

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
Campus Großhadern  
(Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann)  
Schwerpunkt Infektiologie  
(Leiter: Prof. Dr. med. Helmut Ostermann)  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Inzidenz und Letalität invasiver Mykosen  
bei Hochrisikopatienten  
mit akuter myeloischer Leukämie**

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

vorgelegt von  
Saskia Inga Katharina Huppmann  
aus Augsburg  
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Ostermann

Mitberichterstatter: PD Dr. Frank Ebel

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Christina Theresa Rieger

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2010

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	6
1.1. Inzidenz invasiver Mykosen	6
1.2. Erreger und Krankheitsbilder der invasiven Mykosen	7
1.3. Mortalität und Letalität invasiver Mykosen	8
1.4. Diagnostik und Klassifikation invasiver Mykosen	8
1.5. Fragestellung und Zielsetzung	9
<b>2. Grundlagen</b>	10
2.1. Akute myeloische Leukämie	10
2.2. Mykosen	11
2.2.1. Erreger	11
2.2.2. Diagnostik	11
2.3. Diagnosekriterien der EORTC	13
2.3.1. Wirtsfaktoren	13
2.3.2. Klinische Kriterien	14
2.3.3. Mikrobiologische Kriterien	15
2.3.4. Zuteilung zu den Wahrscheinlichkeitskategorien	15
2.4. Modifizierte Fassung der Kriterien der EORTC	18
<b>3. Patienten und Methoden</b>	19
3.1. Patientengut	19
3.2. Datenerfassung	22
3.3. Studiendesign	24
3.4. Statistische Auswertung	25
<b>4. Ergebnisse</b>	26
4.1. Wirtsfaktoren	26
4.2. Klinik	28
4.3. Mikrobiologie	30
4.4. Inzidenz invasiver Mykosen bei Hochrisikopatienten mit AML	31
4.5. Bewertung nach den Kriterien der EORTC im Original	34

4.6.	Bewertung nach der modifizierten Variante der Kriterien der EORTC	35
4.7.	Vergleich der beiden Fassungen der Kriterien der EORTC	36
4.8.	Todesfälle und Letalität	37
4.9.	Erreger der invasiven Mykose	37
4.10.	Antimykotische Therapie	39
4.11.	Antimykotische Prophylaxe	39
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	42
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	55
<b>7.</b>	<b>Anlagen</b>	57
7.1.	Beispiel Datenbank allgemeine Daten	57
7.2.	Beispiel Datenbank Verlaufsdocumentation	57
7.3.	Bewertungsbogen laut Kriterien der EORTC	60
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	62
<b>9.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	76
<b>10.</b>	<b>Publikationsverzeichnis</b>	78
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b>	79
<b>12.</b>	<b>Lebenslauf</b>	80

# **1. Einleitung**

Invasive Pilzinfektionen stellen im Rahmen der Behandlung von Patienten mit hämatologisch-onkologischen Neoplasien seit 30 Jahren unverändert eine häufige infektiöse Komplikation dar (1-6). Somit können sie als Hauptfaktor der infektions-assoziierten Morbidität und Letalität angesehen werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit prolongierter Neutropenie und bei Patienten nach Knochenmarktransplantation (3, 5, 7-11). Bis zu 20% der Patienten mit Neutropenie erkranken an einer invasiven Pilzinfektion (3). Laut Autopsiestudien kann sogar mit einem Prozentsatz von bis zu 40% bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien gerechnet werden (12). Ca. 5-10% der febrilen Episoden unter Neutropenie werden durch Hefe- oder Schimmelpilze verursacht (5). Aus Sicht der Patienten stellen invasive Mykosen eine erhebliche körperliche und psychische Belastung dar und verlängern häufig die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Aus ökonomischer Sicht führen sie somit zu einer deutlichen Steigerung der Therapiekosten (13, 14).

## **1.1. Inzidenz invasiver Mykosen**

In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz von invasiven Pilzinfektionen bei hämatologisch-onkologischen Patienten dramatisch angestiegen (6, 10, 15, 16). Eine weltweite Zunahme ist vor allem in den letzten 20 Jahren zu verzeichnen (17, 18). Dies belegen auch Autopsiestudien im gleichen Zeitraum (13).

Allerdings beschränkt sich die steigende Inzidenz nicht auf die Hämatologie/Onkologie. In vielen Fachgebieten der Medizin wird von einer Zunahme der invasiven Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten berichtet (19-21). In den USA wurde insbesondere in den letzten zwei Jahrzehnten sowohl in operativen als auch in nicht operativen Fächern ein deutlicher Anstieg der invasiven Pilzinfektionen beobachtet (19). Das National Center for Health bezifferte 1980 für die USA die Anzahl der Todesfälle, die durch invasive Pilzinfektionen verursacht wurden, auf 828. Im Jahre 1997 waren es bereits 2370. In der Todesursachenstatistik rutschten die Mykosen vom zehnten auf den siebten Platz. Besonders auf den Intensivstationen steigt der Anteil nosokomialer Infektionen, die durch fakultativ pathogene Pilze hervorgerufen werden, seit mehr als zehn Jahren stetig an (22). Besonders fällt hier eine Zunahme der invasiven Candidose und der Candidämie in den letzten Jahren ins Auge. Daten von Intensivstationen in den USA zeigen eine

Verdopplung der Anzahl der Candidämie-Fälle im Zeitraum von 1980 bis 1990 (15). Neben dem bekannten Kollektiv der internistisch-onkologischen Patienten sind in steigendem Maße schwerkranke Patienten aus den operativen Bereichen, vor allem Patienten nach abdominalchirurgischen Eingriffen oder Patienten mit Polytrauma betroffen (22).

Die Ursachen für den Anstieg der Inzidenz invasiver Mykosen sind vielfältig. Neben der Einführung von Plastikkathetern und dem häufigeren Einsatz von Antibiotika, insbesondere Breitspektrum-Antibiotika, kommt vor allem der steigenden Anzahl der Patienten mit schwerer Immunschwäche eine große Bedeutung zu (3, 9, 23, 24). Der Fortschritt in der Medizin und die Einführung lebenserhaltender Maßnahmen führten zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung. Dies hat zur Folge, dass sich immer mehr schwerkranke Menschen, darunter auch Patienten mit akuten und/oder chronischen humoralen oder zellulären Immunstörungen, in ärztlicher Behandlung befinden (16, 18, 20, 24). Durch die Einführung der intensivierten zytostatischen Therapie und die Etablierung der Knochenmarktransplantation als Therapieoption sowie durch den Einsatz von Immunsuppressiva nach Organtransplantation hat insbesondere der Faktor der ausgeprägten iatrogenen Immunsuppression an Bedeutung gewonnen (6, 10, 14, 16, 23-25). Weltweit gesehen spielt auch die Ausbreitung des HI-Virus und der damit erworbene Immundefekt eine große Rolle (23, 25).

## **1.2. Erreger und Krankheitsbilder der invasiven Mykosen**

Von zentraler Bedeutung als Erreger der invasiven Mykosen bei Patienten in der Hämatologie sind Sprosspilze, hier vor allem *Candida* spp. und Schimmelpilze, hauptsächlich *Aspergillus* spp. (2, 7, 13, 17, 22, 24).

### ***Candida***

Die invasive Candidose manifestiert sich am häufigsten als Fungämie (22). Bei hospitalisierten Patienten wurden *Candida* spp. in vielen internationalen Studien in den letzten Jahren als vierhäufigste Erreger in Blutkulturen nachgewiesen (14-16, 18, 26). Während sich die Anzahl der Infektionen mit *Candida albicans* stetig verringert, ist ein Anstieg der Infektionen mit non-albicans *Candida* spp. zu verzeichnen (13, 15). Ausgehend von der Fungämie können sich die *Candida* spp. je nach

Zustand des Immunsystems des Wirtes ausbreiten und z.B. als invasive hepatolare Candidose auftreten.

### **Aspergillus**

Der wichtigste Vertreter innerhalb der Gruppe der *Aspergillus* spp. ist *Aspergillus fumigatus*. Gerade bei onkologischen Patienten und bei Patienten nach Knochenmarktransplantation hat der Anteil der *Aspergillus*-Infektionen in den letzten Jahren zugenommen (10, 15, 18, 27). Die invasive Aspergillose manifestiert sich dabei zumeist pulmonal. Aber auch Infektionen der Nasennebenhöhlen mit Durchbruch der Infektion in das zentrale Nervensystem (ZNS) sind möglich.

### **1.3. Mortalität und Letalität invasiver Mykosen**

Unter den nosokomialen Infektionen ist der Anteil der invasiven Pilzinfektionen im Vergleich zum Anteil der bakteriellen Infektionen geringer (1, 2). Allerdings liegt die infektionsassoziierte Morbidität und Letalität invasiver Pilzinfektionen deutlich höher als bei bakteriellen Infektionen. Die Mortalität kann 90-100% betragen, wie z.B. bei der Aspergillose des ZNS oder bei disseminiertem Organbefall (1, 2, 13, 24). Daten des Center for Disease Control and Prevention (CDC) zeigen neben der Zunahme der Anzahl der Pilzinfektionen auch einen Anstieg der erregerassoziierten Mortalität (1). Bei den Aspergillosen liegt die erregerassoziierte Mortalität zwischen 50% bei Leukämiepatienten und 90% bei Patienten nach Knochenmarktransplantation (15). Bei den Candidosen findet sich eine erregerassoziierte Letalität von über 50% (17).

### **1.4. Diagnostik und Klassifikation invasiver Mykosen**

Die Diagnostik von invasiven Mykosen gestaltet sich schwierig (8, 16, 20). Bis 2002 lag keine einheitliche Definition invasiver Mykosen vor, eine Klassifizierung nach Schweregraden war nicht möglich.

2002 hat die European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) eine Klassifikation für invasive Mykosen veröffentlicht. Diese basiert auf der Kombination von Wirtsfaktoren, klinischen Symptomen und Ergebnissen aus Bildgebung und Mikrobiologie. Diese Klassifikation erlaubt für die klinische Forschung standardisierte Definitionen (11, 21, 28). Direkt im Anschluss an die Veröffentlichung der Klassifikation und ihrer Kriterien

gab es Bestrebungen zur Modifikation. Eine modifizierte Fassung der Kriterien wurde seither in einigen Studien angewendet.

### **1.5. Fragestellung und Zielsetzung**

Aussagen zur Inzidenz und Letalität invasiver Pilzinfektionen in der Literatur beziehen sich meist auf gemischte Patientengruppen, wie z.B. immunsupprimierte Patienten. In diese Gruppe sind einbezogen: Patienten nach zytostatischer Chemotherapie bei hämatologischen Neoplasien oder mit soliden Tumoren, Patienten nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, Organtransplantierte oder AIDS-Patienten.

In den bisherigen Studien wurde nur in seltenen Fällen die Gruppe der hämatologischen Neoplasien nach einzelnen Krankheitsbildern aufgegliedert. Für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) ist es somit derzeit nicht möglich, eine quantifizierbare Aussage zum Risiko zu treffen, an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken oder sogar zu versterben.

Ziel dieser Untersuchung ist es, die momentan bestehende Inzidenz und Letalität invasiver Mykosen bei Hochrisikopatienten mit AML am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München aufzuzeigen. Eine weitere Zielsetzung ist es, die klinische Anwendbarkeit der Kriterien der EORTC (sowohl im Original als auch in der modifizierten Variante) zu untersuchen.

## **2. Grundlagen**

### **2.1. Akute myeloische Leukämie**

In Europa beträgt die Inzidenz der AML bei Erwachsenen 5-8 Fälle/100 000 jährlich (29). Bezogen auf Deutschland sind das etwa 3600 Neuerkrankungen pro Jahr (30). Bei Diagnosestellung liegt das mediane Alter zwischen 63 und 70 Jahren. Somit ist die AML überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters (30, 31). Männer sind mit einem Verhältnis von 1,4:1 etwas häufiger betroffen als Frauen (30). Die Mortalität liegt bei 4-6 Fällen/100 000 pro Jahr (29).

Aetiologisch werden die primäre und die sekundäre AML unterschieden. Die primäre AML ist definiert als neu aufgetretene AML bei Patienten, die keine myelodysplastische oder myeloproliferative Vorerkrankung aufweisen und bisher keinen leukämogenen Substanzen oder Therapien ausgesetzt waren. Bei der sekundären AML werden zwei Gruppen unterschieden:

1. die aus einer myelodysplastischen oder myeloproliferativen Erkrankung hervorgegangene AML
2. die nach Kontakt zu leukämogenen Substanzen hervorgegangene AML, z.B. im Rahmen einer Therapie eines soliden Tumors

Allerdings entwickeln sich viele sekundäre Leukämien der zweiten Gruppe über das Zwischenstadium des myelodysplastischen Syndroms (MDS). Das macht die Unterscheidung innerhalb der sekundären AML oft hinfällig (32).

Die kurative Therapie der AML besteht aus einer systemischen Chemotherapie, die sich aus einer Induktionschemotherapie und einer daran anschließenden Postremissionstherapie zusammensetzt. Die größte Gefahr dieser zytostatischen Therapie liegt in der vorübergehenden Knochenmarkaplasie. Die Patienten sind über längere Zeit neutropen und somit massiv immunsupprimiert. Durch den Einsatz intensiver Chemotherapiekombinationen kann heute bei ca. 60-80% der Patienten eine Remission erreicht werden. Als dauerhaft geheilt können jedoch nur ca. 30-40% aller betroffenen Patienten gelten (31).

## **2.2. Mykosen**

### **2.2.1. Erreger**

Pathogene der invasiven Mykosen bei immunsupprimierten Patienten sind meist opportunistische Pilze. Diese sind in der Umwelt prävalent und können einen immunkompetenten Menschen allenfalls besiedeln. Bei immunsupprimierten Patienten dagegen können sie zu invasiven Infektionen führen. Neben einem Defekt der zellulären Immunantwort durch die Neutropenie begünstigen durchlässige Haut- und Schleimhautbarrieren (Katheter, Mucositis) das Entstehen einer invasiven Mykose (33). Hauptvertreter der auslösenden Pathogene sind Sprosspilze und Schimmelpilze (siehe Kapitel 1).

Die Bezeichnung Sprosspilze leitet sich von der Morphologie und Vermehrungsart dieser Pilze ab. Als Kolonisten leben sie auf der Haut und den Schleimhäuten des Menschen und können von dort ausgehend endogene Infektionen verursachen. In der großen heterogenen Gruppe der Sprosspilze gilt die Gattung *Candida*, die Hefepilze, als wichtigster Krankheitserreger (33).

Schimmelpilze kommen in der Natur in vielen verschiedenen Arten vor. Von medizinischer Bedeutung sind aber relativ wenige. Die Schimmelpilze bilden Sporen, eine Dauerform, die für das Überleben und die Verbreitung der Pilze große Bedeutung hat. Die Sporen kommen ubiquitär vor und sind so leicht, dass sie sich lange in der Luft halten können. Somit ist eine aerogene Übertragung möglich. Unter den Schimmelpilzen spielen die *Aspergillus* spp. die größte Rolle als Infektionserreger beim Menschen (33).

### **2.2.2 Diagnostik**

Die Diagnostik invasiver Mykosen gestaltet sich schwierig. Außer der klinischen Untersuchung stehen die radiologische Bildgebung sowie die mikrobiologische Diagnostik zur Verfügung.

Eine Thorax-Übersichtsaufnahme ist in der Frühphase der pulmonalen Pilzinfektion häufig unauffällig. In der Computertomografie (CT) dagegen lassen sich zu diesem Zeitpunkt bereits erste Anzeichen wie unscharfe Rundherde (Noduli) erkennen. Der unscharfe Randsaum der Noduli, Halo genannt, entspricht einer Einblutung oder Entzündung in direkter Umgebung zum Nodulus. Das Auftreten des Halo-

Zeichens ist als pilztypisch zu werten, kann jedoch auch bei Infektionen anderer Erreger auftreten (z.B. Herpes simplex Virus, Cytomegalie Virus, Mykobakterien). Bei vor bestehenden chronisch destruierenden Lungenerkrankungen werden Räume, wie Bullae oder Kavernen, von Schimmelpilzen besiedelt. Innerhalb dieser Höhle kann ein zum Teil beweglicher Pilzball, fungus ball oder Mycetom genannt, entstehen. Es bildet sich ein sichelförmiger Randsaum aus Luft. Dieser ist im CT nachweisbar und wird air-crescent-Zeichen genannt. Dieses Zeichen kommt häufig bei Aspergillus-Infektionen vor (34).

Bei Verdacht auf eine abdominelle Mitbeteiligung bei Candida-Infektion kann mittels der Sonografie der Nachweis von peripheren schießscheibenartigen Abszessen, so genannten bulls's eyes, in Leber oder Milz gelingen (34).

Die mikrobiologische Diagnostik zum Nachweis von Pilzen umfasst folgende Verfahren (17, 35):

1. direkte mikroskopische Untersuchung des Probenmaterials
2. kultureller Nachweis des Erregers aus dem nativen Untersuchungsmaterial
3. histologischer Nachweis des Erregers im Gewebe
4. Nachweis von Pilzantigenen im Serum, Liquor oder Urin
5. Nachweis von Antikörpern (indirekter Pilznachweis)
6. molekularbiologischer Nachweis von Pilz-DNA in Körperflüssigkeiten/ Geweben

Für die definitive Diagnose einer invasiven Pilzinfektion benötigt man den direkten Erreger nachweis über eine mykologische Kultur in steril entnommenen Körperflüssigkeiten (Blut, Liquor) oder Geweben (Haut, Lunge, Leber, ZNS). Auch der histologische Nachweis des Erregers im Gewebe ist zulässig. Bei positivem Ergebnis aus nicht steril entnommenen Materialien z.B. Urin oder bronchoalveolärer Lavage (BAL) muss immer eine Kolonisierung in Betracht gezogen werden. Als Goldstandard in der Diagnostik gilt der Nachweis von Gewebeinvasion als Zeichen einer invasiven Infektion (21).

## **2.3. Diagnosekriterien der EORTC**

Da ein labordiagnostischer oder radiologischer Nachweis einer Pilzinfektion selten gelingt, gestaltet sich die Diagnostik von invasiven Mykosen bei hämatologisch-onkologischen Patienten schwierig. Je nach Wertung der erhobenen Befunde kommt eine Pilzinfektion mehr oder weniger infrage.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Wahrscheinlichkeit einer Pilzinfektion zu erreichen, hat die EORTC 2002 Konsensuskriterien veröffentlicht. Diese Kriterien erlauben eine Einteilung der Wahrscheinlichkeit, eine Pilzinfektion als Ursache einer febrilen Episode anzunehmen. Es gibt drei Wahrscheinlichkeitskategorien für das Vorliegen einer Pilzinfektion:

- möglich (possible)
- wahrscheinlich (probable)
- gesichert (proven)

Die Konsensuskriterien der EORTC vereinen patientenbezogene, klinische und mikrobiologische Faktoren. Es werden verschiedene Wirtsfaktoren, klinische Haupt- und Nebenkriterien sowie mikrobiologische Kriterien definiert. Anhand dieser Kriterien erfolgt dann die Zuordnung zu einer der drei oben genannten Wahrscheinlichkeitskategorien (21).

### **2.3.1. Wirtsfaktoren**

Eine erste Grundlage zur Klassifizierung in die drei Wahrscheinlichkeitskategorien bilden sieben patientenbezogene Faktoren, die so genannten Wirtsfaktoren:

- **Neutropenie:** Leukozytenwerte < 500/ $\mu$ l über mehr als zehn Tage während der vorangegangenen 60 Tage
- **persistierendes Fieber:** länger als 96 Stunden (d.h. vier Tage) anhaltendes Fieber, das gegenüber Breitspektrum-Antibiotika refraktär ist
- **immunsuppressive Therapie:** Behandlung des Patienten mit immunsuppressiven Medikamenten innerhalb der vorangegangenen 30 Tage, wobei Chemotherapeutika nicht als immunsupprimierende Medikamente gewertet werden

- **Therapie mit Kortikosteroiden:** anhaltende (d.h. mindestens drei Wochen andauernde) Therapie mit Kortikosteroiden in den vorangegangenen 60 Tagen
- Koexistenz einer **symptomatischen AIDS-Erkrankung**
- Zeichen und Symptome einer **Graft-versus-Host-Disease (GvHD)** bei Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation
- laut **EORTC** als „probable“ oder „proven“ eingestufte **Pilzinfektion** während einer vorausgegangenen neutropenischen Phase (21)

### **2.3.2. Klinische Kriterien**

Neben den Wirtsfaktoren sind die klinischen Kriterien für die Zuordnung zu den Wahrscheinlichkeitskategorien von Bedeutung. Generell ist dabei Voraussetzung, dass die klinischen Kriterien sowohl zu den mikrobiologischen Befunden als auch zeitlich zur aktuellen Fieberepisode in Beziehung stehen.

Bei Infektionen der unteren Atemwege unterscheidet man in ein Hauptkriterium und verschiedene Nebenkriterien.

#### **Hauptkriterium**

Auftreten von neuen pilztypischen Infiltraten im CT mit einem der folgend aufgeführten Merkmale:

- Halo-Zeichen
- air-crescent-Zeichen
- Kavernenbildung mit einer Konsolidierungszone
- Noduli
- fungus ball

#### **Klinische Nebenkriterien**

- Husten
- Thoraxschmerzen
- Hämoptysen
- Dyspnoe
- Pleurareiben in der körperlichen Untersuchung
- alle in der Bildgebung neu aufgetretenen Infiltrate, die nicht zum klinischen Hauptkriterium zählen (21)

### **2.3.3. Mikrobiologische Kriterien**

Das dritte Teilgebiet der Klassifikation bildet die Mikrobiologie. Hierbei setzt die EORTC je nach Pilzspezies verschiedene Kriterien an.

#### **Schimmelpilze**

Anerkannt als mikrobiologisches Kriterium für Schimmelpilze ist der Nachweis von Pilzen oder Pilzelementen in der zytologischen oder direkten mikroskopischen Beurteilung von sterilen Körperflüssigkeiten, Sputum, BAL oder Aspirat der Nasennebenhöhlen. Ferner zählt dazu ein positives Kulturergebnis aus Sputum oder BAL sowie ein positives Ergebnis für Aspergillus-Antigen aus BAL, Liquor oder aus mehr als zwei aufeinander folgenden Blutproben (21).

#### **Hefepilze**

Für Hefepilze gilt: Der Nachweis von Pilzen oder Pilzelementen in der zytologischen oder direkten mikroskopischen Beurteilung von sterilen Körperflüssigkeiten wird als mikrobiologisches Kriterium gewertet. Zusätzlich gelten folgende Kriterien: zwei positive Ergebnisse aus Urinkulturen oder der Nachweis von Candida-Zylindern im Urin, jeweils erhoben in Abwesenheit eines Urinkatheters. Alternativ ist als Kriterium auch der Nachweis von *Candida* spp. in einer Blutkultur als positives Ergebnis zugelassen (21).

### **2.3.4. Zuteilung zu den Wahrscheinlichkeitskategorien**

Für das Erreichen der Kategorien „possible“, „probable“ und „proven“ wird von der EORTC das Vorliegen verschiedener Kombinationen aus Wirtsfaktoren, klinischen Kriterien und mikrobiologischen Kriterien gefordert (21).

#### **Kategorie „possible“**

Für die Einteilung in die Kategorie „possible“ muss mindestens ein Wirtsfaktor erreicht werden. Zusätzlich muss ein mikrobiologisches Kriterium vorliegen **oder** ein klinisches Hauptkriterium ersatzweise zwei klinische Nebenkriterien (21).

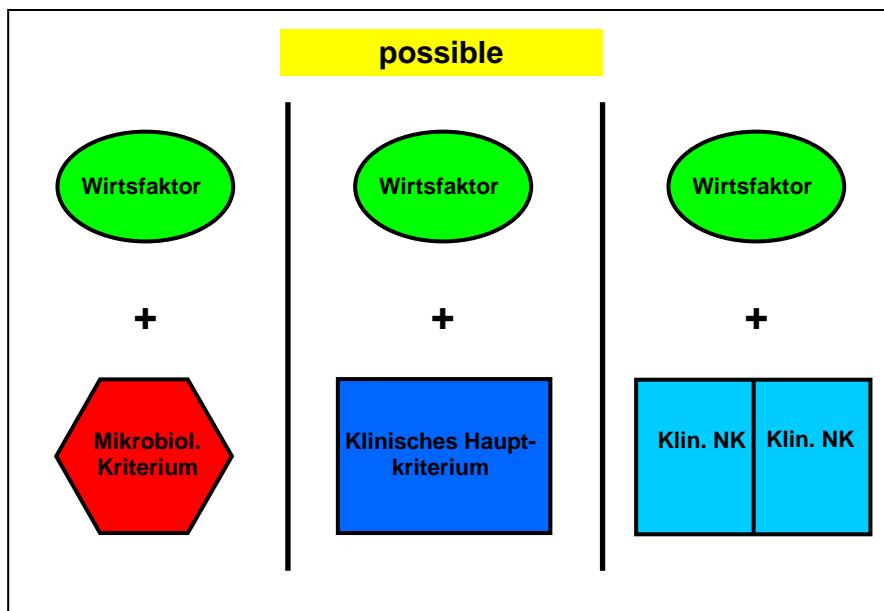


Abbildung 1: Kriterien für die Kategorie „possible“ (NK = Nebenkriterium)

### Kategorie „probable“

Für die Einstufung in die Kategorie „probable“ muss die Kombination aus mindestens einem Wirtsfaktor plus einem mikrobiologischen Kriterium **plus** einem klinischen Hauptkriterium ersatzweise zwei klinischen Nebenkriterien gegeben sein (21).

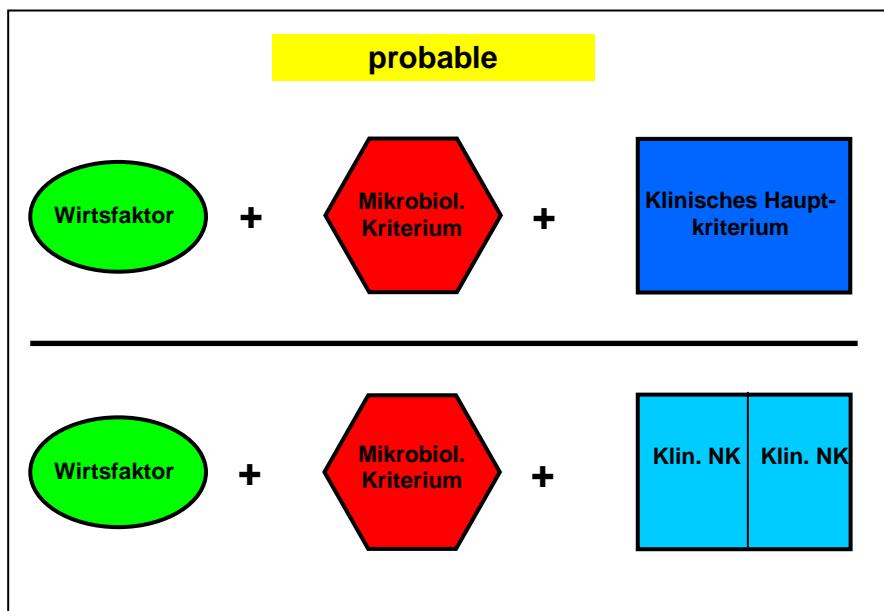


Abbildung 2: Kriterien für die Kategorie „probable“ (NK = Nebenkriterium)

## **Kategorie „proven“**

Eine Zuordnung in die höchste Kategorie „proven“ erfolgt nur bei einem positiven mikrobiologischen Pilznachweis. Die EORTC definiert diesen positiven Pilznachweis unterschiedlich je nach nachzuweisender Pilzspezies und Lokalisation der Infektion (21).

### *Tiefe Gewebeinfektion - Aspergillus*

Für eine tiefe Gewebeinfektion verursacht durch Aspergillus gilt: Der Nachweis von Pilzhypfen in der histopathologischen oder zytologischen Untersuchung von Proben aus einer Nadelaspiration oder Biopsie ist als positiver Pilznachweis anzusehen, unter der Bedingung, dass gleichzeitig ein Beweis eines assoziierten Gewebeschadens entweder mikroskopisch oder eindeutig durch die Bildgebung geführt werden kann. Das positive Ergebnis einer Kultur eines normalerweise sterilen Materials, das unter sterilen Bedingungen gewonnen wurde, wird ebenso als positiver Pilznachweis gewertet, unter der Voraussetzung, dass die klinische oder radiologische Untersuchung von der Norm abweichende Befunde erbringt, die im Einklang mit der Lokalisation der Infektion stehen. Ausgeschlossen von diesem Kriterium sind Urinproben oder Proben von Schleimhäuten (21).

### *Tiefe Gewebeinfektion - Candida*

Die Nachweiskriterien für eine tiefe Gewebeinfektion verursacht durch Candida sind sehr ähnlich. Der Nachweis von Hefezellen in der histopathologischen oder zytopathologischen Untersuchung von Proben aus einer Nadelaspiration oder Biopsie gilt als positiver Pilznachweis. Auch das positive Ergebnis einer Kultur eines normalerweise sterilen Materials gilt unter den gleichen Bedingungen wie bei den Schimmelpilzen als positiver Pilznachweis. Ausgeschlossen sind aber neben Urin- und Schleimhautproben auch Proben aus den Nasennebenhöhlen (21).

## **Fungämie**

Der positive Pilznachweis einer Fungämie wird durch den Nachweis von Pilzen in der Blutkultur erbracht. Voraussetzung dafür ist, dass ein zeitlicher Zusammenhang mit klinischen Zeichen oder Symptomen besteht, die mit den relevanten Organismen vereinbar sind. Dies gilt nicht für Aspergillus spp. (21).

## **2.4. Modifizierte Fassung der Kriterien der EORTC**

Schon kurz nach der Veröffentlichung der Konsensuskriterien durch die EORTC gab es Bestrebungen zur Modifikation. Seither wurde eine veränderte Variante bereits in einigen Studien angewendet. Sie trägt der zunehmenden Notwendigkeit Rechnung, dass die klinische Diagnose einer invasiven Pilzerkrankung bei immun-kompromittierten Patienten häufig auf dem Nachweis von atypischen Infiltraten in der Bildgebung und prolongiertem Fieber in der Neutropenie beruht.

Mikrobiologische Nachweismethoden sind auch innerhalb der modifizierten Kriterien von hoher Bedeutung. So bleibt die Definition der Kategorie „proven“ bestehen. Diese Kategorie wird nur durch positiven mikrobiologischen Pilznachweis erreicht.

Ein Unterschied zu den originalen EORTC-Kriterien besteht bei den Kriterien, die für die Einteilung in die Kategorie „probable“ erreicht werden müssen. Abweichend von der originalen Fassung der EORTC-Kriterien reicht bei der modifizierten Variante für die Einteilung in die Kategorie „probable“ bei Patienten mit einer Neutropenie innerhalb der letzten 14 Tage der Nachweis von Halo-Zeichen oder air-crescent-Zeichen im CT Thorax. Auf die Erfüllung eines mikrobiologischen Kriteriums wird verzichtet (36).

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Patientengut**

Vom 1.1.2004 bis 31.12.2006 wurden 100 Patienten mit der Neudiagnose AML in diese Untersuchung eingeschlossen, die in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurden.

57% der dokumentierten Patienten sind männlich, 43% weiblich. Im Mittel waren die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 56 Jahre alt [Standardabweichung 16,8 Jahre, range 17-85 Jahre].

Aus den vor Beginn der Chemotherapie erhobenen Daten zu Körpergewicht und Körperlänge wurde jeweils der Body Mass Index (BMI) berechnet und die Patienten den Kategorien Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas Grad I bis III zugeordnet. Die 100 dokumentierten Patienten verteilen sich wie folgt:

<b>Kategorie</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
Untergewicht	< 18,5	1
Normalgewicht	18,5 – 25	40
Präadipositas	25 – 30	43
Adipositas Grad I	30 – 35	14
Adipositas Grad II	35 – 40	1
Adipositas Grad III	> 40	1

Tabelle 1: Verteilung der Patienten (n=100) auf die Gewichtsklassen nach BMI

Bei allen Patienten wurde zu Beginn des dokumentierten Klinikaufenthaltes die Neudiagnose einer AML gestellt. Patienten mit Rezidiv wurden nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Bei 75% der Patienten lag eine primäre AML vor. Bei den übrigen 25% wurden eine sekundäre AML diagnostiziert.

Die Klassifikation der AML erfolgte entsprechend der 1985 veröffentlichten French-American-British-(FAB)-Klassifikation in acht verschiedene Subtypen auf Basis der

Zytomorphologie und Zytchemie (31, 37). Die 100 dokumentierten Patienten verteilen sich folgendermaßen:

Subtyp	Beschreibung	Anzahl Patienten
M0	akute undifferenzierte Leukämie	10
M1	akute unreife Myeloblastenleukämie	19
M2	akute Myeloblastenleukämie mit Ausreifung	32
M3	akute Promyelozytenleukämie	5
M4	akute myelomonoytäre Leukämie	19
M5	akute Monoblastenleukämie	11
M6	akute Erythroleukämie	4
M7	akute Megakaryoblastenleukämie	0

Tabelle 2: Verteilung der Patienten (n=100) auf die Subtypen der AML nach FAB-Klassifikation

Die Zytogenetik bildet den wichtigsten prognostischen Faktor für das Überleben von Patienten mit AML (38-41). Deshalb wurde die Zytogenetik der Leukämiezellen gemäß der Risikogruppen laut Studie der Cancer and Leukemia Group B eingeteilt. Dabei werden die zytogenetischen Veränderungen der Leukämiezellen mit der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit korreliert und drei Risikogruppen gebildet. Der Gruppe „favorable“ werden zytogenetische Veränderungen zugeordnet, bei denen man davon ausgeht, dass sie die Überlebenswahrscheinlichkeit eher positiv beeinflussen. Für die zytogenetischen Veränderungen, die keinen wesentlichen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu haben scheinen, wurde die Risikogruppe „intermediate“ eingerichtet. Alle zytogenetischen Veränderungen, bei denen postuliert wird, dass sie die Überlebenswahrscheinlichkeit ungünstig beeinflussen, werden der Risikogruppe „adverse“ zugeteilt (42).

Die 100 dokumentierten Patienten verteilen sich wie nachfolgend dargestellt in die einzelnen Risikogruppen. Bei sieben Patienten konnte die Zytogenetik keiner Risikogruppe zugeordnet werden.

Risikogruppe	Anzahl Patienten
favorable	11
intermediate	61
adverse	21

Tabelle 3: Verteilung der Patienten (n=100) auf die zytogenetischen Risikogruppen der AML laut Studie der Cancer and Leukemia Group B

99% der Patienten erhielten während des dokumentierten Aufenthaltes eine Induktionschemotherapie. Ein Patient hatte sich gegen eine Chemotherapie entschieden und wurde nur supportiv behandelt. Folgende Chemotherapieregime kamen zum Einsatz:

Abkürzung	Therapieregime	Anzahl Patienten
AraC	Cytarabin	5
HAM	Chemotherapie bestehend aus <b>hochdosiertem Cytarabin (Ara-C)</b> plus <b>Mitoxantron</b>	5
HAM + G-CSF	Chemotherapieregime HAM mit zusätzlichen Gaben von <b>Granulocyte Colony Stimulating Factor</b>	1
HAM-HAM	Chemotherapie bestehend aus zwei Zyklen HAM	5
HAM-HAM + G-CSF	Chemotherapieregime HAM-HAM mit zusätzlichen Gaben von G-CSF	4
SHAM	Chemotherapie bestehend aus <b>sequentiell hochdosiertem Cytarabin (Ara-C)</b> plus <b>Mitoxantron</b>	42
TAD	Chemotherapie bestehend aus <b>Thioguanin, Cytarabin (Ara-C) und Daunorubicin</b>	17
TAD-HAM	Chemotherapie bestehend aus einem Zyklus TAD gefolgt von einem Zyklus HAM	13
TAD-HAM + G-CSF	Chemotherapieregime TAD-HAM mit zusätzlichen Gaben von G-CSF	5
Sonstige		2

Tabelle 4: Verteilung der Patienten (n=100) auf die eingesetzten Therapieregime für die Induktionschemotherapie

### **3.2. Datenerfassung**

Die Datenerfassung erfolgte anhand von Patientenkurven, Krankenakten, Laborparametern und Befunden aus der Radiologie und Mikrobiologie. Vor Eingabe in die für diese Untersuchung entworfene wissenschaftliche Datenbank wurden alle personenbezogenen Merkmale anonymisiert. Anschließend wurden die Datensätze innerhalb der oben genannten Datenbank registriert.

Zunächst wurden die demografischen Merkmale sowie die Daten zur Grunderkrankung des Patienten in der Datenbank [Anlage 1] dokumentiert. Jeder Patient erhielt eine eigene Auswertungsnummer, die konsekutiv vergeben wurde.

In der Kategorie „Allgemeines“ wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht vor Beginn der Chemotherapie sowie der BMI erfasst. Unter dem Begriff „Grunderkrankung“ wurden folgenden Daten registriert: Aetologie der AML (primär oder sekundär), Datum der Erstdiagnose, FAB-Klassifikation der AML, Karyotyp, Blastenanteil in Prozent bei der ersten Knochenmarkpunktion nach Chemotherapie (im Regelfall Tag 16), eingesetztes Chemotherapieschema. Das Alter bei Erstdiagnose wurde errechnet. Darüber hinaus erfolgte die Zuordnung der genetischen Veränderungen im Karyotyp zu den Risikogruppen „favorable“, „intermediate“ und „adverse“ laut Studie der Cancer and Leukemia Group B.

Für die Patientendokumentation war als Beobachtungszeitraum der Zeitraum beginnend ab der Diagnosestellung bis zur Entlassung nach der Induktionschemotherapie bzw. bis zum Versterben des Patienten innerhalb des dokumentierten stationären Aufenthaltes festgelegt worden. Um eine Verlaufsdocumentation erstellen zu können, wurde für jeden Patienten eine eigene Tabelle in der Datenbank [Anlage 2] angelegt. Eine Spalte dieser Tabelle bildete das fortlaufende Datum des Beobachtungszeitraumes. In den angrenzenden Spalten wurden alle weiteren Daten tagesbezogen registriert. Diese Methode ermöglichte es, die zeitliche Abfolge bestimmter Ereignisse sowie die Entwicklung von Laborwerten festzuhalten.

Innerhalb dieser Tabelle wurde auch die Induktionschemotherapie einschließlich eventueller Vorphasen dokumentiert.

Die Patientenakten wurden hinsichtlich des Auftretens von Fieberepisoden ausgewertet und die Daten in die Datenbank eingegeben. Dabei wurde überprüft, ob am

jeweiligen Tag Fieber vorlag, d.h. laut Definition eine Temperatur über 38,5°C aufgetreten war bzw. zwei Messungen jeweils eine Temperatur von über 38°C ergeben hatten. Gegebenenfalls wurde eine antipyretische Medikation (Paracetamol, Metamizol, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure) dokumentiert. Außerdem wurde eine Therapie mit Corticosteroiden und/oder Hydrocortison in der Datenbank vermerkt, da diese antiinflammatorisch wirkt und somit die Daten zu den Fieberepisoden verzerrten kann.

Um mögliche Eintrittspforten für Infektionen berücksichtigen zu können, wurden auch zentrale Venenzugänge erfasst. Dokumentiert wurde das Datum der Anlage, die Art und Lage des Zugangs sowie das Datum der Entfernung. Daten zur Anlage und Entfernung eines Blasendauerkatheters wurden ebenfalls in die Datenbank aufgenommen.

Unter dem Stichwort „Laborwerte“ wurden (soweit vorhanden) für jeden Tag folgende Werte registriert: Leukozyten pro  $\mu$ l, Anteil der Blasten in Prozent, Hämoglobin in g/dl, Thrombozyten in G/l sowie C-reaktives Protein in mg/dl.

Klinische Symptome, die Anzeichen einer invasiven Mykose sein können, wurden als Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Hämoptysen einzeln erfasst.

Die Befunde radiologischer Untersuchungen wurden ebenfalls in die Datenbank aufgenommen.

Bei positiven radiologischen Befunden der Lunge wurde besonders das Auftreten von pilztypischen Infiltraten, Milchglastrübung, Halo-Zeichen, Noduli oder air-crescent-Zeichen vermerkt. Gesondert dokumentiert wurde ein von den Radiologen geäußerter Verdacht auf eine Aspergillose bzw. auf eine Candidiasis.

Als Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen wurden im Einzelnen registriert: Blutkulturen, Sputum, Liquor, Abstriche, Punktionen, BAL, Stuhl- und Urinproben. Neben dem nachgewiesenen Erreger wurde hier auch die Einschätzung der Mikrobiologen zur klinischen Relevanz des Testergebnisses berücksichtigt. Von besonderem Interesse waren – aufgrund der Fragestellung der Untersuchung zur Inzidenz invasiver Mykosen – Befunde mit nachgewiesenen Pilzspezies

oder auch solche mit dem Verdacht auf Pilze. Mögliche bakterielle Erreger einer Infektion wurden ebenfalls dokumentiert. Soweit vorhanden, wurden auch die Ergebnisse serologischer Untersuchungen, Aspergillus-Antigen-Nachweis (Serum-Galactomannan-ELISA) sowie Candida-Antigen-Nachweis (ELISA) und Candida-Antikörper-Nachweis (Hämaggulinationstest) in die Datenbank eingetragen. Beim Serum-Galactomannan-ELISA wurde als cut off 1,0 ng/ml festgelegt.

Unter dem Stichwort „antimykotische Therapie“ wurden der eingesetzte Wirkstoff, die Darreichungsform sowie die tägliche Dosierung in mg dokumentiert. Im Bezug auf die in Deutschland zugelassenen antimykotischen Substanzen und Darreichungsformen gab es keine Einschränkung.

Amphotericin B war ausschließlich prophylaktisch eingesetzt worden. Alle anderen Antimykotika wurden nur dann als Prophylaxe gewertet, wenn die erste Medikamenteneinnahme vor Fieberbeginn oder vor dem Auftreten anderer klinischer Zeichen stattfand und in der Bildgebung keinerlei Hinweis auf eine mögliche Infektion vorlag. Bei Itraconazol wurde (soweit vorhanden) der im Serum gemessene Itraconazol-Spiegel in µg/l ebenfalls registriert.

Eventuelle Aufenthalte der Patienten auf der Intensivstation wurden gesondert dokumentiert. Neben der Anzahl der auf der Intensivstation verbrachten Tage interessierte hier vor allem eine möglicherweise maschinell erfolgte Beatmung des Patienten. Registriert wurde das Intubations- und Extubationsdatum. Außerdem wurde für jeden Tag eine eventuelle Katecholaminpflicht des Patienten festgehalten.

Unter dem Begriff „Todesfälle“ wurden der Todestag und eine mögliche Assoziation des Todes mit einer invasiven Mykose festgehalten. Hierbei wurde auf die Totenscheine und (falls vorhanden) die Obduktionsberichte zurückgegriffen.

### **3.3. Studiendesign**

Ziel der durchgeführten Untersuchung war es, bei Patienten, die innerhalb von drei Jahren mit der Neudiagnose AML in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt

wurden, die Inzidenz und Letalität von invasiven Mykosen während der Induktions-chemotherapie zu erfassen.

Mit Hilfe eines speziell für dieses Projekt entworfenen Bewertungsbogens [Anlage 3] war es möglich, bei den erfassten Patienten nach den Kriterien der EORTC eine Einteilung in die drei Wahrscheinlichkeitskategorien „possible“, „probable“ und „proven“ vorzunehmen.

Als weiteres Ziel sollte die klinische Anwendbarkeit der Kriterien der EORTC im Original sowie einer modifizierten Variante untersucht werden. Deshalb wurden die Patientendaten anhand der modifizierten Fassung der EORTC-Kriterien ein zweites Mal evaluiert. Anschließend wurde die Zuordnung der dokumentierten Patienten zu den jeweiligen Wahrscheinlichkeitskategorien bei Anwendung der beiden Fassungen der EORTC-Kriterien verglichen.

### **3.4. Statistische Auswertung**

Die Erfassung und Aufbereitung der Patientendaten erfolgte mit der Software Microsoft Office Standard Edition 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Durchgeführt wurden die statistischen Berechnungen mit SPSS-Software, Version 14.0. für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Es handelt sich um eine deskriptive Analyse. Alle angegebenen Prozentzahlen beziehen sich – soweit nicht anders erwähnt – auf das Gesamtkollektiv von 100 Patienten, so dass in diesem Kollektiv die Prozentangaben mit den tatsächlichen Patientenzahlen übereinstimmen.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Wirtsfaktoren**

Bei 98% der Patienten konnte mindestens ein Wirtsfaktor eruiert werden, 70% des Kollektivs wiesen zwei oder mehr Wirtsfaktoren auf. Nachfolgende Tabelle zeigt die Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach Anzahl der Wirtsfaktoren:

Anzahl Wirtsfaktoren	Prozent des Kollektivs
0	2%
1	28%
2	59%
3	11%

Tabelle 5: Anzahl der Wirtsfaktoren

Die Wirtsfaktoren „Neutropenie“ und „Fieber“ wurden im Patientengut am häufigsten erfüllt. Nachfolgende Tabelle stellt die Häufigkeit der einzelnen Wirtsfaktoren dar:

Wirtsfaktor	Häufigkeit
Neutropenie	87
persistierendes Fieber	76
Kortikoidtherapie	15
Immunsuppressiva	1

Tabelle 6: Häufigkeit der Wirtsfaktoren

Als Mittelwert für die Anzahl der Tage des Beobachtungszeitraumes und somit des stationären Aufenthaltes der Patienten, wurden 53,3 Tage (Standardabweichung 21,7 Tage) errechnet. Das Maximum betrug 98 Tage (n=2), das Minimum sechs Tage (n=1).

Die mittlere Dauer der Neutropenie betrug 24,5 Tage [range 0-63 Tage]. Die EORTC fordert für den Wirtsfaktor „Neutropenie“: der Patient muss für länger als zehn aufeinander folgende Tage neutropen sein. Diese Voraussetzung war bei 87% erfüllt. 13 Patienten wiesen keine Leukozytenwerte unter 500/ $\mu$ l für länger als

zehn Tage auf. Fünf dieser 13 Patienten erhielten ausschließlich Cytarabin als Chemotherapie.

Da in der Datenbank für jeden Tag innerhalb des Beobachtungszeitraumes (soweit vorhanden) der Leukozytenwert der Blutabnahme des jeweiligen Tages dokumentiert wurde, war es möglich, für jeden einzelnen Patienten genau zu bestimmen wie lange er neutropen war. Um die Werte der einzelnen Patienten miteinander vergleichen zu können, wurde ein Index gebildet, der so genannte Leukozytenindex. Dieser Index errechnet sich aus der Anzahl der Tage, an denen der Patient neutropen war, geteilt durch die Anzahl der Tage des Beobachtungszeitraumes. Mit 100 multipliziert bildet der Leukozytenindex den Prozentsatz der Tage innerhalb des Beobachtungszeitraumes ab, an denen der Patient neutropen war. Das bedeutet z.B., ein Patient mit dem Leukozytenindex 0,5 war in der Hälfte des Beobachtungszeitraumes neutropen. 50% der Patienten waren mindestens die Hälfte ihres Krankenhausaufenthaltes neutropen. Die genaue Verteilung zeigt nachfolgende Grafik:

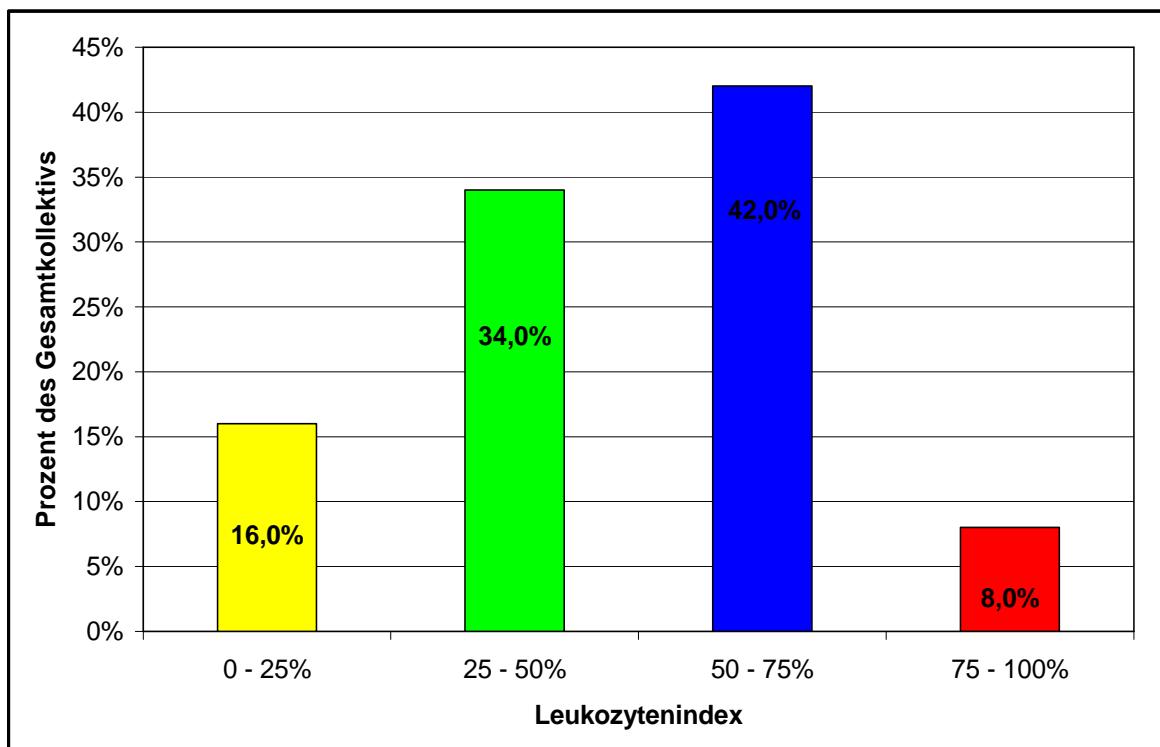


Abbildung 3: Leukozytenindex der Patienten (n=100)

Fieber trat im Mittel an 19,5 Tagen auf [range 0-64 Tage]. Der Wirtsfaktor „persistierendes Fieber“ liegt definitionsgemäß vor, wenn das Fieber länger als 96 Stunden besteht und gegenüber Breitspektrum-Antibiotika refraktär ist. Dieser Wirtsfaktor wurde bei 76% der Patienten als erfüllt bewertet. 24 Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum kein persistierendes Fieber. Das heißt, entweder trat gar kein Fieber auf (n=2) oder die Dauer der einzelnen Fieberepisoden lag unter den von der EORTC geforderten vier aufeinander folgenden Tagen (n=22).

15% der Patienten wurden während des Beobachtungszeitraumes anhaltend - mindestens drei Wochen lang - mit Kortikosteroiden behandelt und wiesen das Kriterium für diesen Wirtsfaktor auf. Ein Patient des Gesamtkollektivs erhielt während des Beobachtungszeitraumes ein Immunsuppressivum (Azathioprin).

Die Wirtsfaktoren „Koexistenz einer symptomatischen AIDS-Erkrankung“ und „GvHD“ traten beim untersuchten Patientenkollektiv nicht auf. 65% der Patienten zeigten die Kombination der Wirtsfaktoren „persistierendes Fieber“ und „Neutropenie“.

#### **4.2. Klinik**

Bei 46 Patienten wurden im Verlauf der Induktionschemotherapie klinische Symptome einer Infektion der unteren Atemwege dokumentiert. Die folgende Tabelle listet Häufigkeit und Kombinationen der klinischen Symptome auf:

Symptomatik	Häufigkeit
Husten	20
Dyspnoe	4
Husten und Dyspnoe	15
Husten und Thoraxschmerzen	2
Dyspnoe und Thoraxschmerzen	3
Husten, Dyspnoe und Thoraxschmerzen	2
Haemoptysen	0

Tabelle 7: Häufigkeit klinischer Symptome

Bei 74 Patienten konnten mittels Bildgebung Befunde erhoben werden, die mit einer Infektion der unteren Atemwege vereinbar sind. Sie zeigten sich bei dem größten Teil (69 Patienten) in der High-Resolution-Computertomografie (HR-CT) des Thorax. Lediglich bei fünf Patienten konnten solche Befunde ausschließlich im Röntgen Thorax gesehen werden.

Nachfolgende Tabelle listet die Häufigkeit der einzelnen Befunde im HR-CT auf. Die angegebenen Patientenzahlen repräsentieren jeweils die Anzahl der Patienten mit entsprechendem Befund im CT innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Da oft mehrere Befunde gleichzeitig auftraten, übersteigt die Summe aller positiven Befunde (n=172) die Anzahl der oben genannten Patienten mit einem positiven CT-Befund (n=69):

Befund im HR-CT	Häufigkeit
nicht näher bezeichnetes Infiltrat	37
atypische Pneumonie	35
pilztypische Pneumonie	31
Milchglastrübung	17
Noduli	22
Halo-Zeichen	12
Aspergillose (laut radiolog. Befund)	16
Candidiasis (laut radiolog. Befund)	2

Tabelle 8: Häufigkeit der Befunde im HR-CT

Bei 37 Patienten traten im Verlauf nicht näher bezeichnete Infiltrate auf. Hier war eine weitere Differenzierung nicht möglich. Bei insgesamt zwei Patienten gelang der Nachweis eines hepatolienalen Pilzbefalls mittels Sonografie des Abdomens.

Insgesamt erfüllten drei Viertel der Patienten (n=75) die Bedingungen für die klinischen Kriterien. Mit 30 Patienten war die Gruppe derjenigen, die neben dem klinischen Hauptkriterium zusätzlich ein klinisches Nebenkriterium aufwies, die größte Gruppe. Nachfolgende Tabelle zeigt die Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach Anzahl und Art der klinischen Kriterien:

Klinische Kriterien	Prozent des Kollektivs
1 Hauptkriterium + 1 Nebenkriterium	30%
1 Hauptkriterium	17%
1 Nebenkriterium	15%
2 Nebenkriterien	13%
kein klinisches Kriterium	25%

Tabelle 9: Anzahl der klinischen Kriterien

Bei 46% des Gesamtkollektivs wurden die Kriterien für das Vorliegen des klinischen Hauptkriteriums in der Bildgebung mittels CT erfüllt. Dabei wurde die Diagnose einer pilztypischen Pneumonie ebenfalls als klinisches Hauptkriterium gewertet. Das air-crescent-Zeichen oder die Ausbildung eines fungus ball konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Klinische Nebenkriterien wurden insgesamt von 58% der Patienten erreicht. 45 Patienten wiesen ein klinisches Nebenkriterium auf, 13 Patienten zwei. Laut EORTC wird das Auftreten von klinischen Symptomen einer Infektion der unteren Atemwege als ein klinisches Nebenkriterium definiert. Aber auch Befunde in der Bildgebung (Röntgen Thorax, HR-CT Thorax), die nicht einem Hauptkriterium zugeordnet werden, werden als klinisches Nebenkriterium gewertet.

Nachfolgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und Kombination der klinischen Nebenkriterien.

Klinisches Nebenkriterium	Häufigkeit
klinische Symptome	33
Bildgebung	12
klinische Symptome und Bildgebung	13

Tabelle 10: Häufigkeit der klinischen Nebenkriterien

#### **4.3 Mikrobiologie**

85% erreichten kein mikrobiologisches Kriterium. Bei zwölf Patienten waren die Voraussetzungen für ein mikrobiologisches Kriterium erfüllt, bei drei Patienten für

zwei. Der laut EORTC geforderte Nachweis von Pilzen für die Kategorie „proven“ erfolgte bei sieben Patienten.

Folgende Tabelle zeigt Häufigkeit und Wertung der mikrobiologischen Befunde:

Mikrobiologische Befunde	Häufigkeit	Wertung
BAL – Candida spp.	5	Pilznachweis
BAL – Aspergillus spp.	1	Pilznachweis
Bronchoskopie-Gesamtabsaugung – Candida spp.	1	mikrobiolog. Kriterium
Blutkultur – Candida spp.	1	Pilznachweis
Urin – Candida spp.	1	mikrobiolog. Kriterium
endotracheale Absaugung – Candida spp.	3	mikrobiolog. Kriterium
Aspergillus-Antigen im Serum	5	mikrobiolog. Kriterium

Tabelle 11: Häufigkeit und Wertung der mikrobiologischen Kriterien

Für einen positiven Nachweis von Aspergillus-Antigen mittels Serum-Galactomannan-ELISA musste der definierte cut-off-Wert (1,0 ng/ml) mindestens zweimal überschritten werden.

#### **4.4. Inzidenz invasiver Mykosen bei Hochrisikopatienten mit AML**

Bei 57 Patienten traten Anzeichen für eine mögliche, wahrscheinliche bzw. gesicherte Pilzerkrankung auf. Die im folgenden Abschnitt genannten Prozentzahlen beziehen sich nicht auf das Gesamtkollektiv sondern geben den Prozentsatz der an einer invasiven Mykose erkrankten Patienten (n=57) an.

57,9% der an einer invasiven Mykose erkrankten Patienten sind männlich, 42,1% weiblich. Im Mittel waren die Patienten mit einer invasiven Mykose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 56 Jahre alt [Standardabweichung 16,9 Jahre, range 20-85 Jahre].

Nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung der Patienten mit invasiver Mykose in die Gewichtskategorien nach BMI:

<b>Kategorie</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Prozent des Kollektivs mit invasiver Mykose</b>
Untergewicht	< 18,5	1,8%
Normalgewicht	18,5 – 25	45,6%
Präadipositas	25 – 30	43,8%
Adipositas Grad I	30 – 35	8,8%
Adipositas Grad II	35 – 40	0%
Adipositas Grad III	> 40	0%

Tabelle 12: Verteilung der Patienten mit invasiver Mykose (n=57) auf die Gewichtsklassen nach BMI

Bei 72% der Patienten mit invasiver Mykose lag eine primäre, bei 28% eine sekundäre AML vor. Mit Ausnahme der AML M7 kamen alle Subtypen der AML im Kollektiv der Patienten mit invasiver Mykose vor.

Nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung der Patienten mit einer invasiven Mykose in die zytogenetischen Risikogruppen. Bei 7% des Kollektivs mit invasiver Mykose konnte die Zytogenetik keiner Risikogruppe zugeordnet werden.

<b>Risikogruppe</b>	<b>Prozent des Kollektivs mit invasiver Mykose</b>
favorable	7,0%
intermediate	61,4%
adverse	24,6%

Tabelle 13: Verteilung der Patienten mit invasiver Mykose (n=57) auf die zytogenetischen Risikogruppen laut Studie der Cancer and Leukemia Group B

Die Verteilung der Patienten mit invasiver Mykose auf die verschiedenen Therapieprotokolle stellt sich folgendermaßen dar:

Chemotherapie-Regime	Prozent des Kollektivs mit invasiver Mykose
Ara-C	5,2%
HAM	7,0%
HAM plus G-CSF	0,0%
HAM-HAM	5,2%
HAM-HAM plus G-CSF	3,5%
SHAM	40,4%
TAD	22,8%
TAD-HAM	8,8%
TAD-HAM plus G-CSF	5,3%
Sonstige	1,8%

Tabelle 14: Verteilung der Patienten mit invasiver Mykose (n=57) auf die eingesetzten Therapieregime für die Induktionschemotherapieregime

Auch bei dem Kollektiv der Patienten mit einer invasiven Mykose wurde der Leukozytenindex angewendet (siehe Abbildung 4).

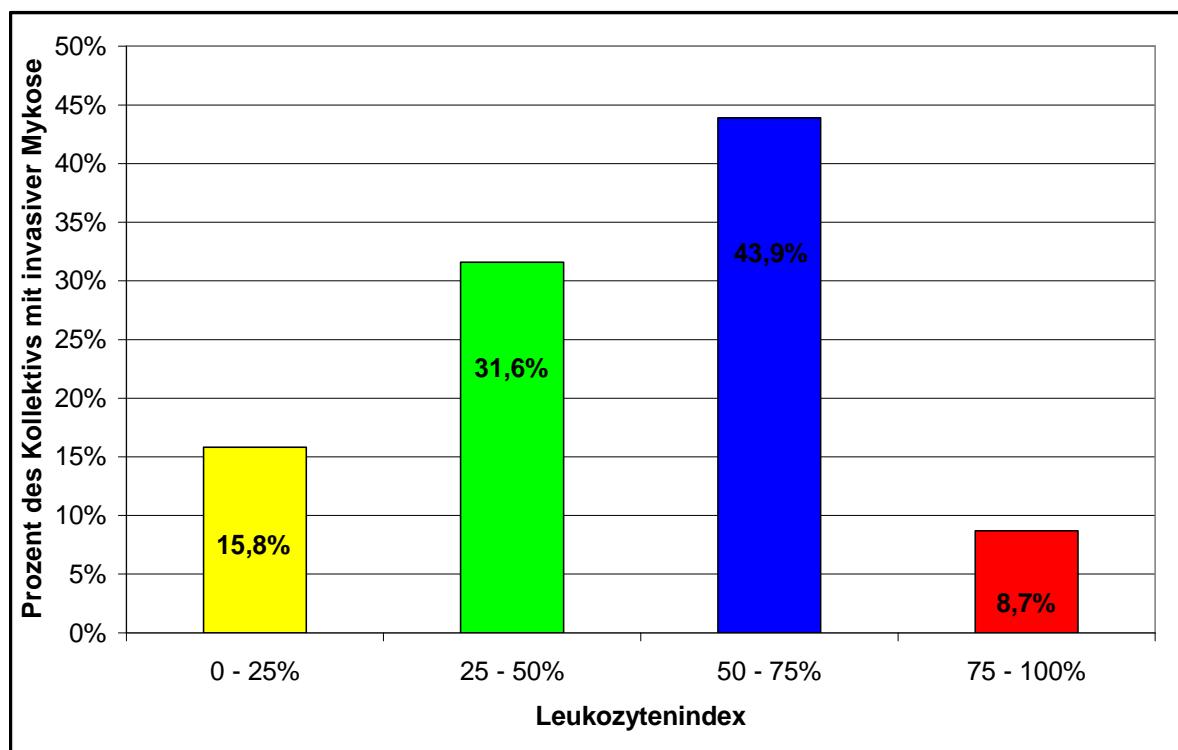


Abbildung 4: Leukozytenindex der Patienten mit invasiver Mykose (n=57)

#### **4.5. Bewertung nach den Kriterien der EORTC im Original**

Anhand der Kriterien der EORTC wurde die Wahrscheinlichkeit einer Pilzinfektion für jeden einzelnen Patienten bewertet.

43% aller Patienten zeigten keinerlei Anzeichen für eine invasive Mykose. Das bedeutet: es lagen keine oder zu wenige klinische Kriterien vor und es gelang kein mikrobiologischer Nachweis von Pilzen.

Bei 42 Patienten wurde die Wahrscheinlichkeit einer Pilzinfektion mit „possible“ bewertet. Bei acht Patienten wurde die Wahrscheinlichkeitskategorie „probable“ vergeben. Bei sieben Patienten gelang der Nachweis von Pilzbestandteilen in normalerweise sterilen Flüssigkeiten. Diese Patienten konnten mit der höchsten Wahrscheinlichkeitskategorie „proven“ bewertet werden (siehe Abbildung 5).

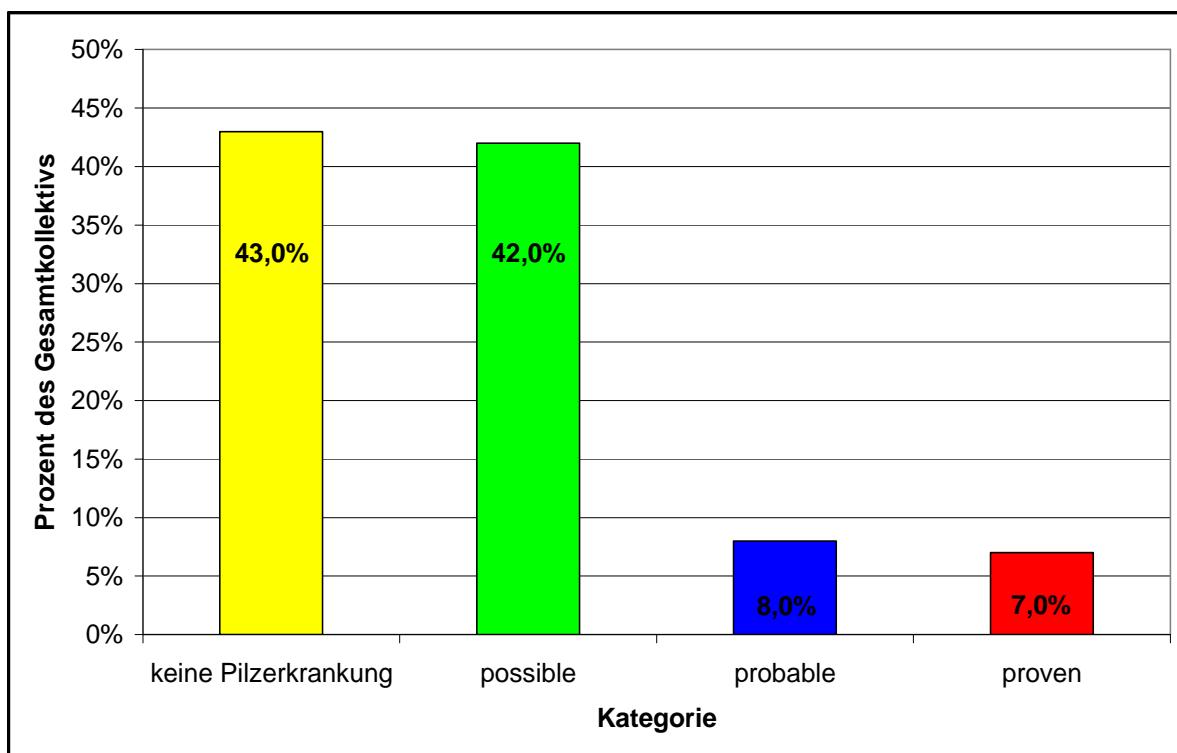


Abbildung 5: Verteilung der Patienten (n=100) auf die Wahrscheinlichkeitskategorien laut EORTC-Kriterien **im Original**

#### **4.6. Bewertung nach der modifizierten Variante der Kriterien der EORTC**

Anschließend wurde die Bewertung der Wahrscheinlichkeitskategorien für das Vorliegen einer Pilzinfektion ein weiteres Mal vorgenommen, diesmal mit der modifizierten Variante der EORTC-Kriterien.

Der Prozentsatz der Patienten, die keinerlei Anzeichen einer invasiven Mykose entwickelten, bleibt mit 43% gleich. Ein Unterschied ergibt sich in der Gruppe „possible“. Bei der Bewertung mittels der modifizierten EORTC-Kriterien fallen nur noch neun Patienten in diese Kategorie. Dagegen steigt die Anzahl der Patienten, die als „probable“ bewertet wurden, auf 41%. Die Gruppe „proven“ bleibt mit sieben Patienten gleich groß.

Nachfolgende Grafik veranschaulicht die Kategorisierung der Patienten nach der modifizierten Variante der Kriterien:

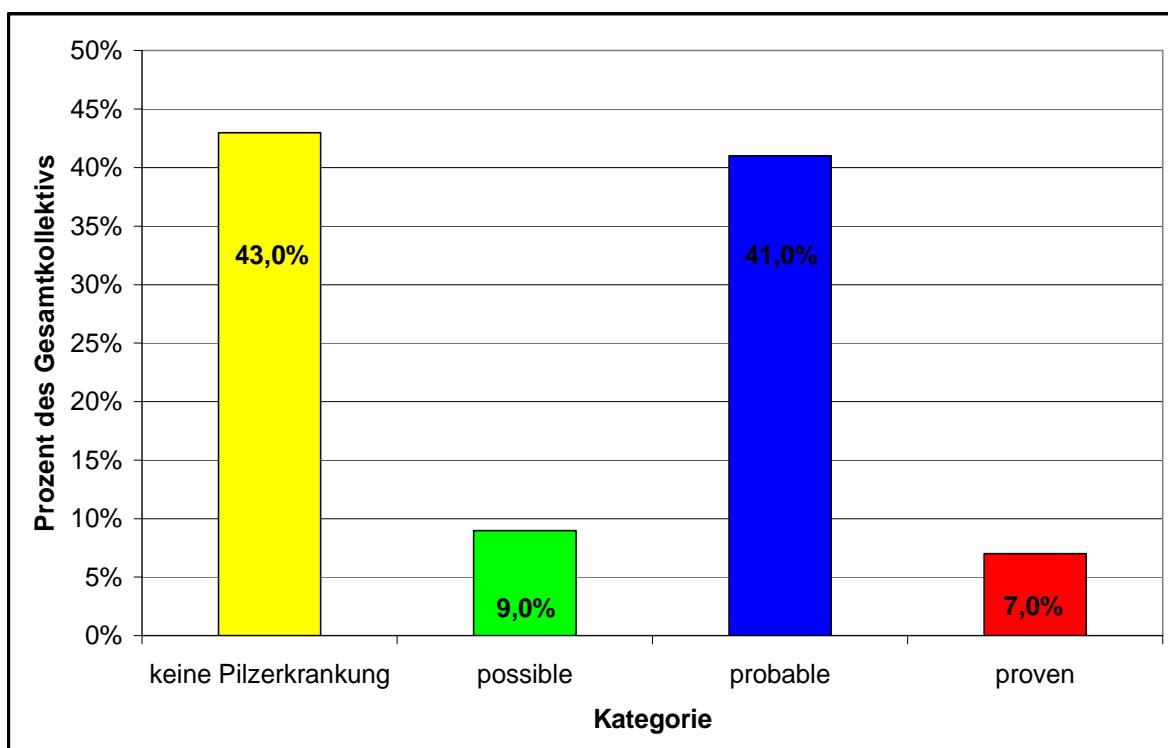


Abbildung 6: Verteilung der Patienten (n=100) auf die Wahrscheinlichkeitskategorien laut **modifizierter** Variante der EORTC-Kriterien

#### **4.7. Vergleich der beiden Fassungen der Kriterien der EORTC**

Vergleicht man die Einteilung der Patienten in die Wahrscheinlichkeitskategorien anhand beider Fassungen der EORTC-Kriterien miteinander, so stellt man bei 33 Patienten eine Umgruppierung von „possible“ zur „probable“ fest. Dieser Verschiebung liegt die stärkere Gewichtung der klinischen Kriterien, insbesondere der Bildgebung mittels CT, zu Grunde.

Im Diagramm ist die Verschiebung der Fälle ersichtlich. Grundlage des Diagramms ist die Gruppe der Fälle, die laut der ursprünglichen Variante der EORTC-Kriterien mit „possible“ bewertet wurden (n=42). Dargestellt ist die Verteilung dieser Fälle nach erneuter Kategorisierung anhand der modifizierten Variante der EORTC-Kriterien.

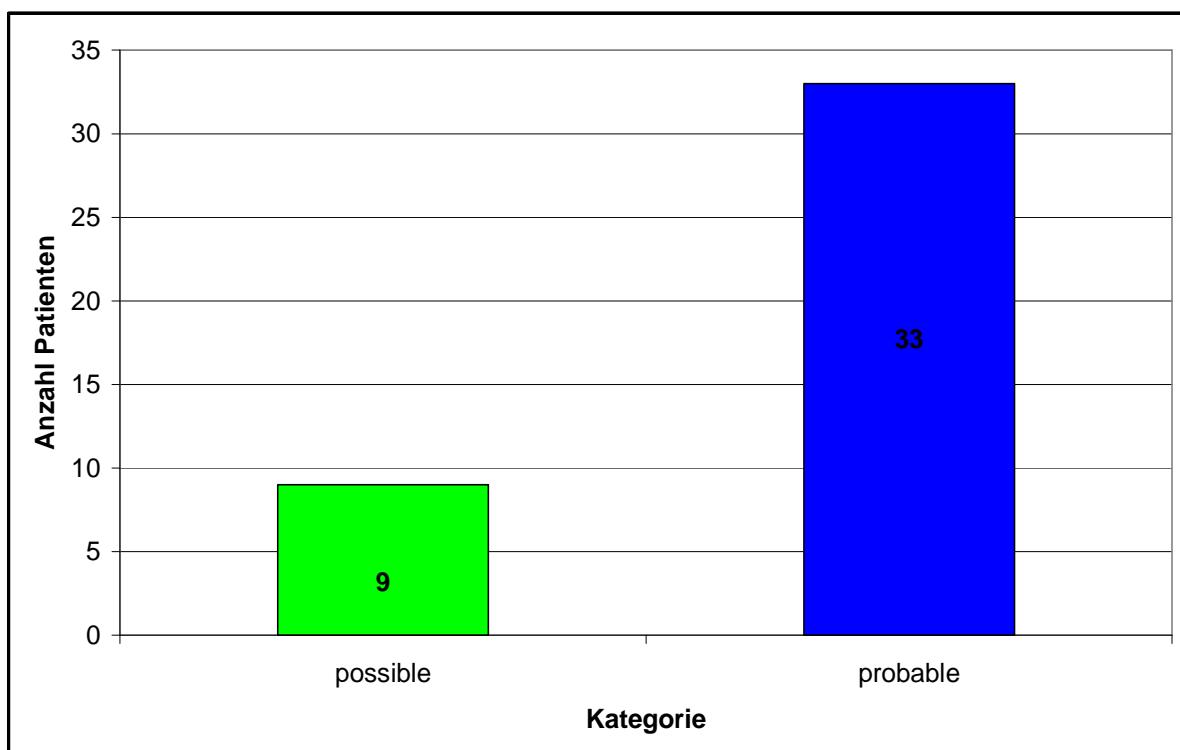


Abbildung 7: Umverteilung der laut originalen EORTC-Kriterien mit „possible“ klassifizierten Fälle (n=42) nach erneuter Klassifizierung laut modifizierter Variante der EORTC-Kriterien

#### **4.8. Todesfälle und Letalität**

Im Dokumentationszeitraum verstarben 14 Patienten. Drei Patienten wurden nicht als pilzassoziierte Todesfälle dokumentiert, da bei diesen Patienten zu keinem Zeitpunkt ein Hinweis auf eine invasive Pilzerkrankung vorlag. Bei den übrigen elf Patienten ist eine Assoziation mit einer Pilzinfektion nicht auszuschließen. Das bedeutet: die Letalitätsrate im Kollektiv der Patienten mit invasiver Mykose (n=57) liegt bei fast 20%.

In drei Todesfällen wurde eine Obduktion durchgeführt. Bei allen drei Patienten war der Tod als möglicherweise pilzassoziiert dokumentiert worden. Die Obduktion konnte in keinem der drei Fälle den Hinweis auf eine invasive Pilzerkrankung der Lunge als ursächliche Todesursache widerlegen.

Nachfolgende Tabelle zeigt die Aufschlüsselung der Todesfälle in die Kategorien laut EORTC-Kriterien im Original sowie der modifizierten Variante:

	<b>Kategorie</b>	<b>Anzahl Pat.</b>	<b>Anzahl Verst.</b>	<b>Prozent</b>
<b>EORTC- Original</b>	possible	42	6	14,3%
	probable	8	1	12,5%
	proven	7	4	57,1%
<b>EORTC modifiziert</b>	possible	9	1	11,1%
	probable	41	6	14,6%
	proven	7	4	57,1%

Tabelle 15: Verteilung der Todesfälle (n=11) auf die Wahrscheinlichkeitskategorien laut EORTC-Kriterien im Original sowie laut modifizierter Variante (Pat.= Patienten, Verst.= Verstorbene)

#### **4.9. Erreger der invasiven Mykose**

Anhand der in der Bildgebung mittels HR-CT und Röntgen Thorax erhobenen Befunde sowie mittels der mikrobiologischen Ergebnisse wurde versucht, bei den Patienten mit einer wahrscheinlichen oder gesicherten Pilzerkrankung eine Differenzierung der Erreger der invasiven Mykose durchzuführen.

Die Fallzahl dieser Untergruppen („probable“ und „proven“) betrug insgesamt 48 Patienten. Bei 17 Patienten konnte keine Differenzierung vorgenommen werden. In acht Fällen lag eine Candidiasis vor. 23 Patienten zeigten in den Befunden der Bildgebung oder in den Ergebnissen der mikrobiologischen Untersuchungen Anzeichen einer Aspergillose.

Die nachfolgende Abbildung stellt die bewiesene Erregerverteilung in den einzelnen Kategorien grafisch dar.

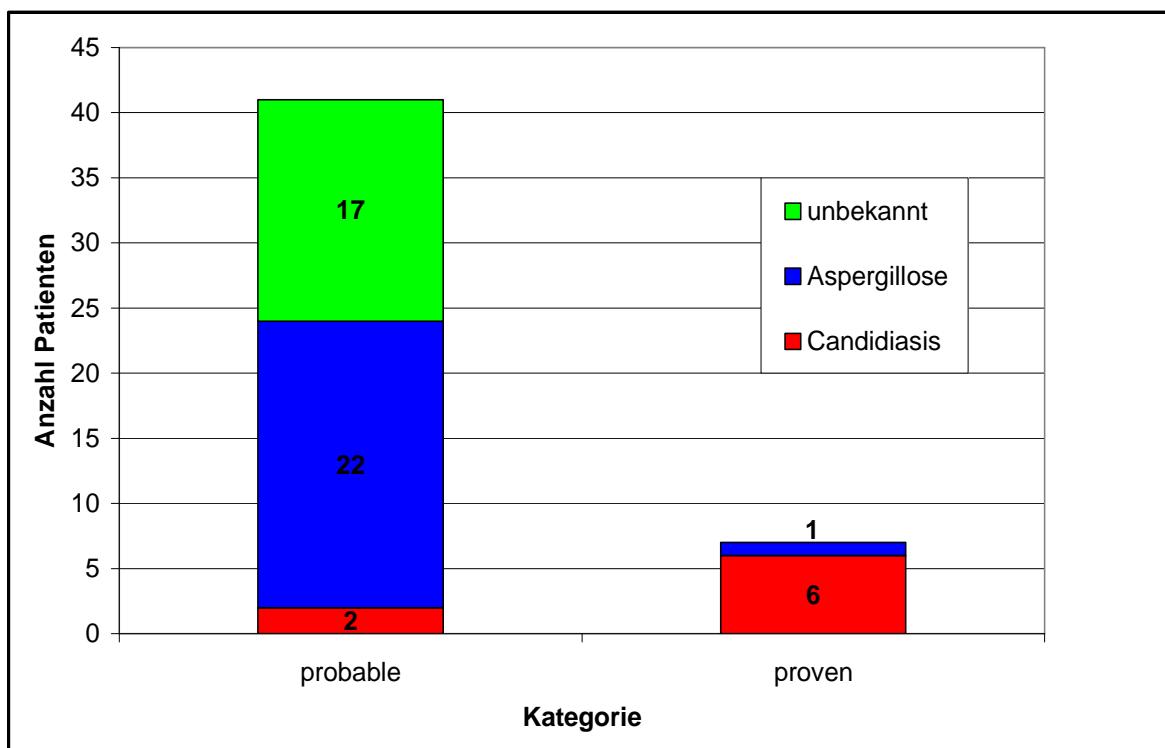


Abbildung 8: Erreger der invasiven Mykose in den Wahrscheinlichkeitskategorien „probable“ und „proven“

Bei den elf Todesfällen, bei denen eine Assoziation mit einer Pilzinfektion nicht ausgeschlossen ist, konnte der Erreger der invasiven Mykose in vier Fällen nicht identifiziert werden. Zu Lebzeiten bestand bei zwei der Verstorbenen der dringende Verdacht auf eine Aspergillose, bei fünf Patienten wurde die Diagnose einer Candidiasis gestellt.

#### **4.10. Antimykotische Therapie**

96% des Gesamtkollektivs wurden im Laufe des Beobachtungszeitraumes antimykotisch behandelt. Der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff (91% der Fälle) war Voriconazol. 61% der Patienten erhielten eine sequentielle antimykotische Therapie. Das heißt, im Verlauf wurde die Therapie mindestens einmal umgestellt. Bei 45,9% der Patienten wurde das Antimykotikum einmal gewechselt.

Nachfolgende Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der Antimykotika. Durch den Einsatz mehrerer Antimykotika sequentiell oder in Kombination übersteigt die Anzahl der Häufigkeiten die Fallzahl des Kollektivs.

Antimykotikum	Häufigkeit
Voriconazol	91
Itraconazol	70
Caspofungin	25
liposomales Amphotericin B	22
Posaconazol	14
Fluconazol	6
Amphotericin B	80

Tabelle 16: Häufigkeit der therapeutisch eingesetzten Antimykotika

Vier Patienten erhielten keine antimykotische Therapie. Diese vier Patienten zeigten keinerlei klinische oder mikrobiologische Hinweise auf eine invasive Mykose.

#### **4.11. Antimykotische Prophylaxe**

78% der Patienten wurden prophylaktisch antimykotisch behandelt. Die Häufigkeit der eingesetzten Substanzen und deren Kombinationen zeigt Tabelle 17.

Therapie	Häufigkeit
Amphotericin B	47
Amphotericin B + Itraconazol	10
Amphotericin B + Posaconazol	4
Amphotericin B + Fluconazol	3
Amphotericin B + Ambisome	1
Itraconazol	12
Voriconazol	1
keine antimykotische Prophylaxe	22

Tabelle 17: Häufigkeit der prophylaktisch eingesetzten Antimykotika

Die Inzidenz invasiver Mykosen in der Gruppe der Patienten, die eine antimykotische Prophylaxe erhielten (n=78), liegt bei 56,4%. Die Verteilung auf die Untergruppen „possible“, „probable“ und „proven“ laut modifizierter Variante der EORTC-Kriterien zeigt folgende Abbildung:

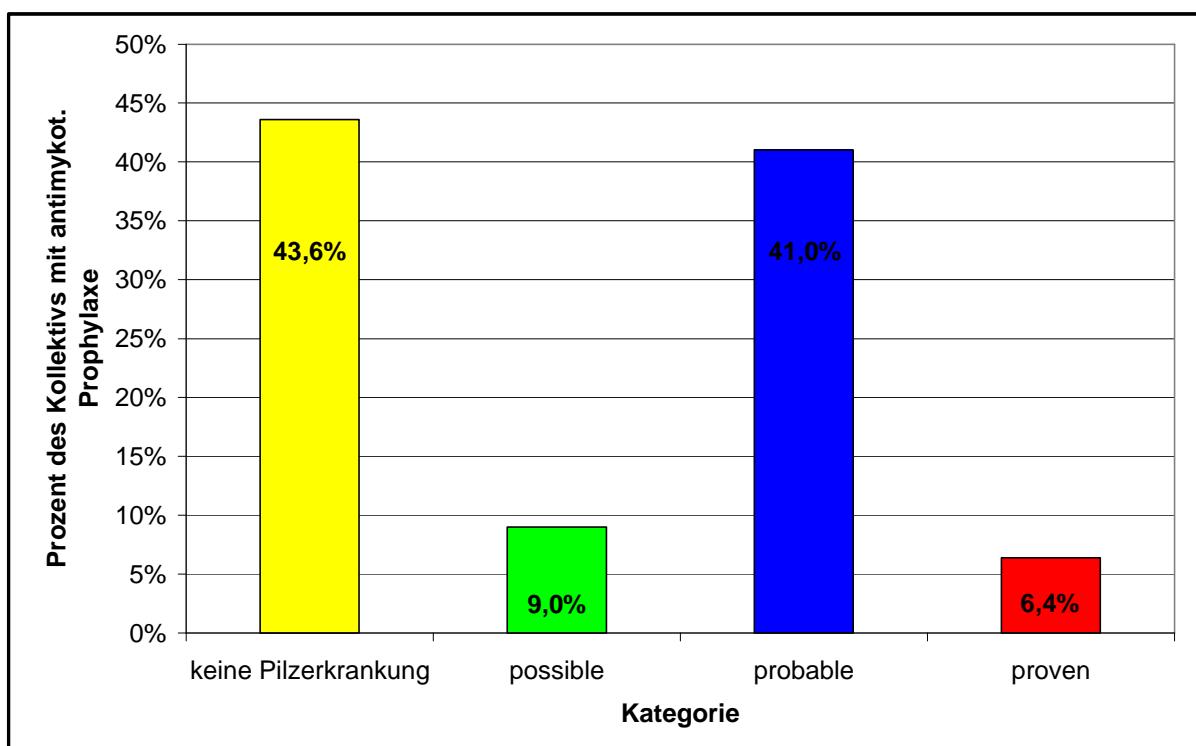


Abbildung 9: Verteilung der Patienten mit antimykotischer Prophylaxe (n=78) auf die Wahrscheinlichkeitskategorien laut **modifizierter** Variante der EORTC-Kriterien

Ein anderes Bild ergibt sich, wenn man nur die Gruppe der Patienten betrachtet, die entweder zu Amphotericin B eine zusätzliche antimykotische Prophylaxe erhielten oder generell eine anderes Antimykotikum (n=31). Bei 58,1% der Patienten trat keine Pilzinfektion auf. Eine invasive Mykose der Kategorie „proven“ wurde in keinem Fall diagnostiziert.

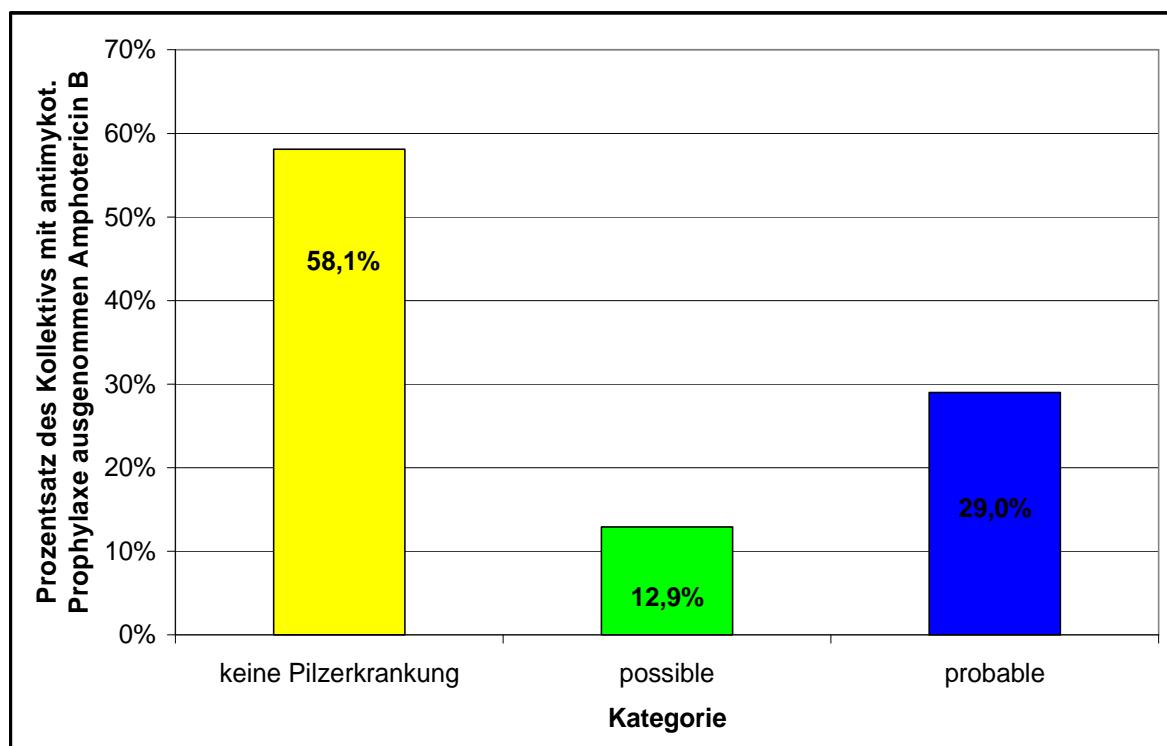


Abbildung 10: Verteilung der Patienten mit antimykotischer Prophylaxe - ausgenommen alleinige Prophylaxe mit Amphotericin B - (n=31) auf die Wahrscheinlichkeitskategorien laut **modifizierter** Variante der EORTC-Kriterien

## **5. Diskussion**

Die Inzidenz invasiver Mykosen ist in den letzten Jahren stetig angestiegen (10, 14, 16, 43-48). Eine in Frankfurt am Main erstellte Autopsiestudie an 8124 im Krankenhaus verstorbenen nicht selektierten Patienten zeigt eine Zunahme der Inzidenz invasiver Mykosen von 2,2% auf 5,1% in den Jahren 1978 bis 1991 (49). Daten des Center for Disease Control and Prevention (CDC) des National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Systems belegen im Zeitraum 1980 bis 1990 einen Anstieg der Rate nosokomialer Pilzinfektionen von 2,0 auf 3,8 pro 1000 Entlassungen aus dem Krankenhaus (50). Laut einer Studie zur Epidemiologie der Sepsis in den USA ist der Anteil der durch Pilze verursachten Fälle von akuter Sepsis im Zeitraum 1979 bis 2000 um 207% gewachsen (51).

Betroffen sind in der Regel immunsupprimierte Patienten, darunter Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder nach zytostatischer Chemotherapie oder nach Organ- bzw. Knochenmarktransplantation oder mit angeborenen sowie mit erworbenen Immundefekten (AIDS). Insgesamt stellt die Gruppe von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, insbesondere Patienten mit AML, das am häufigsten betroffene Risikokollektiv dar. (44). Der Anstieg der Inzidenz lässt sich daher in dieser Patientengruppe am besten verdeutlichen.

Donhuijsen et al. berichten in einer Autopsiestudie von 1976 bis 2005 an der Universitätsklinik Essen bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien über eine Zunahme der Inzidenz invasiver Mykosen seit Anfang der 1980er Jahre von etwa 15% auf etwa 30% mit Spitzenwerten um 40% bis zum Jahr 2000 (6). Auberger et al. zeigen einen Anstieg der Inzidenz invasiver Mykosen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen von 12,7% im Zeitraum 1995 bis 2000 auf 18,1% im Zeitraum 2001 bis 2004 (52).

Diese am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführte wissenschaftliche Untersuchung zeigt bei Patienten mit de-novo AML eine Inzidenz von 57% für invasive Pilzerkrankungen während der Induktionschemotherapie. Von besonderer Bedeutung ist in dieser Untersuchung, dass erstmals ausschließlich Patienten mit neu diagnostizierter AML auf das Vorliegen

von invasiven Pilzerkrankungen untersucht wurden. Alle bisherigen Studien zu diesem Thema haben stets Patienten mit unterschiedlichem zugrunde liegendem Risikoprofil ausgewertet. Diese Untersuchung belegt, dass bei über 50% der Hochrisikopatienten mit AML während der Induktionschemotherapie eine invasive Pilzinfektion als zumindest möglich angenommen werden kann. Bekanntermaßen stellen invasive Mykosen bei diesen Patienten eine Hauptkomplikation dar. Dass die Inzidenz dieser schwer wiegenden Infektionen bei Patienten mit AML jedoch so hoch eingeschätzt werden muss, ist bisher allerdings nicht so deutlich beziffert worden.

In der veröffentlichten Literatur finden sich nur wenige Daten zur Inzidenz invasiver Mykosen bei Hochrisikopatienten mit AML. Nach Einführung der Prophylaxe mit Triazolen wird sie auf 10-15% geschätzt (4). In einer retrospektiven Kohortenanalyse an 18 hämatologischen Abteilungen in italienischen Kliniken im Zeitraum 1999 bis 2003 beträgt die Inzidenz invasiver Mykosen bei Patienten mit AML 12% (10). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Inzidenz in dieser Studie nur aus den beiden Wahrscheinlichkeitskategorien „probable“ und „proven“ errechnet wurde.

Die ermittelten Inzidenzraten bei Patienten mit akuten Leukämien werden zwischen 8% und 27% beschrieben (53-57). Donhuijsen et al. stellen bei Patienten mit akuten Leukämien in o.g. Autopsiestudie eine Inzidenz invasiver Mykosen von 29,6% fest (6). Im Rahmen der GIMEMA-Studie zeigt sich eine Inzidenz von 6,5% bei Patienten mit akuter Leukämie (44).

Bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien allgemein liegen die ermittelten Inzidenzraten zwischen 5-25% (48, 58, 59). Auberger et al. beschreiben 2008 eine Inzidenz von 15% bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen im Zeitraum 1995 bis 2004 unter Berücksichtigung aller drei Wahrscheinlichkeitskategorien laut EORTC-Kriterien (52). In der bereits oben erwähnten Autopsiestudie wird die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien auf 21,4% beziffert (6). Eine weitere Autopsiestudie der University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, berichtet bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen über eine Inzidenz invasiver Mykosen von 31% (27). In

der heterogenen Gruppe der neutropenischen Patienten mit prolongiertem Fieber liegt die Inzidenzrate mit 40-69% deutlich höher (12).

Für Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation wird ebenfalls eine hohe Inzidenzrate beschrieben. Die in der Literatur veröffentlichten Inzidenzraten liegen zwischen 2% und 36% (4, 6, 20, 27, 60, 61). Bei Patienten nach Knochenmarktransplantation mit über sechs Wochen persistierender Neutropenie kann die Inzidenzrate sogar auf 57% ansteigen (60, 61).

Im Vergleich mit anderen hämatologischen Erkrankungen ist die Inzidenzrate bei Patienten mit AML am höchsten. Bei Patienten mit der Diagnose akute lymphatische Leukämie ergibt die Auswertung der Literatur eine Inzidenzrate zwischen 5% und 10% (4, 10). Für die chronisch myeloische Leukämie geben Pagano et al. eine Inzidenz von 2,5% an, für die chronisch lymphatische Leukämie 0,5%, für die Gruppe der Non Hodgkin-Lymphome 1,6%, für das Hodgkin-Lymphom 0,7% und für Multiple Myelome 0,5% (10). Allerdings berücksichtigt diese Studie bei der Errechnung der Inzidenzrate lediglich die Wahrscheinlichkeitskategorien „probable“ und „proven“. Donhuijsen et al. berichten in oben genannter Autopsiestudie von deutlich höheren Inzidenzraten: 17-18% bei Non Hodgkin-Lymphomen, 10,4% bei Hodgkin-Lymphomen und 7,9% beim Multiplen Myelom (6). Diese Daten veranschaulichen ein Problem bei der Messung der Inzidenz invasiver Pilzinfektionen: bei sehr vielen Patienten wird die Diagnose einer invasiven Pilzinfektion erst post mortem gestellt. Zu Lebzeiten des Patienten war oftmals noch nicht einmal der Verdacht auf eine invasive Mykose aufgekommen.

Im Vergleich mit den in der Literatur diskutierten Werten liegt die Inzidenzrate in der vorliegenden Untersuchung höher. Eine Erklärung besteht darin, dass bei der Berechnung der Inzidenzrate alle drei Wahrscheinlichkeitskategorien einbezogen wurden. Das lässt sich damit rechtfertigen, dass für einen Großteil der Fälle, die ursprünglich als „possible“ gewertet wurden, laut modifizierter Variante der Kriterien eine Klassifizierung in die Kategorie „probable“ erfolgte. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass viele in der Literatur beschriebene Inzidenzraten vor Veröffentlichung der EORTC-Kriterien im Jahre 2002 publiziert wurden. Somit sind diese Daten nicht gut vergleichbar, da sie nicht auf einheitlichen Kriterien beruhen.

Oftmals waren nur die Fälle, die heute laut EORTC-Kriterien in der Kategorie „proven“ klassifiziert werden, in die Inzidenzberechnung einbezogen worden.

Zur Abweichung gegenüber den diskutierten Zahlen trägt möglicherweise auch die geringe Fallzahl (n=100) bei und die Tatsache, dass es sich um eine monozentrische Untersuchung handelt. Da die Inzidenz invasiver Mykosen unter anderem von Umweltfaktoren sowie technischen Vorrichtungen wie Luftfilteranlagen oder der Wasserversorgung abhängt, kann das Ergebnis dieser Untersuchung nur mit Einschränkungen auf andere Patientenkollektive übertragen werden.

Zusammenfassend kann man trotz dieser Einschränkungen sagen, dass invasive Mykosen bei Hochrisikopatienten mit AML eine Hauptkomplikation darstellen.

Schlüsselt man die in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Zahlen zur Inzidenz laut den 2002 veröffentlichten EORTC-Kriterien auf, so ergibt sich folgende Verteilung in die drei benannten Wahrscheinlichkeitsgruppen: 42 Fälle „possible“ (74%), acht „probable“ (14%), sieben „proven“ (12%).

In der Literatur finden sich dazu nur sehr wenige Daten. Die publizierten Inzidenzraten für erwiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillosen reichen bei Patienten mit akuter Leukämie von 6,5-12% (10). Auberger et al. berichten von folgender Verteilung auf die Wahrscheinlichkeitskategorien laut EORTC: „possible“ 26%, „probable“ 42%, „proven“ 32%. In diese Studie wurden jedoch nicht nur Patienten mit AML eingeschlossen, sondern auch Patienten mit hämatologischen Neoplasien unter Chemotherapie oder Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation (52).

Die Schwierigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung der invasiven Mykose anhand der EORTC-Kriterien wird an einer Publikation aus dem Jahr 2006 deutlich: laut Chamilos et al. wurden bei Patienten mit autoptisch gesicherter invasiver Mykose ante mortem nur bei 25% die Kriterien für „proven“ oder „probable“ erfüllt (27). Subirà et al. kommen bei einem ähnlichem Patientenkollektiv zu dem gleichen Ergebnis: von 22 Patienten mit autoptisch gesicherter invasiver Aspergillose

konnten ante mortem lediglich zwei Patienten als „proven“ und sechs Patienten als „probable“ klassifiziert werden. Bei insgesamt 64% konnte kein mikrobiologisches Kriterium oder klinisches Hauptkriterium als erfüllt bewertet werden. Die Mehrheit der Patienten wies zwei oder mehr Wirtsfaktoren auf und zwei klinische Nebenkriterien und wurde somit der Kategorie „possible“ zugeordnet (11). Auch in der retrospektiven Studie von Hachem et al. bestätigt sich ein ähnliches Ergebnis: lediglich bei 47% der Patienten mit autoptisch gesicherter invasiver pulmonaler Aspergillose konnte retrospektiv die Wahrscheinlichkeit für eine invasive Pilzinfektion als wahrscheinlich oder nachgewiesen bewertet werden (62).

Die Daten der vorliegenden Untersuchung unterstreichen diese Beobachtung: nur insgesamt 15 Patienten konnten den Kategorien „probable“ und „proven“ zugeordnet werden. Bei einem Großteil der Patienten wurde die Wahrscheinlichkeit für eine Pilzinfektion lediglich als möglich bewertet, obwohl die behandelnden Ärzte den Verdacht auf eine Pilzinfektion hatten.

Betrachtet man die Verteilung der 57 Patienten, die entsprechend den EORTC-Kriterien kategorisiert werden konnten, so zeigt sich: bei 42 Patienten (73,7%) wird die Wahrscheinlichkeit für eine invasive Mykose als möglich eingeschätzt. Dieser Prozentsatz ist groß, besonders im Vergleich zu den geringen Prozentsätzen bei den Wahrscheinlichkeitskategorien „probable“ und „proven“. Voraussetzung für die Kategorisierung „possible“ ist neben dem Wirtsfaktor das Erreichen eines klinischen Hauptkriteriums, ersatzweise zweier klinischer Nebenkriterien oder eines mikrobiologischen Kriteriums.

Untersucht man die 42 Patienten, die in die Kategorie „possible“ eingestuft wurden, so erkennt man: 78,6% dieser Patienten qualifizierten sich durch das Erreichen eines klinischen Hauptkriteriums. Darunter versteht man das Auftreten von neuen pilztypischen Infiltraten im CT mit einem der folgenden Merkmale: Halo-Zeichen, air-crescent-Zeichen, Kavernenbildung mit Konsolidierungszone, Noduli oder fungus ball.

Obwohl das Halo-Zeichen in einigen Studien als charakteristisch für eine invasive Aspergillose beschrieben wurde (28, 63, 64), ist es für invasive Pilzerkrankungen

nicht pathognomonisch. Es kann ebenso bei Infektionen mit anderen Erregern (z.B. Herpes simplex Virus, Cytomegalie Virus, Pseudomonas aeruginosa) und auch nicht entzündlichen Erkrankungen (wie z.B. bei der Wegener-Granulomatose oder beim Bronchial-Karzinom) auftreten (65-68).

Das Auftreten des air-crescent-Zeichens ist ebenfalls häufig mit dem Vorliegen einer invasiven Aspergillose assoziiert. Dennoch ist auch dieses Zeichen nicht pathognomonisch. Es kann unter anderem auch bei Tuberkulose, bakteriellen Abszessen, Echinokokkus Zysten, Pneumocystis jirovecii Pneumonie und bei Karzinomen im CT nachgewiesen werden (63, 68, 69).

Der Zeitpunkt der CT-Untersuchung während des Krankheitsverlaufs der invasiven Pilzinfektion spielt ebenfalls eine wesentliche Rolle. Caillot et al. zeigen, dass das Halo-Zeichen bereits in der ersten Woche der Pilzinfektion erkennbar ist. Das air-crescent-Zeichen dagegen kann bei vielen Patienten mit histologisch gesicherter invasiver Pilzinfektion im CT erst während der dritten Krankheitswoche nachgewiesen werden (70). Dies zeigt auch eine weitere Studie an Patienten mit einem Verdacht auf eine invasive Aspergillose (71). Somit ist klar, dass allein durch die CT-Bildgebung nicht alle invasiven Pilzinfektionen erfasst werden können. Ein normaler Befund im CT schließt eine invasive Mykose nicht aus.

21,4% der Patienten in der Gruppe „possible“ wiesen zwei klinische Nebenkriterien auf. Unter den klinischen Nebenkriterien werden klinische Symptome sowie Zeichen in der Bildgebung zusammengefasst.

Hier zeigen sich Schwachpunkte der EORTC-Kriterien: klinische Symptome wie Husten, Dyspnoe, und Thoraxschmerzen sind unspezifisch und treten ebenso bei bakteriellen Infektionen auf. Aufgrund der Immunsuppression bei Chemotherapie ist es dem Wirt (= Patient) häufig nicht möglich, eine adäquate Entzündungsreaktion hervorzurufen. Deshalb sind die klassischen Symptome einer Infektion mit Ausnahme von Fieber oftmals nur minimal oder gar nicht vorhanden (9, 28). Bei ca. 33% der neutropenischen Patienten ergeben Anamnese und klinische Untersuchung in der Anfangsphase der Infektion oft keinen wegweisenden Befund (70). Bei vielen Patienten ist Fieber für lange Zeit das einzige Symptom der Infektion

(15) und weitere klinische Symptome manifestieren sich oft erst, wenn die Infektion weit fortgeschritten ist (72). Außerdem sind Symptome wie Thoraxschmerzen und Dyspnoe, die als klinische Nebenkriterien gewertet werden, von der subjektiven Beurteilung des Patienten abhängig.

Die Erfassung der klinischen Symptome ist daher auch in der vorliegenden Untersuchung nicht unproblematisch. Da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, konnte nur auf die vorhandene und zum Teil unvollständige Dokumentation der Symptome in den Patientenakten zurückgegriffen werden.

Auffällig ist, dass sich kein Patient über das Vorliegen eines mikrobiologischen Kriteriums für die Gruppe „possible“ qualifizierte. Dies scheint darauf zurückzuführen zu sein, dass die mikrobiologische Diagnostik oft erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium positive Ergebnisse erbringt.

Bei der Klassifizierung der 57 Patienten mit anzunehmender invasiver Mykose wurden lediglich acht Patienten der Kategorie „probable“ zugewiesen. Dieser Anteil ist verglichen mit dem Anteil von Patienten in der Gruppe „proven“ kleiner als ursprünglich angenommen. Um als „probable“ kategorisiert zu werden, müssen die Patienten auch ein mikrobiologisches Kriterium erfüllen.

In 62,5% der Fälle wird das mikrobiologische Kriterium durch einen mindestens zweimaligen Nachweis von Aspergillus-Antigen im Serum (cut off in dieser Untersuchung 1,0 ng/ml) erbracht. Dabei wird Galactomannan, ein Bestandteil der Zellwand des Pilzes, mittels Sandwich-ELISA nachgewiesen. Verglichen mit anderen diagnostischen Maßnahmen ist diese Methode einfach und schnell durchzuführen. Die Spezifität des Galactomannan-Tests ist hoch. Die in der Literatur genannten Werte liegen zwischen 80% und größer 90% (5, 8, 11, 15, 28, 73, 74). Die Spezifität steigt, wenn der Nachweis von Galactomannan erst bei zwei aufeinander folgenden Proben als positives Ergebnis gewertet wird (15). Auch die Sensitivität ist mit 60-90% als gut einzustufen (8, 11, 15, 28, 73-75). Cornillet et al. berichten in einer Studie von einer Sensitivität des Galactomannan-Tests von 88% bei Patienten mit einer als „proven“ oder „probable“ kategorisierten invasiven Aspergillose

(76). Die Sensitivität wird durch den vorangegangenen Gebrauch von Antimykotika reduziert. Falsch positive Ergebnisse sind häufig bei Patienten nach Knochenmarktransplantation und bei Patienten, die mit  $\beta$ -Lactam-Antibiotika behandelt wurden (7, 74).

Generell lässt sich aus dem geringen Prozentsatz der Patienten in der Kategorie „probable“ ablesen, dass die mikrobiologische Diagnostik bei invasiven Mykosen schwierig ist und nur in wenigen Fällen zum Erreger nachweis führt. Dafür spricht auch, dass 85% der Patienten kein mikrobiologisches Kriterium erfüllen. Die Ursache dafür ist zum einen in der geringen Sensitivität der mikrobiologischen Methoden zu suchen. Zum anderen sind invasive diagnostische Methoden wie z. B. die Entnahme von Biopsien bei Patienten in prolongierter Zytopenie oft kontraindiziert. Erschwerend kommt hinzu, dass laut EORTC-Kriterien nur wenige Methoden für die mikrobiologische Diagnostik zugelassen sind. Bei vielen Probenmaterialien kann zwischen normaler Besiedelung, Kontamination bei Probengewinn und Infektion nicht differenziert werden. Es gelingt somit nur selten, die strengen Vorgaben für das Erreichen eines mikrobiologischen Kriteriums zu erfüllen.

Diese Schwierigkeit bildet sich auch in den Todesraten der einzelnen Kategorien ab: „possible“ 14,3%, „probable“ 12,5%, „proven“ 57,1%. Das bedeutet, Patienten, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Pilzinfektion nur als möglich eingeschätzt wurde, verstarben prozentual häufiger als Patienten, bei denen die Diagnose einer invasiven Mykose immerhin als wahrscheinlich angenommen wurde. Das entspricht nicht den Erwartungen. Als Grund lässt sich hier einerseits die geringe Patientenzahl (n=8) in der Gruppe „probable“ anführen. Andererseits wäre die größere Letalitätsrate in der Gruppe „possible“ auch damit zu erklären, dass einige Patienten trotz typischer Bildgebung kein mikrobiologisches Kriterium erfüllen und somit nicht der Kategorie „probable“ zugeordnet werden konnten.

Die mikrobiologische Diagnostik führt auch bei der Kategorie „proven“ der EORTC-Klassifikation zu Problemen. In dieser Untersuchung ist der Anteil der Patienten in der Kategorie „proven“ mit sieben Prozent sehr gering. Dies ist wiederum auf den

geforderten mikrobiologischen Nachweis von Pilzen oder Pilzbestandteilen zurückzuführen.

Die Sensitivität mikrobiologischer Kulturen bei immungeschwächten Patienten liegt auch in Kombination mit direkter mikroskopischer Untersuchung nur bei 40-60% (77). Mikrobiologische Kulturen aus dem bei der BAL gewonnenen Material haben bei neutropenischen Patienten mit Werten zwischen 62% und 99% eine hohe Spezifität (15, 44, 73, 78), allerdings wird die Sensitivität deutlich geringer angegeben mit Werten von 30-58% (15, 73, 78, 79). Weiter muss berücksichtigt werden, dass bei immungeschwächten Patienten die BAL-Flüssigkeit durch die mikrobielle Flora der oberen Atemwege kontaminiert sein kann, insbesondere durch grampositive Bakterien und Hefen (80).

Insgesamt gestaltet sich der mikrobiologische Nachweis invasiver Mykosen schwierig. Die bisher zur Verfügung stehenden Methoden sind häufig nicht sensitiv genug, um einen sicheren Nachweis zu erbringen.

Über die EORTC-Kriterien im Original lässt sich somit zusammenfassen:

Aufgrund der Kombination aus Wirtsfaktoren und unspezifischen Symptomen oder Infiltraten in der Bildgebung werden sehr viele Patienten der Kategorie „possible“ zugeordnet und daraufhin antimykotisch behandelt. Dabei entstehen nicht nur hohe Kosten für das Gesundheitssystem, sondern die Patienten werden teilweise auch unnötig einer hohen therapiebedingten Toxizität ausgesetzt.

Oft werden dagegen Patienten erst zu einem sehr späten Zeitpunkt der Wahrscheinlichkeitskategorie „probable“ zugeordnet, da sich die mikrobiologische Diagnostik (wie oben erläutert) schwierig gestaltet und außerdem nur in wenigen Fällen zum Erreger nachweis führt.

Nur sehr wenige Patienten werden in die Wahrscheinlichkeitskategorie „proven“ klassifiziert, da der geforderte mikrobiologische Nachweis invasiver Mykosen nur selten zu Lebzeiten des Patienten gelingt.

Insgesamt scheint die Trennschärfe der EORTC-Kriterien für eine genaue Klassifizierung der „frühen“ Pilzinfektion nicht auszureichen. Dies führt zum Kernproblem

dieser Klassifikation: obwohl die EORTC-Kriterien einen wichtigen Fortschritt zur Standardisierung und besseren Vergleichbarkeit des Patientengutes in klinischen Studien darstellen, sind einige der einfließenden Faktoren und Kriterien nicht spezifisch genug, um die Pilzinfektionen für klinische Belange rechtzeitig genug zu erkennen. Die Anwendbarkeit im klinischen Alltag wurde daher ausgeschlossen (21).

Aufgrund dieser Problematik der Klassifikation wurde bereits 2003 mit der Modifizierung der Originalkriterien für Studienzwecke begonnen und es entstand eine modifizierte Variante der Kriterien.

Die 57 Patienten der vorliegenden Untersuchung, bei denen eine invasive Mykose angenommen werden kann, verteilen sich gemäß den modifizierten EORTC-Kriterien folgendermaßen auf die drei Wahrscheinlichkeitsgruppen: neun Fälle „possible“, 41 „probable“ und sieben „proven“.

Das bedeutet: bei 71,9% der Patienten, die anhand der Kriterien kategorisiert werden konnten, wird die Wahrscheinlichkeit einer invasiven Mykose als wahrscheinlich eingeschätzt.

Beim Vergleich der beiden Fassungen der Kriterien stellt man eine Umverteilung von 33 Patienten aus der Gruppe „possible“ zur Gruppe „probable“ fest. Dieser Verschiebung liegt die stärkere Gewichtung der klinischen Kriterien insbesondere des klinischen Hauptkriteriums durch die Bildgebung mittels CT zu Grunde. Nach der modifizierten Variante der EORTC-Kriterien erreichen die Patienten bereits mit dem Erfüllen des klinischen Hauptkriteriums die Kategorie „probable“, vorausgesetzt mindestens ein Wirtsfaktor liegt vor. Im Gegensatz zu der ursprünglichen Fassung der EORTC-Kriterien ist also kein mikrobiologisches Kriterium für die Bewertung mit „probable“ nötig. Das heißt, die Patienten, die neben dem geforderten Wirtsfaktor schon ein klinisches Hauptkriterium erfüllen (also z.B. pilztypische Infiltrate im CT aufweisen), werden in der Bewertung nach der modifizierten Variante der EORTC-Kriterien höher gestuft. So kommt eine Umverteilung der Patienten aus der niedrigsten Kategorie „possible“ in die nächst höhere Kategorie „probable“ zustande.

Aufgrund dieser Aufwertung der CT-Diagnostik wurde der größte Prozentsatz der Patienten jetzt in die Gruppe „probable“ eingestuft. Diese Einstufung erscheint fragwürdig, wenn man bedenkt, dass in der Gruppe „possible“ lediglich neun Patienten verbleiben. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass bei den 33 Patienten, die nach der Modifizierung der Kriterien als „probable“ eingestuft wurden, kein mikrobiologischer Hinweis auf eine invasive Mykose vorliegt.

Der Anteil der Patienten in der Kategorie „proven“ bleibt mit sieben Patienten gleich, da sich hier die modifizierten Kriterien nicht von den Originalkriterien unterscheiden.

Betrachtet man die Todesrate in den Gruppen „possible“ und „probable“ gemäß der modifizierten Fassung der EORTC-Kriterien, so ergibt sich: 11,1% in der Kategorie „possible“ und 14,6% in der Kategorie „probable“. Erwartungsgemäß liegt hier im Gegensatz zu den EORTC-Kriterien im Original die Todesrate der Kategorie „probable“ über der der Kategorie „possible“. Die Aufwertung der Bildgebung mittels CT durch die Modifizierung der Kriterien wird damit bestätigt.

Die modifizierte Variante der EORTC-Kriterien trägt der Sachlage Rechnung, dass die klinische Diagnose einer invasiven Mykose bei immunkompromittierten Patienten häufig auf dem Nachweis von pilztypischen Infiltraten im CT und prolongiertem Fieber in Neutropenie beruht. Aufwertung der CT-Diagnostik und Wegfall des mikrobiologischen Kriteriums in der Kategorie „probable“ führen dabei zu einer unverhältnismäßig starken Verschiebung der Patienten aus der Gruppe „possible“ in die nächst höhere Kategorie. Das bedeutet: die Trennschärfe zwischen den einzelnen Wahrscheinlichkeitskategorien ist auch bei der modifizierten Variante nicht ausreichend.

Über beide Varianten der EORTC-Kriterien lässt sich aussagen, dass die Trennschärfe zwischen den einzelnen Wahrscheinlichkeitskategorien für klinische Zwecke ungenügend ist. Generell können nur äußerst wenige invasive Pilzinfektionen mikrobiologisch nachgewiesen werden. Je nachdem, welche Kriterien man anwendet, verschieben sich die Prozentsätze der Patienten in den beiden Kategorien. Anhand beider Varianten lassen sich keine diagnostischen oder therapeutischen

Leitlinien ableiten. Weitere Studien müssen folgen mit dem Ziel eine Klassifikation zu erstellen, die im klinischen Alltag angewendet werden kann.

Die infektionsassoziierte Letalität bei invasiven Mykosen ist hoch. Die in der Literatur berichteten Letalitätsraten liegen zwischen 30% und 90% abhängig vom zugrunde liegenden Risikoprofil und dem auslösenden Pathogen (48, 57, 81, 82).

Aus der vorliegenden Untersuchung geht hervor, dass von 57 Patienten, bei denen eine invasive Mykose angenommen werden kann, elf Patienten im Beobachtungszeitraum verstarben (20%).

Bisher finden sich in der Literatur nur sehr wenige Angaben zur Letalität invasiver Pilzinfektionen bei Patienten mit AML. Bow et al. berichten über eine Letalitätsrate von 47% (83). Vor diesem Hintergrund erscheint die hier vorliegende Untersuchung von besonderer Wichtigkeit, da hiermit erstmals bei Patienten mit invasiver Pilzinfektion und AML eine Bezifferung der Todesrate nach standardisierten Kriterien möglich wird.

Für die heterogene Gruppe der Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen allgemein werden in der Literatur Letalitätsraten zwischen 35% und 51% diskutiert (10, 44, 52).

Eine besonders hohe Letalitätsrate für invasive Pilzinfektionen, bis zu 87%, wird bei Patienten nach Knochenmarktransplantation berichtet (84-88).

Die Letalitätsraten sind abhängig vom auslösenden Pathogen der invasiven Mykose. Generell lässt sich zusammenfassen: die Letalitätsrate der invasiven Aspergillose liegt mit den in der Literatur veröffentlichten Werten zwischen 40% und 92% (24, 54, 62, 63, 71, 73, 78, 80, 88-94) deutlich höher als die der invasiven Candidiasis. Für diese finden sich in der Literatur Werte zwischen 15% und 40% (3, 6, 16, 26, 43, 94-97).

Explizit für die Patientengruppe mit AML verzeichnen Pagano et al. in ihrer oben genannten retrospektiven Kohortenstudie eine Letalitätsrate von 38% für invasive Aspergillose und von 35,5% für die invasive Candidiasis (10).

Die Letalitätsrate in dieser vorliegenden Untersuchung liegt mit knapp 20% am unteren Rand der in der Literatur bezifferten Werte. Zu berücksichtigen ist dabei, dass für die Berechnung der Letalitätsrate in dieser Auswertung alle drei Wahrscheinlichkeitskategorien einbezogen wurden. Eine Unterscheidung zwischen invasiver Aspergillus- oder Candida-Infektion fand aufgrund fehlenden Keimnachweises bei den verstorbenen Patienten nicht statt.

Es lässt sich zusammenfassen: invasive Mykosen sind bei Patienten mit AML unter zytostatischer Therapie nicht nur eine ernstzunehmende Komplikation, die die Dauer des Krankenhausaufenthaltes verlängert und die Kosten erheblich steigert, sondern sie stellen auch eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen dar.

## **6. Zusammenfassung**

Retrospektiv wurden 100 Patienten mit der Neudiagnose AML, die in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt wurden, in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Ziel war es, die aktuelle Inzidenz und Letalität invasiver Mykosen bei Hochrisikopatienten mit AML während der Induktionschemotherapie zu untersuchen. Dazu wurden von allen Patienten die demografischen und klinischen Daten im Verlauf des stationären Aufenthaltes während der Induktionschemotherapie dokumentiert. Anhand der erhobenen Daten war es möglich, eine Einteilung der erfassten Patienten laut den Kriterien der EORTC in die drei Wahrscheinlichkeitskategorien „possible“, „probable“ und „proven“ vorzunehmen.

Unter Berücksichtigung aller drei Wahrscheinlichkeitskategorien wurde eine Inzidenz invasiver Pilzinfektionen von 57% festgestellt. Damit muss bei Hochrisikopatienten mit AML während der Induktionschemotherapie bei über 50% eine invasive Pilzinfektion als zumindest möglich angenommen werden. Diese Untersuchung beziffert erstmals, wie hoch die Inzidenz dieser schwerwiegenden Infektionen bei AML eingeschätzt werden muss.

Von 57 Patienten, bei denen eine invasive Mykose angenommen werden kann, verstarben elf im Beobachtungszeitraum pilzassoziiert. Somit liegt die Letalitätsrate bei fast 20%.

Das bedeutet: Bei Patienten mit AML während zytostatischer Therapie sind invasive Mykosen als eine ernstzunehmende Komplikation zu betrachten. Sie führen nicht nur zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes sondern auch zu einer erheblichen Therapiekostensteigerung. Sie sind potentiell lebensbedrohlich. Fast ein Fünftel der Patienten verstirbt an dieser Komplikation.

Als weiteres Ziel sollte die klinische Anwendbarkeit der Kriterien der EORTC im Original sowie in einer modifizierten Variante untersucht werden.

Dazu wurden die Patienten laut den Originalkriterien der EORTC evaluiert. Bei 42% der Patienten wurde die Wahrscheinlichkeit einer Pilzinfektion mit „possible“ bewertet. 8% der Patienten wurden der Wahrscheinlichkeitskategorie „probable“

zugeordnet. Lediglich bei 7% gelang der mikrobiologische Pilznachweis und diese Patienten konnten somit in die höchste Wahrscheinlichkeitskategorie „proven“ klassifiziert werden. Diese Verteilung zeigt: sehr viele Patienten werden aufgrund der Kombination aus Wirtsfaktoren und unspezifischen Symptomen oder Infiltraten in der Bildgebung der Kategorie „possible“ zugeordnet und deshalb antimykotisch behandelt. Dabei entstehen nicht nur hohe Kosten für das Gesundheitssystem sondern die Patienten werden auch teilweise unnötig einer hohen therapiebedingten Toxizität ausgesetzt. Verhältnismäßig wenige Patienten werden der Wahrscheinlichkeitskategorie „probable“ zugeordnet, da die mikrobiologischen Diagnostikmethoden schwer durchführbar sind und nur in wenigen Fällen zum Erreger-nachweis führen. Die EORTC-Kriterien stellen einen wichtigen Fortschritt zur Standardisierung und besseren Vergleichbarkeit des Patientengutes in klinischen Studien dar. Für den klinischen Einsatz ist die Trennschärfe zwischen den einzelnen Wahrscheinlichkeitskategorien jedoch zu gering.

Mit dem Ziel zu untersuchen, ob eine modifizierte Variante der Kriterien eine Anwendung im klinischen Alltag zulässt, wurden die Daten ein zweites Mal nach der modifizierten Fassung der Kriterien der EORTC evaluiert. So konnte die Zuordnung zu den Wahrscheinlichkeitskategorien bei Anwendung der beiden Fassungen der Kriterien verglichen werden.

Ein großer Unterschied ergab sich dabei in der Gruppe „possible“. Bei der Bewertung mittels der modifizierten Fassung der EORTC-Kriterien fallen nur noch 9% der Patienten in diese Kategorie. Dagegen steigt die Anzahl der Patienten in der Kategorie „probable“ auf 41%. Die Gruppe „proven“ bleibt mit sieben Patienten gleich groß. Die Aufwertung der CT-Diagnostik und der Wegfall des mikrobiologischen Kriteriums für die Kategorie „probable“ in der modifizierten Fassung der Kriterien führen zu einer unverhältnismäßig starken Verschiebung der Patienten aus der Gruppe „possible“. Das bedeutet: die Trennschärfe zwischen den einzelnen Wahrscheinlichkeitskategorien ist auch bei der modifizierten Variante nicht ausreichend. Für den klinischen Einsatz ist sie somit nur bedingt geeignet. Weitere Studien zur Optimierung der Klassifikation für den Einsatz im klinischen Alltag und als Grundlage für die Erstellung von Therapieleitlinien müssen folgen.

## 7. Anlagen

### 7.1. Beispiel Datenbank allgemeine Daten

Allgemeines						
Nr.	Geburtsdatum	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI	BMI-Kategorie
1	20.07.1934	weiblich	166	75,8	27,5	Übergewicht
2	05.08.1967	männlich	178	96,0	30,3	Adipositas I
3	28.10.1982	männlich	175	70,0	22,9	Normalgewicht
4	14.09.1949	weiblich	165	55,0	20,2	Normalgewicht
5	24.06.1935	weiblich	168	93,0	33,0	Adipositas I

Grunderkrankung							
Aetiologie	ED-Datum	Alter bei ED	FAB	Karyotyp	Risikogruppe Karyotyp	Blastenanteil KMP (%)	Therapie
sekundär	08.07.2004	69	M1	46 XX	intermediate	15	HAM-HAM
primär	17.12.2005	38	M3	46 XY, t(15;17), (q22;q21)	favorable	7	TAD-HAM
primär	11.11.2005	23	M1	46 XY	intermediate	keine Angabe	SHAM
sekundär	18.11.2005	56	M2	46 XX	intermediate	5	TAD-HAM
primär	17.12.2005	70	M1	47XX, +8	adverse	15	SHAM

ED = Erstdiagnose; FAB = French-American-British; KMP = Knochenmarkpunktion

### 7.2. Beispiel Datenbank Verlaufsdokumentation

		Fieber			ZVK			
Datum	Chemotherapie	Fieber	antipyretische Medikation	Kortikosteroide	ZVK	Datum Anlage	Datum Entfernung	Art ZVK
10.11.2005		nein	nein	nein	nein			
11.11.2005	Vorphase	nein	nein	nein	nein			
12.11.2005		nein	nein	nein	nein			
13.11.2005		nein	nein	nein	nein			
14.11.2005	Induktion	ja	nein	nein	ja	14.11.2005		ZVK jugularis
15.11.2005		ja	ja	nein	ja			
16.11.2005		ja	ja	nein	ja			
17.11.2005		ja	ja	nein	ja			
18.11.2005		nein	nein	nein	ja			
19.11.2005		nein	nein	nein	ja			
20.11.2005		nein	nein	nein	ja			
21.11.2005		nein	nein	nein	ja			
22.11.2005		nein	nein	nein	ja			
23.11.2005		nein	nein	nein	ja			
24.11.2005		nein	nein	nein	ja			
25.11.2005		nein	nein	nein	ja			
26.11.2005		nein	ja	nein	ja			
27.11.2005		ja	ja	nein	ja			
28.11.2005		ja	ja	nein	ja		28.11.2005	
29.11.2005		ja	ja	nein	nein			
30.11.2005		ja	ja	nein	ja	30.11.2005		ZVK subclavia
01.12.2005		ja	ja	nein	ja			
02.12.2005		ja	ja	nein	ja	02.12.2005	02.12.2005	ZVK jugularis
03.12.2005		nein	nein	ja	ja			
04.12.2005		nein	nein	ja	ja		04.12.2005	

ZVK = zentraler Venenkatheter

DK			Labor					Klinik	
DK	Datum Anlage	Datum Entfernung	Leukozyten (pro µl)	Blastenanteil (%)	Hb (g/dl)	Thrombozyten (G/l)	CRP (mg/dl)	Symptome	
nein			7500	54	5,9	31	5,3		
nein			5900	69	7,9	21	5,5		
nein			5100		8,0	23			
nein			3900		7,5	22	4,3		
nein			2400	22	9,9	23	8,4		
nein			1700		9,4	37	11,8		
nein			1100		9,1	34	14,4		
nein			700		8,6	25	15,2		
nein			600		7,8	17	15,2		
nein			480		7,9	13	9,3		
nein			330		7,1	9	4,9		
nein			300		9,9	11	2,8		
nein			350		9,3	8	1,6		
nein			240		8,6	24	0,9		
nein			110		9,1	23	1,4		
nein			40		8,9	17	2,5		
nein			30		7,2	7	2,9	Thoraxschmerzen	
nein			20		9,3	22	8,0		
nein			10		10,5	14	24,3		
nein			10		10,0	9	28,6		
nein			20		8,7	22	29,2	Dyspnoe	
nein			20		9,2	32	29,0		
ja	02.12.2005		10		10,3	12	30,8		
ja			10		9,5	53	30,3		
ja		04.12.2005	20		9,0	17			

DK = Dauerkatheter; Hb = Hämoglobin; CRP = C-reaktives Protein

## aktuelle antimykotische Therapie

Kps. = Kapseln; i.v. = intravenös; Tbl. = Tabletten, Susp. = Suspension; MS = Mundspülösung; LT = Lutschtabletten

Intensivaufenthalt					Todesfälle		
Aufenthalt intensiv	intubiert	Datum Intubation	Datum Extubation	Katecholaminpflicht	verstorben	Todestag	möglicherweise pilzassoziiert?
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
nein	nein			nein			
ja	nein			nein			
ja	ja	02.12.2005		ja			
ja	ja			ja			
ja	ja		04.12.2005	ja	ja	04.12.2005	ja

### **7.3. Bewertungsbogen laut Kriterien der EORTC**

**Auswertungsnummer:** \_\_\_\_\_

#### **1. Wirksfaktoren**

##### **Fieber**

Episode 1: \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Episode 2: \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Episode 3: \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Episode 4: \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Wirksfaktor persistierendes Fieber? Ja/ Nein

##### **Neutropenie**

Daten der Neutropenie-Phase: \_\_\_\_\_

Wirksfaktor Neutropenie? Ja/ Nein

##### **Andere Wirksfaktoren**

Wirksfaktor Immunsuppressiva? Ja/ Nein

Wirksfaktor Kortikosteroide? Ja/ Nein

Wirksfaktor symptomatische AIDS-Erkrankung? Ja/ Nein

Wirksfaktor vorausgegangene Pilzinfektion? Ja/ Nein

Anzahl Wirksfaktoren: \_\_\_\_\_

#### **2. Klinische Kriterien**

**Symptome:** \_\_\_\_\_

Klinisches Nebenkriterium vorhanden? Ja/ Nein

##### **Röntgen Thorax:**

Datum: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

**CT:**

Datum: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

**Sonografie:**

Datum: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Befund: \_\_\_\_\_

Klinisches Nebenkriterium in der Bildgebung vorhanden? Ja/ Nein

Hauptkriterium vorhanden? Ja/ Nein

Anzahl klinischer Nebenkriterien: \_\_\_\_\_

**3. Mikrobiologische Kriterien**

Datum: \_\_\_\_\_ Pilz: \_\_\_\_\_

Nachweisort: \_\_\_\_\_ Wertung: \_\_\_\_\_

Pilznachweis laut EORTC gegeben? Ja/ Nein

Anzahl mikrobiologische Kriterien: \_\_\_\_\_

**4. Kategorie laut EORTC-Kriterien im Original:** \_\_\_\_\_

**5. Kategorie laut modifizierter Variante der EORTC-Kriterien:** \_\_\_\_\_

## **8. Literaturverzeichnis**

- 1 Ruhnke M: Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten. In: Rommelsheim K, Höhl R (Hrsg.): Pilzinfektionen auf der Intensivstation. Socio-Medico Verlag GmbH, Wessobrunn, 2006: 161-187.
- 2 Ruhnke M (Hrsg.), Beyer J, Borg-von Zepelin M, Heußel CP, Hummel M, Kauczor HU, Lippek F, Müller FM, Schmidt-Westhausen A, Tietz HJ: Epidemiologie und Besonderheiten bei Risikogruppen. In: Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2003: 17-48.
- 3 Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV: Infections in the neutropenic patient - new views of an old problem. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2001: 113-139.
- 4 O'Brien SN, Blijlevens NM, Mahfouz TH, Anaissie EJ: Infections in patients with hematological cancer: recent developments. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2003: 438-472.
- 5 Karthaus M, Cornely OA: Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. Ann Hematol, 2005. 84(4): 207-216.
- 6 Donhuijsen K, Petersen P, Schmid KW: Trendwende in der Mykosefrequenz bei hämatologischen Neoplasien. Dt. Ärzteblatt, 2008: 105(28): 501-506.
- 7 Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, Wingard JR: Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. Clin Infect Dis, 2007. 44(3): 402-409.

- 8 Marr KA: New approaches to invasive fungal infections. *Curr Opin Hematol*, 2003. 10(6): 445-450.
- 9 Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP: Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*, 2005. 103(6): 1103-1113.
- 10 Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A: The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006. 91(8): 1068-1075.
- 11 Subira M, Martino R, Rovira M, Vazquez L, Serrano D, De La Camara R: Clinical applicability of the new EORTC/MSG classification for invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies and autopsy-confirmed invasive aspergillosis. *Ann Hematol*, 2003. 82(2): 80-82.
- 12 Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, Mall G, Martino P, Meunier F, Milliken S: Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1992. 11(2): 99-109.
- 13 Karthaus M: Vorwort zur 5. Auflage. In: Karthaus M (Hrsg.), Cornely OA, Rath PM, Ruhnke M, Südhoff T, Ullmann AJ: Pilzinfektionen bei Krebspatienten. Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie invasiver Mykosen. 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2007: VIII-IX.
- 14 Menzin J, Lang KM, Friedman M, Dixon D, Marton JP, Wilson J: Excess mortality, length of stay, and costs associated with serious fungal infections among elderly cancer patients: findings from linked SEER-Medicare data. *Value Health*, 2005. 8(2): 140-148.

- 15 De Marie S: New developments in the diagnosis and management of invasive fungal infections. *Haematologica*, 2000. 85(1): 88-93.
- 16 Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, Biraghi E, Canton E, Zimmermann K, Seaton S, Grillot R: Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004. 23(4): 317-322.
- 17 Ruhnke M: Diagnostik von Mykosen in der Hämatologie und Onkologie. In: Karthaus M (Hrsg.), Cornely OA, Rath PM, Ruhnke M, Südhoff T, Ullmann AJ: Pilzinfektionen bei Krebspatienten. Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie invasiver Mykosen. 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2007: 1-14.
- 18 Lode H: Geleitwort. In: Ruhnke M (Hrsg.), Beyer J, Borg-von Zepelin M, Heußel CP, Hummel M, Kauczor HU, Lippek F, Müller FM, Schmidt-Westhausen A, Tietz HJ: Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2003: 7.
- 19 Rommelsheim K, Höhl R: Vorwort. In: Rommelsheim K, Höhl R (Hrsg.): Pilzinfektionen auf der Intensivstation. Socio-Medico Verlag GmbH, Wessobrunn, 2006: 7-9.
- 20 Fridkin SK, Jarvis WR: Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev*, 1996. 9(4): 499-511.
- 21 Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(1): 7-14.

- 22 Ruhnke M: Vorwort und Danksagung. In: Ruhnke M (Hrsg.), Beyer J, Borg-  
von Zepelin M, Heußel CP, Hummel M, Kauczor HU, Lippek F, Müller FM,  
Schmidt-Westhausen A, Tietz HJ: Pilzinfektionen bei immunsupprimierten  
Patienten. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2003: 6.
- 23 Hof H: Systemische Mykosen. In: Mykologie für Mediziner. Grundlagen –  
Pathogenese – Manifestationen – Diagnostik – Therapie. Thieme Verlag,  
Stuttgart, New York, 2003: 43-100.
- 24 Richardson MD: Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother*, 2005. 56(1): 5-11.
- 25 Cornely OA, Karthaus M: Medikamentöse Prophylaxe invasiver Mykosen.  
In: Karthaus M (Hrsg.), Cornely OA, Rath PM, Ruhnke M, Südhoff T, Ull-  
mann AJ: Pilzinfektionen bei Krebspatienten. Aktuelle Aspekte der Diagnos-  
tik und Therapie invasiver Mykosen. 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart,  
New York, 2007: 23-36.
- 26 Berrouane YF, Herwaldt LA, Pfaller MA: Trends in antifungal use and epi-  
demiology of nosocomial yeast infections in a university hospital. *J Clin  
Microbiol*, 1999. 37(3): 531-537.
- 27 Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, Safdar  
A, Raad, II, Kontoyiannis DP: Invasive fungal infections in patients with  
hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study  
over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*, 2006. 91(7): 986-989.
- 28 Kibbler C: Defining invasive fungal infections in neutropenic or stem cell  
transplant patients. *J Antimicrob Chemother*, 2005. 56(1): 12-16.
- 29 Fey M: Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical rec-  
ommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2007. 18  
(2): 47-48.

- 30 Lowenberg B, Downing JR, Burnett A: Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 1999. 341(14): 1051-1062.
- 31 Kern W, Behre G, von Schilling C, Haferlach T, Adorf D, Juhn U, Waterhouse C, Brack N, Schnittger S, Petrides PE, Hiddemann W: Akute myeloische Leukämie (AML) beim Erwachsenen. In: Hiddemann W, Haferlach T (Hrsg.): Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome. Manual des Tumorzentrums München, 2. Auflage, W. Zuckschwerdt, München, 2003: 17-48.
- 32 Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Lowenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD: Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 2003. 21(24): 4642-4649.
- 33 Hof H: Mykosen. In: Mykologie für Mediziner. Grundlagen – Pathogenese – Manifestationen – Diagnostik – Therapie. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2003: 33-100.
- 34 Ruhnke M (Hrsg.), Beyer J, Borg-von Zepelin M, Heußen CP, Hummel M, Kauczor HU, Lippek F, Müller FM, Schmidt-Westhausen A, Tietz HJ: Radiologische Diagnostik. In: Diagnostik. In: Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2003: 108-128.
- 35 Ruhnke M (Hrsg.), Beyer J, Borg-von Zepelin M, Heußen CP, Hummel M, Kauczor HU, Lippek F, Müller FM, Schmidt-Westhausen A, Tietz HJ: Labor. In: Diagnostik. In: Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2003: 100-108.

- 36 Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R: Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*, 2007. 44(10): 1289-1297.
- 37 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*, 1985. 103(4): 620-625.
- 38 Fritsch S, Metzeler K, Hiddemann W, Buske C: Diagnose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie. *Dtsch Med Wochenschr*, 2006: 2401-2406.
- 39 Hiddemann W, Spiekermann K, Braess J, Feuring-Buske M, Buske C, Buchner T: Risk-adapted therapy of acute myeloid leukemia. *Internist*, 2006. 47(1): 33-39.
- 40 King ME, Rowe JM: Recent developments in acute myelogenous leukemia therapy. *Oncologist*, 2007. 12(2): 14-21.
- 41 Lo-Coco F, Cuneo A, Pane F, Cilloni D, Diverio D, Mancini M, Testoni N, Bardi A, Izzo B, Bolli N, La Starza R, Fazi P, Iacobelli S, Piciocchi A, Vignetti M, Amadori S, Mandelli F, Pelicci PG, Mecucci C, Falini B, Saglio G: Prognostic impact of genetic characterization in the GIMEMA LAM99P multicenter study for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2008. 93(7): 1017-1024.

- 42 Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettinati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD: Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*, 2002. 100(13): 4325-4336.
- 43 Pagano L, Mele L, Fianchi L, Melillo L, Martino B, D'Antonio D, Tosti ME, Posteraro B, Sanguinetti M, Trapè G, Equitani F, Carotenuto M, Leone G: Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica*, 2002. 87(5): 535-541.
- 44 Pagano L, Girmenia C, Mele L, Ricci P, Tosti ME, Nosari A, Buelli M, Picardi M, Allione B, Corvatta L, D'Antonio D, Montillo M, Melillo L, Chierichini A, Cenacchi A, Tonso A, Cudillo L, Candoni A, Savignano C, Bonini A, Martino P, Del Favero A: Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program. *Haematologica*, 2001. 86(8): 862-870.
- 45 Fianchi L, Picardi M, Cudillo L, Corvatta L, Mele L, Trapè G, Girmenia C, Pagano L: *Aspergillus niger* infection in patients with haematological diseases: a report of eight cases. *Mycoses*, 2004. 47(3-4): 163-167.
- 46 Nosari A, Anghilieri M, Carrafiello G, Guffanti C, Marbello L, Montillo M, Muti G, Ribera S, Vanzulli A, Nichelatti M, Morra E: Utility of percutaneous lung biopsy for diagnosing filamentous fungal infections in hematologic malignancies. *Haematologica*, 2003. 88(12): 1405-1409.
- 47 Cherif H, Kalin M, Bjorkholm M: Antifungal therapy in patients with hematological malignancies: how to avoid overtreatment? *Eur J Haematol*, 2006. 77(4): 288-292.

- 48 Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M: Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood*, 2003. 101(9): 3365-3372.
- 49 Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K: Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect*, 1996. 33(1): 23-32.
- 50 Beck-Sague C, Jarvis WR: Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis*, 1993. 167(5): 1247-1251.
- 51 Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003. 348(16): 1546-1554.
- 52 Auberger J, Lass-Florl C, Ulmer H, Nogler-Semenitz E, Clausen J, Gunsilius E, Einsele H, Gastl G, Nachbaur D: Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*, 2008. 88(5): 508-515.
- 53 Lamminen AE, Anttila VJ, Bondestam S, Ruutu T, Ruutu PJ: Infectious liver foci in leukemia: comparison of short-inversion-time inversion-recovery, T1-weighted spin-echo, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*, 1994. 191(2): 539-543.
- 54 Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, Schmidt-Wolf IG: Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol*, 2003. 21(24): 4615-4626.

- 55 DeGregorio MW, Lee WM, Linker CA, Jacobs RA, Ries CA: Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med*, 1982. 73(4): 543-548.
- 56 Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, Shadduck RK, Rosenfeld CS, Ho WG, Islam MZ, Buell DN: Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med*, 1993. 118(7): 495-503.
- 57 Maertens J: Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol*, 2007. 78(4): 275-282.
- 58 Dean DA, Burchard KW: Surgical perspective on invasive *Candida* infections. *World J Surg*, 1998. 22(2): 127-134.
- 59 Leather HL, Wingard JR: New strategies of antifungal therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with hematological malignancies. *Blood Rev*, 2006. 20(5): 267-287.
- 60 Lortholary O, Dupont B: Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. *Clin Microbiol Rev*, 1997. 10(3): 477-504.
- 61 Meyers JD, Atkinson K: Infection in bone marrow transplantation. *Clin Haematol*, 1983. 12(3): 791-811.
- 62 Hachem R, Sumoza D, Hanna H, Girgawy E, Munsell M, Raad I: Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer*, 2006. 106(7): 1581-1586.

- 63 Thompson BH, Stanford W, Galvin JR, Kurihara Y: Varied radiologic appearances of pulmonary aspergillosis. *Radiographics*, 1995. 15(6): 1273-1284.
- 64 Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Tellez C, Sigmund G, Herbst EW, Langer M: Invasive pulmonary aspergillosis. MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest*, 1994. 106(4): 1156-1161.
- 65 Horger M, Einsele H, Schumacher U, Wehrmann M, Hebart H, Lengerke C, Vonthein R, Claussen CD, Pfannenberg C: Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the "hypodense sign" on unenhanced CT. *Br J Radiol*, 2005. 78(932): 697-703.
- 66 Pinto PS: The CT Halo Sign. *Radiology*, 2004. 230(1): 109-110.
- 67 Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, Wingard JR, Herbrecht R, Ribaud P, Patterson TF, Troke PF, Denning DW, Bennett JE, de Pauw BE, Rubin RH: Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*, 2007. 44(3): 373-379.
- 68 Franquet T, Muller NL, Gimenez A, Guembe P, de La Torre J, Bague S: Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics*, 2001. 21(4): 825-837.
- 69 Gefter WB, Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Cassileth PA, Miller WT: Invasive pulmonary aspergillosis and acute leukemia. Limitations in the diagnostic utility of the air crescent sign. *Radiology*, 1985. 157(3): 605-610.

- 70 Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H: Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*, 2001. 19(1): 253-259.
- 71 Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, Einsele H, Vonthein R, Claussen C, Horger M: Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. *AJR Am J Roentgenol*, 2006. 187(2): 404-413.
- 72 McLintock LA, Jones BL: Advances in the molecular and serological diagnosis of invasive fungal infection in haemato-oncology patients. *Br J Haematol*, 2004. 126(3): 289-297.
- 73 Soubani AO, Chandrasekar PH: The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*, 2002. 121(6): 1988-1999.
- 74 Silveira F, Paterson DL: Pulmonary fungal infections. *Curr Opin Pulm Med*, 2005. 11(3): 242-246.
- 75 Florent M, Katsahian S, Vekhoff A, Levy V, Rio B, Marie JP, Bouvet A, Cornet M: Prospective evaluation of a polymerase chain reaction-ELISA targeted to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* for the early diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis*, 2006. 193(5): 741-747.

- 76 Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, Chevrier S, Meunier C, Lebert C, Aupee M, Caulet-Maugendre S, Faucheu M, Lelong B, Leray E, Guiguen C, Gangneux JP: Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis*, 2006. 43(5): 577-584.
- 77 Hayette MP, Vaira D, Susin F, Boland P, Christiaens G, Melin P, De Mol P: Detection of *Aspergillus* species DNA by PCR in bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol*, 2001. 39(6): 2338-2340.
- 78 Reichenberger F, Habicht J, Kaim A, Dalquen P, Bernet F, Schlapfer R, Stulz P, Perruchoud AP, Tichelli A, Gratwohl A, Tamm M: Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients with hematologic diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 158(3): 885-890.
- 79 Theron J, Ainslie G, Schneider JW, Bates WD, Bolliger CT: A 21-year-old patient with acute myeloid leukemia and bilateral pulmonary infiltrates. *Respiration*, 2001. 68(6): 649-657.
- 80 Boersma WG, Erjavec Z, van der Werf TS, de Vries-Hosper HG, Gouw AS, Manson WL: Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients with hematologic malignancies: BAL versus PSB and PBAL. *Respir Med*, 2007. 101(2): 317-325.
- 81 Denning DW, Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis*, 1990. 12(6): 1147-1201.
- 82 Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC: Pulmonary fungal infection: emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors. *Chest*, 2001. 120(1): 177-184.

- 83 Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, Schacter B: Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *Clin Infect Dis*, 1995. 21(2): 361-369.
- 84 Bow EJ: Considerations in the approach to invasive fungal infection in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol*, 2008. 140(2): 133-152.
- 85 Barnes PD, Marr KA: Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol*, 2007. 139(4): 519-531.
- 86 Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard JF, Brucker G: Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect*, 2002. 51(4): 288-296.
- 87 Denning DW: Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*, 1996. 23(3): 608-615.
- 88 Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM: Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*, 2001. 32(3): 358-366.
- 89 Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS: Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest*, 1987. 92(1): 95-99.
- 90 Won HJ, Lee KS, Cheon JE, Hwang JH, Kim TS, Lee HG, Han J: Invasive pulmonary aspergillosis: prediction at thin-section CT in patients with neutropenia - a prospective study. *Radiology*, 1998. 208(3): 777-782.
- 91 Latge JP: *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*, 1999. 12(2): 310-350.

- 92 Hachem RY, Kontoyiannis DP, Boktour MR, Afif C, Cooksley C, Bodey GP, Chatzinikolaou I, Perego C, Kantarjian HM, Raad, II: *Aspergillus terreus*: an emerging amphotericin B-resistant opportunistic mold in patients with hematologic malignancies. *Cancer*, 2004. 101(7): 1594-1600.
- 93 Pham AS, Tarrand JJ, May GS, Lee MS, Kontoyiannis DP, Han XY: Diagnosis of invasive mold infection by real-time quantitative PCR. *Am J Clin Pathol*, 2003. 119(1): 38-44.
- 94 Glasmacher A, Prentice AG: Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*, 2005. 56(1): 23-32.
- 95 Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, 2007. 20(1): 133-163.
- 96 Bedini A, Venturelli C, Mussini C, Guaraldi G, Codeluppi M, Borghi V, Rumpianesi F, Barchiesi F, Esposito R: Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*, 2006. 12(1): 75-80.
- 97 Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila VJ, Ruutu P: Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis*, 2003. 9(8): 985-990.

## **9. Abkürzungsverzeichnis**

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AML	akute myeloische Leukämie
AraC	Cytarabin
BAL	bronchoalveolare Lavage
BMI	Body Mass Index
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DK	Dauerkatheter
ED	Erstdiagnose
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FAB	French-American-British-Klassifikation
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HAM	Chemotherapie bestehend aus hochdosiertem Cytarabin plus Mitoxantron
HAM-HAM	Chemotherapie bestehend aus zwei Zyklen HAM nacheinander
Hb	Hämoglobin
HR-CT	High Resolution Computertomografie
i.v.	Intravenös
KMP	Knochenmarkpunktion
Kps.	Kapseln
LT	Lutschtabletten
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MS	Mundspülösung
MSG	Mycoses Study Group
NK	Nebenkriterium
NNIS	National Nosocomial Infections Surveillance

SHAM	Chemotherapie bestehend aus sequentiellem hochdosiertem Cytarabin plus Mitoxantron
Spp.	Spezies
Susp.	Suspension
TAD	Chemotherapie bestehend aus Thioguanin, Cytarabin und Daunorubicin
TAD-HAM	Chemotherapie bestehend aus einem Zyklus TAD gefolgt von einem Zyklus HAM
Tbl.	Tabletten
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVK	zentraler Venenkatheter

## **10. Publikationsverzeichnis**

1. Rieger CT, Ostermann H, Kolb HJ, Fiegl M, Huppmann S, Morgenstern N, Tischer J: A clinical cohort trial of antifungal combination therapy: efficacy and toxicity in haematological cancer patients. *Ann Hematol*, 2008. 87(11): 915-922.
2. Rieger CT, Rieger H, Kolb HJ, Peterson L, Huppmann S, Fiegl M, Ostermann H: Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: incidence in matched-related and matched-unrelated transplant settings. *Transpl Infect Dis*, 2009. 11(3): 220-226.
3. Rieger CT, Huppmann S, Peterson L, Rieger H, Ostermann H: Classification of invasive fungal disease in patients with acute myeloid leukaemia. *Mycoses*, 2010 Feb 24 [Epub ahead of print]  
(beinhaltet Daten der vorliegenden Dissertationsarbeit)

## **11. Danksagung**

Bei Herrn Prof. Dr. med. Helmut Ostermann bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei meiner wissenschaftlichen Arbeit an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Frau Dr. med. Christina Rieger danke ich für die hervorragende Betreuung, für ihre Unterstützung und die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten, für die Diskussionsbereitschaft während der Durchführung, Auswertung und Zusammenstellung dieser Dissertation.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Angelika Hils, die mir in ihrem Büro einen Arbeitsplatz überlassen hat und mir bei den auftretenden Problemen während der Datenerfassung mit Rat und Tat zur Seite stand.

Großer Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, die mir finanziell mein Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht haben und die mich nicht nur bei dieser Dissertations-schrift unermüdlich unterstützt haben.

## **12. Lebenslauf**

20.06.1984 geboren in Augsburg  
1990–1993 Grundschule Feldkirchen-Westerham und Riemerling  
1993–2002 Gymnasium Ottobrunn  
2002–2009 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Juni 2009 Approbation als Ärztin