

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische
Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Haas

**Risikofaktoren zur Entwicklung einer Pilzpneumonie bei
Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder
myelodysplastischem Syndrom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Kay O. Kloft

2008

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Referent: Germing
Korreferent: Däubener

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Maligne hämatopoetische Erkrankungen	1
1.1.1	Übersicht	1
1.1.2	AML	1
1.1.2.1	Epidemiologie	1
1.1.2.2	Einteilung	2
1.1.2.3	Klinik	7
1.1.2.4	Diagnose	7
1.1.2.5	Behandlung	8
1.1.3	MDS	10
1.1.3.1	Definition	10
1.1.3.2	Epidemiologie	10
1.1.3.3	Ätiologie/Pathophysiologie	10
1.1.3.4	Klassifikation	11
1.1.3.5	Klinik	13
1.1.3.6	Diagnose	13
1.1.3.7	Behandlung	13
1.2	Pilzinfektion	14
1.2.1	Übersicht	14
1.2.2	Epidemiologie	15

1.2.3	Risikofaktoren	16
1.2.4	Klinik	18
1.2.5	Diagnose	19
1.2.5.1	Mykologische Diagnostik	19
1.2.5.2	Radiologische Diagnostik	21
1.2.6	Therapie	22
1.2.7	Prophylaxe	24
1.3	Fragestellung	24
2	Patienten und Methoden	26
2.1	Patienten	26
2.1.1	Übersicht	26
2.2	Dokumentation	27
2.2.1	Übersicht	27
2.2.2	Diagnose Pilzpneumonie	29
2.3	Zytostatische und begleitende Therapie	30
2.3.1	Übersicht	30
2.3.2	Ara-C und Anthrazylin	30
2.3.3	G-CSF und GM-CSF	31
2.3.4	TAD-9 Protokoll	32
2.3.5	HAM-Protokoll	32
2.3.6	ICE-Protokolle	33
2.3.7	A-HAM Protokoll	33
2.3.8	Konsolidierungstherapie	33
2.4	Infektionstherapie	34
2.4.1	Antimykotika	34
2.4.2	Antibiotika	34

3	Ergebnisse	35
3.1	Häufigkeiten	35
3.1.1	Leukozytenzahlen	35
3.1.2	Mucositis	35
3.1.3	Fieber	36
3.1.4	Venöser Zugang	36
3.1.5	Mikrobiologische Befunde	36
3.1.6	Radiologische Befunde	37
3.1.7	Unterbrechung der Chemotherapie	37
3.2	Risikofaktoren für die Entstehung einer Pilzpneumonie	38
3.2.1	Nikotinabusus	38
3.2.2	Antimykotische Prophylaxe	38
3.2.3	Chemotherapie	40
3.2.4	Aplasiedauer	40
3.2.5	Antimykotische Therapie	40
3.2.6	Antibiotische Therapie	42
4	Diskussion	43
4.1	Erläuterung der Ergebnisse	43
4.2	Einfluss des Rauchens	43
4.3	Zusammenhang mit der Chemotherapie	44
4.4	Hauptrisikofaktor Aplasie	46
4.5	Antimykotische Prophylaxe und Therapie	46
5	Zusammenfassung	49

Abkürzungen	52
Tabellenverzeichnis	52
Literaturverzeichnis	53

1 Einleitung

1.1 Maligne hämatopoetische Erkrankungen

1.1.1 Übersicht

Unter malignen hämatopoetischen Erkrankungen versteht man Erkrankungen des blutbildenden Knochenmarks. Diese sind durch bösartige Transformation einer der Vorläuferzellen bedingt. Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine relativ seltene Erkrankung, welche meist alle 3 Zellreihen des Knochenmark betrifft. Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe, eng miteinander verwandter hämatologischer Erkrankungen. Hierbei kommt es meist zu einer klonalen Proliferation einer pluripotenten Stammzelle. Beide Krankheitsbilder können eine Indikation für eine Chemotherapie darstellen. Diese wird in Abhängigkeit von vielen begleitenden Faktoren gewählt. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen bei der AML bei 40-50% und bei den MDS zwischen 10% und 60%.

1.1.2 AML

1.1.2.1 Epidemiologie

Die myeloischen Leukämien sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten, deren Grundlage die Transformation einer blutbildenden Stammzelle ist, welche durch rasches Wachstum und gestörte Reifungstendenz charakterisiert ist. Die Inzidenz der AML beträgt bis zum 4. Lebensjahrzent 1 pro 100000 Einwohner pro Jahr,

während sie ab dem 7. Lebensjahrzent auf 10 pro 100000 Einwohner pro Jahr steigt, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Als ätiologisch wichtig sind verschiedene Faktoren anzusehen. So sind die Trisomie 21 und 13 und das Klinefelter-Syndrom, aber auch die Fanconi-Anämie mit einer erhöhten Inzidenz assoziiert. Infolge einer extremen Strahlenexposition (Hiroshima, Nagasaki, Tschernobyl) erkrankten die Patienten 5 bis 7 Jahre später häufiger an einer AML als die Restbevölkerung, wobei das Risiko bei therapeutischen Bestrahlungen nicht so ausgeprägt scheint. Hingegen sind Alkylanzien die wichtigsten Ursachen therapiebedingter AML-Fälle. Auch der Kontakt mit Benzol, Farben und Pestiziden geht mit einem gesteigertem Erkrankungsrisiko einher.

1.1.2.2 Einteilung

Bis vor kurzem wurde allgemein das von der French-American-British Group (FAB) vorgeschlagene Klassifikationsschema akuter myeloischer Leukämien angewandt. Dieses umfasste 8 Subtypen und basierte auf einer morphologischen Untersuchung des Knochenmarks und des peripheren Bluts, ergänzt durch zytochemische und immunzytologische Methoden.

M0 (AML ohne Ausreifung) Die Blasten sind groß und ohne erkennbare Granulation. Sie sind negativ für Peroxidase (POX) oder Sudanschwarz, oder nicht mehr als 5% positiv. Die Diagnose erfolgt immunzytologisch (myeloische Marker CD13, CD33, CD65).

M1 (AML mit minimaler Ausreifung) 90% der nicht zur Erythropose gehörigen Zellen (NEZ) sind Blasten des Typs I und II (Blasten Typ I: Blasten ohne Granulation; Typ II: Blasten mit einigen azurophilen Granula). Mindestens 3% der Blasten sind Peroxidase oder Sudanschwarz positiv. Die restlichen 10% sind ausreifende

Zellen der Granulopoese beginnend mit Promyelozyten oder sind Monozyten.

M2 (AML mit Ausreifung) 30 - 89% der NEZ sind Blasten des Typs I und II, <20% monozytäre Zellen, >10% der NEZ sind reifere Zellen der Granulopoese beginnend mit den Promyelozyten.

M3 (Akute Promyelozytenleukämie) Die große Mehrheit der Zellen sind abnorme Promyelozyten mit charakteristischer Hypergranulation. Der Zellkern der Zellen variiert in Form und Größe und ist oft bilobär oder nierenförmig. Das Zytoplasma ist vollständig mit dicht gepackter oder teils kondensierter Granulation gefüllt. In einigen Zellen ist das Zytoplasma mit stabförmigen Granulationen angefüllt. Die Zellen mit charakteristischen Bündeln von Auerstäbchen (sog. Fagott-Zellen) finden sich im Knochenmark oder in der Peripherie.

M3var (Variante Form der Promyelozytenleukämie) Es finden sich nur wenige Zellen mit Hypergranulation oder Bündeln von Auerstäben. Im peripheren Blut sind die Zellkerne praktisch aller Zellen bilobär, multilobär oder nierenförmig. Die Mehrzahl der Zellen enthält jedoch keine Granula oder nur wenig azurophile Granula. M3 und M3var zeigen die Translokation (15;17).

M4 (Akute myelomonozytäre Leukämie) Im Mark sind >30% der NEZ Blasten. >30 bis <80% der NEZ sind Myeloblasten, Promyelozyten, Myelozyten oder reifere Stufen der Granulopoese. >20% der NEZ im Mark sind monozytär in verschiedenen Stadien der Reifung. In der Peripherie beträgt die Zahl der monozytären Zellen <5000/ μ l. Trifft letztere Voraussetzung nicht zu, kann die Diagnose dennoch gestellt werden, wenn aufgrund der Zytochemie >20% der NEZ im Mark monozytär sind. Ähnelt das Knochenmark dem Erscheinungsbild einer AML M2, kann

die Diagnose M4 dennoch gestellt werden, wenn $>5000/\mu\text{l}$ Monozyten im peripheren Blut gezählt werden und wenn die o.g. zytochemischen Untersuchungen einen Anhalt für eine vermehrte monozytäre Komponente im Mark ergibt.

M4Eo (akute myelomonozytäre Leukämie mit abnormen Eosinophilen)

Zusätzlich zu den Kriterien der M4 sind eosinophile Zellen im Mark, gewöhnlich bis 5%. Die atypischen Eosinophilen zeigen neben der eosinophilen Granula unreife (basophile) Granulationen.

M5a (akute Monoblastenleukämie ohne Ausreifung) 80% der NEZ sind Monoblasten, Promonozyten oder Monozyten.

M5b (akute Monoblastenleukämie mit Ausreifung) 80% der NEZ sind Monoblasten, Promonozyten oder Monozyten. $<80\%$ der monozytoiden Zellen sind Monoblasten.

M6 (Akute Erythroleukämie) Mehr als 50% der kernhaltigen Zellen gehören zur Erythropoese. $>30\%$ der nicht erythroiden Zellen sind Blasten.

M7 (akute Megakaryoblastenleukämie) Es liegen POX und Sudan-schwarz negative, sehr polymorphe Blasten vor. Die Zellgröße variiert zwischen der kleiner Lymphozyten und der 2 bis 3 mal so großer Zellen. Die Kernform ist rund, das Chromatin feinretikulär mit 1 bis 3 prominenten Nucleoli. Manche Zellen haben pseudopodienartige Zytoplasmaausläufer oder differenzieren in Megakaryozyten. Es finden sich gelegentlich abschiefernde Plättchen oder nackte Zellkerne mit Plättchen in der Umgebung. Eine nähere Diagnose ist mit Oberflächenmarkern (CD41, CD61) und elektronenmikroskopisch mit Nachweis von Plättchenperoxidase möglich.

FAB	Subtyp	Morphologie	Auerstäbe	MPO	UE	Zytogenetik	Häufigkeit %
M0	AML ohne Ausreifung	Myeloblasten ohne Granula	–	–	–		<5
M1	AML mit minimaler Ausreifung	Myeloblasten +/- Granula	+/-	+	–	t(9;22), selten	15-20
M2	AML mit Ausreifung	Myeloblasten mit Granula, einzelne Myelozyten	+	+	–	t(8;21), oft	25-30
M3	Akute Promyelozytenleukämie	Promyelozyten, deutlich granuliert	++	+	–	t(15;17), immer	5-10
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie	Myeloblasten und Promyelozyten >20%	+/-	+	+	Inv/del(16) bei M4eo	20-30
M5a	Akute Monoblastenleukämie ohne Ausreifung	Große Monoblasten	–	–	+	t/del(11), selten	5
M5b	Akute Monoblastenleukämie mit Ausreifung	Monoblasten, Promonozyten und Monozyten; Monozytose im peripheren Blut	–	–	+	t(8;16), selten	5-10
M6	Akute Erythro-leukämie	Megaloblastäre Erythropoese >50%, Myeloblasten >30%	+	+	+/-		5
M7	Akute Megakaryoblasten-leukämie	Megakaryoblasten	–	–	+/-		5

Tabelle 1.1: FAB-Klassifikation AML

Immunphänotypisch können verschiedene Typen der AML, zum Beispiel der Subtyp M0, welcher sich durch eine unreife Morphologie kennzeichnet, mit dem Nachweis myeloischer Oberflächenmarker CD13 und 33 diagnostiziert werden. Analog gilt für den Subtyp M7 die Expression des thrombozytenspezifischen Antigens CD41. Die chromosomale Analyse liefert häufig die wichtigste diagnostische Information, wobei lediglich zwei zytogenetische Aberrationen konstant mit einem spezifischen Subtyp assoziiert sind. So ist dem Subtyp M3 die $t(15;17)$ zuzuordnen und dem Subtyp M4Eo die $inv(16)(p13q22)$. Ein weiterer Zusammenhang scheint bezüglich bestimmten klinischen Befunden und einer chromosomalen Aberration zu bestehen, beispielsweise finden sich im jüngeren Lebensalter häufig die $t(8;21)$ und $t(15;17)$, hingegen im höheren Alter die $del(5q)$ und $del(7q)$. Die $t(15;17)$ ist des Weiteren häufiger mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung vergesellschaftet.

Die Klassifikation der WHO verwendet molekulare, morphologische und klinische Merkmale zur Definition.

1. AML mit wiederholter zytogenetischer Translokation
 - $t(8;21)(q22;22)/AML1 (CBFa)/ETO$
 - APL mit $t(15;17)(q22;q11-12)/PML/RARa$
 - Eosinophilie $inv(16)(p13q22)$ oder $t(16;16)(p13;q11)$
 - CBFb/MYH11X
 - AML mit 11q23 (MLL) Abn.
2. AML mit multilinearer Dysplasie
 - mit vorherigem MDS
 - ohne vorheriges MDS
3. AML und MDS, therapiebedingt
 - nach Alkylantien
 - nach Epipodophyllotoxinen
 - Andere

4. sonstige AML (FAB-Subtypen und seltenere Formen)

- Minimal differenzierte AML
- AML ohne Ausreifung
- AML mit Ausreifung
- Ak. myelomonozytäre L.
- Ak. Monozyten-L.
- Ak. Erythroleukämie
- Ak. Megakaryozyten-L.
- Ak. Basophilen-L.
- Ak. Panmyelose mit Myelofibrose

5. Akute biphänotypische Leukämie

1.1.2.3 Klinik

Infolge der Verdrängung der nicht neoplastischen Blutbildung treten klinisch meistens unspezifische Symptome auf. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits ein Vierteljahr vorher Symptome, wie Müdigkeit und Schwäche, Hämatome, petechiale Hautblutungen oder Infektionen [1]. Klinisch bedeutsame gastrointestinale, intrapulmonale und intrakranielle Blutungen treten gehäuft bei der AML M3, aber auch bei der AML M5 auf. Leukämische Blasteninfiltrationen von Gingiva, Haut, Weichteilen und Meningen sind typisch für die monozytären Subtypen M4 und M5. Hämatologisch liegt häufig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine schwere Anämie vor, wobei es durch die Einschränkung der Erythropoese zu einer verminderten Retikulozytenzahl kommt. In 20% kommt es parallel dazu zu einer vermehrten Ausschwemmung von Blasten und damit zu einem Anstieg der Leukozyten über 100000/ μ l.

1.1.2.4 Diagnose

Die initiale zytologische, zytogenetische und immunphänotypische Diagnostik umfasst die AML-Subtypisierung, sowie die Un-

tersuchung der lebenswichtigen Organsysteme und sollte möglichst rasch erfolgen. Der bedeutsamste prognostische Faktor ist die Erzielung einer kompletten Remission (CR) nach Chemotherapie. Die Wahrscheinlichkeit und die Dauer einer CR wird von vielen Faktoren beeinflusst, u.a. dem Alter der Patienten bei Diagnosestellung. Eine CR wird durch Blut- und Knochenmarkuntersuchungen bestätigt und sollte mindestens vier Wochen andauern. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten muss über $1500/\mu\text{l}$ und die Thrombozytenzahl über $100000/\mu\text{l}$ liegen. Auch sollten keine zirkulierenden Blasten zu finden sein. Das Knochenmark sollte einen Zellgehalt $> 20\%$ haben und alle Zelllinien sollten Reifungszeichen aufweisen. Des Weiteren stellen chromosomale Befunde einen prognostischen Faktor dar, wobei die Prognose bei $t(8;21)$, $inv(16)$, oder $t(15;17)$ als außerordentlich gut beschrieben wird. Ausgesprochen schlechte Prognosen zeigen Patienten mit $del(5q)$, $del(7q)$ und Aberrationen von 12p. Altersabhängige Unterschiede sind auf das seltenere Überleben einer Induktionschemotherapie und die häufigere Expression von CD34 und der MDR1-Efflux Pumpe, welche die Wirksamkeit bestimmter Chemotherapeutika herabsetzt, zurückzuführen. Das MDR1-Gen kodiert für ein Protein, welches zahlreiche lipophile Komponenten aus dem Zellinneren herausbefördert. Des Weiteren beschreiben Ho et Winston (1986) die Granulozytopenie als den wichtigsten Risikofaktor für die Infektionsentstehung bei Patienten mit akuter Leukämie. Ungefähr die Hälfte der Patienten weist eine Hyperurikämie auf. Die Hyperurikämie kann sich nach Beginn einer Chemotherapie verstärken, so dass sofort mit der Gabe von Allopurinol begonnen werden sollte.

1.1.2.5 Behandlung

Gerade durch die Einführung intensiver Therapieprotokolle unter Verwendung von Ara-C (Cytosinarabinosid, Cytarabin) und einem Anthrazyklin sind die guten Heilungsraten der akuten myeloischen Leukämie in den letzten Jahrzehnten möglich gewor-

den. Eine Myelosuppression ist für fast alle Zytostatika beschrieben. Am empfindlichsten reagiert die Granulozytopoese, gefolgt von der Thrombozyto- und der Erythropoese. Infektionen stellen einen der Hauptgründe für die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit malignen Systemerkrankungen dar [2]. Die Behandlung wird in die Induktions- und das Postremissionsphase eingeteilt, wobei das erste Behandlungsziel eine CR darstellt. Das am häufigsten angewandte Therapieregime besteht aus einer Kombination von Cytarabin und einem Anthrazyklin (s. Kapitel 2.3). Nach Abschluss der Induktionstherapie erfolgt zur Kontrolle des Therapieerfolgs eine Knochenmarkuntersuchung. Sollte sich keine CR eingestellt haben, werden eine erneute Induktionstherapie mit verkürzter Dauer oder ein Therapiewechsel diskutiert. Bei Ausbleiben einer CR nach der zweiten Induktionstherapie sollte eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Ein Versagen der Therapie lässt sich zur Hälfte auf eine Resistenz der Leukämiezellen auf das Chemotherapeutikum und zur anderen Hälfte auf letal endende Komplikationen zurückführen. Weiterhin entscheidend für den Therapieerfolg sind alle adjuvanten Maßnahmen, die den Patienten in der Aplasiephase zuteilwerden. Nach Erreichen einer CR würden nahezu alle Patienten ohne weitere Therapie ein Rezidiv erleiden. Im Falle eines Rezidivs bietet im Allgemeinen nur eine Stammzelltransplantation eine Heilungschance. Bei Auftreten eines Rezidivs nach Standardinduktions- und Postremissionstherapie ist die Heilungschance bei Fortführung der Standarddosistherapie gering. Abhängig von der Dauer der vorherigen Induktion verbessern oder verschlechtern sich die Prognose und es sollte eine Transplantation in Erwägung gezogen werden.

1.1.3 MDS

1.1.3.1 Definition

Die myelodysplastischen Syndrome stellen eine heterogene Gruppe unter den hämatologischen Stammzellerkrankungen dar. Das Bild wird von einer ineffektiven qualitativen und quantitativen Hämatopoese geprägt. Die morphologischen Veränderungen betreffen häufig alle 3 Zelllinien. Die gegenwärtig eingesetzte Nomenklatur der FAB-Group erscheint in diesem Zusammenhang nicht mehr ausreichend sinnvoll. Die Abgrenzung einer refraktären Anämie mit Blastenexzess in Transformation gegenüber einer AML ist so schwierig, dass diese in einer von der WHO entwickelten Einteilung fehlt.

1.1.3.2 Epidemiologie

Die MDS treten überwiegend im höherem Lebensalter auf, wobei der Altersmedian bei 70 Jahren liegt. Das mittlere Manifestationsalter liegt bei 68 Jahren mit leichter Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Insgesamt ist es eine häufige Form der Knochenmarkerkrankung. Das MDS bei Kindern ist selten. Das therapiebedingte MDS ist altersunabhängig und kann innerhalb von wenigen Jahren nach einer intensiven Chemotherapie (s.u.) auftreten. Tendenziell ist die Inzidenz steigend, zum einen aufgrund des zunehmenden Alters der Menschen, zum anderen aufgrund häufigerer Diagnosestellung.

1.1.3.3 Ätiologie/Pathophysiologie

Die sekundären MDS treten typischerweise nach einer antineoplastischen Therapie auch in Kombination mit einer Strahlentherapie auf. Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen einer Benzolexposition, und dem Auftreten eines MDS. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten finden sich zytogenetische Aberrationen,

wobei einige auch bei der AML gefunden werden. Durch Akkumulation verschiedener genetischer Läsionen kann es zum Verlust von Tumorsuppressorgenen und aktivierenden Onkogenmutationen kommen. Anzahl und Ausprägung der Aberrationen entscheiden über die Wahrscheinlichkeit einer leukämischen Transformation.

1.1.3.4 Klassifikation

Die bisher eingesetzte Nomenklatur nach der FAB-Klassifikation ist nicht mehr vollständig zufriedenstellend. Unterschiedliche Differenzierungen lassen sich nur unzureichend abbilden und sind von daher in der WHO-Klassifikation verlassen worden. Die FAB-Klassifikation wurde inzwischen um das internationale Prognose-Scoring-System (IPSS) ergänzt.

Subtyp	Blasten Blut	Blasten Knochenmark	Weitere Veränderungen	Mediane Überlebenszeit in Monaten	AML-Übergang
RA	< 1%	< 5%		40 (18-64)	10%
RARS	< 1%	< 5%	> 15% Ringsideroblasten im Knochenmark	37 (21-76)	11%
RAEB	< 5%	5-19%		12 (7-21)	22%
RAEB/T	> 5%	20-29%	fakultativ Auerstäbchen	5 (3-12)	35%
CMML	< 5%	< 20%	periphere Monozytose	18 (8-60)	12%

Tabelle 1.2: FAB-Klassifikation MDS

WHO-Vorschläge zur Klassifizierung myelodysplastischer Syndrome					
Entität	Dysplasie	Blasten im Blut	Blasten im KM	Ringsideroblasten im KM > 15%	Zytogenetik
5q- Syndrom	meist nur E	< 5%	< 5%	–	nur 5q-
RA	DysM +	< 1%		–	verschieden
RARS	DysE	keine		+	
RCMD	2-3 Linien	selten		–	
RCMD-RS				+	
RAEB-1	1-3 Linien	< 5%	< 5-9%	–	
RAEB-2		5-19%	10-19%	–	
CMML-1		< 5%	< 10%	–	
CMML-2		5-19%	10-19%	–	
MDS-U	1 Linie, keine DysE	keine	< 5%	–	

Tabelle 1.3: WHO-Klassifikation MDS

Punktzahl	0	0,5	1	1,5	2,0
Medullärer Blastenanteil	0-4	5-10	–	11-20	21-29
Anzahl der peripheren Zytopenien	0-1	2-3	–	–	–
Karyotyp	gut	mittel	schlecht	–	–

Tabelle 1.4: Internationales Prognose-Scoring-System

Risikogruppe	Score	Mediane Überlebenszeit in Monaten
Niedriges Risiko	0	68
Intermediäres Risiko 1	0,5-1	42
Intermediäres Risiko 2	1,5-2	14
Hohes Risiko	> 2,5	5

Tabelle 1.5: Risikoabschätzung

1.1.3.5 Klinik

Im Vordergrund steht die Anämie mit ihren Komplikationen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsschwäche. Die Hälfte der Diagnosen sind Zufallsbefunde bei Routineuntersuchungen. Weitere klinische Symptome wie gesteigerte Infektanfälligkeit und Blutungskomplikationen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eher selten.

1.1.3.6 Diagnose

In peripheren Blutuntersuchungen liegt neben der häufig isolierten Anämie auch eine Makrozytose vor. Die Thrombozyten sind ebenso wie die Neutrophilen hypogranuliert und funktionseingeschränkt. Die Anzahl der Blasten ist für die Einteilung und die Prognose wichtig. Das Knochenmark ist meist zellreich, wobei in 15% der Fälle auch eine Hypoplasie vorliegen kann. Es gibt keine pathognomonischen Veränderungen, welche für ein MDS sprechen würden. Ringsideroblasten, Hypogranulation und Megakaryozyten sind jedoch häufige Veränderungen. Die Chromosomenaberrationen können mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und PCR nachgewiesen werden. Die Prognose unterscheidet sich erheblich je nach FAB-Typ, wobei der IPSS eine differenziertere Prognose möglich macht. Die Aussichten eines therapiebedingten MDS sind sehr schlecht.

1.1.3.7 Behandlung

Eine kurative Therapie der MDS stellt nur die Stammzelltransplantation dar. Aufgrund der schweren therapiebedingten Morbidität haben ältere Patienten und solche mit ungünstigen prognostischen Charakteristika ein höheres Risiko. Die mit einer Chemotherapie erzielte CR ist nur von kurzer Dauer. Hämatopoetische Wachstumsfaktoren können die Blutzellzahlen verbessern, wobei

sich die Kombination von G-CSF und Epo als empfehlenswert herausgestellt hat. Es kommt bei 30-50% der Patienten zu einer Steigerung der Zellzahlen. Alle supportiven Maßnahmen finden Anwendung. Das Ziel der Ermittlung von Risikofaktoren ist eine Individualisierung der Behandlung des einzelnen Patienten.

1.2 Pilzinfektion

1.2.1 Übersicht

Pilze zählen grundsätzlich zu den Eukaryonten und sind frei von Chlorophyll. Echte Pilze haben Chitin in ihrer Zellwand. Zur Einteilung der Pilze werden morphologische Kriterien der geschlechtlichen Formen herangezogen. Meistens liegen Pilze jedoch in ihrer ungeschlechtlichen (anamorphen) Form vor. Zwangsweise werden diese nach ihrer ungeschlechtlichen Form benannt. Heute werden zusätzlich auch genetische Verwandtschaftsgrade für die Zuordnung zu einer Gruppe gewertet. So ist es unter Anwendung beispielsweise der molekularbiologischen Sequenzierung von ribosomalen Genen gelungen den Erreger *Pneumocystis carinii* eindeutig den Pilzen zuzuordnen. Des Weiteren kann man eine Unterscheidung in Spross- (Hefen) und in Schimmelpilze (Hyphen) treffen. Zu den Hefepilzen gehören zum Beispiel die Gattungen *Candida* und *Cryptococcus*, während die Aspergillen zu den Schimmelpilzen gezählt werden. Diese Bezeichnungen beruhen auf der Morphe und der Vermehrungsart der Pilze, wobei die Sprosspilze als rundliche Einzelzellen (Blastospore) vorliegen. Im Vergleich dazu wachsen die Schimmelpilze als vegetative Zellen meist im Verband und bilden lange, teils verzweigte Fäden, welche zu einem Geflecht zusammenwachsen können (Myzel). Schimmelpilzsporen sind ubiquitär vorhanden.

1.2.2 Epidemiologie

In Europa kommen verschiedene Pilze als Ursache für eine systemische Infektion infrage, beispielsweise die o.g. Pilze der Arten *Candida*, *Aspergillus* und *Cryptococcus*. Die Inzidenz invasiver, zumeist nosokomialer Infektionen mit *Candida* ist in den vergangenen Jahren gestiegen. Die Labordiagnostik einer invasiven Candidiasis ist insofern problematisch, als *Candida* in geringer Konzentration zur physiologischen Flora des Menschen zählt. Meist findet er sich dort im Darm, im Oropharynx oder im Genitalbereich. Es gilt als gesichert, dass eine *Candida*-Besiedelung des Oropharynx oder eines Gefäßkatheters Ausgangspunkte für invasive *Candida*-Infektionen sind. Die auffälligste Form einer oberflächlichen Pilzinfektion ist die Schleimhautcandidiasis (Soor), die histologisch durch ein verzweigtes Pseudomyzel und Blastosporen gekennzeichnet ist. Diese Schleimhautinfektion ist Vorraussetzung für eine Fungämie und daraus resultierend einer Candidasepsis.

Cryptococcus neoformans ist ebenfalls ein Hefepilz, welcher fakultativ pathogen ist und in Erde und Vogelmist vorkommt. Dieser Pilz produziert extrazelluläre Enzyme, wie Proteasen und Lipasen, welche an der Virulenz beteiligt sind. Sie besitzen weiterhin eine Polysaccharidkapsel, wobei die Dicke variabel und abhängig von den Umweltbedingungen ist. Die Infektion geschieht in den allermeisten Fällen über die Aufnahme vegetativer Sprossen in die Atemwege. Die Zilien der intakten Epithelzellen transportieren solche Partikel in der Regel nach außen. Sind die Sporen jedoch deutlich geschrumpft, haben diese die Gelegenheit in die Alveolen vorzudringen und eine Pneumonie zu verursachen. Häufigster, klinisch relevanter Manifestationsort ist jedoch das ZNS. Es ist dabei zu bedenken, dass nicht nur der Subarachnoidalraum, sondern auch das Hirnparenchym betroffen ist. Unbehandelt endet die Enzephalitis stets letal.

Auch die Inzidenz invasiver Schimmelpilzinfektionen steigt, wobei der häufigste Erreger einer Aspergillose *A. fumigatus* ist. Die

Infektion erfolgt in erster Linie aerogen durch Inhalation von Sporen, deren Hauptreservoir gelagertes pflanzliches Material ist (z.B. Blumenerde, Kompost oder Heu). Weitere Eintrittspforten sind die Schleimhäute des Oropharynx und des Magen-Darm-Traktes, v.a. die Speiseröhre. Zu den Pathogenitätsfaktoren zählen extrazelluläre Moleküle, welche für die Adhäsion wichtig sind. Auch wird eine Störung der Blutgerinnung erreicht durch die Arrosion von Gefäßen mit nachfolgender Thrombosierung. Häufigster Manifestationsort ist die Lunge, wobei die kleinen Sporen bis tief in die Atemwege eindringen können. Bei bestehender Immunsuppression kann sich aus der Infektion eine Pilzsepsis oder eine disseminierte invasive Aspergillose entwickeln. Die Letalität einer invasiven pulmonalen Aspergillose liegt zwischen 52% und 56% [3]. Das Risiko steigt mit Schwere und Dauer der Immunsuppression. Ebenso wie bei den invasiven Candidosen finden sich auch hier prädisponierende Faktoren.

Zu den wichtigsten prädisponierenden Faktoren zählen:

1. invasive therapeutische Techniken wie zentrale Venenkatheter (ZVK), endotracheale Intubation oder Hämodialyse
2. maligne Erkrankungen, Stoffwechselentgleisungen oder Alkoholismus
3. große chirurgische Eingriffe, speziell Transplantations-, Kolon- und Herzchirurgie
4. Therapie mit Kortikosteroiden, Zytostatika oder Immunsuppressiva
5. T-zelluläre Abwehrschwäche, wie z.B. bei HIV

1.2.3 Risikofaktoren

Die Neutropenie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Infektionen bei onkologischen Patienten.

Bodey et al. stellen fest, dass Patienten mit einer Neutropenie von mindestens 3 Wochen Dauer in nahezu 100% der Fälle an einer bakteriellen Infektion erkranken [4]. Barson et Brady bezeichneten 85 von 100 Infektionen bei neutropenischen Patienten als Infektion bakteriellen Ursprungs, die eine schnelle und adäquate antibiotische Therapie erforderten [5]. Bei den restlichen 15% der Patienten liegen als Infektionsquelle überwiegend Pilzerreger zugrunde. Diese stellen eine weitere wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität bei Leukämiepatienten mit anhaltendem Fieber und Granulozytopenie dar [6]. Pagano et al. beschreiben Pilzinfektionen als eine lebensbedrohliche Komplikation bei neutropenischen Patienten, von denen die Hälfte trotz adäquater Therapie an den Folgen der Erkrankung verstirbt [7]. Die Anwendung von Glukokortikoiden und eine Durchbrechung der Neutropenie sind hierbei die wichtigsten prognostischen Faktoren. Entscheidend für die Überlebensrate ist jedoch ein früher Therapiebeginn [8].

Da die Bedeutung der Neutropenie für die Entstehung von Infektionen klar erkannt wurde, wird seit Mitte der 90er Jahre versucht, durch die Gabe von granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) die Dauer der Neutropenie zu verkürzen. Damit soll die Zahl der Infektionen gemindert werden [9, 10]. Dabei kann G-CSF im Plasma zu einer immunmodulatorischen und im Knochenmark zu einer die Granulozytopoese stimulierenden Wirkung beitragen [11]. Neueren Studien zu Folge kann durch die Gabe von G-CSF des Weiteren die Dosisintensität der Chemotherapie erhöht, und gleichzeitig ihre hämatologische Toxizität reduziert werden [12]. Diese Studien zeigen, dass durch die Gabe von G-CSF die Dauer der aplastischen Phasen verkürzt und damit die Zahl der Infektionen vermindert wird. Allerdings scheint die Zahl schwerer Infektionen nur schwer beeinflussbar zu sein. Im Gegensatz zur prophylaktischen Gabe des G-CSF zeigt die interventionelle Gabe bei Patienten mit bestehender Neutropenie und Infektion nur eine geringere Erfolgsquote [13].

Zunehmende Bedeutung gewinnt auch die Erkenntnis über eine individuelle Prädisposition bei der Infektionsentstehung. Vor einigen Jahren wurde erstmalig eine individuelle genetische Disposition als Risikofaktor für die Entwicklung von Infektionen bei Patienten auf einer Intensivstation beschrieben. Platzer et al. beschreiben in ihrer Studie für den Verlauf von Infektionen eine bedeutende Rolle des Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha) durch eine Hochregulation des Interleukin-10 (IL-10) [14]. Hiermit assoziiert war ein individuell unterschiedlich stark ausgeprägter antiinflammatorischer Einfluss. Untersuchungen über die Bedeutung einer genetischen Prädisposition für die Infektionsentstehung bei Patienten mit malignen Erkrankungen wurden bisher vernachlässigt, und sollten in Zukunft Gegenstand intensiver Forschung sein.

Zusätzliche Risikofaktoren der Infektionsentstehung bei onkologischen Patienten sind möglicherweise durch spezifische Nebenwirkungen spezieller Chemotherapeutika, die über die allgemeine Reduktion der zellulären Immunität hinausgehen, bedingt. Hierzu gehören insbesondere Läsionen der Haut und der Schleimhäute. So ist zum Beispiel eine Enterokokkensepsis bei diesen Patienten oftmals durch Schrankenstörungen im Rahmen der Darmmucositis hervorgerufen. Aus diesem Blickwinkel betrachtet scheinen insbesondere Cytarabin und Methotrexat (MTX) für diesen Weg der Infektionsentstehung bedeutsam zu sein [15]. Auch der Einsatz unterschiedlicher Glukokorticoide scheint hier relevant zu sein. So kann in Studien nach dem Austausch von Prednisolon durch Dexamethason ein signifikanter Anstieg der septischen Komplikationen beobachtet werden [16, 17].

1.2.4 Klinik

Die klinische Symptomatik sowohl einer invasiven Candidiasis als auch einer Aspergillose ist unspezifisch, oftmals durch Grunderkrankungen überlagert, wobei gerade ein Antibiotika-resistentes Fieber an

eine Pilzinfektion denken lässt. Die Diagnose kann nur mit Hilfe entsprechender bildgebender und laborchemischer Verfahren gestellt werden. Eine definitive ätiologisch gesicherte Diagnose erfordert letztlich den kulturellen und histopathologischen Nachweis des Erregers im Gewebe. Trotzdem gelingt die Bestätigung einer vermuteten Candidiasis bei vielen Patienten nicht.

1.2.5 Diagnose

1.2.5.1 Mykologische Diagnostik

Die Diagnostik von Pilzinfektionen basiert auf der zusammenfassenden Bewertung anamnestischer Hinweise, klinischer Symptome und radiologischer und mykologischer Untersuchungsbefunde. Die mykologische Labordiagnostik umfasst folgende Schritte: direkter mikroskopischer Erregernachweis im Untersuchungsmaterial, kultureller Erregernachweis, Nachweis von Pilzantikörpern (indirekter Erregernachweis), Nachweis von Pilz-DNS im Serum oder Körperflüssigkeiten mittels molekularbiologischer Methoden. In erster Linie sollte versucht werden den Pilz kulturell anzuzüchten, weshalb das Untersuchungsmaterial aus infizierten Arealen entnommen werden sollte. Der erste Schritt der mykologischen Diagnostik besteht aus der mikroskopischen Untersuchung des Materials. Ein möglicher Hinweis auf eine Pilzinfektion kann die therapeutische Entscheidung beeinflussen. Es stehen verschiedene Färbungen sowie optische Aufheller zur Verfügung. Auch sind standardisierte Verfahren zur Empfindungstestung publiziert.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer systemischen Infektion gilt der Nachweis von Pilzen in der Blutkultur als die wichtigste diagnostische Methode. Die kann bei Candida- und Cryptococcus-Infektionen erfolgreich sein. Eine kulturelle Anzüchtung von Aspergillus ist nur sehr selten möglich. Sowohl die Menge des entnommenen Blutes als auch die Anzahl der entnommen Proben erhöht die Anzahl der positiven Blutkulturen. Grundsätzlich soll-

te eine 7-tägige Bebrütung stattfinden. Der Nachweis zirkulierender Antigene und spezifischer Antikörper kann das früheste und einzige Zeichen einer Endomykose sein. Die serologische Reaktion kann gerade bei neutropenischen Patienten verzögert eintreten. Hier ist ein Pilz-Antigen-Nachweis zu ergänzen. Candida-spezifische Antikörper vom IgM-Typ werden überwiegend beim indirekten Hämagglutinationstest erfasst. Im Gegensatz dazu können mit dem indirekten Immunfluoreszenz-Test Antikörper vom IgG-Typ nachgewiesen werden. Ein Titeranstieg > 4 Titerstufen in wenigen Tagen wird als signifikant angesehen. Eine Unterscheidung zwischen einer kutanen und einer invasiven Mykose kann auch daraus nicht erfolgen. Zum Nachweis von Aspergillus stehen ebenfalls ein indirekter Hämagglutinations- und ein Immunfluoreszenztest zur Verfügung. Bei Patienten mit einer invasiven pulmonalen Aspergillose sind diese Tests derzeit nicht hilfreich. Die Grenzen der Immundiagnostik dürfen nicht außer Betracht bleiben. Der Nachweis zirkulierender Antigene besitzt eine hohe diagnostische Spezifität bei nur geringer Sensitivität. Die Häufigkeit negativer Testergebnisse trotz Erkrankung ist weniger durch die Unempfindlichkeit der Methoden als vielmehr durch das passagere Auftreten der Antigene in Körperflüssigkeiten bedingt. Zum Nachweis für Candida-Spezies stehen 2 spezifische Antigen tests zur Verfügung. Ein schnell und leicht durchführbarer Latex-Test und ein Antigen-ELISA werden unterschieden, wobei letzterer möglicherweise spezifischer und sensitiver ist. In kurzen zeitlichen Abständen ist er gerade bei neutropenischen Patienten Hinweis für eine systemische Infektion. Ein Enzymimmunoassay, welcher Galactomannan aus der Zellwand von Aspergillus fumigatus mithilfe eines monoklonalen Antikörpers nachweisen kann ist hoch spezifisch und sensitiv. Er ermöglicht einen frühen Antigennachweis, welcher therapieentscheidend sein kann. Falsch positive Ergebnisse werden durch Kreuzreaktionen mit Zellwandbestandteilen anderer Pilze hervorgerufen. Er kann als regelmäßiger Screening-Test eingesetzt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass dieser Test vor der PCR positiv wird [18]. Zum Nachweis

von *Cryptococcus neoformans* kommen Testverfahren zum Einsatz, welche Glukorono-Xylomannan aus Kapselantigenen nachweisen. Bei dem Antigen-Screening sollten parallel Proben aus Serum und Liquor untersucht werden. Mithilfe des Antigentiters kann der Therapieerfolg kontrolliert werden. Der Nachweis disseminierter Candidosen mittels PCR hat sich bislang nicht als Routinediagnostik, u.a. aufgrund des hohen Arbeits- und Zeitaufwandes, durchsetzen können. Eine bessere Differenzierbarkeit von kutanen und invasiven Mykosen war auch mittels PCR nicht möglich. Die besondere Problematik der schnellen Diagnosestellung bei neutropenischen Patienten mit einer Aspergillusinfektion konnte auch mittels PCR nicht gelöst werden. Grundsätzlich bestehen bei der molekularbiologischen Diagnostik der pulmonalen oder invasiven Aspergillose die gleichen Probleme wie bei der Candida PCR.

1.2.5.2 Radiologische Diagnostik

Die radiologischen Untersuchungstechniken dienen in der Diagnostik zur Früherkennung, der Verlaufskontrolle und gegebenenfalls der Charakterisierung einer Pneumonie. Weitere Einsatzmöglichkeiten sind in der interventionellen Radiologie zur Erregeridentifikation denkbar. Die Befunde können nur in Zusammenschau mit dem klinischen Bild, dem aktuellen Immunstatus sowie einer möglicherweise bereits erfolgten antimikrobiellen Therapie beurteilt werden. Daneben müssen die verschiedenen radiologischen Verfahren für jedes Organsystem und Verdachtsdiagnose gezielt ausgewählt werden. Die Fokussuche einer Infektion beginnt immer mit einer Anamnese und einer erneuten körperlichen Untersuchung. Die Diagnostik sollte möglichst frühzeitig bei ersten Zeichen einer Infektion mit einer Thoraxübersichtsaufnahme beginnen. Dabei sind, wenn eben möglich, die 2 Ebenenaufnahme aufgrund der deutlich besseren Aussagekraft zu bevorzugen. Bei unauffälligem Röntgenbild und klinisch weiterhin bestehendem Pneumonieverdacht ist eine Computertomographie indiziert. Die

CT ist die Methode der Wahl zur überlagerungsfreien Darstellung des Lungenparenchyms. Pneumonien werden so früher diagnostiziert, weil Sensitivität und Spezifität gegenüber dem Röntgen-Thorax deutlich höher sind. Die geeignete Technik zur Untersuchung des Lungenparenchyms ist die HRCT. Sie ermöglicht eine detaillierte Darstellung weitgehend ohne Partialvolumeneffekte. Das Standarduntersuchungsverfahren ist die Spiral-CT mit, den aufgrund der technischen Durchführung bedingten Nachteilen, wie z.B. Fehlinterpretation durch Partialvolumeneffekte. Eine Kombination stellt die Multislice-CT dar, welche eine lückenlose Untersuchung des Organsystems in ausreichend dünnen Schichten bewerkstelligt. Das MRT kann zur Diagnose einer Aspergillose eingesetzt werden, ist jedoch in der Früherkennung nicht indiziert. Ein weiterer Vorteil der radiologischen Diagnostik gegenüber der mikrobiologischen ist die sofortige Verfügbarkeit der Befunde. Die HRCT und der Galactomannan-Nachweis sind ergänzend in der Diagnosestellung der invasiven Aspergillose [19].

1.2.6 Therapie

Bei der lokalen Therapie von Candidosen sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen. Ursächlich sinnvoll ist die Beseitigung prädisponierender Faktoren. Des Weiteren besitzt neben der spezifischen Therapie auch die Sanierung möglicher endogener Reinfektionsquellen eine Rolle. Die Therapie der Endomykosen erfolgt mit Wirkstoffen zur örtlichen oder zur systemischen Anwendung. Imidazole und Triazole sind Hemmstoffe der Ergosterolsynthese in der Zellwand der Pilze. Topisch angewandt schädigen sie die Zellmembran direkt. Resistenzen entwickeln sich selten. Polyene Makrolidantibiotika erhöhen die zytoplasmatische Pilzmembranpermeabilität. Zur Behandlung invasiver Pilzinfektionen stehen mehrere systemisch wirksame Antimykotika zur Verfügung. Seit vielen Jahren gilt Amphotericin B als Standardsubstanz. Amphotericin B gehört zur Gruppe der Polyen-Antimykotika. Seine Wir-

kung entsteht durch die Bindung an das Sterol in der Zellwand, wodurch die Pilzzellmembran permeabel wird und abstirbt. Es wirkt fungizid. Eine i.v.-Applikation ist sinnvoll, da es kaum oral resorbiert wird. Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie biliär. Aufgrund seines breiten Wirkspektrums wird es wie bereits oben erwähnt als Mittel der Wahl bei Candidosen, Cryptococcosen und Aspergillosen verabreicht. Kontraindikationen stellen eine schwere Leber- und Nierenfunktionseinschränkung dar. Im Vergleich dazu kommt bei vorbestehender Niereninsuffizienz Ambisome, eine liposomale Zubereitung des Amphotericin B zum Einsatz. Der Wirkmechanismus und die Indikation sind als gleich anzusehen.

Fluconazol stellt eine gleichwertige Alternative in der Behandlung von Candidosen dar. Es unterscheidet sich wesentlich vom Itraconazol. Erstgenanntes wird unabhängig vom Magen-pH resorbiert und interagiert wesentlich geringer mit anderen Medikamenten im Leberstoffwechsel. Itraconazol wird über die Leber verstoffwechselt, wobei der entstandene Metabolit auch antimykotisch wirksam ist. Der Vorteil von Itraconazol gegenüber Fluconazol ist das breite Spektrum mit Wirksamkeit gegenüber Aspergillus-Arten. Die Echinocandine, beispielsweise Caspofungin, zeigen auch bei refraktärer invasiver Aspergillose ein Ansprechen. Das neue Triazolderivat Voriconazol zeigt eine signifikant höhere Ansprechrate bei invasiven Aspergillosen im Vergleich zu Amphotericin B.

Caspofungin entfaltet seine antimykotische Wirkung über eine Synthesehemmung des beta-(1,3)-D-Glucans, welches ausschließlich Bestandteil von Pilzzellen ist. Es resultiert eine osmotische Instabilität der Zelle und letztlich Lyse derselben. Außer der oben genannten besseren Wirksamkeit ist das Fehlen von Kontraindikationen ein Vorteil. Eine Dosisanpassung hat bei Leberinsuffizienz ab Stadium CHILD C zu erfolgen. Alle Triazolderivate bewirken bei der Umwandlung von Lanosterol in Ergosterol durch die 14-alpha-Demethylase eine Hemmung der Ergosterolsynthese. Dadurch wird die Zellmembran in ihrer Struktur geschädigt. Triazole wirken fungistatisch. Empfindliche Erreger sind Candida

albicans, nicht-albicans Candida Spezies und Cryptococcus neoformans. In der neutropenischen Phase kann Fluconazol zur empirischen Therapie bei Antibiotika-resistentem Fieber eingesetzt werden, ebenso zur Primärprophylaxe bei Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation. Im Falle einer Niereninsuffizienz ist sowohl bei Itra- als auch bei Voriconazol keine Dosisanpassung notwendig.

1.2.7 Prophylaxe

Allgemeine Prophylaxemaßnahmen beinhalten eine regelmäßige Händedesinfektion, Vermeidung zentral venöser Katheter, Beseitigung von Zimmerpflanzen sowie keimarme Ernährung. Während Umbaumaßnahmen sind besondere Schutzmaßnahmen zu treffen. Von der medikamentösen Prophylaxe profitiert nur ein Teil der Patienten. Die Anzahl der Candidakolonisation und die daraus resultierenden lokalen Infektionen kann zwar reduziert werden, jedoch verlaufen diese klinisch oft leicht. Eine wirksame Prophylaxe von systemischen Infektionen ist lediglich für Patienten nach allogener Stammzelltransplantation nachgewiesen. Werden zu häufig Antimykotika als Prophylaxe eingesetzt, kann es zu einer Selektion resistenter Spezies kommen. Als Sekundärprophylaxe wird vor Beginn einer erneuten Risikoperiode eine hochdosierte medikamentöse Therapie verabreicht.

1.3 Fragestellung

Die bisherige Literatur weist gute Behandlungsergebnisse bei Patienten mit AML und MDS auf. In der vorliegenden Dissertation sollte im Rahmen einer unizentrischen Auswertung evaluiert werden, ob bei Patienten mit AML oder MDS, die einer intensiven Chemotherapie unterzogen wurden, Risikofaktoren zur Entwicklung einer Pilzpneumonie nachweisbar sind. Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Hat Nikotinkonsum einen Einfluss auf die Entstehung einer Pilzpneumonie?
2. Hat die Art der Chemotherapie einen Einfluss auf die Entstehung einer Pilzpneumonie?
3. Welchen Einfluss hatten prophylaktisch und therapeutisch eingesetzte Antimykotika?
4. Welchen Einfluss hatten diese auf den Verlauf?
5. Wurde die Therapie der Grunderkrankung verzögert?
6. Hat die Aplasiedauer einen Einfluss auf die Entstehung einer Pilzpneumonie?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Übersicht

Insgesamt wurden Patientenakten von 411 Patienten, die wegen einer AML oder einem MDS in der Universitätsklinik Düsseldorf mit einer intensiven Chemotherapie behandelt wurden, bearbeitet. Ausgewertet wurden Akten aus den Behandlungsjahren zwischen 1992 und 2004 und Geburtsjahrgängen zwischen 1904 und 1976. Zur Auswertung wurde ein Dokumentationsbogen entworfen, welcher die relevanten Parameter erfasste. Die so aufgelisteten Werte wurden dann in eine SPSS-Datenbank übertragen. Zur statistischen Auswertung kam der χ^2 -Test. Das Signifikanzniveau p lag bei 0,05. Im Mittelpunkt der Untersuchung stand die Frage, ob Rauchen und die durchgeführte antimykotische Prophylaxe einen Einfluss auf die Entwicklung einer Pilzpneumonie hatten. In zweiter Linie sollten die klinisch-hämatologischen Charakteristika herausgearbeitet werden, bei denen eine Pilzpneumonie angenommen werden musste. Daher wurden Informationen zum Rauchen und zur antimykotischen Prophylaxe von 411 Patienten erhoben. Die anderen Parameter wurden für die 141 Patienten erfasst, bei denen eine Pilzpneumonie angenommen wurde.

2.2 Dokumentation

2.2.1 Übersicht

Zur Auswertung gelangten insgesamt 50 Parameter, unter anderem die Rauchgewohnheit und die verabreichte antimykotische Prophylaxe, das Geschlecht, Alter, Körpergröße, Gewicht, die Dauer des stationären Aufenthaltes und das Datum der Diagnosestellung. Ein weiterer wichtiger Parameter zur Klärung unserer Fragestellung war die Höhe der Leukozytenzahlen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und in der Phase der Aplasie. Weiterhin dokumentiert wurden die Art, Dauer, Dosis und Erfolg einer Chemotherapie, einer Knochenmarktransplantation, Fieberhöhe und -dauer, Zugangsart und -dauer, mögliche mikrobiologische und radiologische Befunde, die Klinik und etwaige Nebenwirkungen der Therapie.

Der Nikotinabusus wurde anamnestisch festgestellt und quantifiziert in pack-years; 1 pack-year bedeutet 1 Schachtel Zigaretten pro Tag über 1 Jahr oder 2 Schachteln über 6 Monate. Eingeteilt wurden die Patienten in Raucher, Nichtraucher und ehemalige Raucher. Zu den ehemaligen Rauchern wurde gezählt, wer mindestens 1 Jahr vor Diagnosestellung aufgehört hatte zu rauchen.

Als Diagnosedatum wurde das genaue Datum der ersten pathologischen Knochenmarkuntersuchung definiert.

Als Fieber wurde jede Temperatur über 38,0°C gewertet, die sich nicht im Zusammenhang durch ein therapeutisches Ereignis, beispielsweise eine Bluttransfusion, erklären ließ. Als Fieberende wurde der Tag der letztmalig im Zusammenhang aufgetretenen erhöhten Temperatur bestimmt.

Die Aplasie wurde durch Leukozytenzahlen unter 500/ μ l definiert. Des Weiteren wurde die Entwicklung, d.h. Zellzahlen über 500/ μ l bzw. über 1000/ μ l, verfolgt. Eine komplette Remission wurde durch Blut- und Knochenmarkuntersuchung bestätigt und dauerte mindestens 4 Wochen an.

Die Klinik des Patienten wurde im Allgemeinen erfasst, wenn therapiebedürftige Beschwerden auftraten. Im Speziellen wurden sie erfasst, wenn es sich um eine Nebenwirkung der Therapie der Grunderkrankung handelte, wie z.B. eine Mucositis, deren Therapie und Verlauf wiederum dokumentiert wurde.

Aufgrund der häufig verabreichten antimykotischen Prophylaxe wurde die Nierenfunktion anhand des Kreatininwertes verfolgt. Ein Kreatininwert größer 1,2 mg/dl wurde als Erhöhung über die Norm gewertet. Eine therapielimitierende Erhöhung bei antimykotischer Therapie war bei Kreatininwerten größer 3 mg/dl gegeben.

Musste ein Patient aufgrund einer progredienten Niereninsuffizienz kontinuierlich veno-venös hämofiltriert (CVVH) werden, wurde das, ebenso wie die Anzahl der notwendigen Interventionen, registriert. Auch eine weitere Therapieeskalation im Verlauf, z.B. bei Ausbildung eines adult respiratory distress syndrom (ARDS) oder die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung, wurden in Form und Dauer dokumentiert.

Es wurden 5 verschiedene venöse Zugangswege erfasst:

1. peripher venöser Zugang
2. Hickman-Katheter
3. Shaldon-Katheter
4. ZVK
5. Port

Der peripher venöse Zugang ist der Standardzugangsweg zur intravenösen Medikamenten- und Flüssigkeitsgabe. Er unterscheidet sich sowohl in der Verweildauer als auch in den Möglichkeiten der Therapie von den zentral gelegenen Kathetern. Der Shaldon-Katheter ist ein großlumiger Katheter zur Hämodialyse, der ZVK, ein mehrschenkliger eher kleinlumiger Katheter. Die Anlage eines mehrlumigen ZVK erfolgt meist unmittelbar nach Diagnosestellung. Er dient sowohl der intravenösen Gabe von Medikamen-

ten und Infusionen als auch der problemlosen Blutentnahme. Die Trennung in einen Applikations- und einen Blutentnahmeschenkel verringert das Infektionsrisiko. Bei genauer Beachtung der Katheteranlage und -benutzung kann der Zugang oft mehrere Monate verbleiben. Der Port ist ein subkutan liegendes Kunststoffreservoir mit Anschluss an das Gefäßsystem, sinnvoll bei langfristigen und häufigen Gefäßzugriffen und zur Applikation der Chemotherapie. Hickmann-Katheter sind großlumige Katheter, die meist nur vorübergehend, z.B. zur Chemotherapie oder bei einer Knochenmarktransplantation eingepflanzt werden. Im Gegensatz zu den Port-Systemen, die komplett unter der Haut liegen, verläuft der Hickmann-Katheter nur zum Teil unter der Haut. Das Katheterende, an das die Infusionen angeschlossen werden, liegt auf der Haut. Über einen Tunnel unter der Haut führt der Hickmann-Katheter in eine großlumige zentrale Vene. Auch die Anlage eines Hickmann-Katheters erfolgt in örtlicher Betäubung.

Vereinzelt wurden neben den Befunden aus der Blutkultur auch Ergebnisse aus Abstrichen und einer Erregerdiagnostik im Stuhl dokumentiert. Aufgrund der wesentlich zu geringen Anzahl kamen diese nicht zur Auswertung. Zur mikrobiologischen Auswertung kamen die kulturellen Befunde aus Blutkulturen. Molekularbiologische Nachweismethoden kamen nicht zum Einsatz.

2.2.2 Diagnose Pilzpneumonie

Ausgewertet wurden von den radiologischen Befunden die konventionellen Röntgenbilder und die Ergebnisse der Computertomographie des Thorax. Unscharf begrenzte Rundherde sind bei onkologischen Patienten in den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [20] und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) als deutliche Zeichen einer Pilzpneumonie anerkannt. Dieses Phänomen ist als Halo-Zeichen bekannt. Es liegt eine angiotrope Verteilung entlang der bronchovaskulären Bündel vor. In

einer weiteren Empfehlung der EORTC werden das Vorliegen neu aufgetretener Infiltrate in der CT mit pilztypischem Muster bereits als „major clinical criterion“ angesehen. Zu den pilztypischen Mustern zählen das Halo- und das Luftsichelzeichen. Letztgenanntes entsteht durch Einschmelzung und zeigt eine typische ring- oder sichelförmige Luftansammlung zwischen Rundschaten und Höhlenwand. Flächige milchglasartige Verdichtungen mit Konsolidierungen des Lungenparenchyms können ebenfalls pilzpneumonische Infiltrate andeuten. Verlaufskontrollen ergaben weitere diagnostische Hinweise. Als Pilzpneumonie wurde gewertet, wenn entweder ein strenger Verdacht in der radiologischen Diagnostik, insbesondere in der CT-Diagnostik gestellt wurde und/oder ein systemisches Antimykotikum im Rahmen einer empirischen Therapie eines Fiebers unklarer Genese eingeleitet wurde, nachdem es unter antibiotischer Therapie zu keiner Entfieberung kam.

2.3 Zytostatische und begleitende Therapie

2.3.1 Übersicht

Die Behandlung von Patienten mit neu aufgetretener AML verläuft in zwei Phasen: Induktion und Postremissionsmanagement bestehend aus Früh- und Spätkonsolidierungstherapie. Erstes Behandlungsziel ist die Erzielung einer kompletten Remission. Ist diese eingetreten kann mit einer Konsolidierungstherapie fortgefahren werden. Fast alle verwendeten Therapieregime bestehen aus einer Kombination von Ara-C und einem Anthrazyklin.

2.3.2 Ara-C und Anthrazylin

Ara-C ist ein spezifischer Antimetabolit der S-Phase des Zellzyklus. Der Antimetabolit wird aufgrund seiner Strukturähnlichkeit in Nukleinsäuren eingebaut, wobei er nicht funktionstüchtig ist. Er hemmt die Enzyme der Nukleotidbiosynthese.

Anthrazykline sind DNS-interkalierend, d.h. sie schieben sich zwischen zwei Basenpaare der DNS, blockieren die Matrizenfunktion und damit die Synthese von DNS und RNS. Als gefährlichste Nebenwirkung soll hier die Kardiotoxizität erwähnt werden, welche von Herzrhythmusstörungen bis hin zur Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz reichen kann.

Ara-C-Hochdosisregime weisen eine sehr hohe CR-Rate auf. Es kommt zur Erhöhung der intrazellulären Konzentration und zur Sättigung Ara-C-inaktiverender Enzyme, sodass die intrazelluläre Konzentration des aktiven Metaboliten steigt. Durch Einbau in den DNS-Strang wird so die Synthese funktionsfähiger DNS inhibiert und die Resistenz gegen Ara-C-Standarddosen durchbrochen.

Die hämatologische Toxizität Ara-C-haltiger Hochdosistherapien ist natürlich höher als bei standarddosierten Therapien. Die erhöhte Toxizität äußert sich in einer Myelosuppression, pulmonaler Toxizität sowie einer signifikanten Kleinhirntoxizität.

2.3.3 G-CSF und GM-CSF

Rekombinante hämatologische Wachstumsfaktoren bei der AML-Therapie sollen der Verringerung der Infektionsrate nach der Chemotherapie dienen. Sowohl der granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) als auch der granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) reduzieren die mittlere Erholungszeit der neutrophilen Granulozyten um durchschnittlich 5 bis 7 Tage.

In Deutschland werden die malignen hämatologischen Erkrankungen nach vielen unterschiedlichen Protokollen behandelt. Die Einleitung der Induktionstherapie erfolgt unmittelbar nach Diagnosestellung oder im Falle von systemischen Infektionen nach Beherrschung der Infektion.

2.3.4 TAD-9 Protokoll

Das Induktionsprotokoll TAD-9 besteht aus Ara-C 100 mg/m² kontinuierlich intravenös (i.v.) an Tag 1 und 2 und von Tag 3 bis Tag 8 2x täglich über 30 min i.v.. Zusätzlich wird von Tag 3 bis Tag 9 Daunorubicin 60 mg/m² 2x täglich über 30 min und Thioguanin 100 mg/m² per os (p.o.) verabreicht. Eine Knochenmarkkontrollpunktung soll ca. 29 Tage nach Chemotherapiebeginn erfolgen. Patienten, die keine CR erreichen, erhalten 4-5 Wochen nach Beginn des ersten Induktionsblockes einen zweiten Induktionsblock (HAM).

2.3.5 HAM-Protokoll

Das HAM-Protokoll setzt sich aus Ara-C 3000 mg/m² 2x täglich über 3 h i.v. und Mitoxantron 10 mg/m² 1x täglich über 30 min i.v. zusammen. Eine Dosisreduktion von Ara-C 3000 mg/m² auf 1000 mg/m² bei Patienten über 60 Jahren ist vorgesehen. Mehr als 2 Induktionstherapien sind nicht vorgesehen.

Eine Knochenmarkkontrollpunktung erfolgt nach dem 2. Induktionsblock ebenfalls ca. am Tag 29 nach Chemotherapiebeginn. Patienten, die eine CR erreichen, erhalten 35 Tage nach Beginn des letzten Induktionsprotokolls den ersten Konsolidierungsblock.

Die peripheren Leukozytenwerte sollen über 3000/ μ l und Thrombozyten über 100000/ μ l liegen.

Der erste Konsolidierungsblock besteht aus VP16 120 mg/m² 1x täglich über 60 min i.v. und Mitoxantron 12 mg/m² 1x täglich über 30 min. Beides wird über 5 Tage gegeben. Patienten, die keiner Knochenmarktransplantation zugeführt werden, erhalten nach Regeneration der peripheren Blutwerte und knochenmarkszytologisch gesicherter anhaltender CR einen 2. Konsolidierungsblock.

2.3.6 ICE-Protokolle

Alternativ dazu besteht die Doppelinduktionstherapie ICE 1 und ICE 2. ICE 1 setzt sich aus Idarubicin 12 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1, 3 und 5 jeweils über 2 Stunden, Ara-C 100 mg i.v. von Tag 1 bis Tag 7 als kontinuierliche Infusion, sowie Etoposid 100 mg/m^2 i.v. an den Tagen 1 bis 3 über jeweils 1 Stunde zusammen. Darauf folgt der zweite Teil der Doppelinduktionstherapie ICE 2 am Tag 21 und 28 nach der ersten Zytostatikagabe. Begonnen wird hierbei mit Idarubicin 12 mg/m^2 an den Tagen 1, 3 und 5 über jeweils 2 Stunden, kombiniert mit Ara-C 100 mg/m^2 i.v. von Tag 1 bis Tag 7 als kontinuierliche Infusion und Etoposid 100 mg/m^2 i.v. von Tag 1 bis Tag 3 über jeweils 1 Stunde. Bei ICE-refraktären Leukämien, d.h. per definitionem Leukämien mit mehr als 25% Blasten oder weniger als 50%-ige Reduktion der Blastenzahl nach ICE 1, findet das A-HAM Protokoll Anwendung.

2.3.7 A-HAM Protokoll

Diese Chemotherapieform setzt sich zusammen aus Ara-C 3000 mg in 12 h i.v. von Tag 1 bis 3 über jeweils 3 Stunden, ergänzt durch Mitoxantron 12 mg/m^2 i.v. an den Tagen 2 und 3 über jeweils 15 Minuten, sowie ATRA 45 mg/m^2 p.o. an den Tagen 3 bis 5 und 15 mg/m^2 p.o. an den Tagen 6 bis 28.

2.3.8 Konsolidierungstherapie

Eine Früh-Konsolidierung beginnt 2-3 Wochen nach Rekonstitution von ICE 2. Eine Spät-Konsolidierung beginnt 3-4 Wochen nach Rekonstitution von HAM. Der pharmakologische Ablauf ist identisch zu dem der Früh-Konsolidierung.

2.4 Infektionstherapie

2.4.1 Antimykotika

Bei klinisch manifester oropharyngealer Candidose wurden Amphotericin B- und Nystatin-Lösung oral verabreicht. Die Dosierungen lagen zwischen 0,5-2,0 g/d beim Amphotericin B und zwischen 2-6x 100.000 I.E/d beim Nystatin. In der weiteren Anwendung wurden Fluconazol und Itraconazol mit Dosierungen zwischen 200 und 400 mg/d angewandt. Amphotericin B i.v. wurde körpertgewichtsadaptiert mit 0,5-0,7 mg/kg/d verschrieben. Kam Caspofungin zum Einsatz wurden 50-70 mg/d gegeben.

2.4.2 Antibiotika

Die prophylaktische Gabe systemischer Antibiotika trotz fehlender Infektionszeichen wird kontrovers beurteilt. Dennoch wurde in den meisten Fällen eine Kombination aus einem Pseudomonas-wirksamen Penicillin oder Cephalosporin und einem Aminoglycosid als Prophylaxe gewählt. Zum Einsatz kamen dabei eine Vielzahl von Substanzen, u.a. Piperacillin, Ampicillin/Sulbactam, Ceftazidim, Cefepim, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Clarithromycin, Clindamycin, Teicoplanin, Imipenem, Vancomycin. In der Regel wurden Standarddosierungen verabreicht, welche lediglich bei Bestehen einer Niereninsuffizienz oder einer relativen Kontraindikation angepasst wurden.

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 411 Patientendatensätze erfasst. In 141 Fällen (34%) wurde aufgrund der verschiedenen klinischen Befunde und der anderen erfassten Parameter der Verdacht auf eine Pilzpneumonie geäußert. Dabei standen die unspezifischen klinischen Infektzeichen, Fieber, insbesondere das Antibiotika-resistente Fieber, Husten, Abgeschlagenheit, ebenso wie die Dauer einer Leukopenie, die radiologischen Befunde des Röntgen-Thorax und der CT im Mittelpunkt.

3.1 Häufigkeiten

3.1.1 Leukozytenzahlen

Wie bereits unter 2.2 beschrieben wurden Leukozytenzahlen unter $500/\mu\text{l}$ als Aplasie gewertet. Bei 131 der 141 Patienten (92,3%) konnte ein solches Zelltief verzeichnet werden. Der Median der Apasiedauer lag bei 15 Tagen ($\pm 10,2$ Tage).

3.1.2 Mucositis

Bei 91 der 141 Patienten (64%) mit Pilzpneumonie konnte während der Dauer ihres stationären Aufenthaltes der Befund einer Mucositis erhoben werden. Betrachtet man den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Absinken der Leukozytenzahlen unter $500/\mu\text{l}$ und der Diagnose einer Mucositis, dann fällt auf, dass diese sich in 23 Fällen vor, in 52 Fällen während und in 16 Fällen nach dem Zelltief ausbildete.

3.1.3 Fieber

Insgesamt hatten 140 (98,6%) von 141 Patienten im Verlauf der Therapie Fieber. Der Median der Temperatur lag bei 39,8°C, während die mediane Fieberdauer bei 9 Tagen lag. Hier zeigte die zeitliche Korrelation zur Aplasie, dass in 29 Fällen das Fieber vor Ausbildung einer Aplasie, in 82 Fällen währenddessen und in 18 Fällen nach Erholung der Zellzahl auftrat. Lediglich in 2 Fällen fieberten Patienten mit Leukozytenzahlen unter 500/ μ l nicht auf.

3.1.4 Venöser Zugang

Die häufigst gewählte Zugangsart war in 64 Fällen (44%) der Hickman-Katheter. Ein ZVK wurde hingegen in 48 Fällen (34%) gelegt und in 9 Fällen (6%) wurde ein Portsystem implantiert. 7 Patienten (5%) erhielten einen Shaldon-Katheter, wohingegen die restlichen 13 Patienten (9%) mit peripher venösen Zugängen versorgt wurden. Die in 3.1.3 angesprochenen fieberfreien Patienten waren in einem Fall mit einem ZVK in dem anderen Fall mit einem Port versorgt.

3.1.5 Mikrobiologische Befunde

In allen 141 Fällen (100%) wurden mikrobiologische Befunde erhoben. Hierbei wurden insbesondere der kulturelle und der Erregernachweis aus Blutkulturen erfasst, da die neueren Nachweisverfahren nicht in allen Behandlungsjahren zur Verfügung standen. Bei allen Patienten wurde im Verlauf eine oder mehrere Blutkulturen angelegt. 66 Blutkulturen (46,8%) waren steril, wohingegen in 75 Fällen (53,2%) bakterielle Erreger nachgewiesen werden konnten. Der Nachweis eines Pilzes in einer Blutkultur wurde in keinem der Fälle (0%) erbracht.

3.1.6 Radiologische Befunde

In den durchgeführten Röntgenaufnahmen des Thorax wurde der Verdacht auf eine Pilzpneumonie in 64 Fällen (45%) geäußert. Ergänzend hierzu wurde in 102 Fällen (72%) eine Computertomographie des Thorax durchgeführt, in welcher pilzpneumonische Infiltrationen beschrieben wurden. In den verbleibenden 39 Fällen (28%) war keine Computertomographie veranlasst worden.

3.1.7 Unterbrechung der Chemotherapie

Die Therapie der Grunderkrankung wurde in 136 (95,8%) Fällen nicht unterbrochen oder verzögert. In einem Fall wurde die Therapie unterbrochen und der Patient starb 15 Tage später. In einem weiteren Fall wurde die Therapie ganz abgebrochen und nicht wieder aufgenommen. Beide Patienten wurden nach dem TAD-Protokoll behandelt.

2 Chemotherapien wurden unterbrochen und anschließend eine Re-Induktionschemotherapie begonnen. Beide Patienten erlangten eine partielle Remission (PR). Bezogen auf die Pilzpneumonie führte das Therapieergebniss in einem der beiden Fälle zu einer restitutio ad integrum, im anderen zu keiner Befundbesserung.

Bei einem weiteren Patienten musste die Chemotherapie 4 Tage nach Beginn für 35 Tage unterbrochen werden. Nach Wiederaufnahme der Therapie, erlangte der Patient eine CR. In einem anderen Fall kam es zu einer 7-monatigen Therapieunterbrechung, welche nach Fortsetzung der Therapie zu einer PR führte.

Von den Fällen ohne Unterbrechung der Therapie erlangten 12,5% eine restitutio ad integrum, 61,8% behielten Restinfiltrate und 25,7% zeigten keine Verbesserung.

Alle Patienten, bei denen als Todesursache eine Pilzpneumonie diagnostiziert worden war, hatten keine Unterbrechung der Therapie. Der Fall, in dem die Therapie ausgesetzt wurde und der

Patient 15 Tage später starb, ist auf eine andere Todesursache zurückzuführen. In dem anderen Fall, bei dem die Therapie nicht fortgesetzt werden konnte, kam es zu einem intensivstationärem Aufenthalt mit Ausbildung eines ARDS, maschineller Beatmung, Kreatininwerten von 4,8 mg/dl und folgender Durchführung einer CVVH.

3.2 Risikofaktoren für die Entstehung einer Pilzpneumonie

3.2.1 Nikotinabusus

Von insgesamt 411 Studienteilnehmern erkrankten von 141 Rauchern 56 (40%) an einer Pilzpneumonie, während 85 (60%) nicht erkrankten. Ähnliche Verhältnisse ergaben sich bei den ehemaligen Rauchern. 21 ehemalige Raucher (44%) erkrankten, hingegen 27 (56%) nicht.

Die 187 Nichtraucher aquirierten in 59 Fällen (32%) eine Pilzpneumonie und in 128 Fällen (68%) nicht. Bei weiteren 5 Erkrankten (14%) und 30 Nicht-Erkrankten (86%) ließ sich keine Raucheranamnese erheben.

		Raucher				Total
		nein	ja	ehem.	k.A.	
Pilz	ja	59 (32%)	56 (40%)	21 (44%)	5 (14%)	141 (34%)
	nein	128 (68%)	85 (60%)	27 (56%)	30 (86%)	270 (66%)
Total		187 (100%)	141 (100%)	48 (100%)	35 (100%)	411 (100%)

Tabelle 3.1: Einfluss des Nikotinkonsums auf die Häufigkeit von Pilzerkrankungen

3.2.2 Antimykotische Prophylaxe

Von 411 Patienten, welche eine antimykotische Prophylaxe erhielten, erkrankten 141 (34%) Patienten an einer Pilzpneumonie, wo-

	Wert	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Quadrat	2,407	1	,121
Anzahl Fälle	411		

Tabelle 3.2: χ^2 -Test Nikotinabusus

hingegen 270 (66%) von dieser Komplikation ausgenommen waren.

Von den 141 an einer Pilzpneumonie Erkrankten wurde in 123 Fällen (87%) Amphomoronal Suspension oder Lutschtabletten verabreicht, in 9 Fällen (7%) Sempera Saft oder Kapseln und in den restlichen 7 Fällen (5%) Nystatin Suspension oder Diflucan Saft oder Tabletten. Lediglich 2 Patienten erhielten keine prophylaktische Therapie.

Bei Patienten, welche nicht an einer Pilzpneumonie erkrankten kam 207 mal (76%) Amphomoronal, 8 mal (3%) Nystatin, 6 mal (2%) Sempera und 4 mal (2%) Diflucan zum Einsatz. 45 Patienten (17%) wurden nicht prophylaktisch behandelt.

		Antimykotika-Prophylaxe					Total
		Ampho	Sempera	Diflucan	Nystatin	keine	
Pilz	ja	123 (87%)	9 (7%)	5 (4%)	2 (1%)	2 (1%)	141 (34%)
	nein	207 (76%)	6 (2%)	4 (2%)	8 (3%)	45 (17%)	270 (66%)
Total		330 (80%)	15 (4%)	9 (2%)	10 (3%)	47 (11%)	411 (100%)

Tabelle 3.3: Einfluss der prophylaktisch angewandten Antimykotika auf die Häufigkeit von Pilzerkrankungen

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen der Diagnose einer Mucositis und der antimykotischen Prophylaxe der Patienten, welche später eine Pilzpneumonie entwickelt haben fallen folgende Dinge auf; die prozentuale Komplikationsrate ist proportional zum prozentualen Anteil des bei der Behandlung eingesetzten Medikamentes, beispielsweise beim Amphomoronal 90,1% der Komplikationen und 89% der Anwendungen, beim Sempera ähnlich mit 5,5% Komplikationen bei 6% der Anwendungen. Gleiches

gilt für Diflucan und Nystatin.

3.2.3 Chemotherapie

Die 141 untersuchten Patienten erhielten in 83 Fällen (59%) eine Chemotherapie nach dem ICE-Schema, 38 (27%) bekamen eine Chemotherapie nach dem HAM-Schema und 19 (14%) nach dem TAD-Schema.

	ICE	HAM	TAD	Total
Häufigkeit	83 (59%)	38 (27%)	19 (14%)	141 (100%)

Tabelle 3.4: Häufigkeit der angewandten Chemotherapie

Die Korrelation der Art der durchgeführten Chemotherapie mit der Ausbildung einer Mucositis zeigt, dass 52 Patienten bei dem am häufigsten angewandten ICE-Schema eine Mundschleimhautentzündung entwickeln. Das entspricht 57,1% der Mukositiden bei einer Anwendungshäufigkeit von 59%. Ähnlich verhält es sich bei dem HAM-Schema; es ist für 30,8% der o.g. Entzündungen verantwortlich bei einem prozentualen Anteil von 28%.

3.2.4 Aplasiedauer

19 Patienten (13%) hatten während der Dauer ihres Aufenthaltes keine Aplasie wohingegen bei 123 Patienten (87%) die Leukozytenzahlen unter $500/\mu\text{l}$ fielen. Diese Phase der Aplasie dauerte in 19 Fällen (13%) weniger oder genau 5 Tage und in 104 Fällen (74%) länger als 5 Tage. Die kürzeste Phase einer Aplasie dauerte einen Tag, während die längste Phase 60 Tage lang war. Der Median der Aplasiedauer lag bei 15 Tagen.

3.2.5 Antimykotische Therapie

Eine Therapie der Pilzinfektion wurde in 141 von 411 Fällen (34%) eingeleitet. Die 270 Patienten (insgesamt 66%) ohne Pilz-

Anzahl Fälle	Gültig	123
	Fehlend	18
Durchschnitt		16,41
Median		15
Standard Abweichung		10,224
Varianz		104,522

Tabelle 3.5: Aplasiedauer

pneumonie erhielten keine antimykotische Therapie. Von den 141 Fällen entfielen 115 Therapien (82%) auf Amphotericin B. In 9 Fällen (6,5%) wurde mit Diflucan, in weiteren 5 (3,5%) Fällen mit Vfend therapiert. Sempera kam 6 mal (4%) zum Einsatz. Die übrigen 6 Therapien entfielen gleichermaßen (jeweils 2%) auf Caspofungin und Ambisome. Von den 141 behandelten Patienten erreichten 18 (13%) eine komplette Restitution. 85 (60%) Patienten behielten Restinfiltrate, wohingegen 38 (27%) keine Verbesserung erfuhren. Die 18 Patienten mit einer kompletten Restitution überlebten alle (100%) die Chemotherapie, sowie die folgende Aplasiezeit. Von den 85 Patienten mit Restinfiltraten der Pilzpneumonie überlebten 83 (98%), und von den Patienten, deren Therapie initial nicht ansprach und welche umgesetzt wurden, überlebten 12 (32%) die Aplasiephase.

	Häufigkeit
Amphotericin B	115 (82%)
Diflucan	9 (6,5%)
Vfend	5 (3,5%)
Sempera	6 (4%)
Caspofungin	3 (2%)
Ambisome	3 (2%)
Total	141 (100%)

Tabelle 3.6: Häufigkeit der therapeutisch angewandten Antimykotika

In 103 (73%) Fällen haben die Patienten auf das gewählte Therapieregime angesprochen bzw. es trat keine therapielimitierende Nebenwirkung auf. Es war kein Wechsel der Therapie notwendig. Hingegen sprachen 38 (27%) Patienten nicht auf die gewählte

Therapie an bzw. es trat eine therapielimitierende Nebenwirkung auf, so dass eine Umsetzung der Therapie notwendig wurde. Es erhöhte sich bei den 115 mit Amphotericin B Therapierten in 58 Fällen (51%) der Kreatinin Wert über die Norm.

	AM-Wechsel	kein Wechsel	Total
Häufigkeit	38 (27%)	103 (73%)	141 (100%)

Tabelle 3.7: Häufigkeit eines notwendigen Wechsels in der antimykotischen Therapie

3.2.6 Antibiotische Therapie

Alle 141 Patienten hatten im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine begleitende intravenöse Antibiotikatherapie. Das Spektrum der verabreichten antibiotischen Substanzen war breit. Die 141 Patienten mit Pilzpneumonie wurden im Verlauf des stationären Aufenthaltes in 79 Fällen (56%) mit Ciprobay, in 23 Fällen (16%) mit Tavanic und in 8 Fällen (6%) mit Tazobac behandelt. Die restlichen 31 Fälle (22%) verteilten sich u.a. auf die Präparate Tarivid, Vancomycin, Bactrim forte.

	Ciprobay	Tavanic	Tazobac	andere	Total
Häufigkeit	79 (56%)	23 (16%)	8 (6%)	31 (22%)	141 (100%)

Tabelle 3.8: Häufigkeit der therapeutisch angewandten Antibiotika

4 Diskussion

4.1 Erläuterung der Ergebnisse

Die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion bei Patienten nach intensiver Chemotherapie ist eine gefürchtete und lebensgefährliche Komplikation, deren Risikofaktoren nur zum Teil bekannt sind. Die Mortalität wird in der Literatur mit 50 bis 75% beschrieben. 20% aller Infektionen bei Patienten mit akuten Leukämien sind Pilzinfektionen mit der Lunge als häufigste Lokalisation [21]. *Aspergillus* wurde als häufigster Erreger nachgewiesen [22]. Zahlreiche Antimykotika und deren Kombination wurden bereits getestet [23], [24], [25]. Die toxischen Nebenwirkungen eines häufig angewendeten Antimykotikums Amphotericin B sind hinlänglich bekannt [26]. Ein Durchbruch war diesbezüglich die Entwicklung von liposomalem Amphotericin B [27, 28].

In dieser Arbeit werden verschiedene Faktoren wie Rauchen, Art der Chemotherapie, Auftreten von Mucositiden, Wahl der prophylaktischen Antimykotika, Aplasiedauer und Gabe prophylaktischer Antibiotika auf ihren Einfluss auf die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektion bei intensiv chemotherapierten Patienten mit AML und MDS hin geprüft. Ausserdem wird eine Auswertung der Therapie einer Mykose vorgenommen.

4.2 Einfluss des Rauchens

Der Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Auftreten von Pilzpneumonien wird seit langem diskutiert, aber eine Korrela-

tion wurde bisher nicht nachgewiesen. In einem Fallbericht aus dem Jahre 1988 berichten Hamadeh et al. von einem 34jährigen Patienten, welcher 75 Tage nach einer Stammzelltransplantation aufgrund einer CML an einer invasiven Aspergillose verstarb [29]. Er hatte vor der Transplantation mehrere Wochen lang intensiv kontaminiertes Marihuana geraucht. Diesen Zusammenhang vermuten auch Szyper-Kravitz et al. 2001 in einem Fallbericht eines 46jährigen Rauchers, welcher ebenfalls eine Atemwegsbesiedlung und eine manifeste Aspergillusinvasion erlitten hat. In diesem Fall wurde der Pilz in den Zigarillos nachgewiesen [30].

In unserer Untersuchung konnte ebenfalls kein Nachweis dafür erbracht werden, dass entweder aktueller oder ehemaliger Nikotinabusus einen Risikofaktor für die Entwicklung einer invasiven Pilzinfektionen darstellt. Die Mehrheit der von uns untersuchten Patienten waren Nichtraucher und erkrankten prozentual häufiger an einer pulmonalen Mykose als Raucher oder ehemalige Raucher. Man kann daher konstatieren, dass in Einzelfällen ein Zusammenhang ausschlaggebend für die Erkrankung an einer invasiven Mykose sein kann, dies jedoch nicht auf die Mehrheit der Patienten zu übertragen ist.

4.3 Zusammenhang mit der Chemotherapie

Im Vergleich dazu wurden Zusammenhänge zwischen bestimmten Chemotherapeutika und der Entwicklung einer invasiven Mykose konstatiert. Kirchner et al. dokumentieren bei 14 von 95 Patienten invasive Mykosen nach Induktion mit Cytarabin [31]. Ek beschreibt Fieberepisoden, sowie Neutro- und Lymphopenien als kausale Faktoren zur Entwicklung teils lebensbedrohlicher Infektionen nach Cytarabingabe [32]. Desweiteren werden Cytarabin-assoziierte Lungeninfiltrationen beschrieben [33].

In unserem Fall bestätigt sich der o.g. Zusammenhang zum Cytarabin nicht. Die Chemotherapie, die bei unseren Patienten am

häufigsten einer invasiven Mykose vorausging, war der erste oder zweite Kurs der Doppelinduktion des ICE-Schemas. Es sind 83 von 141 Patienten nach diesem Chemotherapieprotokoll behandelt worden. Es besteht zwar ein Zusammenhang zwischen dem gewählten Chemotherapieschema und der Entstehung einer invasiven Mykose, jedoch lässt sich nicht die hochdosierte Ara-C-Gabe dafür verantwortlich machen, da gerade die beiden ICE-Schemata mit 100mg Ara-C/m² relativ niedrig dosiert sind. Im Vergleich dazu kommen nach dem HAM-Protokoll 3000mg/m² zum Einsatz. Hiernach erkrankten jedoch nur 39 von 141 Patienten an einer invasiven Mykose und stellten damit nur knapp ein Drittel der Patienten mit Mykosen. Es bleibt also festzuhalten, dass offenbar noch weitere Faktoren, außer der Dosierung der verschiedenen Chemotherapeutika Einfluss auf die Entstehung einer invasiven Mykose haben können. Zu diskutieren wäre da beispielsweise die Häufigkeit und der Zeitraum der Anwendung, da nach den ICE-Schemata kleinere Cytarabindosen als kontinuierliche Infusionen zusammenhängend über 7 Tage verabreicht werden, während bei dem hochdosierten HAM-Protokoll die Infusion über 3h 2x täglich läuft.

Desweiteren wurden für die Entstehung von Komplikationen weitere Nebenwirkungen der Chemotherapeutika diskutiert, insbesondere solche mit Läsionen der Haut und der Schleimhaut. In dieser Untersuchung ist die Häufigkeit und das zeitliche Auftreten einer Mucositis miterfasst worden. Dabei fiel auf, dass 64% der Patienten an einer Mucositis erkrankten, wobei davon wiederum 57% in der Aplasiephase auftraten. In lediglich 25% der Fälle wurde die Mucositis vor dem Zelltief diagnostiziert. Ähnlich verhält es sich mit dem Auftreten von Fieber. Fast alle Patienten entwickelten Fieber im Verlauf des stationären Aufenthaltes, wobei die weitaus meisten Patienten in der Aplasiephase, am ehesten als Ausdruck einer Infektion, Fieber entwickelten. Daher liegt der Schluss nahe, die Infektion der Mundschleimhaut und das Fieber in der Mehrheit der Fälle mit der durch das Chemotherapeuti-

kum herabgesetzten Immunantwort und zu einem geringeren Anteil mit anderen Nebenwirkungen, im Falle der Mucositis, einer Schädigung der Schleimhaut, in Zusammenhang zu bringen ist.

4.4 Hauptrisikofaktor Aplasie

Die Entwicklung einer Aplasie ist einer der Hauptrisikofaktoren zur Entstehung einer Pilzpneumonie bei onkologisch therapierten Patienten. Wie bereits in Kapitel 1.2.3 beschrieben sind darüber zahlreiche Arbeiten veröffentlicht worden. Auch in unserer Untersuchung ist dies klar erkennbar. 87% der Patienten mit Pilzpneumonie wiesen zumindest vorübergehend Leukozytenwerte unter $500/\mu\text{l}$ auf. Die Zahlen bestätigen den kausalen Zusammenhang zwischen der eingeschränkten Immunantwort nach Chemotherapie und der Infektion mit teilweise fakultativ pathogenen Pilzen.

Desweiteren bestätigten sich die Schwierigkeiten, welche beim Nachweis einer Pilzinfektion auftreten können, so dass eine Erregerdifferenzierung nicht vorgenommen werden konnte. Im Gegenteil konnte gezeigt werden, dass die Entnahme von Blutkulturen in Hinblick auf die Diagnostik einer invasiven Mykose keine Rolle spielt, denn selbst bei manifester Organmykose blieben die Blutkulturen in allen Fällen negativ. Dies bestätigt die Ergebnisse einer grossen Studie von Soogard et al., welche von 2154 angelegten Blutkulturen in 103 (4,8%) ein Hefe-positives Ergebnis fand [34].

4.5 Antimykotische Prophylaxe und Therapie

Der Einfluss einer antimykotischen Prophylaxe auf die Entwicklung und Verhinderung einer invasiven Mykose wurde ebenfalls in mehreren Arbeiten geprüft. Klastersky beschrieb 2004 gute Ergebnisse bei der empirischen Gabe von Amphotericin B, wodurch

die Morbiditäts- und die Mortalitätsrate gesenkt werden konnte [35]. Zonios und Bennett beschrieben 2008, dass Itraconazol zwar die Inzidenz von Hefeinfektionen reduziert, die Häufigkeit von systemischen Aspergillosen aber gleich bleibt [36]. Kaptan et al. fanden keinen Effekt auf die Entwicklung systemischer Pilzinfektionen bei prophylaktischer Gabe [37].

In unserer Kohorte erhielten bis auf 43 alle Patienten eine antimykotische Prophylaxe. Die Entstehung der invasiven Mykose hängt nicht von der Art der antimykotischen Prophylaxe ab. 368 Patienten erhielten eine Prophylaxe, 43 erhielten keine. Von den Patienten, die keine Prophylaxe erhielten, erkrankte nur einer an einer invasiven Mykose (0,25%). Das Risiko, eine invasive Pilzinfektion zu entwickeln, scheint also ohne eine prophylaktische Antimykotikatherapie nicht erhöht. Weiterhin gibt es Studien zum Effekt einer prophylaktischen Antibiotikatherapie auf die Entwicklung einer Mykose. Bargon et al. beschreiben eine Signifikanz in der Inzidenz der Aspergillusinfektionen bei Patienten, welche eine antibiotische Prophylaxe erhalten haben [38]. Gunther et al. beschreiben eine Unterdrückung von Candida im Magen-Darm-Trakt durch eine selektive Darmdekontamination mit einem Antimykotikum, welches allerdings auf eine Aspergillusbesiedlung im Respirationstrakt keinen Einfluss zeigte. Insgesamt reduzierte sich aber die Häufigkeit von Pilzinfektionen bei Immunkompromitierten [39]. In unserem Fall erhielten bis auf 12 alle unsere Patienten eine prophylaktische Antibiotikatherapie. Die Wahl der Antibiotika hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Mykose, es war kein prophylaktisches Antibiotikum gehäuft vertreten.

Die am häufigsten gewählte antimykotische Therapie war die mit Amphotericin B. Das liposomale Amphotericin B verbessert zwar nicht die Erfolgsrate, jedoch fällt die Nephrotoxizität unter der liposomalen Formulierung wesentlich geringer aus. Die Zahl der Patienten, bei denen es zu einem Anstieg des Kreatininwertes auf mehr als das Doppelte der Ausgangswerte kam, wurde hochsignifikant von 34 auf 19 Prozent gesenkt. Eine noch geringere Anzahl

an Medikamentennebenwirkungen zeigen die Echinocandine [40]. Ebenfalls besser verträglich als das konventionelle Amphotericin B ist Itraconazol, wie die Itraconazole Neutropenia Study Group zeigte [41]. Auch in dieser Auswertung zeigte sich eine bessere Nierenverträglichkeit der Azolderivate und des liposomalen Amphotericins. So konnten höhere Dosen über einen längeren Zeitraum gegeben werden. Die hohe Prozentzahl in der Anwendung von Amphotericin ist wohl auch darin begründet, dass die alternativ zur Verfügung stehenden Medikamente erst in den letzten Jahren entwickelt wurden und hier eine Vielzahl von Patienten vor mehr als 5 Jahren behandelt worden war.

Abschliessend lässt sich feststellen, dass die gefürchtete Komplikation einer invasiven Mykose in unserem Kollektiv bei 34% der intensiv chemotherapierten Patienten auftrat. Es liess sich weder ein Zusammenhang mit dem Status als Raucher noch mit der Wahl der antimykotischen und/oder antibiotischen Prophylaxe herstellen. Wir konnten an unserem Kollektiv zeigen, dass die Mehrzahl der erkrankten Patienten eine Aplasie, nach dem Chemotherapieregime ICE erhalten hatte. Die Wahl der Antimykotika entspricht der Verteilung in der Literatur zum Zeitpunkt der Therapie. Weitere Studien sind notwendig, um festzustellen, ob die antimykotische Prophylaxe sinnvoll ist, ob neu entwickelte diagnostische Methoden und Therapiemöglichkeiten und die damit einhergehende mögliche frühere Diagnosestellung zu einer Verbesserung der Therapie der Risikofaktoren zur Entwicklung einer invasiven Mykose führen.

5 Zusammenfassung

Anhand von Krankenunterlagen von 411 Patienten des Universitätsklinikums Düsseldorf mit AML oder MDS wurde insbesondere die Frage nach Risikofaktoren zur Entstehung einer Pilzpneumonie untersucht. Zur Auswertung kamen 84 Parameter, welche einen möglichen Einflussfaktor darstellen konnten.

Aufgrund der Untersuchungen ergibt sich folgendes Bild: Rauchen war kein hervorragender Risikofaktor zur Entwicklung einer Pilzpneumonie. Rund 40% der Patienten erkrankten unabhängig von ihrer Nikotinanamnese an einer Pilzpneumonie. Die Aplasie wurde als Risikofaktor bestätigt. Patienten, welche eine Induktionschemotherapie nach dem ICE-Schema erhielten entwickelten häufiger eine Aplasie mit Fieber, ebenso wie sie häufiger an einer Mucositis und einer Pilzpneumonie erkrankten, als jene Patienten, welche nach anderen Therapieschemata behandelt wurden. Es konnte kein Zusammenhang hergestellt werden zwischen der Wahl der antimykotischen Prophylaxe/Therapie und der Entstehung einer Pilzpneumonie. Mithilfe verbesserter mikrobiologischer Diagnostik und bildgebender Verfahren, sowie neu entwickelter Chemotherapeutika sollte das frühzeitige Erkennen einer invasiven Pilzinfektion eines der Ziele in der Behandlungsstrategie der Pilzpneumonie sein.

Abkürzungen

A-HAM	Cytosin-Arabinosid, Mitoxantron, ATRA
AML	akute myeloische Leukämie
ARDS	adult respiratory distress syndrom
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
CVVH	kontinuierlich veno-venöse Hämofiltration
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DysE	Dysplasie in Erythropoese
FAB	French-American-British Group
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HAM	Ara-C, Mitoxantron
ICE	Idarubicin, Ara-C, Etoposid
IL-10	Interleukin-10
i.v.	intravenös
KMT	Knochenmarktransplantation
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MTX	Methotrexat
p.o.	per os
PR	partielle Remission
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss
RAEB/T	RAEB in Transformation

RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit Multilinien-Dysplasie
RCMD-RD	Refraktäre Zytopenie mit Multilinien-Dysplasie und Ringsideroblasten
RNS	Ribonukleinsäure
TAD-9	6-Thioguanin, Ara-C, Daunorubicin
TNF-alpha	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
ZVK	zentral venöser Katheter

Tabellenverzeichnis

1.1	FAB-Klassifikation AML	5
1.2	FAB-Klassifikation MDS	11
1.3	WHO-Klassifikation MDS	12
1.4	Internationales Prognose-Scoring-System	12
1.5	Risikoabschätzung	12
3.1	Einfluss des Nikotinkonsums auf die Häufigkeit von Pilzerkrankungen	38
3.2	χ^2 -Test Nikotinabusus	39
3.3	Einfluss der prophylaktisch angewandten Antimy- kotika auf die Häufigkeit von Pilzerkrankungen . .	39
3.4	Häufigkeit der angewandten Chemotherapie . . .	40
3.5	Aplasiedauer	41
3.6	Häufigkeit der therapeutisch angewandten Anti- mykotika	41
3.7	Häufigkeit eines notwendigen Wechsels in der anti- mykotischen Therapie	42
3.8	Häufigkeit der therapeutisch angewandten Anti- biotika	42

Literaturverzeichnis

- [1] Löwenberg and et al. *Acute myeloid leukemia. N Engl J Med.*, 341(14):1051–62, 1999.
- [2] Lex and et al. *Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and t-cell lymphoma—a rationale for tailored supportive care. Support Care Cancer*, 9(7):514–21, 2001.
- [3] Kliasova and et al. *Invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. Ter Arkh*, 75(7):63–8, 2005.
- [4] Bodey and et al. *Management of persistent fever in the neutropenic patient. Am J Med*, 108(4):343–5, 2000.
- [5] Barson and et al. *Management of infections in children with cancer. Hematol Oncol Clin North Am*, 1(4):801–39, 2000.
- [6] Cornely and et al. *Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. J Antimicrob Chemother.*, 61(4):939–46, 2008.
- [7] Pagano and et al. *Pulmonary fungal infection with yeasts and pneumocystis in patients with hematological malignancies. Ann Med*, 37(4):259–69, 2005.
- [8] Dockrell DH. *Salvage therapy for invasive aspergillosis. J Antimicrob Chemother.*, 61(1):141–4, 2008.
- [9] Chen and et al. *Administration of leukemic granulocyte colony-stimulating factor to donors: the changes in donor bone marrow cell composition and the transplantation outcome. Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 40(12):834–7, 2001.

- [10] Tuffaha and et al. *The use an effectiveness of granulocyte-stimulating factor in primary prophylaxis for febrile neutropenia in the outpatient setting. J Oncol Pharm Pract.*, Epub ahead of print(Epub ahead of print):Epub ahead of print, 2008.
- [11] Ganser and et al. *Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia. Br J Haematol*, 109(3):672, 2000.
- [12] Michel and et al. *Use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to increase chemotherapy dose-intensity: a randomized trial in very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol*, 18(7):1517–24, 2000.
- [13] Czygier and et al. *The effect of granulocyte colony stimulating factor on neutrophil functions in children with neutropenia after chemotherapy in the course of neoplasma. Adv Med Sci.*, 52(1):143–6, 2007.
- [14] Woszczek and et al. *Il-10 inhibits cysteinyl leukotriene-induced activation of human monocytes and monocyte-derived dendritic cells. J Immunol.*, 180(11):7597–603, 2008.
- [15] Vokurka and et al. *Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. Support Care Center*, 9(14):974–6, 2006.
- [16] Lauten and et al. *Protein expression of the glucocorticoid receptor in childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica*, 88(11):1253–8, 2003.
- [17] Hurwitz and et al. *Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer*, 88(8):1964–9, 2000.
- [18] Maertens and et al. *Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. Blood*, 97(6):1604–10, 2001.

- [19] Hidalgo and et al. *Correlation between high-resolution computed tomography and galactomannan antigenemia in adult hematologic patients at risk for invasive aspergillosis*. *Eur J Radiol.*, Epub ahead of print(Epub ahead of print):Epub ahead of print, 2008.
- [20] Maschmeyer et al. *Standardempfehlungen der arbeitgemeinschaft infektologie in der hämatologie und onkologie der deutschen gesellschaft für hämatologie und onkologie*. *Dtsch Med Wochenschr*, 124(Suppl 1):18–23, 1999.
- [21] Jagarlamudi and et al. *Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes*. *Med Oncol*, 17(2):111–16, 2000.
- [22] Warnock and et al. *Epidemiology and prevention of invasive aspergillosis*. *Curr Infect Dis Rep*, 3(6):507–16, 2001.
- [23] Gloria and et al. *Liposomal amphotericin b versus the combination of fluconazol and itraconazol as prophylaxis for invasive fungal infections during induction*. *Cancer*, 97(2):450–6, 2003.
- [24] Kieren and et al. *Itraconazol versus fluconazol for prevention of fungal infections in patients receiving allogenic stem cell transplants*. *Blood*, 103(4):1527–33, 2004.
- [25] Raoul and et al. *Variconazol versus amphotericin b for primary therapy of invasive aspergillosis*. *NEJM*, 347(6):408–15, 2002.
- [26] Anaissie and et al. *Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin therapy*. *Am J Med*, 91(2):142–50, 1991.
- [27] Wingard and et al. *Caspofungin versus amphotericin b for candidemia: a pharmacoeconomic analysis*. *Clin Ther.*, 6(27):960–9, 2005.
- [28] Kauffman and Carver. *Update on echinocandin antifungals*. *Semin Respir Crit Care Med.*, 2(29):211–9, 2008.

- [29] Hamadeh and et al. *Fatal aspergillosis associated with smoking marijuana, in a marrow transplant recipient. Chest*, 94(2):432–3, 1988.
- [30] Szyper-Kravitz and et al. *Early invasive pulmonary aspergillosis in a leukemia patient linked to aspergillus contaminated marijuana smoking. Leuk Lymphoma*, 42(6):1433–7, 2001.
- [31] Kirchner and et al. *Pulmonary aspergillosis of induction therapy in acute myeloid leukemia in adults. findings in chest x-rays and computed tomography. Aktuelle Radiol.*, 8(2):87–9, 1998.
- [32] Ek and et al. *Ara-c fever and infections after high-dose ara-c treatment in pediatric lymphoid malignancies. J Pediatr Hematol Oncol.*, 7(27):364–9, 2005.
- [33] Forghieri and et al. *Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography: a possible complication with benign outcome in leukemic patients. Haematologica.*, 9(92):85–90, 2007.
- [34] Sogaard and et al. *Detection of candidaemia in high risk patients: can yield of blood cultures be improved by blind subculture? Scand J Infect Dis*, 38(3):187–91, 2006.
- [35] Klastersky. *Empirical antifungal therapy. Int J Antimicrob Agents.*, 2(23):105–12, 2004.
- [36] Zonios and et al. *Update on azole antifungals. Semin Respir Crit Care Med.*, 29(2):198–210, 2008.
- [37] Kaptan and et al. *Itraconazol is not effective for the prophylaxis of fungal infections in patients with neutropenia. J Infect Chemother*, 9(1):40–5, 2003.
- [38] Bargon and et al. *Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increase prevalence of aspergillus colonization. Respir Med*, 93(11):835–8, 1999.
- [39] van Till and et al. *Single-drug therapy or selective decontamination of the digestive tract as antifungalprophylaxis in criti-*

- cally ill patients. a systematic review. Crit Care.*, 11(6):126, 2007.
- [40] Eschenauer. *Comparison of echinocandin antifungals. Ther Clin Risk Manag.*, 3(1):71–97, 2007.
- [41] Boogaerts and et al. *Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin b deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. a randomized, controlled trial. Annals of Internal Medicine*, 135(6):412–22, 2001.

Lebenslauf

Kay O. Kloft

Adresse: Goethestr. 2
40237 Düsseldorf

Geboren am: 20. März 1974

Ort: Düsseldorf

Familienstand: Verheiratet, 2 Kinder

Nationalität Deutsch

Schule & Studium

1993 Abitur

1993 – 1995 Zivildienst

1995 – 1998 Ausbildung zum Tischler

1998 – 2006 Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berufserfahrung

2006 – 2007 Klinik für Radiologie, Prof. Dr. med. Chr. Müller-Leisse,
Maria Hilf Mönchengladbach

2007 – 2008 Medizinische Klinik, Prof. Dr. med. U. Treichel,
Dominikus KH Düsseldorf

2008 – Medizinische Klinik 6, Prof. Dr. med. E. Schulze-Lohoff,
Marienhospital Duisburg

Düsseldorf, den 15. Mai 2009