

Aus der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
(Direktor: Prof. Dr. Nobert Graf)

**Retrospektives internes Audit des Antimykotika-Verbrauchs an  
einer Universitätskinderklinik anhand von abteilungsbezogenen  
Auslieferungsdaten der Klinikapotheke und anonymisierten  
fallbezogenen Verbrauchsanalysen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Katharina Sophie Sauter

geb. am: 26.04.1995 in Öhringen

Tag der Promotion: 02. Juli 2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Arne Simon

Prof. Dr. Dr. Sören Becker

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Zusammenfassung.....	5
2 Einleitung .....	8
2.1 Grundlagen zu Pilzinfektionen und Diagnostik.....	8
2.1.1 Pilzinfektionen und Risikofaktoren.....	8
2.1.2 Diagnostik .....	9
2.2 Einsatz von Antimykotika.....	13
2.2.1 Liposomales Amphotericin B.....	13
2.2.2 Caspofungin .....	14
2.2.3 Fluconazol.....	15
2.2.4 Micafungin.....	16
2.3 Optimierung des Antimykotika-Verbrauchs.....	19
2.4 Maßeinheiten zur internationalen Überprüfung des Arzneimittelverbrauchs .....	19
2.5 Fragestellung .....	20
3 Methoden.....	22
3.1 Definitionen .....	22
3.2 Patientenpopulation (Einschlusskriterien) und Beobachtungszeitraum.....	23
3.3 Verarbeitung der IQVIA-Daten .....	24
3.4 Generierung der Daten für die fallbezogenen Auswertungen .....	25
3.5 Statistische Analysen .....	26
3.6 Ethische Aspekte .....	27
4 Ergebnisse .....	28
4.1 Beschreibung der Gesamtpopulation .....	28
4.2 Beschreibung der Patienten, die Antimykotika erhielten .....	29
4.3 Vergleich beider Populationen.....	30
4.4 Antimykotische Prophylaxe .....	31
4.4.1 Indikation für die antimykotische Prophylaxe.....	32
4.4.2 Outcome der antimykotischen Prophylaxe .....	33

4.5	Antimykotische Therapie .....	34
4.5.1	Indikation für die antimykotische Therapie.....	34
4.5.2	Outcome der antimykotischen Therapie .....	36
4.5.3	Patienten, bei denen innerhalb des internen Audits eine invasive Pilzinfektion gesichert wurde .....	36
4.6	Verbrauchsdaten der Antimykotika.....	38
4.6.1	Liposomales Amphotericin B .....	38
4.6.2	Caspofungin .....	40
4.6.3	Fluconazol.....	42
4.6.4	Micafungin.....	44
4.6.5	Gesamtverbrauch und relativer Anteil der einzelnen Antimykotika .....	45
5	Diskussion.....	47
5.1	Apothekendaten und Vergleich mit den Patientendaten .....	47
5.2	Epidemiologie.....	49
5.2.1	Risikofaktor Grunderkrankung.....	49
5.2.2	„Alter“, „Geschlecht“ und „Status Grunderkrankung“ .....	53
5.3	Prophylaxe-Versagen unter Micafungin.....	54
5.4	Outcome der antimykotischen Behandlung .....	55
5.5	Antifungal Stewardship.....	57
5.5.1	Studien bei erwachsenen Patienten .....	57
5.5.2	Studien bei Kindern und Jugendlichen .....	59
5.6	Vergleich mit anderen Studien .....	61
5.7	Limitationen.....	65
6	Literaturverzeichnis .....	66
7	Publikationen/Dank .....	76
7.1	Publikationen.....	76
7.2	Dank .....	76
8	Lebenslauf.....	78
	Anhang.....	80

## Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum
ABS	Antibiotic Stewardship
AFS	Antifungal Stewardship
ALL	Akute Lymphoblastische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ANC	Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AVS	Antiinfektiva Verbrauchs Surveillance
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CT	Computertomographie
D-AMB	Amphotericin B Desoxycholat
DDD	Defined Daily Dose
DOT	Days of Therapy
ECIL	European Conference on Infections in Leukemia
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FA	Fanconi Anämie
FN	Febrile Neutropenie
GVHD	Graft -versus- Host disease
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IA	Invasive Aspergillose
IFI	Invasive Pilzinfektion
Iv	Intravenös
KOF	Körperoberfläche
L-AMB	Liposomales Amphotericin B
LOT	Length of Therapy

MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
NHL	Non- Hodgkin- Lymphom
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RDD	Recommended Daily Dose
SAA	Schwere Aplastische Anämie
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Zusammenfassung

Kinder mit Krebserkrankung und intensiver Chemotherapie haben (z.B. infolge einer protrahierten Granulozytopenie > 10 Tage) ein erhöhtes Risiko für invasive Pilzinfektionen (IFI) durch *Candida spp.* oder Schimmelpilze (z.B. *Aspergillus spp.*). Bei Patienten mit hohem Risiko besteht die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe und bei anhaltendem Fieber für eine empirische Therapie. Bei Kindern wird die Dosierung von Antimykotika in mg/kg [oder in mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF)] ermittelt. Die von der Apotheke ausgegebenen Antimykotika-Mengen entsprechen nicht dem tatsächlichen patientenbezogenen Verbrauch (in g/100 Patiententage). Eine Fraktionierung von intravenösen Ampullen (i.v. Ampullen) zur Anpassung der Dosis an Kinder ist nur unter Reinraumbedingungen in der Klinikapotheke zulässig. Deshalb wird ein erheblicher Teil der von der Apotheke bereitgestellten Antimykotika-Mengen (zur parenteralen Verabreichung) verworfen. Das hier vorgestellte retrospektive interne Audit wurde im Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in Homburg durchgeführt. Um die Apothekendaten für den Verbrauch verschiedener Antimykotika zu analysieren wurde der Datensatz zu systemischen Antimykotika aus dem Digitalen Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA®-Dokumentationssystem der Apotheke genutzt. Zusätzlich erfolgte eine patienten- und fallbezogene retrospektive Analyse von Routinedaten der klinischen Behandlung (im Zeitraum vom 01. April 2016 bis 30. Juni 2018) zur Charakterisierung der mit Antimykotika behandelten Patienten sowie zur kritischen Überprüfung von Indikationsstellung (Prophylaxe, empirische und gezielte Therapie), zur Auswahl des Antimykotikums, zur Dosierung und zur Therapiedauer. Von insgesamt 203 Kindern und Jugendlichen, die in die Analyse miteingeschlossen wurden, erhielten 38 Patienten in 86 separaten Fällen ein systemisch wirksames Antimykotikum. In 44 Fällen wurden systemisch wirksame Antimykotika zur Prophylaxe und in 42 Fällen zur Therapie (n=28 Fälle empirisch, n=9 Fälle präemptiv und n=5 Fälle gezielt) eingesetzt. Im Beobachtungszeitraum wurden neun Fälle einer wahrscheinlichen IFI dokumentiert. Kein Kind verstarb im Beobachtungszeitraum an einer IFI. Die Art der Grunderkrankung und die damit zusammenhängende Intensität und Dauer der Chemotherapie haben einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer systemisch wirksamen Antimykotika-Therapie bei kideronkologischen Patienten (p<0,001). Dies trifft besonders auf die akute lymphoblastische (ALL) (50% der Antimykotika-Gruppe) und die akute myeloische Leukämie (AML) (15,8% der Antimykotika-Gruppe) zu. Neben der internen Qualitätssicherung zum Einsatz von Antimykotika anhand individueller retrospektiver Analysen von anonymisierten Patientendaten wurde überprüft, inwieweit die von der Apotheke zur Verfügung gestellten Liefermengen (Apothekendaten; IQVIA-Daten) mit dem tatsächlichen patientenbezogenen Verbrauch (Stationsdaten) übereinstimmen. Diese vergleichende Analyse ergab deutliche

Unterschiede (Gesamtverbrauch von 13,6 g/100 Patiententage [Apothekendaten] vs. 6,4 g/100 Patiententage [Patientendaten]). Die auf Apothekendaten bezogene Analyse des Verbrauchs an systemisch wirksamen Antimykotika kann daher nur orientierende Hinweise liefern. Für die genauere Analyse, auch in Hinblick auf die langfristige Etablierung eines Antifungal Stewardship, sind patienten- und fallbezogene Analysen unabdingbar. Dafür wird ein patientenbezogenes elektronisches Dokumentationssystem benötigt, welches die exakte tägliche Dosierung der Antimykotika enthält. Die monozentrische Auswertung dieses internen Audits kann einer multizentrischen vergleichenden Auswertung aller am Digitalen Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA teilnehmender Kinderkliniken in Deutschland den Weg bereiten.

## **Abstract**

Children with cancer and intensive chemotherapy have an increased risk of invasive fungal infections (IFIs) caused by *Candida spp.* or moulds (e.g. *Aspergillus spp.*) (e.g. as a result of protracted granulocytopenia > 10 days). Patients at high risk are indicated for drug prophylaxis and empirical therapy in case of persistent fever. The dosage of antimycotics for children is determined in mg/kg (or in mg/m<sup>2</sup> body surface). Fractionation of intravenous ampoules is only permitted under clean room conditions in the hospital pharmacy. For this reason, a considerable part of the antimycotic drug quantities provided by the pharmacy (for parenteral administration) is discarded. The quantities of antimycotics dispensed by the pharmacy do not correspond to the actual patient-related consumption (in g/100 patient days). The retrospective internal audit presented here was performed at the University Hospital of Saarland in the Clinic for Paediatric Oncology and Haematology in Homburg. The data set on systemic antimycotics was provided by the digital evaluation portal PREMAX® AVS from IQVIA®. It was used to analyse the pharmacy data of various antimycotics. In addition, a patient- and case-related retrospective analysis of routine data of clinical treatment (in the period from 1st April 2016 to 30th June 2018) was performed to characterize patients treated with antimycotics and to critically review the indication (prophylaxis, empirical and targeted therapy), the selection of the antimycotic, dosage and duration of therapy. Of a total of 203 children and adolescents included in the analysis, 38 patients received a systemically effective antimycotic in 86 separate cases. In 44 cases systemically effective antimycotics were used for prophylaxis and in 42 cases for therapy (n=28 cases empirically, n=5 cases confirmed). During the observation period nine cases of a probable IFI were documented. No child died from an IFI. The type of underlying disease and the related intensity and duration of chemotherapy have a significant influence on the probability of systemically effective antimycotic therapy for paediatric oncology patients (p<0.001). This is particularly true for acute lymphoblastic - (50% of the antimycotic group) and acute myeloid leukaemia (15.8% of the antimycotic group). In addition to the internal



quality assurance for the use of antimycotics based on individual retrospective analyses of anonymised patient data, it was checked to what extent the quantities supplied by the pharmacy (pharmacy data; IQVIA data) correspond to the actual patient-related consumption (ward data). This comparative analysis revealed significant differences (total consumption of 13.6 g/100 patient days [IQVIA pharmacy data] vs. 6.5 g/100 patient days [patient records]). The analysis of the consumption of systemically active antimycotics based on pharmacy data can therefore only provide orienting clues. Patient- and case-related analyses are indispensable for a more detailed analysis, also with regard to the long-term establishment of antifungal stewardship. For this purpose, a patient-related electronic documentation system is required, which contains the exact daily dosage of the antifungal drugs. The monocentric evaluation of this internal audit can pave the way for a multicentric comparative evaluation of all children's hospitals in Germany participating in IQVIA reporting.

## 2 Einleitung

### 2.1 Grundlagen zu Pilzinfektionen und Diagnostik

#### 2.1.1 Pilzinfektionen und Risikofaktoren

Invasive Pilzinfektionen (IFI) sind gravierende Behandlungskomplikationen und damit eine wichtige Ursache der Morbidität und Mortalität bei hochgradig immunsupprimierten pädiatrischen Patienten<sup>1</sup>. Allgemein werden invasive Pilzinfektionen schätzungsweise nur in der Hälfte der Fälle zu Lebzeiten des Patienten diagnostiziert und zählen zu den am häufigsten übersehenen Todesursachen bei Intensivpatienten (VON LILIENFELD-TOAL et al., 2019). Vor allem der vermehrte Einsatz von Immunsuppressiva hat dazu geführt, dass es in den vergangenen Jahren zu einem signifikanten Anstieg der Anzahl an Hochrisikopatienten für eine IFI kam (PANA et al., 2017). Kinder mit Krebserkrankung, die eine intensive Chemotherapie erhalten und die daher über einen längeren Zeitraum (> 10 Tage) eine Granulozytopenie<sup>2</sup> aufweisen, zählen zu diesen Hochrisikopatienten für IFI, die durch *Candida spp.* oder Schimmelpilze (z.B. *Aspergillus spp.*) hervorgerufen werden (FISHER et al., 2018; GROLL et al., 2013). Die aktuelle S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) „Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation“ (AWMF-Registernummer 048/14, finale Version 23.01.2016, Gültigkeit verlängert bis 01.01.2021) definiert Risikogruppen für IFI, die sich für eine antimykotische Prophylaxe (LEHRNBECHER, 2015; TRAGIANNIDIS et al., 2012) oder eine empirische antimykotische Therapie (GROLL et al., 2014) bei anhaltendem Fieber ohne Fokus qualifizieren (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Dort heißt es (Zitat):

„Hochrisikopatienten für invasive Pilzinfektionen sind

- Patienten mit AML, Leukämie-Rezidiven und nach allogener HSZT (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)
- sowie Patienten mit ALL oder Hochrisiko-NHL (Non-Hodgkin-Lymphom) mit ausgeprägter, prolongierter Granulozytopenie (ANC (absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten)  $< 0,5 \times 10^9/L$  für  $> 10$  Tage) und zusätzlichen Risikofaktoren wie einer systemischen Therapie mit Steroiden.“ (Zitat Ende)

Die genaue Charakterisierung der pädiatrischen Risikogruppen für eine IFI, auch innerhalb der Gesamtpopulation der kideronkologischen Patienten, gehört zu den bis heute

---

<sup>1</sup> Es sind immer alle Geschlechter gemeint

<sup>2</sup> Leukozyten  $< 1 \times 10^9/L$  und kein Differentialblutbild verfügbar oder Granulozyten  $< 0,5 \times 10^9/L$

ungelösten Fragen (research gap) (BOCHENNEK et al., 2020; LEHRNBECHER et al., 2017; WARRIS et al., 2019). So konnten Lehrnbecher et al. in einer kürzlich publizierten Studie, an der drei große Kinderonkologische Behandlungszentren teilgenommen haben, zeigen, dass Kinder mit Leukämie, die bei Diagnose älter sind als zehn Jahre, während der intensiven Therapiephasen (Induktion und Reinduktion) ein erhöhtes Risiko für eine IFI aufweisen (LEHRNBECHER et al., 2019b).

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden mehrere Studien zum Thema Risikofaktoren für eine IFI bei pädiatrisch-onkologischen Patienten analysiert und die signifikanten Risikofaktoren herausgearbeitet. Als Ergebnis dieser Arbeit wurde unter anderem gezeigt, dass nicht nur die Neutropenie-Dauer von mehr als zehn Tagen, sondern auch jeder weitere Tag der Neutropenie mit einem höheren Risiko für IFI korreliert. Als weitere Risikofaktoren wurden Fieber am 4. Tag der Neutropenie identifiziert, eine Monozytenzahl von unter 100/ $\mu$ l während einer Episode mit Fieber bei Neutropenie (FN) sowie ein C-reaktives Protein im Serum (CRP)  $\geq$  90 mg/l an Tag 4 der Neutropenie nach Fieberbeginn (FISHER et al., 2018).

Außerhalb der Kinderonkologie sind sehr unreife Frühgeborene und Kinder, welche auf einer Intensivstation behandelt werden, besonders gefährdet, eine IFI zu erlangen (PANA et al., 2017). Aktuelle Studien zeigen zum Beispiel eine steigende Inzidenz von invasiver Candidiasis auf Intensivstationen innerhalb des letzten Jahrzehnts (HSU et al., 2018). Die häufigsten Erreger für IFI in Deutschland sind Hefepilze aus der Gattung *Candida*. *Candida spp.* sind im Allgemeinen der vierthäufigste Grund von nosokomialen Infektionen unter hospitalisierten Patienten (HSU et al., 2018). Nach *Candida albicans* folgt als häufiger Erreger *Candida glabrata*. Bei den IFI verursacht durch Schimmelpilze treten *Aspergillus spp.* am häufigsten auf (VON LILIENFELD-TOAL et al., 2019). Da IFI während der Induktion einer Chemotherapie bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen die häufigste Ursache von infektionsbedingter Mortalität sind, nehmen antimykotische Substanzen einen großen Stellenwert in der Behandlung dieser Patienten ein (KOBAYASHI et al., 2013).

### **2.1.2 Diagnostik**

Eine große Herausforderung im Management von IFI stellt die Diagnostik dar. Dabei ist der Stellenwert einer sicheren und frühzeitigen Diagnosestellung der IFI im klinischen Alltag sehr hoch und bildet die entscheidende Grundlage für eine gezielte Therapie (VON LILIENFELD-TOAL et al., 2019). Speziell bei Kindern gestaltet sich die frühzeitige Diagnosestellung besonders schwierig, da bei ihnen häufig nicht ausreichend Probevolumen gesammelt werden kann, sie für bestimmte diagnostische Verfahren eine Sedierung benötigen und es für die Pädiatrie bislang nur wenig Daten bezüglich spezieller Biomarker und molekularer Detektionsmethoden für IFI gibt (WARRIS et al., 2019). Die bestehenden Herausforderungen

in der Diagnostik führen oft zu verspäteten Behandlungen von IFI und damit zu schlechteren klinischen Ergebnissen (HAMDY et al., 2017). Die Diagnostik invasiver Mykosen fußt auf drei Elementen: Klinische Untersuchung, Bildgebung und Erregernachweis (VON LILIENFELD-TOAL et al., 2019).

Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich die Schwierigkeit, dass Patienten mit IFI sehr unspezifische Symptome zeigen (KATRAGKOU et al., 2017). Persistierendes oder rekurrendes Fieber, das auch nach 96 Stunden nicht auf eine Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika anspricht (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016), ist ein wichtiges Zeichen für das mögliche Vorhandensein einer IFI. Tritt Fieber in der Neutropenie bei onkologischen Patienten auf, stellt dies einen pädiatrischen Notfall dar, wobei das Fieber nicht zwingend Symptom einer Infektion sein muss, sondern auch Schmerzen oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustands die Ursache für das Fieber sein können (LEHRNBECHER et al., 2018a). Die auftretenden unspezifischen Zeichen und Symptome (z.B. auch Husten, atemabhängige Schmerzen (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016)) können daher nicht von anderen Ursachen wie bakteriellen oder viralen Infektionen oder von Komplikationen der zugrundeliegenden Erkrankung selbst unterschieden werden (LEHRNBECHER, 2019). Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen es schon länger Leitlinien zum Vorgehen bei Patienten mit febriler Neutropenie gibt, existieren diese speziell für Kinder erst seit wenigen Jahren. Diese für Kinder und Jugendliche entwickelten Leitlinien sind aber von großer Bedeutung, da sich Kinder in der Grunderkrankung, den Komorbiditäten sowie den verfügbaren Medikamenten (und ihrer Dosierung) von Erwachsenen unterscheiden und nicht als „kleine Erwachsene“ betrachtet werden dürfen (SUNG et al., 2011). Leitliniengetreu sollten kideronkologische Patienten mit Fieber neben der Evaluation der Vitalzeichen vollständig körperlich untersucht werden. Besonders soll hierbei auf potenzielle Infektoci wie Haut, Schleimhäute, Kathetereintrittsstellen, Lunge und Nasennebenhöhlen, Abdomen sowie Anogenitalbereich geachtet werden. Neben einer vollständigen Labordiagnostik sollte für den fiebernden neutropenen Patienten eine Risikostratifizierung gemacht werden und vor Beginn einer antibiotischen Therapie die Abnahme von Blutkulturen erfolgen. Für Urinstatus und -kulturen gibt es keine generelle Empfehlung, da es bei kleinen Kindern allgemein schwierig ist, saubere Urinproben zu gewinnen (Mittelstrahlurin oder durch aseptische Einmalkatheterisierung). Diese mikrobiologischen Untersuchungen sollten daher nur bei bestimmten zusätzlichen Symptomen des Patienten in Erwägung gezogen werden (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI),

GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016).

Eine internationale Arbeitsgruppe (EORTC/MSG Study Group) hat klinische Diagnosekriterien für IFI entwickelt, die allerdings hauptsächlich zur Anwendung in klinischen Studien konzipiert sind. Dabei wurde eine Einteilung der Kriterien in „gesicherte“, „wahrscheinliche“ und „mögliche“ IFI vorgenommen (DE PAUW et al., 2008). Die Diagnosekriterien wurden aktualisiert (DONNELLY et al., 2019) und werden mittlerweile von Klinikern eingesetzt. Dabei ist vor allem das Grundanliegen von Bedeutung, bei einem begründeten Verdacht die Diagnose durch den Einsatz geeigneter Verfahren (Aspergillus-Antigen, Computertomographie (CT); Magnetresonanztomographie (MRT), Bronchoalveoläre Lavage (BAL), Biopsie durch Feinnadelpunktion oder Operation) zu sichern und die genaue Erregerspezies zu identifizieren (LEHRNBECHER et al., 2018b).

Die zweite Säule der IFI-Diagnostik, die Bildgebung, ist ein gut etabliertes Diagnostikwerkzeug. Allerdings gestaltet sich dieses in der pädiatrischen Population in bestimmten Situationen weniger eindeutig als bei Erwachsenen. So tritt beispielsweise das Halo-Zeichen als ein Frühzeichen für Invasive Aspergillose (IA) bei zwei Dritteln der Erwachsenen im CT der Lunge auf, während es bei Kindern mitunter fehlt. Stattdessen ist bei Kindern mit IA ein breites Bild an segmentalen oder multilobulären Konsolidierungen möglich (LEHRNBECHER et al., 2009). In den USA wurde am St. Jude Children's Research Hospital eine systematische Übersichtsarbeit durchgeführt, bei der geprüft wurde, ob routinemäßige Röntgenaufnahmen des Thorax bei pädiatrischen onkologischen Patienten mit febriler Neutropenie Vorteile in der frühen Evaluation dieser Patienten bringen. Als Ergebnis kam heraus, dass Röntgenaufnahmen zur Früherkennung einer pulmonalen Infektion nicht als Routinemaßnahme gerechtfertigt sind (ROBERTS et al., 2012). Stattdessen sollen laut internationaler und AWMF-Leitlinien Untersuchungen der Lunge mittels Röntgenbildern oder einer CT nur bei Patienten mit respiratorischen Symptomen wie Husten, Dyspnoe oder Thoraxschmerzen durchgeführt werden (LEHRNBECHER et al., 2009). Eine aktuelle Untersuchung von Zalesk-Dorobisz et al. spricht für die Durchführung einer low dose CT des Thorax bei Kindern mit begründetem Verdacht auf eine IFI (ZALESKA-DOROBISZ et al., 2017).

Ebenso hat sich der Aspergillus-Galactomannan-Antigen-Test in Einzelstudien als nützlich erwiesen, um bei Erwachsenen die antimykotische Therapie anzuleiten, während bei Kindern sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse beträchtlich häufig sind (LEHRNBECHER et al., 2009). Die früher intensiv diskutierte Problematik falsch positiver Ergebnisse im Platelia™-Aspergillus-Antigen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bei Patienten, die Piperacillin-Tazobactam erhalten, wurde durch eine Aufreinigung des

Antibiotikums vom Hersteller gelöst (Entfernung kreuzreaktiver Antigene von *Penicillium spp* (BOCHENNEK et al., 2020)).

Das  $\beta$ -D-Glucan ist ein zusätzlicher serologischer Marker, der sich bei Kindern nicht durchgesetzt hat. Untersuchungen basierend auf Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus Blutplasma sind nicht sensitiv genug, sie haben sich jedoch als vielversprechender diagnostischer Ansatz herausgestellt, um *Aspergillus spp.* (und andere Schimmelpilze inklusive *Mucorales*) schnell und zuverlässig aus einer Vielzahl von klinischen Proben (Flüssigkeit aus der BAL, Liquor und insbesondere aus Biopsien) zu identifizieren. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass ein negatives Aspergillus-PCR-Ergebnis das Vorhandensein von Schimmelpilzen keinesfalls ausschließt, da die PCR spezifisch für *Aspergillus spp.* ist und andere seltener vorkommende Schimmelpilze mitunter nicht erfasst werden. Daher ist es ganz entscheidend im Falle einer Biopsie das Material zusätzlich zur Formalinfixierung (Pathologie) nativ zu asservieren und in Speziallaboratorien untersuchen zu lassen (HASAN et al., 2010). Für die Aspergillus-PCR wurde eine hohe Sensitivität beobachtet. Basierend darauf sollten positive PCR-Ergebnisse bei hochgradig immunsupprimierten Patienten und entsprechenden klinischen und radiologischen Befunden nicht als Kontamination fehlinterpretiert werden. Adäquate therapeutische Maßnahmen sind einzuleiten, bevor positive histologische oder kulturelle Ergebnisse folgen (REINWALD et al., 2013).

In der Leitlinie „Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children with Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients“ werden Empfehlungen für den sinnvollen Gebrauch von klinischen Faktoren, Labortests und Bildgebungsverfahren ausgesprochen, um eine Pilzursache für persistierende oder wiederkehrende febrile Neutropenie (FN) bei pädiatrischen Patienten trotz Breitspektrum-Antibiotika-Gabe zu identifizieren. In Bezug auf den Einsatz von Biomarkern im Management prolongierter FN ( $\geq 96$ h) bei IFI-Hochrisikopatienten werden zur Einleitung einer empirischen antimykotischen Therapie weder der  $\beta$ -D-Glucan-Test noch eine PCR-Testung des Blutes empfohlen. Außerdem ist in der Leitlinie empfohlen (weak recommendation, weak evidence), das Serum Galactomannan bei kideronkologischen Patienten nicht zu nutzen (LEHRNBECHER et al., 2017).

In der Klinik für Kinderonkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes stehen (durch eine enge Kooperation mit der Mikrobiologie, der internistischen Pulmonologie der Radiologie und der externen Speziallaboren) alle genannten Verfahren zur leitlinienkonformen Diagnostik einer IFI zur Verfügung.

## 2.2 Einsatz von Antimykotika

Im Folgenden wird kurz auf die einzelnen antimykotischen Substanzen, die in der Klinik für Kinderonkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes zum Einsatz kommen, eingegangen. Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol werden nicht besprochen, weil sie im Beobachtungszeitraum nicht eingesetzt wurden.

### 2.2.1 Liposomales Amphotericin B

Liposomales Amphotericin B (entspricht hier AmBisome®; im Folgenden L-AMB) ist eine Lipidformulierung des Breitspektrum-Polyen-Antimykotikums Amphotericin B. Der Wirkmechanismus von Amphotericin B beruht auf der Bindung an Ergosterol (essenzieller Bestandteil der Pilzzellmembranen). Dadurch kommt es zu Veränderungen in der Membranpermeabilität: Es bilden sich für kleine Moleküle durchlässige Poren, was den Zelltod der Pilzzelle mit sich bringt. Amphotericin B ist aktiv gegen klinisch relevante Hefen und Schimmelpilze inklusive *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* und Fadenpilze wie *Zygomyceten* und ist zur Behandlung von IFI in vielen Ländern weltweit zugelassen. Die Lipidformulierung des Amphotericin B L-AMB wurde entwickelt um die Verträglichkeit von Amphotericin B Desoxycholat (D-AMB), das trotz einiger Nebenwirkungen und Nephrotoxizität für viele Jahre der Goldstandard in der antimykotischen Behandlung war, zu verbessern (MOEN et al., 2009). In kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass L-AMB ähnliche Effizienz mit weniger Nebenwirkungen (v.a. Nephrotoxizität) im Vergleich zu D-AMB als Therapeutikum bei Erwachsenen und Kindern mit FN oder gesicherter IFI hat (MOEN et al., 2009; STEIMBACH et al., 2017). Die liposomale Verbindung von Amphotericin B beeinflusst die in vitro antimykotische Aktivität des Medikamentes nicht, aber reduziert die Nephrotoxizität und dessen infusionsbedingte Toxizität (akute Unverträglichkeitsreaktionen durch den Lösungsvermittler Desoxycholat). Aufgrund der Größe der Liposomen wird L-AMB nicht glomerulär filtriert, weshalb keine Interaktion zwischen dem Medikament und den Zellen des distalen Tubulus der Niere nach L-AMB-Gabe zustande kommt (MOEN et al., 2009). Trotz der geringeren Nephrotoxizität von L-AMB im Gegensatz zu D-AMB ist eine Überwachung der Nierenfunktion bei pädiatrischen Patienten, die L-AMB erhalten, notwendig (SEIBEL et al., 2017). Allerdings ist L-AMB deutlich teurer als D-AMB und bringt damit erheblich höhere Kosten im Routinegebrauch mit sich (STEIMBACH et al., 2017). L-AMB zeigt eine nichtlineare Pharmakokinetik. Es verteilt sich schnell im Körper und ist zum größten Anteil proteingebunden (>95% gebunden) (MOEN et al., 2009). Es wurde beobachtet, dass die Pharmakokinetik bei Kindern ähnlich zu der bei Erwachsenen ist. Daher ist (jenseits der Neugeborenenperiode) keine Dosisanpassung für Kinder unterschiedlichen Lebensalters erforderlich (SEIBEL et al., 2017). Mögliche Nebenwirkungen von L-AMB sind unter anderem Fieber, Schüttelfrost, Dyspnoe, Brust- und Bauchschmerzen,

Flush und Juckreiz. Diese Nebenwirkungen treten meist bei einer zu schnellen Infusion auf, weshalb das L-AMB über mindestens eine Stunde infundiert werden sollte. Es konnte bis zu einer Dosis von 10 mg/kg/Tag keine dosislimitierende Toxizität festgestellt werden. Jedoch wurde bei höherer Dosierung ein Trend zu verstärkter Hypokaliämie sowie infusionsbedingter Dyspnoe, Erbrechen, Schüttelfrost und Rigor beobachtet (SEIBEL et al., 2017). Neben dem therapeutischen Einsatz von 3-5 mg/kg/Tag (CASELLI et al., 2012; GROLL et al., 2013) ist L-AMB auch als antimykotische Prophylaxe bei pädiatrischen Hochrisikopatienten mit Krebserkrankungen zweimal wöchentlich mit 2,5 mg/kg sicher und effektiv (BOCHENNEK et al., 2011; LEHRNBECHER et al., 2019a; SIMON et al., 2007). Die Inzidenz für eine wahrscheinliche oder gesicherte IFI kann bei den Hochrisikopatienten durch eine solche Prophylaxe herabgesetzt werden (PENACK et al., 2006). Aufgrund der langen Halbwertszeit gibt es auch erste Studien zu einer ambulant durchgeführten, intermittierend (z.B. an drei Tagen pro Woche) verabreichten antimykotischen Therapie (RAE et al., 2019; VAN DE PEPPEL et al., 2020). Die erst seit wenigen Jahren beschriebene Spezies *Candida auris* ist gegen Amphotericin B resistent (SCHWARTZ, PATTERSON, 2018; WARRIS, 2018). Ansonsten sind Resistenzen gegen Amphotericin B sehr selten und betreffen vor allem die Spezies *A. terreus*, *C. lusitaniae*, *Trichosporon spp.*, *Scedosporium spp.*, sowie *Fusarium spp.* (AUTMIZGUINE et al., 2014).

### 2.2.2 Caspofungin

Caspofungin ist ein antimykotisch und fungizid wirksames Medikament aus der Gruppe der Echinocandine. Es ist sowohl gegen *Candida spp.* als auch gegen *Aspergillus spp* einsetzbar. Sein Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung des Enzyms (1,3)- $\beta$ -D-Glucan-Synthase, wodurch kein (1,3)- $\beta$ -D-Glucan gebildet werden kann und somit dieser wichtige Bestandteil der Pilzzellwand fehlt. Humane Zellen besitzen derartige Zellwandbestandteile nicht, was die geringe Inzidenz von Nebenwirkungen der Echinocandine erklärt (ROSANOVA et al., 2016). Treten dennoch unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf sind Fieber, Hautausschlag und Kopfschmerzen, steigende Transaminasen und sinkendes Serumkalium am häufigsten (ZAOUTIS et al., 2009). Aufgrund seiner vorteilhaften Eigenschaften (Sicherheit und Effizienz, Mangel an Kreuzresistenzen mit anderen antimykotischen Klassen, Abwesenheit von Toxizität und relevanten Cytochrom-P450-vermittelten Metabolisierungen) kann Caspofungin als wichtige Innovation unter den aktuell vorhandenen Antimykotika betrachtet werden (GROLL et al., 2006). Caspofungin hat sich für folgende Indikationen bei Erwachsenen bewährt und wurde für den Einsatz dieser Indikationen auch bei Kindern zugelassen: Invasive Aspergillose bei Patienten mit refraktärer oder intoleranter Standardtherapie, ösophageale Candidiasis, invasive Candidiasis und zur empirischen Therapie für vermutete IFI mit persistierendem Fieber und Neutropenie



(ZAOUTIS et al., 2009). Zur empirischen antimykotischen Therapie bei Kindern mit persistierender febriler Neutropenie werden Caspofungin und L-AMB vergleichbar gut toleriert (ZAOUTIS et al., 2009). Seine Hauptrolle spielt Caspofungin allerdings in der Behandlung invasiver Candidiasis (BELLMANN, SMUSZKIEWICZ, 2017). Hervorzuheben ist das seltene Auftreten einer Resistenzentwicklung, die bei der Verabreichung von Caspofungin auftritt. Die geringe Toxizität und der Mangel an Medikamenteninteraktionen machen es zu einer nützlichen Alternative bei der Prophylaxe und Therapie von Pilzinfektionen (ROSANOVA et al., 2016). Das Antimykotikum ist aktiv gegen viele Candida-Isolate, die resistent gegenüber anderen antimykotischen Substanzen (inklusive Fluconazol, 5-Flucytosin und Amphotericin B) sind. Jedoch ist seine Aktivität gegenüber anderen Pilzinfektionen wie Kryptokokkose, Zygomycose und Fusariose eingeschränkt bis nicht vorhanden (MORGAN et al., 2017; ZAOUTIS et al., 2009). Caspofungin ist zu 95% an Plasmaproteine gebunden. Es folgt einer linearen Pharmakokinetik und wird in der Leber transformiert (BELLMANN, SMUSZKIEWICZ, 2017). Die zugelassene Dosis für Kinder basiert auf der Körperoberfläche (ZAOUTIS et al., 2009) und wird mit 50 mg/m<sup>2</sup>/Tag (Tag 1: 70 mg/m<sup>2</sup>/Tag; maximal tägliche Dosis 70 mg) für Kinder zwischen drei Monaten und 17 Jahren angegeben (GROLL et al., 2013).

### 2.2.3 Fluconazol

Fluconazol gehört zur Gruppe der Azole. Azol-Antimykotika inhibieren die 14- $\alpha$ -Demethylase, indem sie dessen Häm-Gruppe binden. Dieses Enzym ist für die Konversion von Lanosterol zu Ergosterol notwendig. Der dadurch entstehende Mangel an Ergosterol in der Pilzzellmembran und die Akkumulation von toxischen Vorläufern tragen zur fungistatischen Aktivität der Azole bei. Mutationen des 14- $\alpha$ -Demethylase-Gens können Azol-Resistenzen verursachen (BELLMANN, SMUSZKIEWICZ, 2017). Haupteinsatzgebiet von Fluconazol ist die Prophylaxe und Therapie von Infektionen durch *Candida albicans*. Auch bei einer Infektion durch *Candida parapsilosis* (oft mit zentralen Venenkathetern und parenteraler Ernährung assoziiert) ist Fluconazol in der Regel gut wirksam (CHIOTOS et al., 2016). Gegen *C. glabrata* ist es nur in hoher Dosierung ausreichend wirksam (IOSIFIDIS et al., 2018b). Gegen Infektionen ausgelöst durch *Candida krisei* oder Schimmelpilze, wie *Aspergillus spp.* ist es nicht wirksam (DORING et al., 2015). Fluconazol wird auch zur Therapie der Kryptokokkose eingesetzt. Da Fluconazol unter den Azolen die höchste Penetration in den Liquor zeigt, wird es oft bei ZNS-Beteiligung einer Candidia-Infektion (oft in Kombination mit Flucytosin) empfohlen (BERSANI et al., 2019). In der Prävention einer IFI sind Posaconazol, Fluconazol und Itraconazol bei pädiatrischen Patienten vergleichbar effektiv (DORING et al., 2015). Trotzdem empfiehlt eine pädiatrische Prophylaxe-Guideline Fluconazol für Patienten mit AML (FISHER et al., 2019). Außerdem ist Fluconazol auch bei

Neugeborenen ein sicheres und zugelassenes Behandlungsmittel (BERSANI et al., 2019). Häufig auftretende Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Kopfschmerzen (DORING et al., 2015) sowie steigendes Kreatinin und erhöhte Leberwerte (BERSANI et al., 2019). Obwohl Fluconazol im Allgemeinen gut toleriert wird, sind Hepatotoxizität und QT-Zeit-Verlängerungen im EKG, die in lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien enden können, besonders kritische unerwünschte Wirkungen (BELLMANN, SMUSZKIEWICZ, 2017). Wie alle Azole inhibiert auch Fluconazol Cytochrom-P450-Enzyme (BERSANI et al., 2019) und weist damit zahlreiche Wechselwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten auf (VON LILIENFELD-TOAL et al., 2019). Aufgrund starker Inhibierung von CYP3A4 und CYP2C9 durch Fluconazol sollte eine gleichzeitige Gabe mit Substraten dieser Enzyme vermieden werden (BELLMANN, SMUSZKIEWICZ, 2017). Fluconazol folgt einer linearen Pharmakokinetik, weshalb bei diesem Medikament kein Drug Monitoring notwendig ist (AUTMIZGUINE et al., 2014; BADEN et al., 2016). Es wird zu 60 bis 80% über die Nieren ausgeschieden, wo es einer glomerulären Filtration und tubulären Reabsorption unterliegt. Bei Patienten mit renalem Versagen ist daher eine Reduktion der Fluconazol-Erhaltungsdosis aufgrund einer verzögerten Elimination notwendig. Fluconazol kann aufgrund seiner guten Bioverfügbarkeit (92%) sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden. (BELLMANN, SMUSZKIEWICZ, 2017).

#### **2.2.4 Micafungin**

Micafungin ist ein Echinocandin, das die Synthese von 1,3- $\beta$ -D-glucan inhibiert und eine gute antimykotische Aktivität gegen ein breites Spektrum von *Candida spp.* inklusive Azol-resistenten Stämmen und *Aspergillus spp.* zeigt (KOBAYASHI et al., 2013). Es ist auch für Neugeborene zugelassen und wird in der Therapie der neonatalen Candidiasis bevorzugt eingesetzt (BENJAMIN et al., 2018). Mit seinem günstigen Sicherheitsprofil hat sich Micafungin zu einer geeigneten Alternative in der Behandlung von invasiven Candida- und Aspergillus-Infektionen etabliert. Außerdem scheint Micafungin keine klinisch relevanten Interaktionen mit Medikamenten zu haben, die von CYP-Enzymen metabolisiert werden (KOBAYASHI et al., 2013). Damit haben Micafungin und andere Echinocandine im Vergleich mit Amphotericin B oder Azolen den Vorteil von geringer Toxizität und eines geringeren Risikos von Medikamenteninteraktionen (FUNAKI, MIYAIRI, 2018). Außerdem sind Micafungin-resistente Isolate bis heute sehr selten (SCOTT, 2017). Hohe klinische Heilungsraten in der Behandlung von Candidämie und anderen Formen von invasiver Candidiasis bei pädiatrischen Patienten inklusive Neugeborenen wurden beobachtet. Neben der therapeutischen Behandlung steht Micafungin auch zur Prophylaxe von IFI bei pädiatrischen Patienten inklusive Neugeborenen zur Verfügung und wird generell gut toleriert

(SCOTT, 2017). In einer Studie wurde beobachtet, dass Micafungin zweimal in der Woche mit einer Dosierung von 3-4 mg/kg/KG eine zuverlässige, sichere und effiziente Alternative zur täglichen antimykotischen Prophylaxe-Gabe bei Kindern mit hohem Risiko für eine IFI ist (BOCHENNEK et al., 2015). Micafungin hat eine geringe orale Bioverfügbarkeit und ist nur als intravenöse Verabreichung verfügbar. Es ist weitgehend an Plasma-Proteine gebunden (>99%) (LEHRNBECHER, GROLL, 2010), wird von der Leber unabhängig von CYP-Enzymen metabolisiert (BELLMANN, SMUSZKIEWICZ, 2017) und hauptsächlich fäkal ausgeschieden (LEHRNBECHER, GROLL, 2010). Micafungin ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A. Dennoch haben Echinocandine allgemein ein geringes Potential für Medikamenteninteraktionen (BELLMANN, SMUSZKIEWICZ, 2017). Die häufigsten durch Micafungin auftretenden Nebenwirkungen sind Hypokaliämie, Anstieg der Leberwerte, Hyperbilirubinämie und Hypertension (LEHRNBECHER, GROLL, 2010). Pädiatrische Patienten (besonders diejenigen <1 Jahr) scheinen wahrscheinlicher medikamentenassoziierte Veränderungen der Leberfunktion zu entwickeln als Erwachsene (SCOTT, 2017). In präklinischen Studien wurde im Tiermodell eine erhöhte Inzidenz für hepatozelluläre Karzinome nach hoch dosierter Gabe von Micafungin identifiziert, weshalb es nur genutzt werden sollte, wenn andere antimykotische Substanzen nicht geeignet sind (SCOTT, 2017). Obwohl die Relevanz dieser präklinischen Ergebnisse für Patienten unklar ist, wird eine Überwachung der Leberfunktion und eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit Lebererkrankungen oder begleitenden hepatisch genotoxischen Therapien empfohlen (LEHRNBECHER, GROLL, 2010). Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg sollten 100 mg Micafungin einmal täglich für die Behandlung einer invasiven Candidiasis, 150 mg zur Behandlung einer ösophagealen Candidiasis (3 mg/kg/Tag bei Körpergewicht ≤ 40 kg) und 50 mg einmal am Tag zur Candida-Prophylaxe erhalten (BELLMANN, SMUSZKIEWICZ, 2017).

Tabelle 1: Antimykotika zur Therapie invasiver Pilzinfektionen

Substanz	Candida					Aspergillus			Mucorales				Applikationsformen			Wechselwirkungen <sup>1</sup>	Behandlung von ZNS-Infektionen	Dosierung	zugel./empf. Indikationen										
	albicans	dubliniensis	glabrata	krusei	parapsilosis	fumigatus	flavus	terreus	Lichtheimia spp.	Mucor spp.	Rhizopus spp.	Fusarium spp.	i.v.	p.o.	andere				Aspergillus	Candida	Aspergillus	Candida	Aspergillus	Therapie Aspergillus	Therapie Candida	Therapie andere Pilze	empirische Therapie		
Azole																													
	Fluconazol	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+	+	lokal	zahlreich, CYP450 Inhibierung (2C9, 2C19, 3A4)	ja	12 mg/kg 1x/tgl; max 800 mg	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
	Polen																												
		L-AMB	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+	-	lokal, intraokular, intrathekal, Verneblung	nein	ein- geschränkt	3(-5) mg/kg/Tag	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
		Echinocandine																											
Caspofungin			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+	-	-	nein	nein	50 mg/m <sup>2</sup> /Tag (Tag 1: 70 mg/m <sup>2</sup> /Tag; maximal tägliche Dosis 70 mg)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Echinocandine																													
	Micafungin	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+	-	-	nein	nein	< 40 kg: 2-4 mg/kg 1x/tgl.; ≥40 kg: 100, max. 200 mg/Tag	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

**Wirksamkeit:** grün= in der Regel wirksam; gelb= eingeschränkte Wirksamkeit; rot= in der Regel keine Wirksamkeit

**Dosierung:** Die Angaben umfassen einen Bereich von Standarddosierungen bei Kindern. Eine therapeutische Dosierung ist jeweils individuell zu wählen und kann nicht aus dieser Tabelle abgeleitet werden.

**Zugelassene Indikationen:** grün= für diese Indikation zugelassen, rot= für diese Indikation nicht zugelassen und/oder nicht empfohlen

<sup>1</sup> Die Tabelle stellt nur ausgewählte Wechselwirkungen dar. Eine detaillierte Auflistung findet sich in den entsprechenden Fachinformationen

## **2.3 Optimierung des Antimykotika-Verbrauchs**

Invasive Pilzinfektionen sind insbesondere bei immunsupprimierten Patienten mit signifikanter Mortalität und Morbidität verbunden. Um das Outcome dieser Patienten zu verbessern und Toxizität sowie Medikamenteninteraktionen zu minimieren, ist eine optimale Wahl des Antimykotikums ausschlaggebend. Neben diesem Ziel gibt es weitere Gründe, sich auf eine Optimierung des Antimykotika-Verbrauchs zu konzentrieren. Dazu zählt die hohe Rate an empirischen Antimykotika-Gaben, die durch die herausfordernde Diagnostik ausgelöst wird und zu verlängerten Behandlungsdauern führt, der signifikante Anteil von Antimykotika an den Medikamentenkosten im Krankenhaus und das wachsende Interessensgebiet der antimykotischen Resistenzbildung (SCIENCE, TIMBERLAKE, 2020).

In Bezug auf sich bildende Resistenzen wurden falsche Anwendung und Übergebrauch von Antiinfektiva als Schlüsselfaktoren identifiziert. In Anbetracht der begrenzten Auswahl neuer antimikrobieller Substanzen stellen Resistenzbildungen im Allgemeinen eine ernst zu nehmende Gefahr dar (GODBOUT et al., 2018). Wegen des wachsenden Interesses, den Einsatz von Antibiotika zu optimieren und damit den Selektionsdruck auf resistente Erreger zu reduzieren, wurden auch in der Kinder- und Jugendmedizin in den letzten Jahren „Antibiotic Stewardship“-Programme gefordert oder bereits eingeführt (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), 2018). Jedoch bringt die steigende Zahl an immunsupprimierten Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen ein zusätzliches Augenmerk auf andere Antiinfektiva-Klassen mit sich. Da IFI in den letzten 20 Jahren deutlich häufiger geworden sind, rückt die Bedeutung der Entwicklung und Etablierung spezieller „Antifungal Stewardship“ Programme immer weiter in den Vordergrund (HAMDY et al., 2017).

## **2.4 Maßeinheiten zur internationalen Überprüfung des Arzneimittelverbrauchs**

Das „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)“ -Klassifikationssystem und die „Defined Daily Dose (DDD)“ sind als Maßeinheit zum Goldstandard für die internationale Überprüfung des Arzneimittel-Verbrauchs geworden. Das ATC/DDD-System dient zur Überwachung der Medikamenten-Anwendung und soll dazu beitragen, die Qualität des Arzneimittelgebrauchs zu verbessern. Eine Komponente davon ist die Darstellung und der Vergleich von Statistiken zum Arzneimittel-Verbrauch auf internationaler und nationaler Ebene.

Die Defined Daily Dose (DDD) eines Medikaments ist eine angenommene durchschnittliche Erhaltungsmenge, die für ein Medikament pro Tag für dessen Hauptindikation genutzt wird. Sie ist eine Maßeinheit und spiegelt nicht unbedingt die empfohlenen oder in der Praxis verschriebene Tagesdosis wider. Therapeutische Dosierungen bei unterschiedlichen Patientengruppen basieren stattdessen auf individuellen Charakteristika wie dem Alter,

Gewicht, Zustand des Patienten sowie pharmakologischen Überlegungen und unterscheiden sich deshalb häufig von der DDD. Die Maßeinheit DDD ist unabhängig von Preis, Währung und Packungsgröße und ermöglicht es Trends des Medikamenten-Verbrauchs abzuschätzen und Vergleiche mit anderen Patientenpopulationen zu ziehen (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2018).

Auch das im Unterschied zu den DDD näher an der klinischen Realität beheimatete Konzept der empfohlenen Tagesdosis (recommended daily dose, RDD) (DE WITH et al., 2009) ist eine Analyse der von der Apotheke abgegebenen Menge bezogen auf einen normalgewichtigen erwachsenen Patienten (70 kg) (KERN et al., 2015; SCHWEICKERT et al., 2013). Die Dosis der Antiinfektiva wird in mg/kg Körpergewicht oder in mg/m<sup>2</sup> KOF patientenindividuell ausgerechnet. Eine Fraktionierung von i.v. Ampullen/Gebinden („batching“) (GOFF et al., 2012) ist nur unter Reinraumbedingungen in der Klinikapotheke zulässig (KOMMISSION FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTIONSPRÄVENTION BEIM ROBERT KOCH-INSTITUT, 2007; KOMMISSION FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTIONSPRÄVENTION BEIM ROBERT KOCH INSTITUT, 2011) und findet daher in den meisten Kliniken mangels der hierfür notwendigen personellen und räumlichen Ressourcen nicht statt. Deshalb wird ein erheblicher Teil der „i.v. Ampullen für Erwachsene“ verworfen. Demnach entsprechen auch die von der Apotheke an die jeweilige Station ausgegebenen Antiinfektiva-Mengen in Gramm nicht dem tatsächlichen fall- oder patientenbezogenen Verbrauch; sie können lediglich zur Orientierung darüber dienen, welche Antiinfektiva in einer pädiatrischen Abteilung zum Einsatz kommen (FORTIN et al., 2014; GRAVATT, PAKYZ, 2013).

Wegen ihrer fehlenden Präzision können DDDs und RDDs in der Pädiatrie demnach eigentlich nicht angewendet werden (VALCOURT et al., 2009), bzw. ihre Aussagekraft ist – selbst bei einer Unterteilung verschiedener Altersgruppen innerhalb der Kinder und Jugendmedizin – stark limitiert (GHARBI et al., 2016; GRAVATT, PAKYZ, 2013; PORTA et al., 2012). Es gibt bislang keinen nationalen oder internationalen Konsensus zu DDDs für Neugeborene, Kinder und Jugendliche. Eine niederländische Arbeitsgruppe hat erste Überlegungen zu neonatologischen DDDs (ausgehend von einem Neugeborenen mit 2 kg Körpergewicht) publiziert (LIEM et al., 2010).

## **2.5 Fragestellung**

Das hier vorgestellte interne Audit greift die komplexe Diskussion um einen möglichst leitlinienkonformen Einsatz und die Quantifizierung des Verbrauchs von Antimykotika in der Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum des Saarlandes auf. Neben der internen Qualitätssicherung zum Einsatz von Antimykotika anhand

individueller retrospektiver Analysen von anonymisierten Patientendaten wurde überprüft, inwieweit die von der Apotheke zur Verfügung gestellten Liefermengen (Apothekendaten; IQVIA-Daten) mit dem tatsächlichen patientenbezogenen Verbrauch (Stationsdaten) übereinstimmen.

Letztendlich sollen (soweit vorhanden) Ansatzpunkte für ein Antifungal Stewardship in der Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie identifiziert werden.

Die Analyse einzelner klinischer Verläufe dient dabei folgenden Fragestellungen:

- Vergleich zwischen den Patienten, die eine antimykotische Prophylaxe oder Therapie erhalten haben und den Patienten ohne eine solche Intervention in Bezug auf bestimmte Basischarakteristika (v.a. Grunderkrankung, Ersterkrankung oder Rezidiv).
- Analyse der verschiedenen Indikationen für die antimykotische Therapie
  - empirisch bei anhaltendem Fieber und Granulozytopenie (kein Erreger nachgewiesen, Platelia®-Aspergillus-Antigen nicht durchgeführt oder negativ, kein klinischer Fokus, der auf eine IFI hinweist).
  - präemptiv bei anhaltendem Fieber und Granulozytopenie (kein Erreger nachgewiesen, Platelia®-Aspergillus-Antigen positiv, klinischer Fokus in der Bildgebung, der auf eine IFI hinweist).
  - Gezielt (Erreger nachgewiesen, klinischer Fokus/ Fokus in der Bildgebung, der auf eine IFI hinweist, gegebenenfalls auch biotischer Pathologiebefund)
  - Vergleich zwischen den IQVIA-Daten (Lieferung aus der Apotheke) und dem tatsächlichen Verbrauch (aufgeteilt in Quartale): Können die Apothekenbestelldaten als zuverlässige Größe zur Darstellung des Verbrauchs genutzt werden?

Hier besteht in der Pädiatrie die Besonderheit, dass die Dosierung der Antimykotika nach kg Körpergewicht oder (beim Caspofungin) nach  $\text{mg}/\text{m}^2$  KOF erfolgt und nicht pro Patient eine „Standardampulle“ verwendet wird. Demnach werden häufig Reste aus den entsprechenden Ampullen verworfen, da es sich um Einzeldosisgebilde („single use only“) handelt und die Rekonstruktion nicht unter Reinraumbedingungen in der Apotheke erfolgt.

### 3 Methoden

Das hier vorgestellte Audit ist ein Teil eines größeren Projekts der retrospektiven Erfassung und Analyse des Einsatzes von Antiinfektiva an der Universitätskinderklinik des Saarlandes:

**Retrospektives internes Audit des Antibiotika- und Antimykotika-Verbrauchs an einer Universitätskinderklinik anhand von abteilungsbezogenen Auslieferungsdaten der Klinikapotheke und anonymisierten fallbezogenen Verbrauchsanalysen** (Projektleitung: Prof. Dr. med. Arne Simon, stellvertretende Projektleitung: Dr. Manfred Haber; Projektoutline vom 20.12.2018). Die beiden weiteren Teile dieses Qualitätssicherungsvorhabens wurden von zwei weiteren Doktorandinnen (Frau cand. med. Svenja Ockfen und Frau cand. med. Leonie Egle) bearbeitet. Der Austausch in der gemeinsamen Arbeitsgruppe war Teil des von Prof. Simon und Dr. Haber geleiteten Gesamtkonzeptes. Insofern sind in Hinblick auf den jeweiligen Methodenteil und den Hintergrund thematische Überschneidungen des Projektes unvermeidlich; auch die Überschneidungen in der Patientenpopulation der beiden Teilprojekte, die sich mit der Anwendung von Meropenem (Svenja Ockfen) und von Antimykotika (hier vorgestelltes retrospektives Audit) befassen, dürfen keinesfalls als Plagiat fehlgedeutet werden.

#### 3.1 Definitionen

Zur Klarheit der im Audit verwendeten Termini erfolgt an dieser Stelle eine Definition der wichtigsten Begriffe.

Fieber ist definiert als „oral, axillär oder aurikulär (rektal in der Kinderonkologie nicht empfohlen) gemessene Temperatur  $\geq 38,5$  °C oder anhaltend (bei wiederholter Messung im Abstand von einer Stunde) zwischen  $38,0$  und  $38,5$  °C“ (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016).

Eine Granulozytopenie (auch: Neutropenie) liegt vor, wenn die absolute Zahl neutrophiler Granulozyten  $< 0,5 \times 10^9/l$  im peripheren Blut ist. Steht kein Differenzialblutbild zur Verfügung entspricht dies einer Leukozytenzahl von  $< 1 \times 10^9/l$  (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016).

Als primäre Prophylaxe bezeichnet man die präventive Gabe antimykotischer Substanzen bei asymptomatischen Hochrisikopatienten (SANTIAGO-GARCIA et al., 2019). Unter Sekundärprophylaxe versteht man die Gabe von systemischen Antimykotika bei Patienten, die eine IFI überlebt haben oder radiologische Restbefunde während Phasen weiterer Granulozytopenie bzw. Immunsuppression aufweisen.



Bei den Therapieformen unterscheidet man zwischen empirischer, kalkulierter, präemptiver und gezielter Therapie. Als empirische Therapie bezeichnet man die Medikamentengabe bei anhaltendem Fieber und Granulozytopenie (FN) ohne Erregernachweis und ohne klinischen Fokus, der auf eine IFI hinweist. Eine solche empirische Therapie (nach 96 h Fieber ohne Fokus und persistierender Granulozytopenie) wird nur bei Patienten mit hohem Risiko für eine IFI empfohlen (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Die Antiinfektiva werden so ausgewählt, dass die am häufigsten vorkommenden Erreger im Wirkspektrum der eingesetzten Antimykotika enthalten sind (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016). Bei Hochrisikopatienten für IFI mit anhaltender ( $\geq 96$  Stunden) febriler Neutropenie und ohne Ansprechen auf Breitspektrum-Antibiotika sollte eine empirische Therapie mit Caspofungin oder L-AMB begonnen werden (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016).

Die kalkulierte Therapie bezieht sich in diesem Audit auf den Einsatz von Fluconazol bei einem Patienten mit klinischen Zeichen eines Soor (Mund, Rachen, Windel- oder Genitalbereich) ohne dass in jedem Fall eine Diagnostik erfolgt.

Präemptive Therapie bedeutet Einsatz von antimykotischen Substanzen bei anhaltendem Fieber und Granulozytopenie ohne nachgewiesenen Erreger, jedoch mit positivem Platelia®-Aspergillus-Antigen und Befunden in der Bildgebung, die mit einer IFI vereinbar sind.

Von einer gezielter Therapie spricht man bei gesicherter Diagnose einer IFI.

„[Der Case Mix Index (CMI)] ist ein Indikator zur Ermittlung der durchschnittlichen Fallschwere. Er wird ermittelt aus der additiven Gesamtsumme aller Relativgewichte, dividiert durch die additive Gesamtsumme angefallener Behandlungsfälle. [...] Das Ergebnis ist ein Maß für den relativen ökonomischen Ressourcenaufwand aller im Krankenhaus durchgeführten Behandlungsfälle.“

### **3.2 Patientenpopulation (Einschlusskriterien) und Beobachtungszeitraum**

Das interne Audit wurde im Universitätsklinikum des Saarlandes in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in Homburg durchgeführt. Die Einrichtung verfügt über eine Station mit 15 Betten sowie eine Tagesklinik mit vier Behandlungsplätzen.

Die Untersuchung schloss alle Patienten ein, die im **Zeitraum vom 01.04.2016 bis einschließlich 30.06.2018** stationär in dieser Abteilung mit einer onkologischen oder

hämatologischen Grunderkrankung aufgenommen wurden. Da es sich bei dieser Einrichtung um eine pädiatrische Abteilung handelt, war der größte Anteil der Patienten zum Zeitpunkt der Studie im Alter von null bis 17 Jahren, jedoch wurden auch ältere Patienten eingeschlossen, die bereits vor dem 18. Lebensjahr in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie behandelt wurden und deren Behandlung über das 18. Lebensjahr hinaus fortgesetzt wurde.

Die in diesem Audit retrospektiv anhand von klinischen Routinedaten untersuchten Antimykotika wurden ausschließlich bei Patienten mit onkologischer oder chronisch hämatologischer Grunderkrankung eingesetzt. Der Anteil von Patienten ohne onkologische oder chronisch hämatologische Grunderkrankung auf der Station KK 05 wechselt, er überschreitet jedoch nur selten 10% der Patienten. Insofern wurden bewusst alle Patiententage in die Analyse mit aufgenommen.

### **3.3 Verarbeitung der IQVIA-Daten**

Einen Teil der Datenbasis bei diesem retrospektiven internen Audit bildete ein Datensatz aus dem digitalen Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA. Der Datensatz umfasst Informationen zum Einsatz der oben genannten systemischen Antimykotika zur Prophylaxe und Therapie von invasiven Pilzinfektionen (invasive fungal infection; IFI) vom 01.04.2016 bis zum 30.06.2018 für die Fachabteilung 0510 Hämatologie und Onkologie/Schwerpunkt Pädiatrie. IQVIA ist ein weltweit aktiver Anbieter von Informationen, Technologielösungen und Serviceleistungen für Akteure im Gesundheitswesen. Das Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA tauscht nach dem Prinzip „Informationen gegen Daten“ mit ungefähr 500 Krankenhäusern (darunter Stand November 2019 auch 137 Kinderkliniken<sup>3</sup>) in Deutschland Daten aus und liefert den teilnehmenden Kliniken z.B. Verbrauchsanalysen von Antiinfektiva (in DDD, RDD und auch in g, jeweils pro 100 Patiententage). Dieses Angebot wird vor allem von Universitätskliniken und Krankenhäusern der Maximalversorgung in Anspruch genommen. Für den Datenaustausch erhält IQVIA monatlich Verbrauchsdaten von Arzneimitteln über eine definierte Schnittstelle und stellt diese den Mengen und Einkaufspreisen von vergleichbaren Krankenhäusern gegenüber. Dabei wird eine datenschutzkonforme Verarbeitung der Verbrauchsdaten vorgenommen, bei der die eigenen Verbrauchsdaten in aufgearbeiteter Form (als Tabelle bzw. graphisch) zur Verfügung stehen; anonymisierte Vergleichsdaten anderer Kliniken werden aggregiert dargestellt. Das webbasierte Auswertungstool PREMAX® AVS von IQVIA dient somit der Verbrauchsdokumentation von Antibiotika (z.B. in quartalsweisen Analysen) und ermöglicht eine Darstellung

---

<sup>3</sup> Persönliche Kommunikation mit Frau Michaela Koehler, IQVIA, 22.11.2019

des Einsatzes von Antibiotika innerhalb der eigenen Fachabteilung sowie einen Vergleich mit anderen Kliniken.

Für das retrospektive interne Audit wurden die zur Verfügung stehenden IQVIA-Daten genutzt, um folgende Zielparameter zu analysieren:

- Antimykotika-Verbrauch (Fluconazol, liposomales Amphotericin B, Caspofungin, Micafungin) pro 100 Patiententage (in g)
- Defined Daily Doses (DDD) pro 100 Patiententage für Fluconazol, liposomales Amphotericin B, Caspofungin, Micafungin
- Relativer Anteil des Verbrauchs verschiedener Substanzklassen:
  - Fluconazol
  - liposomales Amphotericin B (hier: AmBisome®)
  - Caspofungin und Micafungin

### **3.4 Generierung der Daten für die fallbezogenen Auswertungen**

Zusätzlich erfolgte eine fallbezogene retrospektive Analyse von Routinedaten der klinischen Behandlung aus den Patientenakten. Die Patienten wurden über eine Liste aller stationären Aufnahmen im Beobachtungszeitraum und über Sonderentgelt-Dokumentationen im Verwaltungssystem der Klinik (SAP) identifiziert. Die Auswertung der in einer Case Report Form dokumentierten Daten erfolgte anonymisiert; hierzu erhielten die Patienten eine ID. Zur Analyse des Antimykotika-Einsatzes auf der Station K05 im genannten Zeitraum wurde jede Behandlung mit einem Antimykotikum als eigener Fall aufgelistet. Die Diskrepanz zwischen der Anzahl an Patienten, die Antimykotika erhielten (n=38) und der Anzahl an antimykotischen Behandlungsfällen (n=86) ist darauf zurückzuführen, dass beispielsweise das Antimykotikum bei einem Patienten während eines Behandlungszeitraums gewechselt wurde oder der Patient während des betrachteten Zeitraums des internen Audits mehrmals eine antimykotische Behandlung erhielt. In diesen Fällen wurde der entsprechende Patient nur einmal gezählt, während jeder einzelne Behandlungszeitraum dieses Patienten als eigener Fall dokumentiert wurde. Trat der Fall auf, dass Patienten im Beobachtungszeitraum sowohl während der Ersterkrankung als auch während eines Rezidivs mit Antimykotika behandelt wurden, so erhielten sie für das Rezidiv eine neue ID. Beim Vergleich zwischen der Antimykotika-Gruppe und der Gesamtpopulation wurden für die Parameter „Alter bei Erstaufnahme“, „Geschlecht“ und „Grunderkrankung“ diese zusätzlichen IDs für den Fall eines Rezidivs innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht mitberücksichtigt, beim Parameter „Status Grunderkrankung“ hingegen schon. Daher gibt es zwischen diesen Parametern Abweichungen in der Gesamtzahl n (siehe Tabelle 2).

In die Verbrauchsanalyse wurden nur die Antimykotika-Gaben, die stationären Patienten auf der Station K05 verabreicht wurden, miteingeschlossen.

Die Antimykotika-Behandlungsdaten wurden (wie oben erwähnt) in eine Case Report Form extrahiert, die keine persönlichen Daten der Patienten enthielt. Die resultierende anonymisierte Datensammlung (auf die nur autorisiertes ärztliches / Studienpersonal Zugriff hat; alle mit systemischen Antimykotika behandelten Patienten) diente dann der Analyse weiterer klinischer Routineparameter nach den Methoden vorausgegangener Studien aus der Arbeitsgruppe von Prof. Simon (AMMANN et al., 2015; FURTWANGLER et al., 2015; KRENN et al., 2011; SIMON et al., 2008; SIMON et al., 2000).

Hinweis: Fluconazol wird in dieser Abteilung vorwiegend zur kalkulierten Therapie eingesetzt (nach Klinik; nicht bei jedem Patienten mit Candida-Infektion der Schleimhäute oder im Windel- bzw. Genitalbereich wird ein Abstrich durchgeführt um *Candida spp.* nachzuweisen). Wenn die Patienten Schmerzen beim Schlucken und einen Mundsoor (inklusive Rachenhinterwand) haben, könnte eine Candida-Ösophagitis vorliegen; eine Endoskopie wird jedoch nur durchgeführt, wenn die Patienten auf Fluconazol nicht ansprechen. Oft sind solche Beschwerden durch die Chemotherapie-induzierte Mukositis bedingt und nicht durch die Candida-Ösophagitis.

Die in der pädiatrischen Onkologie eingesetzten systemischen Antimykotika sind neben dem Fluconazol L-AMB (AmBisome®) und Echinocandine (Caspofungin und Micafungin). In der Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum Homburg wird

- Fluconazol bei ausgeprägtem Soor oder dem klinischen Verdacht auf eine Soorösophagitis verordnet (6-12 mg/kg/Tag) (IOSIFIDIS et al., 2018a)
- die antimykotische Prophylaxe bei Hochrisikopatienten für eine IFI mit L-AMB (2 x 2,5 mg/kg/Woche) (BOCHENNEK et al., 2011; SIMON et al., 2007) oder Micafungin (2 x 3-4 mg/kg/Woche) (BOCHENNEK et al., 2015) durchgeführt.
- zur empirischen antimykotischen Therapie bei anhaltendem Fieber (> 96h) wird in der Regel L-AMB (1mg/kg/Tag) oder Caspofungin (Tag 1 70 mg bzw. bei Kindern 70 mg/m<sup>2</sup> KOF; ab Tag 2 50 mg bzw. bei Kindern 50 mg/m<sup>2</sup> KOF) eingesetzt (TSEKOURA et al., 2019).

### 3.5 Statistische Analysen

Die Bearbeitung der Patienten- und IQVIA-Daten erfolgte mithilfe des Computerprogramms Excel™ Version 16 für Windows™. Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik bearbeitet. Zur weiteren statistischen Analyse wurde das Computerprogramm SPSS Version 25 für Windows genutzt (Campuslizenz der Universität des Saarlandes). Hierbei wurden einfache deskriptive Methoden wie Häufigkeiten, Mittelwert, Median, Interquartilsabstand, Minimum

und Maximum zur Analyse angewandt. Aufgrund der geringen Datenzahl konnte kein t-Test durchgeführt werden. Stattdessen wurden Korrelationen nach Pearson berechnet, um Zusammenhänge zwischen den entsprechenden Variablen zu bestimmen. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha < 0,05$  gewählt. Für den Vergleich der Gesamtpopulation mit der Population, die Antimykotika erhalten hat, wurde der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat-Test genutzt. Für quantitative Merkmale wie das Alter wurde der p-Wert aus dem Mann-Whitney-U-Test verwendet und für qualitative Merkmale wie das Geschlecht, die Grunderkrankung oder den Status der Grunderkrankung der exakte p-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test (siehe Tabelle 2).

### **3.6 Ethische Aspekte**

In Hinblick auf die Durchführung und ethische Beurteilung von klinischen Qualitätsmanagement-Studien gab es am 13.11.2014 einen informellen Meinungs-austausch zwischen Prof. Dr. Arne Simon (Oberarzt der Kinderonkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes), Prof. Dr. Norbert Graf (Direktor der Kinderonkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes) und den Mitgliedern der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes. Die Projektleiter der drei retrospektiven Audits des Antibiotika- und Antimykotika-Verbrauchs waren der Auffassung, dass diese Projekte klinischen Qualitätsmanagement-Studien entsprechen und legten diese der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes zur Mitbeurteilung vor. Mit einem Schreiben vom 07.09.2018 (siehe Anhang) bestätigte die Ärztekammer des Saarlandes, dass für das interne Audit kein Votum der Ethikkommission erforderlich sei.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Gesamtpopulation

Vom 01.04.2016 bis 30.06.2018 waren 203 Patienten mit hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung auf der Station K5 in Behandlung. Hiervon waren 88 weiblich und 115 männlich. Im Median betrug das Alter fünf Jahre. Der Interquartilsabstand betrug 11 (25. Perzentile 1 und 75. Perzentile 12 Jahre). Der jüngste Patient war einen Tag alt und der älteste Patient 22 Jahre. Zu den häufigsten Grunderkrankungen der behandelten Patienten in diesem Zeitraum zählten ZNS-Tumoren (n=55; 27%), solide Tumoren außerhalb des ZNS (n=52; 26%) und die akute lymphoblastische Leukämie, ALL (n=37; 18%). Weniger häufig als Grunderkrankung vertreten waren Neuroblastome (n=15; 7%), Hodgkin-Lymphome (n=14; 7%), Non-Hodgkin-Lymphome (n=8; 4%), AML (n=8; 4%), sonstige hämatologisch-onkologische Erkrankungen (n=7; 3%), Myelodysplastische Syndrome/SAA/FA (n=6; 3%) und Immundefekte (n=1; 0,5%) (siehe Abbildung 1). 200 Kinder waren im genannten Zeitraum aufgrund ihrer Ersterkrankung stationär, während drei Patienten zur Behandlung eines Rezidivs hospitalisiert waren. Von den 200 Kindern, deren Ersterkrankung behandelt wurde, erlitten 32 im betrachteten Zeitraum zusätzlich ein Rezidiv (entspricht 16%). Da diese 32 Rezidive als jeweils eigene Fälle unabhängig von den Fällen der Ersterkrankung des betroffenen Patienten dokumentiert wurden, wurden schlussendlich 235 Fälle in die Analyse miteingeschlossen.

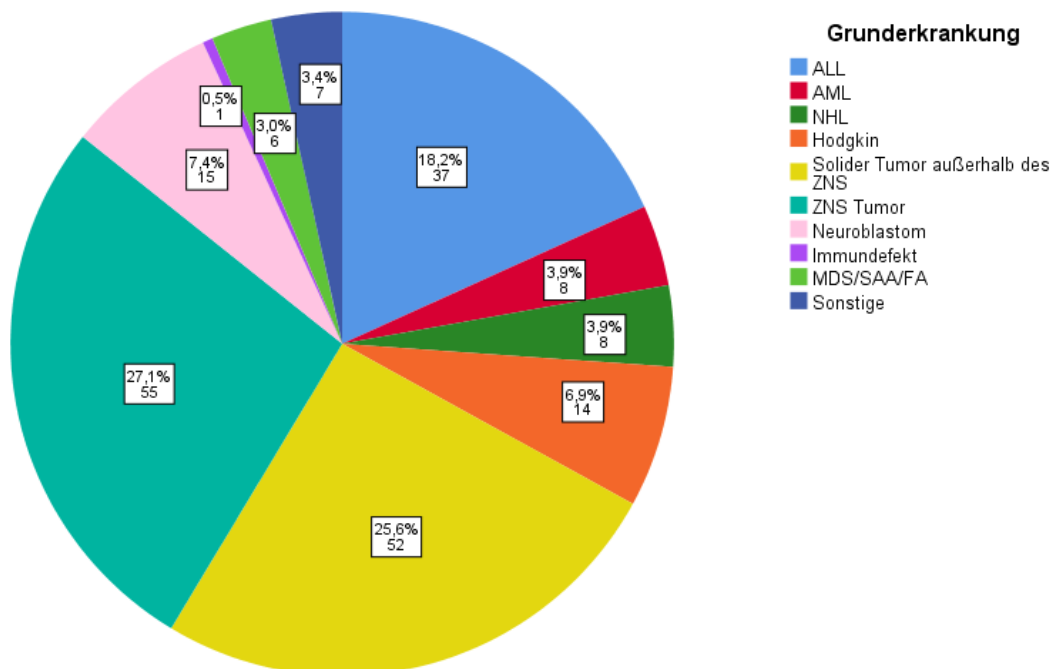


Abbildung 1: Grunderkrankungen Gesamtpopulation

## 4.2 Beschreibung der Patienten, die Antimykotika erhielten

Von den 203 Patienten der Gesamtpopulation wurden 38 Patienten (18,7%) mindestens einmal mit einem systemisch wirksamen Antimykotikum behandelt. In dieser Gruppe waren 15 weibliche und 23 männliche Patienten. Das mediane Alter bei Erstaufnahme entsprach fünf Jahren. Der Interquartilsabstand betrug 10 (25. Perzentile zwei und 75. Perzentile zwölf Jahre). Der jüngste Patient war einen Tag alt und der älteste 17 Jahre. Bei den Grunderkrankungen dieser Patienten war die ALL mit 19 Patienten (50%) am häufigsten vertreten, gefolgt von der AML (n=6) den Non-Hodgkin-Lymphomen (n=5) und solider Tumoren außerhalb des ZNS (n=5). Selten traten in dieser Patientenpopulation ZNS-Tumoren (n=2) und Myelodysplastische Syndrome (n=1) auf (siehe Abbildung 2). 37 der Patienten hatten einen chirurgisch implantierten Broviac-Katheter und ein Patient einen Port.

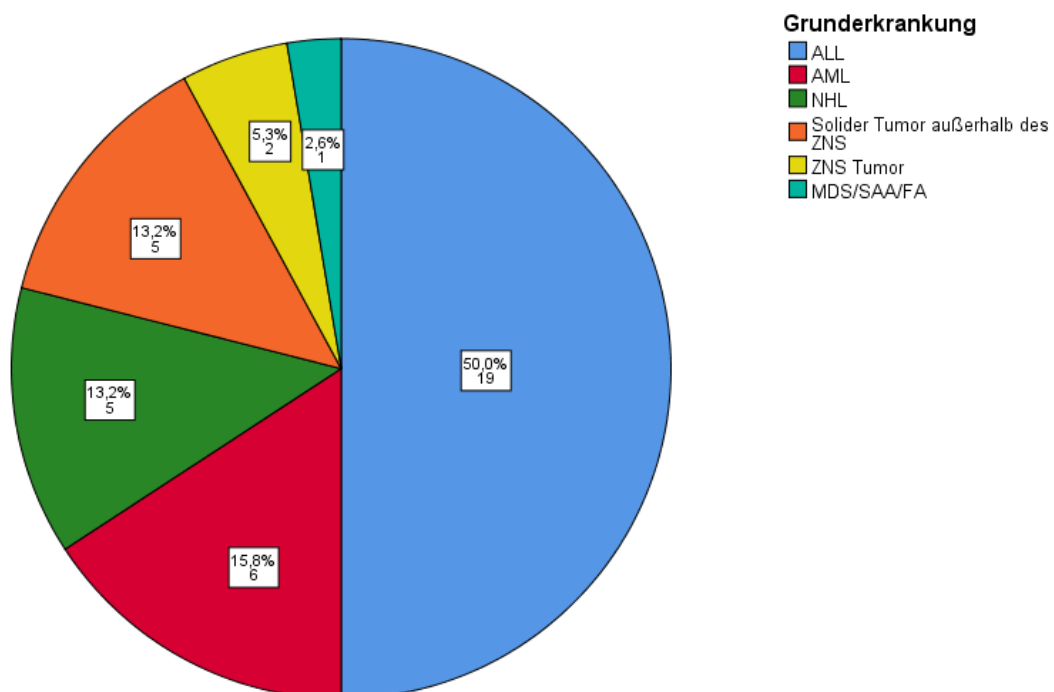


Abbildung 2: Grunderkrankungen Antimykotika-Gruppe

Insgesamt erhielten diese 38 Patienten in 86 Fällen systemische Antimykotika. In der folgenden Ergebnisdarstellung ist jeweils zu beachten, ob von Patienten oder von Fällen gesprochen wird.

In 84,9% (n=73) der Fälle hatten die Patienten zu Beginn des Antimykotika-Einsatzes Fieber, während in 15,1% (n=13) der Fälle zu diesem Zeitpunkt kein Fieber bestand.

Die systemischen Antimykotika wurden in 44 Fällen zur Prophylaxe und in 42 Fällen zur Therapie eingesetzt. Betrachtet man anstelle der Behandlungsfälle die Patientenzahl, so

erhielten von den insgesamt 38 antimykotisch behandelten Kindern 25 mindestens einmal eine Antimykotika-Prophylaxe und 26 mindestens einmal eine antimykotische Therapie. Bei 13 Patienten wurden systemisch wirksame Antimykotika sowohl in der Prophylaxe- als auch in der Therapiegruppe eingesetzt.

### **4.3 Vergleich beider Populationen**

Es soll nun ein Vergleich der Gesamtpopulation an Patienten, die im Zeitraum vom 01.04.2016 bis 30.06.2018 auf der Station K05 stationär waren mit denjenigen Patienten, die in diesem Zeitraum ein systemisch wirksames Antimykotikum erhielten, in Bezug auf die Grunderkrankung, das Alter, das Geschlecht und den Status der Grunderkrankung vorgenommen werden. Hierbei fällt auf, dass der Anteil der jeweiligen Grunderkrankungen unterschiedlich verteilt ist. In der Gesamtpopulation waren ZNS-Tumoren am häufigsten gefolgt von soliden Tumoren außerhalb des ZNS und der ALL. Bei der Patientenpopulation, der ein Antimykotikum verabreicht wurde, kam als Grunderkrankung die ALL mit 50 % eindeutig am häufigsten vor, während diese Grunderkrankung in der Gesamtpopulation lediglich mit einem Anteil von 18 % vertreten war. Die unterschiedliche Verteilung der Grunderkrankungen innerhalb der beiden Gruppen war mit einem p-Wert von  $<0,001$  statistisch signifikant. Bei den Parametern Alter, Geschlecht und dem Status der Grunderkrankung gab es keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen (siehe Tabelle 2).



Tabelle 2: Vergleich der Gesamtpopulation mit den Antimykotika-Patienten

		Antimykotikum						p-Wert
		Nein			Ja			
		Median [Min-Max] IQR	n	Prozent	Median [Min-Max] IQR	n	Prozent	
Alter bei Erstaufnahme (Jahre)		5 [0-22] 11			5 [0-17] 10			0,345
Geschlecht	weiblich		73	44,2%		15	39,5%	0,717
	männlich		92	55,8%		23	60,5%	
Grunderkrankung	ALL		18	10,9%		19	50,0%	<0,001
	AML		2	1,2%		6	15,8%	
	NHL		3	1,8%		5	13,2%	
	Hodgkin		14	8,5%		0	0,0%	
	Solider Tumor außerhalb des ZNS		47	28,5%		5	13,2%	
	ZNS Tumor		53	32,1%		2	5,3%	
	Neuroblastom		15	9,1%		0	0,0%	
	Immundefekt		1	0,6%		0	0,0%	
	MDS/SAA/FA		5	3,0%		1	2,6%	
	Sonstige		7	4,2%		0	0,0%	
Status Grunderkrankung	Ersterkrankung		164	86,8%		36	78,3%	0,166
	Rezidiv		25	13,2%		10	21,7%	

#### 4.4 Antimykotische Prophylaxe

Insgesamt erhielten 25 Patienten eine antimykotische Prophylaxe. Innerhalb der Prophylaxe-Patienten traten die Grunderkrankungen in folgender Häufigkeit auf: ALL (n=14; 56%), AML (n=5; 20%), Non-Hodgkin-Lymphome (n=4; 16%), Myelodysplastisches Syndrom (n=1; 4%) und ZNS-Tumoren (n=1; 4%). Unter den 44 Prophylaxe-Fällen wurde am häufigsten liposomales Amphotericin B (AmBisome®; n=33; 75%) eingesetzt, gefolgt von Caspofungin (n=5; 11%), Fluconazol (n=3; 7%) und Micafungin (n=3; 7%). Die mediane Dauer der Prophylaxe betrug fünf Tage, wobei das Minimum bei einem und das Maximum bei 28 Prophylaxe-Tagen lag. Der Interquartilsabstand betrug 7,5 (25. Perzentile 2,25 und 75. Perzentile 9,75 Tage).

Unter den Prophylaxe-Fällen lag bei den Patienten 37 mal Fieber (84 %) und siebenmal kein Fieber (16%) vor. In 39 Fällen (89%) hatte der prophylaktisch behandelte Patient eine

Granulozytopenie und in fünf Fällen (11%) keine. Bis maximal zehn Tage hielt die Granulozytopenie in 13 Fällen an und länger als zehn Tage in 26 Fällen.

#### 4.4.1 Indikation für die antimykotische Prophylaxe

Im Folgenden soll die jeweilige Indikation zur antimykotischen Prophylaxe näher betrachtet und erläutert werden. Um eine gewisse Übersichtlichkeit zu schaffen, erfolgt die Beschreibung der Prophylaxe-Gruppe und deren Indikationen erkrankungsassoziiert.

Die erste Gruppe bilden Patienten mit einer **ALL als Grunderkrankung**. Bei diesen 14 ALL-Patienten wurden 20 verschiedene prophylaktische Behandlungen mit systemisch wirksamen Antimykotika durchgeführt. Mit Ausnahme von einer Prophylaxe mit Caspofungin wurde in dieser Gruppe ausschließlich L-AMB eingesetzt. In 19 der genannten Fälle wurde eine Primärprophylaxe angewandt und in einem Fall eine Sekundärprophylaxe. Bei den Patienten mit Primärprophylaxe gab es acht Behandlungsfälle, bei denen die Hochrisikokonstellation des Patienten die Indikation zur Gabe von L-AMB war (darunter fünf Fälle mit ALL-Rezidiv). In elf Fällen wurde aufgrund zeitgleicher chemotherapeutischer Behandlung bzw. langen Phasen der Neutropenie vorsorglich mit Antimykotika behandelt. Bei einem Patienten mit histologisch gesicherter invasiver Aspergillose der Lunge und des ZNS erfolgte eine Sekundärprophylaxe parallel zur Fortsetzung der Chemotherapie. Bei diesem Patienten wurde die invasive Aspergillose bioptisch gesichert (Operation der intrazerebralen Abszesse) und es wurde ein signifikanter Anstieg des Aspergillus-Antigen-Index (Platelia™ Galactomannan ELISA) im Serum und im Liquor dokumentiert. Die Sekundärprophylaxe erfolgte mit L-AMB. Dieser Fall wurde als Case Report publiziert, u.a., weil bei diesem Patienten parallel zur invasiven Aspergillose eine Legionellose bestand (FURTWANGLER et al., 2017).

Die zweite hier genauer betrachtete Gruppe besteht aus allen Patienten, die im Beobachtungszeitraum auf der Station K05 eine antimykotische Prophylaxe erhielten und als **Grunderkrankung eine AML** haben. Diese Gruppe besteht aus fünf Patienten und zehn prophylaktischen Behandlungen. Auch in dieser Gruppe wurde bis auf einen Fall, in dem Caspofungin zur Prophylaxe genutzt wurde, jeweils L-AMB eingesetzt. In acht Fällen stellte die Hochrisikokonstellation der AML und deren Induktionstherapie die Indikation zur antimykotischen Prophylaxe. Zweimal wurde die Prophylaxe während einer intensiven Rezidiv-Chemotherapie durchgeführt, wobei hier in einem der beiden Rezidiv-Fälle Caspofungin eingesetzt wurde.

In der Gruppe mit Patienten, die als **Grunderkrankung ein NHL** haben und eine antimykotische Prophylaxe erhielten, waren insgesamt vier Patienten mit sieben verschiedenen Behandlungszyklen. Es wurde mit L-AMB und Fluconazol behandelt. Eine

Patientin erhielt die Prophylaxe aufgrund anhaltender Neutropenie bei Beginn des CC-Blocks der Chemotherapie. Bei einem Patienten wurden drei Prophylaxe-Zyklen dokumentiert. Ein weiterer Patient aus dieser Gruppe fieberte aufgrund seiner chemotherapeutisch schwer zu kontrollierenden Grunderkrankung (Multifokales T-Zell-Lymphom) anhaltend über 39° und bot während des Fiebers auch einen reduzierten Allgemeinzustand. Er erhielt verschiedene Antibiotika (-kombinationen), weil es klinisch nicht möglich war, eine Infektion als Ursache des anhaltenden Fiebers auszuschließen. In den beiden verbleibenden Fällen wurde zeitgleich zur intensiven Induktionschemotherapie das Antimykotikum eingesetzt.

In der Kategorie der ZNS-Tumoren war in der Prophylaxe-Gruppe ein Patient mit Medulloblastom vertreten. Der Patient erhielt nach zweimaliger **Hochdosischemotherapie** und **autologer Stammzelltransplantation** prophylaktisch jeweils fünf Tage lang Caspofungin.

Ein Patient mit **Myelodysplastischem Syndrom** als Grunderkrankung wurde mehrfach einer antimykotischen Prophylaxe unterzogen. Der Patient hatte eine Panzytopenie und akutes Knochenmarkversagen unklarer Ursache, woraufhin ein immunsuppressiver Therapieversuch (viertägige Gabe von Anti-Thymozytenglobulin und parallel dreiwöchige Cortisontherapie) durchgeführt wurde. Aufgrund des stark erhöhten Infektionsrisikos wurde eine Prophylaxe mit L-AMB begonnen. Darunter stiegen die Kreatininwerte an, weshalb die Prophylaxe auf Micafungin umgestellt wurde. In einem weiteren Behandlungszeitraum erhielt derselbe Patient nochmals eine Micafungin-Prophylaxe wegen schwerer aplastischer Anämie vor Stammzelltransplantation.

#### **4.4.2 Outcome der antimykotischen Prophylaxe**

Im Weiteren soll nun das Augenmerk auf das Ergebnis der antimykotischen Prophylaxe gelegt werden. Insgesamt verstarb kein Patient aus der Prophylaxe-Gruppe an einer IFI. Bei einer Patientin kam es (nach dem vom internen Audit eingeschlossenen Zeitraum) zu einem Prophylaxe-Versagen unter Micafungin. Diese Patientin erhielt zuerst im Rahmen ihrer AML eine Prophylaxe mit L-AMB. Da sie allergisch darauf reagierte, wurde die Prophylaxe auf Micafungin umgestellt. Die prophylaktische Gabe von Micafungin erfolgte zweimal wöchentlich für insgesamt zehn Wochen. Wegen langanhaltender Neutropenie mit Fieber und trockenem Husten wurde ein natives Spiral-CT des Thorax durchgeführt. Hier ergab sich eine rundliche Konsolidierung im linken Ober- und Unterlappen, vereinbar mit entzündlichen Veränderungen am ehesten im Rahmen einer Pilzpneumonie. Bei dieser Patientin konnte also trotz antimykotischer Prophylaxe mit Micafungin eine IFI nicht verhindert werden und eine antimykotische Therapie mit Voriconazol musste eingeleitet werden, woraufhin es zu einer Rückbildung des pulmonalen Infiltrats kam.

## 4.5 Antimykotische Therapie

Unter den 26 Patienten, bei denen systemische Antimykotika zur Therapie eingesetzt wurden, war ebenfalls die ALL (n=13; 50%) als Grunderkrankung am häufigsten. Ein solider Tumor außerhalb des ZNS war bei fünf Patienten (19%) die Diagnose der Ersterkrankung. Bei ebenfalls fünf Patienten (19%) aus der Therapiegruppe lag ein NHL vor, bei zwei Patienten (8%) eine AML und ein Patient (4%) hatte einen ZNS-Tumor (Medulloblastom). Insgesamt gab es im Beobachtungszeitraum 42 Behandlungsfälle mit einer antimykotischen Therapie. Davon wurde in 28 Fällen empirisch, in neun Fällen präemptiv und in fünf Fällen aufgrund einer gesicherten IFI gezielt behandelt. In 36 (86%) Fällen hatten die Patienten zu Beginn der antimykotischen Therapie Fieber, während bei sechs Fällen (14%) kein Fieber vorlag. Granulozytopen waren die Patienten in 32 Fällen (76%) und in zehn Fällen (24%) war zum Therapiebeginn definitionsgemäß keine Granulozytopenie vorhanden. Die Dauer der Granulozytopenie betrug in 16 Fällen maximal zehn Tage und in 16 Fällen mehr als zehn Tage. Am häufigsten wurde zur Therapie Fluconazol (n=15; 36%) eingesetzt. L-AMB kam 14-mal (33%) und Caspofungin 13-mal (31%) zum Einsatz. Die mediane Behandlungsdauer mit Antimykotika betrug in der Therapiegruppe sieben Tage. Ein Tag war das Minimum der Behandlungslänge und 41 Tage das Maximum. Der Interquartilsabstand betrug 4 (25. Perzentile 4 und 75. Perzentile 8 Tage).

### 4.5.1 Indikation für die antimykotische Therapie

In der Therapiegruppe wird im Folgenden eine genauere Betrachtung der jeweiligen Indikation für die systemische antimykotische Therapie vorgenommen. Die Einteilung in Gruppen erfolgt erneut erkrankungsassoziiert.

Als erstes wird auf die Gruppe von Patienten eingegangen, deren **Grunderkrankung eine ALL** ist. In dieser Gruppe gab es 13 Patienten mit insgesamt 17 verschiedenen antimykotischen Therapiezyklen. Bei fünf Patienten aus der ALL-Gruppe waren unter anderem ein ausgeprägter Mundsoor bzw. eine hochgradige Mukositis (parenterale Ernährung, Morphin-Dauerinfusion) die Indikation für eine Therapie mit Fluconazol. In neun Behandlungsfällen wurde eine empirische Therapie aufgrund von Granulozytopenie und Fieber durchgeführt. Dabei wurde bis auf zwei Behandlungen, bei denen Caspofungin zum Einsatz kam, mit L-AMB therapiert. Eine Patientin hatte im Verlauf einer *S.aureus*-Sepsis eine Pneumonie mit negativem Aspergillus-Antigen. Diese Patientin erhielt aufgrund der radiologisch gesicherten Pneumonie bei Neutropenie eine präemptive Therapie mit Caspofungin. Zwei weitere Patientinnen dieser Gruppe erlitten ein Rezidiv der ALL. Eine der beiden Patientinnen hatte vor der antimykotischen Therapie eine allogene Stammzelltransplantation in CR-2 (nach drei Zyklen Blinatumomab) hinter sich. Sie

entwickelte eine Mukositis Grad 4 sowie eine Soor-Laryngitis (Diagnose mittels Laryngoskopie durch ein HNO-Konsil) und wurde mit Caspofungin behandelt. Die andere Patientin mit ALL-Rezidiv erhielt wegen zweizeitigem Fieber unbekannter Ursache, Schüttelfrost und Diarrhoe Meropenem und Metronidazol (*C. difficile*-assoziierte Erkrankung) sowie eine empirische Therapie mit Caspofungin.

Die zweite Gruppe bilden die **Patienten mit AML** (2 Patienten) mit drei antimykotischen Behandlungszyklen. Die beiden Patienten bekamen jeweils eine empirische Therapie aufgrund von anhaltendem Fieber bei Granulozytopenie. Einmal wurde L-AMB und zweimal Caspofungin eingesetzt.

Fünf **Patienten mit NHL** erhielten eine antimykotische Therapie (6 antimykotische Behandlungszyklen). In fünf dieser Fälle bestand die Indikation in anhaltendem Fieber bei Granulozytopenie. Hier wurde sowohl auf Caspofungin, Fluconazol und L-AMB zurückgegriffen. Bei einem Patienten lag der Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion vor, da in der CT-Aufnahme der Lunge bei Pneumonie des rechten Lungenlappens mit einer IFI vereinbare Herde nachgewiesen wurden. Das Aspergillus-Antigen war negativ bei diesem Patienten, weshalb man von einer möglichen IFI ausging. Dieser Patient wurde präemptiv mit Caspofungin behandelt.

Eine weitere Gruppe bilden die **Patienten mit soliden Tumoren außerhalb des ZNS**. Hier wurden sechs Patienten mit 15 antimykotischen Behandlungszyklen eingeschlossen. In fünf Fällen kamen Antimykotika wegen Mundsoor bzw. wegen febriler Granulozytopenie nach Chemotherapie zum Einsatz. Ein Patient reagierte anaphylaktisch auf L-AMB, weshalb die Behandlung auf Caspofungin umgestellt wurde. Ein weiterer Patient aus dieser Gruppe bekam bei ausgeprägtem Mundsoor und Mukositis eine gegen *Candida spp.* gerichtete Therapie mit Fluconazol. Bei zwei Patienten innerhalb dieser Gruppe erfolgte eine empirische Therapie mit L-AMB bei anhaltendem Fieber nach Stammzelltransplantation und Granulozytopenie. Neben diesen Fällen gab es in der beschriebenen Gruppe eine jugendliche Patientin, bei der eine IFI gesichert werden konnte (Details hierzu in Abschnitt 4.5.3.). Diese Patientin erlitt eine Stumpfinfektion nach Oberschenkel-Amputation bei Osteosarkom. Im knochenah gelegenen Entzündungsherd wurden bioptisch Koagulase-negative Staphylokokken und *Candida albicans* nachgewiesen. Bei dieser Patientin musste – trotz dieser schwerwiegenden Komplikation – die Chemotherapie der Grunderkrankung (Osteosarkom) fortgesetzt werden. Im Verlauf wurde Caspofungin statt Fluconazol eingesetzt, um unerwünschte Interaktionen mit der Chemotherapie zu vermeiden. Insgesamt erhielt diese Patientin für 66 Tage Caspofungin und 140 Tage Fluconazol als antimykotische Therapie der gesicherten IFI.

In der Therapiegruppe gab es einen Patienten mit Medulloblastom. Dieser Patient erhielt eine viertägige Therapie mit Fluconazol wegen einer febrilen Granulozytopenie und Mundsoor.

#### **4.5.2 Outcome der antimykotischen Therapie**

Innerhalb der Therapiegruppe heilte die Infektion bei 35 Fällen (83%) aus und bei sieben Fällen (17%) führte die Grunderkrankung zum Tod. Auf die einzelnen Patienten bezogen waren es vier Kinder, die an ihrer Grunderkrankung verstarben. Kein Patient verstarb in diesem Audit an den Folgen einer IFI.

#### **4.5.3 Patienten, bei denen innerhalb des internen Audits eine invasive Pilzinfektion gesichert wurde**

Innerhalb des Zeitraums des internen Audits gab es eine Patientin, bei der eine invasive Pilzinfektion gesichert und anschließend gezielt behandelt wurde. Diese jugendliche Patientin hat als Grunderkrankung ein hochmalignes Osteosarkom des rechten distalen Femurs. Die Erstdiagnose der Krankheit wurde im Oktober 2016 gestellt. Das Osteosarkom brach in das Kniegelenk mit ein und infiltrierte das laterale Tibiaplateau, den M. quadriceps femoris sowie den M. biceps femoris caput breve und den M. gastrocnemius caput laterale und mediale. Vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie wurde der Patientin im November 2016 ein einlumiger Broviac-Katheter chirurgisch implantiert. Die neoadjuvante Chemotherapie erfolgte dann mit zwei Zyklen Adriamycin und Cisplatin und vier Zyklen hochdosiertem Methotrexat bis Februar 2017. Nach der Chemotherapie trat bei der Patientin Mundsoor auf, weshalb sie zehn Tage lang kalkuliert Fluconazol als antimykotische Therapie erhielt. Bei klinisch nicht zufriedenstellendem Ansprechen auf die Chemotherapie (Schmerzen, Schwellung) wurde eine Kontroll-MRT durchgeführt, in der keine signifikante Befundänderung zur Initialuntersuchung zu sehen war. Daraufhin wurde der Fall in der interdisziplinären, pädiatrischen, orthopädischen Tumorkonferenz ausführlich diskutiert und besprochen. Der Konsens dieser Tumorkonferenz war, dass ein Extremitätenerhalt bei dieser jugendlichen Patientin unter diesen Umständen nicht möglich sei und dass die vorbeschriebenen Lungenmetastasen anschließend operiert werden sollten. Nach ausführlicher Aufklärung der Patientin und der Sorgeberechtigten wurde im März 2017 ca. 25 cm oberhalb des Kniegelenkspaltes eine Amputation des Oberschenkels durchgeführt. Im Verlauf kam es zu einer postoperativen abszendierenden Infektion des Oberschenkelstumpfes mit Nachweis von *Staphylokokkus epidermidis* und *Candida albicans*, woraufhin die Patientin antibiotisch mit Teicoplanin und antimykotisch mit Fluconazol (2 Tage) behandelt wurde. Da trotzdem beide Erreger weiter im Wundexsudat nachweisbar waren, wurde die antibiotische Therapie um Daptomycin erweitert und die antimykotische

Therapie mit Caspofungin fortgesetzt. Die Umstellung auf Caspofungin war zudem erforderlich, weil die postoperative Chemotherapie fortgeführt werden musste. Im Mai 2017 wurde eine Wundrevision mit knöcherner Nachresektion des Oberschenkelstumpfes von 4 cm durchgeführt und die Wunde verschlossen.

Die systemische Behandlung wurde mit Daptomycin und Caspofungin bis zum 20. Mai 2017 fortgesetzt. Bis zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin 24 Tage lang Caspofungin erhalten. Mehrfach waren Wundrevisionen mit Debridement und abschließender Vacuseal™-Behandlung erforderlich. Anschließend erfolgte eine zweizeitige Operation der vorbeschriebenen Lungenrundherde. Im ersten rechtsseitigen Resektat fanden sich keine vitalen Tumorzellen. Anfang Juni 2017 erfolgte die atypische Resektion des linken Unterlappens und der Lingula, bei der vier vitale Metastasen entfernt wurden. Nach zwei Gaben Methotrexat traten bei der Patientin erneut Schmerzen im Stumpf und eine lokale Rötung auf. Im MRT zeigten sich zwei Weichteilabszesse und flächige entzündliche Veränderungen, insgesamt passend zu einer Osteomyelitis. Es wurde erneut eine Behandlung mit Teicoplanin, Ciprofloxacin und Caspofungin aufgenommen. Die antibiotische Therapie wurde fortgeführt und die intravenöse Chemotherapie beendet, um die Heilung und den Erhalt des Oberschenkelstumpfes zu ermöglichen. Die Patientin erhielt anschließend eine metronomische zehntägige orale Chemotherapie mit Trofosamid und Idarubicin sowie danach insgesamt elf Blöcke Trofosamid und Etoposid. Unter dieser Therapie waren die entzündlichen Veränderungen allmählich rückläufig. Die antimykotische Therapie mit Caspofungin (41 Tage Therapie) wurde Anfang August dann auf Fluconazol oral umgestellt. Die antibiotische Therapie mit Teicoplanin wurde fortgeführt. Parallel dazu wurde die orale Chemotherapie mit Trofosamid und Etoposid durchgeführt. Insgesamt wurden ab Ende Juli elf Blöcke zu je zehn Tagen verabreicht. Die ambulant fortgeführte orale antimykotische Therapie mit Fluconazol konnte im Dezember 2017 nach insgesamt 138 Tagen beendet werden. In den zehntägigen Therapiepausen wurden ab Februar 2018 statt intravenösem Teicoplanin Linezolid per os verabreicht. Bei deutlich rückläufiger Entzündung und anhaltender kompletter Remission wurde die Chemotherapie ab März 2018 nur noch mit Trofosamid weitergeführt, die Etoposid-Gabe wurde beendet. Der Broviac-Katheter wurde im Juni 2018 schließlich entfernt und die Patientin konnte in die Reha entlassen werden. Aktuell (April 2020) befindet sich diese Patientin in erster anhaltender Remission und kommt mit ihrer Oberschenkelprothese im Alltag und beim Sport gut zurecht.

Ein anderer Patient, der allerdings noch vor dem Zeitraum des internen Audits eine gesicherte IFI hatte, ist an dieser Stelle zu nennen. Der damals 22 Wochen alte Patient entwickelte eine pulmonale Legionellose und invasive Aspergillose nach einer langen Periode von Leuko- und Lymphopenie während der Induktionstherapie der Behandlung seiner akuten T-lymphoblastischen Leukämie. Dieser Fall wurde nach erfolgreicher

Behandlung der invasiven Aspergillose und Legionellose veröffentlicht (FURTWANGLER et al., 2017). Innerhalb dieses internen Audits erhielt der genannte Patient eine Sekundärprophylaxe mit L-AMB.

## **4.6 Verbrauchsdaten der Antimykotika**

Im Folgenden soll nun auf die Verbrauchsdaten der einzelnen Antimykotika eingegangen werden. Hierbei werden sowohl die aus den Patientenakten erhobenen Daten (Stationsdaten) als auch die von IQVIA erhaltenen Daten (Apothekendaten) betrachtet. Es soll der Frage nachgegangen werden, ob die Apothekendaten (unabhängig von der Indikation) als zuverlässige Größe zur Darstellung des tatsächlichen Verbrauchs genutzt werden können.

### **4.6.1 Liposomales Amphotericin B**

Liposomales Amphotericin B wird auf der Station K05 sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie einer IFI eingesetzt. Hierfür gibt es klinikinterne Standarddosierungen: Wird ein Patient prophylaktisch mit L-AMB behandelt, so ist die Dosierung auf 2,5 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Woche festgelegt. Das heißt der Patient erhält 5 mg/kg/Woche als prophylaktische Gabe. Bei Fieber und Granulozytopenie wird bei Patienten mit erhöhtem Risiko nach 96 Stunden eine empirische Behandlung eingeleitet. Hier entspricht die L-AMB-Dosierung 1 mg/kg/Tag. Bei begründetem Verdacht (präemptive oder gezielte Therapie) auf eine invasive Aspergillose wird mit 3-5 mg/kg/Tag L-AMB behandelt.

Im Weiteren soll nun darauf eingegangen werden, wie L-AMB auf der Station K05 angewandt wurde und wie die IQVIA-Verbrauchsdaten mit dem tatsächlichen Verbrauch aus den Patientenakten im Verhältnis stehen. Dabei wird der Verbrauch quartalsweise in g/100 stationäre Patiententage und DDD/100 stationären Patiententage angegeben.

Nach Apothekendaten betrug der Verbrauch im Beobachtungszeitraum 3,16 g/100 Patiententage. Hingegen lag nach Stationsdaten der Verbrauch bei 2,18 g/100 Patiententage.

Betrachtet man das Diagramm zur Darstellung des L-AMB-Verbrauchs (Abbildung 3), fällt besonders der fehlende Wert der IQVIA-Daten im ersten Quartal 2017 auf. In diesem Quartal wurde von der Apotheke kein L-AMB an die Station K05 geliefert, was höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass zu diesem Zeitpunkt noch genügend Ampullen auf Station zur Verfügung standen. Diese Annahme würde auch den Peak im vorherigen, nämlich im vierten Quartal 2016 erklären. Anhand dieses Beispiels ist zu erkennen, dass Abbuchungs- und Anwendungsdaten nicht unbedingt parallel verlaufen.



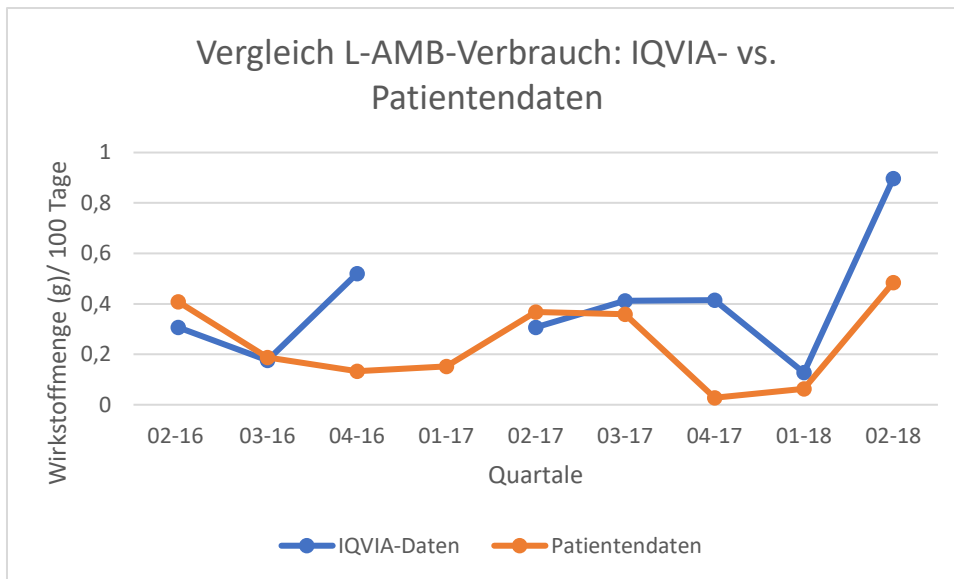


Abbildung 3: Vergleich des L-AMB-Verbrauchs: IQVIA- vs. Patientendaten

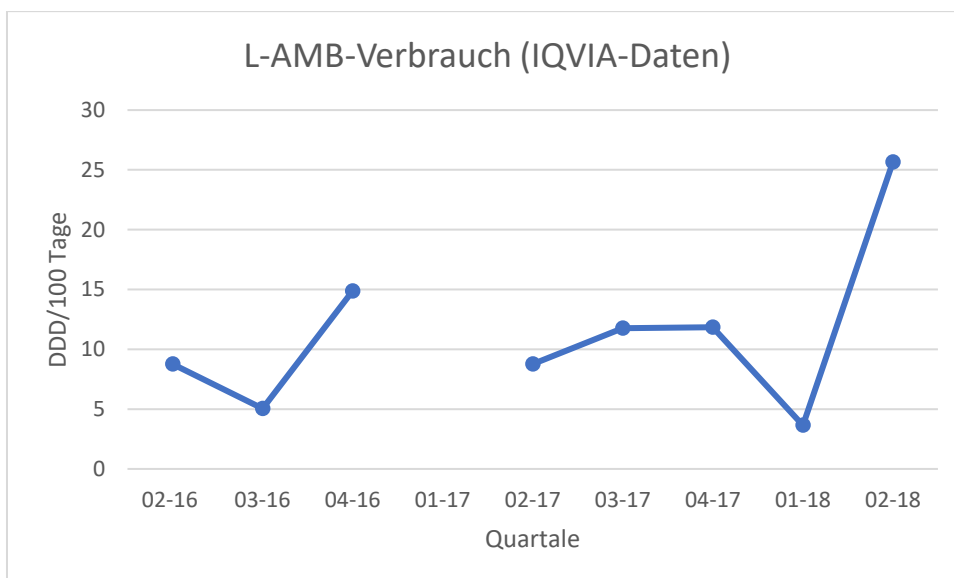


Abbildung 4: L-AMB-Verbrauch in DDD/100 Patiententage

Abbildung 4 stellt den L-AMB-Verbrauch quartalsweise in DDD/100 Patiententage dar.

Um nun herauszufinden, inwiefern die IQVIA-Daten (in g/100 Patiententage) mit den Verbrauchsdaten aus den Patientenakten im Zusammenhang stehen, wurden Korrelationen nach Pearson berechnet. Das Ergebnis zeigte eine Korrelation von 0,482, was einer niedrigen Korrelation entspricht. Mit einem p-Wert von 0,226 war dieser Zusammenhang nicht signifikant (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Korrelation L-AMB-Verbrauch IQVIA- und Patientendaten

		L-AMB-Patientendaten	L-AMB-IQVIA-Daten
<b>L-AMB-Patientendaten</b>	Korrelation nach Pearson	1	0,482
	Signifikanz (2-seitig)		0,226
	N	9	8
<b>L-AMB-IQVIA-Daten</b>	Korrelation nach Pearson	0,482	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,226	
	N	8	8

Des Weiteren wurde untersucht, ob der patientenbezogene Verbrauch mit dem mittleren Case-Mix-Index (CMI-Daten) korreliert.

Auch hier wurden die Daten quartalsweise miteinander verglichen. Die Korrelation nach Pearson betrug 0,472 (geringe Korrelation,  $p=0,2$ ; siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Korrelation L-AMB-Verbrauch und CMI-Daten

		L-AMB-Verbrauch	CMI-Daten
<b>L-AMB-Verbrauch</b>	Korrelation nach Pearson	1	0,472
	Signifikanz (2-seitig)		0,200
	N	9	
<b>CMI-Daten</b>	Korrelation nach Pearson	0,472	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,200	
	N	9	9

#### 4.6.2 Caspofungin

Caspofungin wird auf der Station K05 nach Fachinformation dosiert. Am ersten Tag wird eine „Loading Dose“ von 70 mg/m<sup>2</sup> verabreicht (maximale Dosis 70 mg). Ab dem zweiten Tag der Behandlung wird die Dosis auf 50 mg/m<sup>2</sup> mit einer Maximaldosis von 50 mg reduziert und so für die Dauer der Behandlung fortgeführt.

Nach Apothekendaten betrug der Verbrauch im Beobachtungszeitraum 1,18 g/100 Patiententage. Hingegen lag nach Stationsdaten der Verbrauch bei 1,02 g/100 Patiententage.

Beim Caspofungin sieht man anhand des Diagramms (Abbildung 5) bereits, dass die Werte zum Verbrauch aus den Patientenakten und den IQVIA-Daten während der einzelnen Quartale nahezu parallel verlaufen. Diese Beobachtung bestätigt sich bei der Berechnung der Korrelation nach Pearson. Das Ergebnis der Korrelation zwischen Patienten- und IQVIA-Daten ist mit 0,96 auf einem Niveau von 0,01 signifikant (siehe Tabelle 5).

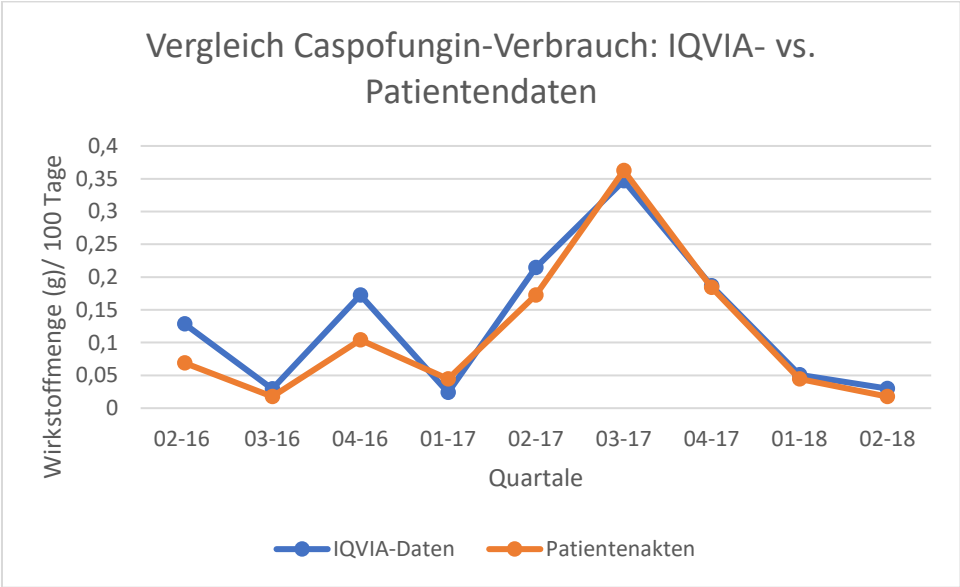


Abbildung 5: Vergleich Caspofungin-Verbrauch: IQVIA- vs. Patientendaten

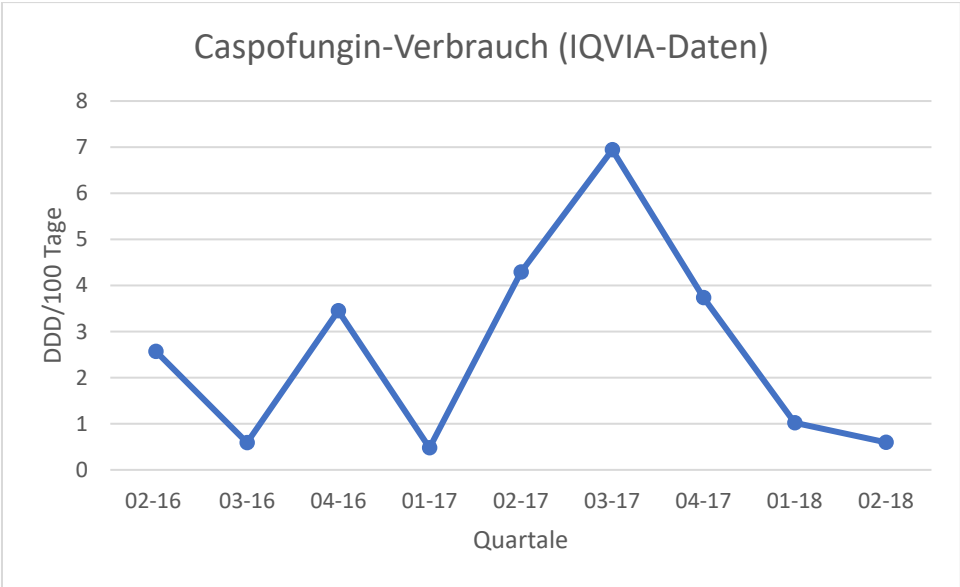


Abbildung 6: Caspofungin-Verbrauch in DDD/100 Patiententage

Abbildung 6 stellt den Verbrauch von Caspofungin pro Quartal in DDD/100 Patiententage dar.

Tabelle 5: Korrelation Caspofungin IQVIA- und Patientendaten

		Caspofungin Patienten- daten	Caspofungin IQVIA-Daten
<b>Caspofungin Patientendaten</b>	Korrelation nach Pearson	1	0,96**
	Signifikanz (2-seitig)		0,000
	N	9	9
<b>Caspofungin IQVIA-Daten</b>	Korrelation nach Pearson	0,96**	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,000	
	N	9	9

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 6: Korrelation Caspofungin-Verbrauch und CMI-Daten

		Caspofungin- Verbrauch	CMI-Daten
<b>Caspofungin- Verbrauch</b>	Korrelation nach Pearson	1	0,270
	Signifikanz (2-seitig)		0,482
	N	9	9
<b>CMI-Daten</b>	Korrelation nach Pearson	0,270	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,482	
	N	9	9

Hingegen ergab die Analyse der Korrelation der Patientenverbrauchsdaten von Caspofungin und den CMI-Daten als Ergebnis 0,270 und keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 6).

#### 4.6.3 Fluconazol

Fluconazol wird in der kideronkologischen Abteilung des Universitätsklinikum des Saarlandes vorwiegend zur kalkulierten Therapie eingesetzt (siehe Hinweis auf S. 26).

Die prophylaktische Dosis von Fluconazol beträgt 6 mg/kg/Tag, wobei zur Candida-Prophylaxe nur sehr selten mehr als 400 mg absolut verordnet werden. Die therapeutische Dosis von Fluconazol beträgt 6-12 mg/kg/Tag.

Nach Apothekendaten betrug der Verbrauch im Beobachtungszeitraum 8,98 g/100 Patiententage. Hingegen lag nach Stationsdaten der Verbrauch bei 3,13 g/100 Patiententage.

Anhand der Abbildung 7 erkennt man auch beim Fluconazol-Verbrauch sehr deutliche Abweichungen zwischen der Wirkstoffmenge ermittelt aus den IQVIA-Daten und dem tatsächlichen Verbrauch auf Station. Die Korrelation nach Pearson ergab einen Wert von 0,276 und das Ergebnis war nicht signifikant ( $p=0,5$ ; siehe Tabelle 7). Ebenso wurde bei der Analyse des tatsächlichen Fluconazol-Verbrauchs mit den CMI-Daten keine signifikante Korrelation festgestellt ( $p=0,6$ ; siehe Tabelle 8).

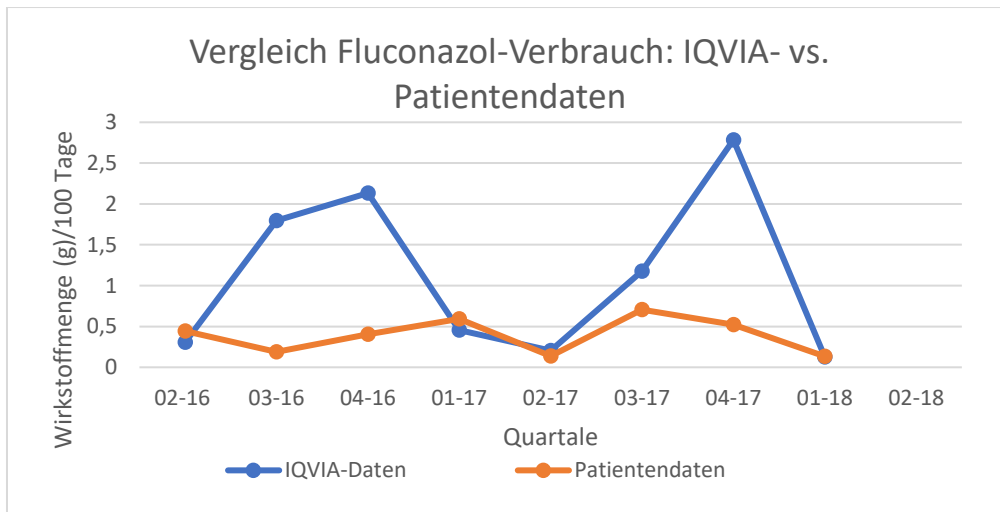


Abbildung 7: Vergleich Fluconazol-Verbrauch: IQVIA- vs. Patientendaten

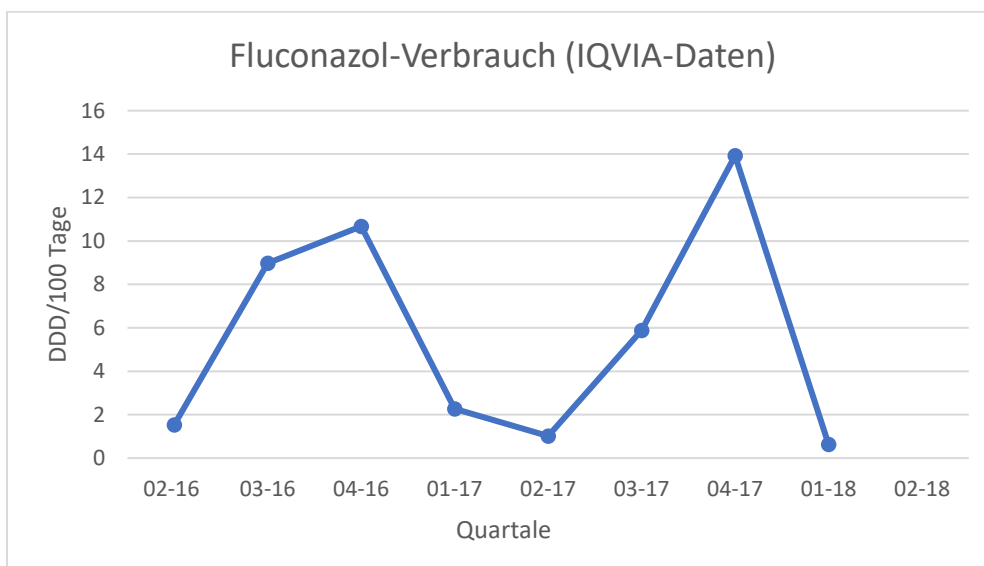


Abbildung 8: Fluconazol-Verbrauch in DDD/100 Patiententage

Abbildung 8 zeigt den Fluconazol-Verbrauch im Beobachtungszeitraum quartalsweise in DDD/100 Patiententage.

Tabelle 7: Korrelation Fluconazol-Verbrauch IQVIA- und Patientendaten

		Fluconazol-Patientendaten	Fluconazol-IQVIA-Daten
<b>Fluconazol-Patientendaten</b>	Korrelation nach Pearson	1	0,276
	Signifikanz (2-seitig)		0,507
	N	8	8
<b>Fluconazol-IQVIA-Daten</b>	Korrelation nach Pearson	0,276	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,507	
	N	8	8

Tabelle 8: Korrelation Fluconazol-Verbrauch und CMI-Daten

		Fluconazol-Verbrauch	CMI-Daten
<b>Fluconazol-Verbrauch</b>	Korrelation nach Pearson	1	-0,212
	Signifikanz (2-seitig)		0,614
	N	8	8
<b>CMI-Daten</b>	Korrelation nach Pearson	-0,212	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,614	
	N	8	9

#### 4.6.4 Micafungin

Micafungin wird in der Kinderonkologie am Universitätsklinikum des Saarlandes ausschließlich zur Prophylaxe eingesetzt. Die Patienten erhalten zweimal pro Woche 3-4 mg/kg Körpergewicht als Infusion über ein bis zwei Stunden (BOCHENNEK et al., 2015).

Nach Apothekendaten betrug der Verbrauch im Beobachtungszeitraum 0,30 g/100 Patiententage. Hingegen lag der Verbrauch nach Stationsdaten bei 0,11 g/100 Patiententage.

Bei Betrachtung des Diagramms zum Vergleich zwischen den IQVIA-Daten und tatsächlichen Daten des Micafungin-Verbrauchs sieht man, dass im zweiten Quartal 2016 kein Micafungin auf der kideronkologischen Station eingesetzt wurde. Im dritten Quartal 2016 wurde von der Apotheke deutlich mehr Micafungin geliefert als tatsächlich verabreicht wurde. Im kompletten Jahr 2017 wurde dann weder Wirkstoff geliefert noch Micafungin auf Station verbraucht. Auch in den beiden ersten Quartalen 2018 wurde kein Micafungin auf der Station K05 zur Prophylaxe genutzt, während von der Apotheke Anfang des Jahres eine

Lieferung des Medikaments an die Station erfolgte (siehe Abbildung 9). Eine aussagekräftige Korrelation nach Pearson ließ sich in diesem Fall nicht berechnen, da nur zwei miteinander zu vergleichende Werte zur Verfügung standen.

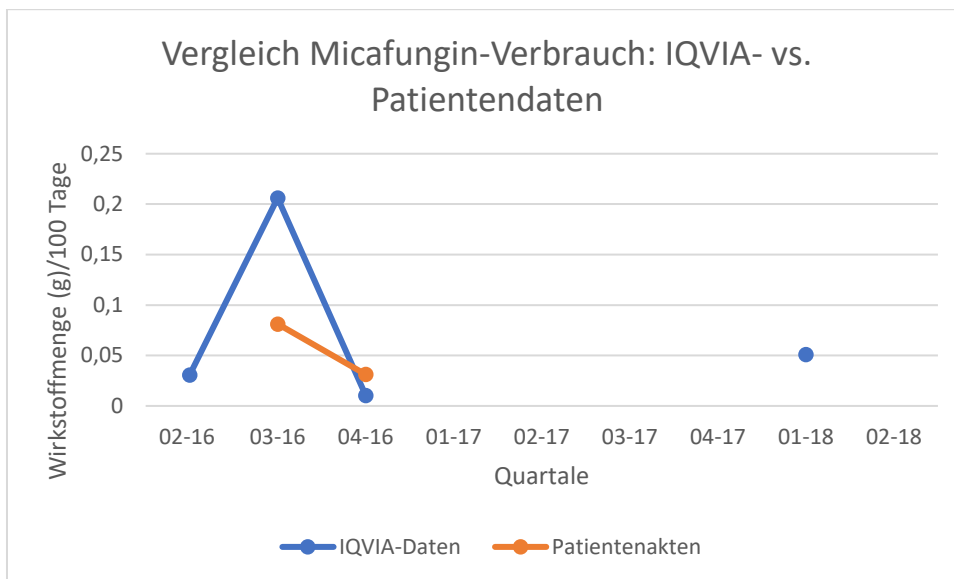


Abbildung 9: Vergleich Micafungin-Verbrauch IQVIA- vs. Patientendaten

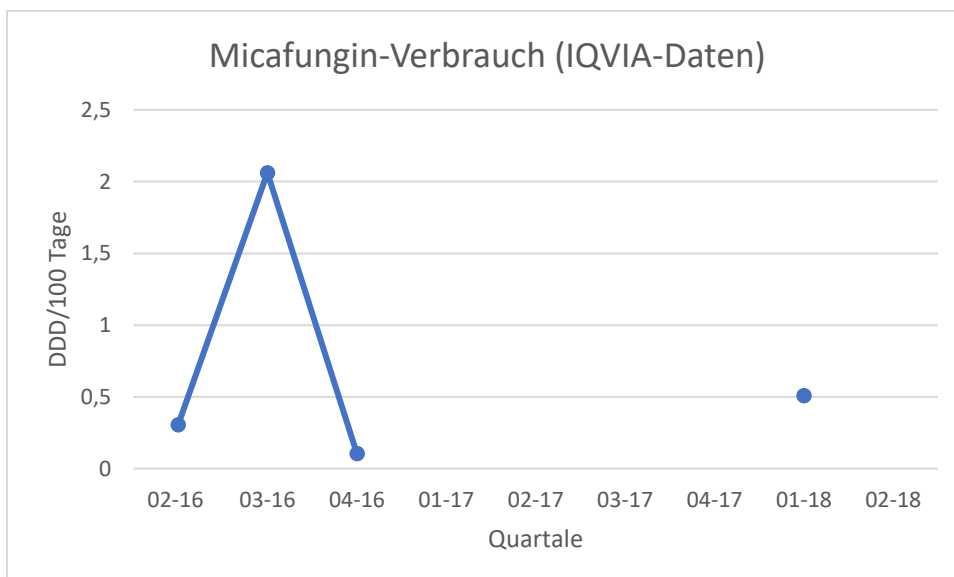


Abbildung 10: Micafungin-Verbrauch in DDD/100 Patiententage

Abbildung 10 stellt den Verbrauch von Micafungin in DDD/100 Patiententage grafisch dar.

#### 4.6.5 Gesamtverbrauch und relativer Anteil der einzelnen Antimykotika

Der Gesamtwert aller Antimykotika im beobachteten Zeitraum ergab bei der Berechnung der IQVIA-Daten ein Ergebnis von 13,6 g/100 Patiententage. Im Vergleich dazu wurde anhand

der Patientenakten ein tatsächlicher Gesamtverbrauch aller verabreichten Antimykotika von 6,4 g/100 Patiententage berechnet.

Fluconazol wurde mit einem Anteil von 55% am meisten von der Apotheke geliefert. Danach folgten L-AMB mit einem Anteil von 19%, Itraconazol mit 9%, Caspofungin (7%), Posaconazol (5%), Nystatin (2%) und Micafungin mit einem Anteil von 2% am Gesamtverbrauch.

Fluconazol hatte mit 49 % auch bei den Patientendaten den größten Anteil am Gesamtverbrauch. L-AMB nahm mit 34% den zweitgrößten Anteil ein, gefolgt von Caspofungin (16%) und Micafungin (2%).<sup>4</sup> Posaconazol, Itraconazol und Nystatin wurden im Beobachtungszeitraum bei keinem Patienten eingesetzt.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Verbrauchsdaten von IQVIA (aus der Apotheke an die Abteilung gelieferte Mengen) und der aus den Patientenakten ermittelte Verbrauch in g/100 Patiententage deutliche Unterschiede aufweisen.

Tabelle 9: Korrelation Gesamtverbrauch und CMI-Daten

		<b>CMI-Daten</b>	<b>Gesamt- verbrauch</b>
<b>CMI-Daten</b>	Korrelation nach Pearson	1	-0,053
	Signifikanz (2-seitig)		0,892
	N	9	9
<b>Gesamt- verbrauch</b>	Korrelation nach Pearson	-0,053	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,892	
	N	9	9

Die Korrelation nach Pearson vom Gesamtverbrauch und den CMI-Daten ergab mit einem p-Wert von 0,89 keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 9).

<sup>4</sup> Zusammen 101%, da die Zahlen zur besseren Lesbarkeit ohne Dezimalstelle gerundet wurden.



## 5 Diskussion

Apothekendaten (Auslieferungen an die kideronkologische Station, IQVIA-Daten) und Daten zur stationsbezogenen Anwendung systemisch wirksamer Antimykotika unterscheiden sich gravierend. Die Apothekendaten entsprechen nicht dem tatsächlichen Verbrauch im jeweiligen Quartal. Die auf Apothekendaten bezogene Analyse des Verbrauchs an systemisch wirksamen Antimykotika kann daher nur orientierende Hinweise liefern. Für die genauere Analyse auch in Hinblick auf die Etablierung eines Antifungal Stewardship sind patienten- und fallbezogene Analysen unabdingbar.

Die Art der Grunderkrankung und die damit zusammenhängende Intensität und Dauer der Chemotherapie haben einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer systemisch wirksamen Antimykotika-Therapie bei kideronkologischen Patienten. Dies trifft besonders auf die akute lymphoblastische (ALL) und die akute myeloische Leukämie (AML) zu, aber auch auf bestimmte Hirntumore des Kindesalters mit intensiver Chemotherapie.

Die Parameter „Alter“, „Geschlecht“ und „Status der Grunderkrankung“ hatten in unserem Audit keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer systemisch wirksamen Antimykotika-Therapie.

Unter Micafungin kam es bei einer Patientin mit AML zu einem Prophylaxe-Versagen.

Kein Patient verstarb innerhalb des Beobachtungszeitraums an den Folgen einer IFI.

Aus diesem internen Audit ergeben sich Ansatzpunkte für die Etablierung einer Antifungal Stewardship Initiative.

### 5.1 Apothekendaten und Vergleich mit den Patientendaten

Bei der Analyse der Apothekendaten (Lieferdaten an die Station, ausgewertet mit dem Digitalen Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA®) und deren Vergleich mit dem tatsächlichen Verbrauch von Antimykotika basierend auf den patienten- (fall-) bezogenen Ergebnissen, gab es deutliche Unterschiede. Beim L-AMB betrug die gelieferte Menge nach Apothekendaten im Beobachtungszeitraum 3,16 g/100 Patiententage. Hingegen lag nach Stationsdaten der Verbrauch bei 2,18 g/100 Patiententage. Anhand der Darstellung zum L-AMB-Verbrauch (siehe Abbildung 3) wird deutlich, dass die Apothekendaten und die Anwendungsdaten auf Station nicht unbedingt parallel verlaufen. Daher gibt es erhebliche Ungenauigkeiten, wenn ausschließlich Apothekendaten als Messgröße für den Antimykotika-Verbrauch genutzt werden. Sie können lediglich zur Orientierung, aber nicht zur exakten Darstellung des Verbrauchs dienen.

Bei Caspofungin lagen die Apothekendaten und die Stationsdaten näher beieinander. Die gelieferte Menge nach Apothekendaten im Beobachtungszeitraum betrug 1,18 g/100 Patiententage. Hingegen lag der Verbrauch nach Stationsdaten bei 1,02 g/100 Patiententage.

Bei Fluconazol zeigten die Vergleichswerte große Unterschiede. Die gelieferte Menge nach Apothekendaten im Beobachtungszeitraum betrug 8,98 g/100 Patiententage. Hingegen lag der Verbrauch nach Stationsdaten lediglich bei 3,13 g/100 Patiententage. Mögliche Erklärungen hierfür sind:

- Die Dosierung pro kg Körpergewicht (6-12 mg/kg je nach Schweregrad der Infektion), die nicht mit den verfügbaren Ampullengrößen kompatibel ist (Reste müssen verworfen werden, „single use only“).
- Den Patienten mit Candida-Infektion der Schleimhäute wird die angebrochene Flasche mit Fluconazol-Trockensaft mitgegeben, wenn sie die Klinik verlassen.

Für Micafungin betrug die gelieferte Menge nach Apothekendaten im Beobachtungszeitraum 0,30 g/100 Patiententage. Hingegen lag der Verbrauch nach Stationsdaten bei 0,11 g/100 Patiententage. Im zweiten Quartal 2016 wurde kein Micafungin auf der kinderonkologischen Station eingesetzt. Im dritten Quartal 2016 wurde erheblich mehr Micafungin geliefert als tatsächlich auf Station verbraucht wurde. In den beiden ersten Quartalen 2018 wurde kein Micafungin zur Prophylaxe genutzt, aber von der Apotheke erfolgte Anfang des Jahres eine Lieferung des Medikaments an die Station. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die Lieferungen aus der Apotheke nicht mit der tatsächlich eingesetzten Menge auf Station übereinstimmen. Dadurch kann sich beispielsweise der Bedarf an Wirkstoff im nächsten Quartal verringern, wenn noch eine ausreichende Menge vom vorangegangenen Quartal vorrätig ist.

Folglich ergaben sich auch beim Gesamtverbrauch deutliche Abweichungen zwischen den Apotheken- und Patientendaten. Anhand der Apothekendaten lag der Verbrauch bei 13,6 g/100 Patiententage. Hingegen betrug der Gesamtverbrauch nach Stationsdaten im Beobachtungszeitraum 6,4 g/100 Patiententage.

Es lässt sich zusammenfassen, dass sowohl die Werte zum Verbrauch der einzelnen Antimykotika als auch zum Gesamtverbrauch zwischen Apotheken- und Patientendaten voneinander abweichen und deutliche Unterschiede zwischen diesen Daten zu sehen sind. Die Apothekendaten können demnach nicht für exakte Verbrauchsanalysen genutzt werden. Stattdessen können sie lediglich zur Orientierung des Verbrauchs dienen (welche Antimykotika werden vorrangig eingesetzt?). Zudem erfolgt die Dosierung bei Kindern sehr individuell anhand des Körpergewichts oder der Körperoberfläche und es sind keine

„Standardampullen“ wie bei Erwachsenen verfügbar. Da die Bandbreite an Patienten von Neugeborenen bis zu jungen Erwachsenen reicht, treten folglich große Unterschiede in der benötigten Menge des jeweils eingesetzten Antimykotikums auf. Häufig müssen – da die Rekonstitution nicht unter Reinraumbedingungen in der Apotheke erfolgt – (HERBIG S, 2013) Reste aus den Ampullen verworfen werden, was zu Unschärfen führt, wenn nur die Apothekenbestelldaten zur Darstellung des Antimykotika-Verbrauchs genutzt werden. All diese Voraussetzungen zeigen, dass neben den gelieferten Mengen nach Apothekendaten weitere Datenquellen und Analysen für eine exaktere Dokumentation des Verbrauchs und Verbesserung des Einsatzes von Antimykotika nötig sind.

## **5.2 Epidemiologie**

### **5.2.1 Risikofaktor Grunderkrankung**

Innerhalb der verglichenen Populationen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Grunderkrankung. Bei der Gruppe, die mit Antimykotika behandelt wurde, war der Anteil an ALL-Patienten (50%) deutlich höher als in der Gesamtpopulation (10,9%). Dasselbe war bei der Grunderkrankung AML zu beobachten.

Der hohe Anteil an Leukämie-Patienten in der antimykotisch behandelten Patientengruppe im Vergleich zur Gesamtpopulation ist darauf zurückzuführen, dass unter den hämatologischen Patienten diejenigen mit Leukämie (insbesondere mit AML) ein höheres Risiko für eine IFI haben als Patienten mit anderen Krebsdiagnosen (BOCHENNEK et al., 2020; FISHER et al., 2018; LEHRNBECHER et al., 2019b). Mit einer erkrankungsassoziierten Inzidenzrate von 10% oder höher sind Patienten mit AML, Hochrisiko-ALL, Leukämie-Rezidiv sowie Patienten in der akuten Phase nach allogener Stammzelltransplantation oder mit hochgradiger GVHD (und immunsuppressiver Therapie) im Verlauf dem Risiko für eine IFI besonders stark ausgesetzt. Besondere Herausforderungen in Hinblick auf die zeitnahe Diagnose einer IFI (LEHRNBECHER et al., 2018b; LEHRNBECHER et al., 2016), die hohe Letalität von IFI bei Patienten mit anhaltender Granulozytopenie und der negative Einfluss einer solchen Komplikation auf die Therapieintensität der Grunderkrankung unterstützen die Notwendigkeit einer antimykotischen Prophylaxe in Hochrisiko-Populationen. Im Gegensatz zur genannten Hochrisiko-Gruppe sind die Inzidenzraten für IFI bei Patienten mit anderen pädiatrischen Malignomen (inklusive der Patienten mit autologer HSZT) deutlich niedriger und rechtfertigen keine generelle Implementierung einer antimykotischen Prophylaxe (TRAGIANNIDIS et al., 2012). Hier spielen aufgrund der sehr hohen Arzneimittelkosten auch Aspekte der Wirtschaftlichkeit eine wichtige Rolle. Zum Beispiel erhält ein 20 kg schwerer Patient zur IFI-Prophylaxe zweimal pro Woche 50 mg L-AMB (AmBisome™, 100 mg/Woche). Entwickelt ein

solcher Patient ohne Prophylaxe eine invasive Aspergillose, ist neben allen anderen Maßnahmen (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor, Bronchoskopie, ggf. Operation) eine Therapie mit L-AMB in einer Dosis von 5 mg/kg (100 mg/Tag) über einen Zeitraum von mehreren Wochen erforderlich.

Obwohl die antimykotische Prophylaxe ein wesentlicher Teil der Supportivtherapie für alle Kinder mit AML oder Leukämie-Rezidiv (sowohl AML als auch ALL) ist (WARRIS et al., 2019), bleibt sie im Detail ein Thema der Kontroverse ohne eindeutigen Konsens zwischen unterschiedlichen Zentren und Studiengruppen (TRAGIANNIDIS et al., 2012). Dies ist vor allem der Tatsache geschuldet, dass es nur wenige aussagekräftige prospektive kontrollierte Studien zu diesem Thema in der Pädiatrie gibt (TRAGIANNIDIS et al., 2012). Aktuell läuft eine Diskussion über den Einsatz systemischer antibakterieller und antimykotischer Prophylaxe. Der Nutzen für den individuellen Patienten – die Reduktion gravierender infektiöser Komplikationen durch die Prophylaxe – muss vor allem beim Einsatz von Triazolen (Voriconazol, Posaconazol) gegen das Risiko von Durchbruchinfektionen durch andere Spezies (z.B. *Mucorales* bei Voriconazol) oder resistente Isolate abgewogen werden (BOCHENNEK et al., 2020). Die European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) empfiehlt bei pädiatrischen Patienten mit hohem Risiko für eine IFI eine prophylaktische Antimykotika-Gabe. Der Terminus „Hochrisiko“ ist international nicht einheitlich definiert, jedoch gilt nach allgemeinem Verständnis eine Patientengruppe mit einer IFI-Inzidenzrate von mehr als 10% als Hochrisikogruppe. Eine Inzidenzrate unter 10% („niedriges Risiko“) schließt aber das Auftreten einer IFI beim individuellen Patienten keineswegs aus. Zum Beispiel kann ein Patient mit Standardrisiko ALL in der Reinduktionstherapie zu einem Patienten mit hohem Risiko für eine IFI werden, wenn es während der hoch dosierten Steroidbehandlung der ALL zu einer ausgeprägten prolongierten Granulozytopenie (>10 Tage) kommt. Insofern ist zur Entscheidung für oder gegen eine antimykotische Prophylaxe – unabhängig von der Zugehörigkeit des Patienten zu einer übergeordneten Risikogruppe – eine an die Situation angepasste individuelle ärztliche Risikoanalyse erforderlich (GROLL et al., 2014). In einer aktuellen multizentrischen Studie wird die Bedeutung einer genaueren Betrachtung der kinderonkologischen Patienten mit ALL hervorgehoben. Obwohl die Grunderkrankung ALL im Vergleich zu AML-Patienten oder Patienten mit Leukämie-Rezidiv ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer IFI darstellt (Inzidenzrate < 5%), ist es wichtig diese Patientengruppe genauer zu analysieren, da absolut betrachtet die meisten kinderonkologischen IFI-Ergebnisse bei ALL-Patienten diagnostiziert werden (LEHRNBECHER et al., 2019b). Dies ist durch den sehr hohen Anteil der ALL an allen kinderonkologischen Grunderkrankungen bedingt (80% der kindlichen Leukämien, 450 von 2000 Krebserkrankungen im Kindesalter pro Jahr (KINDERKREBSINFO)). Aufgrund der

oben beschriebenen individuellen ärztlichen Risikoanalyse lag der Anteil der ALL-Patienten in der Antimykotika-Gruppe (Prophylaxe und Therapie) bei 50%.

Mit diesem komplexen Thema beschäftigten sich auch Meryk et al. und legten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie ein Hauptaugenmerk auf pädiatrische Patienten mit akuten Leukämien. Sie demonstrierten dabei den Vorteil einer risikoadaptierten und schimmelpilz-aktiven Prophylaxe bei diesen Kindern und Jugendlichen. Die Studie wurde in der pädiatrischen Abteilung der medizinischen Universität in Innsbruck durchgeführt. Zur Analyse wurden 198 Patienten im Zeitraum von 1. Januar 2000 bis 31. Dezember 2018 retrospektiv erfasst. Es wurden Toleranz und Outcome der Patienten, sowie Toxizität der Antimykotika, deren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und das Auftreten von IFIs während der unterschiedlichen antimykotischen Prophylaxe-Strategien analysiert und miteinander verglichen. Bis 2010 wurde den meisten Patienten Fluconazol (94%, n=98) zur Prophylaxe verabreicht, das Interaktionen mit Vincristin aufweist und dadurch Neuropathien induzieren kann. In diesem Zeitraum erhielten alle pädiatrischen Patienten eine antimykotische Prophylaxe während der Induktionschemotherapie, unabhängig vom jeweiligen Risiko für IFI. Nach 2010 wurde Fluconazol durch L-AMB ersetzt und eine systemische antimykotische Prophylaxe nur noch bei Hochrisikopatienten (27 von 82 Patienten) verabreicht. Nur von einer Minderheit wurde die Prophylaxe mit L-AMB nicht vertragen. Patienten mit geringem Risiko (mittleres und Standardrisiko) für IFI erhielten keine antimykotische Prophylaxe. Durch Vincristin induzierte Neurotoxizität wurde mit der Einführung von L-AMB signifikant reduziert, der Anteil an Patienten mit schwerer Obstipation sank (15,4% vs. 3,7% vor vs. nach 31. Dezember 2010,  $p=0,01$ ) und die Stuhlfrequenz stieg bis zu 38% bei den mit Polyenen behandelten Patienten an ( $p=0,005$ ). Patienten, die eine Prophylaxe mit Fluconazol erhielten, hatten die geringste Stuhlfrequenz im Vergleich zu denjenigen, die mit L-AMB behandelt wurden oder keine Prophylaxe erhielten ( $p=0,005$  und  $p=0,01$ ). Während gastrointestinale Symptome die Hauptnebenwirkung bei der Interaktion von Fluconazol und Vincristin darstellte, wurde die Analyse um Nebenwirkungen von L-AMB-Gaben erweitert. Im Gegensatz zu Patienten, die kein L-AMB erhielten, waren mehr Patienten mit L-AMB-Gaben (44,4% vs. 21,8% L-AMB vs. kein L-AMB) von Hypokaliämien betroffen, wobei der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte. Trat eine Hypokaliämie bei den Patienten auf, war diese meist mild und reversibel und keiner der Patienten musste aus diesem Grund hospitalisiert werden. In Bezug auf das Auftreten von IFI zeigten sich vor 2011 zehn Patienten mit einer bestätigten IFI, die meisten von ihnen waren mit *Aspergillus spp.* infiziert. Nach der Anpassung der Prophylaxe an das IFI-Risiko im Jahr 2011 wurden IFIs komplett verhindert ( $p=0,007$ ). Schlussfolgernd zeigt diese Studie, dass eine Prophylaxe mit L-AMB bei pädiatrischen Leukämiepatienten vorteilhaft ist, da es im Gegensatz zu Fluconazol eine bessere Verträglichkeit und effektivere antimykotische Aktivität besitzt. Der

potenzielle Nutzen einer risikoadaptierten antimykotischen Behandlungsstrategie sollte in den aktuellen Leitlinien zur Prophylaxe bei Kindern mit Leukämien berücksichtigt werden (MERYK et al., 2020).

Um die antiinfektive Prophylaxe und Therapie in Zukunft bestmöglich an die individuelle Situation der Patienten anpassen zu können, empfehlen Bochennek et al. sensitivere Algorithmen zur Risikoeinschätzung (BOCHENNEK et al., 2020). Auch Fisher et al. stellen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit ein Fehlen von Richtlinien zur Einteilung der Patienten in Risikokategorien unter Berücksichtigung vieler gleichzeitig vorhandener oder nacheinander auftretender Faktoren fest. Die Entwicklung solcher Richtlinien für IFI wäre klinisch sehr nützlich, um die prophylaktischen und empirischen Behandlungsstrategien noch gezielter einzusetzen. Bislang werden nur einzelne Risikofaktoren in den klinischen Leitlinien berücksichtigt (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFECTIOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016; FISHER et al., 2018). Hier sind weitere Forschungsarbeiten nötig, um eine personalisierte Risikoeinschätzung in Zukunft in der pädiatrischen Population umsetzen zu können.

Da es mittlerweile ein steigendes Interesse am Konzept der intermittierenden Gabe höherer Dosierungen (extended dosing; im Gegensatz zur täglichen Verabreichung) in der antimykotischen Prophylaxe und Therapie gibt, haben Lehrnbecher et al. eine systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema verfasst und dabei die für diese Strategie in Frage kommenden Antimykotika auf deren pharmakokinetischen Eigenschaften hin überprüft. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen den Ansatz bei der Prophylaxe mit L-AMB und Micafungin, obwohl einige der eingeschlossenen Studien erhebliche methodische Limitationen aufweisen (oft handelt es sich um unkontrollierte Fallserien oder um einen Vergleich mit historischen Kontrollen). Daher empfehlen Lehrnbecher et al. die Konzeption und Durchführung prospektiv-kontrollierter multizentrischer Studien sowie eine entsprechende Evaluation neuer Antimykotika mit langer Halbwertszeit. Die Extended-Dosing-Strategie hat besonders im ambulanten Behandlungskontext günstige Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten, die nicht mehr so häufig in der Ambulanz vorstellig werden müssen (SIMON et al., 2007). Möglicherweise senkt sie auch den Ressourcenverbrauch (LEHRNBECHER et al., 2019a).

An dieser Stelle ist eine erst kürzlich erschienene Leitlinie (Mai 2020) zur systemischen Pilzprophylaxe bei Kindern mit Krebserkrankungen und nach allogener Stammzelltransplantation zu erwähnen. Die Empfehlungen wurden von einem internationalen multidisziplinären Gremium erstellt und eine Einstufung der Evidenzgrade in hoch, mäßig, niedrig oder sehr niedrig vorgenommen. Die wichtigsten Ergebnisse der

Leitlinie beinhalten die nachdrückliche Empfehlung zur Verabreichung einer systemischen Antimykotika-Prophylaxe für Kinder und Jugendliche mit AML, nach allogener HSZT und Patienten, die eine immunsuppressive Therapie zur Behandlung einer GVHD erhalten. Im Falle einer gerechtfertigten systemischen Antimykotika-Prophylaxe wurde der Einsatz eines Schimmelpilz-aktiven Wirkstoffs mit einem Echinocandin oder einem Schimmelpilz-aktiven Azol als starke Empfehlung in der Leitlinie niedergeschrieben. Das Gremium sprach sich auch deutlich gegen den routinemäßigen Einsatz von Amphotericin als systemische antimykotische Prophylaxe aus. Für Kinder unter 13 Jahren werden Echinocandine, Voriconazol oder Itraconazol empfohlen, während bei Kindern  $\geq 13$  Jahren außerdem Posaconazol verabreicht werden kann (LEHRNBECHER et al., 2020). Hervorzuheben ist in diesem Kontext, dass sich die Praxis in der Kinderonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg mit diesen Vorgaben der gerade publizierten Leitlinie deckt.

### **5.2.2 „Alter“, „Geschlecht“ und „Status Grunderkrankung“**

In diesem internen Audit zeigten die Parameter „Alter“, „Geschlecht“ und „Status Grunderkrankung“ keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen den beiden Patientenpopulationen. Im Gegensatz dazu wurden in anderen Studien ein steigendes Alter als Risikofaktor festgestellt (FISHER et al., 2018; LEHRNBECHER et al., 2019b).

In einer systemischen Übersichtsarbeit demonstrieren Fisher et al., dass das Alter der einzige demographische Faktor unter den Risikofaktoren für IFI ist. Eingeschlossen wurden Studien bei Kindern und Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit Malignomen oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Die Altersschwelle für ein erhöhtes IFI-Risiko lag innerhalb der eingeschlossenen Studien einmal bei 7,5 Jahren (SATWANI et al., 2009) und bei fünf Studien bei zehn Jahren (DVORAK et al., 2005; HOL et al., 2014; JAIN, KAPOOR, 2015; KOBAYASHI et al., 2007; SUNG et al., 2009). Allerdings war dabei unklar, ob ein erhöhtes IFI-Risiko auch schon bei einer niedrigeren Altersgrenze aufgetreten wäre. Allgemein liefert diese systemische Übersichtsarbeit als Ergebnis, dass „steigendes Alter“ mit einem erhöhten IFI-Risiko korreliert. Allerdings konnte nicht vollständig geklärt werden, ob das steigende Alter als solches selbst der entscheidende Risikofaktor ist oder eher stellvertretend für andere Faktoren (stärkere Intensität der Chemotherapie, Übergewicht, veränderte Pharmakokinetik und Komorbiditäten) steht. (FISHER et al., 2018).

Für die Studie von Lehrnbecher et al. wurden Daten aus den kinderonkologischen Zentren in Wien, Frankfurt und Münster untersucht und miteinander verglichen. Es wurde keine eindeutige Vorgehensweise zur adäquaten IFI-Risikoeinschätzung bei den verschiedenen ALL-Risikogruppen (ALL-SR = Standard Risk; ALL-MR = Medium Risk; ALL-HR = High Risk)

gefunden. In der Gesamtauswertung konnte in Bezug auf den Risikofaktor „Alter“ gezeigt werden, dass Patienten mit invasiven Schimmelpilz-Infektionen signifikant älter waren als Patienten ohne IFI [medianes Alter 15,6 Jahre (2,3-17,4) vs 5,3 Jahre (0,2-17,9);  $p=0,002$ ].

Im Unterscheid zu den HR-ALL Patienten, bei denen fast alle eine antimykotische Prophylaxe zeitgleich zur intensiven Chemotherapie erhielten, war es unter den SR-ALL Patienten nur eine Minderheit, bei der an den drei Standorten eine antimykotische Prophylaxe verabreicht wurde (LEHRNBECHER et al., 2019b). Dies entspricht der konsentierten Strategie, eine antimykotische Prophylaxe nur in solchen Patientengruppen einzusetzen, bei denen die Inzidenz einer IFI ohne eine solche Prophylaxe erfahrungsgemäß über 10% liegt. Dies ist – wenn alle SR- und MR-ALL Patienten zusammen betrachtet werden, in diesen Gruppen nicht der Fall (GROLL et al., 2014). Angesichts der aktuellen Studienergebnisse hat der Standort Frankfurt nun kürzlich seine internen Standards zur antimykotischen Prophylaxe geändert. Hier erhalten neuerdings alle ALL-SR und ALL-MR Patienten, die älter als zehn Jahre sind, während Phasen der chemotherapeutischen Induktions- und Re-Induktionstherapie eine antimykotische Prophylaxe. Ob diese Strategie die IFI-Raten senken kann und kosteneffektiv ist, soll nun in einem geplanten Audit herausgefunden werden (LEHRNBECHER et al., 2019b).

Der Risikofaktor Rezidiv wurde in unserem internen Audit nicht als solcher identifiziert. Dies hat vermutlich damit zu tun, dass es in der Gesamtpopulation einige Rezidiv-Fälle anderer Krebsarten neben Leukämie-Rezidiven gab, bei denen die Patienten nicht mit Antimykotika behandelt werden mussten. Daher lässt sich annehmen, dass die vergleichende Analyse in Bezug auf den Status der Grunderkrankung aus diesem Grund kein statistisch signifikantes Ergebnis lieferte.

### **5.3 Prophylaxe-Versagen unter Micafungin**

Eine Patientin erlitt nach dem Beobachtungszeitraum des internen Audits trotz Micafungin-Prophylaxe eine IFI. Folglich versagte die Prophylaxe in diesem Fall. Die betroffene Patientin erhielt Micafungin-Gaben am 02.10. und 05.10.2018. Dann wurde die Prophylaxe aufgrund der Chemotherapie unterbrochen (15.10.-19.10.2018) und am 23.10.2018 wieder aufgenommen. Während der Chemotherapie wird die Prophylaxe unterbrochen, um unerwünschte Arzneimittelinteraktionen zu vermeiden. In der CT-Aufnahme des Thorax (bei anhaltendem Fieber) wurde dann am 31.10.2018 der Verdacht auf eine IFI geäußert und es erfolgte eine Umstellung auf Voriconazol. Wichtig zu erwähnen ist in diesem Fall des Prophylaxe-Versagens, dass sich die Granulozytenzahl zum Zeitpunkt der Prophylaxe-Unterbrechung (09.10.2018) bereits erholt hatte (1500/ $\mu$ l mit 43% Neutrophilen). Eine Primärprophylaxe über die Dauer der Granulozytopenie hinaus ist auch in den Leitlinien nicht



vorgesehen (GROLL et al., 2014). Die zu diskutierende Frage ist in diesem Fall, ob die Unterbrechung vor bzw. während der Chemotherapie eine zu lange Prophylaxe-Pause verursacht hat und es deswegen zur Entwicklung der IFI bei der Patientin kam. Es kann nur spekuliert werden, dass eine durchgehende Prophylaxe-Gabe bzw. kürzere Unterbrechung die IFI bei der Patientin hätte verhindern können. Gegen diese Spekulation sprechen Studien, die ebenfalls von Durchbruchinfektionen trotz prophylaktischer Behandlung mit Micafungin berichten. Sowohl bei Erwachsenen (PFEIFFER et al., 2010) als auch bei Kindern (FUNAKI, MIYAIRI, 2018) wurde dies beschrieben. Funaki et al. berichten in ihrer Studie von einem Anteil von 2,4% pädiatrischen Patienten (n=8) mit Durchbruch-Candidämien trotz leitlinienkonformer adäquater Micafungin-Dosierung und obwohl es sich bei den *Candida spp.* nicht um Micafungin-resistente Isolate handelte. Eine Resistenzentwicklung gegen Antimykotika unter der Therapie bei einer erwiesenermaßen zuvor sensiblen Spezies ist viel seltener als bei bakteriellen Infektionserregern. Vielmehr handelt es sich in den letzten Jahren häufiger um Infektionen durch primär Azol-resistente Umweltisolate (z.B. *Aspergillus spp.*), bei deren Selektion möglicherweise auch der unzureichend geregelte Einsatz von Fungiziden in der Landwirtschaft eine Rolle spielt (KANAFANI, PERFECT, 2008; MEIS et al., 2016). Im Gegensatz dazu vermuten Funaki et al., dass erhebliche Anteile der Dosis durch eiweißreiche Pleuraergüsse und Aszites nicht pharmakodynamisch wirksam sein konnten, da die Proteinbindung von Micafungin mit 99,8% sehr hoch ist (FUNAKI, MIYAIRI, 2018).

#### **5.4 Outcome der antimykotischen Behandlung**

Innerhalb des Beobachtungszeitraums des internen Audits verstarb kein Patient an den Folgen einer IFI. Allgemein stellt sich beim Umgang mit Antimykotika die schwierige Frage, bei welchen Patienten eine Behandlung notwendig ist und bei welchen, ohne Einbußen bei der Patientensicherheit, darauf verzichtet werden kann. Sowohl die ECIL- als auch die AWMF- Leitlinien empfehlen eine empirische antimykotische Therapie für Hochrisikopatienten bei granulozytopenen Kindern nach vier Tagen (96 Stunden) Fieber unklarer Ursache, das nicht auf eine leitlinienkonforme angemessene Antibiotikatherapie anspricht. Die empirische antimykotische Therapie soll so lange durchgeführt werden bis sich die Granulozytenzahl erholt hat (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016; GROLL et al., 2014). In Bezug auf die optimale Länge der empirischen antimykotischen Therapie gibt es nach Bochennek et al. eine offensichtliche Forschungslücke (BOCHENNEK et al., 2020).

Die Antimykotika-Therapie in der Kinderonkologie am UKS (Universitätsklinikum des Saarlandes) wird leitlinienkonform durchgeführt. Bei allen Fällen wurde eine empirische

Therapie wegen vorliegender Granulozytopenie und Fieber begonnen. In elf Fällen wurde empirisch mit L-AMB und in acht Fällen mit Caspofungin behandelt. Beide Antimykotika sind für diese Indikation zugelassen (OTTO, GREEN, 2020).

Neben der komplexen Diskussion zu den Risikogruppen für IFI, haben sich mehrere Studien mit der Frage der empirischen IFI beschäftigt (CASELLI et al., 2012; SANTIAGO-GARCIA et al., 2019; SANTOLAYA et al., 2018). Aufgrund der Schwierigkeiten in der Diagnostik und den schwerwiegenden Schäden, die aus verspäteten Behandlungen einer IFI resultieren können (BOCHENNEK et al., 2020; WARRIS et al., 2019), verfolgen die meisten kideronkologischen Zentren eine empirische Behandlungsstrategie bei anhaltendem Fieber (SCHELER et al., 2020). Bei dieser Strategie bleibt zu hinterfragen, ob so ein Übergebrauch an Antimykotika verursacht wird (HAMDY et al., 2017). Die Ergebnisse einer kleinen, kontrolliert randomisierten Studie haben gezeigt, dass eine zurückhaltende Herangehensweise in Bezug auf die empirische antimykotische Therapie bei kideronkologischen Patienten mit niedrigem Risiko für die Entwicklung einer IFI nicht zu erhöhten Komplikationen führt (CASELLI et al., 2012).

Laut ECIL4-Leitlinie kann bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil eine empirische antimykotische Therapie in individuellen Fällen bei anhaltendem Fieber und ausgeprägter, prolongierter Granulozytopenie ( $< 0,5 \times 10^9/L$  über mehr als zehn Tage) und hochgradiger Mukositis erwogen werden (GROLL et al., 2014). Eine alternative Strategie, den Gebrauch von systemisch wirksamen Antimykotika zu reduzieren, ist deren präemptiver Einsatz. Während die empirische Therapie bei allen Patienten mit bestimmten Risikofaktoren für eine IFI, Neutropenie und anhaltendem Fieber initiiert wird, setzt der präemptive Ansatz zusätzlich klinische und mikrobiologische Kriterien voraus, wie z.B. mit einer IFI vereinbare pulmonale Infiltrate in der Computertomographie des Thorax oder ein positives Ergebnis des Platelia®-Galactomannan-Antigentests im Serum. Allerdings ist bei kideronkologischen Patienten mit anhaltender FN (im Unterschied zu den Standards in den Niederlanden (MIEDEMA et al., 2016)) die CT des Thorax aufgrund der Strahlenbelastung kein fester Bestandteil der Diagnostik, solange keine Zeichen für eine Atemwegsinfektion oder eine Hochrisikokonstellation vorliegen. Bei der präemptiven Strategie ist das Vorhandensein und die schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse dieser Diagnostik essentielle Voraussetzung (BOCHENNEK et al., 2020). In der Mikrobiologie am UKS wird der Platelia®-Antigentest in der Routine nur zweimal pro Woche durchgeführt (die Proben werden für einen Testansatz gesammelt). Hingegen ist eine hochauflösende CT mit speziellen Programmen zur Reduktion der Strahlenbelastung bei Kindern jederzeit verfügbar.

Die Arbeitsgruppe von Maria E. Santolaya aus Chile verglich in ihrer Studie die Effizienz von präemptiver und empirischer Antimykotika-Therapie bei kideronkologischen Patienten mit

FN. Im Zeitraum von Juli 2013 bis Dezember 2016 wurde dazu eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie an fünf Krankenhäusern in Santiago durchgeführt. Insgesamt wurden 149 kideronkologische Patienten randomisiert; 73 Kinder wurden durch Zufallsentscheidung der empirischen und 76 Kinder der präemptiven Therapiegruppe zugeteilt. 32 der 76 Kinder innerhalb der präemptiven Therapiegruppe (42%) erhielten eine antimykotische Therapie. Die mediane Behandlungsdauer betrug bei der empirisch behandelten Gruppe elf Tage und bei der Gruppe mit präemptiver Therapie sechs Tage ( $p < 0,001$ ). Die Gesamtsterblichkeit in beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant (8% in der empirischen und 5% in der präemptiven Therapiegruppe;  $p=0,47$ ). Sowohl die mit IFI assoziierte Mortalität (3%;  $p=0,97$ ) als auch der Anteil an Kindern mit IFI (12%;  $p=0,92$ ) und die Fiebertage (Median 9;  $p=0,76$ ) waren in beiden Gruppen gleich. Die mediane Krankenhausverweildauer betrug 19 Tage in der empirisch behandelten Gruppe und 17 Tage in der präemptiven ( $p=0,15$ ). Die Notwendigkeit einer Verlegung auf die Intensivstation bestand in der empirischen Gruppe bei 25% im Vergleich zu 20% in der präemptiven Gruppe bei ( $p=0,47$ ). Zusammengefasst zeigten Santolaya et al., dass in ihrer Studie der präemptive Ansatz genau so effektiv und sicher war wie der empirische, dass durch die präemptive Strategie der Antimykotika-Verbrauch jedoch signifikant reduziert werden konnte (SANTOLAYA et al., 2018).

Basierend auf diesen Ergebnissen in Kombination mit zuverlässigen und schnell verfügbaren diagnostischen Testverfahren, könnte der Behandlungsansatz bei Antimykotika in Zukunft weiter in Richtung der präemptiven anstelle der empirischen Therapie verschoben werden.

## **5.5 Antifungal Stewardship**

Es stellt sich nun die Frage, welche Strategien zur Sicherung eines leitlinienkonformen und rationalen Antimykotika-Einsatzes in der Kinderonkologie angewandt werden können. Bei der Beantwortung dieser Frage geben Publikationen über AFS-Programme Anhaltspunkte.

### **5.5.1 Studien bei erwachsenen Patienten**

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie, die in der hämatoonkologischen Abteilung des Münchner Universitätsklinikums bei erwachsenen Patienten durchgeführt wurde, bewerteten Lachenmayr et al. die Qualität antimykotischer Verschreibungen und beurteilten den Nutzen eines Antifungal Stewardship Programms. Die Studie schloss Patienten  $\geq 18$  Jahren ein, die zwischen Januar und Juni 2016 eine systemisch wirksame antimykotische Prophylaxe oder Therapie erhalten hatten (104 von insgesamt 1278 Patienten). Insgesamt wurden in 171 Fällen Antimykotika eingesetzt, davon 48 Fälle zur Prophylaxe, 104 Fälle zur empirischen Therapie und bei 19 Fällen handelte es sich um eine gezielte antimykotische Therapie. Eine

korrekte Indikation für die Antimykotika-Gabe konnte bei 127 Verschreibungen (74,3%) bestätigt werden, eine korrekte Wahl des Antimykotikums bei 132 (77,2%). Folgende Bereiche, für die es Verbesserungen bedarf, wurden identifiziert: Indikation (25,7%), Wahl des Antimykotikums (22,8%), Dosierung (23,4%) und mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (19,9%). Mehr als 60% der Verschreibungen systemischer Antimykotika wichen von den Leitlinien und/ oder den Empfehlungen in der Gebrauchsanweisung der Medikamente bei mindestens einem dieser Bereiche ab. Von 34 Verschreibungen, deren Anwendung als diskutierbar/ fraglich klassifiziert wurden, wurden 28 als empirische Therapie erfasst. In diesen Fällen wäre ein unterstützender Rat im Prozess der Entscheidungsfindung des behandelnden Arztes, ob eine empirische antimykotische Therapie indiziert ist oder nicht, durch ein Stewardship Team sinnvoll gewesen. Um Verschreibungen von Antimykotika in Zukunft zu verbessern, Feedback an die behandelnden Ärzte geben zu können und individuelle Patienten mit komplizierten Verläufen ohne passenden Wegweiser in den Leitlinien bestmöglich zu behandeln, betonen Lachenmayr et al. daher den Nutzen regelmäßiger Audits und einer interdisziplinären Zusammenarbeit (Infektiologen, Mikrobiologen, Apotheker) (LACHENMAYR et al., 2018).

Als Folge der Studien-Ergebnisse von Lachenmayr et al. und der Tatsache, dass sich verbesserungswürdige Bereiche im Einsatz von Antimykotika zeigten, wurden AFS-Maßnahmen im Münchner Universitätsklinikum implementiert und deren Nutzen in einer weiteren Studie bewertet. Zu den eingeführten Maßnahmen zählten medizinische Schulungen (zwei Einheiten), die Einführung von Kitteltaschenkarten mit Empfehlungen zum antimykotischen Gebrauch (Hauptempfehlungen für den Einsatz von Antimykotika, Dosierungsempfehlungen, potentielle Interaktionen mit anderen Medikamenten) und eine tägliche pharmazeutische Beratung auf Station. In einer sechsmonatigen Beobachtungsstudie wurde der Gebrauch von Antimykotika analysiert und mit den in der vorherigen Studie (siehe oben) gesammelten Daten verglichen. Es wurden jeweils Daten zur Indikation, Wahl des Antimykotikums, Dosierung, Dauer der Anwendung und Medikamenteninteraktionen aus beiden Studien miteinander verglichen. Insgesamt wurden in der zweiten Studie 103 von 1169 stationären Patienten mit Antimykotika behandelt. Im Vergleich zur ersten Studie konnte ein signifikanter Anstieg in der Genauigkeit der Dosierung (+19,3%;  $p < 0,05$ ) und bei der korrekten Wahl des Antimykotikums (+15,9%;  $p < 0,05$ ) festgestellt werden. In Bezug auf klinisch relevante Medikamenteninteraktionen mit parallel zur Antimykotika-Gabe verabreichten Medikamenten konnte ein signifikantes Absinken von -13,9% ( $p < 0,05$ ) beobachtet werden. Keine statistisch signifikante Verbesserung zeigte sich bei der Indikation und Dauer der antimykotischen Behandlung. Von 14 Ärzten, die von den Interventionen auf Station betroffen waren, füllten acht einen Evaluationsbogen aus und gaben durchweg positives Feedback zu den durchgeführten Maßnahmen. Zusammenfassend zeigt diese

Studie, dass die Einführung von AFS-Maßnahmen basierend auf der Anwesenheit von Pharmazeuten auf Station mit einer Verbesserung des Antimykotika-Verbrauchs einherging. Indikation und Dauer der Therapie konnten durch dieses Vorgehen allerdings nicht verbessert werden. Hierfür ist die Unterstützung durch Infektiologen notwendig (LACHENMAYR et al., 2019).

Um Verbesserungen im Umgang mit Antimykotika zu erzielen, ist außerdem eine Überprüfung der Behandlungsqualität in Form von internen Audits erforderlich. Um diese durchführen zu können, sind retrospektive Datensammlungen und -auswertungen (so wie die in dieser Dissertation präsentierte) notwendig. Diese sind – insofern sie nicht elektronisch abgefragt werden können, sondern aus den Patientenakten zusammengestellt werden müssen – sehr zeit- und personalaufwändig. Daher sollten die Sammlung und Bewertung von Daten in Zukunft durch elektronische Dokumentationssysteme vereinfacht werden, die patienten- und fallbezogen den tatsächlichen Einsatz von Antimykotika dokumentieren und Anfragen nach Antimykotikum oder nach ICD10-Diagnosen zulassen. So könnte neben der zeitlichen und finanziellen Ressourceneinsparung in Hinblick auf die Datenanalyse des Audits ein zeitnahes Feedback für die behandelnden Ärzte ermöglicht werden. Zudem betonen Lachenmayr et al. die Wichtigkeit zur regelmäßigen Weiterentwicklung der Leitlinien. Außerdem ist die Einführung von Kitteltaschenhandbüchern mit den wichtigsten Hinweisen und Empfehlungen zu den jeweiligen Antimykotika, Fortbildungen sowie eine pharmazeutische Beratung auf Station sinnvoll, um den Einsatz von Antimykotika zu optimieren (LACHENMAYR et al., 2018). Welche wichtige Rolle das multidisziplinäre Team im Management von IFI spielt, verdeutlichen auch Agrawal et al in einem im Journal of Antimicrobial Chemotherapy veröffentlichten Artikel. Die Autoren betonen die Komplexität der Patientenpopulation mit erhöhtem Risiko für IFI und daraus folgend den Bedarf an einem interdisziplinären Team als Teil des Antifungal Stewardships, bei dem jedes einzelne Teammitglied das nötige spezifische Fachwissen aus seinem Fachgebiet (Pharmakologie, Mikrobiologie, Infektiologie, Onkologie) einbringt. Durch die Bildung eines multidisziplinären Teams soll eine breit gefächerte Expertise im Management von IFI verfügbar sein (AGRAWAL et al., 2016).

### **5.5.2 Studien bei Kindern und Jugendlichen**

In einer ersten Studie speziell bei Kindern wurde gezeigt, dass die Entwicklung von lokalen klinischen Leitlinien in Kombination mit Schulungen zum Einsatz von Antimykotika inkorrekte Anwendungen verringern kann. Die Studie wurde am Gregorio Marañónin Krankenhaus in Madrid durchgeführt. Ziel war die Beurteilung der Auswirkungen von zwei durchgeführten Interventionen in Bezug auf eine angemessene Verschreibung der systemischen Antimykotika. Die erste Intervention erfolgte durch ein multidisziplinäres Team bestehend

aus einem pädiatrischen Hämatonkologen, einem Infektiologen und einem Pharmakologen durch Erstellung eines Protokolls zum Management mit IFI im Mai 2013. Der Einsatz von Antimykotika wurde vor (Januar 2012 bis Mai 2013) und nach Einführung des Protokolls (Juni 2013 bis Dezember 2015) bewertet. Als zweite Intervention erfolgte eine vom Expertenteam organisierte Schulung der entsprechenden Assistenzärzte und des medizinischen Fachpersonals zu den Themen Epidemiologie von Pilzinfektionen bei Kindern, Diagnosestellung, Antimykotika und Management von Infektionen ausgelöst durch *Candida spp.* und *Aspergillus spp.* Um den Effekt dieser Intervention bewerten zu können, wurden vor der Schulung, direkt im Anschluss an die Schulung sowie sechs und zwölf Monate danach von den Teilnehmern ausgefüllte Fragebögen zu den gelehrten Themen bewertet und miteinander verglichen. Innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie wurden in 185 Episoden Antimykotika bei 56 Kindern zur Prophylaxe (58,9%), empirischen (34,6%) oder gezielten Therapie (6,5%) verabreicht. 7% der Antimykotika-Gaben wurden als inadäquat in Bezug auf Wahl des Antimykotikums (53,8%), Dosierung (38,5%) und Verabreichungsform (7,7%) identifiziert. Nach Einführung des Protokolls sanken die unangebrachten Antimykotika-Verschreibungen um 9,9% (15,2% vs. 5,3%;  $p=0,04$ ). Die Ergebnisse der Schulung zeigten eine signifikante Verbesserung der Prozentzahl an richtigen Antworten in den Fragebögen im Vergleich zur Situation vor der Intervention. Außerdem blieb das erhöhte Niveau an richtigen Antworten auch über die Zeit hinweg bestehen (19,7% Verbesserung direkt im Anschluss an die Schulung; [ $p < 0,0001$ ], 21,1% nach sechs Monaten; [ $p < 0,0001$ ] und 16,6% nach zwölf Monaten [ $p=0,002$ ]). Anhand der Ergebnisse dieser Studie lässt sich schlussfolgern, dass die Etablierung des multidisziplinären Protokolls und die durchgeführten Schulungen die Qualität der antimykotischen Verschreibungen sowie das Wissen der Ärzte in Bezug auf den Einsatz von Antimykotika verbessert hat. Diese Methoden spielen daher eine wichtige Rolle bei der Einführung von AFS-Programmen in der Pädiatrie (SANTIAGO-GARCIA et al., 2019).

Bei der Wahl der AFS-Strategie sollten immer die am einfachsten zu erreichenden Maßnahmen angestrebt werden, die möglichst wenig personelle und zeitliche Ressourcen benötigen (sogenannte „low hanging fruits“) (GOFF et al., 2012). Hierzu zählen beispielsweise die orale Sequenztherapie nach intravenösem Therapiestart bei Antimykotika mit ausreichender oraler Bioverfügbarkeit (Triazole, Spiegelkontrollen im Verlauf erforderlich) oder die Fraktionierung von i.v. Ampullen/Gebinden („batching“). Ein Wechsel von i.v. zu oraler Verabreichung kann den Gebrauch von i.v. Kathetern, Kosten und die Länge des Krankenhausaufenthalts der Patienten reduzieren (ROBILOTTI et al., 2017). Die Fraktionierung der Ampullen beispielsweise beim Caspofungin oder beim L-AMB kann zu erheblichen Kosteneinsparungen führen, wenn die patientenindividuelle Tagesdosis nicht mit der in einer Standardampulle enthaltenen Wirkstoffmenge übereinstimmt. (GOFF et al.,

2012). Am UKS gibt es in der Apotheke bisher eine zentrale Reinraumeinheit zur Rekonstitution von Zytostatika (aus arbeitsmedizinischer Sicht Gefahrstoffe). Diese kann jedoch nicht für die Rekonstitution oder Zubereitung anderer Parenteralia genutzt werden. Eine zweite Reinraumeinheit ist seit mehr als fünf Jahren in Planung (pers. Kommunikation mit Dr. Haber).

In der Kinderonkologie am UKS bietet sich an, Steckbriefe für die Kitteltasche für die am häufigsten eingesetzten Antimykotika zu entwickeln und die behandelnden Ärzte zu schulen. Hierzu könnte auch ein im Intranet abrufbares Powerpoint™ Format mit aufgezeichnetem Vortrag genutzt werden (analog zu den über eine Moodle™ Plattform abrufbaren Vorlesungen im Sommersemester 2020).

## **5.6 Vergleich mit anderen Studien**

Hübner et al. etablierten im Münchner Dr. von Haunerschen Kinderspital im Rahmen einer Pilotstudie ein Antibiotic Stewardship (ABS)-Projekt, um einen günstigeren Einfluss auf die Verbrauchs-, Resistenz- und Kostenentwicklung von Antiinfektiva in der Pädiatrie nehmen zu können. Hierfür wurde ein ABS-Team bestehend aus einem pädiatrischen Infektiologen, einer Assistentin in Weiterbildung sowie einer Apothekerin mit infektiologischer Erfahrung gebildet. Die Aufgabe des ABS-Teams war die Einflussnahme auf den Antiinfektiva-Verbrauch, Indikationsstellung und Substanzkosten im Kinderspital, ohne hierbei Qualitätseinbußen in der klinischen Versorgung bei den Patienten auszulösen. Zu den im dritten Quartal 2012 eingeführten Maßnahmen zählten einerseits die Implementierung eines prospektiven Audits mit Feedback nach einer antimikrobiellen Verordnung (tägliche Antiinfektiva-Visiten auf der pädiatrischen-kinderchirurgischen Intensivstation und pädiatrischen Aufnahmestation; einmal wöchentlich auf allen allgemeinpädiatrischen Stationen und auf der Säuglingsstation) und andererseits die Einschränkung und Freigabe der Antiinfektiva vor einer geplanten Verordnung. Als Vergleichszeitraum wurden die Verbrauchsdaten des dritten Quartals 2011 herangezogen. Verbrauchsanalysen vor Beginn der Interventionen lieferten hohe Zahlen für Teicoplanin, Linezolid, Ceftazidim und Antimykotika, weshalb sie besonders in den Fokus der Studie rückten. Im abteilungsübergreifenden Konsens erfolgte eine restriktive Verordnung dieser Substanzen: nur bei besonderer Indikationsstellung und nach Rücksprache mit dem ABS-Team. Die Ergebnisse der Pilotstudie zeigen erhebliche Einsparungen vor allem durch den gezielteren Einsatz der Antiinfektiva. Die Kosten der Antibiotika konnten um etwa 62% gesenkt werden, während die prozentuale Reduktion der Antimykotika 31% betrug. Es ergab sich eine auf ein Jahr hochgerechnete Gesamtersparnis aller Antiinfektiva von 330 000 Euro (83 121 Euro innerhalb der untersuchten Zeiträume). Der Verbrauch von L-AMB konnte stark reduziert

werden, was einen Kostenrückgang von 32 113 Euro mit sich brachte (HUEBNER et al., 2013).

Im Vergleich zum am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführten internen retrospektiven Audit wurde im Münchner Audit eine prospektive Herangehensweise gewählt. Die Einflüsse der ABS-Maßnahmen wurden dabei verstärkt unter den Gesichtspunkten der Verbrauchs-, Resistenz- und Kostenentwicklung der Antiinfektiva beurteilt. Außerdem bezogen sich die Vergleichsdaten in der Münchner Pilotstudie auf Werte vor und nach Einführung der ABS-Intervention, was einen weiteren Unterschied zu dem in Homburg durchgeführten internen Audit darstellt.

Ein weiteres Audit wurde in der Kinderklinik des Universitätsklinikums in Münster durchgeführt. Hier wurde im Gegensatz zum Audit am Universitätsklinikum des Saarlandes ausschließlich die Azol-basierte, Schimmelpilz-aktive Prophylaxe (Posaconazol und Voriconazol) auf Durchführung, Sicherheit und Effizienz überprüft und im Unterschied zur pädiatrischen Onkologie und Hämatologie am UKS gibt es in Münster auch eine klinische Abteilung für allogene Stammzelltransplantationen. Das Auftreten von IFI als Outcome-Parameter war auf invasive Aspergillosen beschränkt. Auch die Einteilung der Patientenpopulation unterschied sich von dem hier vorgestellten Audit. Gegenübergestellt wurden in Münster folgende zwei Kohorten: Patienten mit AML oder rezidivierenden akuten Leukämien, die eine primäre antimykotische Prophylaxe verabreicht bekamen und Patienten mit ALL und Lymphomen, die keine primäre antimykotische Prophylaxe erhielten. Der Beobachtungszeitraum betrug fünf Jahre (2006 bis 2010). Insgesamt wurden 40 Patienten mit neu diagnostizierter AML bzw. AML-Rezidiv in die Studie eingeschlossen. Von ihnen erhielten 36 Kinder eine Gesamtzahl von 149 chemotherapeutischen Zyklen, während in 87,2% der Fälle zeitgleich eine Azol-Prophylaxe verabreicht wurde. Präemptive Therapien wurden fünf von 36 Kindern (13,9%) mit einer Dauer zwischen drei und 22 Tagen verabreicht. Bei keinem Patienten lag eine gesicherte oder wahrscheinliche IFI vor. In drei Fällen wurde die Chemotherapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterbrochen. Bei der anderen zur Studie zugelassenen Patientengruppe (n=130) mit ALL bzw. pädiatrischen Lymphomen, die keine antimykotische Prophylaxe bekamen, trat bei vier ALL-Patienten (4%) eine IFI auf. Sieben der 130 Patienten (5,4%) erhielten eine präemptive antimykotische Therapie. Als Schlussfolgerung konnte aus dieser Studie gezogen werden, dass die Azol-basierte, Schimmelpilz-aktive antimykotische Prophylaxe bei pädiatrischen Hochrisikopatienten mit AML oder rezidivierter akuter Leukämie gut toleriert wurde und effektiv war. Das niedrige Auftreten von IFI bei Patienten mit ALL oder Lymphomen unterstützt den Ansatz, dass bei dieser Patientenpopulation nicht generell eine antimykotische Prophylaxe notwendig ist (YUNUS et al., 2014).



Eine erste retrospektive Beobachtungsstudie in Deutschland, die sich mit der Epidemiologie und dem Management von IFI speziell bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren und Lymphomen, die eine Hochdosismethotherapie mit anschließender autologer HSZT erhalten, wurde ebenfalls am Universitätsklinikum im Münster durchgeführt. In einem Zehnjahres-Zeitraum (2005 bis 2014) wurden Daten zur Epidemiologie und zum Management von IFI anhand aller pädiatrisch onkologischen Patienten mit soliden Tumoren und Lymphomen, die in diesem Zeitraum eine autologe HSZT in der Abteilung der Hämatologie und Onkologie in Münster erhielten, analysiert. Für die Analyse wurden klinische, röntgenologische und mikrobiologische Daten bis zu 100 Tagen nach der durchgeführten HSZT ausgewertet. Ein Schwerpunkt der Studie war die Erfassung der Inzidenz von gesicherten, wahrscheinlichen und möglichen IFIs. Weitere Ziele der Studie beinhalteten die Analyse des Einsatzes systemischer Antimykotika zur Prävention und Behandlung von IFIs, infektiöse und nicht-infektiöse Komorbiditäten und das Überleben bis 100 Tage nach HSZT. Bei insgesamt 95 Patienten (Median: 8 Jahre; r 0,75-20 Jahre) wurden 103 HSZTs durchgeführt. Dabei lagen bei 92 Patienten als Grunderkrankung solide Tumoren und bei elf Patienten Lymphome vor. Eine primäre antimykotische Prophylaxe wurde in 49 Fällen verabreicht (47,5%) und bestand in den meisten Fällen aus Fluconazol (n=43; 87,8%). Im gesamten Zeitraum wurde kein IFI-Fall durch Hefepilze beobachtet. Ebenso wurde kein Fall einer gesicherten bzw. wahrscheinlichen IFI dokumentiert, wohingegen neun Fälle (8,7%) die Kriterien einer möglichen Schimmelpilzinfektion der Lunge erfüllten und im Median 14 Tage empirisch (aufgrund der Abwesenheit von mikrobiologischen Kriterien als empirisch definiert) behandelt wurden (r, 7-35). Eine empirische antimykotische Therapie mit Schimmelpilz-aktiven Wirkstoffen wurde in zwölf Fällen und mit einem Median von acht Tagen (r, 3-105) verabreicht. Fünf Patienten mussten im beobachteten Zeitraum auf die Intensivstation verlegt werden und ein Todesfall wurde dokumentiert. Dieser Patient starb an einem toxischen Endothelschaden am 83. Tag nach der Stammzelltransplantation. In Hinblick auf den Gesamteinsatz einer antimykotischen Behandlung wurden Antimykotika bei 63 Fällen einer autologen HSZT (61,2%) entweder nur zur systemischen Prophylaxe (n=42, 40,8%), zur Prophylaxe mit anschließender empirischer Therapie (n=7; 6,8%) oder ausschließlich zur empirischen Therapie (n=14; 13,6%) verabreicht. Zusammenfassend bestätigt die Studie eine niedrige Mortalität von IFI bei pädiatrischen Patienten, die eine autologe HSZT bei soliden Tumoren oder Lymphomen erhielten. Trotz dieser geringen Gesamtsterblichkeitsrate von unter 1% und Abwesenheit von gesicherten oder wahrscheinlichen IFIs innerhalb der 100 Tage nach autologer HSZT zeigt sich ein erheblicher Einsatz von systemischen Antimykotika. Im Gegensatz zu den Empfehlungen europäischer Leitlinien, die für die Patientenpopulation mit der Grunderkrankung solider Tumoren und Lymphomen aufgrund der IFI-Inzidenzrate von unter

5% keine generelle antimykotische Prophylaxe empfehlen, stehen Empfehlungen einer kanadischen Leitlinie. Diese empfiehlt den Gebrauch von Fluconazol bei genannten Patienten in der Situation einer erwarteten Neutropeniedauer von mehr als sieben Tagen. Die kanadische Leitlinie wurde auf Basis von zwei Placebo-kontrollierten randomisierten klinischen Phase-3-Studien, die hauptsächlich bei Erwachsenen durchgeführt wurde, entwickelt. Ob in diesem Fall Rückschlüsse von Erwachsenen mit hämatologischen Malignomen als vorherrschende Erkrankung auf Kinder mit überwiegend soliden Tumoren gezogen werden können, bleibt umstritten. Ob eine universelle antimykotische Prophylaxe in genannten Fällen zur Verhinderung einer IFI und in Bezug auf das Ziel einer Verringerung des Gesamtverbrauchs von Antimykotika sinnvoll ist oder nicht, kann nur in einer großen internationalen randomisierten Studie geklärt werden (LINKE et al., 2019).

Eine weitere an dieser Stelle zu nennende Studie wurde erst kürzlich publiziert (2019). Hierbei handelt es sich um eine prospektive Studie, an der die großen kideronkologischen Zentren aus Münster, Frankfurt und Wien teilgenommen haben. Es wurden klinische Daten über die Inzidenz, Diagnostik, das Management und das Outcome von IFI bei kideronkologischen Patienten inklusive solcher mit HSZT erfasst. Da die meisten Studien zum Thema Inzidenz und Outcome von IFI bei pädiatrischen hämatoonkologischen Patienten auf monozentrischen, retrospektiven Studien basieren und damit durch lokale epidemiologische Eigenschaften und lokale Strategien im Umgang mit IFI verzerrt werden können, wurde die genannte Studie bewusst multizentrisch konzipiert. In der prospektiven Beobachtungsstudie wurden Kinder und Jugendliche, die zwischen dem 01. April 2014 und 31. März 2016 an den drei europäischen kideronkologischen Hauptzentren mit neu aufgetretener ALL, AML, rezidierten ALL sowie NHL diagnostiziert oder einer HSZT unterzogen wurden, eingeschlossen. Darunter fielen 304 Kinder. 19 Kinder entwickelten eine gesicherte bzw. wahrscheinliche IFI. Die häufigsten Erreger waren *Aspergillus spp.* und *Candida spp.* Unter den Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, traten elf IFIs auf (alle während der Induktions- bzw. Reinduktionstherapie), woran keiner dieser Patienten verstarb. Im Gegensatz dazu verstarben drei von acht Patienten mit IFI, die einer HSZT unterzogen wurden. Zwischen den teilnehmenden Standorten gab es signifikante Unterschiede in der Einleitung und Dauer der antimykotischen Prophylaxe, dem Einsatz von bildgebender Diagnostik sowie bei der Wahl des Antimykotikums. So erhielten am Standort Wien im Vergleich zu Frankfurt mehr Patienten mit ALL-MR (medium risk) und ALL-SR (standard risk) eine antimykotische Prophylaxe (23/43 vs. 7/33  $p=0,005$ ). Hingegen war die Dauer der antimykotischen Prophylaxe im Frankfurter Zentrum signifikant länger als in Wien (Median, unteres/oberes Quartil; 131 (120-182) vs. 14,5 (5-16);  $p<0,0001$ ). Bei der Wahl des eingesetzten Antimykotikums variierten die Zahlen zwischen den einzelnen Standorten ebenfalls signifikant. So zeigte der Einsatz von Fluconazol zur antimykotischen Prophylaxe

bei ALL-Patienten ein Spektrum von 4 bis 21% zwischen den drei Standorten, der Einsatz von Voriconazol variierte zwischen 0 und 72%, Posaconazol zwischen 4 und 33%, L-AMB zwischen 15 und 73% und Micafungin zwischen 0 und 20%. Im Gegensatz zu den erheblichen Unterschieden bei der Einführung, Dauer und Wahl der systemischen Antimykotika, die zur Prophylaxe eingesetzt wurden, gab es für die Einleitung und Dauer der empirischen antimykotischen Therapie keine großen Unterschiede zwischen den kideronkologischen Zentren in Wien, Münster und Frankfurt. In der Studie stellte sich heraus, dass Patienten mit IFI signifikant älter waren als diejenigen Patienten ohne IFI (siehe dazu auch Abschnitt 5.2.2). Außerdem traten alle IFIs in Phasen der Chemotherapie auf, in denen die Patienten eine schwere Neutropenie aufwiesen oder über einen längeren Zeitraum mit Hochdosis-Kortikosteroiden behandelt wurden. Zusammenfassend decken die festgestellten Unterschiede zwischen den drei Standorten in Bezug auf die Einleitung, Dauer und Wahl des Antimykotikums zur Prophylaxe die vorhandene Unsicherheit im Management mit IFI vor allem bei Kindern mit ALL auf. Die weitere Analyse dieser Unterschiede könnte dazu beitragen, Ansätze herauszufinden, die den Umgang mit Antimykotika optimieren (LEHRNBECHER et al., 2019b).

## **5.7 Limitationen**

Ambulante Gaben (in der kideronkologischen Tagesklinik) wurden für die Verbrauchsanalyse nicht berücksichtigt und somit nicht in den Verbrauch miteingeschlossen. Außerdem konnte eine exakte Dauer der Granulozytopenie nicht bei allen Patienten ermittelt werden, da nicht täglich Blutbilduntersuchungen mit Differentialblutbild durchgeführt werden. Weiterhin gehört zu den Limitationen dieses internen Audits, dass die Apothekendaten keine detaillierten Hinweise zum tatsächlichen Verbrauch, zu den Indikationen und zur Frage einer adäquaten Behandlung liefern.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Agrawal S, Barnes R, Bruggemann RJ, Rautemaa-Richardson R, Warris A (2016) The role of the multidisciplinary team in antifungal stewardship. *J Antimicrob Chemother* 71:ii37-ii42
2. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, Bode U, Wawer A, Schrauder A, Cario G, Laengler A, Graf N, Furtwangler R, Simon A (2015) Bloodstream infection in paediatric cancer centres-leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr* 174:675-686
3. Autmizguine J, Guptill JT, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Jr., Capparelli EV (2014) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: clinical implications. *Drugs* 74:891-909
4. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, Cooper B, Dubberke ER, Engemann AM, Freifeld AG, Greene JN, Ito JI, Kaul DR, Lustberg ME, Montoya JG, Rolston K, Satyanarayana G, Segal B, Seo SK, Shoham S, Taplitz R, Topal J, Wilson JW, Hoffmann KG, Smith C (2016) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 14:882-913
5. Bellmann R, Smuszkievicz P (2017) Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection* 45:737-779
6. Benjamin DK, Jr., Kaufman DA, Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Manzoni P, Kovanda LL, Lademacher C, Isaacson B, Jednachowski D, Wu C, Kaibara A, Walsh TJ (2018) A Phase 3 Study of Micafungin Versus Amphotericin B Deoxycholate in Infants With Invasive Candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 37:992-998
7. Bersani I, Piersigilli F, Goffredo BM, Santisi A, Cairoli S, Ronchetti MP, Auriti C (2019) Antifungal Drugs for Invasive Candida Infections (ICI) in Neonates: Future Perspectives. *Front Pediatr* 7:375
8. Bochennek K, Tramsen L, Schedler N, Becker M, Klingebiel T, Groll AH, Lehrnbecher T (2011) Liposomal amphotericin B twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric haematological malignancy patients. *Clin Microbiol Infect* 17:1868-1874
9. Bochennek K, Balan A, Muller-Scholden L, Becker M, Farowski F, Muller C, Groll AH, Lehrnbecher T (2015) Micafungin twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric patients at high risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 70:1527-1530
10. Bochennek K, Luckowitsch M, Lehrnbecher T (2020) Recent advances and future directions in the management of the immunocompromised host. *Semin Oncol*
11. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, Pontillo A, Pegoraro A, Santoro N, Zanazzo G, Poggi V, Giacchino M, Livadiotti S, Melchionda F, Chiodi M, Arico M (2012) A

- prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol* 158:249-255
12. Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE, Baddley J, Ostrosky-Zeichner L, Pappas P, Fisher BT (2016) Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to *Candida parapsilosis*: a retrospective observational cohort study of the Mycoses Study Group (MSG-12). *J Antimicrob Chemother* 71:3536-3539
  13. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 46:1813-1821
  14. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV (2009) Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 37:349-352
  15. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2016) Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation. Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) Registernummer 048/14
  16. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (2018) S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ AWMF-Registernummer 048/15
  17. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, Sorrell TC, Bassetti M, Akan H, Alexander BD, Andes D, Azoulay E, Bialek R, Bradsher RW, Bretagne S, Calandra T, Caliendo AM, Castagnola E, Cruciani M, Cuenca-Estrella M, Decker CF, Desai SR, Fisher B, Harrison T, Heussel CP, Jensen HE, Kibbler CC, Kontoyiannis DP, Kullberg BJ, Lagrou K, Lamoth F, Lehrnbecher T, Loeffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Marr KA, Masur H, Meis JF, Morrissey CO, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Pagano L, Patterson TF, Perfect JR, Racil Z, Roilides E, Ruhnke M, Prokop CS, Shoham S, Slavin MA, Stevens DA, Thompson GR, Vazquez JA, Viscoli C, Walsh TJ,

- Warris A, Wheat LJ, White PL, Zaoutis TE, Pappas PG (2019) Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*
18. Doring M, Eikemeier M, Cabanillas Stanchi KM, Hartmann U, Ebinger M, Schwarze CP, Schulz A, Handgretinger R, Muller I (2015) Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:1189-1200
  19. Dvorak CC, Steinbach WJ, Brown JM, Agarwal R (2005) Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 36:621-629
  20. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, Sung L (2018) Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 7:191-198
  21. Fisher BT, Zaoutis T, Dvorak CC, Nieder M, Zerr D, Wingard JR, Callahan C, Villaluna D, Chen L, Dang H, Esbenshade AJ, Alexander S, Wiley JM, Sung L (2019) Effect of Caspofungin vs Fluconazole Prophylaxis on Invasive Fungal Disease Among Children and Young Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 322:1673-1681
  22. Fortin E, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckeridge DL, Quach C (2014) Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 69:1447-1456
  23. Funaki T, Miyairi I (2018) Breakthrough Candidemia In Children On Micafungin. *Pediatr Infect Dis J* 37:1258-1260
  24. Furtwangler R, Laux C, Graf N, Simon A (2015) Impact of a modified Broviac maintenance care bundle on bloodstream infections in paediatric cancer patients. *GMS Hyg Infect Control* 10:Doc15
  25. Furtwangler R, Schlotthauer U, Gartner B, Graf N, Simon A (2017) Nosocomial legionellosis and invasive aspergillosis in a child with T-lymphoblastic leukemia. *Int J Hyg Environ Health* 220:900-905
  26. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, Riordan A, Lyall H, Patel SV, Bernatoniene J, Versporten A, Heginbothom M, Goossens H, Sharland M (2016) Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 6:e012675
  27. Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD, Noda AJ, Stevens MP (2018) Pediatric Antimicrobial Stewardship: State of the Art. *Curr Infect Dis Rep* 20:39

28. Goff DA, Bauer KA, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE (2012) Is the "low-hanging fruit" worth picking for antimicrobial stewardship programs? *Clin Infect Dis* 55:587-592
29. Gravatt LA, Pakyz AL (2013) Challenges in measuring antibiotic consumption. *Curr Infect Dis Rep* 15:559-563
30. Groll AH, Attarbaschi A, Schuster FR, Herzog N, Grigull L, Dworzak MN, Beutel K, Laws HJ, Lehrnbecher T (2006) Treatment with caspofungin in immunocompromised paediatric patients: a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 57:527-535
31. Groll AH, Schrey D, Tragiannidis A, Bochennek K, Lehrnbecher T (2013) Invasive aspergillosis in children and adolescents. *Curr Pharm Des* 19:3545-3568
32. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T (2014) 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 haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 15:e327-340
33. Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK (2017) Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence* 8:658-672
34. Hasan D, Fleischhack G, Gillen J, Bialek R, Born M, Simon A (2010) Successful management of a simultaneous *Aspergillus fumigatus* and *Absidia corymbifera* invasive fungal infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 32:e22-24
35. Hol JA, Wolfs TF, Bierings MB, Lindemans CA, Versluys AB, Wildt de A, Gerhardt CE, Boelens JJ (2014) Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 49:95-101
36. Hsu JF, Lai MY, Lee CW, Chu SM, Wu IH, Huang HR, Lee IT, Chiang MC, Fu RH, Tsai MH (2018) Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC Infect Dis* 18:194
37. Huebner J, Rack-Hoch AL, Pecar A, Schmid I, Klein C, Borde JP (2013) [Pilot project of a pediatric antibiotic stewardship initiative at the Hauner children's hospital]. *Klin Padiatr* 225:223-229
38. Iosifidis E, Papachristou S, Roilides E (2018a) Advances in the Treatment of Mycoses in Pediatric Patients. *J Fungi (Basel)* 4
39. Iosifidis E, Papachristou S, Roilides E (2018b) Advances in the Treatment of Mycoses in Pediatric Patients. 4
40. Jain S, Kapoor G (2015) Invasive aspergillosis in children with acute leukemia at a resource-limited oncology center. *J Pediatr Hematol Oncol* 37:e1-5
41. Kanafani ZA, Perfect JR (2008) Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* 46:120-128

42. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ (2017) Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 6:S22-s31
43. Kern WV, Fellhauer M, Hug M, Hoppe-Tichy T, Forst G, Steib-Bauert M, de With K (2015) [Recent antibiotic use in German acute care hospitals - from benchmarking to improved prescribing and quality care]. *Dtsch Med Wochenschr* 140:e237-246
44. Kinderkrebsinfo. Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) Kurzinformation In [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpinfoall120060414/pohpinfoallkurz/index\\_ger.html#e78785](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpinfoall120060414/pohpinfoallkurz/index_ger.html#e78785) (Zugriff am 14.05.2020)
45. Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, Suzuki D, Ichikawa M, Ariga T (2007) Evaluation of risk factors for invasive fungal infection after allogeneic stem cell transplantation in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 29:786-791
46. Kobayashi R, Suzuki N, Yoshida M, Iizuka S, Suzuki D, Sano H, Kudoh T (2013) Efficacy and safety of micafungin for febrile neutropenia in pediatric patients with hematological malignancies: a multicenter prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 35:e276-279
47. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B (2007) Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50:1265-1303
48. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut (2011) Anforderungen an die Hygiene bei Injektionen und Punktionen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 54:1135-1144
49. Krenn T, Fleischhack G, Moser O, Dilloo D, Bode U, Graber S, Furtwangler R, Graf N, Simon A (2011) Bloodstream infections in paediatric cancer patients. Prospective comparative study in 2 university hospitals. *Klin Padiatr* 223:335-340
50. Lachenmayr SJ, Berking S, Horns H, Strobach D, Ostermann H, Berger K (2018) Antifungal treatment in haematological and oncological patients: Need for quality assessment in routine care. *Mycoses* 61:464-471
51. Lachenmayr SJ, Strobach D, Berking S, Horns H, Berger K, Ostermann H (2019) Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. *Infection* 47:603-610
52. Lehrnbecher T, Mousset S, Sorensen J, Bohme A (2009) Current practice of antifungal prophylaxis and treatment in immunocompromised children and adults with malignancies: a single centre approach. *Mycoses* 52:107-117



53. Lehrnbecher T, Groll AH (2010) Micafungin: a brief review of pharmacology, safety, and antifungal efficacy in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 55:229-232
54. Lehrnbecher T (2015) Antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing therapy for cancer: drugs and dosing. *Curr Opin Infect Dis* 28:523-531
55. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Negeri ZF, Beyene J, Phillips B, Sung L (2016) Galactomannan, beta-D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* in Press
56. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gaur AH, Tissing WJE, Zaoutis T, Phillips R, Sung L (2017) Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 35:2082-2094
57. Lehrnbecher T, Groll A, Agyeman P, Ammann RA, Attarbaschi A, Behrends U, Berger C, Hamprecht A, Hufnagel M, Laws HJ, Scheler M, Temme C, Vieth S, Simon A (2018a) [Recommendations for Diagnostics and Therapy of Children with Cancer Presenting with Fever and Neutropenia - Comparison of Two Current Guidelines]. *Klin Padiatr* 230:115-121.
58. Lehrnbecher T, Hassler A, Groll AH, Bochennek K (2018b) Diagnostic Approaches for Invasive Aspergillosis-Specific Considerations in the Pediatric Population. *Front Microbiol* 9:518
59. Lehrnbecher T (2019) Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr* 31:35-40
60. Lehrnbecher T, Bochennek K, Klingebiel T, Gastine S, Hempel G, Groll AH (2019a) Extended Dosing Regimens for Fungal Prophylaxis. *Clin Microbiol Rev* 32
61. Lehrnbecher T, Schoning S, Poyer F, Georg J, Becker A, Gordon K, Attarbaschi A, Groll AH (2019b) Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases in Children With Hematological Malignancies and/or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results of a Prospective Multicenter Study. *Front Microbiol* 10:681
62. Liem TB, Heerdink ER, Egberts AC, Rademaker CM (2010) Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29:1301-1303
63. Linke C, Tragiannidis A, Ahlmann M, Fröhlich B, Wältermann M, Burkhardt B, Rossig C, Groll AH (2019) Epidemiology and management burden of invasive fungal

- infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a European Pediatric Cancer Center. *Mycoses* 62:954-960
64. Meis JF, Chowdhary A, Rhodes JL, Fisher MC, Verweij PE (2016) Clinical implications of globally emerging azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371
  65. Meryk A, Kropshofer G, Hutter J, Fritz J, Salvador C, Lass-Flörl C, Crazzolara R (2020) Benefits of risk-adapted and mould-specific antifungal prophylaxis in childhood leukaemia. *Br J Haematol*
  66. Miedema KG, Tissing WJ, Abbink FC, Ball LM, Michiels EM, van Vliet MJ, de Vries WY, Kamps WA, Norbruis OF, Fiocco M, de Groot-Kruseman HA, van de Wetering MD, de Bont ES (2016) Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients--a national multicentre study. *Eur J Cancer* 53:16-24
  67. Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ (2009) Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs* 69:361-392
  68. Morgan JE, Hassan H, Cockle JV, Lethaby C, James B, Phillips RS (2017) Critical review of current clinical practice guidelines for antifungal therapy in paediatric haematology and oncology. *Support Care Cancer* 25:221-228
  69. Otto WR, Green AM (2020) Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 189:607-624
  70. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T (2017) Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 6:S3-s11
  71. Penack O, Schwartz S, Martus P, Reinwald M, Schmidt-Hieber M, Thiel E, Blau IW (2006) Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Ann Oncol* 17 1306-1312
  72. Pfeiffer CD, Garcia-Effron G, Zaas AK, Perfect JR, Perlin DS, Alexander BD (2010) Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol* 48:2373-2380
  73. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bielicki J, Menson E, Tsolia M, Esposito S, Wong IC, Sharland M (2012) Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother* 67:1278-1286
  74. Rae N, Kenny C, Muldoon EG (2019) Can intravenous antifungal therapy be safely used in the outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) setting? *Mycoses* 62:196-203

75. Reinwald M, Spiess B, Heinz WJ, Heussel CP, Bertz H, Cornely OA, Hahn J, Lehrnbecher T, Kiehl M, Laws HJ, Wolf HH, Schwerdtfeger R, Schultheis B, Burchardt A, Klein M, Durken M, Claus B, Schlegel F, Hummel M, Hofmann WK, Buchheidt D (2013) Aspergillus PCR-based investigation of fresh tissue and effusion samples in patients with suspected invasive Aspergillosis enhances diagnostic capabilities. *J Clin Microbiol* 51:4178-4185
76. Roberts SD, Wells GM, Gandhi NM, York NR, Maron G, Razzouk B, Hayden RT, Kaste SC, Shenep JL (2012) Diagnostic value of routine chest radiography in febrile, neutropenic children for early detection of pneumonia and mould infections. *Support Care Cancer* 20:2589-2594
77. Robilotti E, Holubar M, Seo SK, Deresinski S (2017) Feasibility and applicability of antimicrobial stewardship in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 30:346-353
78. Rosanova MT, Bes D, Serrano Aguilar P, Cuellar Pompa L, Sberna N, Lede R (2016) Efficacy and safety of caspofungin in children: systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr* 114:305-312
79. Santiago-Garcia B, Rincon-Lopez EM, Ponce Salas B, Aguilar de la Red Y, Garrido Colino C, Martinez Fernandez-Llamazares C, Saavedra-Lozano J, Hernandez-Sampelayo Matos T (2019) Effect of an intervention to improve the prescription of antifungals in pediatric hematology-oncology. *Pediatr Blood Cancer*:e27963
80. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuna M, Aviles CL, Salgado C, Tordecilla J, Varas M, Venegas M, Villarroel M, Zubieta M, Farfan M, de la Maza V, Vergara A, Valenzuela R, Torres JP (2018) Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 73:2860-2866
81. Satwani P, Baldinger L, Freedman J, Jacobson JS, Guerra J, van de Ven C, Morris E, Garvin J, George D, Bradley MB, Bhatia M, Tallamy B, Schwartz J, Jin Z, Cairo MS (2009) Incidence of Viral and fungal infections following busulfan-based reduced-intensity versus myeloablative conditioning in pediatric allogeneic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1587-1595
82. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll A, Volland R, Laws H, Ammann RA, Agyeman P, Attarbaschi A, Lux M, Simon A (2020) Current Management of Febrile Neutropenia: Results of an Internet-based Survey in 59 Pediatric Oncology Centers from Germany, Austria and Switzerland.
83. Schwartz IS, Patterson TF (2018) The Emerging Threat of Antifungal Resistance in Transplant Infectious Diseases. *Curr Infect Dis Rep* 20:2

84. Schweickert B, Kern WV, de With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, Fellhauer M, Abele-Horn M, Eckmanns T (2013) [Surveillance of antibiotic consumption : clarification of the "definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals according to section sign 23 paragraph 4 sentence 2 of the IfSG"]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:903-912
85. Science M, Timberlake K (2020) Antifungal stewardship: A budding branch of antimicrobial stewardship. *Pediatr Blood Cancer*:e28145
86. Scott LJ (2017) Micafungin: A Review in the Prophylaxis and Treatment of Invasive Candida Infections in Paediatric Patients. *Paediatr Drugs* 19:81-90
87. Seibel NL, Shad AT, Bekersky I, Groll AH, Gonzalez C, Wood LV, Jarosinski P, Buell D, Hope WW, Walsh TJ (2017) Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Liposomal Amphotericin B in Immunocompromised Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 61
88. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH (2000) Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:592-596
89. Simon A, Bode U, Maul M, Fleischhack G (2007) Liposomal Amphotericin B Can Safely Be Administered in Paediatric Outpatients with Cancer for the Primary or Secondary Prevention of Invasive Aspergillosis. *Acta Haematol* 118:68-69
90. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel P, Rutkowski S, Dannenberg C, Körholz D, Laws HJ, Kramer M (2008) Nosocomial infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from 7 University hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis E-Pub* May 23, 2008:70
91. Steimbach LM, Tonin FS, Virtuoso S, Borba HH, Sanches AC, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R (2017) Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. *Mycoses* 60:146-154
92. Sung L, Gamis A, Alonzo TA, Buxton A, Britton K, Deswarte-Wallace J, Woods WG (2009) Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Cancer* 115:1100-1108
93. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T (2011) Time for paediatric febrile neutropenia guidelines - children are not little adults. *Eur J Cancer* 47:811-813
94. Tragiannidis A, Dokos C, Lehrnbecher T, Groll AH (2012) Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with haematological malignancies and following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: review of the literature and options for clinical practice. *Drugs* 72:685-704

95. Tsekoura M, Ioannidou M, Pana ZD, Haidich AB, Antachopoulos C, Iosifidis E, Kolios G, Roilides E (2019) Efficacy and Safety of Echinocandins for the Treatment of Invasive Candidiasis in Children: A Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 38:42-49
96. Valcourt K, Norozian F, Lee H, Raszynski A, Torbati D, Totapally BR (2009) Drug use density in critically ill children and newborns: analysis of various methodologies. *Pediatr Crit Care Med* 10:495-499
97. van de Peppel RJ, Schauwvlieghe A, Van Daele R, Spriet I, Van't Wout JW, Bruggemann RJ, Rijnders BJA, Hendriks BJC, de Boer MGJ (2020) Outpatient parenteral antifungal therapy (OPAT) for invasive fungal infections with intermittent dosing of liposomal amphotericin B. *Med Mycol*
98. von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely O, Kurzai O (2019) Invasive fungal infection—new treatments to meet new challenges. *Deutsches Ärzteblatt* 116:271–278.
99. Warris A (2018) *Candida auris*, what do paediatricians need to know? *Arch Dis Child* 103:891-894
100. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Bruggemann RJM, Groll AH (2019) ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect* 25:1096-1113
101. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018) DDD Definition and general considerations.  
[https://www.whoocno.org/ddd/definition\\_and\\_general\\_considerations/](https://www.whoocno.org/ddd/definition_and_general_considerations/)
102. Yunus S, Pieper S, Kolve H, Goletz G, Jurgens H, Groll AH (2014) Azole-based chemoprophylaxis of invasive fungal infections in paediatric patients with acute leukaemia: an internal audit. *J Antimicrob Chemother* 69:815-820
103. Zaleska-Dorobisz U, Olchowy C, Lasecki M, Sokolowska-Dabek D, Pawlus A, Frackiewicz J, Gorczynska E (2017) Low-dose computed tomography in assessment of pulmonary abnormalities in children with febrile neutropenia suffering from malignant diseases. *Adv Clin Exp Med* 26:695-701
104. Zaoutis T, Lehrnbecher T, Groll AH, Steinbach WJ, Jafri HS, Maertens J, Ngai AL, Chow JW, Taylor AF, Strohmaier KM, Bourque M, Bradshaw SK, Petrecz M, Kartsonis NA (2009) Safety experience with caspofungin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 28:1132-1135

## 7 Publikationen/Dank

### 7.1 Publikationen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

a) Abstract als Posterpräsentation:

Retrospektives internes Audit des Einsatzes von systemischen Antimykotika in der pädiatrischen Onkologie

Simon A, Sauter K, Egle L, Ockfen S, Haber M, et al. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT) 2020, angenommen im Juni 2020

b) Paper:

Systemic Antifungal use in a Pediatric Cancer Center - Audit Comparing Pharmacy Dispensing Data with Patient - Derived Consumption.

Simon A, Sauter K, Egle L, Ockfen S, Haber M, et al. Ann Pediatr. 2020; 3(1): 1045.

### 7.2 Dank

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

Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe die Anfertigung dieser Dissertation nicht zustande gekommen wäre:

Ein besonderer Dank gebührt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Arne Simon, für die zuverlässige und hervorragende Betreuung. Er half mir bei all meinen Anliegen weiter und unterstützte mich mit seinem fachlichen Wissen bei der Erstellung dieser Arbeit sehr.

Ein weiterer großer Dank gilt meinen Kommilitoninnen Svenja Ockfen und Leonie Egle, die sich mit weiteren Teilen dieses Qualitätssicherungsprojektes befasst haben. Der Austausch mit ihnen war mir stets eine große Hilfe.

Des Weiteren gilt mein Dank Dr. Haber und dem Anbieter IQVIA (Ansprechpartnerin: Frau Michaela Köhler), die durch die Bereitstellung der Daten maßgeblich zur Erstellung der Arbeit beigetragen haben.

Außerdem möchte ich mich bei Hannah Schubmehl für ihre freundliche Hilfe bei der Erstellung der Patientenliste bedanken.

Ebenfalls ein großes Dankeschön möchte ich allen MitarbeiterInnen der Station KK05 aussprechen, die mir immer sehr freundlich bei der Suche und Fragen zu den Patientenakten weiterhelfen und diese zur Verfügung stellten.

Für die Unterstützung und Beratung bei allen statistischen Angelegenheiten gilt mein großer Dank Frau Wagenpfeil.

Bei meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund möchte ich mich ebenfalls ganz besonders herzlich für die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung bedanken. Ein zusätzliches Dankeschön gilt meinem Freund für die technische Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit.

## **8 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.





# Anhang

Ärztammer  
des Saarlandes  
Körperschaft  
des öffentlichen Rechts



Ärztammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken  
Ethik-Kommission

Herrn Professor  
Dr. med. Arne Simon  
Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
66421 Homburg

## Ethik-Kommission

Geschäftsstelle

Faktoreistraße 4  
66111 Saarbrücken

Telefon Durchwahl (06 81) 40 03 - 216, - 218  
Telefax (06 81) 40 03 - 394

E-Mail: [ethikkommission@aeksaar.de](mailto:ethikkommission@aeksaar.de)  
Internet: [www.aerztammer-saarland.de](http://www.aerztammer-saarland.de)

Kernarbeitszeit: Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und  
13.30 bis 15.15 Uhr, Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Unser Zeichen:

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum:

07. Jan. 2019

### Ihr Schreiben per E-Mail vom 20.12.2018

Sehr geehrter Herr Professor Simon!

Für das anliegende interne Audit (Qualitätsmanagementprojekt) ist bei Anonymisierung der personenbezogenen Daten ein Votum der Ethikkommission nicht erforderlich.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. M. Jakob  
Leiter der Geschäftsstelle

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP u. der aktuellen Novelle AMG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 92 der Strahlenschutzverordnung und nach § 28g der Röntgenverordnung registriert.

Commerzbank Saarbrücken  
Kto.-Nr. 53 89 200  
BLZ 590 400 00

Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken  
Kto.-Nr. 0 001 926 209  
BLZ 590 906 26

Postbank Saarbrücken  
Kto.-Nr. 95 15 666  
BLZ 590 100 66

Bank 1 Saar Saarbrücken  
Kto.-Nr. 157 5007  
BLZ 591 900 00