

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

**Einfluss eines Antifungal Stewardship Projektes  
auf die Verordnungsqualität systemischer Antimykotika  
in der Hämatologie/Onkologie**

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

vorgelegt von  
Sarah Julia Lachenmayr  
aus  
Schwabmünchen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Helmut Ostermann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Bogner  
Prof. Dr. med. Sören Schubert

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Karin Berger  
Dr. rer. biol. hum. Dorothea Strobach

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2019

- MEINER FAMILIE GEWIDMET -

## Eidesstattliche Versicherung

Lachenmayr, Sarah Julia

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Einfluss eines Antifungal Stewardship Projektes auf die Verordnungsqualität systemischer Antimykotika in der Hämatologie/Onkologie**

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

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

München, 27.12.2019

Sarah Julia Lachenmayr

<b>Inhaltsverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
I	Abkürzungsverzeichnis	6
II	Publikationsliste	7
1	Einleitung	8
1.1	Invasive Pilzinfektionen in der Hämatologie/Onkologie	8
1.2	Therapie und Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen	11
1.3	Leitlinien und Leitlinienadhärenz	14
1.4	Antifungal Stewardship Programme	16
1.5	Fragestellungen	17
1.6	Inhalt der Veröffentlichungen	18
2	Zusammenfassung	19
3	Summary	22
4	Veröffentlichung I	25
5	Veröffentlichung II	26
6	Literaturverzeichnis	27
7	Anhang	31
8	Danksagung	32

## I **Abkürzungsverzeichnis**

AFS	Antifungal Stewardship
AML	Akute myeloische Leukämie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CAS	Caspofungin
d	day (Tag)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FLU	Fluconazol
HR-CT	High resolution computer tomography (Hochauflösende Computertomographie)
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)
IFI	Invasive fungal infection (Invasive Pilzinfektion)
ITR	Itraconazol
iv	intravenös
KUM	Klinikum der Universität München
LAmB	Liposomales Amphotericin B
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase Kettenreaktion)
po	per oral
POS	Posaconazol
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
tgl	täglich
VOR	Voriconazol

## II Publikationsliste

### Veröffentlichung I

Lachenmayr SJ, Berking S, Horns H, Strobach D, Ostermann H and Berger K. Antifungal treatment in haematological and oncological patients: Need for quality assessment in routine care. *Mycoses*. 2018;61(7):464-471.

### Veröffentlichung II

Lachenmayr SJ\*, Strobach D\*, Berking S, Horns H, Berger K and Ostermann H. Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. *Infection*. 2019;47(4):603-610. *\*geteilte Ko-Autorenschaft*

### Wissenschaftliche Kongressbeiträge - Vorträge

Lachenmayr SJ, Berger K, Strobach D, Berking S, Horns H, Ostermann H. Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen im klinischen Versorgungsalltag in der Hämatologie/Onkologie. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2017 in Stuttgart, 29.09.-03.10.2017

Lachenmayr SJ, Strobach D, Horns H, Berking S, Berger K, Ostermann H. Improving quality of antifungal usage through interdisciplinary antifungal stewardship interventions. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin in Köln, 20.-23.06.2018

# 1 Einleitung

## 1.1 Invasive Pilzinfektionen in der Hämatologie/Onkologie

Die Anzahl maligner hämatologischer und onkologischer Erkrankungen nimmt aufgrund des demographischen Wandels kontinuierlich zu. [1] Jedoch konnte die Überlebenschance dieser Patienten in den vergangenen Jahrzehnten durch die Entwicklung intensiverer sowie zielgerichteter Behandlungsmethoden deutlich verbessert werden. [2] Die optimierten Therapieansätze führen allerdings oftmals zu einer verstärkten Unterdrückung des Immunsystems, wodurch das Risiko für das Auftreten von Infektionen steigt. [3] Eine häufige infektiologische Komplikation stellt bei hämatologisch-onkologischen Patienten eine invasive Pilzinfektion dar. [4] Aufgrund der steigenden Anzahl immunsupprimierter Patienten, nimmt auch die Inzidenz dieser Infektionen zu. [3-5] Bei hämatologisch-onkologischen Patienten nehmen durch *Aspergillus* spp. verursachte Infektionen vermehrt zu und stellen hier die am häufigsten vorkommende invasive Pilzinfektion dar. [6] Im Allgemeinen werden invasive Pilzinfektionen überwiegend durch Hefepilze (*Candida* spp.) und Schimmelpilze (*Aspergillus* spp.) ausgelöst, es spielen aber zunehmend auch seltene Erreger wie *Cryptococcus* spp. und Mucorales eine Rolle. [7-10] Betrachtet man alle Patientenkollektive, sind invasive *Candida*-Infektionen die weltweit am häufigsten vorkommende invasive Pilzinfektion. [3, 11]

Invasive Pilzinfektionen sind mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden. Davon sind besonders hämatologische Patienten mit akuten Leukämien oder nach allogenen Stammzelltransplantationen betroffen. [6, 12-16] Laut einer italienischen Studie überleben 39% der Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen eine invasive Pilzinfektion nicht. [6] Eine Infektion mit seltenen Erregern, wie z.B. Mucorales, geht aufgrund des schwierigen Managements in Therapie und Diagnostik mit einer noch höheren Mortalität einher. [6, 12, 17]

Der diagnostische Nachweis von invasiven Pilzinfektionen, speziell von *Aspergillus*-Infektionen, gestaltet sich trotz neuer Entwicklungen, wie beispielsweise einem Pilz-Nachweis über eine PCR (polymerase chain reaction), schwierig. Zur Diagnose einer invasiven Pilzinfektion werden klinische, radiologische (high resolution computer tomography, HR-CT), mikrobiologische und histologische Parameter sowie Biomarker (z.B. *Aspergillus*-Antigen, Galaktomannan-Test) herangezogen. [4, 18, 19] Der sichere Nachweis einer invasiven *Aspergillus*-Infektion mittels Histologie setzt invasive Maßnahmen voraus. Daher kommt den Biomarkern eine wichtige Funktion zu, um eine Diagnose zu unterstützen. [20] Auch der Nachweis von Lungen-Infiltraten ist nicht sensitiv genug, um

eine sichere Diagnose zu stellen. [21] Um in klinischen Studien invasive Pilzinfektionen bewerten zu können, wurde von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ein Klassifikationssystem entwickelt, nach dem invasive Pilzinfektionen in die Kategorien „proven“, „probable“ und „possible“ eingeordnet werden können. [22] Tabelle 1 zeigt die Einteilung in die genannten Kategorien.

**Tabelle 1: Einteilung invasiver Pilzinfektionen nach den EORTC-Kriterien [22]**

Einteilung	Kriterien	
<b>proven</b>	Nachweis von <i>Aspergillus</i> spp. oder von <i>Candida</i> spp. durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• mikroskopische Analyse sterilen Materials (Feinnadelaspirat oder Biopsie) <u>oder</u></li> <li>• Kultur aus im Normalfall sterilen Materials (durch eine sterile Prozedur gewonnen) <u>oder</u></li> <li>• positive Blutkultur</li> </ul>	
<b>probable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. ein patientenindividueller Risikofaktor <u>und</u></li> <li>• mind. ein klinisches Kriterium <u>und</u></li> <li>• mind. ein mykologisches Kriterium (siehe unten)</li> </ul>	
<b>possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. ein patientenindividueller Risikofaktor <u>und</u></li> <li>• mind. ein klinisches Kriterium (siehe unten)</li> </ul>	
Patientenindividuelle Risikofaktoren	Klinische Kriterien	Mykologische Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neutropenie (&lt;500 Neutrophile/mm<sup>3</sup> für mind. 10 Tage)</li> <li>○ Allogene Stammzelltransplantation</li> <li>○ Glucocorticoid-Therapie (im Mittel 0,3mg/kg KG/Tag Prednison-Äquivalent) &gt; 3 Wochen</li> <li>○ Therapie mit T-Zell Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin oder Tacrolimus) während der letzten 90 Tage</li> <li>○ Schwere angeborene Immunsuppression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pilzinfektion der unteren Atemwege: Vorliegen dichter, scharf begrenzter Läsionen mit oder ohne „Halo-sign“, „Air-crescent sign“ oder Kavität im CT</li> <li>○ Tracheobronchitis: Vorliegen tracheobronchialer Ulzerationen, Noduli, Pseudomembranen oder Plaques in der Bronchoskopie</li> <li>○ Sinunasale Infektionen: radiologischer Nachweis und akute Schmerzen oder nasale Ulzerationen oder Ausweitung der Infektion auf benachbarte Strukturen</li> <li>○ ZNS-Infektion: Vorliegen fokaler Läsionen in der Bildgebung oder meningealer Anreicherungen im MRT/CT</li> <li>○ Disseminierte Candidiasis: nach Candidämie in den letzten 2 Wochen: kleine periphere Abszesse in Leber/Milz, progressive retinale Exsudate in der ophthalmologischen Untersuchung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Direkte Tests (Zytologie, Mikroskopie oder Zellkultur): Nachweis von Schimmelpilzen oder Schimmelpilzbestandteilen aus Sputum, BAL, Bronchialbürste oder Nasennebenhöhlenaspirat</li> <li>○ Indirekte Tests: Galactomannan-Antigen-Nachweis in Plasma, Serum, BAL oder Liquor</li> </ul>

KG = Körpergewicht; CT = Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie; BAL = bronchoalveoläre Lavage

Die Problematik eines rechtzeitigen und sicheren Nachweises einer invasiven Pilzinfektion, vor allem im frühen Stadium, spiegelt sich auch in der Behandlung im klinischen Alltag wieder. Die behandelnden Ärzte befinden sich oftmals in einem Zwiespalt zwischen einer ‚Übertherapie‘ mit systemischen Antimykotika und einem verzögerten Therapiebeginn bzw. einem ‚Nicht-Therapieren‘ einer invasiven Pilzinfektion. Ersteres setzt den Patienten einer unnötigen Belastung mit dem Arzneistoff aus, inklusive aller eventuell auftretenden Nebenwirkungen sowie Arzneimittelwechselwirkungen. Zweiteres ist nachweislich mit einem schlechteren Outcome assoziiert und kann im schlimmsten Falle letale Folgen für die Patienten haben. [23, 24]

Ein weiteres Problem bei der Behandlung invasiver Pilzinfektionen sind zunehmende Berichte über Resistenzen gegenüber systemischen Antimykotika. [25, 26] Einige Erreger weisen bereits eine primäre Resistenz gegenüber bestimmten Antimykotika auf (z.B. *Candida glabrata* und Fluconazol). Demgegenüber steht die erworbene Resistenz, die sich im Verlauf entwickelt (z.B. *Aspergillus fumigatus* und Voriconazol). Im Gegensatz zu Antibiotika scheinen sich Resistenzen von Pilzen gegen Antimykotika relativ langsam durch einige Punktmutationen zu entwickeln. [27] In erster Linie sind Antimykotika vom Azoltyp von Resistenzen betroffen, jedoch mehren sich ebenso bei Echinocandinen Berichte über eine Zunahme von resistenten Erregern. Weiterhin breiten sich multiresistente Erreger wie *Candida auris* zunehmend aus. [28]

Zusätzlich zu den therapeutischen Problemstellungen treten bei der Behandlung invasiver Pilzinfektionen aus Sicht des Leistungserbringers hohe Kosten auf, auch wenn die systemischen Antimykotika in Deutschland als Zusatzentgeltartikel einer gesonderten Verrechnung mit den Krankenkassen unterliegen. [29] Eine verlängerte Krankenhausverweildauer, eine Behandlung auf der Intensivstation, sowie die Verabreichung von Blutprodukten in Folge einer invasiven Pilzinfektion sind mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. In einer Arbeit von Rieger et al. aus dem Jahr 2012 wurden aus Sicht des Krankenhauses Mehrkosten von ca. 21.000 € im Falle des Vorliegens einer Pilzinfektion für hämatologische Patienten berechnet (Anteile an den Kosten: Antimykotika 36%, Krankenhausaufenthalt 32%, Blutprodukte 23%). [30]

Zusammenfassend stellt aus klinischer und ökonomischer Sicht das Management von invasiven Pilzinfektionen im klinischen Alltag eine Herausforderung dar. Eine entscheidende Rolle für den Verlauf invasiver Pilzinfektionen spielt neben der korrekten Diagnosestellung auch die adäquate Arzneimitteltherapie.

## 1.2 Therapie und Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen

Die Behandlung invasiver Pilzinfektionen bei hämatologisch-onkologischen Patienten kann grundsätzlich in die folgenden vier Strategien eingeteilt werden: Prophylaxe, empirische Therapie, präemptive Therapie und zielgerichtete Therapie. [31] Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Strategien.

**Tabelle 2: Behandlungsstrategien invasiver Pilzinfektionen [22, 31, 32]**

<b>Prophylaxe</b>
Eine prophylaktische antimykotische Behandlung wird bei Patienten begonnen, die ein hohes Risiko für eine invasive Pilzinfektion aufweisen, jedoch keine Symptome oder Anzeichen der Infektion zeigen und für die keine mykologisch gesicherte Diagnose vorliegt.
<b>Empirische Therapie</b>
Die empirische Therapie umfasst Verordnungen, a) bei Patienten mit anhaltender febriler Neutropenie trotz Breitspektrumantibiotika und ohne Symptome oder Anzeichen für eine invasive Pilzinfektion sowie ohne mykologisch gesicherte Diagnose, oder b) bei kritisch kranken nicht-neutropenen Patienten mit Fieber und Risikofaktoren für eine invasive Pilzinfektion ohne andere erkennbare Ursache.
<b>Präemptive Therapie</b>
Als präemptive Therapie werden Verordnungen bezeichnet, die gezielt bei Patienten mit Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion begonnen werden, aufgrund von Hinweisen durch bildgebende Verfahren und/oder Laborparameter.
<b>Zielgerichtete Therapie</b>
Als zielgerichtete Therapie wird die Behandlung von Patienten mit einer wahrscheinlichen („probable“) oder nachgewiesenen („proven“) invasiven Pilzinfektion anhand der Kriterien der „European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group“ (EORTC/MSG) bezeichnet. [22]

In der Hämatologie und Onkologie im Klinikum der Universität München (KUM) wird die Strategie der empirischen Therapie umgesetzt. Dies bedeutet, dass Patienten mit anhaltender febriler Neutropenie trotz Breitspektrumantibiotika mit einem systemischen Antimykotikum therapiert werden und die antimykotische Therapie nicht erst bei Vorliegen positiver Laborbefunde oder bildgebender Verfahren begonnen wird (= präemptive Therapie).

Um Therapieentscheidungen im klinischen Alltag zu erleichtern, liegen zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen nationale sowie internationale Leitlinien vor. [11, 23, 33-36] Für den deutschsprachigen Raum wurden von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und

Medizinische Onkologie (DGHO) Leitlinien sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie invasiver Pilzinfektionen entwickelt. Diese Leitlinien wurden in der folgenden Arbeit als Referenz zur Bewertung der Qualität der antimykotischen Verordnungen herangezogen. [23, 33]

Momentan stehen zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung invasiver Pilzinfektionen Wirkstoffe aus der Klasse der Azole, der Echinocandine und der Polyene zur Verfügung. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die zugelassenen bzw. empfohlenen Wirkstoffe zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen bei hämatologisch-onkologischen Patienten.

**Tabelle 3: Zulassung lt. Fachinformation und Status in den deutschen Leitlinien der eingesetzten systemischen Antimykotika zur Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen (ausgenommen antimykotische Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation) [23, 33, 37-45]**

Klasse	Wirkstoff	Zulassung lt. Fachinformation und Status in den deutschen Leitlinien					
		Prophylaxe Aspergillus	Prophylaxe Candida	Therapie Aspergillus	Therapie Candida	Therapie anderer Pilzreger*	Empirische Therapie
Azole	Fluconazol	-	● -	-	● +	-	-
	Itraconazol	-	-	-	-	-	-
	Isavuconazol	-	-	● -	-	● -	-
	Posaconazol	● +	● +	● +	-	● +	-
	Voriconazol	● -	● -	● +	● +	● +	-
Polyene	Liposomales Amphotericin B	-	-	● +	● +	● +	●
Echinocandine	Anidulafungin	-	-	-	● +	-	-
	Caspofungin	-	-	● +	● +	-	●
	Micafungin	-	● -	-	● +	-	-

●: zugelassen lt. deutscher Fachinformation  
 +: Empfehlung lt. deutscher Leitlinie  
 -: Keine Empfehlung lt. deutscher Leitlinie

\*: seltene Pilzreger, z.B. Mucorales, *Fusarium* spp.

Durch die Schwierigkeiten bei der Diagnostik, sowie der im frühen Stadium der Infektion oft unspezifischen Symptome, ist die Indikation für eine antimykotische Behandlung häufig nicht einfach zu stellen. Bei Vorliegen einer invasiven Pilzinfektion ist ein schnellstmöglicher Therapiebeginn jedoch essentiell, da bei verzögert eingeleiteter Therapie die Mortalität steigt. [23, 24] Bei der Substanzwahl sind mehrere Aspekte zu berücksichtigen: neben der Indikation sind die (erwarteten) Erreger, Organfunktionen (z.B. Nieren- und Leberfunktion), ggf. CYP-Enzymgenotyp sowie Körpergewicht miteinzubeziehen. Die genannten patientenspezifischen Faktoren spielen auch für die Festlegung der optimalen Dosis eine Rolle. Ebenso ist die Überprüfung auf Arzneimittelwechselwirkungen zwischen systemischen Antimykotika und der Begleitmedikation bei diesen Patienten nicht zu vernachlässigen, da oftmals auch im Rahmen einer Chemotherapie eine Vielzahl von Medikamenten mit hohem Interaktionspotential eingesetzt wird. [46] Nicht berücksichtigte Arzneimittelwechselwirkungen können einerseits sowohl bei den Antimykotika als auch bei der Begleitmedikation zu vermeidbaren Nebenwirkungen und eventuell zu einem anschließenden Therapieabbruch führen. Andererseits können Arzneimittelwechselwirkungen einen Wirkverlust der Arzneistoffe bedingen, was wiederum den Therapieerfolg gefährden kann. Vor allem Antimykotika vom Azol-Typ weisen ein hohes Wechselwirkungspotential auf, da die Substanzen teilweise Substrate, aber auch moderate bis starke Inhibitoren des CYP450-Systems sind. Die Kombination mit anderen Substraten, Inhibitoren oder Induktoren der betroffenen CYP-Isoenzyme kann somit zu einer Vielzahl an klinisch relevanten Interaktionen führen. [47, 48] Bei der Auswahl der Pharmakotherapie zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen sollten daher stets alle patientenindividuellen Faktoren miteinbezogen werden.

### 1.3 Leitlinien und Leitlinienadhärenz

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Informationen für Ärzte, Apotheker, Pflege, Angehörige weiterer Gesundheitsberufe sowie für Patienten dar. Grundsätzlich sollen Leitlinien Entscheidungen über eine adäquate und evidenzbasierte Gesundheitsversorgung unterstützen und zu einer Optimierung der medizinischen Versorgung führen. Die Erstellung von Leitlinien erfolgt dabei unter Einbeziehung aktueller wissenschaftlicher Forschungsergebnisse sowie üblichen Verfahren der Routineversorgung, es können aber ergänzend auch ökonomische Aspekte herangezogen werden. [49-51] Das vorrangige Ziel klinischer Leitlinien ist somit die Qualitätssicherung der medizinischen Versorgung. Bezogen auf die Behandlung invasiver Pilzinfektionen stellt dies die Sicherstellung einer rationalen Therapie dar und soll zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit beitragen. Die Anforderungen an die Qualität von klinischen Leitlinien wurden international klar definiert (wie z.B. das Vorgehen bei der Erstellung von Leitlinien, Interessenskonflikte der Autoren, etc.). [50, 52]

Da Leitlinien auf der Basis von randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) erstellt werden und demnach ein klar definiertes Patientengut einschließen, können sie nicht jeder klinischen Situation, mit z.B. diversen Komorbiditäten, Polymedikation etc., gerecht werden und alle Patientenfälle der täglichen Praxis abbilden. [50] Leitlinien sind laut der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) als „Handlungs- und Entscheidungskorridore zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder auch muss“. [49] In diesen speziellen klinischen Situationen muss der behandelnde Arzt bei Verordnung systemischer Antimykotika unter Einbeziehung aller relevanten patientenspezifischen Faktoren (Komorbiditäten, Begleitmedikation, Präferenzen des Patienten, Nebenwirkungen, etc.) eine Entscheidung treffen.

Um die Praktikabilität und die Umsetzung klinischer Leitlinien in der Routineversorgung zu überprüfen, kann die Leitlinienadhärenz gemessen werden. Auch im Bereich der antimykotischen Behandlung wurden hierzu bereits Studien in verschiedenen europäischen Ländern (u.a. Spanien, Italien und Frankreich) durchgeführt. [32, 53-57] Eine spanische Studie aus dem Jahr 2013 zeigte beispielsweise, dass 57% aller antimykotischen Verordnungen in einer Universitätsklinik nicht den Leitlinien entsprachen. Dies betraf vor allem die Anpassung der medikamentösen Therapie an Ergebnisse aus der Mikrobiologie, die Wirkstoffauswahl sowie die Dauer der antimykotischen Therapie. [32] Auch Nivoix et al. beschrieb in einer Studie aus Frankreich, dass 40% der antimykotischen Therapien nicht leitliniengerecht durchgeführt wurden. Die häufigsten Abweichungen von den Leitlinien

wurden bei der Indikationsstellung und bei der Dosierung der Antimykotika festgestellt. [57] In beiden Studien waren Patienten mehrerer verschiedener Fachrichtungen eingeschlossen, u.a. auch hämatologisch-onkologische Patienten, jedoch wurde hierauf nicht der Fokus gelegt. Für Deutschland gibt es bislang nur wenige Daten zur Verordnungspraxis von systemischen Antimykotika im stationären Bereich. [58] Auch die Adhärenz an klinische Leitlinien bei der Behandlung invasiver Pilzinfektionen speziell in der Hämatologie/Onkologie wurde im deutschsprachigen Raum bislang nur in Subgruppen analysiert, wie z.B. bei Patienten unter antimykotischer Prophylaxe. [59] Somit ist offen, inwieweit die Empfehlungen der Leitlinien in der klinischen Praxis in Deutschland umgesetzt werden, und wie die Qualität der antimykotischen Verordnungen in der Routineversorgung eingestuft werden kann.

Um eine Verbesserung und eine langfristige Sicherstellung von rationalen Antiinfektiva-Verordnungen zu erreichen, werden mittlerweile weltweit - in Form von sogenannten ‚Antimicrobial Stewardship Programmen‘ - Strategien zur Steuerung und Optimierung des Antiinfektiva-Einsatzes etabliert. [60]

## 1.4 Antifungal Stewardship Programme

Antifungal Stewardship Programme gehen auf die Einführung von ‚Antimicrobial Stewardship‘ bzw. ‚Antibiotic Stewardship (ABS)‘ Programmen zurück. Laut der deutschen S3-Leitlinie ‚Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus‘ zielen ABS-Programme „auf die kontinuierliche Verbesserung der Verordnungsqualität von Antiinfektiva ab, um beste klinische Behandlungsergebnisse des Patienten unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität zu erreichen“. [61] Eines der Kernelemente dieser Programme ist das multiprofessionelle Team, bestehend aus Infektiologen, Mikrobiologen und Apothekern, das spezifische Maßnahmen (u.a. Erstellung lokaler Standards, Schulungen, Audits, Konsiliardienste, Verbrauchsanalysen und -bewertung) zur Erreichung der beschriebenen Ziele durchführt. [61, 62] Angelehnt an diese Empfehlungen wurden in einigen Ländern sogenannte ‚Antifungal Stewardship‘ Programme eingeführt bzw. in bereits bestehende ABS-Programme integriert, die sich - aufgrund der ähnlichen Problematik wie bei Antibiotika - speziell auf den Einsatz von Antimykotika konzentrieren. [63-65] Die Einführung dieser Programme wird als essentiell angesehen, um langfristig eine optimale antimykotische Behandlung zu erreichen und für eine gleichbleibende Verordnungsqualität zu sorgen, Resistenzentwicklungen zu vermindern und um Kosten zu minimieren. [66, 67] Arbeiten, die den Effekt eines Antifungal Stewardship analysieren, zeigen, dass die Behandlung mit systemischen Antimykotika durch diese Programme optimiert werden kann. So konnte in diesen Studien eine Verbesserung bei der Durchführung der Diagnostik nachgewiesen werden (standardisierte Anwendung des Galaktomannan-Tests, regelmäßige Durchführung von HR-CTs). [63] Bei der Therapie von Candidämien konnten der Therapiebeginn und die Therapiedauer optimiert, sowie die Wirkstoffauswahl verbessert werden. [65] Ob diese Ergebnisse auf die medizinische Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind, wurde bislang noch nicht untersucht. Weiterhin wurde in den bisher durchgeführten Arbeiten jeweils ein heterogenes Patientengut analysiert, da in die Studien u.a. sowohl Patienten mit hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen eingeschlossen wurden als auch Patienten aus weiteren Fachbereichen (z.B. Innere Medizin, Intensivpatienten). Daher ist bisher noch nicht untersucht, welchen Effekt ein Antifungal Stewardship Projekt speziell auf die Verordnungsqualität systemischer Antimykotika und das Outcome von Patienten in der Hämatologie/Onkologie hat, in einem Bereich mit einer hohen Inzidenz an invasiven Pilzinfektionen und daher einem hohen Verbrauch von systemischen Antimykotika.

## 1.5 Fragestellungen

Der Einsatz systemischer Antimykotika bei hämatologisch-onkologischen Patienten im klinischen Versorgungsalltag in Deutschland wurde bislang nur wenig untersucht. Ebenso ist unbekannt, ob und in welchem Maße Empfehlungen der klinischen Leitlinien bei der Behandlung invasiver Pilzinfektionen in der Routineversorgung berücksichtigt werden. Auch die Implementierung sowie der Effekt eines Antifungal Stewardship Programmes auf die Verordnungsqualität systemischer Antimykotika wurde im deutschsprachigen Raum bisher nicht analysiert.

Folgende Fragestellungen sollten daher in dieser Arbeit beantwortet werden:

- Werden Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzinfektionen in der Hämatologie/Onkologie an einer deutschen Universitätsklinik in Übereinstimmung mit nationalen klinischen Leitlinien durchgeführt?
- Welchen Einfluss haben die Einführung edukativer Maßnahmen und eine intensive pharmazeutische Stationsbetreuung im Rahmen eines Antifungal Stewardship Pilot-Programmes auf die Qualität der antimykotischen Verordnungen?

## 1.6 Inhalt der Veröffentlichungen

Im Rahmen der Studie wurden zwei Veröffentlichungen zum Einsatz systemischer Antimykotika bei hämatologisch-onkologischen Patienten erstellt. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München vor (369-16).

**Veröffentlichung I** beinhaltet die Analyse des Einsatzes systemischer Antimykotika in der Hämatologie/Onkologie (Medizinische Klinik und Poliklinik III) am Klinikum der Universität München, sowie die Überprüfung der antimykotischen Verordnungen auf Leitlinienadhärenz. Dazu wurden retrospektiv 104 erwachsene Patienten analysiert, die in einem Zeitraum von sechs Monaten (01-06/2016, Phase I) auf zwei Normalstationen mit systemischen Antimykotika behandelt wurden. Die antimykotischen Verordnungen wurden bezüglich Indikationsstellung, Wirkstoffauswahl, Dosierung, Arzneimittelwechselwirkungen und Kontraindikationen mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie der deutschen Fachinformation verglichen.

In **Veröffentlichung II** wird der Effekt eines Antifungal Stewardship Pilot-Programmes, mit den Modulen edukative Maßnahmen und pharmazeutische Stationsbetreuung, auf die Verordnungsqualität antimykotischer Verordnungen beschrieben. Basierend auf den Ergebnissen aus Phase I (Veröffentlichung I) wurden auf den gleichen zwei Normalstationen edukative Maßnahmen eingeführt (Ärzte-Schulungen, Kitteltaschenkarte mit Empfehlungen zur antimykotischen Behandlung) und es erfolgte eine pharmazeutische Beratung bezüglich der Antimykotika-Verordnungen. Anschließend wurden retrospektiv die antimykotischen Verordnungen von 103 Patienten im sechsmonatigen Stewardship-Zeitraum (01-06/2017, Phase II) analysiert und mit den Verordnungen aus Phase I verglichen bezüglich Indikationsstellung, Wirkstoffauswahl, Dosierung sowie Arzneimittelwechselwirkungen.

### **Beitrag von Sarah J. Lachenmayr zu der in geteilter Erstautorenschaft publizierten Arbeit (Veröffentlichung II):**

Sarah J. Lachenmayr führte die Datenerfassung sowie die Datenauswertung durch und präsentierte die Ergebnisse auf verschiedenen medizinischen und pharmazeutischen Kongressen. Sarah J. Lachenmayr und Dorothea Strobach erstellten gemeinsam das Manuskript der Veröffentlichung.

## 2 Zusammenfassung

Invasive Pilzinfektionen sind eine häufige Begleiterkrankung bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Grunderkrankungen. Aufgrund der hohen Mortalität, der schwierigen Diagnostik, hohen Therapiekosten, sowie angesichts des Toxizitäts- und Interaktionspotentials der eingesetzten Wirkstoffe, stellen invasive Pilzinfektionen eine Herausforderung in der täglichen Patientenversorgung dar. [6, 20, 23, 30]

Um Therapieentscheidungen im klinischen Alltag zu erleichtern, stehen nationale und internationale Leitlinien zur Prophylaxe und Therapie von invasiven Pilzinfektionen zur Verfügung. [11, 23, 33, 34] Studien aus verschiedenen europäischen Ländern stellten einen Optimierungsbedarf bei der Behandlung invasiver Pilzinfektionen fest, da 40-60% der antimykotischen Verordnungen nicht den Empfehlungen der Leitlinien entsprachen. [54, 57] Bisher liegen nur wenige Untersuchungen aus Deutschland vor und die bisherigen europäischen Studien berücksichtigen nicht gezielt das Kollektiv hämatologisch-onkologischer Patienten. [54, 57-59] Um generell eine konstante Qualität bei der Verordnung systemischer Antimykotika sicherzustellen, werden zunehmend Antifungal Stewardship Programme eingeführt, in Anlehnung an bzw. in Kombination mit bereits etablierten Antibiotic Stewardship Programmen. [63, 65] Diese Programme bestehen aus einem multiprofessionellen Team (Infektiologen, Mikrobiologen, Apotheker) und vereinen Maßnahmen, die einen rationalen Einsatz von Antiinfektiva gewährleisten sollen (u.a. Erstellung lokaler Standards, Schulungen, Konsiliardienste, Verbrauchsanalysen). [61]

Erstes Ziel dieser Studie war es, die Verordnung von systemischen Antimykotika auf zwei hämatologisch-onkologischen Normalstationen an einer deutschen Universitätsklinik zu analysieren und in Bezug auf Indikationsstellung, Wirkstoffauswahl, Dosierung sowie Arzneimittelwechselwirkungen und Kontraindikationen anhand klinischer Leitlinien zu überprüfen. Anschließend sollte untersucht werden, ob edukative Maßnahmen und eine intensive pharmazeutische Stationsbetreuung im Rahmen eines Antifungal Stewardship Pilot-Programmes einen Einfluss auf die Verordnungsqualität von systemischen Antimykotika haben.

Dazu wurde eine monozentrische Beobachtungsstudie durchgeführt, die in zwei sechsmonatige Phasen (Phase I: Analyse des Status Quo; Phase II: Stewardship Periode) gegliedert war. Eingeschlossen wurden alle erwachsenen Patienten, die an einer hämatologisch-onkologischen Grunderkrankung litten und im Studienzeitraum auf den zwei Stationen mit systemischen Antimykotika behandelt wurden. Die Qualität der antimykotischen Verordnungen wurde anhand nationaler Leitlinien (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGHO) sowie der

deutschen Fachinformation bewertet. In Phase II wurden edukative Maßnahmen (Schulungen für Ärzte, Kitteltaschenkarte mit Empfehlungen zur antimykotischen Behandlung – siehe Anhang) und eine intensive pharmazeutische Stationsbetreuung im Rahmen eines Antifungal Stewardship Pilot-Projektes eingeführt.

Nach Auswertung der Phase I (Analyse des Status Quo; Veröffentlichung I) und Vergleich von 171 antimykotischen Verordnungen (bei 104 Patienten) mit den Leitlinien der DGHO und der Fachinformationen zeigte sich, dass in Bezug auf die Indikationsstellung, Wirkstoffauswahl, Dosierung und Berücksichtigung von Arzneimittelwechselwirkungen ein Optimierungsbedarf besteht. Bezüglich der Indikation wurden 74,3% der Verordnungen als leitliniengerecht eingestuft. Häufigster Grund für eine Abweichung von den Leitlinien war eine inadäquate empirische antimykotische Therapie. Die Analyse der Wirkstoffauswahl ergab, dass 77,2% der Verordnungen den aktuellen Empfehlungen entsprachen. Abweichungen von den Leitlinien bei der Wirkstoffauswahl betrafen vor allem die empirische Therapie (Verwendung von Voriconazol *first-line* statt leitliniengerecht Caspofungin oder liposomales Amphotericin B). In Bezug auf die Dosierungsgenauigkeit wurde festgestellt, dass bei 76,6% der Verordnungen die Behandlung leitliniengerecht erfolgte. Die häufigsten Gründe für eine inkorrekte Einstufung waren hierbei eine fehlende Dosisanpassung an das Körpergewicht bzw. an eine eingeschränkte Leberfunktion sowie das Fehlen der *loading dose*. Hinsichtlich Arzneimittelwechselwirkungen wurden 19,9% der antimykotischen Verordnungen als nicht optimal eingestuft, da sie in Kombination mit potentiell interagierender Begleitmedikation verordnet wurden (berücksichtigt wurden dabei nur potentiell klinisch relevante Interaktionen).

Nicht alle Patientenfälle konnten anhand der Leitlinien bewertet werden, da Leitlinien nicht alle klinischen Situationen beschreiben oder für bestimmte Fälle noch nicht genügend Daten für eine Leitlinien-Empfehlung vorliegen (z.B. antimykotische Prophylaxe bei Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie). Basierend auf den Ergebnissen aus Phase I wurde das sechsmonatige Antifungal Stewardship Pilot-Projekt durchgeführt (= Phase II).

Nach Auswertung der 145 antimykotischen Verordnungen von 103 Patienten in Phase II (Veröffentlichung II) und Vergleich mit Phase I, zeigte sich in den untersuchten Kategorien (Indikationsstellung, Wirkstoffauswahl, Dosierung und Arzneimittelwechselwirkungen) eine signifikante Verbesserung bei der Verordnungsqualität. Die Rate an nicht-indizierten Verordnungen konnte um 11,2% gesenkt werden. Bei der Dosierungsgenauigkeit wurde eine Verbesserung um 19,3% erreicht und die adäquate Wirkstoffauswahl konnte um 15,9% erhöht werden. Weiterhin konnten in Phase II Arzneistoffkombinationen mit potentiell klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen um 13,9% reduziert werden.

Zusätzlich zu den Schulungen und der Kitteltaschenkarte wurden während der Stewardship Periode insgesamt 56 Empfehlungen an die behandelnden Ärzte ausgesprochen mit einer Akzeptanzrate von 66,1%. Die häufigsten Empfehlungen betrafen Dosisanpassungen (23,2%) und die Wirkstoffauswahl (21,4%).

In dieser Studie wurde gezeigt, dass in der Routineversorgung von hämatologisch-onkologischen Patienten ein Optimierungsbedarf bei der Verordnung von systemischen Antimykotika besteht. Zum einen wird im klinischen Alltag bei antimykotischen Verordnungen von den aktuellen Leitlinien abgewichen, zum anderen liegen nicht für alle spezifischen Patientensituationen Leitlinien-Empfehlungen vor. Hier kann durch ein Antifungal Stewardship Team eine wertvolle Unterstützung erfolgen. Durch das Antifungal Stewardship Projekt konnten verschiedene Aspekte der antimykotischen Behandlung verbessert werden. Dies betraf sowohl die Indikationsstellung, als auch die Arzneimittelauswahl, die Dosierung und die Berücksichtigung von Arzneimittelwechselwirkungen. Für die Zukunft ist die Etablierung von Antifungal Stewardship Maßnahmen in der Routineversorgung wünschenswert, um eine effektive und sichere Prophylaxe und Therapie mit systemischen Antimykotika zu gewährleisten.

Aufgrund der kurzen Studiendauer im Rahmen des Pilotprojektes sollten die Langzeiteffekte von Antifungal Stewardship Maßnahmen in anschließenden Projekten weiter untersucht werden. Anzustreben ist ebenfalls eine Analyse von Antifungal Stewardship Maßnahmen auf patientenrelevante Outcomes, was sich bei invasiven Pilzinfektionen allerdings problematisch gestaltet, da Outcomes wie die Mortalität oder die Anzahl von Durchbruchinfektionen (invasive Pilzinfektion trotz Prophylaxe) durch die schwierige Diagnostik sowie aufgrund der Multimorbidität der Patienten schwer zu erheben sind. [20, 68]

### 3 Summary

Invasive fungal infections are a common concomitant disease in patients suffering from haematological and oncological malignancies. Due to a high mortality, challenging diagnostics, immense treatment costs and antifungal drugs that often cause drug-drug interactions and adverse drug events, invasive fungal infections remain a therapeutic challenge. [6, 20, 23, 30]

National and international guidelines for antifungal prophylaxis and therapy support the decision-making concerning antifungal treatment in routine care. [11, 23, 33, 34] Studies in different European countries analysing adherence to clinical guidelines show that there are areas for improvement regarding antifungal treatment, as 40-60% of antifungal prescriptions differed from guideline recommendations. [54, 57] For Germany, only sparse data describing the use of antifungal agents is available. Especially in patients with haematological and oncological malignancies, knowledge about adherence to clinical guidelines concerning antifungal treatment is limited. [54, 57-59] To achieve consistent quality in prescribing antifungal agents, antifungal stewardship programmes are increasingly recommended and implemented with promising results in some countries. [63, 65] Antifungal stewardship programmes - based on the principle of already established antibiotic stewardship programmes - consist of a multiprofessional team (infectious disease specialists, microbiologists, pharmacists) and combine different measures to guarantee rational use of anti-infective agents (including the establishment of internal standards, medical training, consulting rounds, benchmark analyses, etc.). [61]

The first objective of this study was to analyse and compare antifungal prescriptions with clinical guidelines and German drug labelling regarding indication, choice of drug, dosage and potential drug-drug interactions on two wards of the department of haematology and oncology in a German tertiary teaching hospital. The second objective was to implement antifungal stewardship measures including medical training and pharmaceutical counselling on wards and to assess their impact on quality of antifungal treatment.

This single-centre study included all adult inpatients on the study wards suffering from a haematological or oncological disease and who received antifungal agents for invasive fungal infection during the two six-month study periods (phase I: analysis of status quo; phase II: stewardship period). Appropriateness of antifungal prescriptions was evaluated in accordance with national guidelines (German Society of Haematology and Medical Oncology, DGHO) and German drug labelling. In phase II, the following stewardship measures were introduced on the two study wards: medical training, a pocket card

summarising main recommendations concerning antifungal treatment (see annex) and daily (Mon-Fri) pharmaceutical counselling on the wards.

After evaluation of 171 antifungal prescriptions in 104 patients in phase I (analysis of status quo; publication I), we showed that there are areas for improvement concerning indication, choice of antifungal drug, dosage and the awareness of drug-drug interactions. Regarding indication of antifungal treatment, 74.3% of prescriptions were classified as adherent to guidelines. The most common reason for inappropriate classification was inadequate empirical antifungal therapy. Choice of antifungal drug was categorised as appropriate in 77.2% of cases after comparison with national guidelines. In this category, empirical therapy was the most common reason for non-adherence (use of voriconazole as first-line therapy instead of caspofungin or liposomal Amphotericin B according to DGHO guidelines). Correctly dosed antifungals were found in 76.6% of cases. Lacking dose adjustment for body weight and hepatic function and lack of recommended loading dose presented the most common inappropriate prescriptions. Considering only clinically relevant drug-drug interactions, 19.9% of antifungals were co-administered with interacting drugs.

As guidelines do not cover every patient situation, and in some cases data for guideline recommendations is limited (e.g. antifungal prophylaxis in patients with acute lymphatic leukaemia), we were unable to assess every antifungal prescription using current guidelines. Based on the results of phase I, an antifungal stewardship project was implemented for six months on the two study wards (= phase II).

In phase II (publication II), 145 antifungal prescriptions in 103 patients were analysed and the results were compared to phase I. A significant improvement in all assessment criteria (indication, choice of drug, dosage and drug-drug interactions) was noted. Correct indication of antifungal treatment increased by 11.2% and correct choice of drug by 15.9%. Dosage accuracy improved by 19.3% and potential drug-drug interactions decreased by 13.9%. Overall, in addition to medical training and the pocket card, 56 recommendations concerning antifungal treatment were given to the prescribing physicians, with an acceptance rate of 66.1%. Most of the recommendations concerned dosage of antifungal agents (23.2%) and choice of drug (21.4%).

This study demonstrates that there are areas for improvement regarding antifungal use in haematological and oncological patients in routine care. On the one hand, antifungal prescriptions do not always follow guideline recommendations; while on the other hand, not every patient situation is covered by guideline recommendations. At this point, an

antifungal stewardship programme can provide valuable support. The implementation of antifungal stewardship interventions was associated with an improvement in antifungal use concerning indication, choice of antifungal drug, dosage and the awareness of drug-drug interactions with concomitant medication. For the future, the establishment of permanent antifungal stewardship measures is desirable, to guarantee an effective and safe antifungal treatment.

Considering the proportionally short observation period, the long-term effects of antifungal stewardship interventions need to be further investigated in future projects. Defining patient relevant outcomes concerning invasive fungal infections should be one major goal for the future, as outcomes like mortality and break-through invasive fungal infections are difficult to determine due to insufficient diagnostic methods and the multimorbidity of haematological and oncological patients. [20, 68]

## 4 Veröffentlichung I

### **Antifungal treatment in haematological and oncological patients: Need for quality assessment in routine care**

Lachenmayr Sarah Julia<sup>1,2</sup>, Berking Sophie<sup>1</sup>, Horns Heidi<sup>1</sup>, Strobach Dorothea<sup>2</sup>, Ostermann Helmut<sup>1</sup>, Berger Karin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Haematology/Oncology, University Hospital of Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, University Hospital of Munich, Munich, Germany

#### **Mycoses**

July 2018; Volume 61: Issue 7 (page 464-471)

doi: 10.1111/myc.12768

Impact Factor of Mycoses: 3.065

(Journal Citation Reports® 2018)

## 5 Veröffentlichung II

### Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions

Lachenmayr Sarah Julia<sup>1\*</sup>, Strobach Dorothea<sup>1\*</sup>, Berking Sophie<sup>2</sup>, Horns Heidi<sup>2</sup>, Berger Karin<sup>2</sup>, Ostermann Helmut<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Pharmacy, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

<sup>2</sup> Department of Haematology/Oncology, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

*\* both authors contributed equally to the manuscript*

#### **Infection**

August 2019; Volume 47: Issue 4 (page 603-610)

doi: 10.1007/s15010-019-01288-4

Impact Factor of Infection: 2.927  
(Journal Citation Reports® 2018)

## 6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html) (letzter Zugriff: 14.04.2019).
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
3. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections. *Methods Mol Biol*. 2017;1508:17-65.
4. Maschmeyer G, Sandherr M. Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. *Der Internist*. 2009;50(2):187-202.
5. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):641-7.
6. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-75.
7. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:95-105.
8. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1395-401.
9. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1870-84.
10. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:76-98.
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
12. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1161-70.
13. Akan H, Antia VP, Kouba M, Sinko J, et al. Preventing invasive fungal disease in patients with haematological malignancies and the recipients of haematopoietic stem cell transplantation: practical aspects. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68 Suppl 3:iii5-16.
14. Zirkel J, Klinker H, Kuhn A, Abele-Horn M, et al. Epidemiology of Candida blood stream infections in patients with hematological malignancies or solid tumors. *Med Mycol*. 2012;50(1):50-5.
15. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(4):1023-52.
16. Bays DJ, Thompson GR. Fungal Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patients. *Infectious Disease Clinics*. 2019;33(2):545-66.
17. Petrikos G, Skiada A, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 6:67-73.
18. Ruhnke M, Bohme A, Buchheidt D, Cornely O, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Hematology and Oncology of the German Society for Hematology and Oncology (AGIHO). *Ann Oncol*. 2012;23(4):823-33.
19. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, et al. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011;54(4):279-310.

20. Buchheidt D, Reinwald M, Hoenigl M, Hofmann WK, et al. The evolving landscape of new diagnostic tests for invasive aspergillosis in hematology patients: strengths and weaknesses. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(6):539-44.
21. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):373-9.
22. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813-21.
23. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2014;93(1):13-32.
24. Caillet D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):139-47.
25. Sanglard D. Emerging Threats in Antifungal-Resistant Fungal Pathogens. *Front Med (Lausanne).* 2016;3:11.
26. Wiederhold NP. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist.* 2017;10:249-59.
27. Alcazar-Fuoli L, Mellado E. Current status of antifungal resistance and its impact on clinical practice. *Br J Haematol.* 2014;166(4):471-84.
28. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):e383-e92.
29. G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2019 nebst Anlagen (Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 Satz 12 KHG, Katalog noch nicht mit den DRG-Fallpauschalen sachgerecht vergüteter Leistungen gem. § 6 Abs. 1 KHEntgG, Zusatzentgelt-Katalog nach § 6 Abs. 1 KHEntgG), Stand: 16.10.2018.
30. Rieger CT, Cornely OA, Hoppe-Tichy T, Kiehl M, et al. Treatment cost of invasive fungal disease (Ifd) in patients with acute myelogenous leukaemia (Aml) or myelodysplastic syndrome (Mds) in German hospitals. *Mycoses.* 2012;55(6):514-20.
31. Almyroudis NG, Segal BH. Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(4):385-93.
32. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Muñoz P, Caliz B, et al. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1993-9.
33. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018;97(2):197-207.
34. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60.
35. Ullmann A, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:53-67.

36. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
37. Diflucan® Kapseln. [Fachinformation]. Pfizer Pharma. Stand 03/2012.
38. Sempera® Kapseln. [Fachinformation]. Janssen-Cilag. Stand 11/2013.
39. Cresemba® Kapseln. [Fachinformation]. Pfizer Pharma. Stand 01/2017.
40. Noxafil® Tabletten. [Fachinformation]. MSD Sharp & Dohme. Stand 07/2014.
41. Vfend® Filmtabletten. [Fachinformation]. Pfizer Pharma. Stand 12/2015.
42. Ecalta® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Fachinformation]. MSD Sharp & Dohme. Stand 07/2015.
43. Cancidas® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Fachinformation]. MSD Sharp & Dohme. Stand 03/2015.
44. Mycamine® Infusionslösungskonzentrat [Fachinformation]. Astellas Pharma. Stand 03/2015.
45. Ambisome® Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. [Fachinformation]. Gilead Sciences. Stand 08/2015.
46. Metzke B. Drug-Drug Interactions in the Hematology and Oncology Department: A Real-Life Assessment of Frequency and Severity. *Blood.* 2012;120:4250.
47. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):51-83.
48. Chau MM, Kong DC, van Hal SJ, Urbancic K, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014. *Intern Med J.* 2014;44(12b):1364-88.
49. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF Regelwerk Leitlinien. Einführung: Was sind Leitlinien? <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/einfuehrung.html> (letzter Zugriff: 16.06.2019).
50. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 (letzter Zugriff: 16.06.2019). DOI: 10.6101/AZQ/000169. [www.leitlinien.de/methodik](http://www.leitlinien.de/methodik).
51. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF Leitlinien <https://www.awmf.org/leitlinien.html> (letzter Zugriff: 16.06.2019).
52. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med.* 2010;51(5):421-4.
53. Muñoz P, Rojas L, Cervera C, Garrido G, et al. Poor compliance with antifungal drug use guidelines by transplant physicians: a framework for educational guidelines and an international consensus on patient safety. *Clin Transplant.* 2012;26(1):87-96.
54. Pagano L, Caira M, Offidani M, Martino B, et al. Adherence to international guidelines for the treatment of invasive aspergillosis in acute myeloid leukaemia: feasibility and utility (SEIFEM-2008B study). *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):2013–8.
55. Pagano L, Caira M, Candoni A, Aversa F, et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin Infect Dis.* 2012;55(11):1515-21.
56. Poulat C, Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, et al. Assessment of high-priced systemic antifungal prescriptions. *Med Mal Infect.* 2017;47(6):382-8.
57. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin J-C, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10):2506-13.
58. Gross BN, Steib-Bauert M, Kern WV, Knoth H, et al. Hospital use of systemic antifungal drugs: a multi-center surveillance update from Germany. *Infection.* 2015;43(4):423-9.

59. Berking S, Doedens D, Horns H, Fiegl M, et al. Antifungal prophylaxis in newly diagnosed AML patients-Adherence to guidelines and feasibility in a real life setting. *Mycoses*. 2017;60(9):600-6.
60. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-8.
61. de With K, Wilke K, Kern WK, Strauß R, et al. Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-001l\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\\_2019-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf) (letzter Zugriff: 16.06.2019). S3-Leitlinie, AWMF-Registernummer 092/001 update 2018.
62. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
63. Mondain V, Lieutier F, Housseine L, Gari-Toussaint M, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection*. 2013;41(3):621-8.
64. Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive *Candida* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(s6):11-8.
65. Reed EE, West JE, Keating EA, Pancholi P, et al. Improving the management of candidemia through antimicrobial stewardship interventions. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(2):157-61.
66. Ananda-Rajah MR, Slavin MA, Thursky KT. The case for antifungal stewardship. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(1):107-15.
67. Munoz P, Bouza E. The current treatment landscape: the need for antifungal stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(Suppl 2):ii5-ii12.
68. Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, Andersson TM, et al. Risk and Cause of Death in Patients Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2288-95.



## 8 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann und Prof. Dr. Dr. med. Michael von Bergwelt für die Möglichkeit, das Thema in der Medizinischen Klinik III zu bearbeiten.

Mein besonderer Dank im Rahmen dieser Arbeit gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Helmut Ostermann, der dieses Projekt auf Station in der Medizinischen Klinik III erst möglich machte und jederzeit für Unterstützung bereitstand sowie mit seinen stets konstruktiven Anregungen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ein sehr großes Dankeschön geht auch an meine Betreuerinnen, Frau Dr. rer. biol. hum. Karin Berger und Frau Dr. rer. biol. hum. Dorothea Strobach, die allzeit für fachliche, moralische und motivierende Unterstützung bereitstanden. Ihre Ideen für diese Arbeit, sowie die stets hilfreichen und konstruktiven Ratschläge haben diese Arbeit sehr bereichert. Vielen Dank!

Auch dem Arbeitskreis Infektiologie der Medizinischen Klinik III möchte ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen für die von der ersten Minute an sehr freundliche und warmherzige Aufnahme in das Team. Insbesondere möchte ich Frau Dr. med. Heidi Horns und Frau Sophie Berking danken, die mich bei der Auswertung der Patientendaten als auch bei der Erstellung der Manuskripte sehr unterstützt haben.

Dem Promotionsprogramm Klinische Pharmazie der LMU danke ich für den wertvollen regelmäßigen Austausch mit anderen Doktoranden und Betreuern. In diesem Zusammenhang danke ich Frau Dr. rer. biol. hum. Cornelia Vetter-Kerkhoff für ihren großen Einsatz für das Programm. Mein besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang auch der Leiterin des Promotionsprogramms Frau PD Dr. rer. nat. Hanna Mannell, die jederzeit für alle Fragen ein offenes Ohr hatte. Der Stiftung Patient und Klinische Pharmazie danke ich für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Ebenso möchte ich Frau Monika Andraschko, MBA, für die Unterstützung des Promotionsprogramms von Seiten der Apotheke danken. Meinen Mitdoktoranden und wunderbaren Mitstreitern, Motivatoren und Freunden danke ich für eine unvergessliche Promotionszeit.

Auch meinen Eltern und Geschwistern, meinem Partner Simon, sowie meinen Freunden, die mich auf meinem Weg durch das Studium und durch die Promotionszeit begleitet und unterstützt haben, möchte ich hiermit ein großes Dankeschön aussprechen.