der Azole wurde das hefepilzaktive Fluconazol untersucht. Vertreter der Breitspektrumantimykotika waren Caspofungin bzw. Micafungin aus der Wirkstoffgruppe der Echinocandine. Weiterer sekundärer Endpunkt war das Outcome 100 Tage nach SZT. Ziel der Studie war außerdem die Diagnostik und Kategorisierung der invasiven Mykosen sowie die geeignete Primärprophylaxe anhand von einheitlichen, klar definierten Richtlinien zu überprüfen.

## **2.2 Studiendesign**

Es handelte sich um eine retrospektive, nicht randomisiert-kontrollierte unizentrische Studie in der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München. In diese Studie wurden alle Patienten, die auf der LAF-Station („laminar air flow“) im Zeitraum vom 01.03.2011 bis 30.06.2016 eine allogene SZT erhalten haben, einbezogen. Es gab keine Ausschlusskriterien.

## **2.3 Datenerfassung**

### **2.3.1 Zielvariablen**

Als Grundlage für die Datenanalyse diente eine irreversibel anonymisierte Excel-Datenbank auf einem für Unbefugte unzugänglichen „stand-alone“-Rechner in der Kinderklinik. Diese Excel-Datenbank umfasste für jeden Patienten Alter bei SZT in Jahren, Geschlecht, Körpergewicht und -größe. Bezüglich der Erkrankung waren die Diagnose, Spenderkategorie und Pilzinfektionen in der Vergangenheit aufgelistet. Die verabreichten Medikamente, Dosis, Dauer und Art der Gabe wurden ebenfalls dokumentiert. Außerdem wurden Ergebnisse aus

Blutuntersuchungen (z.B. Galaktomannan-Test) und bildgebenden Verfahren, das Auftreten von iM, die Art der Mykose und der Therapie und das Überleben aufgenommen. Für die antimykotische Primärprophylaxe wurden folgende Parameter erfasst: ob eine Pilzprophylaxe stattfand, mit welchem/n Medikament/en diese durchgeführt wurde/en, in welcher Dosierung mg/d und für welchen Zeitraum. Außerdem wurden Dosis- und Wirkstoffwechsel und eine mögliche poststationäre Antimykotikaprophylaxe notiert. Bezüglich der Therapie wurde berücksichtigt, ob eine medikamentöse Therapie stattgefunden hat oder nicht, mit welchem Medikament diese erfolgte, in welcher Dosierung und über welchen Zeitraum. Außerdem wurde anhand der Arztbriefe, unter Einbeziehung der Laborergebnisse zu Candida-Antigen und des Galaktomannan-Tests und der Ergebnisse von röntgenologischen Untersuchungen, festgelegt, ob die Therapie definitiv oder empirisch war und ebenfalls in die Tabelle eingetragen. Für alle Dosierungen von Medikamenten wurde die Dosierung pro kg Körpergewicht und für die Körperoberfläche berechnet. Für Laboruntersuchungen von Galaktomannan und Candida-Antigen wurde die Art der Untersuchung, das untersuchte Material und das Ergebnis in die Tabelle aufgenommen.

### **2.3.2 Grunderkrankungen**

Unsere Studie schloss Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen ein. Die ALL ist mit 80% die häufigste, die AML die zweithäufigste bösartige Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die ALL zeichnet sich durch eine Überproduktion weißer und unreifer Lymphozyten aus. Bei der AML findet eine Entartung unreifer myeloischer Vorläuferzellen statt. Als Folge werden alle Organe des Körpers geschädigt. Sie verläuft meist schnell, so dass sie unbehandelt zum Tod führt.(42, 43)

Primäre Immundefekte (PID) sind seltene Erkrankungen, die hauptsächlich aus Antikörpermangelkrankungen bestehen. Die eindeutige Ursache ist bisher nicht bekannt. Symptomatisch zeigen Patienten eine erhöhte Infektanfälligkeit.(44) In diese Kategorie wurden in unserer Studie auch die Patienten mit angeborenen Störungen der Hämatopoese miteinbezogen.

Neuroblastome (NB) sind maligne solide Tumoren, die aus entarteten unreifen Zellen des sympathischen Nervensystems entstehen.(45)

Das MDS beschreibt eine Erkrankung der blutbildenden Stammzellen im Knochenmark. Im Kindesalter ist diese Erkrankung sehr selten.(46) Unter diesem Diagnosekriterium wurden in unserer Studie auch die Patienten mit schwerer aplastischer Anämie (SAA) eingeordnet.

### **2.3.3 Antimykotische Prophylaxe**

Die Patienten unserer Studie wurden in zwei verschiedene Prophylaxegruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe befanden sich alle Patienten, die zur Primärprophylaxe Fluconazol erhielten. Die zweite Gruppe umfasste alle Patienten, denen das Echinocandin Caspofungin als antimykotische Primärprophylaxe verabreicht wurde. In die Caspofungin-Gruppe wurden auch die Patienten miteingeschlossen, die das Echinocandin Micafungin erhielten.

### **2.3.4 Kategorisierung der invasiven Mykose**

Anhand verschiedener Kriterien wurden die Patienten nach den Publikationen „Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus“, S. Ascioglu et al., 2002 und „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“, B. de Pauw et al., 2008, in die Kategorien proven/gesichert, probable/wahrscheinlich und possible/möglich eingestuft. Die Kategorisierung wurde für jeden Patienten für beide Versionen durchgeführt und ebenfalls in die oben genannte Excel-Datenbank mitaufgenommen. Die Art der stattgefundenen Therapie wurde entsprechend als empirisch oder definitiv bewertet. Die zuvor stattgefundenene Einteilung wurde überprüft und gegebenenfalls korrigiert.

Beide Publikationen wurden von der EORTC/MSG Consensus Group erarbeitet. Aufgrund der Unsicherheit bei der Diagnose einer iM soll die vorgeschlagene Kategorisierung in proven, probable und possible vor allem dazu dienen, klare und einheitliche Definitionen für klinische Studien zu liefern. Sie soll nicht als Leitfaden für klinische Entscheidungen dienen.(27) Die Grundlage zu den Definitionen bilden die Elemente Wirtsfaktoren, klinische Zeichen und mykologische/mikrobiologische Ergebnisse (Tabelle 7, Tabelle 11).



Die Version von 2002 setzte fest, dass die Richtlinien für Patienten mit Krebserkrankungen und SZT gelten. Die Kriterien der Kategorie proven gelten allerdings für alle Patienten mit einer iM.(27) Zur Unterstützung der Diagnosefindung dienen direkte Untersuchungen von Gewebeproben oder indirekt über Kulturen (Tabelle 7). Proben aus normalerweise sterilen Geweben, aber für die iM unüblichen Stellen, werden als sicherer angesehen. Diese Proben gelten als notwendig zur Feststellung einer iM. Die mykologischen Ergebnisse werden aber nicht als Beweis für das Vorliegen einer iM angesehen, sondern nur als Hilfe zur Diagnosefindung. Es wurde versucht Kriterien zu finden, die dazu beitragen ein an einer iM erkranktes Organ gegenüber einer anderen Infektionserkrankung desselben Organs abzugrenzen. Demnach wurde eine Einteilung in spezifische Zeichen, die sogenannten major-Kriterien und die weniger spezifischen, sondern eher als Begleiterscheinung auftretenden, minor-Kriterien vorgenommen (Tabelle 8). Alle drei Faktoren müssen berücksichtigt werden, wenn keine Einordnung in die Kategorie proven möglich ist.

**Proven** Eine proven iM ist gegeben, wenn ein positiver mykologischer Beweis, einschließlich mikroskopischer Analyse, Kulturen aus sterilem Material, Blutkultur oder serologischer Analyse zerebrospinaler Flüssigkeit gelingt.(15) Die höchste Sicherheit bei der Diagnose einer iM wird durch den Nachweis einer infizierten Gewebeprobe durch Biopsie oder Nadelaspiration erlangt. Der Nachweis einer Infektion durch eine Kultur oder histologische Untersuchung dient vor allem zur Unterscheidung der Spezies und wird, wenn immer möglich, empfohlen. Das Komitee empfiehlt den Begriff „Fungämie“ (Tabelle 9).(27)

**Probable** Eine probable iM beruht auf einer Kombination von Wirtsfaktoren, klinischen Zeichen, radiologischen Ergebnissen und mykologischen Befunden. Zu letzterem dienen entweder direkte Tests, z.B. Zytologie, Mikroskopie und Kulturen, oder indirekte Tests, wie z.B. Detektion von Antigenen oder Zellwandbestandteilen.(15) Als mögliche Proben dienen z.B. BAL-Flüssigkeit oder Sinusaspirat.(19) Um eine iM als probable zu kategorisieren, muss mindestens ein Wirtsfaktor, ein mykologischer Nachweis und ein klinisches major- bzw. zwei minor-Zeichen vorliegen (Tabelle 9).

Die Patienten in den Kategorien probable und possible zeigen ausreichende Zeichen für eine gerechtfertigte empirische Therapie. Sie sind häufig fiebrig, obwohl sie ein Breitspektrumantibiotikum erhalten. Eine definitive

Diagnosestellung durch radiologisch sichtbare Läsionen ist (noch) nicht gegeben. Aus diesem Grund werden solche iM teilweise nicht in die Statistik aufgenommen.

**Possible** Die Einstufung zur possible iM wird getroffen, wenn ein Wirtsfaktor und ein mykologischer Befund oder ein klinisches major- oder minor-Zeichen vorliegt (Tabelle 9). Es ist also möglich einen Patienten ohne jegliche klinische Symptome als possible einzuteilen, weil diese die am wenigsten spezifische Kategorie ist. Das Komitee empfiehlt daher diese Kategorie nicht in klinische Studien zur Antimykotikaprophylaxe miteinzubeziehen. Sie dient im klinischen Alltag oft dazu, Patienten empirisch zu behandeln oder ist nützlich für Studien über empirische Therapie, epidemiologische Studien und Studien im Bereich der Gesundheitsökonomie.(27, 30)

<b>Kriterien zur Kategorisierung einer invasiven Mykose</b>	
<b>Kriterien</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Wirtsfaktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenie (&lt;500 Neutrophile/mm<sup>3</sup> &gt;10 Tage)</li> <li>- persistierendes Fieber für &gt;96 Stunden, refraktär gegenüber einem geeigneten Breitspektrumantibiotikum bei Hochrisikopatienten</li> <li>- Körpertemperatur entweder &gt;38°C oder &lt;36°C und einer der folgenden prädisponierenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- verlängerte Neutropenie (&gt;10 Tage) in den letzten 60 Tagen</li> <li>- kürzliche oder aktuelle Einnahme von signifikanten Immunsuppressiva in den letzten 30 Tagen</li> <li>- proven oder probable iM während der kürzlich vorangegangenen Episode der Neutropenie</li> <li>- Koexistenz von symptomatischem AIDS</li> </ul> </li> <li>- Zeichen und Symptome, die für eine GvHD sprechen, besonders schwerwiegende (Grad ≥II) oder chronisch ausgedehnte Erkrankung</li> <li>- verlängerter (&gt;3 Wochen) Gebrauch von Kortikosteroiden in den letzten 60 Tagen</li> </ul>
<b>Mikrobiologische/mykologische Faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- positive Kultur auf Schimmelpilze (einschließlich Aspergillus-, Fusarium- oder Scedosporium-Spezies) oder Cryptococcus neoformans oder ein endemisches Pilzpathogen<sup>1</sup> aus Proben von Sputum oder BAL-Flüssigkeit</li> <li>- positive Kultur oder zytologischer/direkt mikroskopischer Nachweis eines Schimmelpilzes in Sinusaspirat</li> <li>- positiver zytologischer/direkt mikroskopischer Nachweis eines Schimmelpilzes oder einer Cryptococcus-Spezies aus Sputum oder BAL-Flüssigkeit</li> <li>- positiver Nachweis von Aspergillus-Antigen in BAL-Flüssigkeit, Liquor oder ≥2 Blutproben</li> <li>- positiver Nachweis von Cryptococcus-Antigen in Blutproben</li> <li>- positiver zytologischer oder direkt mikroskopischer Nachweis von Pilzelementen in sterilen Körperflüssigkeiten, z.B. Cryptococcus-Spezies im Liquor</li> <li>- positiver Nachweis von Histoplasma capsulatum-Antigen in Blut, Urin oder Liquor</li> <li>- zwei positive Kulturen im Urin für Hefen ohne, dass ein Urinkatheter vorliegt</li> <li>- Candida-Strukturen im Urin ohne, dass ein Urinkatheter vorliegt</li> <li>- positive Blutkultur für Candida-Spezies</li> </ul>
<sup>1</sup> <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> oder <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	

Tabelle 7: Kriterien zur Kategorisierung der invasiven Mykose nach Ascioглу et al. (27)

<b>Kriterien zur Kategorisierung einer invasiven Mykose</b>	
<b>Klinische Zeichen</b>	<b>Beschreibung</b>
- müssen dem Ort der mikrobiologischen Befunde und dem zeitlichen Geschehen zuzuordnen sein	
<b>Infektionen der unteren Atemwege</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>major-Kriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eines der folgenden Zeichen im CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>- „halo-sign“, „air crescent sign“ oder Kavitäten innerhalb des Gebiets der Verdichtung</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- <b>minor-Kriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptome einer Infektion der unteren Atemwege (Husten, Brustschmerz, Bluthusten, Atemnot)</li> <li>- Pleurareiben</li> <li>- alle in der Bildgebung sichtbare Infiltrate, die nicht die major-Kriterien erfüllen</li> <li>- Pleuraerguss</li> </ul> </li> </ul>
<b>sinonasale Infektionen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>major-Kriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- suggestiver radiologischer Beweis einer invasiven Infektion in den Sinus, d.h. Erosionen der Sinuswände, Ausbreitung der Infektion auf benachbarte Strukturen, ausgedehnte Zerstörung der Schädelbasis</li> </ul> </li> <li>- <b>minor-Kriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptome einer Erkrankung des oberen Respirationstraktes, z.B. Nasenausfluss</li> <li>- Ulzerationen der Nase oder Eschar der Nasenschleimhaut oder Nasenbluten</li> <li>- periorbitale Schwellung</li> <li>- maxilläre Druckempfindlichkeit</li> <li>- schwarze, nekrotische Läsionen oder Perforationen des harten Gaumens</li> </ul> </li> </ul>
<b>Infektionen des ZNS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>major-Kriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radiologischer Beweis für eine ZNS Infektion, z.B. Mastoiditis oder andere parameningeale Herde, extradurales Empyem, intraparenchymale Hirn- oder Rückenmarksläsionen</li> </ul> </li> <li>- <b>minor-Kriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fokale neurologische Symptome und Zeichen einschließlich fokaler Krampfanfälle, Hemiparese und kraniale Nervenlähmungen</li> <li>- Wesensveränderungen</li> <li>- meningeale Reizungen</li> <li>- Abnormalitäten in der Liquor-Biochemie und Zellzählung (vorausgesetzt der Liquor ist frei von anderen Pathogenen in Kultur oder Mikroskopie und frei von malignen Zellen)</li> </ul> </li> </ul>
<b>disseminierte Pilzinfektion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- papuläre oder noduläre Hautveränderungen ohne andere Erklärung</li> <li>- intraokulare Befunde, die auf eine hämatogene Pilz-Chorioretinitis oder Endophthalmitis schließen lassen</li> </ul>
<b>chronisch disseminierte Pilzinfektion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- in der CT, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Sonographie sichtbare kleine, periphere, „target-like“-Abszesse („bull's-eye“-Läsionen) in Leber und/oder Nieren sowie erhöhter Serumgehalt an alkalischer Phosphatase</li> <li>- zusätzliche mikrobiologische Kriterien sind für die Kategorie „probable“ nicht notwendig</li> </ul>
<b>Candidämie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- klinische Kriterien sind für die Kategorie „probable“ nicht erforderlich; es gibt keine Definition für eine „possible“ Candidämie</li> </ul>

*Tabelle 8: Kriterien zur Kategorisierung der invasiven Mykose nach Ascioğlu et al.: Klinische Zeichen (27)*

Kategorien der invasiven Mykose	
Kategorie	Beschreibung
proven iM	<p><b><u>tiefe Weichteilinfektionen</u></b></p> <p><b>Schimmelpilze:</b>  - histopathologischer oder zytopathologischer Nachweis der Hyphen aus Nadelaspiration gewonnener Biopsien mit dem Beweis der zusammenhängenden Gewebszerstörung (entweder mikroskopisch oder zweifellos in der Bildgebung) oder  - positive Kultur von einer Probe aus einer sterilen Entnahme von einer normalerweise sterilen und klinisch oder radiologisch untypischen Stelle, vereinbar mit einer Infektion, ausgeschlossen Urin und Schleimhäute</p> <p><b>Hefepilze:</b>  - histopathologischer oder zytopathologischer Nachweis von Hefepilzzellen (Candidaspezies zeigen evtl. auch Pseudohyphen oder echte Hyphen) in einer Probe, die durch Nadelaspiration oder Biopsie gewonnen wurde, ausgeschlossen Schleimhäute oder  - ein positives Kulturergebnis einer Probe, die unter sterilen Bedingungen von einer normalerweise sterilen und klinisch und radiologisch unauffälligen Stelle, vereinbar mit einer Infektion, entnommen wurde, ausgeschlossen Urin, Sinus und Schleimhäute oder  - mikroskopischer oder Antigen-Nachweis von Cryptococcus Spezies im Liquor</p>
	<p><b><u>Fungämie</u></b></p> <p><b>Schimmelpilze:</b>  - positive Blutkultur auf Pilze, ausgeschlossen <i>Aspergillus Spezies</i> und <i>Penicillium Spezies</i>, außer <i>Penicillium marneffeii</i>, begleitet von zeitlich passenden klinischen Zeichen und Symptomen dem relevanten Pilz zuzuordnen</p> <p><b>Hefepilze:</b>  - positive Blutkultur auf Candidaspezies und andere Hefen bei Patienten mit zeitlich passenden klinischen Zeichen und Symptomen vereinbar mit dem relevanten Pilz</p>
	<p><b><u>vorherrschende iM</u></b></p> <p><b>systemisch oder beschränkt auf die Lunge:</b>  - muss durch eine Kultur der betroffenen Stelle gesichert sein und die Symptome müssen mit einer Pilzinfektion vereinbar sein  - wenn Kulturergebnisse negativ oder nicht auswertbar sind, wird der histopathologische oder direkt mikroskopische Nachweis von morphologischen Formen, die dimorphen Pilzen mit charakteristischem Erscheinungsbild zuzuordnen sind als ausreichend angesehen (z.B. Blastomyces-, Coccidioides- und Paracoccidioides-Spezies); Histoplasma capsulatum kann Candida glabrata ähnlich sehen</p> <p><b>disseminierte iM:</b>  - kann durch ein positives Blutkultur-Ergebnis oder ein positives Ergebnis für Urin- oder Serum-Antigen mittels RIA (Radioimmuno Assay) nachgewiesen werden</p>
probable iM	- mindestens ein Wirtsfaktor und ein mikrobiologisches Kriterium <b>und</b> ein major (oder zwei minor) klinische Kriterium (siehe Tabelle 7), - Proben entnommen von einer für eine iM untypischen Stelle, vereinbar mit einer Infektion <sup>1</sup>
possible iM	- mindestens ein Wirtsfaktor und ein mikrobiologisches <b>oder</b> ein major (oder zwei minor) klinisches Kriterium, - Proben entnommen von einer für eine iM untypischen Stelle, vereinbar mit einer Infektion

*Tabelle 9: Definitionen von invasiven Mykosen bei Patienten mit einer Krebserkrankung und Patienten nach SZT, Kategorisierung in proven, probable und possible nach Ascioğlu et al. (27)*

Für die Version von 2008 wurde die Original-Klassifizierung vor allem überarbeitet, um Infektionen anderer Ursachen besser ausschließen zu können. Das Fehlen der Kriterien schließt eine vorliegende iM nicht aus, man kann sie nur nicht beweisen oder einordnen. Ein Unterschied besteht auch darin, dass die

älteren Definitionen nur auf Patienten mit einer Krebserkrankung und nach SZT bezogen waren. In die neuere Version wurden zusätzliche Patientenpopulationen wie Empfänger von Organspenden und Patienten mit erblichen Immundefekten eingeschlossen. Außerdem wurde die Bezeichnung von invasive mykotische Infektion („Invasive Fungal Infection“(27)) auf invasive mykotische Erkrankung („Invasive Fungal Disease“(30)) geändert. In unserer Studie bezeichneten wir die Erkrankung durchgängig als iM. Die Kriterien für proven und probable wurden auch modifiziert, um Fortschritte indirekter Tests zu berücksichtigen. Die Kategorie possible wurde überarbeitet, um möglichst nur Fälle einzuschließen, die höchstwahrscheinlich eine Pilzätiologie haben, denen aber der mykologische Beweis fehlt (Tabelle 10). Die Autoren der überarbeiteten Version weisen darauf hin, dass ständig Anstrengungen gemacht werden sollten, die Diagnosesicherheit zu überprüfen. Die Kategorie kann und sollte bei neuen diagnostischen Ergebnissen verändert werden. Die Wirtsfaktoren sind nicht gleichzustellen mit Risikofaktoren. Es sind Merkmale, durch die Personen, die zum Erwerb der iM prädispositioniert sind, erkannt werden können. Das Vorhandensein von Fieber gilt nun nicht mehr als Wirtsfaktor, da es nicht spezifisch für eine iM ist. Es wird empfohlen, sich für standardisierte Tests ausschließlich auf die Herstellerangaben zu verlassen. Die Unterscheidung von major und minor wurde aufgehoben. Es wurden mehr charakteristische und objektiv zu verifizierende Beweise aufgenommen, z.B. Befunde in der Bildgebung. Patienten mit iA der Lunge haben beispielsweise eher fokale als diffuse Infiltrate mit mindestens einem Makronodulus, mit oder ohne „halo-sign“. Genau gesehen ist allerdings keiner der radiologischen Befunde spezifisch für eine iM. Die Erfahrung hat aber gezeigt, dass sich das Ergebnis einer antimykotischen Therapie von Patienten mit Fieber und nodulären Läsionen zu Patienten mit mykologischem Beweis nicht unterscheidet. Deshalb wurden die Befunde in der Bildgebung mit in die Definitionen aufgenommen. Die Version von 2008 behält die Kategorisierung in proven, probable und possible bei. Die Kategorie probable wurde erweitert und der Geltungsbereich von possible wurde verringert. Die Kategorie proven ist weiterhin für jeden Patienten gültig; die Kategorien probable und possible sind nun für immunkompromittierte Patienten vorgesehen.(30)

**Proven** Eine proven iM wird dann diagnostiziert, wenn es einen histopathologischen Befund einer Gewebsbiopsie oder Kultur eines sterilen Gewebes gibt.(9) Diese Kategorie wurde beibehalten wie in der Version von 2002, Ascioğlu et al. festgelegt. Nur so ist der gesicherte Nachweis einer iM im erkrankten Gewebe möglich. Um die Entität, z.B. proven Aspergillose, nachzuweisen, muss eine Kultur vorliegen, andernfalls gilt die iM nur als proven iM mit Schimmelpilzen (Tabelle 11).

**Probable** Die Kategorien probable und possible sind abhängig von drei Elementen. Der Wirtsfaktor zeigt das Risiko der Patienten auf, an einer iM zu erkranken. Die klinischen Zeichen und Symptome gehen aus der Krankheitsursache hervor. Als drittes der mykologische Beweis, der Kulturen und mikroskopische Analysen, sowie indirekte Tests, z.B. Antigen-Nachweise, umfasst. Um einen Patienten einer probable iM zuzuordnen, muss ein Wirtsfaktor, ein klinisches Zeichen und ein mykologischer Beweis vorhanden sein (Tabelle 10).

**Possible** Eine possible iM wird diagnostiziert, wenn klinische Zeichen, Auffälligkeiten in der Bildgebung oder Wirtsfaktoren mit einer iM vereinbar sind, aber kein mykologischer Beweis vorliegt.(19) Die Original-Kategorie erlaubte den Einschluss von zu vielen dubiosen Fällen ohne den Beweis einer iM. Nun wurde diese Kategorie strikt auf Patienten bezogen, denen man einen entsprechenden Wirtsfaktor zuordnen kann, bei denen ein klinisches Kriterium für eine Infektion mit Pilzätiologie vorliegt, aber der mykologische Beweis fehlt (Tabelle 10).

Kriterien zur Diagnose einer invasiven Mykose der Kategorie probable	
Kriterien	Beschreibung
<b>Wirts-faktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kürzlich stattgefundene Neutropenie (&lt; 500 Neutrophile/mm<sup>3</sup> für 10 Tage), zeitlich passend zum Auftreten der Pilzkrankung</li> <li>- Empfänger einer SZT</li> <li>- lange Einnahme von Kortikosteroiden von mind. 0,3 mg/kg/Tag Prednisolonäquivalent für über drei Wochen</li> <li>- Therapie mit anderen T-Zell Immunsuppressoren, wie z.B. Cyclosporine, TNF-alpha Blocker, spezifische monoklonale Antikörper oder Nukleosid-Analogika während der letzten 90 Tage</li> <li>- verschiedene erbliche Immundefekte, wie z.B. chronische Granulomatose</li> </ul>
<b>klinische Zeichen</b>	<p><b>Erkrankungen der unteren Atemwege:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eins von drei folgenden Zeichen im CT: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschattungen, gut umschriebene Läsionen mit oder ohne „halo-sign“</li> <li>- „air crescent sign“</li> <li>- Kavitationen</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Tracheobronchitis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tracheobronchiale Ulzerationen, Knötchen, Pseudomembranen, Plaque oder Nekrosen, sichtbar in der Bronchoskopie</li> </ul> <p><b>sinonasale Infektion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die Bildgebung zeigt eine Sinusitis und eins der folgenden drei Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- akuter lokalisierter Schmerz</li> <li>- nasale Ulzerationen mit schwarzen Nekrosen</li> <li>- Ausdehnung vom paranasalen Sinus über Knochengrenzen hinaus, einschließlich die Orbita betreffend</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Infektion des ZNS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eins der folgenden Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- fokale Läsionen in der Bildgebung</li> <li>- Erweiterung der Meningen sichtbar in der MRT oder CT</li> </ul> </li> </ul> <p><b>disseminierte Candidiasis:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mindestens eins der folgenden zwei Entitäten nach einer Episode von Candidämie innerhalb der letzten zwei Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kleine, „target-like“-Abszesse („bull’s-eye“-Läsionen) in der Leber oder den Nieren</li> <li>- progressives Exsudat aus der Retina bei ophthalmologischen Untersuchungen</li> </ul> </li> </ul>
<b>mykologischer Nachweis</b>	<p><b>direkte Tests (Zytologie, direkte Mikroskopie oder Kultur):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schimmelpilz im Sputum, BAL-Flüssigkeit, bronchialer Bürstenbiopsie oder Sinusaspirat, indiziert bei einem der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorhandensein von Pilz Elementen, die einen V.a. Schimmelpilze erwecken</li> <li>- Wiederherstellung eines Schimmelpilzes (z.B. Aspergillus) in einer Kultur</li> </ul> </li> </ul> <p><b>indirekte Tests (Detektion von Antigenen oder Zellwandbestandteilen):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspergillose: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Galaktomannan-Antigen nachgewiesen im Plasma, Serum, BAL-Flüssigkeit oder im Liquor</li> </ul> </li> <li>- iM (bis auf Kryptokokkose und Zygomycose): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beta-D-Glucan im Serum</li> </ul> </li> </ul>
kursiv: Änderung ggü. Ascioğlu et al., 2002	

Tabelle 10: ausgewählte Kriterien für eine invasive Mykose nach De Pauw et al., 2008 im Vergleich zu den Kriterien einer invasiven Mykose nach Ascioğlu et al., 2002 (27, 30)



Kriterien zur Diagnose einer iM der Kategorie proven		
Tests und Proben	Schimmelpilze	Hefepilze
<b>mikroskopische Analyse: sterile Materialien</b>	histopathologische, zytopathologische oder direkte mikroskopische Untersuchungen einer Probe, gewonnen durch Nadelaspiration oder Biopsie in der Hyphen oder melanisierte, hefeartige Formen nachgewiesen werden können, begleitet vom Vorhandensein damit verbundener Gewebszerstörung	histopathologische, zytopathologische oder direkte mikroskopische Untersuchungen einer Probe, die durch Nadelaspiration oder Biopsie aus einem normalerweise sterilen Gewebe entnommen wurde (ausgenommen Schleimhautmembranen), zeigen Hefezellen (z.B. Candida- Spezies zeigen Pseudohyphen oder echte Hyphen)
<b>Kulturen: - steriles Material</b>	Wiederherstellung eines Schimmelpilzes oder „schwarzen Hefe“ durch die Kultur einer Probe, die in einem sterilen Verfahren aus einem normalerweise sterilen, sowie klinisch und radiologisch unauffälligem Gewebe entnommen wurde. In dem Gewebe besteht der V.a. einen infektiösen Krankheitsprozess. Ausgenommen sind BAL-Flüssigkeit, Liquorflüssigkeit aus einem Hirnsinus und Urin.	Wiederherstellung eines Hefepilzes durch die Kultur einer Probe, die in einem sterilen Verfahren (einschließlich einer frisch gelegten (<24h) Drainage) aus einem normalerweise sterilen Bereich, entnommen wurde. Sie zeigt eine klinische oder radiologische Abnormalität in Zusammenhang mit einem infektiösen Krankheitsprozess.
<b>- Blut</b>	Blutkultur, die einen Schimmelpilz (z.B. Fusarium-Spezies) enthält, der im Zusammenhang mit einem infektiösen Krankheitsprozess steht	Blutkultur, die eine Hefe (z.B. Cryptococcus- oder Candida -Spezies) oder hefeartige Pilze (z.B. Trichosporon-Spezies) enthält
<b>serologische Tests:</b>	nicht anwendbar	Cryptococcus-Antigen im Liquor zeigt disseminierte Kryptokokkose an

Tabelle 11: Kriterien für eine proven invasive Mykose nach De Pauw et al. (30)

Kategorisierung der iM			
Publikation	proven	probable	possibel
<b>2002</b> (im Folgenden „Ascioglu et al.“ genannt“)	Nachweis einer Pilzspezies (ausgenommen Aspergillus) in einer Blutkultur	mykologischer Nachweis einer Pilzspezies <b>UND</b> klinische Zeichen	mykologischer Nachweis einer Pilzspezies <b>ODER</b> klinische Zeichen
<b>2008</b> (im Folgenden „De Pauw et al.“ genannt)	Nachweis einer Pilzspezies in einer Blutkultur	mykologischer Nachweis einer Pilzspezies	kein mykologischer Nachweis einer Pilzspezies
<i>angepasst auf die von uns untersuchte Patientengruppe; die Kriterien der Wirtsfaktoren sind nicht erwähnt, da unsere Patienten, die alle eine SZT erhalten haben, immer mindestens einen Wirtsfaktoren erfüllen</i>			

Tabelle 12: stark vereinfachte Kategorisierung der Patienten in eine proven, probable und possible invasive Mykose nach den Kriterien von Ascioglu et al., 2002 und De Pauw et al., 2008 (27, 30)

Die von uns untersuchte Patientengruppe umfasste ausschließlich Patienten nach einer SZT und damit mit einer Immunsuppression. Es erfüllten also alle Patienten bereits spezielle Kriterien zu den Wirtsfaktoren, sodass bei entsprechenden klinischen Symptomen eine iM diagnostiziert werden konnte

(Tabelle 12). Die Patienten wurden sowohl anhand der Publikation von Ascioğlu et al. als auch von De Pauw et al. kategorisiert, um vergleichen zu können, inwiefern mögliche iM übersehen bzw. übertherapiert wurden.

### **2.3.5 Statistische Methodik**

Die Auswertung hinsichtlich kumulativer Inzidenz (CI) der iM, Vergleich der Primärprophylaxegruppen und Outcome nach SZT erfolgte mit dem Statistikprogramm Prism (Version 7 für Windows, GraphPad, La Jolla, CA). Zur besseren Darstellung wurde dort, wo sich Graphen überlagert hätten oder sehr eng beieinanderlagen, ein Graph um 2pt graphisch angehoben. Dies hatte keine Auswirkung auf die Interpretation der Ergebnisse, sondern diente nur zur Veranschaulichung. Nominalwerte wurden außerdem mittels Pivot-Tabellen in Excel gegenübergestellt. Die kategorische Analyse erfolgte mit dem Chi<sup>2</sup>- und dem Fisher's-Test auf der Onlineplattform graphpad.com. Als statistisch signifikant wurde  $p < 0,05$  festgesetzt. CI wurden mittels des log-rank Test verglichen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Studienpopulation**

Von den 150 Patienten wurde ein Patient wegen einer bereits bestehenden Mykose bei Aufnahme und zwei Patienten, die als Primärprophylaxe das Antimykotikum AmBisome® erhalten haben, ausgeschlossen. Die verbleibende Studienpopulation von 147 Patienten teilte sich auf in 111 Patienten, die das Antimykotikum Fluconazol, 31 Patienten, die Caspofungin, und fünf, die Micafungin als Primärprophylaxe erhielten. Die Patienten, die die Echinocandine Caspofungin und Micafungin erhielten, wurden zusammengefasst und in der Folge nur mit Caspofungin bezeichnet (Abbildung 3).

Fluconazol als antimykotische Primärprophylaxe nahm mit 75,5 % der Studienpopulation den größten Teil ein. Caspofungin machte somit 24,5 % aus. Es befanden sich in der Studienpopulation mehr männliche (89; 60,5 %) als weibliche (58; 39,5 %) Patienten ( $p=0,70$ ). Das Patientenalter lag zwischen 0,1 und 20,9 Jahren (J), mit einem Median von 9,3 J. Eine ähnliche Verteilung bezüglich Geschlecht und Alter war in beiden Prophylaxegruppen zu

beobachten. PID waren die häufigsten Grunderkrankungen unserer Patientenpopulation (n= 75, 51 %). Bei 6,1 % der Patienten war eine iM in der Anamnese vorangegangen (Tabelle 13).

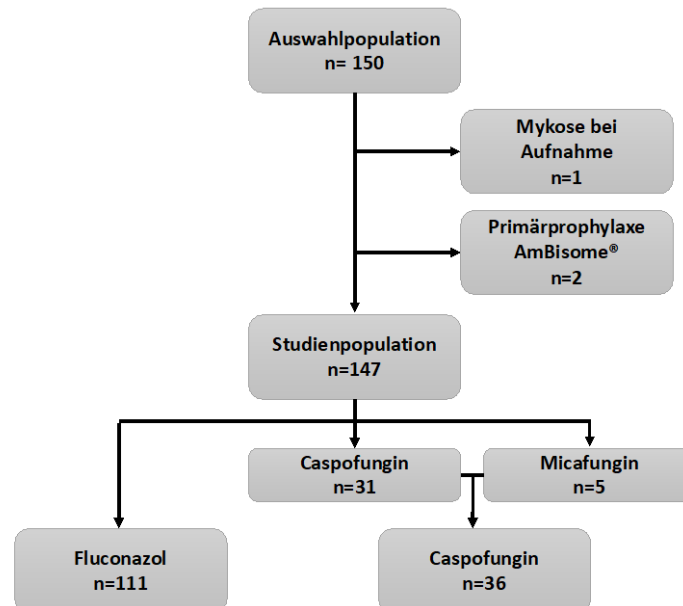


Abbildung 3: CONSORT- Flussdiagramm der Studienpopulation

### 3.1.1 Studienkriterien

Die Studienpopulation wurde nach ihrer Diagnose eingeteilt und innerhalb der Erkrankungen ausgewertet. Bei ausnahmslos jedem Kriterium wurde Fluconazol häufiger verabreicht als Caspofungin.

Die meisten Patienten (51 %) in unserer Studie litten an der Grunderkrankung PID (75; 28w/47m). 52 dieser Patienten (46,9 %; 22w/30m) erhielten Fluconazol, 23 (63,9 %; 6w/17m) Caspofungin. Bei einer Patientin (0,7 %) war ein NB die zugrundeliegende Erkrankung. Sie erhielt Fluconazol als Primärprophylaxe. In die Gruppe mit MDS ließen sich 27 Patienten (18,4 %; 15w/12m) einordnen. 25 (22,55 %; 14w/11m) erhielten Fluconazol und zwei (5,6 %; 1w/1m) Caspofungin. Die Verteilung  $p=0,02$  gilt als statistisch signifikant (Tabelle 14).

Je nach Spenderart wurde die Studienpopulation eingeteilt. Den Großteil machten 81 Patienten (55,10 %; 29w/52m) der Kategorie „matched unrelated donor“ (MUD) aus (Tabelle 13).

Die Patienten wurden außerdem hinsichtlich ihrer Konditionierung betrachtet. Sie wurden kategorisiert in Patienten, die vor der SZT mit „Total body irradiation“ (TBI), Busulfan (BU), Treosulfan (TREG) oder einem anderen Medikament (Andere) konditioniert wurden. Hierbei stellte die TREG-Gruppe mit 56 Patienten (38,1 %; 22w/34m) die größte dar. 45 Patienten (40,5 %; 19w/6m) erhielten Fluconazol, elf (30,6 %; 3w/8m) erhielten Caspofungin. Bezüglich der Spender- und Konditionierungskriterien konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis evaluiert werden (Tabelle 14).

Außerdem wurden die bereits durchgemachten iM vor SZT analysiert. Neun Patienten (6,10 %; 5w/4m) aus unserer Population hatten bereits eine iM in ihrer Anamnese. Davon erhielten vier (3,6 %; 3w/1m) Fluconazol und fünf (13,9 %; 2w/3m), damit signifikant ( $p=0,04$ ) häufiger, Caspofungin (Tabelle 14).

Demographische Daten			
Parameter		Studienpopulation (n)	%
Anzahl gesamt		147	
Geschlecht w/m		58/89	39,5/60,5
Median des Alters (Jahre)		9,3 (0,1-20,9)	
<b>Diagnosekriterium</b>	ALL (w/m)	31 (7/24)	21,1
	AML (w/m)	13 (7/6)	8,8
	PID (w/m)	75 (28/47)	51
	NB (w/m)	1 (1/0)	0,7
	MDS (w/m)	27 (15/12)	18,4
<b>Spenderkriterium</b>	MUD (w/m)	81 (29/52)	55,1
	MMFD (w/m)	30 (17/13)	20,4
	MSD/ MFD (w/m)	36 (12/13)	24,5
<b>Konditionierung</b>	TBI-basiert (w/m)	22 (7/15)	15
	BU-basiert (w/m)	46 (18/28)	31,3
	TREO-basiert (w/m)	56 (22/34)	38,1
	Andere (w/m)	23 (11/12)	15,6
<b>invasive Mykose in der Anamnese (w/m)</b>		9 (5/4)	6,1
<i>w=weiblich, m=männlich, ALL=akute lymphatische Leukämie, AML=akute myeloische Leukämie, PID=primäre Immundefekte, NB=Neoblastome, MDS=myelodisplastisches Syndrom, MUD=„matched unrelated donor“, MMFD=„mismatched family donor“, MSD=„matched sibling donor“, MFD=„matched family donor“, TBI=„total body irradiation“, BU=Busulfan, TREO=Treosulfan</i>			

*Tabelle 13: demografische und transplantationsabhängige Kriterien der 147 Studienpatienten im Zeitraum von 03/2011 bis 06/2016 in der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München*

Studienkriterien	Studienpopulation (n)	%	Fluconazol	%	Caspofungin	%	p
Anzahl	147	100	111	75,5	36	24,5	-
Geschlecht w/m	58/89	39,5/60,5	45/66	40,5/59,5	13/23	36,1/63,9	0,70
Median des Alters (Jahre)	9,3 (0,1-20,9)	-	8,9 (0,1-20,9)	-	10,4 (0,1-20,5)	-	0,63
ALL (w/m)	31 (7/24)	21,1	24 (4/20)	21,6	7 (3/4)	19,4	1,00
AML (w/m)	13 (7/6)	8,8	9 (4/5)	8,1	4 (3/1)	11,1	0,52
PID (w/m)	75 (28/47)	51	52 (22/30)	46,9	23 (6/17)	63,9	0,09
NB (w/m)	1 (1/0)	0,7	1 (1/0)	0,9	0	0	1,00
<b>MDS (w/m)</b>	<b>27 (15/12)</b>	<b>18,4</b>	<b>25 (14/11)</b>	<b>22,5</b>	<b>2(1/1)</b>	<b>5,6</b>	<b>0,02</b>
MUD (w/m)	81 (29/52)	55,1	58 (21/37)	52,3	23 (8/15)	63,9	0,25
MMFD (w/m)	30 (17/13)	20,4	22 (12/10)	19,8	8 (5/3)	22,2	0,81
MSD/MFD (w/m)	36 (12/13)	24,5	31 (12/19)	27,9	5 (0/5)	13,9	0,12
TBI (w/m)	22 (7/15)	15,0	17 (4/13)	15,3	5 (3/2)	13,9	1,00
BU (w/m)	46 (18/28)	31,3	32 (14/18)	28,8	14 (4/10)	38,9	0,30
TREO (w/m)	56 (22/34)	38,1	45 (19/26)	40,5	11 (3/8)	30,6	0,33
Andere (w/m)	23 (11/12)	15,6	17 (8/9)	15,3	6 (3/3)	16,7	0,38
<b>iM in der Anamnese (w/m)</b>	<b>9 (5/4)</b>	<b>6,1</b>	<b>4 (3/1)</b>	<b>3,6</b>	<b>5 (2/3)</b>	<b>13,9</b>	<b>0,04</b>

w=weiblich, m=männlich, ALL=akute lymphatische Leukämie, AML=akute myeloische Leukämie, PID=primäre Immundefekte, NB=Neoblastome, MDS=myelodisplastisches Syndrom, MUD=„matched unrelated donor“, MMFD=„mismatched family donor“, MSD=„matched sibling donor“, MFD=„matched family donor“, TBI=„total body irradiation“, BU=Busulfan, TREO=Treosulfan, iM=invasive Mykose; kategorische Test zur Darstellung der Verteilung innerhalb einer Gruppe mit Fisher-und  $\chi^2$ -Test; p=Verteilung, <0,05 statistisch signifikant

Tabelle 14: Vergleich der Studienkriterien zwischen den beiden Prophylaxegruppen

## 3.2 Prophylaxe

Die Unterbringung der Patienten erfolgte ausnahmslos in Zimmern mit Schleusen und „laminar air flow“ (LAF) HEPA Filtern. In unserer Studie erhielten die Patienten bereits bei Aufnahme, also vor Beginn der SZT, und über ihren gesamten Aufenthalt eine antimykotische Primärprophylaxe. Die Primärprophylaxe wurde im Durchschnitt elf Tage vor der SZT gestartet. Fluconazol wurde in der Dosierung von durchschnittlich 9,1 mg/kg Körpergewicht pro Tag gegeben, Micafungin 4,4 mg/kg und Caspofungin 48 mg/m<sup>2</sup>. Bei 128 (87,1 %) der 147 Patienten erfolgte bei Entlassung eine Umstellung auf die orale antimykotische Prophylaxe mit den Breitspektrumantimykotika Posaconazol

(Mittelwert 10,9 mg/kg/Tag) oder Voriconazol (Mittelwert 9,3 mg/kg/Tag). Die orale Prophylaxe erfolgte sowohl bei Patienten aus der Caspofungin- als auch der Fluconazolgruppe im Durchschnitt ab Tag 33 nach SZT. Voriconazol erhielten 50 Patienten. Zwanzig von ihnen hatten im Verlauf eine empirische Therapie erhalten. 78 Patienten wurden für die orale Prophylaxe auf Posaconazol umgestellt. Nach der Kategorisierung von Ascioğlu et al. hatten 37, nach De Pauw et al. 42 dieser Patienten zuvor eine empirische Therapie erhalten. Außerdem hatte ein Patient, sowohl nach der Kategorisierung nach De Pauw et al. als auch nach Ascioğlu et al., eine probable iM. Fünf Patienten, die später Posaconazol p.o. erhielten, haben nach Ascioğlu et al. eine possible iM durchgemacht. Die orale antimykotische Prophylaxe sollten die Patienten in der Regel bis zum Tag 120-180 einnehmen.

### **3.3 Diagnostik**

Ein Galaktomannan-Test wurde bei 64 Patienten (42,7 %) durchgeführt. Sobald ein Test positiv, also  $>0,5$  war, wurde ein zweiter Test zur Bestätigung durchgeführt und weitere zum Therapiemonitoring bis das Ergebnis negativ war. Bei neun Patienten (6 %) wurde ein positiver Wert ermittelt. Sieben dieser Patienten hatten drei Mal hintereinander einen positiven Wert. Bei einem Patienten war der dritte Wert negativ und ein Patient wurde trotz positivem Wert nur einmal getestet. Von den sieben Patienten, die drei Mal positiv getestet wurden, konnte nach Ascioğlu et al. bei zweien dieser Patienten eine probable iM diagnostiziert werden. Fünf Patienten wurden in die Kategorie possible iM eingeteilt. Nach De Pauw et al. wurde bei zwei Patienten eine probable iM diagnostiziert. Der Rest erhielt eine empirische Therapie. Das Candida-Antigen im Serum wurde bei 54 Patienten (36 %) erfasst. Bei elf Patienten (7,3 %) fiel der Wert positiv ( $>1,5$ ) aus, bei fünf weiteren grenzwertig (1,2-1,5). Von den elf positiv getesteten Patienten erhielten zwei keine zusätzliche Therapie zu ihrer bereits Candida-wirksamen Prophylaxe. Nach der Kategorisierung nach Ascioğlu et al. wurden von den neun verbleibenden Patienten fünf als possible iM kategorisiert und vier erhielten eine empirische Therapie. Nach De Pauw et al. erhielten alle eine empirische Therapie. Von den Patienten, die einen grenzwertigen Candida-Antigen-Wert im Serum aufwiesen, wurde nur einer nach Ascioğlu et al. in die Kategorie possible iM eingestuft. Nach De Pauw et al. erhielt dieser Patient eine

empirische Therapie. Eine Candida-Kultur wurde bei 69 Patienten angefertigt, hierunter befanden sich nur solche, die eine antimykotische Therapie erhielten. Sie fiel kein einziges Mal positiv aus.

Es wurde bei 78 Patienten (52 %) eine CT angefertigt. Anhand zweier CT-Befunde wurde der Verdacht auf eine Aspergillose gestellt, bei einem wurde eine Aspergillose diagnostiziert. Einer der Patienten mit Verdachtsdiagnose erhielt keine Therapie, einer erhielt, sowohl nach Ascioğlu et al. als auch nach De Pauw et al., eine empirische Therapie. Die anhand der CT diagnostizierte Aspergillose wurde, sowohl nach den Kriterien von De Pauw et al. als auch nach Ascioğlu et al., als probable iM eingestuft.

### **3.4 Therapie der invasiven Mykose**

Je nach Art der Primärprophylaxe wurde untersucht, wie viele Patienten eine empirische oder eine definitive Therapie erhalten haben und mit welchem Antimykotikum sie durchgeführt wurde. Bei unklarem Fieber und bei Neutropenie >96 Stunden wurde, je nach vorangegangener Primärprophylaxe, mit einer empirischen Therapie mit AmBisome®, Fluconazol, Caspofungin oder Micafungin begonnen. Bei 63 Patienten (42,9 %) war nach der Kategorisierung nach Ascioğlu et al. und bei 69 Patienten (46,9 %) nach De Pauw et al. eine empirische Therapie notwendig (Tabelle 15, Tabelle 16). Bei der Diagnose einer iM wurde mit einer definitiven Therapie begonnen.

Bei der Kategorisierung nach Ascioğlu et al. erhielten deutlich mehr Patienten der Fluconazol-Gruppe eine empirische Therapie (54; 48,7 %) als eine definitive Therapie (5; 4,5 %) (Tabelle 15). Der Großteil (85,2 %; 17w/29m) wurde mit Caspofungin empirisch therapiert (Tabelle 15). Die definitive Therapie erhielten nur fünf Patienten (3w/2m). Auch die definitive Therapie erfolgte größtenteils (80 %) mit Caspofungin (Tabelle 15). In der Caspofungin-Gruppe erhielten mehr Patienten eine empirische als eine definitive Therapie (9; 25 % versus 3; 8,3 %) Alle neun Patienten wurden empirisch mit AmBisome® therapiert. Die definitive Therapie wurde zu 66,7 % mit AmBisome® und zu 33,3 % mit Micafungin durchgeführt (Tabelle 15). Patienten, die bereits als Primärprophylaxe ein Echinocandin erhielten und auch bei Auftreten einer iM mit einem Echinocandin therapiert wurden, stechen in der Statistik heraus. Dies lässt sich durch eine Eskalation des Echinocandins zur therapeutischen Dosis erklären. Der Vergleich



zwischen der Anzahl von empirischen Therapien in der Fluconazol- mit denen der Caspofungin-Gruppe bei der Kategorisierung nach Ascioğlu zeigte ein statistisch relevantes Ergebnis (48,7 % versus 25 %;  $p=0,02$ ) (Tabelle 15).

76 Patienten (51,7 %) der betrachteten Population benötigten keinerlei Therapie. In der Fluconazolgruppe war in 46,8 % der Fälle und in der Caspofungin-Gruppe 66,7 % der Fälle keine Therapie notwendig ( $p=0,05$ ) (Tabelle 17, Tabelle 18).

Therapie der invasiven Mykose (Kategorisierung nach Ascioğlu et al.)					
Art der Therapie	Fluconazol	%	Caspofungin	%	p (Verteilung)
<b>empirisch</b>	54	<b>48,7</b>	9	<b>25</b>	<b>0,02</b>
<b>AmBisome®</b>	4 (2w/2m)	7,4	9 (1w/8m)	100	
<b>Caspofungin</b>	46 (17w/29m)	85,2	0	0	
<b>Micafungin</b>	4 (3w/1m)	7,4	0	0	
<b>definitiv</b>	5	4,5	3	8,3	0,41
<b>AmBisome®</b>	0	0	2 (1w/1m)	66,7	
<b>Caspofungin</b>	4 (2w/2m)	80	0	0	
<b>Micafungin</b>	1 (1w/0m)	20	1 (1w/0m)	33,3	

Tabelle 15: Therapie der invasiven Mykose, Kategorisierung nach Ascioğlu et al.

Nach der Kategorisierung nach De Pauw et al. war ebenfalls ein Unterschied bei der empirischen Therapie zwischen den Prophylaxegruppen ersichtlich (Fluconazol 51,4 %; Caspofungin 33,3 %;  $p=0,08$ ) (Tabelle 16). In der Fluconazolgruppe erhielten mehr Patienten eine empirische (57; 51,4 %) als eine definitive Therapie (2; 1,8 %). Die empirische Therapie erfolgte auch hier größtenteils mit Caspofungin (84,2 %; 18w/30m) (Tabelle 16). Die definitive Therapie erhielten nur zwei Patienten, einer davon weiblich, der andere männlich. Sie erfolgte zu 100 % mit Caspofungin (Tabelle 16). Aus der Caspofungin-Gruppe erhielten zwölf Patienten (33,3 %; 3w/9m) eine empirische Therapie. Kein Patient benötigte eine definitive Therapie (Tabelle 16). 91,7 % dieser Patienten wurden mit AmBisome®, 8,3 % Micafungin therapiert. Auch hier wurde Micafungin mit einer erhöhten Dosis als Therapie gegeben. Im Vergleich zu der Kategorisierung nach Ascioğlu et al. sah man bei der nach De Pauw et al. deutlich, dass kaum Patienten eine definitive Therapie erhalten haben (vergleiche Tabelle 15 und Tabelle 16).

Therapie der invasiven Mykose (Kategorisierung nach De Pauw et al.)					
Art der Therapie	Fluconazol	%	Caspofungin	%	p (Verteilung)
empirisch	57	51,4	12	33,3	0,08
AmBisome®	4 (2w/2m)	7,0	11 (2w/9m)	91,7	
Caspofungin	48 (18w/30m)	84,2	0	0	
Micafungin	5 (4w/1m)	8,8	1 (1w/0m)	8,3	
definitiv	2	1,8	0	0	1,00
AmBisome®	0	0	0	0	
Caspofungin	2 (1w/1m)	100	0	0	
Micafungin	0	0	0	0	

Tabelle 16: Therapie der invasiven Mykose, Kategorisierung nach De Pauw et al.

### 3.5 Outcome

Innerhalb der ersten 100 Tage nach SZT erhielten 71 (48,1 %) der Patienten eine Therapie. In der Fluconazolgruppe war bei 59 Patienten (53,2 %) und in der Caspofungingruppe bei zwölf Patienten (33,3 %;  $p=0,05$ ) eine empirische oder definitive Therapie notwendig (vergleiche Tabelle 17 und Tabelle 18). Diese wurde im Median 18 Tage nach SZT mit einer Range von 0-100 Tage eingeleitet. Hierbei waren die allermeisten Therapien innerhalb von 30 Tagen nach SZT notwendig (69; 97,2 %) (vergleiche Abbildung 4-7).

#### 3.5.1 Inzidenz der invasiven Mykose

Nach den verschiedenen Kriterien von Ascioğlu et al. und De Pauw et al. wurden die Patienten nach den oben genannten Kriterien in verschiedene Kategorien der iM eingeteilt. Kategorisiert nach den älteren Kriterien von Ascioğlu et al. sind insgesamt acht Patienten innerhalb von 100 Tagen nach SZT erkrankt (Inzidenz 5,4 %). Es ließ sich kein Patient in die Gruppe der proven iM einteilen. Zwei Patienten hatten eine probable iM, wobei beide in der Fluconazolgruppe waren. Sechs Patienten konnten bei gleicher Verteilung zwischen Fluconazol und Caspofungin in die Kategorie possible eingeteilt werden (Tabelle 17). Nach De Pauw et al. sind zwei Patienten an einer probable iM erkrankt (Inzidenz 1,4 %). Hier wurde kein Patient in die Kategorie proven und keiner in die Kategorie possible eingeteilt (Tabelle 18).

Bei keiner Kategorie der iM konnte man einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Fluconazol- und der Caspofungin-Gruppe erkennen. Bei der empirischen Therapie gab es bei der Kategorisierung nach Ascioğlu et al. einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Prophylaxegruppen ( $p=0,02$ ). Hier war in der Caspofungin-Gruppe bei deutlich weniger Patienten eine empirische Therapie notwendig (Tabelle 17).

Inzidenz der invasiven Mykose					
Kategorie	Fluconazol	%	Caspofungin	%	p (Verteilung)
proven	0	0	0	0	1,00
probable	2	1,8	0	0	1,00
possible	3	2,7	3	8,3	0,16
empirische Therapie	54	48,7	9	25	<b>0,02</b>
keine Therapie	52	46,8	24	66,7	0,05

Tabelle 17: Inzidenz der invasiven Mykose, Kategorisierung nach Ascioğlu et al.

Inzidenz der invasiven Mykose					
Kategorisierung	Fluconazol	%	Caspofungin	%	p (Verteilung)
proven	0	0	0	0	1,00
probable	2	1,8	0	0	1,00
possible	0	0	0	0	1,00
empirische Therapie	57	51,4	12	33,3	0,08
keine Therapie	52	46,8	24	66,7	0,05

Tabelle 18: Inzidenz der invasiven Mykose, Kategorisierung nach De Pauw et al.

### 3.5.2 Kumulative Inzidenz der invasiven Mykose

Für alle Patienten wurde für die nach De Pauw et al. und Ascioğlu et al. festgelegte Kategorisierung der iM in proven, probable und possible das Outcome 100 Tage nach SZT betrachtet. Die CI der einzelnen Gruppen für eine iM bis 100 Tage nach SZT wurde berechnet.

Nach Ascioğlu et al. lag der Median für das Auftreten einer iM bei Tag 3 mit einer Range von 0-16 Tagen nach SZT (Abbildung 5, Abbildung 6). Nach De Pauw et al. traten die diagnostizierten iM an Tag 1 und 13 auf (Abbildung 5). Der Median der Zeit eines notwendigen Therapiebeginns, ob empirisch oder definitiv, war an

Tag 18. Hierbei wurden die allermeisten Therapien innerhalb von 30 Tagen nach SZT (69; 97,2 %) begonnen (vergleiche Abbildung 5-Abbildung 7).

Kein Patient der betrachteten Studienpopulation erkrankte innerhalb von 100 Tagen nach SZT an einer proven iM (Abbildung 4).

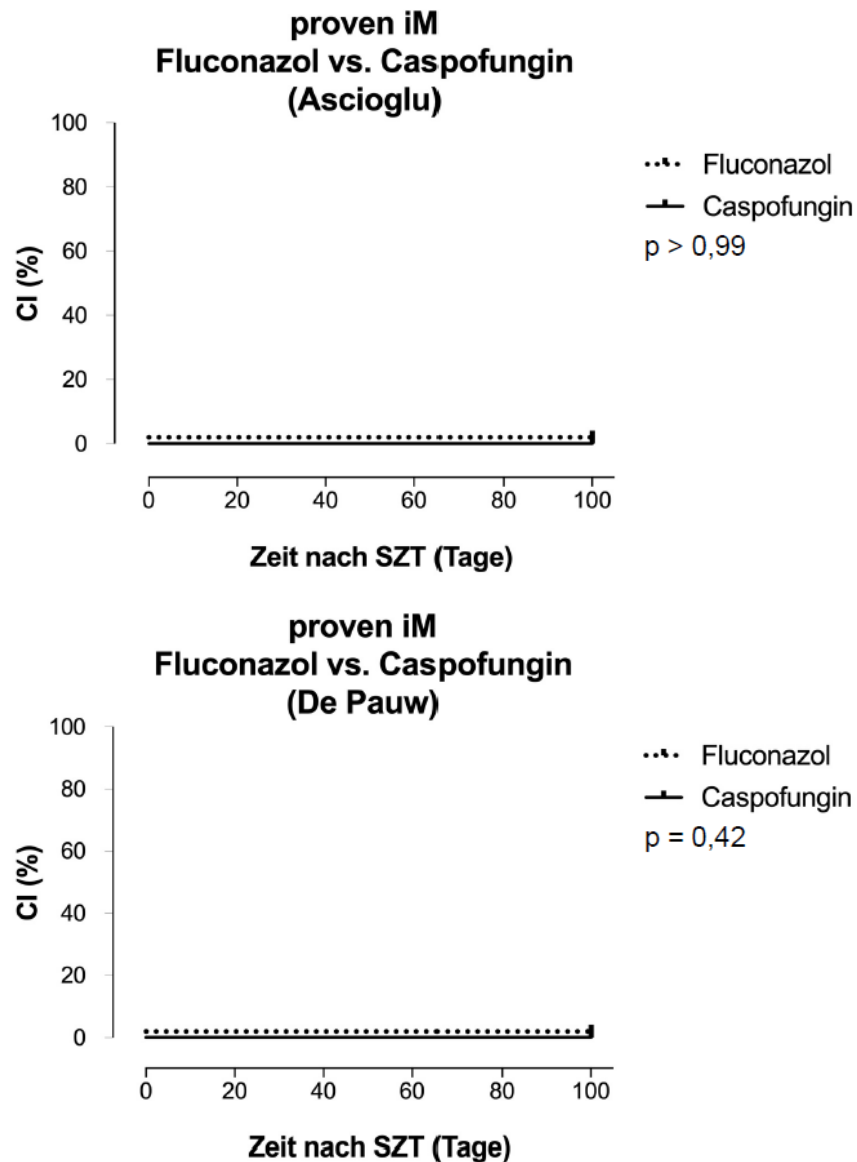


Abbildung 4: Vergleich der kumulativen Inzidenz (CI) der proven invasiven Mykose unter der Behandlung mit der antimykotischen Primärprophylaxe Fluconazol im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Caspofungin innerhalb von 100 Tagen nach SZT, Kategorisierung nach den Kriterien von Ascioglu et al. und De Pauw et al.

Die CI in unserer Patientenpopulation an einer probable IM zu erkranken, ist in Abbildung 5 dargestellt. Sowohl in der Kategorisierung nach Ascioglu et al. als auch nach De Pauw et al. wurde in der Fluconazolgruppe zwei Mal die Diagnose

probable iM gestellt. Ein Patient erkrankte einen Tag nach SZT, der zweite an Tag 13. Es lässt sich bei einem Wert von  $p=0,42$  für bei Kategorisierungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Primärprophylaxe-Gruppen feststellen (Abbildung 5).

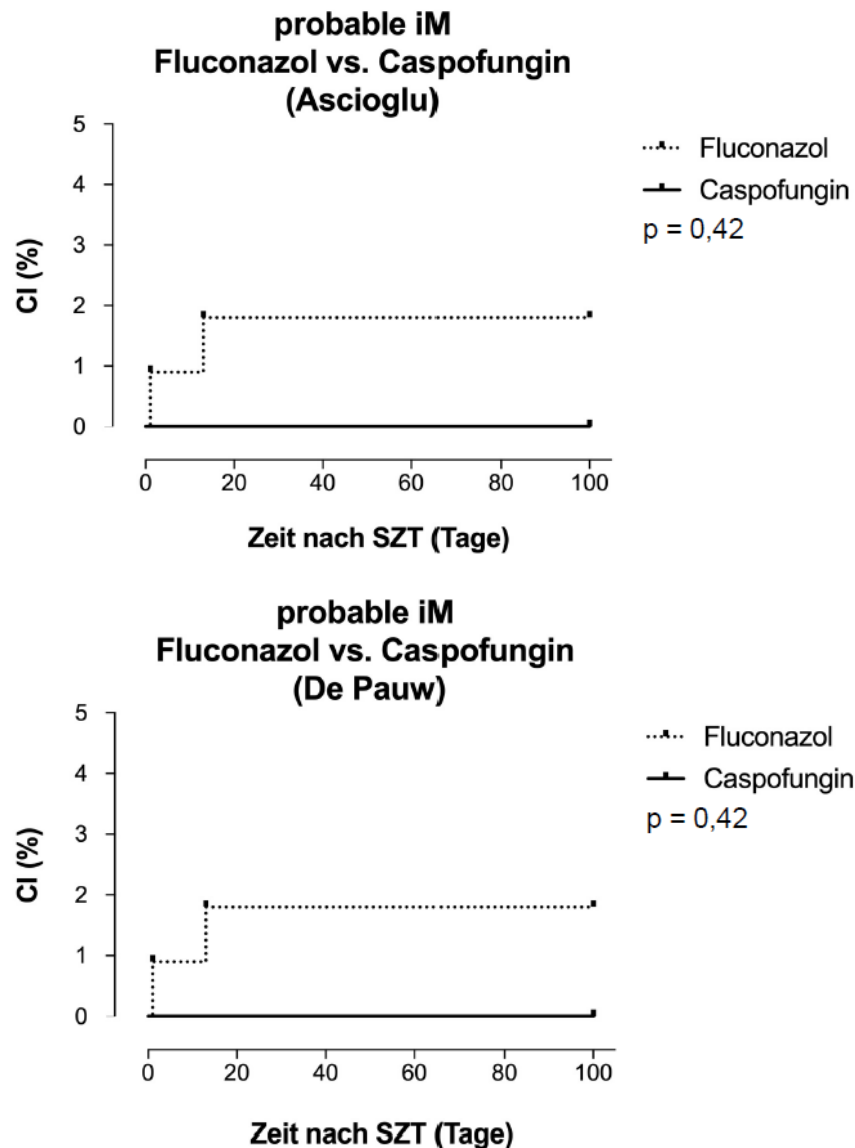


Abbildung 5: Vergleich der kumulativen Inzidenz (CI) der probable invasiven Mykose unter der Behandlung mit der antimykotischen Primärprophylaxe Fluconazol im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Caspofungin innerhalb von 100 Tagen nach SZT, Kategorisierung nach den Kriterien von Asciglu et al. und De Pauw et al.

Auch für die CI an einer possible iM zu erkranken, wurden die verschiedenen Primärprophylaxen gegenübergestellt. Weder nach der Kategorisierung nach Asciglu et al. ( $p=0,14$ ) noch nach De Pauw et al. ( $p>0,99$ ) ergab sich ein

statistisch signifikanter Unterschied für die verschiedenen Primärprophylaxegruppen (Abbildung 6).

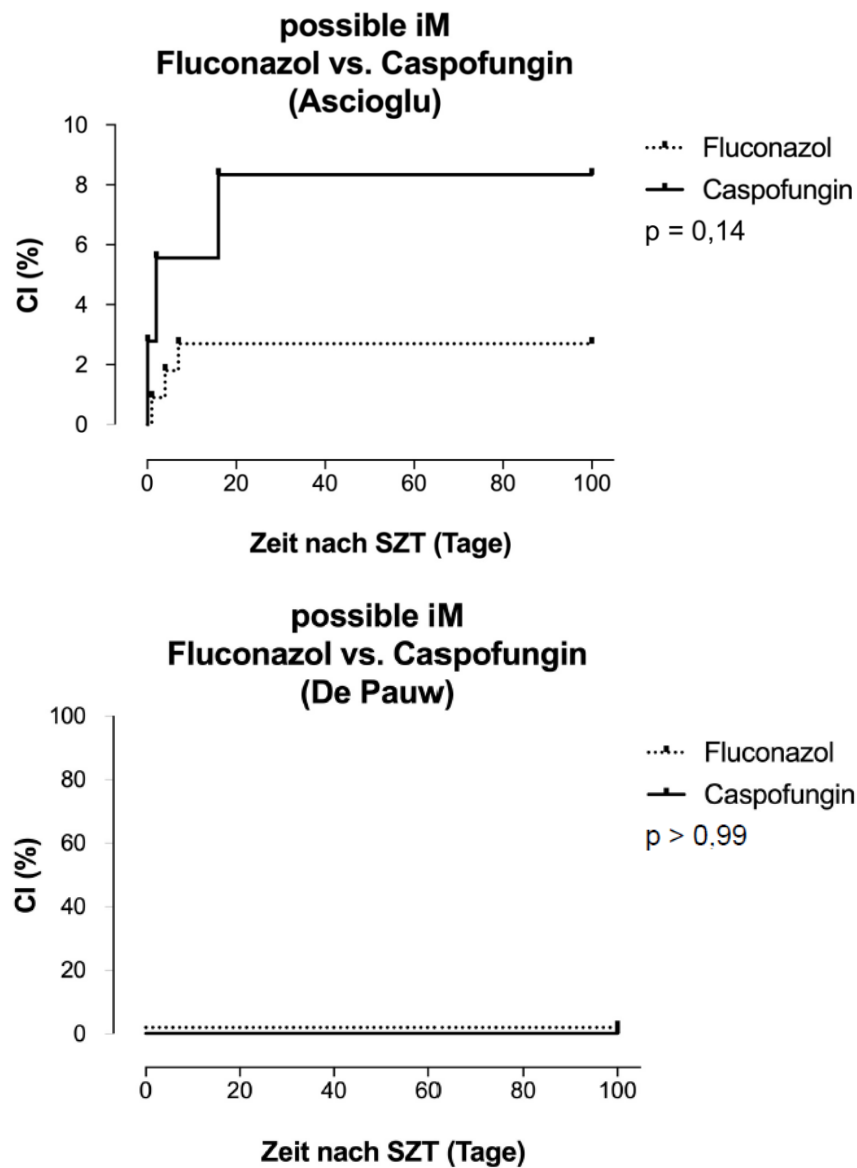


Abbildung 6: Vergleich der kumulativen Inzidenz (CI) einer possible invasiven Mykose unter der Behandlung mit der antimykotischen Primärprophylaxe Fluconazol im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Caspofungin innerhalb von 100 Tagen nach SZT, Kategorisierung nach den Kriterien von Asciglu et al. und De Pauw et al.)

Für die empirische Therapie ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,02$ ) nach der Kategorisierung von Asciglu et al. zwischen den beiden Prophylaxegruppen. In der Caspofungingruppe erhielten 25 % der Patienten eine empirische Therapie, in der Fluconazolgruppe etwa 50 %. Nach der Kategorisierung von De Pauw et al. ergab sich im Vergleich der

Prophylaxegruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,10$ ) (Abbildung 7). Der Beginn einer empirischen Therapie war bei einer Fluconazolprophylaxe zwischen Tag null und 43 notwendig, in der Caspofungin-Gruppe zwischen Tag null und 19 (Abbildung 7).

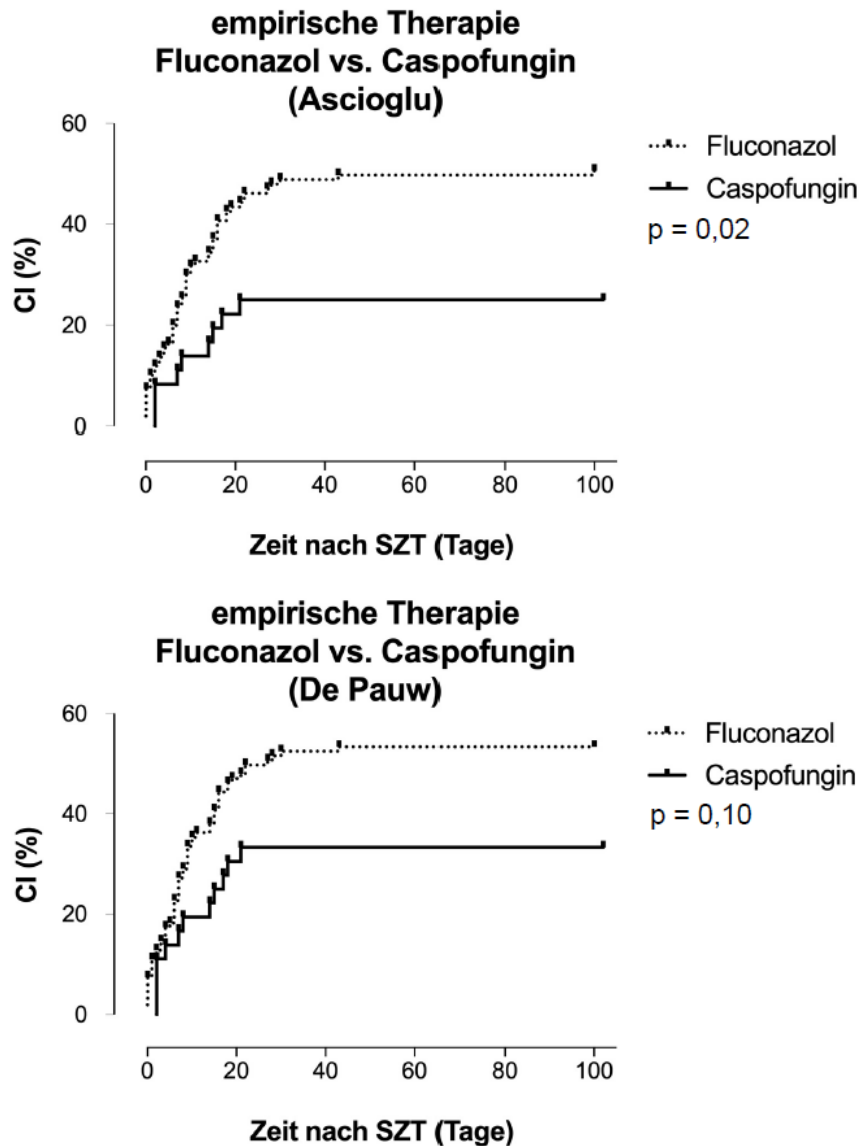


Abbildung 7: Vergleich der kumulativen Inzidenz (CI) für die Notwendigkeit einer empirischen Therapie unter Behandlung mit der antimykotischen Primärprophylaxe Fluconazol im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Caspofungin innerhalb von 100 Tagen nach SZT, Kategorisierung nach den Kriterien von Ascioglu et al. und De Pauw et al.

### 3.5.3 Mortalität

Die Mortalitätsrate innerhalb von 100 Tagen nach SZT betrug 8,8 %. Keiner der Patienten verstarb an einer iM. Einer der verstorbenen Patienten hatte nach beiden Kategorisierungen eine probable iM. Er erhielt als Primärprophylaxe Fluconazol.

## 4 Diskussion

Ziel dieser Studie war es den Einsatz der zur Primärprophylaxe verwendeten Antimykotika Fluconazol und Caspofungin zu evaluieren. Außerdem sollte die tatsächliche Inzidenz der iM nach SZT in der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München durch den Vergleich von zwei Kategorisierungen erhoben werden.

Die hier durchgeführte Studie hatte gewisse Limitationen. Wir untersuchten retrospektiv eine relativ kleine Patientenpopulation mit geringen Fallzahlen von iM. Es waren nur pädiatrische Patienten nach allogener SZT eingeschlossen. Zudem waren die hämatologischen Grunderkrankungen divers. Die Literatur besagt, dass Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen wie z.B. AML ein höheres Risiko aufweisen an einer iM zu erkranken als der Großteil der SZT-Patienten.(39) Außerdem unterscheiden sich bei solchen Patienten auch die Erreger der iM. So haben Patienten mit AML und Patienten mit GvHD ein deutlich erhöhtes Risiko für eine iA.(5, 7, 25, 28) Komplikationen wie beispielsweise eine GvHD haben wir in unsere Analyse nicht miteinbezogen. Allerdings repräsentierte die, für eine pädiatrische Population verhältnismäßig große Studiengruppe, bei der keine Grunderkrankung ausgeschlossen wurde, wiederum ein realistisches „real world“-Szenario für die Überprüfung des untersuchten primären Endpunkts.

Die Verteilung bezüglich der Primärprophylaxe innerhalb unserer Studienpopulation war ungleich. 75,5 % der Patienten erhielten Fluconazol und nur 24,5 % Caspofungin oder Micafungin. Dies ist in der nicht-randomisierten Natur der Studie begründet, bedingt aber selbstverständlich einen gewissen „selection bias“. Die Verwendung von Caspofungin war am Anfang des untersuchten Zeitraums sehr gering und stieg im Laufe der Jahre an. Dies lässt sich mit dem generell vermehrten Einsatz von Echinocandinen bzw. anderen



Breitspektrumantimykotika aufgrund eines Erregerwechsels der iM mit einer Zunahme der Schimmelpilzinfektionen erklären.(3, 12, 40) Unsere Studie umfasste mit 100 Tagen nach SZT ein relativ kurzes Betrachtungsintervall. Viele iM, vor allem iA, treten laut Literatur erst ab Tag 100 auf. Castagnola et al. berichteten, dass 54 % der iM vor Tag 30 und 27 % nach Tag 100 diagnostiziert wurden.(47). Mor et al. betrachteten die ersten drei Monate nach der SZT. Die meisten iC traten innerhalb der ersten 30 Tage auf. Interessant ist aber, dass 63,2 % der invasiven Schimmelpilzinfektionen erst mehr als drei Monate nach der SZT diagnostiziert wurden.(19) Es kann also sein, dass einige iM in unseren Ergebnissen nicht erfasst wurden. Wir wählten bewusst ein Betrachtungsintervall von 100 Tagen, da unsere Intention kein Langzeit-Follow-Up zur Evaluation der Prävention von iM, sondern eine Beurteilung der Wirksamkeit einer Primärprophylaxe in der Akutphase der SZT war.

Mit einer Totalinzidenz der iM von 5,4 % nach der Kategorisierung nach Ascioğlu et al. bzw. 1,4 % nach De Pauw et al. lag die Inzidenz unserer Studie unter dem Durchschnitt der meisten pädiatrischen Studien (Tabelle 1). Dies kann unterschiedliche Gründe haben. Grundsätzlich gibt es wenig Literatur, die ausschließlich pädiatrische Patienten nach SZT betrachtet. Es ist schwierig einheitliche Aussagen zu machen, da die meisten vorhandenen Daten aus Kohorten stammen, die sowohl Erwachsene als auch pädiatrische Patienten einschließen. Studien, die sich auf Kinder konzentrieren, waren laut Hazar et al. meist unizentrisch und berichteten über eher kleine Patientenpopulationen.(9) Ein großer ausschlaggebender Faktor könnte die ortsabhängige Epidemiologie sein. Weiter entscheidend für die unterschiedliche Inzidenz ist, ob grundsätzlich bei jedem Patienten nach SZT eine Primärprophylaxe gegeben wurde. Außerdem kann es sein, dass in einigen Zentren viele Patienten mit Grunderkrankungen behandelt wurden, die besonders anfällig für eine iM sind. Sollte primär keine schimmelpilzaktive Prophylaxe bzw. kein Breitspektrumantimykotikum angewendet worden sein, so könnte dies eine höhere Inzidenz erklären. Wie bereits erwähnt, fand in den letzten Jahren eine Verschiebung der verantwortlichen Erreger der iM statt.(7, 39) Während lange Zeit iC durch *Candida albicans* die mit Abstand häufigsten Mykosen darstellten, so sind es heute immer mehr Aspergillusinfektionen. Auch die Verteilung innerhalb der *Candida*-Familie ändert sich. So treten zunehmend Infektionen mit

*Candida glabrata* und *crusei* auf.(3, 12) In unserer Studienpopulation gelang selten eine Erregeridentifikation. Ein Grund hierfür war z.B., dass das Galaktomannan-Screening an unserem Zentrum nicht zur Routineuntersuchung bei jedem SZT-Patienten gehört.

Die Ergebnisse vieler aktueller Studien beschreiben den relativen Rückgang von iM im letzten Jahrzehnt. Die Gründe sind nicht eindeutig zu identifizieren, können aber unter anderem mit der antimykotischen Prophylaxe und dem verbesserten Management von Infektionen zusammenhängen.(12) Grundsätzlich ist die korrekte Diagnose einer iM schwierig. Grund hierfür sind oft nicht eindeutige klinische Symptome und die schwierige Befunderhebung sowie aufwendige mykologische Untersuchungsmethoden, die nicht überall verfügbar sind. Aber auch fehlende allgemeingültige Richtlinien zur korrekten Diagnose spielten eine Rolle. Viele der erwähnten Studien (Tabelle 1) wurden bereits vor dem Erscheinen der Kategorisierung nach Ascioğlu et al. durchgeführt. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Inzidenz bei den beiden unterschiedlichen Kategorisierungen deutlich voneinander abweicht (5,4 % versus 1,4 %). Der Unterschied zwischen den beiden Kategorisierungen bestand vor allem in der Diagnosestellung einer possible iM. Nach De Pauw et al. wurden weniger nicht eindeutige Fälle in die Kategorie possible eingeteilt. Genau das war das Ziel des Komitees der EORTC/MSG Consensus Group bei der Anpassung der Kriterien.(30) Man wollte suspekte iM-Verdachtsfälle ausschließen, um so eine genauere Inzidenz zu erhalten.

In unserer Studie konnten wir eine Unterlegenheit von Fluconazol als Primärprophylaxe bezüglich der Häufigkeit einer notwendigen empirischen Therapie zeigen. Es fand sich aber kein Einfluss auf die Häufigkeit von possible, probable oder proven iM. Die aktuelle Literatur empfiehlt die Verwendung einer antimykotischen Primärprophylaxe, um die Inzidenz der iM nach SZT zu reduzieren.(37, 48) Es gibt allerdings auch Autoren, die einigen Aspekten der universellen antimykotischen Prophylaxe kritisch gegenüberstehen. Sie verursacht Kosten, birgt die Gefahr der potenziellen Toxizität und einer Resistenzentwicklung.(5, 8, 40) Walker et al. kamen nach ihrer Kosteneffektivitätsanalyse zu dem Ergebnis, dass die Prophylaxe mit einem neuen Breitspektrumazol am effektivsten (Überlebensrate 86.6 %), aber auch die teuerste Strategie war. Die empirische Therapie war ungefähr gleich effektiv

(Überlebensrate 85,2 %) und von allen Strategien die günstigste.(48) Park et al. evaluierten, dass bei einer Inzidenz der iC von 10-20 % eine hefepilzaktive Prophylaxe mit Fluconazol indiziert war.(40) Die Inzidenz von Infektionen durch Nicht-Candida-Spezies, wie Aspergillus und Mucor, war in keiner der betrachteten Studien höher als 10 %, allerdings war deren Mortalität erheblich. Man könnte daher diskutieren, ob der Einsatz von Breitspektrumantimykotika bei dieser geringen Inzidenz überhaupt gerechtfertigt ist. Möglicherweise sollten sie nur bei solchen Patienten eingesetzt werden, die ein erhöhtes Risiko für Schimmelpilzinfektionen haben. Eine mögliche Alternative wäre ein engmaschiges schimmelpilzorientiertes Monitoring, um eine iM rechtzeitig und gezielt zu therapieren.(40) In unserer Studie wurde das hefepilzaktive Fluconazol bei fast doppelt so vielen Patienten verwendet wie Caspofungin bzw. Micafungin mit Breitspektrumaktivität. Zudem war die Verteilung von Patienten mit dem Diagnosekriterium MDS in den beiden Prophylaxegruppen statistisch signifikant unterschiedlich. Dies könnte damit zusammenhängen, dass laut ECIL für Patienten mit MDS ein niedriges Risiko besteht an einer iM zu erkranken (Inzidenz 0,2 %) und eine Fluconazolprophylaxe als ausreichend gilt.(39)

Mit dem Wandel der vorherrschenden Erreger und der Einführung neuer Antimykotika kam es auch zu neuen Empfehlungen für die richtige Wahl des Antimykotikums. Dennoch bleibt die Wahl des prophylaktischen Antimykotikums weiterhin kontrovers. Simms-Waldrip et al. bemängelten, dass wenig Studien mit Hochrisikopatienten vorhanden sind. Gründe hierfür sind vor allem die große Anzahl von Patienten, die für die Durchführung aussagekräftiger, randomisierter Studien notwendig wären.(3, 20) Besonders schwierig ist es bei der Auswahl eines Antimykotikums für Kinder. Hier stehen wesentlich weniger Studien zur Verfügung als für erwachsene Patienten. Außerdem waren in Studien mit einem heterogenen Patientenkollektiv, also Erwachsene und Kinder, häufig nur ein geringer Anteil an Kindern eingeschlossen.(18, 20, 22) Es bleibt daher ungeklärt, inwieweit sich viele Ergebnisse auch auf Kinder anwenden lassen.(15, 22, 49)

Wir betrachteten mit den beiden Antimykotika Fluconazol und Caspofungin bzw. Micafungin zwei unterschiedliche Medikamente. Zum einen Fluconazol als Vertreter der Azolantimykotika, seit langer Zeit verwendet, mit guter Studienlage zur Wirksamkeit und Verträglichkeit, aber nur hefepilzaktiv. Dem

gegenüberstehend Caspofungin als Vertreter der Echinocandine, bereits als verträglich erprobt und wirksam auch gegen Schimmelpilze.(50)

Fluconazol ist eine evidenzbasierte und gegenüber neueren Azolen wie Posaconazol kostengünstige Option.(5, 11) So zeigten Ziakas et al. mit ihrem Vergleich von 20 Studien, dass Fluconazol das am häufigsten untersuchte Medikament für eine antimykotische Prophylaxe ist. Fluconazol zeigte einen großen Vorteil gegenüber anderen Medikamenten bei der Prävention von iC. Außerdem konnte die Notwendigkeit einer empirischen Therapie bei den Studienteilnehmern reduziert werden. Es wurde außerdem eine erhöhte Überlebenschance beobachtet.(24, 26, 29) Laut der pädiatrischen Studie von Bui et al. haben schimmelpilzaktive Antimykotika, verglichen mit Fluconazol, das Auftreten von proven und probable iM, iA und die iM abhängige Mortalitätsrate bei Patienten mit SZT signifikant reduziert.(15)

Im Vergleich zu Fluconazol hat Caspofungin als Vertreter der Echinocandine die Vorteile der geringen Toxizität und der geringen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.(26, 40, 50) Auch die häufigen Nebenwirkungen sind mit Fieber, Ausschlag und Kopfschmerzen überschaubar.(50) Weiterer Vorteil ist, dass Caspofungin gegen fluconazolresistente Candida-Spezies wirkt.(36) Auch Micafungin besitzt als Vertreter der Echinocandine ein Wirkspektrum gegen Candida- und Aspergillus-Spezies.(1) Micafungin zeigt eine geringe Toxizität bei linearer Pharmakokinetik.(36, 49) Studien haben außerdem seine Wirkung als antimykotisches Prophylaktikum bei Patienten mit Neutropenie und bei Kindern belegt. Bemängelt wird bei beiden Echinocandinen aber die veraltete Studienlage zur prophylaktischen Wirksamkeit.(5, 36, 40) Micafungin stellt als Prophylaktikum gegenüber Fluconazol eine gute Alternative dar. So zeigten Studien zur Primärprophylaxe eine Erfolgsrate von 80-94 % bei Micafungin im Gegensatz zu 65,5-88% bei der Verwendung von Fluconazol. Zudem war seltener eine empirische Therapie notwendig.(20, 26, 49, 51) Wie bereits erwähnt, war die Verteilung von Fluconazol und Caspofungin in unserer Patientenpopulation sehr unterschiedlich. Dennoch war Caspofungin in einigen Kriterien überlegen, wenn auch nicht immer mit einem statistisch signifikanten Ergebnis.

Die Therapie erfolgte in unserer Studie, je nach Prophylaxegruppe, zum Großteil mit Caspofungin und AmBisome® (Tabelle 15, Tabelle 16). Damit richtete sich die Therapie weitgehend nach den Empfehlungen der ECIL-4, in denen

Caspofungin, AmBisome® und Micafungin für die Behandlung einer iC die Empfehlung B-II erhielten (Tabelle 3, Tabelle 5). Für die Behandlung der iA wird AmBisome® (B-I) und Caspofungin (A-II) empfohlen (Tabelle 6). Vorteil von Caspofungin gegenüber AmBisome® ist die geringere Toxizität.(7, 26) AmBisome® hat den großen Vorteil, dass es kaum Resistenzen gibt.(8) Im Gegensatz zum Vorgehen in unserem Zentrum empfehlen die ECIL-4-Richtlinien Voriconazol zur Therapie der iA (A-I) (Tabelle 6). Ein Hauptgrund für die seltene Verwendung von Voriconazol in unserer Studie sind die erheblichen Interaktionen mit Calcineurinhinhibitoren, die alle Patienten bis Tag 100 erhielten. Die iM stellt weiterhin eine lebensbedrohliche Erkrankung für pädiatrische Patienten nach SZT dar. Wichtig ist die sorgfältige Diagnosestellung anhand von allgemeingültigen Kriterien, wie z.B. die der EORTC/MSG Consensus Group. Außerdem spielt die erregerspezifische Diagnostik für eine schnelle und individuelle Therapie eine wichtige Rolle. Die antimykotische Primärprophylaxe ist ein effektives Mittel, um die Inzidenz der iM gering zu halten. Offen bleibt allerdings die Frage, ob es eine allgemeingültige Empfehlung geben sollte und welches Antimykotikum das Geeignetste ist, um einerseits die Inzidenz der iM gering zu halten bzw. zu reduzieren und andererseits verantwortungsvoll und wirtschaftlich zu handeln. Zur Festlegung einer allgemeingültigen Strategie wären große, kontrollierte Studien im pädiatrischen Bereich notwendig. Angesichts der niedrigen Inzidenz der iM in unserer Studie erscheint die Verwendung von Fluconazol als Primärprophylaxe an unserem Zentrum gerechtfertigt. Außer im Bereich der Häufigkeit einer empirischen Therapie war Caspofungin Fluconazol nicht signifikant überlegen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss allerdings die nicht-randomisierte Natur der Studie berücksichtigt werden. Da nach der Kategorisierung nach De Pauw et al. 100 % der diagnostizierten iM durch Aspergillusinfektionen hervorgerufen wurden, erscheint die Einführung einer routinemäßigen, Schimmelpilz gerichteten Diagnostik (Galaktomannan-Test) überlegenswert.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J-H, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):e327-e40.
2. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Kruger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Annals of hematology*. 2016;95(9):1435-55.
3. Simms-Waldrip T, Rosen G, Nielsen-Saines K, Ikeda A, Brown B, Moore T. Invasive fungal infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Infectious Diseases*. 2015;47(4):218-24.
4. Takahashi T, Pereda MA, Bala N, Nagarajan S. In-hospital mortality of hematopoietic stem cell transplantation among children with nonmalignancies: A nationwide study in the United States from 2000 to 2012. *Pediatric blood & cancer*. 2019;66(6):e27626.
5. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2018;97(2):197-207.
6. Kayser FH, Böttger EC, Deplazes P, Haller O, Roers A. Taschenlehrbuch medizinische Mikrobiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014.
7. Rüchel R. Invasive Aspergillosen bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen und Transplantation. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2003;46(1):38-44.
8. von Lilienfeld-Toa M, Wagener J, Eisnele H. Invasive Pilzinfektionen. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(16):271-8.
9. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Ozturk G, Kilic SC, Kupesiz A, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving fluconazole prophylaxis: a multicenter cohort study by the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Study Group. *Medical mycology*. 2017;57(2):161-70.
10. Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kiehl MG, Runde V, Kolb H-J, et al. Epidemiologie und interventionelle Therapiestrategien infektiöser Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation. *Dtsch med Wochenschr*. 2001;45.
11. Linke C, Ehlert K, Ahlmann M, Frohlich B, Mohring D, Burkhardt B, et al. Epidemiology, utilisation of healthcare resources and outcome of invasive fungal diseases following paediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Mycoses*. 2020;63(2):172-80.
12. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(suppl\_1):S3-s11.
13. Korting HC. Mykosen. *Dermatologie und Venerologie*: Springer; 2005. p. 179-207.
14. Seebacher C, Blaschke-Hellmessen R. Mykosen: Epidemiologie-Diagnostik-Therapie; mit 56 Tabellen: Fischer; 1990.
15. Bui A, Nguyen V, Hsu C, Hyde B, Simms-Waldrip T. Invasive Fungal Infections While on Voriconazole, Liposomal Amphotericin B, or Micafungin for Antifungal Prophylaxis in Pediatric Stem Cell Transplant Patients. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2019;24(3):220-6.
16. Wrede CE, Holler E. Intensivmedizinische Betreuung von Patienten nach Stammzelltransplantation. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2007;44(3):129-41.
17. Feuchtinger T, Behrends U, Lehrnbechser T. Infektionen und Immuntherapie Adoptiver Transfer antigenspezifischer T-Zellen bei Infektionen nach allogener Stammzelltransplantation. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2010.

18. Kuster S, Stampf S, Gerber B, Baettig V, Weisser M, Gerull S, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A Swiss transplant cohort study. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2018;20(6):e12981.
19. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatric blood & cancer*. 2011;56(7):1092-7.
20. Ziakas PD, Kourbeti IS, Mylonakis E. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Clinical therapeutics*. 2014;36(2):292-306.e1.
21. Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, Ichikawa M, Suzuki D, Ariga T. The clinical feature of invasive fungal infection in pediatric patients with hematologic and malignant diseases: a 10-year analysis at a single institution at Japan. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2008;30(12):886-90.
22. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(24):5111-8.
23. Czyzewski K, Galazka P, Fraczkiewicz J, Salamonowicz M, Szmydki-Baran A, Zajac-Spychala O, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal disease in children after hematopoietic cell transplantation or treated for malignancy: Impact of national programme of antifungal prophylaxis. *Mycoses*. 2019;62(11):990-8.
24. Döring M, Blume O, Haufe S, Hartmann U, Kimmig A, Schwarze CP, et al. Comparison of itraconazole, voriconazole, and posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2014;33(4):629-38.
25. Maschmeyer G, Sandherr M. Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. *Der Internist*. 2009;50(2):187-202.
26. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(10):1407-16.
27. Ascoglu S, Rex J, De Pauw B, Bennett J, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clinical infectious diseases*. 2002;34(1):7-14.
28. Ewig S, Einsele H. Pneumonie unter allogener Stammzelltransplantation. *Pneumonie unter Immunsuppression*: Springer; 2018. p. 165-79.
29. Willinger B. Moderne Pilzdiagnostik. *Wiener klinisches Magazin*. 2019;22(5):204-9.
30. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(12):1813-21.
31. LASS-FLÖRL C, THALHAMMER F, BUCHHEIDT D, GROLL A, HÖHL R, KRAUSE R, et al. Invasive Pilzinfektionen. 2017.
32. Glöckner A. Innovative Antimykotika zur Therapie invasiver Pilzinfektionen. *Der Internist*. 2011;52(9):1118.
33. Frederic T, Samir A, Livio P, Georgios P, Andreas HG, Anna S, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102(3):433-44.
34. Hope W, Castagnola E, Groll A, Roilides E, Akova M, Arendrup M, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and

management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:38-52.

35. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann R, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(9):1096-113.

36. Lehrnbecher T, Bochennek K, Klingebiel T, Gastine S, Hempel G, Groll AH. Extended Dosing Regimens for Fungal Prophylaxis. *Clinical microbiology reviews*. 2019;32(3).

37. Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M, Cordonnier C, Cornely OA, Marks DI, et al. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC infectious diseases*. 2015;15:128.

38. Chryssanthou E, Loebig A, Sjölin J. Post-antifungal effect of amphotericin B and voriconazole against germinated *Aspergillus fumigatus* conidia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;61(6):1309-11.

39. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(12):3221-30.

40. Park S, Kim K, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, Chung DR, et al. Randomized trial of micafungin versus fluconazole as prophylaxis against invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *The Journal of infection*. 2016;73(5):496-505.

41. Kish MA. Guide to Development of Practice Guidelines. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32:851-4.

42. Yiallourous M. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) [updated 29.06.2019. Available from:

[https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall120060414/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall120060414/index_ger.html).

43. Yiallourous M. Akute myeloische Leukämie (AML) [updated 29.06.2019. Available from: [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/index_ger.html).

44. Arbeitsgemeinschaft.Pädiatrische.Immunologie. S3-Leitlinie. Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen: AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin; [updated 04/2019. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/189-001l\\_S3\\_Therapie-primaeerer-Antikoerpermangelkrankungen-2019-05\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/189-001l_S3_Therapie-primaeerer-Antikoerpermangelkrankungen-2019-05_01.pdf).

45. Yiallourous M. Neuroblastom (Kurzinformation) 2009 [Available from: [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/weitere\\_solide\\_tumoren/pohneuroblpatinfo120120611/pohneuroblpatinfokurz120120611/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/weitere_solide_tumoren/pohneuroblpatinfo120120611/pohneuroblpatinfokurz120120611/index_ger.html).

46. Yoshimi A. Myelodysplastisches Syndrom (MDS) [updated 19.12.2018. Available from: [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/myelodysplastisches\\_syndrom\\_kurzinformation/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/myelodysplastisches_syndrom_kurzinformation/index_ger.html).

47. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, Livadiotti S, Tucci F, Zanazzo G, et al. Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006;25(7):634-9.

48. Walker BS, Schmidt RL, Tantravahi S, Kim K, Hanson KE. Cost-effectiveness of antifungal prophylaxis, preemptive therapy, or empiric treatment following allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2019;21(5):e13148.

49. Hiramatsu Y, Maeda Y, Fujii N, Saito T, Nawa Y, Hara M, et al. Use of micafungin versus fluconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of hematology*. 2008;88(5):588-95.



50. Candas 50mg/70mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Gebrauchsinformation]. MSD; [updated 02.2019. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel)]. Available from: <https://www.msd.de/arzneimittel/candas/>.
51. Hashino S, Morita L, Takahata M, Onozawa M, Nakagawa M, Kawamura T, et al. Administration of micafungin as prophylactic antifungal therapy in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. International journal of hematology. 2008;87(1):91-7.

## 6 Danksagung




An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Michael Albert bedanken. Er machte diese Dissertation erst möglich und hat mich bei der Erarbeitung durch Ideen und Hilfestellungen unterstützt. Er hatte stets ein offenes Ohr und stand mir immer beratend zur Seite.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Professor Dr. Johannes Hübner, der mich stets durch Gespräche und zielführende Diskussionen begleitet und ermutigt hat.

Ich bedanke mich bei meiner Familie und Freunden, die mich während des Studiums und der Erstellung meiner Dissertation immer unterstützt haben, mir stets in anstrengenden Zeiten beigestanden und mich bei Erfolgserlebnissen begleitet haben.

## 7 Eidesstattliche Erklärung

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät		
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>				

Danneker, Lisa

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

***Antimykotikapraophylaxe bei stammzelltransplantierten Kindern***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 21.02.2022

Lisa Danneker

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

## **8 Publikationen**

Bisher liegen keine Publikationen vor.