

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,
Rheumatologie)

Untersuchung zur Wirksamkeit verschiedener antifungaler
Prophylaxen an einer Kohorte von Chemotherapie-behan-
delten Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Franke, Philipp-Jakob

2023

Dekan: Professor Dr. med. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Vogel
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. P. Lang

Tag der Disputation: 24.10.2023

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IV
1 EINLEITUNG	1
1.1 Infektionskrankheiten	2
1.2 Opportunistische Infektionen.....	4
1.3 Patientenkollektiv mit Prädisposition.....	5
1.3.1 Patienten mit Leukämie	6
1.4 Mykosen	7
1.4.1 Opportunistische Mykosen.....	8
1.4.2 Mykosen: Inzidenz und Letalität	9
1.5 Antifungale Prophylaxe.....	11
1.6 Zielsetzung der Arbeit	15
2 MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 Studiendesign.....	16
2.2 Einschlusskriterien.....	16
2.3 Ausschlusskriterien.....	16
2.4 Datenerhebung.....	17
2.5 Gruppierung des Untersuchungskollektivs.....	20
2.6 Wirksamkeitsanalyse	22
2.7 Statistische Methoden.....	22
3 ERGEBNISSE	25
3.1 Patientenselektion.....	25
3.2 FAB-Klassifizierung.....	26
3.3 Patientencharakteristika.....	29
3.4 Fallzahlen.....	32
3.5 Fungale Durchbruchinfektionen	33
3.6 Antifungale Prophylaxe.....	36
3.6.1 Primärapplikation, Aufsättigungsdosis und Dauer.....	37
3.6.2 Wirksamkeitsanalyse Antifungale Prophylaxe.....	39

3.6.2.1	Induktionszeitraum	39
3.6.2.2	Konsolidierungszeitraum.....	40
3.6.2.3	Zusammenfassung Wirksamkeitsanalyse	40
3.7	Aufenthaltsbezogene Auswertung.....	41
3.7.1	Krankenstation.....	41
3.7.2	Verweildauer	42
3.7.3	Zimmer mit Filtration	42
3.7.4	Chemotherapie.....	45
3.7.5	Computertomographie	45
3.7.6	Neutropenie	46
3.7.7	Fieberdauer	46
3.7.8	Amphotericin	46
3.8	Multivariatanalyse	47
3.8.1	Univariate Logistische Regressionsanalyse.....	48
3.8.2	Multivariate Logistische Regressionsanalyse.....	51
3.8.3	Univariat vs. Multivariat und Modelleinschränkungen.....	51
3.9	Überlebensanalyse	52
3.10	Todesursache	56
4	DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	58
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	59
4.2	Limitationen.....	67
4.3	Anregungen und Herausforderungen.....	68
5	ZUSAMMENFASSUNG	72
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	75
7	ANHANG.....	86
7.1	Abbildungsverzeichnis	86
7.2	Tabellenverzeichnis	87
7.3	Excel Tabelle – Biodatenbank AML-Kohorte.....	88
7.4	Excel Tabelle – Biodatenbank Durchbruchsinfektionen.....	99
7.5	EORTC/MSG Kriterien 2008.....	103
7.6	SPSS Kreuztabelle – Primärapplikation einer AFP.....	106

7.7	SPSS Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Test - Durchbruchsinfektionen	107
	Induktionszeitraum	107
7.8	SPSS Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Test - Durchbruchsinfektionen	108
	Konsolidierungszeitraum.....	108
7.9	SPSS Kreuztabelle - Fälle je Station	109
7.10	SPSS Kreuztabelle – Aufenthalt (ja/nein) in einem HEPA-Zimmer.....	110
7.11	SPSS Kreuztabelle – Chemotherapieregime Gesamttherapiezeitraum	111
7.12	SPSS Kreuztabelle – Ereignis Neutropenie (ja/nein)	112
8	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	113

Abkürzungsverzeichnis

AFP.....	Antifungale Prophylaxe
AFT	Antifungale Therapie
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AIDS.....	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AML	Akute Myeloische Leukämie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
bIFD.....	breakthrough Invasive Fungal Disease/Durchbruchsinfektion
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT.....	Computertomographie
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
ECMM.....	European Confederation of Medical Mycology
EORTC/MSG ...	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
ESCMID.....	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FAB	French American British
FUO	Fever of Unknown Origin
GMI	Galaktomannan-Index
HDAC.....	Hochdosis-Cytosinarabinosid
HDC.....	Hochdosischemotherapie
HEPA.....	High-Efficiency Particulate Airfilter
HIV	Human-Immundeficiency-Virus
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IDSA.....	Infectious Diseases Society of America
IFD.....	Invasive Pilzinfektionen
ITS	Intensivstation
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS-EB.....	Myelodysplastisches Syndrom mit Blastenexzess
MRC CMM	Medical Research Council Centre for Medical Mycology
MSD	Merck, Sharp & Dohme
NRZMyk	Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen
PPVL	Positive-Pressure Ventilation Lobby
PRR	Pattern-Recognition-Rezeptoren
SARS-Cov-2.....	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TLR	Toll-like-Rezeptoren
WHO	Weltgesundheitsorganisation/World Health Organization

1 Einleitung

Neue Therapien in der Hämatonkologie wirken nicht nur auf das blutbildende System, sondern modulieren auch das Immunsystem. Dies geschieht zum einen durch eine Unterdrückung, zum anderen ist aber auch eine Stimulierung des Immunsystems möglich. War dieser Therapieansatz traditionell der Hämatonkologie vorbehalten, findet heutzutage die Immunmodulation mehr und mehr Anwendung in vielen anderen Fachbereichen der Medizin.

Neben den zahlreichen Vorteilen, die diese Art der Intervention mit sich bringt, muss allerdings auch auf die Nachteile hingewiesen werden. Das Immunsystem nimmt eine „Wächterfunktion“ ein, die den Menschen vor pathogenen Eindringlingen wie Bakterien, Viren und Pilzen schützt. Diese Funktion wird somit zunehmend unterminiert.

So unterliegen Patienten, deren Immunsystem unterdrückt wurde, einem erhöhten Infektionsrisiko, was mit gesteigerter Morbidität und Mortalität einhergeht. Um dieses Risiko zu reduzieren, besteht die Möglichkeit einer antibakteriellen, antiviralen und antifungalen Prophylaxe (AFP).

Die Empfehlungen zur AFP werden von verschiedenen Fachgesellschaften kontrovers diskutiert. In der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) bestehen diese seit 2009 und wurden wiederholt aktualisiert, zuletzt 2018 (Mellinghoff et al., 2018). Ein Problem ist die begrenzte Vergleichbarkeit von Prophylaxestudien durch inhomogene Patientenkollektive mit mannigfachen Risikofaktoren (Ullmann & Cornely, 2006).

Folglich liegt der Schwerpunkt dieser Promotionsarbeit auf der fundierten Analyse einer antifungalen Prophylaxestrategie bei Patienten, die an einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) erkrankt sind und Induktionschemotherapien mit nachfolgenden Konsolidierungschemotherapien innerhalb eines primären Non-transplant-Settings erhalten haben. Über einen Beobachtungszeitraum von elf Jahren wurden über 200 Patienten identifiziert und in einer komplexen Biodatenbank erfasst. Analysiert wurde jeder stationäre Aufenthalt, der sich aus den Therapieabschnitten der Induktion und Konsolidierung zusammensetzte, sowie die dazugehörige AFP.

Die Wirksamkeit wird anhand des Auftretens von invasiven Mykosen – sogenannten Durchbruchinfektionen – unter den jeweiligen Prophylaktika bewertet. Je weniger invasive Mykosen, desto effektiver die Wirksamkeit der AFP.

1.1 Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten sind Störungen, die durch Organismen wie Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten verursacht werden. Viele Organismen leben in und auf unserem Körper. Sie sind normalerweise harmlos oder sogar hilfreich. Unter bestimmten Umständen können diverse Organismen jedoch Krankheiten verursachen.

Obwohl Fortschritte bei der Ausrottung oder Bekämpfung dieser Krankheiten erzielt wurden, bleibt die Menschheit anfällig für eine Vielzahl neuer und wiederauflebender pathogener Organismen. Infektionskrankheiten zählen laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) weiterhin zu den häufigsten Todesursachen weltweit, ihnen fielen 2010 über 15 Millionen Menschen zum Opfer (siehe Abbildung 1).

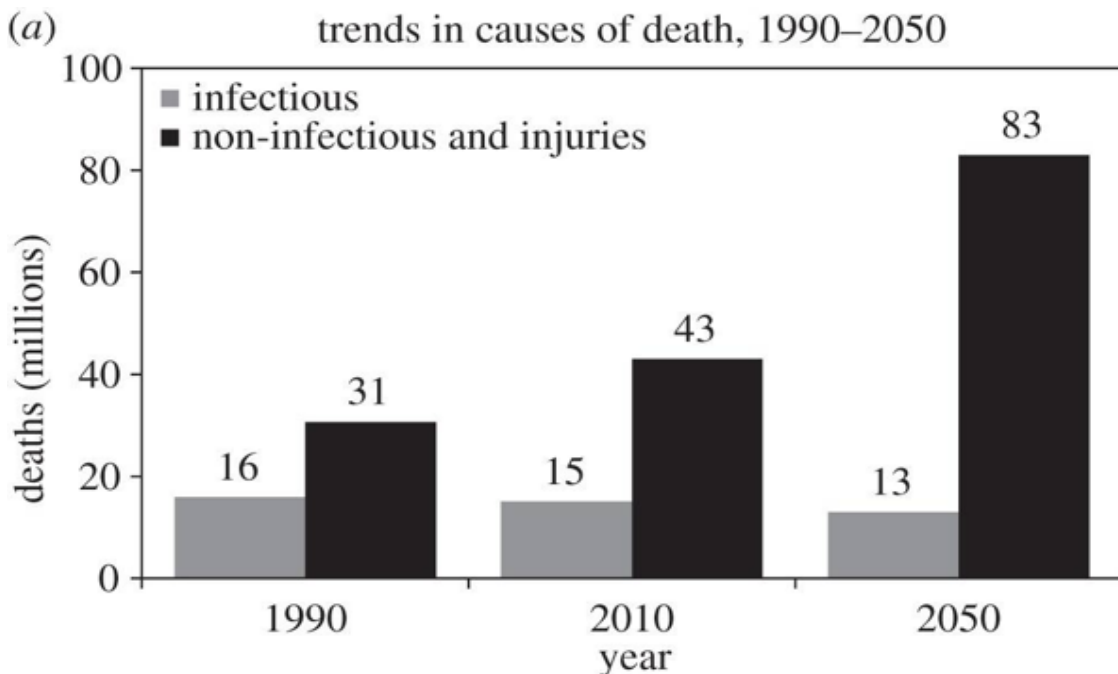
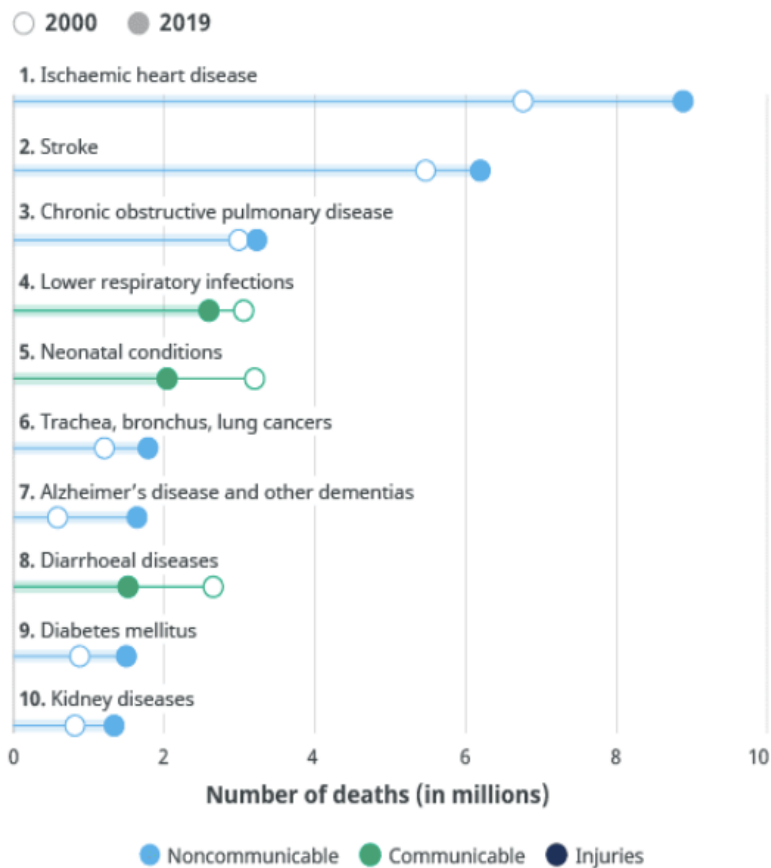


Abbildung 1: Prognostizierte Todesursachen 1990–2050

Quelle: Dye, 2014, S. 3

Auch wenn die Tendenz fallend ist, sind Infektionskrankheiten nirgendwo auf der Welt zu einer vernachlässigbaren Ursache für Krankheit und Tod geworden (Dye, 2014). Ansteckende Krankheiten (communicable diseases) repräsentieren drei der zehn häufigsten Ursachen weltweit, die im Jahr 2019 zum Tod führten (siehe Abbildung 2).

Leading causes of death globally



Source: WHO Global Health Estimates.

Abbildung 2: Die 10 häufigsten Todesursachen 2019 weltweit

Quelle: WHO, 2020

In westlichen Industrieländern wie Deutschland haben diese bis zum Beginn der Corona-Pandemie eine untergeordnete Rolle gespielt und an Bedeutung verloren (Hiepe et al., 2006). Ursachen dafür sind ein verändertes Gesundheits- und Hygienebewusstsein, Reihenimpfungen und ein Repertoire von potenten Gegenmitteln (Robert Koch-Institut, 2018). Opportunistische Krankheitserreger bilden jedoch weiterhin einen zusätzlichen Fokus.

1.2 Opportunistische Infektionen

Von dieser Art der Infektion sind insbesondere Patienten mit abgeschwächter Immunlage oder einer Barrierestörung betroffen. Das Keimspektrum reicht von Bakterien über Viren bis hin zu Pilzen und Parasiten und nutzt eine verminderte Immunabwehr aus. Ein Opportunist stellt für einen gesunden Wirt keine Bedrohung dar, ist der Wirt jedoch immun-kompromittiert, kann dies mit schweren bis lebensbedrohlichen Erkrankungen einhergehen.

Opportunistische Infektionen fanden ihre Ersterwähnung in den 1980er-Jahren im Zuge der Human-Immundefizienz-Virus(HIV)/Acquired-Immundefizienz-Syndrom (AIDS)-Epidemie. Diese Infektionen zeigen sich initial durch einen Befall mit Herpesviren und Pilzen, welcher durch eine Disbalance zwischen Immunabwehr und Kolonisationsstatus hervorgerufen wird (Salzberger & Witzke, 2019). Während in wohlhabenden Industrieländern eine effektive Prophylaxe und Therapie für HIV-Patienten etabliert wurde und somit opportunistische Infektionen in diesem Bereich eingedämmt wurden, bestehen diese weiterhin in Entwicklungsländern und fordern Menschenleben (Mahy et al., 2019).

Wohlhabende Länder in Europa stehen jedoch durch opportunistische Infektionen vor neuen Herausforderungen. Die iatrogen verursachte Modulation und Schwächung des Immunsystems in diversen medizinischen Fachdisziplinen lässt zum einen die Anzahl der Patienten mit Prädisposition stetig steigen und zum anderen gleichzeitig das Patientenkollektiv an sich heterogener werden (Kyi et al., 2014). Diese neu geschaffenen „Opportunitäten“ sind menschengemachte Veränderungen und daraus resultierende Herausforderungen verlangen somit auch eine effektive Antwort für diese Patientengruppe.

1.3 Patientenkollektiv mit Prädisposition

Das betroffene Kollektiv lässt sich unterteilen in Patienten mit maligner und nicht-maligner Grunderkrankung, iatrogener Immunsuppression und -modulation und therapieassoziierte Komplikationen.

Patienten mit maligner Grunderkrankung, die auch das Immunsystem alteriert und bei denen eine prolongierte Neutropenie vorliegt, zeigen ein erhöhtes Infektionsgeschehen (Mellinghoff et al., 2018). Patienten, welche einem Therapiekonzept unterliegen, welches das Immunsystem durch eine Hochdosischemotherapie (HDC) oder Stammzelltransplantation (HSZT) supprimiert oder moduliert, unterliegen ebenso einem erhöhten Infektionsrisiko (Kern et al., 2000). Es besteht insbesondere für immunmodulierende Medikamente ein erweiterter Einsatz durch z. B. Organtransplantationen und Autoimmunerkrankungen (Reinwald et al., 2015). Diese immunmodulierenden Therapieansätze bestehen unter anderem aus Kortikosteroiden, Biologika wie Tyrosinkinaseinhibitoren, Antikörpern, Checkpoint-Inhibitoren, Calcineurininhibitoren und Interleukinhemmern (Kyi et al., 2014; Reinwald et al., 2015).

Therapieassoziierte opportunistische Infektionen stellen ein weiteres Risiko dar. Hierzu gehören beispielsweise Barrierestörungen durch periphere und zentrale Zugänge zum menschlichen Gefäßsystem, beatmungspflichtige Patienten, aber auch die komplizierte Bauchoperation, verlängerter Krankenhausaufenthalt, parenterale Ernährung und dialysepflichtige Patienten (Patterson, 2005). Ferner begünstigt der fortwährend hohe Gebrauch von Breitbandantibiotika in Krankenhäusern ein opportunistisches Infektionsgeschehen, da die normalerweise mit Pilzen konkurrierenden nichtpathogenen körpereigenen Bakterienpopulationen eliminiert oder verringert werden (Holzheimer & Dralle, 2002). Die jeweilige Grunderkrankung eines Patienten kann auch einen Einfluss auf das Infektionsgeschehen nehmen. Hier zeigten insbesondere Patienten mit einem Diabetes mellitus oder chronischer Lungenerkrankung (COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma bronchiale, Sarkoidose) eine erhöhte Pilzinfektionsrate (Hope et al., 2005). Auch akute Lungenerkrankungen wie eine schwere Influenza und die Coronaviruserkrankung können bei Immunkompromittierten (Garcia-Vidal et al., 2011) oder auf Intensivstation (ITS) behandelten Patienten eine invasive Aspergillose begünstigen (Lahmer et al., 2020; Schauwvlieghe et al., 2018).

Auch exogene Besiedlungsfaktoren, bedingt durch Beruf und Wohnsituation, lassen das Risiko für mykosebedingte Infektionen steigen, unabhängig vom Gesundheitszustand des Wirts (J. Maertens et al., 2001).

Dies verdeutlicht, dass das Patientenkollektiv mit Prädisposition und damit einhergehenden Risikofaktoren sich nicht nur vergrößert hat, sondern auch an sich heterogener wird. Damit ist für ein optimales antiinfektiöses Management eine fundierte Kenntnis von Risikofaktoren notwendig.

Ein Patientenkollektiv, welches besonders von opportunistischen Infektionen und somit auch Pilzinfektionen betroffen ist, sind Patienten mit Leukämie.

1.3.1 Patienten mit Leukämie

Fortschritte bei der Behandlung von diversen Grunderkrankungen haben die infektionsgefährdeten Patientenpopulationen durch den vermehrten Einsatz von aggressiven Therapiekonzepten erweitert.

Zu den Hochrisikogruppen gehören Patienten, die wegen einer AML oder eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) eine Induktionschemotherapie/Konsolidierung oder eine HSZT durchlaufen (Koehler et al., 2017; Teng et al., 2015). Die mit der Therapie assoziierte Funktionsstörung des adaptiven Immunsystems und die prolongierte Neutropenie machen diese Patientengruppe besonders vulnerabel gegenüber Mykosen, insbesondere im Initialstadium des Therapieregimes (Cornely et al., 2011). Oft sind Länge und Schwere der Neutropenie ausschlaggebend für das Infektionsrisiko (Bodey, 1966). Diese Erkenntnis deckt sich mit der entscheidenden Rolle von Granulozyten in der angeborenen Immunabwehr von Pilzinfektionen (Salazar & Brown, 2018). Therapien, welche eine prolongierte (> 10 Tage) Neutropenie (< 100 Zellen/ μ l) hervorrufen, stellen einen idealen Nährboden für systemische Pilzinfektionen dar (El-Cheikh et al., 2007; Goodman et al., 1992; Winston et al., 2003).

Auch wenn die assoziierte Mortalität durch Bakterien und Viren durch verbesserte Therapie- und Hygienekonzepte in den letzten Jahren in diesem Patientenkollektiv reduziert wurde, bleibt die Mortalität – hervorgerufen durch invasive Pilzkrankheiten – weiterhin hoch (Rieger et al., 2012; Rogers et al., 2011). Patienten, die sich einer HDC oder HSZT unterziehen, entwickeln zu 90 % eine Infektion im Sinne eines Fever of Unknown Origin

(FUO) (Signorelli et al., 2020). Eine der Ursachen ist die Pilzinfektion, welche mit einer hohen Mortalität einhergehen kann (Moreno-García et al., 2019).

Somit haben opportunistische Infektionen und besonders invasive Mykosen an Bedeutung gewonnen. Um dieser Herausforderung zu begegnen, sind Kenntnisse über Pilzpathogene im Umfeld, Risikofaktoren des Wirtes und die Komplexität der Pilzdiagnostik erforderlich.

1.4 Mykosen

Weltweit kommen über eine Million Pilzarten vor, wovon zirka 150–300 Arten als pathogen für den Menschen eingestuft werden (Mylonakis et al., 2011). Jedoch haben eine weitaus größere Anzahl an pathogenen Pilzarten einen enormen Einfluss auf die Pflanzen- und Tierwelt.

Dass weltweit Pilze Einfluss auf die Gesundheit von Menschen, die Artenvielfalt, das Ökosystem und letztendlich die Ernährungssicherheit für die Gesellschaft nehmen, erläuterten Fisher et al. bereits im Nature Magazine (2012). So können Pilzpathogene durch Massensterben von Pflanzen die Ernährungssicherheit bedrohen sowie durch Toxinproduktion Lebensmittel ungenießbar machen und kanzerogen wirken (Fisher et al., 2012). Der gesundheitliche und gesamtwirtschaftliche Schaden durch Pilzpathogene ist nicht zu unterschätzen (Zhao et al., 2016).

Der Klimawandel trägt zudem zu einer stetigen Ausbreitung von Pilzen nach Norden bei. Wo früher Klimazonen durch kühle Temperaturen einen unsichtbaren Schutzmantel darstellten, reduziert sich dieser Effekt zunehmend (Fones et al., 2017). Somit verlassen Pilze weltweit ihr ursprüngliches Habitat und das auf sie angepasste ökologische System und werden in neuen Ökosystemen ansässig und invasiv.

So wie Viren Virulenzfaktoren besitzen, haben auch Pilze Pathogenitätsfaktoren wie Proteasen, Haftfaktoren und Kapseln (Morschhäuser et al., 1996). Gegen Bakterien und Viren gibt es gut etablierte Präventionskonzepte. Pilze stellen jedoch weiterhin eine herausfordernde Ursache von Infektionen dar, welche mit einer hohen Mortalität in der entsprechenden Risikopopulation assoziiert ist (Rogers et al., 2011). Wirtsstatus, Art der Mykose und die jeweiligen Pathogenitätsfaktoren nehmen Einfluss auf das Infektionsgeschehen.

Invasive Mykosen sind mit einer hohen Sterberate assoziiert, was jedoch oft unterschätzt wird (Brown et al., 2012). Die WHO hat deshalb bis dato kein offizielles Programm gegen Pilzinfektionen implementiert und erstmalig im Jahr 2020 zunächst eine Expertengruppe zur Identifizierung prioritärer Pilzpathogene – ohne Beschlüsse – einberufen (WHO, 2020a).

Professor Gordon Brown, Direktor des „Medical Research Council Centre for Medical Mycology“ (MRC CMM) an der Universität Aberdeen, sieht bei invasiven Mykosen eine hohe Sterberate von über 50 % (Brown et al., 2012). Seine Schätzungen belaufen sich auf über 1,5 Millionen Menschen, die jedes Jahr an invasiven Mykosen versterben (siehe Tabelle 1).

Es wird jedoch eine noch höhere Dunkelziffer angenommen, hervorgerufen durch unterdiagnostizierte und fehldiagnostizierte Fälle sowie eine schlechte Datenlage. 90 % aller invasiven Mykosen, die tödlich verlaufen, werden durch die folgenden vier Arten hervorgerufen: *Aspergillus*, *Candida*, *Pneumocystis* und *Cryptococcus* (Brown et al., 2012).

Tabelle 1: Statistik der 10 bedeutendsten invasiven Pilzinfektionen

Quelle: Brown et al., 2012, S. 3

Disease (most common species)	Location	Estimated life-threatening infections/year at that location*	Mortality rates (% in infected populations)*
Opportunistic invasive mycoses			
Aspergillosis (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Worldwide	>200,000	30–95
Candidiasis (<i>Candida albicans</i>)	Worldwide	>400,000	46–75
Cryptococcosis (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	Worldwide	>1,000,000	20–70
Mucormycosis (<i>Rhizopus oryzae</i>)	Worldwide	>10,000	30–90
Pneumocystis (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)	Worldwide	>400,000	20–80
Endemic dimorphic mycoses*†			
Blastomycosis (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	Midwestern and Atlantic United States	~3,000	<2–68
Coccidioidomycosis (<i>Coccidioides immitis</i>)	Southwestern United States	~25,000	<1–70
Histoplasmosis (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	Midwestern United States	~25,000	28–50
Paracoccidioidomycosis (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)	Brazil	~4,000	5–27
Penicilliosis (<i>Penicillium marneffeii</i>)	Southeast Asia	>8,000	2–75

*Most of these figures are estimates based on available data, and the logic behind these estimates can be found in the text and in the Supplementary Materials. †Endemic dimorphic mycoses can occur at many locations throughout the world. However, data for most of those locations are severely limited. For these mycoses, we have estimated the infections per year and the mortality at a specific location, where the most data are available.

1.4.1 Opportunistische Mykosen

Mykosen aus Süd- und Nordamerika stellen hauptsächlich die primären Mykosen dar und gelten zum Großteil als obligat pathogen. Einige prominente Vertreter sind

Histoplasmosen, Blastomykosen und Kokzidiomykosen bis hin zu *Coccidioides immitis* und *Sporothrix schenckii*. Bei dieser Art der endemischen Mykose infiziert sich ein immunkompetenter Wirt über eingeatmete pathogene Sporen oder Hyphen in der Lunge oder über Hautverletzungen (Lass-Flörl, 2020). Diese Infektionen gelten auch als Reisedemykosen, die durch Exposition in einem Endemiegebiet übertragen werden.

In Europa und Deutschland sind opportunistische Mykosen von hoher Relevanz. Diese werden durch Faktoren begünstigt, welche bereits im Kapitel „2.3 Patientenkollektiv mit Prädisposition“ erörtert wurden. Sie gelten als fakultativ pathogen, da die herabgesetzte Immunsituation des Wirtes einen idealen Nährboden bildet. Prominente Vertreter aus der Klasse der Hefepilze sind *Candida*-Spezies und *Cryptococcus neoformans*, aus der Klasse der Schimmelpilze *Aspergillus*-, *Mucorales*-, *Scedosporium*- und *Fusarium*-Spezies (Lass-Flörl, 2009). Die Häufigkeit kann im klinischen Alltag variieren und unterliegt wirtsfremden Faktoren wie lokalen Umgebungsfaktoren, dem geographischen Milieu, der Art des Krankenhauses und sogar der Art der Abteilung (Lass-Flörl, 2020).

1.4.2 Mykosen: Inzidenz und Letalität

Invasive Pilzinfektionen (IFI) sind einer der Haupttreiber für Morbidität und Mortalität bei hämatologischen Patienten, welche an akuter Leukämie oder dem myelodysplastischen Syndrom erkrankt sind und mit einer intensiven Induktionstherapie induziert werden (Moreno-García et al., 2019). Zu den risikobehafteten Therapieregimen gehören vor allem die HDC und die HSZT (Baddley et al., 2010; Hamza et al., 2004). Dieses Risiko ist bedingt durch eine verlängerte Knochenmarksaplasie nach der Chemotherapie (Barreto et al., 2013). Je nach Land, Institution und Behandlungsregime kann die Gesamtinzidenzrate an Pilzinfektionen dieser Patienten zwischen 5 und 40 % schwanken (Hamza et al., 2004; Martino & Subirà, 2002).

Für Deutschland wurde eine fungale Gesamtinzidenz von 6/100.000 Einwohnern ermittelt, wobei nur 50 % der Fälle zu Lebzeiten diagnostiziert werden (von Lilienfeld-Toal et al., 2019). Für die beiden häufigsten Erreger in Deutschland – Hefe (Gattung *Candida*) und Schimmelpilze (Gattung *Aspergillus*) – werden ähnliche kumulative Inzidenzen ermittelt. Für Candidämien beträgt die Inzidenz 4,6/100.000 Einwohnern, wobei 63 % auf *C. albicans*- und 37 % auf Non-*albicans*-Stämme zurückzuführen sind (Ruhnke et al.,

2015). Die Rate an invasiven Aspergillosen ist höher und wird auf 5,1/100.000 Einwohnern in Deutschland geschätzt, wobei 60–70 % der betroffenen Patienten eine hämatologische Grunderkrankung haben (Ruhnke et al., 2015). Seltener werden invasive Mykosen durch *Fusarium* spp. und Mucorales hervorgerufen, oft in Verbindung mit Resistenzen, was die Behandlung zur Herausforderung macht (von Lilienfeld-Toal et al., 2019).

Trotz der niedrigen Inzidenz ist die Letalität bei invasiven Mykosen hoch (Dimitrios et al., 2010; Pagano et al., 2006). Die Sterberate wird von zwei wesentlichen Faktoren beeinflusst: zum einen von der Grunderkrankung und zum anderen von der jeweiligen Art der Pilzinfektion. Frankreich weist mit einer fungalen Gesamtinzidenz von 5,9/100.000 Einwohnern eine ähnliche Rate wie Deutschland aus und zusätzlich eine Letalitätsrate in Abhängigkeit von Patientenkollektiv und Grunderkrankung von 27,6 % (Bitar et al., 2014). Die Variabilität der Letalitätsrate ist jedoch eng an das jeweilige Patientenkollektiv und dessen Grunderkrankung gebunden. Eine retrospektive multizentrische Studie in Italien (N = 11.800) zeigte unter einer Kohorte mit hämatologischer Grunderkrankung, dass das höchste Risiko für eine Pilzinfektion (probable/proven) mit 12 % bei nicht-transplantierten AML-Patienten lag (2). Laut Pagano et al. kamen zwei Drittel durch Schimmelpilzinfektionen (*Aspergillus*-Gattung) und ein Drittel durch Hefepilzinfektionen (*Candida*-Gattung) zustande, wobei die AML-Subkohorte 69 % aller Pilzinfektionen ausmachte (2006). Die *Candida*-assoziierte Sterberate in Europa reicht von 28 bis 59 % und variiert – je nach Spezies und geographischer Lokalisation (Almirante et al., 2005). Die Sterberate der invasiven Aspergillose beträgt bis 89 % (Wingard et al., 2008). Diese Daten beziehen sich jedoch auf Studien ohne routinemäßige Durchführung einer AFP.

Ein vulnerables Patientenkollektiv, welches durch eine hohe Letalität auf Grund invasiver Mykosen bedroht ist, verdeutlicht die Priorisierung einer effektiven Infektprävention. Die Primärprävention von Pilzinfektionen kann eine invasive Mykose verhindern und somit die Gesamtmortalität und -letalität senken (Ethier et al., 2012; Robenshtok et al., 2007). Sind Mykosen erst einmal invasiv, gehen sie mit einer hohen Letalität einher und der Therapieerfolg ist limitiert. Die Folge ist der Beginn einer antifungalen Therapie (AFT), welche mit unerwünschten Nebenwirkungen und erheblichen wirtschaftlichen Belastungen für das Gesundheitswesen einhergeht (Karthaus, 2011). Eine frühzeitige und effektive Prophylaxe zur Abwehr von Mykosen bleibt somit zu priorisieren.

1.5 Antifungale Prophylaxe

Opportunistische Infektionen verursachen schwere Krankheiten, deshalb sind Präventionsmaßnahmen erforderlich. Prophylaxe-Strategien lassen sich in zwei Hauptgruppen unterteilen: medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen. Zu letzteren zählen die Infektionskontrolle wie Umkehrisolation, Überdruck, neutropenische Kost oder HEPA-Systeme (High-Efficiency Particulate Airfilter), aber auch die Minimierung von Expositionen gegenüber Infektionserregern und die Rekonstitution des Immunsystems (Schlossberg, 2015). Medikamentöse Maßnahmen beinhalten die Applikation von antifungalen Substanzen. Die ideale Prophylaxe sollte für die Langzeitanwendung sicher und gut verträglich sein, gegen ein breites Spektrum von Pilzen wirken und als intravenöse oder orale Formulierungen eine gute Bioverfügbarkeit haben (Uzun & Anaissie, 1995). Eine gute Bioverfügbarkeit ist vor allem für die Mukosaoberfläche relevant, da es dort gehäuft zur Erstinteraktion zwischen Pilz und Wirt kommt (Tsui et al., 2016). In Deutschland werden seit über 40 Jahren Studien zur Prophylaxe fungaler Infektionen durchgeführt (Cornely et al., 2003).

Das Spektrum verfügbarer Antimykotika erstreckt sich von Azolen, die auf die Ergosterol-Biosynthese abzielen, über Echinocandine, welche die Biosynthese der Pilzzellwände hemmen, bis hin zu Polyenen, die an Ergosterol in der Pilzzellmembran binden und zur Zellyse führen (Revie et al., 2018). Abbildung 3 zeigt die Einführung der verfügbaren Antimykotika. Die letzte Markteinführung stammt mit Isavuconazol aus dem Jahr 2015.

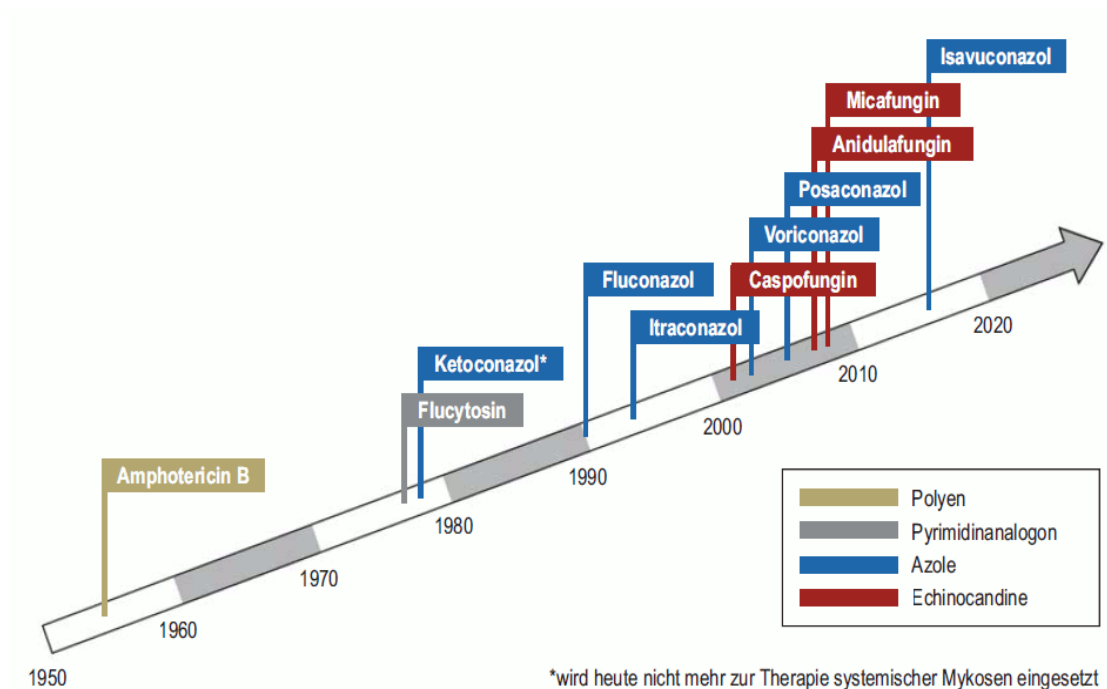


Abbildung 3: Zeitstrahl der Zulassung von Antimykotika

Quelle: von Lilienfeld-Toal, 2019, S. III

Die populären Antimykotika wie Posaconazol, Voriconazol oder Caspofungin wurden nach 2000 eingeführt und Fluconazol, welches nach wie vor im klinischen Alltag Anwendung findet, wurde von Pfizer 1988 eingeführt (Fischer, 2006). Das Therapiebeispiel der Kryptokokkenmeningitis – welche nach wie vor mit Amphotericin B behandelt wird – verdeutlicht, dass der „State of the Art“ sich seit 50 Jahren nicht gewandelt hat und einen gewissen Innovationsstau vermuten lässt (Krysan, 2017).

Die AGIHO bewertet seit 2017 die Stärke einer Prophylaxe nach Empfehlungsgrad und Evidenzqualität (Mellinghoff et al., 2018). Dieses Verfahren wurde von der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) und der European Confederation of Medical Mycology (ECMM) etabliert (Cornely et al., 2014).

Tabelle 2 zeigt die jeweiligen Antimykotika in Abhängigkeit von Empfehlungsgrad und Evidenzqualität.

Tabelle 2: Empfohlene antimykotische Prophylaxe bei Patienten mit Neutropenie (< 500 Zellen/ μ L > 7 Tage)

Quelle: Mellinshoff, 2018, S. 199

Intention	Intervention	SoR	QoE
Prevent IFI in patients with neutropenia (< 500 cells/ μ L > 7 days), excluding alloSCT ^a	Posaconazole	A	I ^b
		B	III ^c
	Amphotericin B, liposomal, inhalation	B	II ^d
	Amphotericin B, liposomal, iv	C	I
	Caspofungin	C	I
	Fluconazole	C	I
	Itraconazole	C	I
	Itraconazole, iv	C	I
	Voriconazole	C	II
	Amphotericin B deoxycholate	D	I
	Micafungin	C	III ^h
Isavuconazole	C	II ^u	

^a Currently, no recommendations for ALL patients applicable

^b Strong recommendation in AML/MDS remission induction chemotherapy only

^c Other settings, e.g. very severe aplastic anaemia and palliative treatment of MDS

^d All patients received fluconazole—dose and route were not reported

Die wirksamste Empfehlung für Patienten, die an einer AML erkrankt sind und eine prolongierte Neutropenie auf Grund der Therapie haben, gilt für das Antimykotikum Posaconazol (Mellinshoff et al., 2018). Dies deckt sich auch mit einer In-vitro-Wirksamkeits-Analyse im Sinne eines Antimykogramms, welches die überlegene Wirkung von Posaconazol bestätigt (siehe Tabelle 3). Posaconazol bleibt somit eines der am effektivsten wirksamen Breitspektrum-Antimykotika, die zurzeit für die Prophylaxe zur Verfügung stehen, um eine Pilzinfektion zu vermeiden.

Tabelle 3: Übersicht der In-vitro-Aktivitätsspektren diverser Antimykotika gegen pathogene Fungi

Quelle: Cornely, 2011, S. 295

Species	Antifungal activity							
	FLU	ITR	VOR	POS	CAS	MICA	ANI	AMB
<i>Candida</i> species (69, 70, 75)								
<i>C. albicans</i>	++	+++	++++	++++	+++	++++	++++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	+++	+++	++	+	++	+++
<i>C. tropicalis</i>	++	+++	+++	+++	+++	+++	++++	+++
<i>C. glabrata</i>	--	++	++	++	+++	+++	+++	+++
<i>C. krusei</i>	--	+++	+++	+++	+++	+++	++++	++
<i>Cryptococcus neoformans</i> (69–72, 76)								
var. <i>neoformans</i>	+++ ¹	+++	+++	+++	--	--	--	+++
var. <i>gattii</i>	+++ ¹	+++	+++	+++	--	--	--	+++
<i>Aspergillus</i> species (69, 70)								
<i>A. fumigatus</i>		+++	+++	+++	+++	++++	++++	+++
<i>A. flavus</i>		+++	+++	+++	+++	++++	++++	++
<i>A. terreus</i>		+++	+++	+++	+++	++++	++++	--
<i>A. niger</i>		++	++	+++	+++	++++	++++	+++
All Zygomycetes (69, 73, 74)								
<i>Rhizopus</i> species	--	++	--	+++	--	--	--	+++
<i>Mucor</i> species	-- ¹	--	--	++	--	--	--	+++
<i>Absidia</i> species		+++	--	+++				+++

Minimum inhibitory concentrations causing 90% inhibition (MIC₉₀): +++++ ≤ 0.1 µg/mL; +++ ≤ 1.0 µg/mL; ++ ≤ 4.0 µg/mL; + ≤ 8 µg/mL; -- > 8 µg/mL; --- ≥ 16 µg/mL.

AMB, amphotericin B; ANI, anidulafungin; CAS, caspofungin; FLU, fluconazole; ITR, itraconazole; MICA, micafungin; POS, posaconazole; VOR, voriconazole.

¹MIC₅₀ data.

²Fluconazole MIC₉₀ for all molds = 256 µg/mL.

Sollte es trotz AFP zu einer Pilzinfektion kommen, so spricht man von einer Durchbruchinfektion (bIFD = breakthrough Invasive Fungal Disease). Diese sind mit einer hohen Letalität bei Hochrisikopatienten mit hämatologischer Grunderkrankung assoziiert (Bow et al., 2015; Flowers et al., 2013). Die Schwierigkeit, invasive Mykosen im Frühstadium zu diagnostizieren, und die hohe Letalität bei Durchbruch verdeutlichen, dass die Primärprävention ein essentieller Teil eines soliden Therapiekonzeptes immunsupprimierter Patienten sein muss (Tacke et al., 2014).

Um die Überlebenschancen dieses vulnerablen Patientenkollektivs zu verbessern, ist Vorbeugen besser als Heilen, denn die Prophylaxe bleibt Rückgrat beim Behandlungsansatz von Pilzinfektionen. Diese Arbeit soll einen Beitrag für eine verbesserte antimykotische Prophylaxestrategie für Patienten mit AML leisten.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Präventions- und Prophylaxe-Strategien gegen Pilzinfektionen stellen eine Maßnahme zum Schutz vulnerabler Patientengruppen dar. In Studien werden häufig Mischpopulationen mit unterschiedlichen hämatologischen Grunderkrankungen und Risikofaktoren angeführt, was in fehlende Homogenität und Vergleichbarkeit einer Studienpopulation mündet. Diese Arbeit widmet sich ausschließlich einer Kohorte von Patienten, die an einer AML erkrankt sind, mit einer Chemotherapie induziert wurden und somit vergleichbare Risikofaktoren haben.

Auf Grund der klinischen Relevanz besteht der primäre Endpunkt aus dem Auftreten einer Durchbruchsinfektion unter AFP. Dieser wird auf signifikante Unterschiede innerhalb der eingesetzten Prophylaxeregime im untersuchten Zeitraum analysiert. Der Einfluss der eingesetzten Prophylaxeregime auf die 1-Jahres-Überlebensrate (Gesamtsterblichkeit) stellt den sekundären Endpunkt dar. Zusätzlich soll eine Multivariatanalyse Aufschluss darüber geben, welche Faktoren in Bezug auf eine Durchbruchsinfektion protektiv und welche schädlich sind.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine Single-Center-Studie in der Abteilung für Hämatologie der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Tübingen.

Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert und retrospektiv. Sie stand im Einklang mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und dem positiven Votum der Ethikkommission (Projektnummer 216/2016BO2). Ziel der Datenerhebung ist die Untersuchung der Wirksamkeit verschiedener antifungaler Prophylaxen an einer Kohorte von Chemotherapie-behandelten Patienten mit AML. Die Datenerhebung der Studie erstreckte sich von 2008 bis einschließlich 2018. Die Aufzeichnungen begannen mit Diagnosezeitpunkt bzw. Erstaufenthalt, je nach Ersteintritt, und endeten mit dem letzten therapiebezogenen Aufenthalt. Der Beobachtungszeitraum endete mit dem Datum des letzten Kontaktes zum Universitätsklinikum oder dem Ereignis „Tod“.

2.2 Einschlusskriterien

Erhoben wurden die Daten aller Patienten, die im Zuge ihrer Grunderkrankung (AML) und der sich anschließenden Therapie einen oder mehrere stationäre Aufenthalte hatten. Primär betrachtet wurden jedoch Chemotherapie-induzierte Patienten und nicht stammzelltransplantierte Patienten. Außerdem musste das Kollektiv eine antifungale Prophylaxe an mindestens vier zusammenhängenden Tagen während des ersten Aufenthaltes erhalten haben.

2.3 Ausschlusskriterien

Nicht aufgenommen in das Studiendesign waren Patienten, die eine andere hämatologische Grunderkrankung hatten oder eine akute Promyelozytenleukämie (AML M3), da diese Patienten nicht mit einer Induktionschemotherapie behandelt werden, sondern beispielsweise mit All-trans-Retinsäure. Des Weiteren wurden alle Patienten exkludiert, die

induktionsuntauglich waren oder ex domo induziert wurden und von denen somit keine vollständigen internen Behandlungsprotokolle vorlagen.

Da der Fokus dieser Studie auf der Wirksamkeit diverser antifungaler Prophylaxen liegt, wurden Fälle exkludiert, wo die konsekutive Applikation unter vier Tagen lag und somit möglicherweise keine ausreichenden Wirkspiegel aufgebaut werden konnten. Patienten, die anamnestisch bereits eine stattgehabte Pilzinfektion vor Studienbeginn durchgemacht hatten oder bei denen vor Beginn einer antifungalen Prophylaxe eine Pilzinfektion detektiert wurde, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Von 477 gesichteten Patienten wurden somit 276 von der Aufnahme in die Studienanalyse ausgeschlossen, dies entspricht 58 %. Abbildung 4 illustriert eine exakte Aufschlüsselung aller exkludierten Patienten. Der Großteil aller exkludierten Patienten war induktionsuntauglich, gefolgt von einer Nicht-AML als Grunderkrankung. Dieser strikte Selektionsprozess stellt die Vergleichbarkeit und Homogenität der verbleibenden und zu analysierenden Kohorte sicher.

2.4 Datenerhebung

Zunächst wurde ein Excel-Format entworfen, welches die Grundlage der Biodatenbank darstellt. Dieses musste dem Anspruch gerecht werden, relevante aufenthaltsbezogene Daten eines jeden inkludierten Patienten und dessen Folgeaufenthalte detailliert und strukturiert zu erfassen.

Die Excel-Tabelle unterteilt sich in vier Bereiche: patientenbezogene Informationen, aufenthaltsbezogene Daten, Pilzinfektion und Überleben.

Die Excel-Tabelle, welche den Urdatensatz der Gesamttabelle darstellt, besteht aus 202 Zeilen (bei 201 Fällen) und 427 Spalten (Variablen).

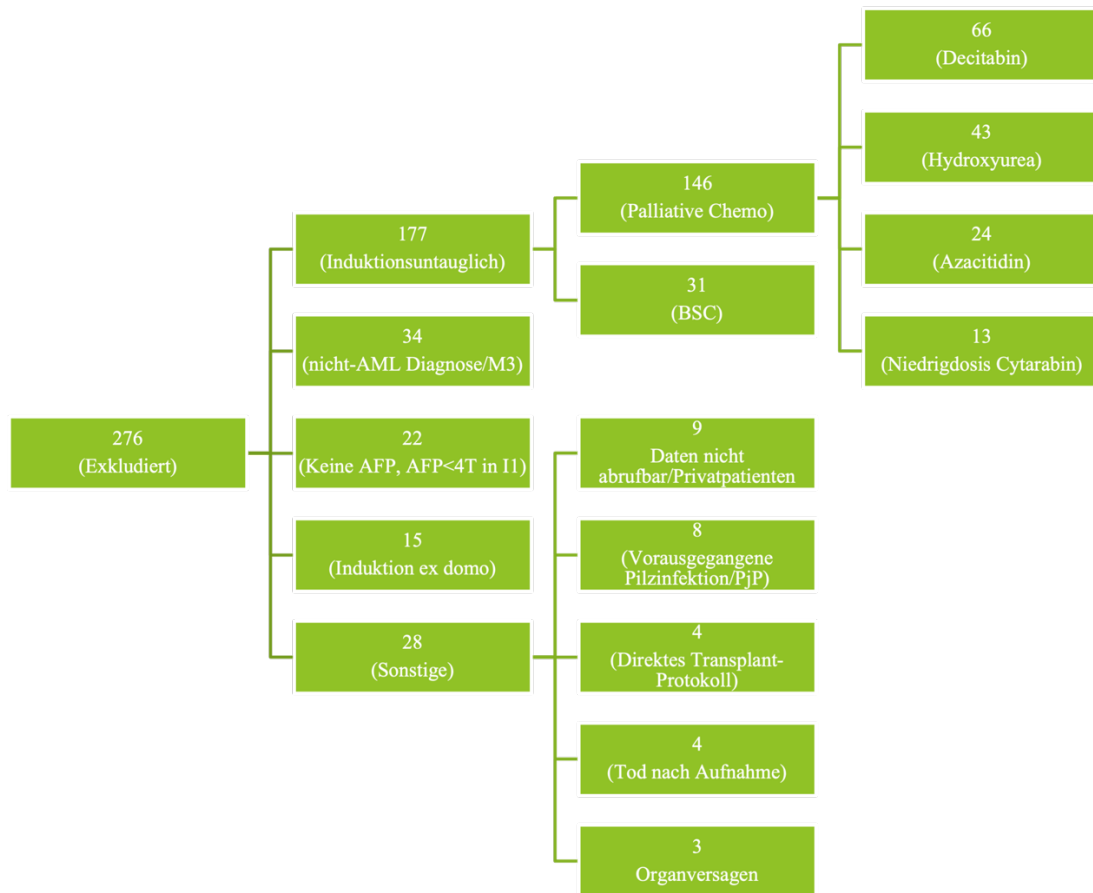


Abbildung 4: Aufschlüsselung aller exkludierten Patienten nach Grund (N = 276)
 AML = Akute Myeloische Leukämie, M3 = Akute Promyelozytenleukämie,
 BSC = Best Supportive Care
 PjP = Pneumocystis jirovecii Pneumonia, AFP = antifungale Prophylaxe

Abbildung 5 illustriert einen exemplarischen Einblick in die Datentabelle, die genauen Ausführungen der Zeilen und Spalten können aus Anhang 7.3 entnommen werden, um eine wissenschaftlich exakte Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Den Großteil des Urdatensatzes der Gesamttabelle machen die aufenthaltsbezogenen Daten aus, welche sich untergliedern in Induktion I und II sowie Konsolidierung I bis IV und etwaige Hospitalisationen bei Infektkonstellation zwischen den Therapieregimen.

Eine adäquate Stichprobengröße zeigt sich bereits ab 82 Studienteilnehmern (hiesige Kohorte: N = 201), welche dazu führt, dass zu 95 % die Nullhypothese (kein Unterschied zwischen erwartetem und beobachtetem Anteil) richtigerweise abgelehnt werden kann.

Für Patienten mit einer Durchbruchsinfektion wurde eine Extratablelle angelegt, um den spezifischen Diagnosekriterien der European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) von 2008 (siehe Anhang 7.5) gerecht zu werden. Diese Excel-Tabelle besteht aus 46 Zeilen (bei 45 Fällen) und 98 Spalten (Variablen). Die genauen Ausführungen der Zeilen und Spalten können aus Anhang 7.4 entnommen werden.

Für die Erhebung der Daten wurde bei Patienten, die im Moment der Datenerhebung hospitalisiert waren, auf die elektronische Kurve des Aufenthaltes über die Kliniksoftware *MEONA* zurückgegriffen, nach abgeschlossener Hospitalisierung auf das *SAP-Krankenhausinformationssystem* und die digitalisierte Form der *Kardex-Akten*, das Archiv in Bodelshausen sowie den *Paternoster* – das hausinterne Archiv. Laborbezogene Parameter wurden über *Lauris* abgerufen und Daten der Aufenthalte auf der ITS über *Citrix*.

Für jeden erfassten Patienten wurde als nicht-elektronisches Backup eine „Kurzakte“ in Papierform angelegt, die alle zentralen Informationen enthält und diese wiederum in acht Ordnern systematisiert.

	A	B	C	D	E	F	G
1	Studiennummer	Durchbruchsinfektion	Segmentierung_non-bIFD_bIFD	Geburtsdatum	Körpergröße_(Meter)	Körpergewicht_(Kg)	BMI
2	1034	1	2	15.06.88	1,72	127,0	42,93
3	1038	1	2	18.06.60	1,60	62,0	24,22
4	1020	1	2	05.04.68	1,72	69,0	23,32
5	1018	1	2	05.10.68	1,78	75,0	23,67
6	1039	1	2	15.11.59	1,83	74,0	22,10
7	1031	1	2	31.10.43	1,63	83,0	31,24
8	1042	1	2	13.08.51	1,57	82,0	33,27
9	1046	1	2	14.02.79	1,60	70,0	27,34
10	1048	1	4	11.09.64	1,76	95,0	30,67
11	1049	1	2	12.07.68	1,70	88,0	30,45
12	1054	1	2	26.09.45	1,74	90,0	29,73
13	1060	1	2	24.11.61	1,75	75,0	24,49
14	1068	1	2	15.10.44	1,81	80,0	24,42
15	1077	1	4	16.07.49	1,82	85,0	25,66
16	1081	1	2	20.01.63	1,72	70,0	23,66
17	1097	1	2	28.02.49	1,60	76,0	29,69
18	1112	1	1	19.02.65	1,88	145,0	41,03
19	1108	1	2	11.09.80	1,60	54,0	21,09
20	1086	1	1	19.01.52	1,55	69,0	28,72
21	1117	1	2	09.11.71	1,63	56,0	21,08
22	1124	1	2	10.04.58	1,55	82,0	34,13

Abbildung 5: Exemplarischer Ausschnitt der Excel-Tabelle mit Zeilen und Spalten

2.5 Gruppierung des Untersuchungskollektivs

Die analysierten Daten bezogen sich auf alle eingeschlossenen Studienteilnehmer, welche in domo behandelt wurden. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden diese nach bezogener AFP und Intensität der Chemotherapie systematisiert.

Zunächst wurden die verabreichten AFPs je Aufenthalt gesichtet und gruppiert (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Gruppierte antifungale Prophylaktika

AFP kodiert	Medikamente
A (Posaconazoltabletten lead)	Posaconazoltabletten (300 mg) Fluconazoltabletten (100 – 400 mg) + Posaconazoltabletten lead (300 mg)
B (Posaconazolsuspension pure)	Posaconazolsuspension (600 mg)
C (Posaconazolsuspension lead)	Posaconazoltabletten (300 mg) + Posaconazolsuspension lead (600 mg) Posaconazolsuspension lead (600 mg) + Fluconazoltabletten (200 – 400 mg)
D (Fluconazoltabletten lead)	Fluconazoltabletten (100 – 400 mg) Posaconazoltabletten (300 mg) + Fluconazoltabletten lead (200 – 400 mg) Fluconazoltabletten lead (100 – 400 mg) + Posaconazolsuspension (600 mg)
E (Amphotericin pure)	Liposomales Amphotericin B (75 – 100 mg) i.v.

Wenn bei einem Aufenthalt zwei AFPs verabreicht wurden, war die Gruppenzugehörigkeit definiert durch das Prophylaktikum, das länger appliziert wurde. Erhielt ein Patient beispielsweise innerhalb eines Aufenthaltes für fünf konsekutive Tage Fluconazoltabletten, jedoch für 15 Tage Posaconazoltabletten, dann wurde dieser der Gruppe ‚Posaconazoltabletten lead‘ zugewiesen.

Neben der AFP spielte die Art der Chemotherapie eine tragende Rolle. Durch deren zytotoxische Wirkung und den damit einhergehenden Einfluss auf die Immunabwehr des Patienten stellt diese ein hohes Risiko für jegliche Infektionen dar, insbesondere Pilzinfektionen und deren Verlauf. Deshalb wurden alle Patienten inkludiert, die eine entsprechende antifungale Prophylaxe erhielten und zusätzlich eine vergleichbare Chemotherapie.

Die Chemotherapie-Protokolle wurden in acht unterschiedliche Gruppen systematisiert, wobei die Gruppen 1 bis 7 vergleichbar sind und Patienten, die diesen zugeordnet wurden, in die Analyse inkludiert werden konnten (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Gruppierte Chemotherapie-Protokolle der Induktionsphase

Chemotherapie kodiert	Chemotherapie-Protokolle ^a
1	Cytosin-Arabinosid 100 + Idarubicin 12
2	Cytosin-Arabinosid 100 + Idarubicin 12 + Etoposidphosphat 100
3	Cytosin-Arabinosid 100-200 + Daunorubicin 60
4	Cytosin-Arabinosid 200 + Daunorubicin 60 + Midostaurin
5	Azacitidin 100 + Idarubicin 12 + Etoposidphosphat 100
6	Cytosin-Arabinosid 200 + Daunorubicin 60 + Dasatinib
7 ^b	Salvage Therapie - Cytosin-Arabinosid 1000-3000
8 ^b	Sonstige (Therapieuntauglich in I2, FLAMSA, Azacitidin und Venetoclax)

a – alle Dosierungen in mg/m²

b – nicht Teil der klassischen Induktionsprotokolle

FLAMSA = Fludarabin, Cytosin-Arabinosid und Amsacrin

Ebenso wie für den Induktionszeitraum wurden auch für den Konsolidierungszeitraum Gruppierungen der Chemotherapie-Protokolle vorgenommen. Gruppe 1 und 2 waren vergleichbar und somit wurden Patienten dieser beiden Gruppen inkludiert (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Gruppierte Chemotherapie-Protokolle der Konsolidierungsphase

Konsolidierungskemotherapie kodiert	Chemotherapie-Protokolle ^a
1	Hochdosis Cytosin-Arabinosid 3000
2	Mitteldosis Cytosin-Arabinosid 1000
3	Niedrigdosis Cytosin-Arabinosid 20
4	Sonstige (Therapieuntauglich, Azacitidin, A-IE Therapie, Salvage-Therapie, Etoposidphosphat)

a – alle Dosierungen in mg/m²

A-IE = Chemotherapie mit Cytosin-Arabinosid, Idarubicin und Etoposidphosphat

2.6 Wirksamkeitsanalyse

Das Auftreten von Pilzinfektionen während der Induktions- und Konsolidierungsphase wurde unter den jeweiligen antimykotischen Prophylaxeschemata erfasst. Eine Pilzinfektion wurde nach den Richtlinien der EORTC/MSG von 2008 klassifiziert. Diese unterteilt eine Pilzinfektion in drei Kategorien nach Stärkegrad der Evidenz: möglich (possible), wahrscheinlich (probable) und gesichert (proven).

Details der verschiedenen Kategorien und der jeweiligen Diagnosevoraussetzungen sind dem Anhang 8.5 zu entnehmen. Diese Einteilung stützt sich insbesondere auf bildgebende Verfahren und Laborparameter. Es wurden sämtliche radiologischen Ergebnisse, insbesondere die der Computertomographie (CT), und daraus resultierende Beurteilungen herangezogen. Relevante Labor- und mikrobiologische Parameter waren die Neutrophilenanzahl, Blutkultur, bronchoalveoläre Lavage, Serum, Sputum, Sinusaspirat und der direkte histologische Nachweis des jeweils betroffenen Gewebes.

2.7 Statistische Methoden

Alle in Excel erhobenen Daten wurden zunächst für einen fachgerechten Export hin zu SPSS (IBM) aufbereitet und konformiert. SPSS (Version 26) war zum Zeitpunkt der Analyse die aktuelle Ausführung, welche von der Universität Tübingen zur Verfügung ge-

stellt wurde. Alle dargestellten Graphiken und Tabellen wurden in Excel (Version 16.50), SPSS und PowerPoint (Version 16.55) generiert. Das Programm G*Power wurde eingesetzt, um eine adäquate Stichprobengröße und Trennschärfe für einen Chi-Quadrat-Anpassungstest zu ermitteln.

Aussagen über die Verwerfung oder Annahme von Hypothesen werden erst durch die Analyse der erhobenen Daten möglich.

Die Variablen in SPSS wurden den entsprechenden Niveaus der Skalen, Ordinal-, Nominal- oder Intervallskalen, zugeordnet. Für Skalenmaße wurden Minimum, Maximum und Mittelwert herangezogen. Beim Ergebnis einer Vorabprüfung mittels Kurtosis und Schiefe, welche zwischen -1 und $+1$ lag, wurde eine Normalverteilung der Daten angenommen. Bei einer Normalverteilung ist das Risiko für Extremabweichungen minimiert und somit bietet sich zur Berechnung der Mittelwert noch vor dem Median an. Jedoch ist eine Normalverteilung als bedingungslose Grundvoraussetzung teilweise zu relativieren, da Simulationsstudien gezeigt haben, dass beispielsweise der ungepaarte t-Test relativ robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme ist (Rasch & Guiard, 2004; Pagano, 2010; Wilcox, 2012).

Ob zwei Mittelwerte sich signifikant unterschieden, wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben ermittelt. Zunächst erfolgte die Untersuchung über den Levene-Test der Varianzgleichheit und im zweiten Schritt über den t-Test für Mittelwertgleichheit (zweiseitig). Bei p-Werten $< 0,05$ (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$) wurde das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet. Damit wird nachgewiesen, dass der 95%-Vertrauensbereich den Referenzwert inkludiert.

Wenn mehr als zwei Mittelwerte hinsichtlich einer Signifikanz überprüft werden sollten, fand der einfaktorielle ANOVA-Test Anwendung. Um die einzelnen Mittelwerte innerhalb dieser Gruppe untereinander auf eine Signifikanz zu prüfen, wurde ein *Bonferroni*-korrigierter *Post-hoc-Test* verwendet. Variablen anderen Maßes wurden über deskriptive statistische Verfahren ermittelt und deren Häufigkeit entsprechend kalkuliert.

Um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu bestimmen, wurde neben Korrelationen auch teilweise der Determinationskoeffizient R^2 herangezogen.

Die Effektivität der Prophylaxeregime wurde mittels Kreuztabelle und mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Hier galt eine exakte Signifikanz (zweiseitig) nach exaktem Test

nach Fischer mit einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant. Um einer kumulativen Irrtumswahrscheinlichkeit vorzubeugen, wurde jeweils nur ein zu bewertendes Ergebnis je Endpunkt festgelegt und nicht multiple primäre oder sekundäre Endpunkte.

Anschließend sollte der Effekt der einzelnen Variablen mit signifikanten Effekten in Einzelbetrachtung und mit „Interaktionseffekt“ als Zusammenspiel untersucht werden. Hierfür wurde als Verfahren die binäre logistische Regression gewählt mit Fokus Odds Ratio ($\text{Exp}(B)$). Um auf Grund der Vielfalt der erhobenen Daten diese in bestimmter Weise zu ordnen, wurde bei den Analysen schrittweise vorgegangen. Es wurde im Vorfeld eine Reihe von Analysen generiert und wieder verworfen. Die univariate Analyse erfolgte durch individuelle Bewertung einer Variablen (Regressor) gegenüber dem Ereignis einer Durchbruchinfektion (Kriterium) mittels der oben genannten bivariaten Verfahren.

Für die multivariate Analyse wurden sieben Regressoren im Zusammenspiel ausgewertet und als Methode „Einschluss“ gewählt.

Das Mortalitätsrisiko wurde anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens berechnet und mittels Kaplan-Meier-Kurve (Überlebenszeitkurve) dargestellt. Über den Log-Rank-Test wurde das Überleben verschiedener Subgruppen auf Signifikanz verglichen. Betrug hier der p-Wert des Log-Rank-Tests weniger als 0,05 (bei einem Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$), war der Unterschied signifikant. Um die initiale Therapiezeit in der Überlebensanalyse besser hervorzuheben, wurde der Breslow-Test (Generalized Wilcoxon) angewandt, in dem die früheren Ereignisse stärker gewichtet werden.

Die statistische Auswertung erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Resultate der analysierten Biodatenbank vorgestellt. Das Hauptaugenmerk soll auf der Wirksamkeitsanalyse der eingesetzten antifungalen Prophylaktika liegen. Es erfolgt eine aufenthaltsbezogene Auswertung durch eine detaillierte Gegenüberstellung der beiden Hauptgruppen (bIFD vs. non-bIFD) im Sinne einer deskriptiven Statistik. Zum Abschluss erfolgt eine binäre logistische Regression und Überlebensanalyse als schließende Statistik.

3.1 Patientenselektion

Von 477 identifizierten Patienten (siehe Abbildung 6) wurden 201 inkludiert und 276 exkludiert. Die inkludierten Patienten (N = 201) unterteilten sich zunächst in die beiden Hauptgruppen, eine Non-bIFD-Gruppe (N = 156), in der während der observierten Aufenthalte keine Pilzinfektion detektiert wurde, und eine bIFD-Gruppe (N = 45), in der unter AFP eine Pilzinfektion (Durchbruchsinfektion) auftrat. Diese beiden Hauptgruppen werden gegenübergestellt und auf ihre unterschiedlichen Merkmale analysiert.

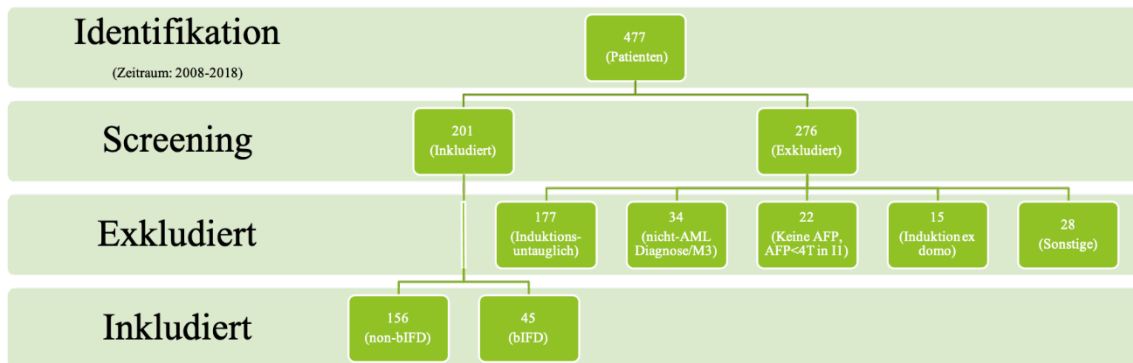


Abbildung 6: Flussdiagramm inkludierter Patienten (N = 201)

AML = Akute Myeloische Leukämie, M3 = Akute Promyelozytenleukämie,

AFP = antifungale Prophylaxe

bIFD = breakthrough Invasive Fungal Disease (Durchbruchsinfektion)

3.2 FAB-Klassifizierung

Da das inkludierte Patientenkollektiv eine hämatologische Grunderkrankung hat, soll in diesem Abschnitt genauer auf die Analyse der Grunderkrankung und diverser Besonderheiten eingegangen werden.

Alle Patienten wurden anhand der FAB-Klassifizierung (French-American-British-) und deren zytomorphologischer Charakteristika eingeteilt (siehe Abbildung 7).

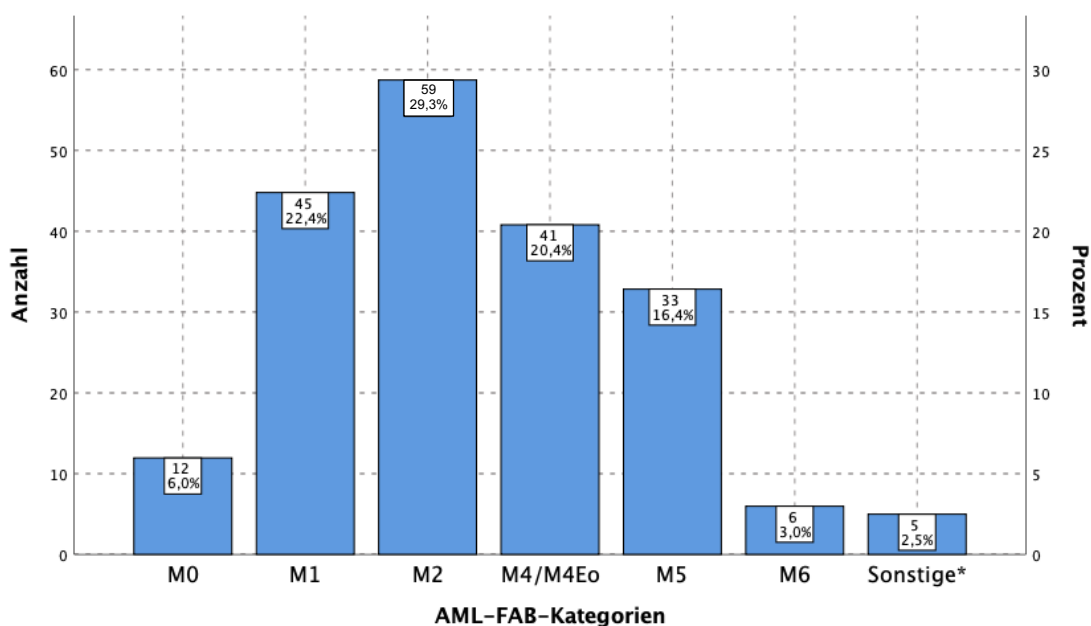


Abbildung 7: Aufteilung der inkludierten Patienten nach FAB-Klassifizierung

*: MDS-EB (Myelodysplastisches Syndrom mit Blastenexzess), Myelosarkom

Die AML M2 war mit 29,3 % hierbei die häufigste Diagnose, gefolgt von der AML M1 mit 22,4 %. Zwei Patienten waren jeweils mit einem Myelosarkom und einem Myelodysplastischen Syndrom mit Blastenexzess (MDS-EB) diagnostiziert.

Um die Mittelwerte der Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose der unterschiedlichen FAB-Kategorien zu vergleichen, wurde ein einfaktorier ANOVA-Test angewandt (siehe Abbildung 8).

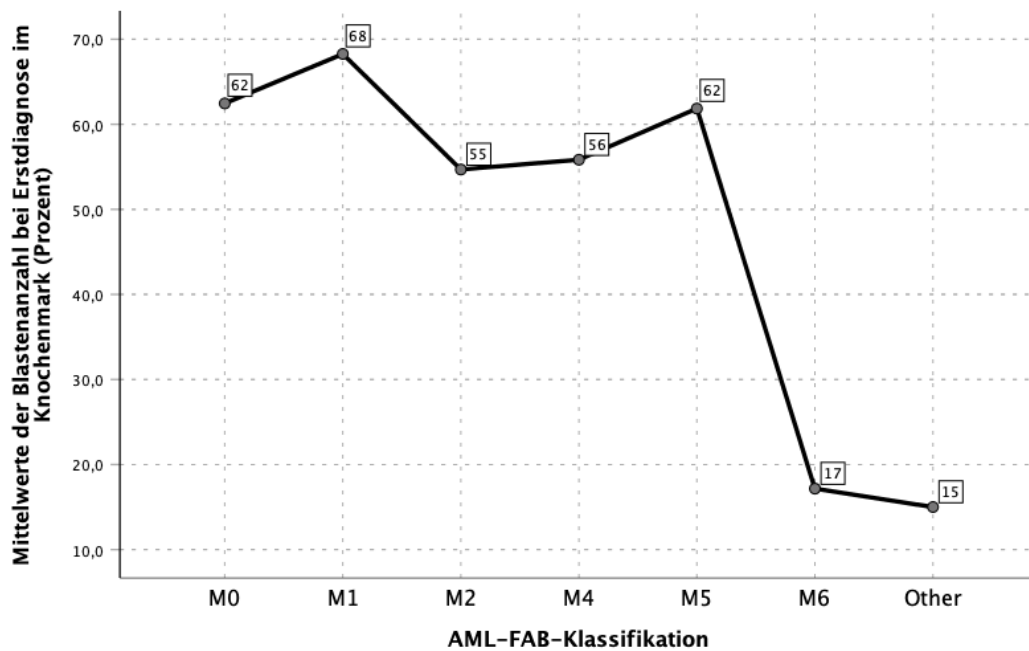


Abbildung 8: Mittelwerte der Blastenzahl im Knochenmark (%) der unterschiedlichen FAB-Kategorien bei Erstdiagnose

Dieser zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,09$) zwischen den AML-Klassen M0–M5. Die AML M6 stellt einen Sonderfall dar, da sich der Blastenteil auf die nicht-erythrozytären kernhaltigen Zellen bezieht. Der Blastenteil bezogen auf alle kernhaltigen Zellen kann somit auch unter 20 % liegen. Diese Art der Auszählung der Blasten (bei einem Anteil der erythroiden Vorläufer von über 50 %) wird in der neuen WHO-Klassifikation nicht mehr angewendet (Arber et al., 2016).

Ein *Bonferroni*-korrigierter *Post-hoc-Test* zeigte keine signifikanten Unterschiede innerhalb der einzelnen FAB-Kategorien.

Tabelle 7: Entwicklung der Blasten und Vollremission der FAB-Kategorien

Blasten\FAB	M0 (N=12)	M1 (N=45)	M2 (N=59)	M4/M4Eo (N=41)	M5 (N=33)	M6 (N=6)	p-Wert
Mittelwert der Blasten bei Erstdiagnose im KM (%)	62,5	68,3	54,7	55,8	61,9	17,2	0,01 ^a (ohne M6: 0,09)
Mittelwert der Blasten bei Remissionskontrolle im KM (%)	19,4	24,4	15,3	8,9	8,5	2,3	0,01 ^a (ohne M6: 0,01)
CR-Status bei Remissionskontrolle (%)	50,0	40,0	47,5	61,0	57,6	100,0	0,07 ^b (ohne M6: 0,32)

a – Einfaktorielle ANOVA – Signifikanz zwischen den Gruppen
b – Exakter Test nach Fischer mit exakter Signifikanz (zweiseitig)
KM = Knochenmark, CR = complete remission (Vollremission < 5% Blasten KM)

Eine Übersicht über die Entwicklung der Blasten illustriert Tabelle 7. Bei Erstdiagnose zeigte die AML M1 im Mittel die höchste Anzahl an Blasten im Knochenmark und die AML M2 neben der AML M6 die niedrigste. Bei der Remissionskontrolle ging die AML M4/M4Eo mit der stärksten Blastenreduktion im Knochenmark und der höchsten Rate an Vollremissionen einher.

3.3 Patientencharakteristika

Eine Übersicht der analysierten Patientencharakteristika und entsprechende Ergebnisse zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Patientencharakteristika der beiden Hauptgruppen

Charakteristika	bIFD Gruppe (N=45)	non-bIFD Gruppe (N=156)	p-Wert
Erkrankungsalter (in Jahren)			
Mittelwert	54	55	0,68 ^a
Median	54	58	
Spanne	21-83	22-78	
>60J, N (%)	20 (44,4)	70 (34,8)	0,51 ^b
Sex			0,74 ^b
Weiblich, N (%)	21 (46,7)	78 (50,0)	
Männlich, N (%)	24 (53,3)	78 (50,0)	
BMI (Mittelwert)	26	27	0,24 ^a
Blastenanzahl (in Prozent)			
Erstdiagnose (KM)			
Mittelwert	55	58	0,57 ^a
Spanne	0-96	0,5-97,5	
Erstdiagnose (PB)			
Mittelwert	42	39	0,59 ^a
Spanne (%)	0-98	0-99	
Remissionskontrolle (KM)			
Mittelwert	10	16	0,09 ^a
Spanne	0-99	0-90	
CR-Status Remissionskontrolle, N (%)	24 (54,5)	80 (53,7)	0,40 ^b
Studieneinschluss, N (%)	18 (40,0)	50 (32,1)	0,37 ^b
HSZT Empfangen, N (%)	30 (66,7)	120 (76,9)	0,18 ^b

a – t-Test für unabhängige Stichproben

b – Exakter Test nach Fischer mit exakter Signifikanz (zweiseitig)

KM = Knochenmark, PB = Peripheres Blut, CR = complete remission (Vollremission < 5% Blasten KM), HSZT = hematopoietic stem cell transplant (hämatopoetische Stammzelltransplantation)

Das Erkrankungsalter der Gesamtkohorte lag im Mittel bei 55 Jahren und ist normalverteilt (siehe Abbildung 9).

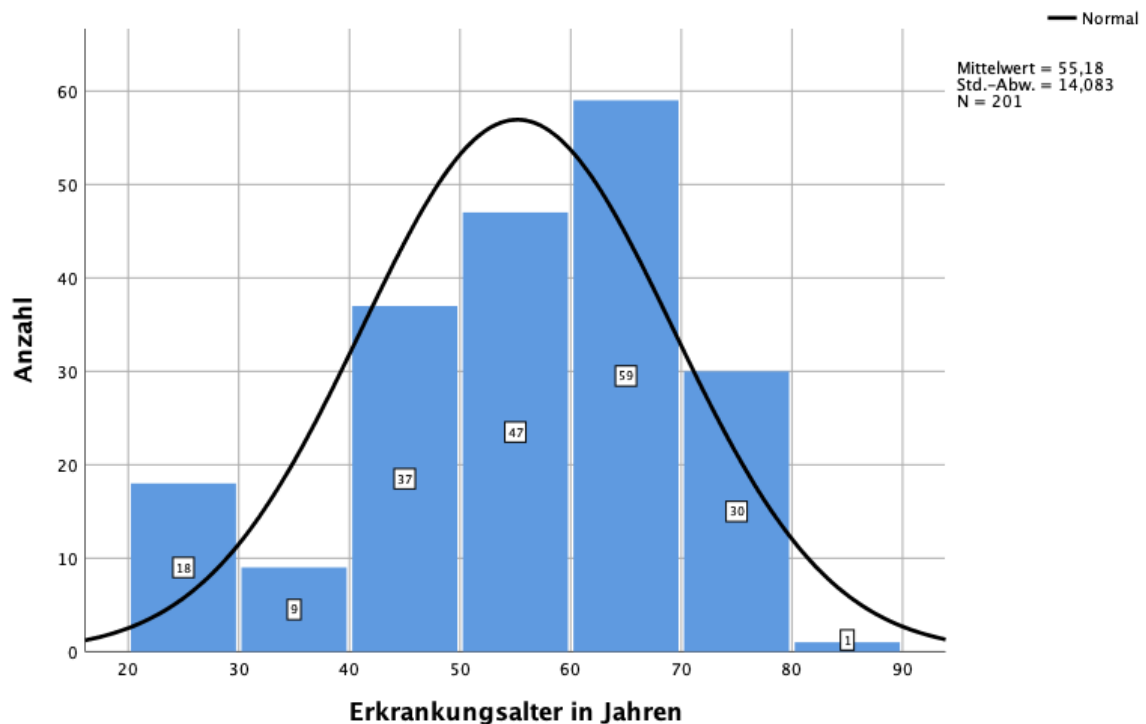


Abbildung 9: Verteilung des Erkrankungsalters der Gesamtkohorte (N = 201)

Innerhalb der beiden Hauptgruppen (bIFD und non-bIFD) waren das Erkrankungsalter im Mittel und Median sowie der Anteil der Patienten über 60 Jahre nicht signifikant verschieden.

Zum Diagnosezeitpunkt zeigten die Geschlechterverteilung und der Body-Mass-Index (BMI) ein ausgeglichenes Bild zwischen beiden Gruppen.

Die Blastenzahl bei Erstdiagnose im Knochenmark und peripheren Blut sowie die bei der Remissionskontrolle zeigten keine signifikanten Differenzen innerhalb der Hauptgruppen. Eine Vollremission zum Kontrollzeitpunkt (CR – definiert mit weniger als 5 % Blasten im Knochenmark) erreichten 53 % der Patienten in der bIFD-Gruppe und 52 % in der Non-bIFD-Gruppe (kein signifikanter Unterschied – siehe Abbildung 10).

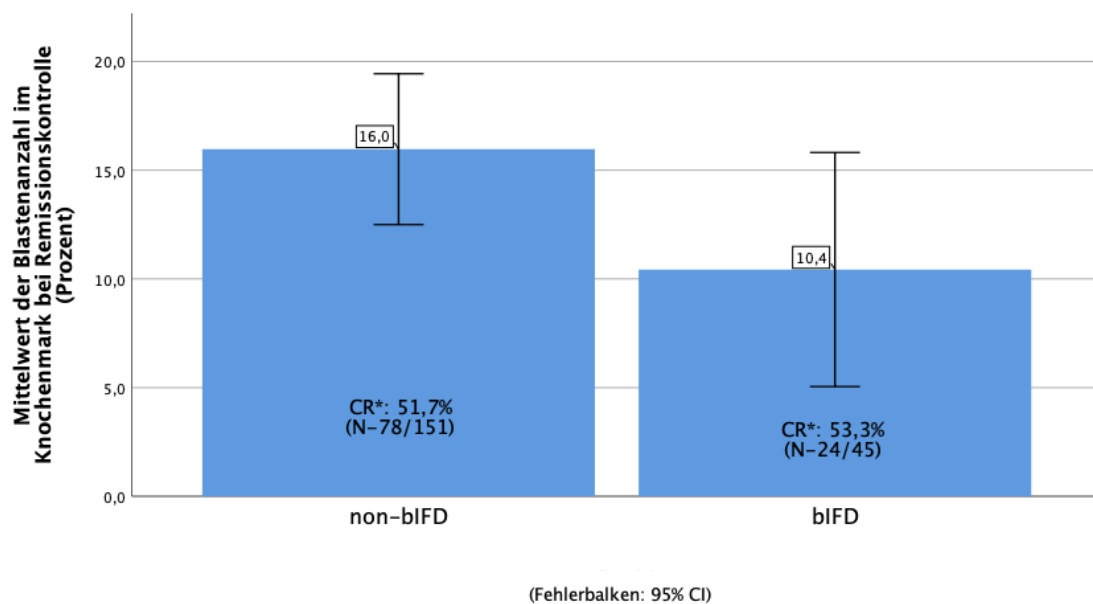


Abbildung 10: Mittelwerte der Blastenzahl im Knochenmark der jeweiligen Gruppen nach Remissionskontrolle

*: complete remission (Vollremission: < 5 % Blasten im Knochenmark)

Ob das Erkrankungsalter eine Auswirkung auf die Anzahl der Blasten im Knochenmark und peripheren Blut hatte, wurde mittels Determinationskoeffizient überprüft. Dieser lag bei jeweils 0,001 und 0,002. Somit sind 0,1 und 0,2 % der jeweiligen Variationen in der Blastenzahl auf das Alter zurückzuführen.

Eine Behandlung in einer Studie erfolgte zu 40 % in der bIFD-Gruppe und zu 32 % in der Non-bIFD-Gruppe (ohne signifikanten Unterschied).

Ein späteres Therapiekonzept mit einer HSZT erfolgte bei 67 % der Patienten mit Durchbruchinfektion und 77 % der Patienten ohne Durchbruchinfektion. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.4 Fallzahlen

Ein herkömmlicher Therapieverlauf besteht aus einer oder zwei Induktions- und III–IV Konsolidierungsphasen. Jedoch durchliefen nicht alle der 201 inkludierten Patienten alle Induktions- und Konsolidierungsphasen bis zum Ende ihrer jeweiligen Therapie. Die Fallzahlen verringerten sich bis zur Konsolidierung IV (siehe Abbildung 11), was verschiedene Gründe hatte.

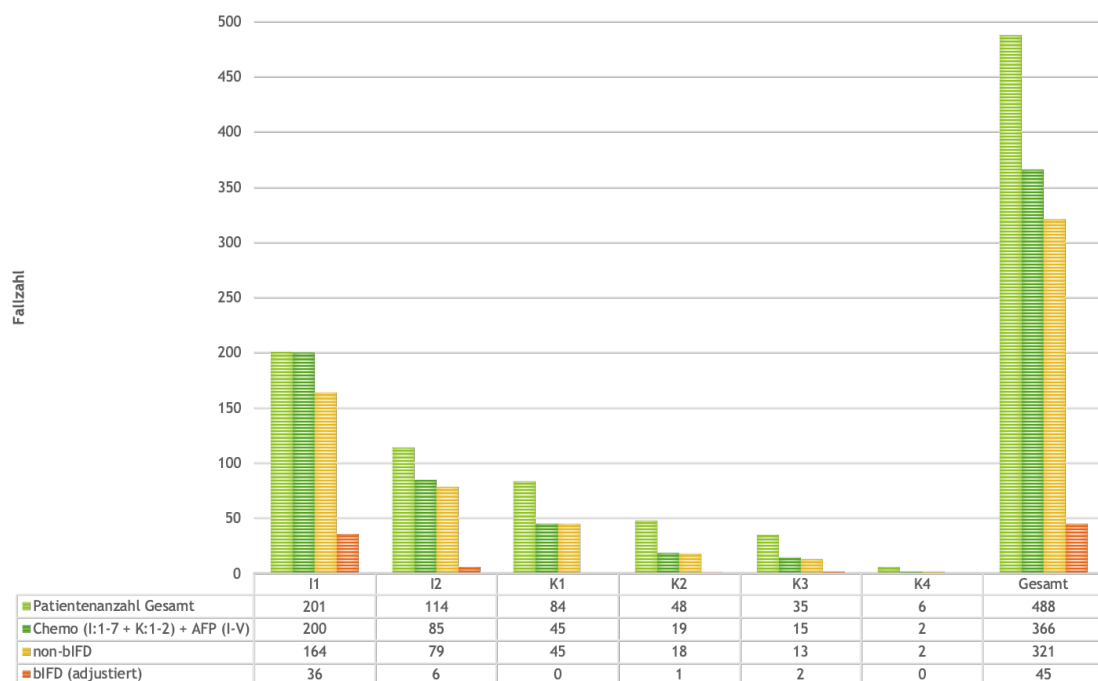


Abbildung 11: Aufschlüsselung therapieabschnittsbezogener Fallzahlen

Zum einen wurde bei einem Großteil der Patienten bei Versagen der klassischen Chemotherapie ein Transplantationsprotokoll nachgestellt und somit die klassische Konsolidierung verlassen. Weitere Ursachen liegen in einem vom Patienten gewünschten Therapieabbruch und dem Übergang hin zu einem palliativen/Best-Supportive-Care (BSC)-Setting oder dem vorzeitigen Versterben der Patienten während des geplanten Therapieverlaufes.

Wie in Kapitel 3.5 erläutert, wurden alle Aufenthalte von Patienten ausgewertet (siehe Abbildung 11 – 2. Zeile), die ein vergleichbares Chemotherapie-Regime erhielten und bei denen eine AFP für mindestens 4 zusammenhängende Tage appliziert wurde.

Somit generieren sich über den Gesamttherapieverlauf von der Induktion I (I1) bis zur Konsolidierung IV (K4) 366 von 488 Aufenthalten, welche vergleichbar und somit analysierbar sind.

3.5 Fungale Durchbruchsinfektionen

Innerhalb der Gesamtkohorte (N = 201) wurden über den beobachteten Therapiezeitraum 45 Durchbruchsinfektionen (bIFD) detektiert. Eine Durchbruchsinfektion ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer Pilzinfektion trotz AFP.

Diese Durchbruchsinfektionen wurden anhand der EORTC/MSG-Kriterien von 2008 klassifiziert und verteilten sich auf die drei Kategorien „möglich“ (possible), „wahrscheinlich“ (probable) und „gesichert“ (proven) (siehe Tabelle 9). Somit trat, wenn man alle drei Kategorien betrachtet, bei 22,4 % (N = 45) der Patienten der Gesamtkohorte (N = 201) eine Durchbruchsinfektion auf. Zieht man jedoch die stringenteren Kriterien aus den Kategorien „wahrscheinlich“ (probable) und „gesichert“ (proven) heran, ergibt sich eine Rate von 3,0 % an Durchbruchsinfektionen innerhalb der Gesamtkohorte.

Tabelle 9: Klassifikation und Anzahl von Durchbruchsinfektionen innerhalb der jeweiligen beiden Hauptgruppen

	AML Kohorte (N=201) in %	bIFD Kohorte (N=45) in %
möglich / possible (N=39)	19,4	86,7
wahrscheinlich / probable (N=2)	1,0	4,4
gesichert / proven (N=4)	2,0	8,8
probable + proven (N=6)	3,0	13,3
gesamt (N=45)	22,4	100,0

Die Art der Mykose konnte vor allem in den Kategorien „wahrscheinlich“ und „gesichert“ detektiert werden. Tabelle 10 illustriert die jeweilige Art der nachgewiesenen Mykose.

Tabelle 10: Art der Durchbruchsinfektion und Sicherstellung

	Art der Mykose	Nachweismethode
wahrscheinlich / probable (N=2)	Aspergillus	BAL Serum
gesichert / proven (N=4)	Rhizomucor pusillus Rhizopus microsporus Absidia corymbifera Aspergillus	Mikroskopie aus Lungengewebe

BAL = bronchoalveoläre lavage

Das Auftreten von Durchbruchsinfektionen wurde über den Therapiezeitraum adjustiert ermittelt. Wurde eine Durchbruchsinfektion in einem Folgeaufenthalt ohne AFP, jedoch mit AFT detektiert, so wurde diese Durchbruchsinfektion dem Versagen des Prophylaxeschemas des vorausgegangenen Aufenthaltes zugerechnet. Beispielsweise erhielt ein Patient während der Induktion I eine AFP mit Fluconazol. Zu Beginn der Induktion II wurde bei unklarer febriler Neutropenie eine AFT mit Caspofungin i. v. eingeleitet (noch vor Prophylaxegabe). Bis zur endgültigen Detektion der Pilzinfektion, welche eine komplexe Diagnostik erfordert, wurde die Therapie weiter eskaliert. Das Auftreten der Pilzinfektion zu Beginn der Induktion II wurde dabei dem AFP-Versagen der Induktion I zugeordnet.

Am häufigsten trat eine Durchbruchsinfektion während des ersten Therapieabschnittes auf – der Induktion I (siehe Abbildung 12). In den Konsolidierungsphasen wurde nur vereinzelt eine Durchbruchsinfektionen detektiert. Insgesamt traten 93,3 % (N = 42) der Durchbruchsinfektionen während des Induktionszeitraums und 6,6 % (N = 3) der Durchbruchsinfektionen in der Konsolidierungsphase auf.

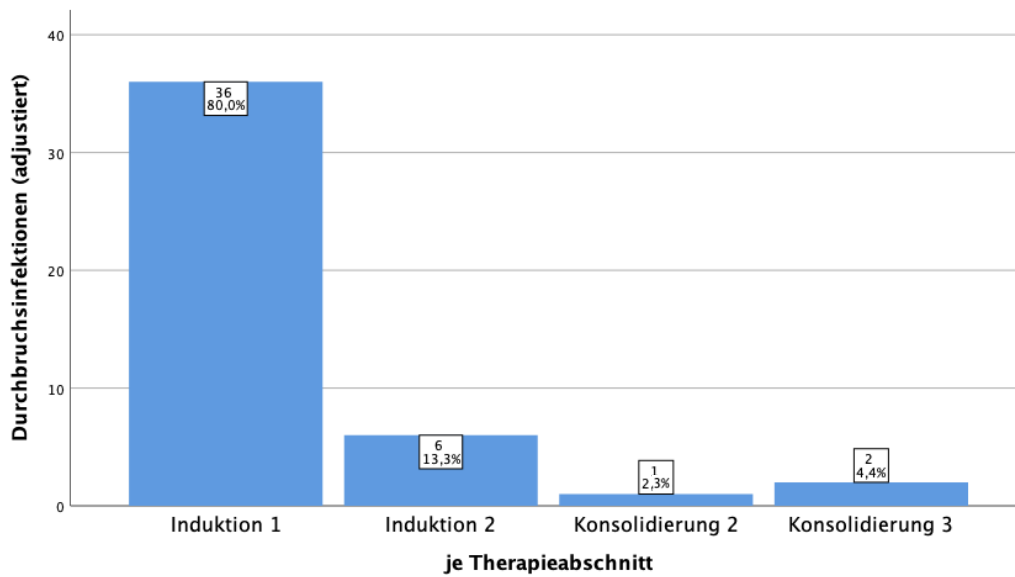


Abbildung 12: Adjustierte Durchbruchinfektionen während des Gesamttherapiezeitraumes

Betrachtet man das Auftreten einer Durchbruchinfektion nach der Verweildauer des Patienten (in Tagen), zeigten sich diese am häufigsten zwischen Tag 21 und 28 (siehe Abbildung 13). Der Median liegt bei 25 Tagen und der Mittelwert bei 38 Tagen.

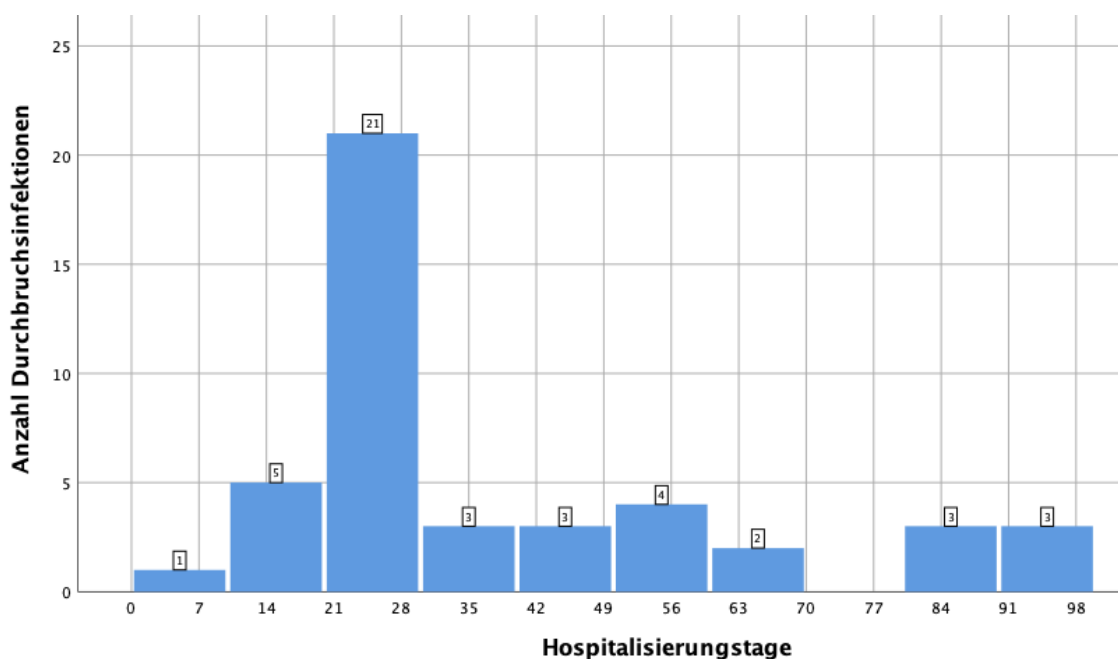


Abbildung 13: Auftreten von Durchbruchinfektionen nach Verweildauer (in Tagen)

3.6 Antifungale Prophylaxe

Abbildung 14 zeigt die Anwendungshäufigkeit der applizierten AFPs je Aufenthalt über den Gesamttherapiezeitraum (N = 366).

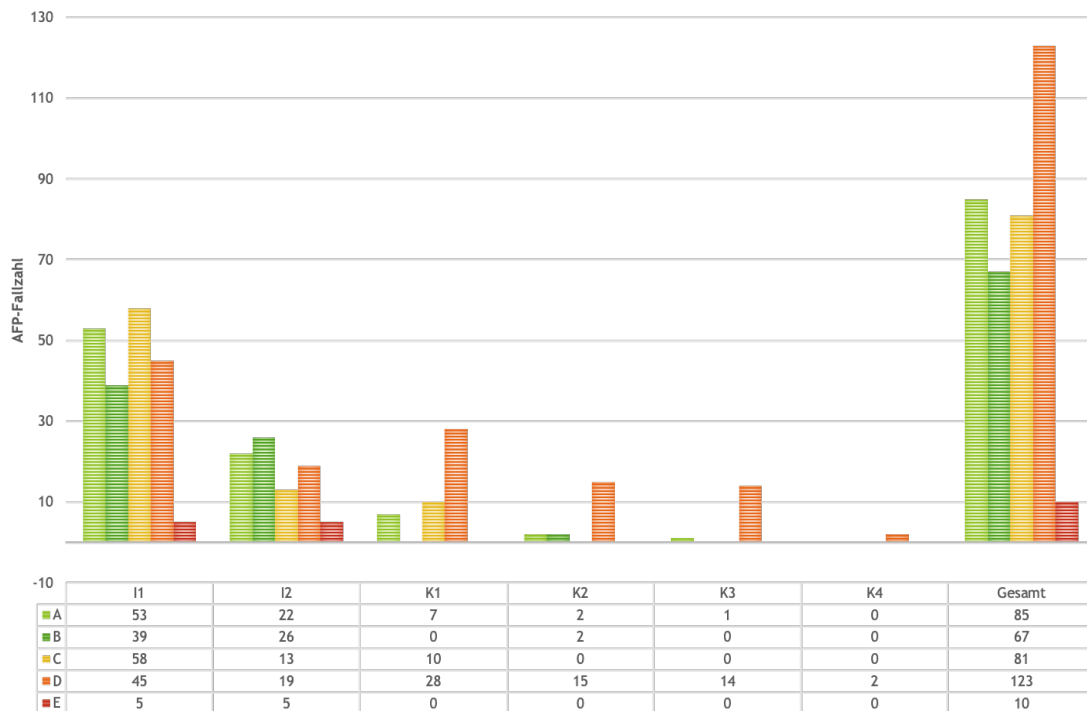


Abbildung 14: Anzahl inkludierter antifungaler Prophylaxen je Therapieabschnitt (N = 366)

Eine exakte Aufschlüsselung der teilweise gruppierten Prophylaktika A–E findet sich in Tabelle 11 wieder mit jeweiliger Verteilung nach absolutem und prozentualem Anteil. Die Prophylaktika A, B und C sind verstärkt in der Induktionsphase eingesetzt worden, seltener in der Konsolidierungsphase. Das Prophylaktikum D wurde gleichermaßen über den Gesamttherapiezeitraum verabreicht und das Prophylaktikum E nur im Induktionszeitraum.

Tabelle 11: Gruppierte antifungale Prophylaktika

AFP kodiert	Medikamente	Induktion		Konsolidierung	
		Anzahl	% innerhalb AFP	Anzahl	% innerhalb AFP
A (Posaconazoltabletten lead)	Posaconazoltabletten (300mg)	75	98,7	9	90,0
	Fluconazoltabletten (100 - 400mg) + Posaconazoltabletten lead (300mg)	1	1,3	1	10,0
B (Posaconazolsuspension pure)	Posaconazolsuspension (600mg)	65	100,0	12	100,0
C (Posaconazolsuspension lead)	Posaconazoltabletten (300mg) + Posaconazolsuspension lead (600mg)	2	2,8	-	-
	Posaconazolsuspension lead (600mg) + Fluconazoltabletten (200 - 400mg)	69	97,2	-	-
D (Fluconazoltabletten lead)	Fluconazoltabletten (100 - 400mg)	38	60,3	58	98,3
	Posaconazoltabletten (300mg) + Fluconazoltabletten lead (200 - 400mg)	5	7,9	1	1,7
E (Amphotericin pure)	Fluconazoltabletten lead (100 - 400mg) + Posaconazolsuspension (600mg)	20	31,8	-	-
	Liposomales Amphotericin B (75 - 100mg) i.v.	10	100,0	-	-

3.6.1 Primärapplikation, Aufsättigungsdosis und Dauer

Der Erstgabezeitpunkt einer AFP wurde für jeden Aufenthalt der beiden Hauptgruppen erfasst. Die Applikationszeitpunkte wurden kategorisiert in vor, während und nach Chemotherapie. Sowohl in der Induktion I (41,7 vs. 37,8 %, $p = 0,23$) als auch der Induktion II (33,3 vs. 15,2 %, p -Wert auf Grund geringer Fallzahl nicht ausweisbar) wurde die Primärapplikation einer AFP vor Beginn einer Chemotherapie prozentual häufiger in der bIFD-Gruppe verabreicht (siehe Anhang 7.6).

Für den Induktionszeitraum wurde zusätzlich erfasst, wie viele Tage zwischen Krankenhausaufnahme und Primärapplikation einer AFP lagen. In der Induktion I bekam die bIFD-Gruppe nach durchschnittlich 6,17 Tagen und die Non-bIFD-Gruppe nach 7,08 Tagen nach Aufnahme ihre erste AFP ($p = 0,36$). In der Induktion II lagen beide Gruppen etwa gleichauf mit 4,67 Tagen in der bIFD- und 4,45 Tagen in der Non-bIFD-Gruppe ($p = 0,92$).

Posaconazol-haltige Tabletten setzen eine Aufsättigungsdosis (loading dose) bei Primärapplikation voraus, um entsprechende Plasmaspiegel und eine optimale Wirksamkeit

zu erreichen. Eine Analyse beider Hauptgruppen ergab, dass 81,5 % (53/65) der Patienten der Non-bIFD-Gruppe mit dieser Form der AFP keine Aufsättigungsdosis erhalten haben, wogegen in der bIFD-Gruppe 71,4 % (10/14) keine Aufsättigung erhielten ($p = 0,45$). Die Applikationsdauer einer AFP wurde für jeden Aufenthalt erfasst. Errechnet wurden die Mittelwerte des prozentualen Anteils bezogen auf die Verweildauer in Tagen (siehe Tabelle 12). Das Erzielen einer hohen prozentualen Abdeckung mit einer AFP während eines Aufenthaltes wurde durch das Einleiten einer AFT beendet, wenn ein therapeutisches ein prophylaktisches Regime ablöste. Im Induktionszeitraum und über den Gesamttherapiezeitraum zeigte die AFP C in beiden Gruppen die höchsten Abdeckungsraten mit jeweils signifikanten Unterschieden innerhalb der Gruppe ($p < 0,05$). Ein *Bonferroni*-korrigierter *Post-hoc-Test* ergab für den Induktionszeitraum signifikante Unterschiede in der bIFD-Gruppe zwischen AFP A und AFP C ($p = 0,01$) und in der Non-bIFD-Gruppe zwischen AFP C und allen anderen ($p < 0,05$) sowohl für den Induktions- als auch für den Gesamttherapiezeitraum.

Tabelle 12: Zusammenfassung der Applikationsdauer AFP A–E
Mittelwerte des prozentualen Anteils bezogen auf die Hospitalisierungstage und dazugehörige Fallzahlen (N).

	A	B	C	D	E	p-Wert ^a
bIFD: Induktionszeitraum (N=42)	31 (12)	36 (6)	52 (10)	47 (12)	30 (2)	0,01
non-bIFD: Induktionszeitraum (N=243)	52 (63)	56 (59)	80 (61)	56 (52)	49 (8)	0,01
bIFD: Konsolidierungszeitraum (N=3)	69 (1)	-	-	63 (2)	-	-
non-bIFD: Konsolidierungszeitraum (N=78)	71 (9)	85 (2)	64 (10)	70 (57)	-	-
bIFD: Gesamttherapiezeitraum (N=45)	34 (13)	36 (6)	52 (10)	49 (14)	30 (2)	0,02
non-bIFD: Gesamttherapiezeitraum (N=321)	54 (72)	57 (61)	77 (71)	63 (109)	49 (8)	0,01

a – t-Test für unabhängige Stichproben, bei fehlendem Wert keine ausreichende Fallzahl

3.6.2 Wirksamkeitsanalyse der antifungalen Prophylaxe

Die Effektivität der AFP wurde in verschiedenen Auswertungen geprüft. Zunächst wurde die Wirksamkeit über den Gesamttherapiezeitraum betrachtet. Dies wurde jedoch verworfen, da die Chemotherapie-Regime und die eingesetzten Prophylaktika (siehe Abbildung 14) zwischen Induktion und Konsolidierung differierten. In der zweiten Auswertung wurde jeder Therapieabschnitt gesondert betrachtet. Dies war jedoch problematisch, da die einzelnen Therapieabschnitte in sich betrachtet teils mit zu niedrigen Fallzahlen einhergingen (siehe Abbildung 11 – K4). Folglich wurde der dritte Ansatz präferiert, welcher eine gebündelte Betrachtungsweise jeweils für den gesamten Induktionszeitraum und den gesamten Konsolidierungszeitraum vorsieht.

Anstelle eines direkten Vergleichs der bIFD- und Non-bIFD-Gruppe wurde eine fallbezogene Auswertung herangezogen. Dies ist begründet mit der Annahme, dass ein Patient, bei dem eine Durchbruchsinfektion am Ende des Gesamttherapieaufenthaltes detektiert wird (z. B. in Konsolidierung III), bis dahin als erfolgreich prophylaktisch abgedeckt galt. Der Patient hat somit eine wirksame AFP in den vorausgegangenen Therapieabschnitten empfangen. Bei einer stringenten Zuteilung nach Gruppen (in diesem Fall bIFD) würde man bei diesem Patienten irrtümlicherweise die erfolgreich vorausgegangene Prophylaxe als Durchbruchsinfektion werten. Um dies zu vermeiden, bezieht sich die hier anschließende Wirksamkeitsanalyse auf die Daten je Aufenthalt (= fallbezogen).

Patienten mit einer Durchbruchsinfektion wurden wegen der stattgehabten Pilzinfektion in die Analyse ihrer Folgeaufenthalte nicht inkludiert.

3.6.2.1 Induktionszeitraum

Insgesamt wurden während der Induktion I und II 285 Aufenthalte analysiert, welche die Voraussetzungen für eine vergleichbare Chemotherapie und AFP erfüllten. Eine genaue Aufschlüsselung von Fallzahlen und Durchbruchsinfektionen je Prophylaxeschema kann dem Anhang 7.7 entnommen werden, eine Übersicht bietet Tabelle 13. Im Induktionszeitraum zeigte sich unter AFP B (Posaconazolsuspension) mit 9,2 % die niedrigste Rate und unter AFP E (liposomales Amphotericin B – geringste Fallzahl) mit 20 % die höchste Rate an Durchbruchsinfektionen. Im Exakten Test nach Fischer (zweiseitig) wurde ein p-

Wert von 0,53 innerhalb der Gruppe analysierter AFP-Regime bestimmt. Eine ausführlichere Analyse der Durchbruchsinfektionen (N = 12) unter AFP A (Posaconazoltabletten lead) zeigte, dass alle zwölf Durchbruchsinfektionen unter Monoprophylaxe ohne Fluconazoltabletten auftraten.

Die drei Prophylaxeschemata mit den niedrigsten Durchbruchsraten (A–C) sind allesamt Posaconazol-haltig. Eine Subgruppenanalyse zwischen AFP B (Posaconazol-haltig) und AFP D (Fluconazol-haltig) ergab einen p-Wert von 0,14 im Exakten Test nach Fischer (zweiseitig).

3.6.2.2 Konsolidierungszeitraum

Über den gesamten Konsolidierungszeitraum wurden 81 Aufenthalte analysiert. Liposomales Amphotericin B wurde in diesem Therapieabschnitt nicht appliziert, weshalb nur die Auswertung der Prophylaxeschemata A–D erfolgte. Am häufigsten wurde eine Fluconazol-haltige (D), seltener eine Posaconazol-haltige (A–C) Prophylaxe angewandt (siehe Anhang 7.8). Unter Prophylaxe D traten 3,4 % Durchbruchsinfektionen auf. Im Exakten Test nach Fischer (zweiseitig) zeigte sich ein p-Wert von 0,64 (siehe Tabelle 13). Eine Subgruppenanalyse zwischen Prophylaxeschema A (Posaconazol-haltig) und D (Fluconazol-haltig) ergab einen p-Wert von 0,38 im Exakten Test nach Fischer (zweiseitig). Eine ausführlichere Analyse der Durchbruchsinfektion (N = 1) unter AFP A (Posaconazoltabletten lead) zeigte hier eine Monoprophylaxe ohne Fluconazoltabletten.

3.6.2.3 Zusammenfassung Wirksamkeitsanalyse

Im Induktionszeitraum wurden insgesamt 285 Aufenthalte analysiert. Hier ergab sich unter AFP B (Posaconazol-haltig) die geringste Rate an Durchbruchsinfektionen. Im Konsolidierungszeitraum wurden 81 Aufenthalte analysiert. Hier zeigten sich unter AFP B (Posaconazol-haltig) und C (Posaconazol-haltig) keine Durchbruchsinfektionen. Jedoch sollte auf die niedrigen Fallzahlen der jeweiligen Prophylaxeschemata hingewiesen werden. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse illustriert Tabelle 13.

Tabelle 13: Auftreten einer Durchbruchinfektion innerhalb der verschiedenen Prophylaxeschemata je Therapieabschnitt

	Induktion %, (N) (p-Wert: 0,53)	Konsolidierung %, (N) (p-Wert: 0,64)
AFP A (Posaconazoltabletten lead)	16,0 (12/75)	10,0 (1/10)
AFP B (Posaconazolsuspension pure)	9,2 (6/65)	0,0 (0/2)
AFP C (Posaconazolsuspension lead)	14,1 (10/71)	0,0 (0/10)
AFP D (Fluconazoltabletten lead)	18,8 (12/64)	3,4 (2/59)
AFP E (Liposomales Amphotericin B)	20,0 (2/10)	-

3.7 Aufenthaltsbezogene Auswertung

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse jedes Aufenthaltes analysiert und für jede Variable die zwei Hauptgruppen (bIFD vs. non-bIFD) gegenübergestellt. Untersuchte Merkmale waren innerhalb des Aufenthaltes: Station, Verweildauer, Art des Zimmers (Filtration), Chemotherapie, Untersuchungsbefunde (z. B. CT) und Laborparameter. Die Aufenthalte wurden zusammengefasst in Induktionszeitraum, Konsolidierungszeitraum und Gesamttherapiezeitraum. Wenn sinnvoll, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Einbezogen wurden 366 Fälle (siehe Kapitel 3.4 – Fallzahlen) über den Gesamttherapiezeitraum, wobei 285 Fälle im Induktionszeitraum und 81 Fälle im Konsolidierungszeitraum liegen. Die 366 Fälle unterteilen sich in 45 bIFD- und 321 Non-bIFD-Fälle.

3.7.1 Krankenstation

Die Fälle der beiden Hauptgruppen verteilten sich während des Gesamttherapiezeitraums auf drei unterschiedliche Stationen (siehe Anhang 7.9). Ein Großteil der Aufenthalte

waren auf Station I angesiedelt, weshalb eine Subanalyse nur für den ersten Therapieabschnitt erfolgte, wenn Aufenthalte auf Station II anfielen.

Während der Induktion I ergaben sich auf Station II bei 174 Aufenthalten 29 Durchbruchinfektionen (16,7 %). Im Vergleich dazu ereigneten sich auf Station II bei 25 Aufenthalten 7 Durchbruchinfektionen (28,0 %). Diese Unterschiede waren nicht signifikant ($p = 0,17$).

3.7.2 Verweildauer

Die Aufenthaltsdauer eines jeden Falles erstreckte sich vom Tag der Hospitalisierung bis hin zum Tag der Entlassung, wobei diese jeweils als ganze Tage in der Datenerfassung gewertet wurden.

Tabelle 14 illustriert die Mittelwerte der Verweildauer (in Tagen) innerhalb der unterschiedlichen Therapieabschnitte. Über alle Therapieabschnitte hinweg ist die Liegedauer der Patienten mit Durchbruchinfektion signifikant länger als ohne. Therapiebedingt ist die Aufenthaltslänge im Induktionstherapieabschnitt länger als im Konsolidierungsabschnitt. Signifikante Unterschiede zeigen sich in der Induktion (38,93 vs. 32,21, $p = 0,01$) und über den Gesamttherapiezeitraum (37,93 vs. 29,21, $p = 0,01$). Eine Subanalyse ergab eine signifikant längere Liegedauer während der Induktion I der bIFD-Gruppe (37,78 vs. 34,07, $p = 0,02$).

Über den Konsolidierungszeitraum hinweg ist die mittlere Liegedauer der Patienten mit Durchbruchinfektion länger als die der Patienten ohne Durchbruchinfektion. Auf die Berechnung eines p-Wertes wurde auf Grund niedriger Fallzahlen in der bIFD-Gruppe ($N = 3$) verzichtet.

3.7.3 Zimmer mit Filtration

Station I ist mit Zimmern ausgestattet, die über ein HEPA-System verfügen (High-Efficiency Airfilter). Zum einen wurde erfasst, ob Patienten überhaupt einen Aufenthalt (Ereignis: ja/nein) in einem dieser Zimmer hatten (unabhängig von der Dauer). Zum anderen wurde die Verweildauer in einem solchen Zimmer erfasst und der prozentuale Anteil an der jeweiligen Verweildauer je Therapieabschnitt errechnet.

Im Therapieabschnitt der Induktion I waren mehr Patienten ohne Durchbruchsinfektion in einem HEPA-Zimmer untergebracht als Patienten mit Durchbruchsinfektion (67,1 vs. 61,1 %, $p = 0,56$). Über den Gesamttherapiezeitraum gleichen sich diese Unterschiede jedoch an (62,3 vs. 62,2 %, $p > 0,05$, siehe Anhang 7.10). Um jedoch der Eventualität nachzugehen, dass bereits ein Aufenthalt in einem HEPA-Zimmer (unabhängig von der Dauer) einen Effekt auf die Vermeidung einer Durchbruchsinfektion gehabt haben könnte, wurden diese Zahlen ermittelt.

Die Verweildauer in einem HEPA-Zimmer (prozentual bezogen auf die Liegedauer) war in der Non-bIFD-Gruppe über den Gesamttherapiezeitraum numerisch und im Induktionszeitraum signifikant höher ($p < 0,05$) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Übersicht skaliertes Merkmale der aufenthaltsbezogenen Analyse

	Aufenthaltsdauer ^{a/} (p-Wert ^d)		HEPA Zimmer % ^{b/} (p-Wert ^d)		Chemo- therapie- dauer ^{a/} (p-Wert ^d)		Neutropenie- dauer ^{a/} (p-Wert ^d)		Fieberdauer ^{a/} (p-Wert ^d)		Neutrophilen- anzahl ^{c/} (p-Wert ^d)		Amphotericin % ^{b/} (p-Wert ^d)	
bIFD: Induktionszeitraum (N=42)	38,93		39,43		6,98		22,76		5,79		3,19		74,26	
non-bIFD: Induktionszeitraum (N=243)	32,21	(0,01)	54,04	(<0,05)	6,71	(0,08)	18,69	(0,02)	3,65	(0,01)	2,76	(0,80)	77,10	(0,59)
bIFD: Konsolidierungszeitraum (N=3)	24,00		66,67		3,00		5,67		1,33		0,59		29,00	
non-bIFD: Konsolidierungszeitraum (N=78)	19,88	(-)	39,90	(-)	3,04	(-)	7,00	(-)	1,27	(-)	2,63	(-)	73,12	(-)
bIFD: Gesamttherapiezeitraum (N=45)	37,93		41,24		6,71		21,62		5,49		3,02		74,48	
non-bIFD: Gesamttherapiezeitraum (N=321)	29,21	(0,01)	50,60	(0,19)	5,82	(0,01)	15,85	(0,01)	3,07	(0,01)	2,73	(0,85)	76,14	(0,74)

a – In Tagen (Mittelwert je Aufenthalt)

b – Bezogen auf die prozentuale Abdeckung der absoluten Liegedauer (Mittelwert je Aufenthalt)

c – Absolut in Tausd/ μ l (Mittelwert je Aufenthalt)

d – t-Test für unabhängige Stichproben, bei fehlendem Wert keine ausreichende Fallzahl

(-) – auf Grund niedriger Fallzahl in der bIFD Gruppe (N=3) kein fundierter p-Wert ausweisbar

3.7.4 Chemotherapie

Die Kombination von Cytosinarabinosid (100 mg/m²) für 7 Tage und Idarubicin (12 mg/m²) für 3 Tage war in beiden Hauptgruppen (bIFD – 52,4 % vs. non-bIFD – 48,1 %, p = 0,62) das häufigste Therapieregime im Induktionszeitraum (siehe Anhang 7.11). Eine etoposidhaltige Chemotherapie wurde häufiger während der Induktionsphase in der bIFD-Gruppe angewandt (26,2 vs. 22,2 %, p = 0,56). Im Konsolidierungszeitraum wurde in beiden Gruppen am häufigsten eine HDAC-Chemotherapie (Hochdosis-Cytosinarabinosid) angewandt.

Die Dauer der Chemotherapie wurde in ganzen Tagen erfasst, unabhängig davon, ob die erste und letzte Gabe am Anfang oder am Ende des Tages erfolgte.

Innerhalb des Induktionszeitraumes war die Applikationsdauer (in Tagen, siehe Tabelle 14) in der bIFD-Gruppe numerisch länger, jedoch nicht signifikant (6,98 vs. 6,71, p = 0,08).

Im Konsolidierungszeitraum zeigte sich ein umgekehrtes Bild zwischen beiden Gruppen, jedoch kann ein p-Wert auf Grund niedriger Fallzahlen in der bIFD-Gruppe nicht ausgewiesen werden. Über den Gesamttherapieabschnitt war die Chemotherapie in der bIFD-Gruppe (6,71 vs. 5,82, p < 0,01) signifikant länger.

Hydroxycarbamid wurde zur Zytoreduktion vor der Induktion I verwendet. In der bIFD-Gruppe wurde dieses Medikament signifikant häufiger appliziert als in der Non-bIFD-Gruppe (63,9 vs. 46,3 %, p = 0,04 – einseitig). Da die Wirkung des Medikamentes als eindeutig leukotoxisch/schädlich vorausgesetzt werden kann, wurde eine gerichtete Hypothese angewandt und der p-Wert einseitig errechnet.

3.7.5 Computertomographie

Um den Ausschlusskriterien gerecht zu werden, sollte vor Einleitung einer AFP eine Thorax-CT der Lunge erfolgen, um eine aktuelle Pilzinfektion vor Therapiebeginn auszuschließen. Diese Art der Bildgebung erhielten mehr bIFD-Patienten als Non-bIFD-Patienten, jedoch ohne signifikante Unterschiede (50,0 vs. 46,3 %, p = 0,72).

3.7.6 Neutropenie

Die hier vorgestellten Ergebnisse unterteilen sich in Neutropenie (Ereignis: ja/nein), Neutropeniedauer (in Tagen) und Neutrophilenanzahl zu Beginn einer AFP (in Tausend/ μ l). Eine Neutropenie ist definiert als $< 500/\mu$ l absolute Neutrophile (stab- und segmentkernige).

Im Induktionszeitraum trat das Ereignis einer Neutropenie (unabhängig von deren Dauer) vermehrt in der Non-bIFD-Gruppe auf, im Konsolidierungszeitraum häufiger in der bIFD-Gruppe und über den Gesamttherapiezeitraum häufiger in der Non-bIFD-Gruppe, jedoch ohne signifikante Unterschiede (siehe Anhang 7.12).

Die Neutropeniedauer war im Induktionszeitraum ($p = 0,02$) und Gesamttherapiezeitraum ($p = 0,01$) signifikant länger in der bIFD-Gruppe (siehe Tabelle 14). Die absolute Neutrophilenanzahl (Tausend/ μ l) wurde zum Erstgabezeitpunkt einer AFP eines jeden Aufenthaltes erfasst. Die absoluten Werte in beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Induktions- und Gesamttherapiezeitraum.

3.7.7 Fieberdauer

Fieber ist definiert als Temperatur $> 38,3$ °C einmal oral gemessen oder $> 38,0$ °C für mindestens eine Stunde oder zweimal innerhalb von zwölf Stunden gemessen (Stand: DGHO/AGIHO – Juni 2018). Die Dauer wurde in Tagen erfasst, wobei ein Ereignis mit Fieber einen Fiebertag definiert, unabhängig davon, ob an diesem Tag einmalig oder an multiplen Zeitpunkten das Ereignis festgestellt wurde.

Die Fieberdauer (in Tagen) der bIFD-Gruppe war sowohl im Induktionszeitraum als auch im Gesamttherapiezeitraum signifikant länger ($p = 0,01$) als in der Non-bIFD-Gruppe (siehe Tabelle 14).

3.7.8 Amphotericin B

Amphotericin B wurde als primär lokal wirkendes Antimykotikum im Mund- und Rachenbereich eingesetzt. Die Darreichungsform besteht aus Lutschtabletten oder Suspension, die jeweils per os appliziert wurden. Über den Gesamttherapiezeitraum betrachtet,

wurde in 91,8 % (N = 336) der Fälle diese lokal wirksame AFP verabreicht und zu 94,6 % als Suspension appliziert.

Sowohl im Induktionszeitraum als auch im Konsolidierungszeitraum (und somit auch im Gesamttherapiezeitraum) war die Applikationsdauer (bezogen auf die Liegedauer) numerisch höher in der Non-bIFD-Gruppe, jedoch ohne Signifikanz (siehe Tabelle 14).

Eine Subanalyse der einzelnen Therapieabschnitte und jeweiligen Darreichungsformen verblieb ohne signifikante Differenzen der beiden Hauptgruppen.

3.8 Multivariatanalyse

In Abstimmung mit dem Institut für Biometrie wurde die binäre logistische Regression als geeignetes Verfahren identifiziert. Hier wurde der Zusammenhang zwischen der abhängigen binären Variablen, dem sogenannten Kriterium (Durchbruchsinfektion), und mehreren unabhängigen Variablen, den sogenannten Regressoren (z. B. Neutropeniedauer, Aufenthaltsdauer), die auf das Kriterium einwirken, untersucht (siehe Abbildung 15). Haben die Regressoren einen Einfluss und wenn ja, ist dieser positiv oder negativ und wie stark ist er jeweils ausgeprägt?

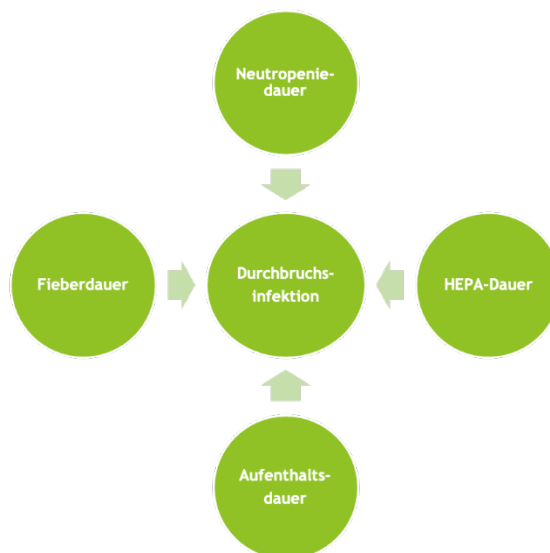


Abbildung 15: Exemplarisches Interaktionsmodell der Multivariatanalyse

Zunächst wurden multiple Regressoren durch eine Sensitivitätsanalyse identifiziert und in einem univariaten Verfahren ausgewertet. Es folgten die Zusammenschau als multivariates Verfahren und eine abschließende Kontrastierung dieser zwei Verfahren. Als Zeiträume wurden der Induktionszeitraum und der Gesamttherapiezeitraum betrachtet und kontrastiert. Der Konsolidierungszeitraum konnte als solcher nicht eigenständig ausgewertet werden, da hier die Fallzahl an Durchbruchsinfektionen (N = 3) zu niedrig war.

3.8.1 Univariate logistische Regressionsanalyse

Für die univariate logistische Regressionsanalyse wurden acht Regressoren identifiziert (siehe Tabelle 15), welche jeweils signifikante Unterschiede der beiden Hauptgruppen in der aufenthaltsbezogenen Analyse in Kapitel 3.7 zeigten.

Die ersten vier Regressoren sind als „schädliche“ Variablen zu interpretieren, da hier die Odds Ratio ($\text{Exp}(B) > 1$) ist und sie sich stets auf das Ereignis einer Durchbruchinfektion beziehen. Das größte Risiko in dieser Gruppe geht von der Gabe von Hydroxycarbamid während der Induktion I aus. Wird dem Patienten Hydroxycarbamid appliziert, steigt die Wahrscheinlichkeit für eine Durchbruchinfektion um 137,3 % ($2,373 - 1 = 1,373 \hat{=} 137,3 \%$) (OR 2,37; KI: 1,11–5,07, $p = 0,03$). Die Regressoren Aufenthalts-, Neutropenie- und Fieberdauer gehen sowohl im Induktionszeitraum als auch im Gesamttherapiezeitraum mit einem erhöhten Risiko für eine Durchbruchinfektion einher.

Die letzten drei Regressoren sind als „protektive“ Variablen zu werten, da hier die Odds Ratio ($\text{Exp}(B) < 1$) ist und sie somit das Risiko für eine Durchbruchinfektion senken. Amphotericin B wurde von der Analyse ausgeschlossen, da hier die Signifikanz des Omnibus-Tests $> 0,05$ ist. Der stärkste protektive Effekt zeigte sich in einer prolongierten Applikationsdauer der AFP im Induktionszeitraum. Erhöht sich beispielsweise die prozentuale Abdeckung der Verweildauer mit einer AFP um einen Prozentpunkt während der Induktion, sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine Durchbruchinfektion um 3,6 % ($0,964 - 1 = -0,036 \hat{=} -3,6 \%$) (OR 0,96; KI: 0,949–0,979, $p = 0,01$).

Tabelle 15: Zusammenfassung univariate Analyse

Regressor	Fallverarbeitung	Signifikanz Omnibus-Test ^a	Nagelkerkes R ²	Effektstärke nach Cohen (1992)	Signifikanz Hosmer-Lemeshow-Test	Prozentsatz der Richtigen ^b		Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall Exp(B)	
						Gesamt	Durchbruchs-infektion			unterer	oberer
Aufenthaltsdauer (Tage)											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,087	0,10	0,838	80,7	33,3	0,01	1,062	1,027	1,097
Gesamttherapiezeitraum	366	0,01	0,112	0,13	0,915	83,6	31,1	0,01	1,068	1,037	1,101
Neutropeniedauer (Tage)											
Induktionszeitraum	285	0,02	0,036	0,04	0,259	77,9	16,7	0,02	1,040	1,008	1,073
Gesamttherapiezeitraum	366	0,01	0,057	0,06	0,028	81,4	15,6	0,01	1,049	1,020	1,078
Fieberdauer (Tage)											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,049	0,05	0,04	76,5	16,7	0,01	1,107	1,033	1,186
Gesamttherapiezeitraum	366	0,01	0,061	0,07	0,201	80,6	15,6	0,01	1,127	1,054	1,204
Hydroxykarbamid											
Induktion I	200	0,02	0,042	0,04	-	56,5	66,7	0,03	2,373	1,112	5,065
HEPA Zimmer (%)^c											
Induktionszeitraum	285	0,047	0,024	0,03	0,044	85,3	-	0,049	0,992	0,985	1,000
Gesamttherapiezeitraum	366	0,18	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amphotericin p.o. (%)^c											
Induktionszeitraum	285	0,60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamttherapiezeitraum	363	0,75	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Posaconazolehaltige AFP (%)^c											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,102	0,11	0,011	70,2	35,7	0,01	0,973	0,960	0,986
Gesamttherapiezeitraum	366	0,02	0,029	0,03	-	87,7	-	0,02	0,987	0,975	0,998
Gesamtdauer AFP (%)^c											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,143	0,17	0,217	73,3	47,6	0,01	0,964	0,949	0,979
Gesamttherapiezeitraum	366	0,01	0,134	0,16	0,431	77,6	37,8	0,01	0,965	0,951	0,979

a – der Modellkoeffizienten

b – Klassifizierungstabelle, Trennwert: 0,2

c – Bezogen auf die prozentuale Abdeckung der absoluten Liegedauer

HEPA = High-Efficiency Airfilter

Tabelle 16: Zusammenfassung multivariate Analyse

Regressor	Fallverarbeitung	Signifikanz Omnibus-Test ^a	Nagelkerkes R ²	Effektstärke nach Cohen (1992)	Signifikanz Hosmer-Lemeshow-Test	Prozentsatz der Richtigen ^b		Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall Exp(B)	
						Gesamt	Durchbruchs-infektion			unterer	oberer
Aufenthaltsdauer (Tage)											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,235	0,31	0,703	76,8	59,5	0,048	1,048	1,000	1,098
Gesamttherapiezeitraum	363 ^d	0,01	0,214	0,27	0,868	81,3	54,5	0,024	1,053	1,007	1,101
Neutropeniedauer (Tage)											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,235	0,31	0,703	76,8	59,5	0,777	1,006	0,964	1,050
Gesamttherapiezeitraum	363 ^d	0,01	0,214	0,27	0,868	81,3	54,5	0,621	1,010	0,970	1,051
Fieberdauer (Tage)											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,235	0,31	0,703	76,8	59,5	0,790	1,012	0,925	1,108
Gesamttherapiezeitraum	363 ^d	0,01	0,214	0,27	0,868	81,3	54,5	0,591	1,024	0,939	1,117
HEPA Zimmer (%) ^c											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,235	0,31	0,703	76,8	59,5	0,01	0,989	0,980	0,997
Gesamttherapiezeitraum	363 ^d	0,01	0,214	0,27	0,868	81,3	54,5	0,063	0,992	0,984	1,000
Amphotericin p.o. (%) ^c											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,235	0,31	0,730	76,8	59,5	0,440	0,995	0,984	1,007
Gesamttherapiezeitraum	363 ^d	0,01	0,214	0,27	0,868	81,3	54,5	0,546	0,997	0,986	1,008
Posaconazolehaltige AFP (%) ^c											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,235	0,31	0,703	76,8	59,5	0,061	0,982	0,963	1,001
Gesamttherapiezeitraum	363 ^d	0,01	0,214	0,27	0,868	81,3	54,5	0,351	0,992	0,975	1,009
Gesamtdauer AFP (%) ^c											
Induktionszeitraum	285	0,01	0,235	0,31	0,703	76,8	59,5	0,049	0,980	0,960	1,000
Gesamttherapiezeitraum	363 ^d	0,01	0,214	0,27	0,868	81,3	54,5	0,016	0,978	0,960	0,996

a – der Modellkoeffizienten
b – Klassifizierungstabelle, Trennwert: 0,2
c – Bezogen auf die prozentuale Abdeckung der absoluten Liegedauer
d – 3 Patientendaten inexistent des Regressor Amphotericin p.o.
HEPA = High-Efficiency Airfilter

3.8.2 Multivariate logistische Regressionsanalyse

Für die multivariate logistische Regressionsanalyse wurden sieben der acht Regressoren der univariaten logistischen Regressionsanalyse übernommen (siehe Tabelle 16). Da Hydroxycarbamid nur während der ersten Induktion appliziert wurde und nicht in jedem Therapieabschnitt, konnte dieser Regressor nicht inkludiert werden.

Die ersten drei Regressoren zeigen eine Odds Ratio ($\text{Exp}(B) > 1$) bezogen auf das Risiko einer Durchbruchinfektion und sind somit als „schädlich“ einzustufen. Das größte Risiko geht mit einem verlängerten Aufenthalt einher. Steigt die Aufenthaltsdauer während des Gesamttherapiezeitraums um einen Tag, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine Durchbruchinfektion um 5,3 % ($1,053 - 1 = 0,053 \cong 5,3 \%$) (OR 1,05; KI: 1,01–1,10, $p = 0,03$).

Die letzten vier Regressoren zeigen eine Odds Ratio ($\text{Exp}(B) < 1$) und sind somit als „protektiv“ zu interpretieren. Erhöht sich beispielsweise die prozentuale Abdeckung der Verweildauer in einem HEPA-Zimmer um einen Prozentpunkt während der Induktion, sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine Durchbruchinfektion um 1,1 % ($0,989 - 1 = -0,011 \cong -1,1 \%$) (OR 0,99; KI: 0,980–0,997, $p = 0,01$).

3.8.3 Univariat vs. multivariat und Modelleinschränkungen

Obwohl in der univariaten Analyse alle vollständig analysierten Regressoren ein Signifikanzniveau $< 0,05$ erreichen, reduziert sich ihre Anzahl im Zusammenspiel der multivariaten Analyse (siehe Tabelle 17).

Für „protektive“ Regressoren zeigt sich eine Effektminderung der Odds Ratio ($\text{Exp}(B)$) im Vergleich von univariater und multivariater Analyse. Ein ähnlicher Trend lässt sich bei den „schädlichen“ Regressoren beobachten, welche im Vergleich zur univariaten Analyse in der multivariaten Analyse eine weniger stark ausgeprägte Odds Ratio ($\text{Exp}(B)$) aufweisen.

Tabelle 17: Kontrastierung univariate vs. multivariate Analyse

Regressor	Univariat		Multivariat	
	Induktionszeitraum	Gesamttherapiezeitraum	Induktionszeitraum	Gesamttherapiezeitraum
Aufenthaltsdauer (Tage)				
Signifikanz	0,01	0,01	0,048	0,02
Exp(B)	1,062	1,068	1,048	1,053
Neutropeniedauer (Tage)				
Signifikanz	0,01	0,01	0,78	0,62
Exp(B)	1,040	1,049	1,006	1,010
Fieberdauer (Tage)				
Signifikanz	0,01	0,01	0,79	0,59
Exp(B)	1,107	1,127	1,012	1,024
HEPA Zimmer (%) ^a				
Signifikanz	0,049	-	0,01	0,06
Exp(B)	0,992	-	0,989	0,992
Amphotericin p.o. (%) ^a				
Signifikanz	0,01	-	0,44	0,55
Exp(B)	0,969	-	0,995	0,997
Posaconazolehaltige AFP (%) ^a				
Signifikanz	0,01	0,02	0,06	0,35
Exp(B)	0,973	0,987	0,982	0,992
Gesamtdauer AFP (%) ^a				
Signifikanz	0,01	0,01	0,049	0,02
Exp(B)	0,964	0,965	0,980	0,978

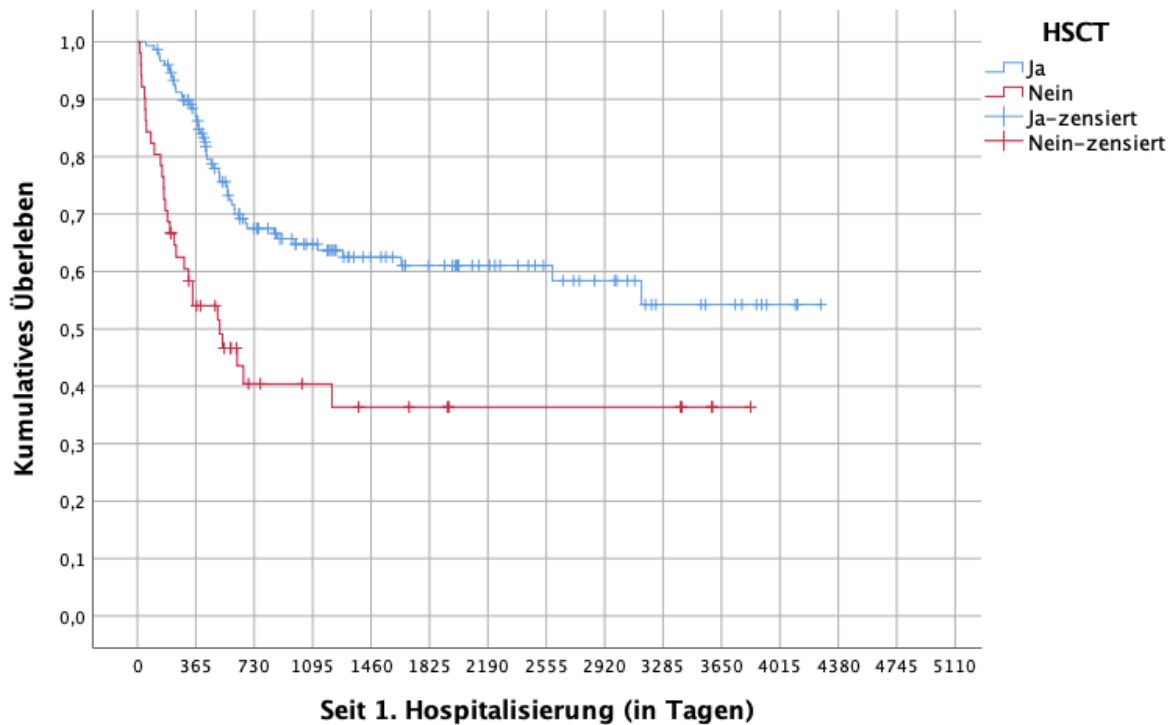
a – Bezogen auf die prozentuale Abdeckung der absoluten Liegedauer
HEPA = High-Efficiency Airfilter

3.9 Überlebensanalyse

Da die untersuchte Kohorte an einer hämatologischen Grunderkrankung litt, soll zunächst das Überleben unter den Haupttherapien vorgestellt werden. Die Induktionstherapie mit Konsolidierung stellt zumeist das initiale Therapieregime dar, bei Versagen dieser wird eine HSZT angestrebt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über elf Jahre und das zur Zensur führende Ereignis wird als „Tod“ definiert.

Abbildung 16 zeigt das kumulative Überleben während des Beobachtungszeitraums der beiden Haupttherapiemodalitäten. Die mediane Überlebenszeit (mediane ereignisfreie Zeit) und Gesamtüberlebenszeit ist in der transplantierten Gruppe länger, die Unterschiede der beiden Behandlungsmodalitäten sind statistisch signifikant ($p < 0,01$) und

bestätigen somit das statistische Kriterium für eine Überlegenheit des HSZT-Therapie-
gimes.



**Abbildung 16: SPSS, Kaplan-Meier-Kurve transplantierte vs. nicht-transplan-
tierte Patienten der AML-Kohorte (2008–2018)**

Den Einfluss einer fungalen Durchbruchinfektion auf das Gesamtüberleben illustriert die untere rote Linie in Abbildung 17. Die Überlebenskurve der Non-bIFD-Gruppe liegt wäh-
rend des gesamten Beobachtungszeitraums über jener der bIFD-Gruppe, jedoch ohne sta-
tistische Signifikanz ($p = 0,27$). Um den initialen Therapiezeitraum stärker zu gewichten,
wurde zusätzlich der Breslow-Test angewandt ($p = 0,13$), welcher ohne statistische Sig-
nifikanz blieb.

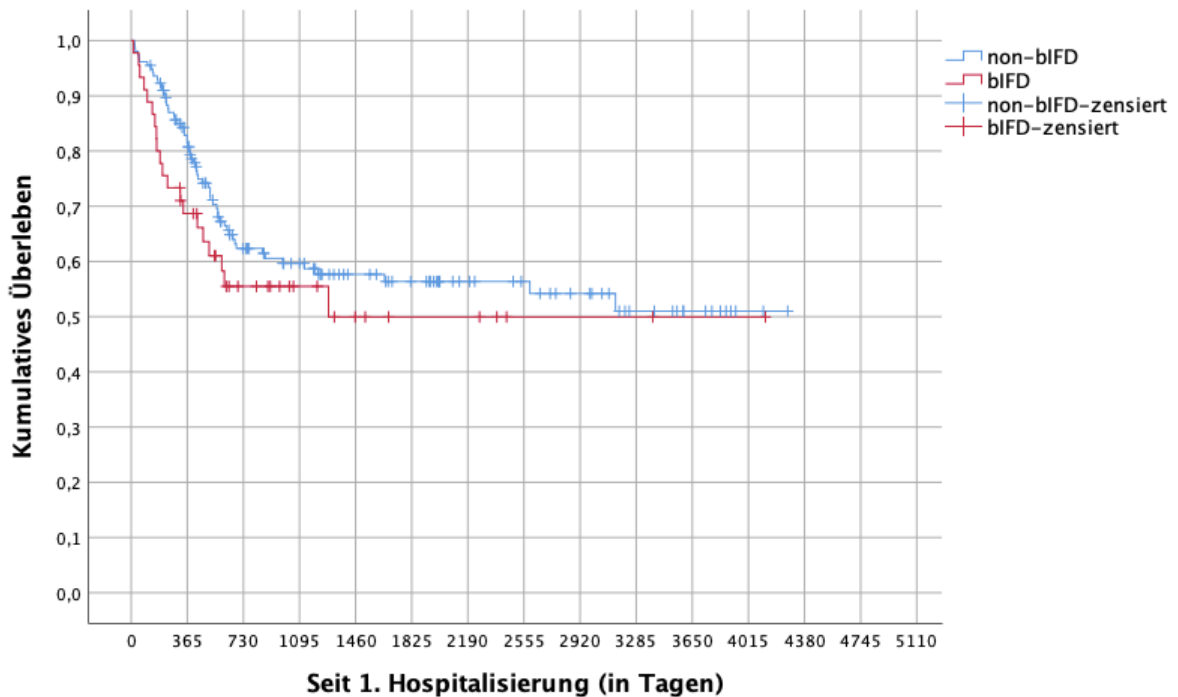
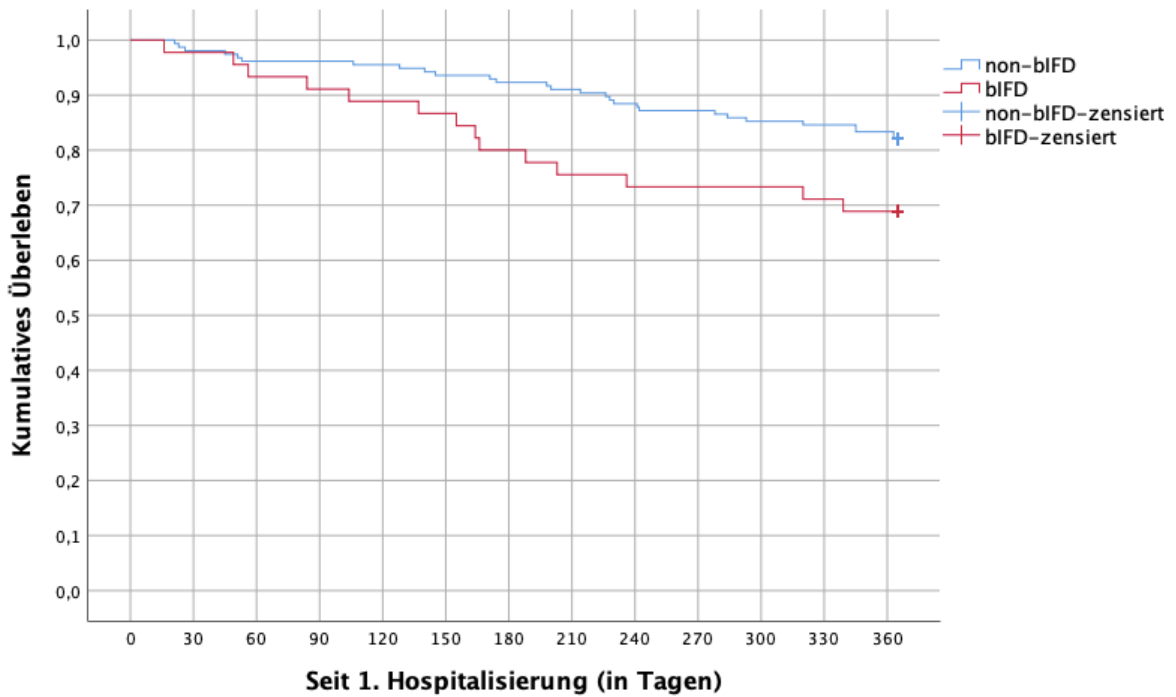


Abbildung 17: SPSS, Kaplan-Meier-Kurve bIFD- vs. Non-bIFD-Patienten der AML-Kohorte – Beobachtungszeitraum

Alle untersuchten Pilzinfektionen der AML-Kohorte wurden im Behandlungszeitraum des ersten Jahres erfasst. Solange die Patienten hospitalisiert waren, kam es auch zur Abdeckung mit einer AFP. Somit ist insbesondere das erste Jahr der Überlebenszeitanalyse von hoher Relevanz, da es hier im Rahmen eines Prophylaxekonzepts zum verstärkten Einsatz von Antimykotika bei myelosuppressiver Therapie kam.

Abbildung 18 zeigt den Einfluss einer fungalen Durchbruchinfektion auf das Überleben innerhalb der ersten 365 Tage ab dem ersten Hospitalisierungstag. Nach zwei Monaten (Tag 60) zeigen sich erste Differenzen der beiden Hauptgruppen und die Non-bIFD-Gruppe liegt über der bIFD-Gruppe. Sowohl im Log-Rank- als auch Breslow-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) am Tag 365.



Gruppe\Tage	0	60	120	180	240	300	365
non-bIFD (N=28)	156	150	149	144	138	133	128
bIFD (N=14)	45	42	40	36	33	33	31

Abbildung 18: SPSS, Kaplan-Meier-Kurve bIFD- vs. Non-bIFD-Patienten der AML-Kohorte – 1. Jahr

Die Angaben darunter zeigen die Ereignisrate „Tod“ beider Gruppen nach zeitlichem Progress innerhalb des ersten Jahres.

Das Ereignis „Tod“ trat innerhalb der ersten 365 Tage nach erster Hospitalisierung in der Non-bIFD-Gruppe 28-mal (17,9 %) und in der bIFD-Gruppe 14-mal (31,1 %) auf (siehe Abbildung 18).

3.10 Todesursache

In der AML-Kohorte (N = 201) trat das Ereignis „Tod“ über den Beobachtungszeitraum 81-mal ein. Davon entfielen 61 Todesfälle auf die Non-bIFD-Gruppe und 20 Todesfälle auf die bIFD-Gruppe.

Abbildung 19 zeigt die Anteile der jeweiligen Todesursachen in der bIFD- und Non-bIFD-Gruppe. Ein Rezidiv der Grunderkrankung ist in beiden Hauptgruppen die häufigste Ursache für das Ereignis „Tod“. Auch wenn es in der bIFD-Gruppe häufiger zu einem Rezidiv kam, sind die Differenzen zur Non-bIFD-Gruppe statistisch nicht signifikant (70 vs. 66,1 %, p = 0,30). Die zweithäufigste Todesursache stellt die Sepsis dar, welche jedoch zwischen bIFD- und Non-bIFD-Gruppe nicht mit signifikanten Unterschieden einherging (30 vs. 10,2 %, p = 0,31).

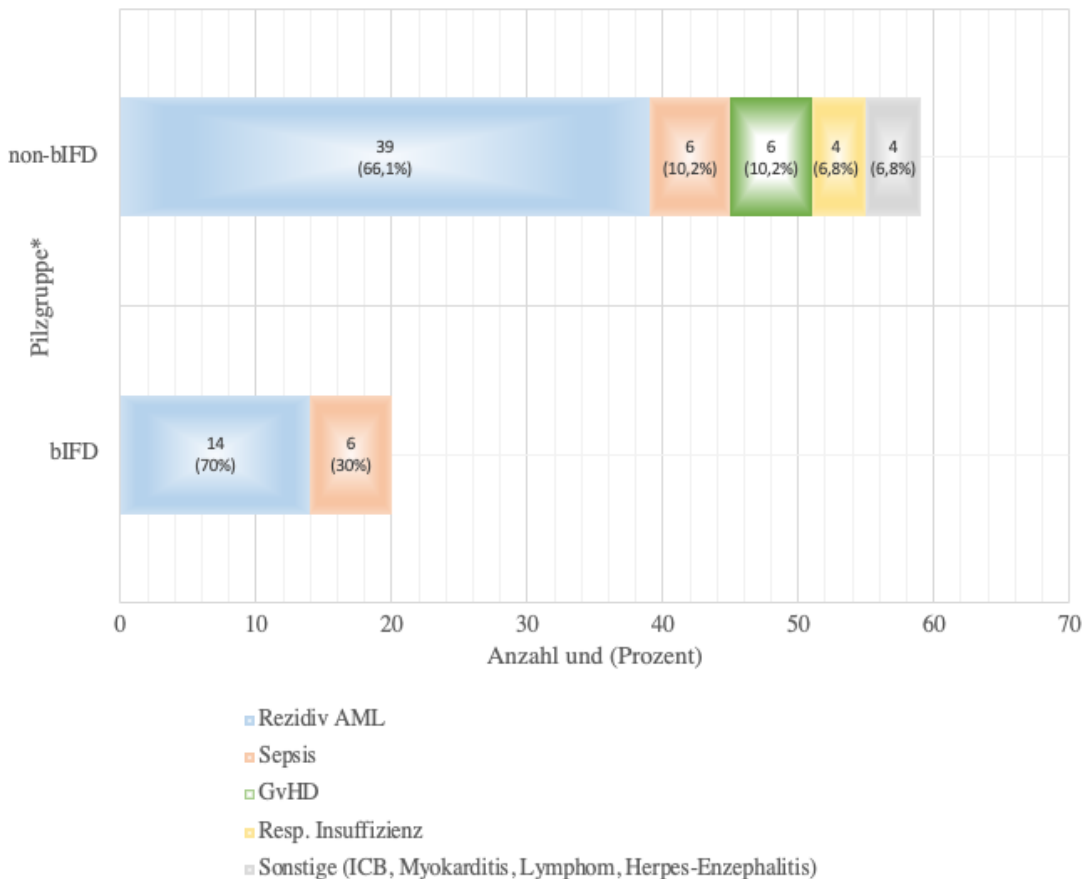


Abbildung 19: Aufgliederung der Todesursachen innerhalb der bIFD- und Non-bIFD-Gruppe (Anzahl/Prozent)

*: 2 Patientendaten inexistent, ICB = Intracranial Bleeding (Hirnblutung)

Von den verstorbenen Patienten mit Durchbruchinfektion war dies nur einmal einer Pilzinfektion zurechenbar. Jedoch lagen zum Todeszeitpunkt multiple Ursachen vor (Rezidiv einer AML, respiratorische Insuffizienz, Trikuspidalklappen-Endokarditis) und somit war eine eindeutige Todesursache und Zurechenbarkeit nicht gegeben.

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Invasive Mykosen stellen eine wichtige therapieassoziierte Begleiterkrankung bei Patienten mit maligner hämatologischer Grunderkrankung dar. Eine komplexe Diagnostik, hohe Letalitätsraten sowie Interaktions- und Toxizitätspotentiale eingesetzter antifungaler Medikamente lassen invasive Mykosen zu einer Herausforderung in der täglichen Patientenversorgung werden. Eine effektive Prophylaxestrategie als Teil eines antiinfektiösen Präventionsansatzes ist fundamental.

In dieser retrospektiven Studie wurde die Wirksamkeit diverser AFPs an einer hämatologischen Kohorte untersucht. Die inkludierten Patienten hatten als Grunderkrankung eine AML und somit war keine Mischpopulation mit unterschiedlichen hämatologischen Grunderkrankungen und Risikoprofilen gegeben. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden alle Patienten, die eine Induktionstherapie mit Konsolidierung durchliefen und eine AFP erhielten, erfasst. Der untersuchte Zeitraum erstreckte sich von 2008 bis 2018 und inkludierte 201 Patienten. Den primären Endpunkt stellte die Rate an Durchbruchinfektionen unter dem jeweiligen Prophylaxeregime dar. Sekundärer Endpunkt war die 1-Jahres-Überlebensrate (Gesamtsterblichkeit).

Fungale Durchbruchinfektionen wurden anhand der EORTC/MSG-Kriterien von 2008 erfasst. Es ergaben sich die beiden Hauptgruppen bIFD (45 Patienten mit Durchbruchinfektion – dreistufig klassifiziert) und non-bIFD (156 Patienten ohne Durchbruchinfektion). Beide Hauptgruppen zeigten ein ausgeglichenes Verhältnis ohne signifikante Unterschiede der jeweiligen Patientencharakteristika und zeigten eine Vergleichbarkeit der krankenhausunabhängigen Variablen. Nach Stärkegrad der Evidenz konnte die bIFD-Gruppe (N = 45) dreistufig in „möglich/possible“ (n = 39), „wahrscheinlich/probable“ (n = 2) und „gesichert/proven“ (n = 4) unterteilt werden. Insgesamt wurden 42 von 45 Pilzinfektionen im Induktionszeitraum detektiert. Innerhalb der fünf festgelegten Prophylaxeschemata zeigte sich für den Induktionszeitraum unter AFP B (Posaconazolsuspension pure) mit 9,2 % die niedrigste Rate an Durchbruchinfektionen (kumulative Inzidenz), jedoch ohne signifikanten Unterschied zu den anderen Prophylaxeschemata (p = 0,53). Der primäre Endpunkt zu Gunsten eines der untersuchten Prophylaxeschemata bestätigte sich nicht. Die drei Prophylaxeschemata mit der numerisch geringsten Rate an Durchbruchinfektionen während des Induktionszeitraumes waren alle Posaconazol-

haltig. Die 1-Jahres-Überlebensrate (Gesamtsterblichkeit) zeigte zum Stichtag signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen beiden Hauptgruppen, indem sie eine Übersterblichkeit der bIFD-Gruppe aufwies, und somit bestätigte sich der sekundäre Endpunkt.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Rate an aufgetretenen Durchbruchsinfektionen innerhalb der AML-Kohorte ($N = 201$) liegt in dieser Studie bei 22,4 % ($n = 45$). Eine vergleichbare Studie aus Deutschland von Biehl et al. gibt bei 250 an AML erkrankten Patienten eine Rate an Durchbruchsinfektionen von 24,0 % an (2016). Von diesen Durchbruchsinfektionen waren 6,4 % der Kategorie „wahrscheinlich/gesichert“ und 17,6 % der Kategorie „möglich“ zugeordnet (Biehl et al., 2016). Eine amerikanische Studie aus dem MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas verweist auf ähnliche Durchbruchsraten bei 152 AML-Patienten. So zeigte sich eine Gesamtdurchbruchsrate von 22,4 %, wobei 13,8 % auf die Kategorie „wahrscheinlich/gesichert“ und 8,6 % auf die Kategorie „möglich“ entfielen (Gomes et al., 2014). In Italien wurde eine große multizentrische Studie zur Rate an Pilzinfektionen innerhalb einer AML-Kohorte ausgewertet. Von 887 analysierten Patienten wurden 24,3 % mit einer Durchbruchsinfektion diagnostiziert, wobei 8,7 % unter die Kategorie „wahrscheinlich/gesichert“ und 15,6 % unter die Kategorie „möglich“ fielen (Caira et al., 2015). In der Tübinger Kohorte zeigte sich im Vergleich zur angeführten Literatur mit vergleichbarer Risikopopulation eine niedrigere Rate an Durchbruchsinfektionen in den Kategorien mit erhöhter diagnostischer Evidenz („wahrscheinlich/gesichert“: 3,0 vs. 6,4 % / 8,6 % / 8,7 %). Mögliche Gründe hierfür können in einem dezierten Antiinfektionsmanagement, dem Einsatz von HEPA-Zimmern sowie einer längeren Applikationsdauer der AFP über die Phase der Neutropenie hinaus liegen. Zusätzlich erhielten 92 % der analysierten Fälle ein lokal wirkendes Antimykotikum in Form von Amphotericin B per os, was sich auf über $\frac{3}{4}$ der durchschnittlichen Verweildauer erstreckte. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung standen keine standardisierten routinemäßigen Pilzinfektionsscreenings zur Verfügung, was wiederum zu einer Unterdiagnostik geführt haben könnte.

Zeitlich betrachtet treten Durchbruchsinfektionen gehäuft im Induktionszeitraum auf, da hier die zytotoxische Wirkung der Therapie am stärksten ist und die Immunabwehr des

Patienten somit am schwächsten. Die bIFD-Gruppe zeigte im Vergleich zur Non-bIFD-Gruppe keine erhöhte Blastenzahl im Sinne einer Blastenpersistenz. Des Weiteren zeigte sich in beiden Gruppen kein Zusammenhang zwischen Erkrankungsalter und Blastenzahl im Knochenmark zur Erstdiagnose.

93,3 % aller bIFDs traten im Induktionszeitraum auf und 80 % während der ersten Induktion. Das mediane Auftreten einer bIFD nach Aufnahme lag an Tag 25, obwohl zu dieser Zeit die Kohorte den iatrogenen neutropenischen Nadir bereits wieder verlassen hatte und sich in der Regenerationsphase nach Chemotherapie befand. Detektion und tatsächliches Auftreten können durch die komplexe Diagnose und Erfüllung der jeweiligen Kriterien jedoch divergieren und in der Latenz der Diagnostik begründet sein. Biehl et al. beschreiben eine mediane Zeitspanne von 19,5 Tagen vom Beginn der ersten antimykotischen Prophylaxe bis zur Detektion einer Durchbruchsinfektion (2016). Gomes et al. geben eine mediane Zeitspanne von 21 Tagen nach der ersten Chemotherapie an (2014). Weil AFP und Chemotherapie meistens nicht am Aufnahmetag initiiert wurden, liegen diese Ereignisse in einem vergleichbaren Zeitkorridor wie in der vorliegenden Untersuchung. Ein Großteil der Pilzinfektionen tritt in der vierten Hospitalisierungswoche auf. Dieser Zeitraum sollte diagnostisch und im Rahmen des antiinfektiösen Managements besonders beachtet werden.

Im Induktionszeitraum zeigte sich unter Posaconazol-haltigen Prophylaxeschemata die niedrigste Rate an Durchbruchsinfektionen. Diese Ergebnisse decken sich mit der Studie von Cornely et al., welche eine signifikante Überlegenheit von Posaconazol gegenüber Fluconazol und Itraconazol in der Vermeidung von Durchbruchsinfektionen („wahrscheinlich/gesichert“) bei Chemotherapie-induzierten Patienten mit AML oder MDS zeigen konnten (2007). Ähnliche Ergebnisse, die eine Überlegenheit von Posaconazol in Bezug auf Inzidenz und reduzierte Verweildauer bei veränderter Risikokonstellation zeigten, konnten auch Ullmann und Cornely (2006) sowie Vehreschild et al. (2010) belegen. Ein Nachteil der Studie aus dem Jahr 2007 zeigt sich jedoch an der Klassifizierung der Fälle einer Aspergillose in der Kategorie „wahrscheinlich“, da diese auf einem positiven Aspergillus-Galaktomannan-Antigentest mit einem Cutoff-Wert von 0,5 Galaktomannan-Index (GMI) basieren (Cornely et al., 2007). Der Serumwert des Galaktomannans ist jedoch störanfällig und zeigt eine niedrige Sensitivität von nur 37,84 % bei einem Cutoff-Wert von 0,5 GMI (Zhou et al., 2017). Bei Berücksichtigung der

Durchbruchsinfektionen unter diesen Umständen dezimiert sich der Vorteil für Posaconazol hin zu einem nicht-signifikanten Ergebnis. Eine Betrachtung erhobener Metaanalysen kann hier hilfreich sein, denn durch das Heranziehen mehrerer Studien mit Auswertungen gepoolter Ergebnisse erhöhen sich die statistische Aussagekraft und die externe Validität der Resultate. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2018, welche 54 Studien und 13 Behandlungsoptionen auswertete, zeigte sich für Posaconazol die höchste Effektivität als Prophylaktikum (Lee et al., 2018). Jedoch wurde in dieser Metanalyse nicht auf unterschiedliche Dosierungsschemata sowie die Art der Applikation eingegangen, was somit Gegenstand weiterer Untersuchungen bleibt.

Bei AML-Patienten in Remissionsinduktion empfiehlt die AGIHO Posaconazol mit dem höchsten Empfehlungsgrad (A) bei bester Evidenzlage (I), jedoch ohne auf die Darreichungsform (Suspension vs. Tablette) einzugehen (Mellinghoff et al., 2018). Diese Empfehlung deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der die effektivsten drei von fünf analysierten Prophylaxeschemata Posaconazol-haltig waren. Die Effektivität bezieht sich auf die niedrigsten Durchbruchsinfektionsraten (kumulative Inzidenz) unter Betrachtung aller drei Evidenzkategorien („möglich“, „wahrscheinlich“, „gesichert“) im Induktionszeitraum. Am besten schnitt das Schema AFP B (Posaconazolsuspension pure) ab, indem die Durchbruchsinfektionsrate im Induktionszeitraum bei 9,2 % lag. Es zeigte sich jedoch ein nicht statistisch signifikanter Unterschied zu den anderen Prophylaxeschemata ($p = 0,53$).

Posaconazol liegt zum einen als Suspensionslösung vor, welche in prophylaktischer Dosis mehrmals am Tag appliziert wird ($3 \times 5 \text{ ml} = 600 \text{ mg}$ Tagesdosis), und zum anderen in magensaftresistenter Tablettenform, wobei die Tabletten einmal am Tag eingenommen werden ($3 \times 100 \text{ mg} = 300 \text{ mg}$ Tagesdosis) mit einer vorausgegangenen Aufsättigungsdosis (600 mg) (MSD, 2021). Die Frage, welche Darreichungsform (Suspension vs. Tabletten) sich besser eignet, wird in der Literatur anhand der gemessenen Wirkspiegel im Plasma evaluiert. So zeigten sich verbesserte periphere Wirkstoffspiegel von Posaconazol im Plasma in einer Studie von Lenczuk et al., wenn im Vergleich zur Suspension die Tablettenform eingenommen wurde (2018). Auch Krishna et al. zeigten in einer Phase-I-Studie, dass die Bioverfügbarkeit von magensaftresistenten Tabletten (bewertet durch

periphere Plasmaspiegel) im Vergleich zur Suspension besser war (2012). Nachteile der Suspension liegen in der fluktuierenden Resorption in Abhängigkeit von einer fettreichen Mahlzeit und einem niedrigen pH-Wert der Magensäure, um eine adäquate Bioverfügbarkeit zu erreichen, wobei eine höhere Administrationsfrequenz pro Tag im Vergleich zur Tablette nötig ist (Dekkers et al., 2016). Eine tablettenbasierte Applikation zeigte eine nur mäßige Beeinflussung durch Nahrungsaufnahme und pH-Wert des Gastrointestinaltraktes und somit eine höhere Bioverfügbarkeit (Kersemaekers et al., 2015). Des Weiteren hatte der Zustand des Gastrointestinaltraktes einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Plasmalevel nach Gabe von Posaconazolsuspension. Wenn Patienten unter Diarrhö oder Mukositis litten, waren diese signifikant erniedrigt (Lebeaux et al., 2009). Unabhängig von der Darreichungsform ist Posaconazol lipophil und akkumuliert in fettreichen Membranen, was bei Patienten mit erhöhtem BMI zu verminderten und bei Patienten mit niedrigem BMI zu erhöhten Plasmaspiegeln führt (Campoli et al., 2013). Auch wenn der BMI dadurch für den Kliniker relevant wird, lassen sich vom BMI nur bedingt gesundheitliche Rückschlüsse über relevante Fettdepots im Körper ziehen. Es wird beim BMI keine Unterscheidung zwischen viszeralem und subkutanem Fett ermittelt und keine Aussage über die Fitness des Patienten getroffen (Thomas et al., 2012).

In der hier durchgeführten Studie am Universitätsklinikum Tübingen zeigte sich die niedrigste Anzahl an Durchbruchinfektionen unter einer suspensionsbasierten Posaconazolhaltigen Applikation. Eine alleinige Betrachtung der Plasmaspiegel von Posaconazol zur Beurteilung der Effektivität könnte unzureichend sein. Die einzige erwähnte Durchbruchinfektion in der Studie von Lenczuk et al. trat unter Tablettenform bei suffizienten Plasmaspiegeln (3,61 mg/Liter, Ziel-Talspiegel für Prophylaxe > 0,7 mg/Liter) auf und erhöhte Wirkstoffspiegel korrelierten nicht mit einem verminderten Auftreten von Durchbruchinfektionen im Vergleich zur Suspension (2018). Auch MSD (Merck Sharp & Dohme) – der Hersteller von Noxafil® (Posaconazoltabletten und -suspension) – bewirbt eine signifikant verbesserte Resorption und Bioverfügbarkeit der Tablettenform gegenüber der Suspension (Pham et al., 2016). Ob höhere Plasmaspiegel zwingend mit einer gesteigerten klinischen Ansprechrate und reduzierter Letalität oder Morbidität bei invasiven Pilzinfektionen einhergehen, wird nicht erörtert. Letzteres sind jedoch Endpunkte, die im klinischen Alltag von hoher Relevanz sind.

Ein Vorteil der Suspension – trotz geringerer Bioverfügbarkeit – könnte in der mehrfachen Applikation alle acht Stunden liegen, da die Mukosabenezung somit konstant und beständig stattfindet. Die Tablettenform wird nur alle 24 Stunden einmalig eingenommen (MSD, 2021). Zusätzlich gibt es Überlegungen, die einer erhöhten intrazellulären Posaconazolkonzentration einen stärkeren Schutz vor Durchbruchsinfektionen einräumen als einer hohen extrazellulären Konzentration (Sheppard et al., 2014). Somit könnte trotz niedrig erscheinender Plasmakonzentration im peripheren Blut (extrazellulär) eine hohe intrazelluläre Posaconazolkonzentration vorliegen. Weitere Studien zur Messung verschiedener Wirkstoffkonzentrationen und Schwellenwerte im extra- und intrazellulären Milieu, z. B. den Alveolen in der Lunge oder der Mukosa im Gastrointestinaltrakt, könnten zur Vermeidung von Durchbruchsinfektionen für zukünftige Empfehlungen hilfreich sein.

Wie fatal das Unterlassen einer routinemäßigen AFP bei Hochrisiko-Populationen ausgehen kann, zeigt sich in einer Studie der Johns Hopkins University School of Medicine aus dem Jahr 2012. Bei einer Kohorte neu diagnostizierter AML-Patienten (N = 254), welche routinemäßig keine AFP erhielten (lediglich 7,9 % erhielten eine AFP), kam es bei 48,4 % (N = 123) zu einer invasiven fungalen Infektion und damit zu einer erhöhten Mortalitätsrate (Neofytos et al., 2013).

Die ECIL (European Conference on Infections in Leukaemia) hat ihre Empfehlung seit 2018 nicht geändert und empfiehlt weiterhin den routinemäßigen Einsatz einer Prophylaxe bei AML-Patienten, die mit einer Chemotherapie induziert werden (J. A. Maertens et al., 2018). Auch das amerikanische Pendant, die IDSA/ASCO (Infectious Diseases Society of America/American Society of Clinical Oncology), empfiehlt den routinemäßigen Einsatz einer AFP bei Chemotherapie-induzierten AML-Patienten, welcher seit 2018 nicht adaptiert wurde (Taplitz et al., 2018).

Auch wenn der primäre Endpunkt zu Gunsten eines medikamentösen Prophylaktikums sich nicht signifikant bestätigt hat, so lohnt eine erweiterte Betrachtung zusätzlicher Faktoren, die das Geschehen einer Durchbruchsinfektion beeinflussen. Im klinischen Alltag wirken stets multiple Faktoren simultan ein. Die lineare Regression zeigte in der Univariateanalyse eine stärker ausgeprägte Odds Ratio der einzelnen Regressoren mit jeweils

hohem Signifikanzniveau, jedoch auch Schwächen in den verschiedenen Parametern der Modellgüte und Effektstärke. Von den vier Variablen (Aufenthaltsdauer, Neutropeniedauer, Fieberdauer und Hydroxycarbamid), welche als „schädlich“ klassifiziert wurden, zeigte sich das größte Risiko für eine Durchbruchinfektion unter der Gabe von Hydroxycarbamid in II (OR 2,37; KI: 1,11–5,07, $p = 0,03$). Von den drei Variablen, welche als „protektiv“ klassifiziert wurden (Amphotericin B p. o., Posaconazol-haltige AFP, Gesamtdauer AFP), zeigte sich der höchste Schutz mit einer möglichst langen Abdeckung des stationären Aufenthalts durch eine AFP (OR 0,96; KI: 0,949–0,979, $p = 0,01$, Induktionszeitraum), und zwar unabhängig vom eingesetzten Antimykotikum.

Um jedoch dem realen Krankenhausalltag möglichst nahezukommen, ist eine Zusammenschau und Relativierung der einzelnen Signifikanzniveaus der jeweiligen Variablen notwendig. Die Multivariatanalyse der vorliegenden Studie hat gezeigt, dass das größte Risiko für eine Durchbruchinfektion mit einem verlängerten Aufenthalt sowohl im Induktions- als auch im Gesamttherapiezeitraum assoziiert ist. Steigt die Aufenthaltsdauer während des Gesamttherapiezeitraums um einen Tag, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine Durchbruchinfektion um 5,3 %. Patienten mit Durchbruchinfektion geht meist eine zeitintensive und komplexe Diagnostik voraus, welche den Krankenhausaufenthalt verlängert und somit auch eine prolongierte Exposition gegenüber ubiquitären pathogenen Mikroorganismen verursacht (Riwe & Wingard, 2012). Zusätzlich kann eine Durchbruchinfektion zur Verzögerung der Chemotherapie führen oder deren Ansprechrate reduzieren, was wiederum das Therapieergebnis negativ beeinflusst (Even et al., 2011; Kontoyiannis et al., 2010; Neofytos et al., 2009). Ähnliche Erkenntnisse lieferte die Analyse einer großen Biodatenbank, in der Patienten mit Durchbruchinfektion im Vergleich zu Patienten mit vergleichbarer Risikokonstellation (matched case-control) eine höhere Mortalität, eine längere Verweildauer und höhere Kosten im Zusammenhang mit dem jeweiligen Krankenhausaufenthalt aufwiesen (Menzin et al., 2009). Eine erhöhte ökonomische Belastung zeigte auch eine retrospektive Kostenanalyse, durchgeführt am Klinikum der Universität München, welche im Jahr 2012 Mehrkosten von 21.000 € je AML-Patient mit invasiver Pilzinfektion auswies, und zwar im Vergleich zu einem AML-Patienten ohne invasive Pilzinfektion (Rieger et al., 2012). Eine Pilzinfektion löst eine Kaskade an aufwendigen Folgebehandlungen und Untersuchungen aus, welche unter anderem mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt einhergeht.

Als „protektiv“ wirkte sich im Induktionszeitraum die Unterbringung in einem HEPA-Zimmer aus. Erhöht sich beispielsweise die prozentuale Abdeckung der Verweildauer in einem HEPA-Zimmer um einen Prozentpunkt während der Induktion, sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine Durchbruchinfektion um 1,1 %. Die AGIHO-Empfehlung von 2018 sieht keine Empfehlung für das reguläre Nutzen von HEPA-Systemen vor, da die angeführten Quellen lediglich eine Reduktion der Luftkonzentration von Pilzkonidien zeigten, aber keinen signifikanten Effekt auf die Inzidenz von Pilzinfektionen am Patienten (Mellinghoff et al., 2018). Somit beruhen die meisten Empfehlungen auf Expertenmeinungen und nicht auf hochwertigen randomisierten Studien. Aktuelle amerikanische Empfehlungen der IDSA/ASCO deuten auf eine Reduzierung von invasiven Schimmelpilzinfektionen unter der Nutzung von HEPA-Systemen hin; vorausgesetzt, der Patient verbleibt in Zimmern mit derartigen Filtersystemen und ist nicht bereits vor Aufnahme infiziert (Taplitz et al., 2018). Bei einer dualen Nutzung eines HEPA-Systems in einem PPVL-Zimmer (Positive-Pressure Ventilation Lobby) konnte ein protektiver Effekt für gefährdete Patienten gezeigt werden (Poovelikunnel et al., 2020).

Im klinischen Alltag gilt eine komplette Abdeckung als unrealistisch, da der Patient gewisse Zeitabschnitte außerhalb seines HEPA-Zimmers verbringt und die Filtrationsfunktion durch Öffnen des Zimmerfensters stark eingeschränkt ist. Des Weiteren wird der Filtrationseffekt durch Verlegungen auf andere Stationen, bildgebende Untersuchungen, Transportwege und die Entlassung ins häusliche Umfeld zwischen den Therapieabschnitten unterbrochen.

Auch die Länge der Applikationsdauer einer AFP wirkte sich signifikant protektiv aus. Erhöhte sich beispielsweise die prozentuale Abdeckung der Verweildauer mit einem Antimykotikum um einen Prozentpunkt während des Gesamttherapieaufenthaltes, sank die Wahrscheinlichkeit für eine AFT zur Behandlung einer Durchbruchinfektion um 2,2 %. Je länger also die Abdeckung mit einer AFP während einer Hospitalisierung, desto effektiver war diese. AFP C (Posaconazolsuspension lead) zeigte in beiden Gruppen sowohl im Induktionszeitraum als auch im Gesamttherapiezeitraum die längste Applikationsdauer. Vorteile eines erweiterten Dosierungsregimes konnten in pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen sowie in Tierstudien bereits belegt werden, sollten jedoch in weiteren Studien validiert werden (Lehrnbecher et al., 2019).

Nicht bestätigt hat sich hingegen die Hypothese, dass die konsequente Einleitung vor Beginn der Chemotherapie und eine möglichst frühzeitige Behandlung mit einer AFP nach Krankenhausaufnahme das Auftreten einer Durchbruchinfektion signifikant reduzieren. Auch die Vermutung, dass die absolute Neutrophilenanzahl zu Beginn einer AFP in der bIFD-Gruppe signifikant niedriger lag als in der Non-bIFD-Gruppe und somit als Surrogatparameter zur Risikoeinschätzung für eine Durchbruchinfektion dienen könnte, erhärtete sich nicht. Letztendlich bestätigte sich auch die Annahme nicht, dass in der bIFD-Gruppe die Aufsättigungsdosis seltener appliziert wurde als in der Non-bIFD-Gruppe.

Weiterhin kontrovers wird die Auswirkung der Pilzprophylaxe auf die Gesamtmortalität diskutiert. Da im klinischen Alltag nicht nur die Vermeidung einer Durchbruchinfektion, sondern letztendlich ein verlängertes Leben relevant ist, stellte die 1-Jahres-Überlebensrate (Gesamtsterblichkeit) den sekundären Endpunkt dieser Studie dar. Dieser zeigte signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zum Stichtag zwischen beiden Hauptgruppen, indem sich eine Übersterblichkeit der bIFD-Gruppe nachweisen ließ. Cornely et al. konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie eine signifikant niedrigere Gesamtsterblichkeit in einer Kohorte AML/MDS-erkrankter Patienten nachweisen, welche mit Posaconazol behandelt wurden (2007). Eine erweiterte Betrachtungsweise bieten Netzwerk-Metaanalysen, welche viele dieser klinischen Studienformen zusammenfassen, um Tendenzen zu ermitteln. Eine Netzwerk-Metaanalyse aus Singapur zeigte unter 21 RCTs, welche über 5.500 Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung inkludierten, dass Posaconazol die Gesamtsterblichkeit gegenüber Placebo, Fluconazol und Itraconazol signifikant reduzierte (Zhao et al., 2016).

Jedoch gibt es auch Studien, die keine Senkung der Gesamtmortalität zeigten. Vehreschild et al. zeigten im Vergleich zwischen Posaconazolsuspension und topischer Polyene-Prophylaxe keine signifikanten Unterschiede bezüglich der pilzbezogenen oder der Gesamtsterblichkeit. Jedoch zeigte sich für Posaconazol eine signifikante Reduktion der Durchbruchinfektionen und der Verweildauer (Vehreschild et al., 2010). Eine Netzwerk-Metaanalyse aus Taiwan mit Analysen von 54 randomisierten kontrollierten Studien zeigte, dass Posaconazol zunächst mit einer signifikanten Verringerung von invasiv nachgewiesenen Durchbruchinfektionen einherging, jedoch ohne Einfluss auf die

Gesamtmortalität (Lee et al., 2018). Dies kann zum einen auf einen effektiven Therapieansatz hindeuten, welcher trotz Durchbruchinfektion ein positives Ergebnis herbeiführt, oder zum anderen in der Schwierigkeit der Diagnosestellung bei den Patienten begründet sein, welche eine Prophylaxe erhalten. Eine weitere Ursache kann in Arzneimittelinteraktionen von Antimykotika liegen, welche die nicht-pilzbedingten Todesfälle erhöhen. Die pilzinfektionsbedingte Mortalität scheint nur bedingt aussagefähig und somit ist eine Verbesserung der Gesamtmortalität als klinischer Endpunkt erstrebenswert.

4.2 Limitationen

Wie jede Studie sieht sich auch diese mit bestimmten Limitationen konfrontiert. Zum einen handelt es sich um ein Single-Center-Design mit Angaben aus dem Universitätsklinikum Tübingen, was die Aussagefähigkeit im Vergleich zu einem multizentrischen Studiendesign mindert. Zum anderen wurden die Daten retrospektiv erhoben und somit konnte kein aktiver Einfluss auf klinische Abläufe während der Studie genommen werden. Eine stringente Einteilung mit eindeutig randomisierten Prophylaxeschemata (Monoprophylaxe), betrachtet über den Gesamttherapiezeitraum und je Patient, hätte in die Auswertung eindeutiger Therapiearme gemündet. Das vorliegende Studiendesign war jedoch häufiger mit zweiteiligen Prophylaxeschemata konfrontiert, das heißt, zwei unterschiedliche Prophylaktika wurden innerhalb eines Aufenthaltes appliziert. Dies wiederum mindert die Aussagekraft, um einem bestimmten Prophylaktikum einen exakten präventiven Effekt zuzuschreiben. Des Weiteren wurde kein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) zum Erhebungszeitpunkt der Daten eingesetzt, um beispielsweise mögliche insuffiziente Arzneimittelspiegel zu erkennen und zu beurteilen. Gerade bei Posaconazol wird das Kumulationsgleichgewicht (Steady State) erst zum Ende der ersten Woche erreicht. Es würde sich zu diesem Zeitpunkt eine einmalige Messung anbieten, um die Interpatientenvariabilität von Plasmaspiegeln zu erkennen und adäquate Plasmalevel zu generieren (Howard et al., 2012). Eine minimale Applikationsdauer einer AFP von vier Tagen als Inklusionskriterium könnte in Bezug auf das Kumulationsgleichgewicht als unzureichend angesehen werden. Zusätzlich wurde nur bei jedem zweiten Patienten eine Thorax-CT vor Beginn einer AFP durchgeführt, was zur Unterdiagnostik von Pilzinfektionen geführt haben könnte.

Abschließend muss darauf hingewiesen werden, dass das angewandte Modell der multivariaten Analyse insbesondere bei einer isolierten Betrachtung der Odds Ratio nicht ausreichend aussagekräftig ist, da die angewandte analytische Methode als ganzheitlich betrachtet werden sollte und eine modellbasierte Schätzung darstellt.

So zeigt das Nagelkerkesche R-Quadrat für einige Regressoren in der Univariatanalyse (z. B.: HEPA-Zimmer – Induktionszeitraum: 0,024) einen niedrigen Wert, was für eine niedrige Modellgüte („goodness of fit“) spricht und somit für eine geringe Passung zwischen Daten und Modell. Des Weiteren liegt die Effektstärke nach Cohen meist im schwachen bis mittleren Bereich. Hier sind Werte bis 0,02 als schwach, bis 0,15 als mittel und über 0,35 als stark anzusehen (Cohen, 1988; 1992). Der Hosmer-Lemeshow-Test gibt die Abweichung von vorhergesagten und beobachteten Zuordnungen (Differenz: Modell und Daten) an. Bei einem Signifikanzniveau $< 0,05$ deutet dies auf eine ungenaue Vorhersage der Klassifizierungstabelle/des Prozentsatzes der Richtigen hin. Dies lässt sich beispielsweise bei der Univariatanalyse der Neutropeniedauer im Gesamttherapiezeitraum beobachten. Die Spalte „Prozentsatz der Richtigen“ gibt an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die abhängige Variable den Wert 1 annimmt. Diese Wahrscheinlichkeiten variieren zwischen 0 und 1 (als Prozentzahl) und definieren, wie oft das Modell entsprechend der tatsächlichen Antwort eine korrekte Klassifizierung vorgenommen hat. Die Fieberdauer in der Univariatanalyse zeigt beispielsweise niedrige zweistellige Prozentwerte, was auf eine niedrige Rate korrekt klassifizierter Fälle hinweist.

4.3 Anregungen und Herausforderungen

Trotz diverser Limitationen ist es wichtig, weitere Studien in einem randomisierten kontrollierten Studiendesign durchzuführen, um die bestehenden Behandlungsansätze für dieses Patientenkollektiv zu optimieren (Lehmacher & Wolff, 2011). Neben einem Publikationsbias durch industriegeförderte Studien sollte bedacht werden, dass mehr Studien mit signifikantem Ergebnis publiziert werden und dies zu einem weiteren Bias führt.

Das klinische Wissen, welches alltagsnah durch Patienten und Kliniker generiert wird, sollte nicht nur Wissen aus dem Labor ergänzen, sondern auch als Resonanz in zukünftige

Forschungsaktivitäten einfließen. Auch wenn es bereits ein Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyk) gibt, so besteht weiterhin der Bedarf für nationale und transnationale Register – ähnlich wie bei Krebserkrankungen –, um Infektionstrends und etwaige Resistenzen zu quantifizieren.

Auf lokaler Ebene kann auf Besonderheiten Krankenhaus-abhängiger und Krankenhaus-unabhängiger Variablen eingegangen werden. Ersteres inkludiert z. B. das Alter der Bauten sowie großflächige Um- und Erweiterungsbauarbeiten, welche am Universitätsklinikum Tübingen für die kommenden Jahre geplant sind. Diese lassen die Keimlast ansteigen und erhöhen das Expositionsrisiko für Patienten (Brun et al., 2013). Krankenhaus-unabhängige Variablen stellen Zustände dar, die der Patient zu Behandlungsbeginn präsentiert, wie Vorerkrankungen, Beruf, Exposition gegenüber pilzbelasteten Vegetationen durch Landleben, BMI, Kolonisationsstatus der Lunge/GIT und viele mehr. Die genaue Differenzierung, ob der Patient beispielsweise bereits vor Krankenhauseinweisung endogen besiedelt war oder die Erstinfektion im Krankenhaus erworben hat – im Sinne einer nosokomialen Infektion –, bleibt ein schwieriger Sachverhalt.

Diese Krankenhaus-unabhängigen Variablen können für eine Risikostratifizierung des Patienten sinnvoll sein, um gezielte Prophylaxestrategien zu ergreifen. Diese komplexe Betrachtungsweise verdeutlicht, dass ein One-fits-all-Prinzip schwer anwendbar ist, und auf individuelle Merkmale und Präferenzen des Patienten eingegangen werden sollte. Leitlinien nehmen hierfür zunächst eine „Lotsenfunktion“ ein, um allgemein erwarteten Risiken für eine bestimmte Patientenpopulation Rechnung zu tragen. Sie sind jedoch ungeeignet, um für jeden Einzelfall ein geeignetes Anwendungskonzept zu generieren, da hierfür die Erfahrung des betreuenden Kliniklers notwendig ist.

Sollte es zum Ausbruch einer Pilzinfektion kommen, geht diese weiterhin mit einer hohen Mortalität einher. Jedoch sind Pilze eukaryote Pathogene und menschlichen Zellen sehr ähnlich, was die Angriffspunkte für Medikamente erschwert (Revie et al., 2018). Neben langen Entwicklungsprozessen bis hin zur Marktreife – bei Echinocandinen vergingen 30 Jahre zwischen Entdeckung und Markteinführung – wurde in den letzten zehn Jahren lediglich Isavuconazol als neues Medikament im Jahr 2015 eingeführt und seitdem kamen keine relevanten Neuzulassungen hinzu (Krysan, 2017).

Fraglich ist zudem die Tendenz, dass die traditionelle Erforschung von Antimykotika zur wiederholten Wiederentdeckung derselben chemischen Substanz führt, welche auf dieselben Zellwandprozesse an Pilzen abzielt, wie beispielsweise die Azole (Roemer et al., 2011). Auch wenn dies mit einem stetig erweiterten Wirkungsspektrum einhergeht, so bleibt die Erforschung neuer Wirkstoffklassen erstrebenswert, um gegebenenfalls auf zukünftige Resistenzentwicklungen vorbereitet zu sein. Neue experimentelle Therapieansätze, welche sich jedoch noch in den Anfängen befinden, zielen auf Mitochondria, Calcineurin und Trehalose ab und zeigen somit, dass das Verlassen herkömmlicher Denkmuster möglich ist (Juvvadi et al., 2017; Li & Calderone, 2017; Perfect et al., 2017). Trotzdem bleibt die Entwicklung von antimykotischen Medikamenten im Vergleich zum Behandlungsfortschritt gegenüber beispielsweise neuer HIV-Medikamente zurück und ein omnipräsenter Ökonomisierungsdruck im Gesundheitswesen fordert seinen Preis.

Auch in der Grundlagenforschung gab es seit der Entdeckung der Toll-like-Rezeptoren (TLR) und der damit einhergehenden Erkenntnisse über Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRR) der angeborenen Immunität beim Menschen zur Pilzabwehr keine bemerkenswerten Fortschritte (Brown et al., 2012). Innerhalb der großen pathogenen Spektren von Bakterien-, Virus- und Pilzerregern sind letztere der einzige Zweig der Infektionskrankheiten, in dem kein Impfstoff gegen einen ihrer Erreger entwickelt wurde (Cassone, 2008). Es besteht Bedarf an neuartigen Wirkstoffen und ein verantwortlicher Umgang mit bereits existierenden Antimykotika ist essenziell.

Im Anbetracht der Tatsache, dass invasive Mykosen mit einer hohen Mortalität einhergehen und die Ressourcen des Gesundheitswesens endlich sind, bleibt die Prophylaxe eine wichtige und kosteneffektive Strategie für AML-Patienten, bei denen eine prolongierte Neutropenie zu erwarten ist.

Neben verbesserten Prophylaxestrategien bedarf es einer schnellen und sicheren Diagnostik mit sich rasch angliedernden Therapiestrategien, um nachhaltig die pilzassoziierte Mortalität und Gesamtüberlebensrate von AML-Patienten zu verbessern.

Klinische Standards, die die Wahl des Schemas und den Zeitpunkt der Antimykotika-Prophylaxe einheitlich festlegen, können zum erfolgreichen Verlauf einer Therapie beitragen. Es gibt jedoch kein singuläres Antimykotikum, das alle Pilzinfektionen verhindert. Eine engmaschige Überwachung und Behandlung neu aufgetretener Durchbruchinfektionen während des gesamten Therapiezeitraums ist daher unerlässlich.

Zum Abschluss sei ein besonderes Augenmerk auf Patienten mit invasiv mechanischer Beatmung gelegt, welche die höchste Rate an Pilzinfektionen aufweisen (Cabezas-Quintario et al., 2016). Im November 2022 befinden wir uns im dritten Jahr der Pandemie unter dem Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2) und eine neue Welle mit beatmungspflichtigen Patienten scheint nicht abzureißen. Damit steigt die klinische Relevanz von sekundären Pilzinfektionen.

5 Zusammenfassung

Die medikamentöse antifungale Prophylaxe stellt eine attraktive Strategie für Hochrisikopatienten in der Hämatologie dar, bedingt durch die Schwierigkeit einer zeitnahen Diagnose und die hohe Mortalitätsrate bei Auftreten einer invasiven Mykose (Cornely et al., 2011). In Studien werden häufig Mischpopulationen mit unterschiedlichen hämatologischen Grunderkrankungen und Risikofaktoren ausgewertet, was in fehlende Homogenität und Vergleichbarkeit einer Studienpopulation mündet. Die vorliegende Studie widmet sich ausschließlich einer Kohorte von Patienten, die an einer AML erkrankt waren, mit einer Chemotherapie induziert wurden und somit vergleichbare Risikofaktoren boten. Auf Grund der klinischen Relevanz besteht der primäre Endpunkt aus dem Auftreten einer Durchbruchinfektion unter AFP und der sekundäre Endpunkt aus Differenzen innerhalb der 1-Jahres-Überlebensrate (Gesamtsterblichkeit) von Patienten mit und ohne invasive Pilzinfektionen.

Insgesamt wurden die Daten von 201 AML-Patienten, die in unserem Zentrum von 2008 bis 2018 mit Induktionschemotherapie und Konsolidierung behandelt wurden, erfasst. Das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn betrug 55 Jahre und 49,3 % der Patienten waren weiblich. Die Kohorte wurde in zwei Hauptgruppen unterteilt: eine Gruppe ohne invasive Pilzinfektion (Non-bIFD-Gruppe, N = 156) unter AFP und eine Gruppe mit invasiver Pilzinfektion (bIFD-Gruppe, N = 45), in der unter antimykotischer Prophylaxe eine Durchbruchinfektion (EORTC/MSG-Kriterien 2008) auftrat (22,4 %). Unter Berücksichtigung der Kategorien „wahrscheinlich“ und „gesichert“ lag die Rate an Durchbruchinfektionen bei 3,0 % (N = 6). 42 Durchbruchinfektionen (93,3 %) traten während und nach der Induktionsbehandlung auf, 3 (6,7 %) während bzw. nach der Konsolidierungsbehandlung. Die AFP umfasste bei 366 beobachteten Aufenthalten die folgenden Behandlungsschemata: Posaconazoltabletten (N = 84), Posaconazolsuspension (N = 77), Fluconazoltabletten (N = 96), Amphotericin B i. v. (N = 10) sowie eine Kombination dieser Prophylaxen (N = 99).

Innerhalb der fünf angewendeten Prophylaxeschemata zeigte sich für den Induktionszeitraum unter AFP B (Posaconazolsuspension pure) mit 9,2 % die numerisch niedrigste Rate

an Durchbruchinfektionen (kumulative Inzidenz), jedoch ohne signifikanten Unterschied zu den anderen Prophylaxeschemata ($p = 0,53$), und somit bestätigte sich der primäre Endpunkt zu Gunsten eines der untersuchten Prophylaxeregime nicht. Die drei Prophylaxeschemata mit der numerisch geringsten Rate an Durchbruchinfektionen während des Induktionszeitraumes waren allesamt Posaconazol-haltig. Eine Subgruppenanalyse zwischen Posaconazol-haltigen und Fluconazol-haltigen AFP-Schemata ergab einen p-Wert von 0,14 (Exakter Fisher-Test).

Während der Induktion I zeigte sich eine signifikant längere Liegezeit in der bIFD-Gruppe (37,8 vs. 34,1 Tage, $p = 0,02$, t-Test). Hydroxycarbamid wurde in der bIFD-Gruppe signifikant häufiger eingesetzt als in der Non-bIFD-Gruppe (63,9 vs. 46,3 %, $p = 0,04$, Exakter Fisher-Test, einseitig). Die Aufenthaltsdauer in einem HEPA-Zimmer war während der Induktionsphase in der Non-bIFD-Gruppe signifikant höher (54 vs. 39 %, $p < 0,05$, t-Test). Die Neutropenie- und die Fieberdauer waren in der bIFD-Gruppe im Induktionszeitraum signifikant länger als in der Non-bIFD-Gruppe ($p < 0,05$).

Die 1-Jahres-Überlebensrate (Gesamtsterblichkeit) zeigte signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zum Stichtag zwischen beiden Hauptgruppen, indem sie eine Übersterblichkeit der bIFD-Gruppe auswies. Somit bestätigte sich der sekundäre Endpunkt. Beim Vergleich über den gesamten Beobachtungszeitraum (> 10 Jahre) ergab sich keine statistische Signifikanz (60,9 vs. 55,6 %, $p = 0,27$, Log Rank) zwischen den beiden Hauptgruppen.

In einer multivariaten Analyse verringerten ein längerer Aufenthalt in einem HEPA-Zimmer und eine verlängerte Anwendung einer AFP während der Induktionsphase (OR 0,98; $p < 0,05$) effektiv das Risiko für eine Durchbruchinfektion. Eine Pilzinfektion hingegen führte zu einem deutlich längeren Krankenhausaufenthalt und damit zu einer potenziellen Verzögerung lebensrettender Behandlungsstrategien.

Es ergibt sich, dass Patienten, welche eine Posaconazol-haltige AFP erhielten, im Vorteil waren, insbesondere bei der Darreichungsform einer Suspensionslösung. Die konsequente Vermeidung einer invasiven Mykose geht mit einem signifikanten Überlebensvorteil einher. Eine längere Verweildauer in einem HEPA-Zimmer und die Applikation einer AFP während der Induktionsphase senken die Wahrscheinlichkeit für eine

Durchbruchsinfektion. Für eine stärkere Aussagekraft wären prospektive multizentrische Studien oder nationale Biodatenbanken mit größeren Kohorten erstrebenswert.

6 Literaturverzeichnis

- Almirante, B., Rodríguez, D., Park, B. J., Cuenca-Estrella, M., Planes, A. M., Almela, M., Mensa, J., Sanchez, F., Ayats, J., Gimenez, M., Saballs, P., Fridkin, S. K., Morgan, J., Rodríguez-Tudela, J. L., Warnock, D. W., & Pahissa, A. (2005). Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of Candida Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(4), 1829-1835. doi:10.1128/jcm.43.4.1829-1835.2005
- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., & et al. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20):2391-2405. *Blood*, 128(3), 462-463. doi:10.1182/blood-2016-06-721662
- Baddley, J. W., David, Kieren, Dimitrios, Barbara, Carol, Robert, Elias, Thomas, Mindy, John, Thomas, James, O, Chiller, T., & Peter. (2010). Factors Associated with Mortality in Transplant Patients with Invasive Aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*, 50(12), 1559-1567. doi:10.1086/652768
- Barreto, J. N., Beach, C. L., Wolf, R. C., Merten, J. A., Tosh, P. K., Wilson, J. W., Hoggan, W. J., & Litzow, M. R. (2013). The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. *Am J Hematol*, 88(4), 283-288. doi:10.1002/ajh.23388
- Biehl, L. M., Vehreschild, J. J., Liss, B., Franke, B., Markiefka, B., Persigehl, T., Bücken, V., Wisplinghoff, H., Scheid, C., Cornely, O. A., & Vehreschild, M. J. (2016). A cohort study on breakthrough invasive fungal infections in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*, 71(9), 2634-2641. doi:10.1093/jac/dkw199
- Bitar, D., Lortholary, O., Le Strat, Y., Nicolau, J., Coignard, B., Tattevin, P., Che, D., & Dromer, F. (2014). Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis*, 20(7), 1149-1155. doi:10.3201/eid2007.140087
- Bodey, G. P. (1966). Infectious complications of acute leukemia. *Med Times*, 94(9), 1076-1085.
- Bow, E. J., Vanness, D. J., Slavin, M., Cordonnier, C., Cornely, O. A., Marks, D. I., Pagliuca, A., Solano, C., Cragin, L., Shaul, A. J., Sorensen, S., Chambers, R., Kantecki, M., Weinstein, D., & Schlamm, H. (2015). Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC Infect Dis*, 15, 128. doi:10.1186/s12879-015-0855-6

- Brown, G. D., Denning, D. W., Gow, N. A. R., Levitz, S. M., Netea, M. G., & White, T. C. (2012). Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine*, 4(165), 165rv113-165rv113. doi:10.1126/scitranslmed.3004404
- Brun, C. P., Miron, D., Silla, L. M. R., & Pasqualotto, A. C. (2013). Fungal spore concentrations in two haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) units containing distinct air control systems. *Epidemiology and Infection*, 141(4), 875-879. doi:10.1017/s0950268812001124
- Cabezas-Quintario, M. A., Guerrero, C., Gomez, P., & Perez-Fernandez, E. (2016). Prevalence of invasive fungal infections detected at necropsy in a medium-sized hospital: A 15-year review of autopsy findings. *Revista Española de Patología*, 49(2), 76-80. doi:https://doi.org/10.1016/j.patol.2016.01.007
- Caira, M., Candoni, A., Verga, L., Busca, A., Delia, M., Nosari, A., Caramatti, C., Castagnola, C., Cattaneo, C., Fanci, R., Chierichini, A., Melillo, L., Mitra, M. E., Picardi, M., Potenza, L., Salutari, P., Vianelli, N., Facchini, L., Cesarini, M., De Paolis, M. R., Di Blasi, R., Farina, F., Venditti, A., Ferrari, A., Garzia, M., Gasbarrino, C., Invernizzi, R., Lessi, F., Manna, A., Martino, B., Nadali, G., Offidani, M., Paris, L., Pavone, V., Rossi, G., Spadea, A., Specchia, G., Trecarichi, E. M., Vacca, A., Cesaro, S., Perriello, V., Aversa, F., Tumbarello, M., & Paganò, L. (2015). Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica*, 100(2), 284-292. doi:10.3324/haematol.2014.113399
- Campoli, P., Perlin, D. S., Kristof, A. S., White, T. C., Filler, S. G., & Sheppard, D. C. (2013). Pharmacokinetics of Posaconazole Within Epithelial Cells and Fungi: Insights Into Potential Mechanisms of Action During Treatment and Prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases*, 208(10), 1717-1728. doi:10.1093/infdis/jit358
- Cassone, A. (2008). Fungal vaccines: real progress from real challenges. *Lancet Infect Dis*, 8(2), 114-124. doi:10.1016/s1473-3099(08)70016-1
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychol Bull*, 112(1), 155-159. doi:10.1037//0033-2909.112.1.155
- Cornely, O. A., Aversa, F., Cook, P., Jones, B., Michallet, M., Shea, T., & Vallejo, C. (2011). Evaluating the role of prophylaxis in the management of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancy. *European Journal of Haematology*, 87(4), 289-301. doi:10.1111/j.1600-0609.2011.01682.x
- Cornely, O. A., Böhme, A., Buchheidt, D., Glasmacher, A., Kahl, C., Karthaus, M., Kern, W., Kröger, W., Maschmeyer, G., Ritter, J., Salwender, H. J., Sandherr, M., Schiel, X., Schüttrumpf, S., Sieniawski, M., Silling, G., Ullmann, A. J., &

- Wolf, H.-H. (2003). Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Annals of Hematology*, 82(0), S186-S200. doi:10.1007/s00277-003-0773-3
- Cornely, O. A., Cuenca-Estrella, M., Meis, J. F., & Ullmann, A. J. (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. *Clinical Microbiology and Infection*, 20, 1-4. doi:10.1111/1469-0691.12569
- Cornely, O. A., Maertens, J., Winston, D. J., Perfect, J., Ullmann, A. J., Walsh, T. J., Helfgott, D., Holowiecki, J., Stockelberg, D., Goh, Y. T., Petrini, M., Hardalo, C., Suresh, R., & Angulo-Gonzalez, D. (2007). Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*, 356(4), 348-359. doi:10.1056/NEJMoa061094
- De Pauw, B., Walsh, T. J., Donnelly, J. P., Stevens, D. A., Edwards, J. E., Calandra, T., Pappas, P. G., Maertens, J., Lortholary, O., Kauffman, C. A., Denning, D. W., Patterson, T. F., Maschmeyer, G., Bille, J., Dismukes, W. E., Herbrecht, R., Hope, W. W., Kibbler, C. C., Kullberg, B. J., Marr, K. A., Muñoz, P., Odds, F. C., Perfect, J. R., Restrepo, A., Ruhnke, M., Segal, B. H., Sobel, J. D., Sorrell, T. C., Viscoli, C., Wingard, J. R., Zaoutis, T., & Bennett, J. E. (2008). Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 46(12), 1813-1821. doi:10.1086/588660
- Dekkers, B. G. J., Bakker, M., Van Der Elst, K. C. M., Sturkenboom, M. G. G., Veringa, A., Span, L. F. R., & Alffenaar, J.-W. C. (2016). Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole: an Update. *Current Fungal Infection Reports*, 10(2), 51-61. doi:10.1007/s12281-016-0255-4
- Dimitrios, Kieren, Benjamin, Barbara, Elias, Thomas, Ito, J., David, John, Janice, Lisa, Alison, Hadley, S., Loreen, Carol, Knapp, K., G, Vicki, Papanicolaou, G., Thomas, Trish, Mindy, Walker, R., Kathleen, John, Tom, & Peter. (2010). Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clinical Infectious Diseases*, 50(8), 1091-1100. doi:10.1086/651263
- Dye, C. (2014). After 2015: infectious diseases in a new era of health and development. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 369(1645), 20130426. doi:10.1098/rstb.2013.0426
- El-Cheikh, J., Faucher, C., Fürst, S., Duran, S., Berger, P., Vey, N., Stoppa, A. M., Bouabdallah, R., Gastaut, J. A., Viens, P., Blaise, D., & Mohty, M. (2007). High-dose weekly liposomal amphotericin B antifungal prophylaxis following

reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 39(5), 301-306. doi:10.1038/sj.bmt.1705592

- Ethier, M. C., Science, M., Beyene, J., Briel, M., Lehrnbecher, T., & Sung, L. (2012). Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*, 106(10), 1626-1637. doi:10.1038/bjc.2012.147
- Even, C., Bastuji-Garin, S., Hicheri, Y., Pautas, C., Botterel, F., Maury, S., Cabanne, L., Bretagne, S., & Cordonnier, C. (2011). Impact of invasive fungal disease on the chemotherapy schedule and event-free survival in acute leukemia patients who survived fungal disease: a case-control study. *96(2)*, 337-341. doi:10.3324/haematol.2010.030825
- Fischer, J. G., C. Robin (2006). *Analogue-based Drug Discovery*: John Wiley & Sons.
- Fisher, M. C., Henk, D. A., Briggs, C. J., Brownstein, J. S., Madoff, L. C., McCraw, S. L., & Gurr, S. J. (2012). Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature*, 484(7393), 186-194. doi:10.1038/nature10947
- Flowers, C. R., Seidenfeld, J., Bow, E. J., Karten, C., Gleason, C., Hawley, D. K., Kuderer, N. M., Langston, A. A., Marr, K. A., Rolston, K. V., & Ramsey, S. D. (2013). Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 31(6), 794-810. doi:10.1200/jco.2012.45.8661
- Fones, H. N., Fisher, M. C., & Gurr, S. J. (2017). Emerging Fungal Threats to Plants and Animals Challenge Agriculture and Ecosystem Resilience. *Microbiol Spectr*, 5(2). doi:10.1128/microbiolspec.FUNK-0027-2016
- Garcia-Vidal, C., Barba, P., Arnan, M., Moreno, A., Ruiz-Camps, I., Gudiol, C., Ayats, J., Ortí, G., & Carratalà, J. (2011). Invasive aspergillosis complicating pandemic influenza A (H1N1) infection in severely immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, 53(6), e16-19. doi:10.1093/cid/cir485
- Gomes, M. Z. R., Mulanovich, V. E., Jiang, Y., Lewis, R. E., & Kontoyiannis, D. P. (2014). Incidence Density of Invasive Fungal Infections during Primary Anti-fungal Prophylaxis in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients in a Tertiary Cancer Center, 2009 to 2011. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(2), 865-873. doi:10.1128/aac.01525-13
- Goodman, J. L., Winston, D. J., Greenfield, R. A., Chandrasekar, P. H., Fox, B., Kaizer, H., Shadduck, R. K., Shea, T. C., Stiff, P., Friedman, D. J., Powderly, W. G., Silber, J. L., Horowitz, H., Lichtin, A., Wolff, S. N., Mangan, K. F., Silver, S. M., Weisdorf, D., Ho, W. G., Gilbert, G., & Buell, D. (1992). A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal Infections in Patients Undergoing Bone

- Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 326(13), 845-851. doi:10.1056/nejm199203263261301
- Hamza, N. S., Ghannoum, M. A., & Lazarus, H. M. (2004). Choices aplenty: antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 34(5), 377-389. doi:10.1038/sj.bmt.1704603
- Hiepe, T., Lucius, R., & Gottstein, B. (2006). *Allgemeine Parasitologie mit den Grundzügen der Immunologie, Diagnostik und Bekämpfung*. (14 ed.). Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG.
- Holzheimer, R. G., & Dralle, H. (2002). Management of mycoses in surgical patients -- review of the literature. *Eur J Med Res*, 7(5), 200-226.
- Hope, W. W., Walsh, T. J., & Denning, D. W. (2005). The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol*, 43 Suppl 1, S207-238. doi:10.1080/13693780400025179
- Howard, S. J., Felton, T. W., Gomez-Lopez, A., & Hope, W. W. (2012). Posaconazole: the case for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*, 34(1), 72-76. doi:10.1097/FTD.0b013e31823cdeac
- Juvvadi, P. R., Lee, S. C., Heitman, J., & Steinbach, W. J. (2017). Calcineurin in fungal virulence and drug resistance: Prospects for harnessing targeted inhibition of calcineurin for an antifungal therapeutic approach. *Virulence*, 8(2), 186-197. doi:10.1080/21505594.2016.1201250
- Karthaus, M. (2011). Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin - review of the literature. *European Journal of Medical Research*, 16(4), 145. doi:10.1186/2047-783x-16-4-145
- Kern, W., Beyer, J., Böhme, A., Buchheidt, D., Cornely, O., Einsele, H., Kisro, J., Krüger, W., Maschmeyer, G., Ruhnke, M., Schmidt, C., Schwartz, S., & Szelenyi, H. (2000). Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 125(51/52), 1582-1588. doi:10.1055/s-2000-9552
- Kersemaekers, W. M., Dogterom, P., Xu, J., Marcantonio, E. E., De Greef, R., Waskin, H., & Van Iersel, M. L. P. S. (2015). Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of 300-Milligram Posaconazole in a Solid Oral Tablet Formulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(6), 3385-3389. doi:10.1128/aac.05000-14
- Koehler, P., Hamprecht, A., Bader, O., Bekeredjian-Ding, I., Buchheidt, D., Doelken, G., Elias, J., Haase, G., Hahn-Ast, C., Karthaus, M., Kekulé, A., Keller, P., Kiehl, M., Krause, S. W., Krämer, C., Neumann, S., Rohde, H., La Rosée, P., Ruhnke, M., Schafhausen, P., Schalk, E., Schulz, K., Schwartz, S., Silling, G., Staib, P., Ullmann, A., Vergoulidou, M., Weber, T., Cornely, O. A., & Vehreschild, M. J. G. T. (2017). Epidemiology of invasive aspergillosis and

azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 49(2), 218-223. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.10.019

- Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., Park, B. J., Alexander, B. D., Anaissie, E. J., Walsh, T. J., Ito, J., Andes, D. R., Baddley, J. W., Brown, J. M., Brumble, L. M., Freifeld, A. G., Hadley, S., Herwaldt, L. A., Kauffman, C. A., Knapp, K., Lyon, G. M., Morrison, V. A., Papanicolaou, G., Patterson, T. F., Perl, T. M., Schuster, M. G., Walker, R., Wannemuehler, K. A., Wingard, J. R., Chiller, T. M., & Pappas, P. G. (2010). Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*, 50(8), 1091-1100. doi:10.1086/651263
- Krishna, G., Ma, L., Martinho, M., & O'Mara, E. (2012). Single-Dose Phase I Study To Evaluate the Pharmacokinetics of Posaconazole in New Tablet and Capsule Formulations Relative to Oral Suspension. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(8), 4196-4201. doi:10.1128/aac.00222-12
- Krysan, D. J. (2017). The unmet clinical need of novel antifungal drugs. *Virulence*, 8(2), 135-137. doi:10.1080/21505594.2016.1276692
- Kyi, C., Hellmann, M. D., Wolchok, J. D., Chapman, P. B., & Postow, M. A. (2014). Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. 2(1), 19. doi:10.1186/2051-1426-2-19
- Lahmer, T., Rasch, S., Spinner, C., Geisler, F., Schmid, R. M., & Huber, W. (2020). Invasive pulmonary aspergillosis in severe coronavirus disease 2019 pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(10), 1428-1429. doi:10.1016/j.cmi.2020.05.032
- Lass-Flörl, C. (2009). The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*, 52(3), 197-205. doi:10.1111/j.1439-0507.2009.01691.x
- Lass-Flörl, C. (2020). Update: Pilzkrankungen. *ÖSTERREICHISCHE ÄRZTEZEITUNG*, 1/2, 26-35. Retrieved from <https://docplayer.org/180153558-S-tat-e-o-f-t-h-e-a-r-t.html>
- Lebeaux, D., Lanternier, F., Elie, C., Suarez, F., Buzyn, A., Viard, J. P., Bougnoux, M. E., Lecuit, M., Jullien, V., & Lortholary, O. (2009). Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(12), 5224-5229. doi:10.1128/aac.00939-09
- Lee, C.-H., Lin, C., Ho, C.-L., & Lin, J.-C. (2018). Primary Fungal Prophylaxis in Hematological Malignancy: a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(8), AAC.00355-00318. doi:10.1128/aac.00355-18

- Lehmacher, W., & Wolff, S. (2011). Die Bedeutung von Head-to-Head-Studien für die versorgungsnahe klinische Forschung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, *105*(9), 639-645. doi:10.1016/j.zefq.2011.10.028
- Lehrnbecher, T., Bochennek, K., Klingebiel, T., Gastine, S., Hempel, G., & Groll, A. H. (2019). Extended Dosing Regimens for Fungal Prophylaxis. *Clinical Microbiology Reviews*, *32*(3), e00010-00019. doi:doi:10.1128/CMR.00010-19
- Lenczuk, D., Zinke-Cerwenka, W., Greinix, H., Wölfler, A., Prattes, J., Zollner-Schwetz, I., Valentin, T., Lin, T. C., Meinitzer, A., Hoenigl, M., & Krause, R. (2018). Antifungal Prophylaxis with Posaconazole Delayed-Release Tablet and Oral Suspension in a Real-Life Setting: Plasma Levels, Efficacy, and Tolerability. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *62*(6). doi:10.1128/aac.02655-17
- Li, D., & Calderone, R. (2017). Exploiting mitochondria as targets for the development of new antifungals. *Virulence*, *8*(2), 159-168. doi:10.1080/21505594.2016.1188235
- Maertens, J., Vrebos, M., & Boogaerts, M. (2001). Assessing risk factors for systemic fungal infections. *European Journal of Cancer Care*, *10*(1), 56-62. doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2001.00241.x
- Maertens, J. A., Girmenia, C., Brüggemann, R. J., Duarte, R. F., Kibbler, C. C., Ljungman, P., Racil, Z., Ribaud, P., Slavin, M. A., Cornely, O. A., Peter Donnelly, J., & Cordonnier, C. (2018). European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. doi:10.1093/jac/dky286
- Mahy, M., Marsh, K., Sabin, K., Wanyeki, I., Daher, J., & Ghys, P. D. (2019). HIV estimates through 2018: data for decision-making. *Aids*, *33 Suppl 3*(Suppl 3), S203-s211. doi:10.1097/qad.0000000000002321
- Martino, R., & Subirà, M. (2002). Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol*, *81*(5), 233-243. doi:10.1007/s00277-002-0466-3
- Mellinghoff, S. C., Panse, J., Alakel, N., Behre, G., Buchheidt, D., Christopheit, M., Hasenkamp, J., Kiehl, M., Koldehoff, M., Krause, S. W., Lehnert, N., Von Lilienfeld-Toal, M., Löhnert, A. Y., Maschmeyer, G., Teschner, D., Ullmann, A. J., Penack, O., Ruhnke, M., Mayer, K., Ostermann, H., Wolf, H.-H., & Cornely, O. A. (2018). Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, *97*(2), 197-207. doi:10.1007/s00277-017-3196-2
- Menzin, J., Meyers, J. L., Friedman, M., Perfect, J. R., Langston, A. A., Danna, R. P., & Papadopoulos, G. (2009). Mortality, length of hospitalization, and costs

- associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health Syst Pharm*, 66(19), 1711-1717. doi:10.2146/ajhp080325
- Moreno-García, E., Chumbita, M., Puerta-Alcalde, P., Cardozo, C., & García-Vidal, C. (2019). Prophylaxis of mould infections. *Rev Esp Quimioter*, 32 Suppl 2(Suppl 2), 59-62.
- Morschhäuser, J., Köhler, G., & Hacker, J. (1996). Gibt es Pathogenitätsfaktoren bei Pilzen? *Mycoses*, 39, 51-54. doi:10.1111/j.1439-0507.1996.tb00505.x
- MSD. (2021, 08.2021). NOXAFIL® Gebrauchsinformation. Retrieved from <https://www.msd.de/arzneimittel/noxafil/details/gebrauchsinformation/100-mg-magensaftresistente-tabletten-63/>
- Mylonakis, E., Ausubel, F. M., Gilmore, M., & Casadevall, A. (2011). *Recent Advances on Model Hosts*: Springer New York.
- Neofytos, D., Horn, D., Anaissie, E., Steinbach, W., Olyaei, A., Fishman, J., Pfaller, M., Chang, C., Webster, K., & Marr, K. (2009). Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis*, 48(3), 265-273. doi:10.1086/595846
- Neofytos, D., Lu, K., Hatfield-Seung, A., Blackford, A., Marr, K. A., Treadway, S., Ostrander, D., Nussenblatt, V., & Karp, J. (2013). Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 75(2), 144-149. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.001
- Pagano, L., Caira, M., Candoni, A., Offidani, M., Fianchi, L., Martino, B., Pastore, D., Picardi, M., Bonini, A., Chierichini, A., Fanci, R., Caramatti, C., Invernizzi, R., Mattei, D., Mitra, M. E., Melillo, L., Aversa, F., Van Lint, M. T., Falcucci, P., Valentini, C. G., Girmenia, C., & Nosari, A. (2006). The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 91(8), 1068-1075.
- Patterson, T. F. (2005). Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet*, 366(9490), 1013-1025. doi:10.1016/s0140-6736(05)67381-3
- Perfect, J. R., Tenor, J. L., Miao, Y., & Brennan, R. G. (2017). Trehalose pathway as an antifungal target. *Virulence*, 8(2), 143-149. doi:10.1080/21505594.2016.1195529
- Pham, A. N., Bubalo, J. S., & Lewis, J. S., 2nd. (2016). Comparison of posaconazole serum concentrations from haematological cancer patients on posaconazole tablet and oral suspension for treatment and prevention of invasive fungal infections. *Mycoses*, 59(4), 226-233. doi:10.1111/myc.12452
- Poovelikunnel, T. T., Barakat, A., O'Hara, A., Humphreys, H. J., Newmann, V., & Talento, A. F. (2020). Are positive-pressure ventilation lobby rooms effective

- for protective and source isolation? *Journal of Hospital Infection*, 106(1), 53-56. doi:10.1016/j.jhin.2020.05.043
- Reinwald, M., Boch, T., Hofmann, W.-K., & Buchheidt, D. (2015). Risk of Infectious Complications in Hemato-Oncological Patients Treated with Kinase Inhibitors. *Biomarker Insights*, 10s3, BMI.S22430. doi:10.4137/bmi.s22430
- Revie, N. M., Iyer, K. R., Robbins, N., & Cowen, L. E. (2018). Antifungal drug resistance: evolution, mechanisms and impact. *Curr Opin Microbiol*, 45, 70-76. doi:10.1016/j.mib.2018.02.005
- Rieger, C. T., Cornely, O. A., Hoppe-Tichy, T., Kiehl, M., Knoth, H., Thalheimer, M., Schuler, U., Ullmann, A. J., Ehlken, B., & Ostermann, H. (2012). Treatment cost of invasive fungal disease (Ifd) in patients with acute myelogenous leukaemia (Aml) or myelodysplastic syndrome (Mds) in German hospitals. *Mycoses*, 55(6), 514-520. doi:10.1111/j.1439-0507.2012.02193.x
- Riwes, M. M., & Wingard, J. R. (2012). Diagnostic methods for invasive fungal diseases in patients with hematologic malignancies. *Expert Review of Hematology*, 5(6), 661-669. doi:10.1586/ehm.12.53
- Robenshtok, E., Gafter-Gvili, A., Goldberg, E., Weinberger, M., Yeshurun, M., Leibovici, L., & Paul, M. (2007). Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 25(34), 5471-5489. doi:10.1200/jco.2007.12.3851
- Robert-Koch-Institut. (2018). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. In: Robert Koch-Institut.
- Roemer, T., Xu, D., Singh, S. B., Parish, C. A., Harris, G., Wang, H., Davies, J. E., & Bills, G. F. (2011). Confronting the challenges of natural product-based antifungal discovery. *Chem Biol*, 18(2), 148-164. doi:10.1016/j.chembiol.2011.01.009
- Rogers, T. R., Slavin, M. A., & Donnelly, J. P. (2011). Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies: are we there yet? *Br J Haematol*, 153(6), 681-697. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08650.x
- Ruhnke, M., Groll, A. H., Mayser, P., Ullmann, A. J., Mendling, W., Hof, H., & Denning, D. W. (2015). Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses*, 58, 22-28. doi:10.1111/myc.12392
- Salazar, F., & Brown, G. D. (2018). Antifungal Innate Immunity: A Perspective from the Last 10 Years. *J Innate Immun*, 10(5-6), 373-397. doi:10.1159/000488539
- Salzberger, B., & Witzke, O. (2019). Opportunistische Infektionen. *Der Internist*, 60(7), 667-668. doi:10.1007/s00108-019-0624-5
- Schauwvlieghe, A., Rijnders, B. J. A., Philips, N., Verwijs, R., Vanderbeke, L., Van Tienen, C., Lagrou, K., Verweij, P. E., Van de Veerdonk, F. L., Gommers, D.,

- Spronk, P., Bergmans, D., Hoedemaekers, A., Andrinopoulou, E. R., van den Berg, C., Juffermans, N. P., Hodiament, C. J., Vonk, A. G., Depuydt, P., Boelens, J., & Wauters, J. (2018). Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*, 6(10), 782-792. doi:10.1016/s2213-2600(18)30274-1
- Schlossberg, D. (2015). *Clinical Infectious Disease*. (Second Edition ed.): Cambridge University Press.
- Sheppard, D. C., Campoli, P., & Duarte, R. F. (2014). Understanding antifungal prophylaxis with posaconazole in hematology patients: an evolving bedside to bench story. *Haematologica*, 99(4), 603-604. doi:10.3324/haematol.2013.100263
- Signorelli, J., Zimmer, A., Liewer, S., Shostrom, V. K., & Freifeld, A. (2020). Incidence of Febrile Neutropenia in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients on levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis*, 22(2), e13225. doi:10.1111/tid.13225
- Tacke, D., Buchheidt, D., Karthaus, M., Krause, S. W., Maschmeyer, G., Neumann, S., Ostermann, H., Penack, O., Rieger, C., Ruhnke, M., Sandherr, M., Schweer, K. E., Ullmann, A. J., & Cornely, O. A. (2014). Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *93(9)*, 1449-1456. doi:10.1007/s00277-014-2108-y
- Taplitz, R. A., Kennedy, E. B., Bow, E. J., Crews, J., Gleason, C., Hawley, D. K., Langston, A. A., Nastoupil, L. J., Rajotte, M., Rolston, K. V., Strasfeld, L., & Flowers, C. R. (2018). Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(30), 3043-3054. doi:10.1200/jco.18.00374
- Teng, J. C., Slavin, M. A., Teh, B. W., Lingaratnam, S. M., Ananda-Rajah, M. R., Worth, L. J., Seymour, J. F., & Thursky, K. A. (2015). Epidemiology of invasive fungal disease in lymphoproliferative disorders. *Haematologica*, 100(11), e462-e466. doi:10.3324/haematol.2015.126698
- Thomas, E. L., Frost, G., Taylor-Robinson, S. D., & Bell, J. D. (2012). Excess body fat in obese and normal-weight subjects. *Nutrition Research Reviews*, 25(1), 150-161. doi:10.1017/s0954422412000054
- Tsui, C., Kong, E. F., & Jabra-Rizk, M. A. (2016). Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathogens and Disease*, 74(4), ftw018. doi:10.1093/femspd/ftw018
- Ullmann, A. J., & Cornely, O. A. (2006). Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis*, 19(6), 571-576. doi:10.1097/QCO.0b013e3280108e45

- Uzun, O., & Anaissie, E. (1995). Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal [see comments]. *Blood*, *86*(6), 2063-2072. doi:10.1182/blood.v86.6.2063.bloodjournal8662063
- Vehreschild, J. J., Ruping, M. J. G. T., Wisplinghoff, H., Farowski, F., Steinbach, A., Sims, R., Stollorz, A., Kreuzer, K. A., Hallek, M., Bangard, C., & Cornely, O. A. (2010). Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. *65*(7), 1466-1471. doi:10.1093/jac/dkq121
- von Lilienfeld-Toal, M., Wagener, J., Einsele, H., Cornely, O. A., & Kurzai, O. (2019). Invasive Pilzinfektionen. *Dtsch Arztebl International*, *116*(16), 271-278. doi:10.3238/arztebl.2019.0271
- WHO. (2020a). First meeting of the WHO Antifungal Expert Group on Identifying Priority Fungal Pathogens: meeting report. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006355>
- WHO. (2020b). Global Health Estimates: The top 10 causes of death. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Wingard, J. R., Ribaud, P., Schlamm, H. T., & Herbrecht, R. (2008). Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. *Cancer*, *112*(10), 2309-2312. doi:10.1002/cncr.23441
- Winston, D. J., Maziarz, R. T., Chandrasekar, P. H., Lazarus, H. M., Goldman, M., Blumer, J. L., Leitz, G. J., & Territo, M. C. (2003). Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med*, *138*(9), 705-713. doi:10.7326/0003-4819-138-9-200305060-00006
- Zhao, Y. J., Khoo, A. L., Tan, G., Teng, M., Tee, C., Tan, B. H., Ong, B., Lim, B. P., & Chai, L. Y. A. (2016). Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *60*(1), 376-386. doi:10.1128/aac.01985-15
- Zhou, W., Li, H., Zhang, Y., Huang, M., He, Q., Li, P., Zhang, F., Shi, Y., & Su, X. (2017). Diagnostic Value of Galactomannan Antigen Test in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, *55*(7), 2153-2161. doi:10.1128/jcm.00345-17

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prognostizierte Todesursachen 1990 - 2050	2
Abbildung 2: Die 10 häufigsten Todesursachen 2019 weltweit.....	3
Abbildung 3: Zeitstrahl der Zulassung von Antimykotika.....	12
Abbildung 4: Aufschlüsselung aller exkludierten Patienten nach Grund (N=276).....	18
Abbildung 5: Exemplarischer Ausschnitt der Excel Tabelle mit Zeilen und Spalten	19
Abbildung 6: Flussdiagramm inkludierter Patienten (N=201).....	25
Abbildung 7: Aufteilung der inkludierten Patienten nach FAB-Klassifizierung	26
Abbildung 8: Mittelwerte der Blastenzahl im Knochenmark (%) der unterschiedlichen FAB-Kategorien bei Erstdiagnose	27
Abbildung 9: Verteilung des Erkrankungsalter der Gesamtkohorte (N=201).....	30
Abbildung 10: Mittelwerte der Blastenzahl im Knochenmark der jeweiligen Gruppen nach Remissionskontrolle.....	31
Abbildung 11: Aufschlüsselung therapieabschnittsbezogener Fallzahlen	32
Abbildung 12: Adjustierte Durchbruchinfektionen während des Gesamttherapiezeitraumes	35
Abbildung 13: Auftreten von Durchbruchinfektionen nach Verweildauer (in Tagen).....	35
Abbildung 14: Anzahl inkludierter antifungaler Prophylaxen je Therapieabschnitt (N=366).....	36
Abbildung 15: Exemplarisches Interaktionsmodell der Multivariatanalyse	47
Abbildung 16: SPSS Kaplan-Meier-Kurve transplantierte vs. nicht-transplantiertes Patienten der AML-Kohorte (2008 – 2018).....	53
Abbildung 17: SPSS Kaplan-Meier-Kurve bIFD vs. non-bIFD Patienten der AML-Ko- horte - Beobachtungszeitraum.....	54
Abbildung 18: SPSS Kaplan-Meier-Kurve bIFD vs. non-bIFD Patienten der AML-Kohorte – 1. Jahr.....	55
Abbildung 19: Aufgliederung der Todesursache innerhalb der non-bIFD-Gruppe (Anzahl/Prozent)	56

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Statistik der 10 bedeutendsten invasiven Pilzinfektionen	8
Tabelle 2: Empfohlene antimykotische Prophylaxe bei Patienten mit Neutropenie (< 500 Zellen/ μ l > 7 Tage)	13
Tabelle 3: Übersicht der in-vitro-Aktivitätsspektren diverser Antimykotika gegen pathogene Fungi	14
Tabelle 4: Gruppierte antifungale Prophylaktika	20
Tabelle 5: Gruppierte Chemotherapie-Protokolle der Induktionsphase	21
Tabelle 6: Gruppierte Chemotherapie-Protokolle der Konsolidierungsphase	22
Tabelle 7: Entwicklung der Blasten und Vollremission der FAB-Kategorien	28
Tabelle 8: Patientencharakteristika der beiden Hauptgruppen	29
Tabelle 9: Klassifikation und Anzahl von Durchbruchsinfektionen innerhalb der jeweiligen beiden Hauptgruppen	33
Tabelle 10: Art der Durchbruchsinfektion und Sicherstellung	34
Tabelle 11: Gruppierte antifungale Prophylaktika	37
Tabelle 12: Zusammenfassung der Applikationsdauer AFP: A – E	38
Tabelle 13: Auftreten einer Durchbruchsinfektion innerhalb der verschiedenen Prophylaxeschemata je Therapieabschnitt	41
Tabelle 14: Übersicht skaliertes Merkmale der aufenthaltsbezogenen Analyse	44
Tabelle 15: Zusammenfassung Univariate Analyse	49
Tabelle 16: Zusammenfassung Multivariate Analyse	50
Tabelle 17: Kontrastierung Univariate vs. Multivariate Analyse	52

7.3 Excel Tabelle – Biodatenbank AML-Kohorte

Die 1. Zeile galt der jeweiligen Spaltenüberschrift, alle sich anschließenden Zeilen dem jeweiligen Patientenfall (exemplarisch):

Studiennummer
1034
1038
1020
1018
1039
1031
1042
1046

Die 1. Spalte galt der Studiennummer, alle sich anschließenden Spalten (Variablen) beziehen sich auf die jeweiligen Patientendaten:

Studiennummer
Durchbruchsinfektion
Segmentierung_non-bIFD_bIFD
Geburtsdatum
Körpergröße_(Meter)
Körpergewicht_(Kg)
BMI
BMI_Kategorie
Geschlecht
Erkrankungsalter_(Jahren)
Studieneinschluss
Studenname
AML_FAB
AML_FAB_Kodiert
Blastenzahl_ED_KM_I1_(Prozent)
Blastenzahl_ED_PB_I1_(Prozent)
Remissionskontrolle_KM_I1_(Tage)
Remissionskontrolle_KMP_Blasten_I1_(Prozent)

AML_Diagnosedatum
HSCT
Aufnahmedatum_HSCT
I1
Station_I1
Aufnahmedatum_I1
Entlassdatum_I1
Aufenthaltsdauer_I1_(Tage)
HEPA_Zimmer_I1
Dauer_HEPA_Zimmer_I1_(Tage)
Dauer_HEPA_Zimmer_I1_(Prozent)
Beginn_Chemo_I1
Ende_Chemo_I1
Kodiert_Chemo_I1
Chemo_Schema_I1
Zytostatikum_I_I1
Dosis_Zytostatikum_I_I1_(mg/qm)
Zyklen_Zytostatikum_I_I1
Behandlungsdauer_Zytostatikum_I_I1_(Tage)
Zytostatikum_II_I1
Dosis_Zytostatikum_II_I1_(mg/qm)
Zyklen_Zytostatikum_II_I1
Behandlungsdauer_Zytostatikum_II_I1_(Tage)
Zytostatikum_III_I1
Dosis_Zytostatikum_III_I1_(mg/qm)
Zyklen_Zytostatikum_III_I1
Behandlungsdauer_Zytostatikum_III_I1_(Tage)
Hydroxykarbamid_I1
Chemotherapiedauer_I1_(Tage)
Neutropeniedauer_I1_(Tage)
Fieberdauer_I1_(Tage)
CT_AFP_Vorausgegangen_I1
CT_Datum_I1
Neutropenie_zu_Beginn_AFP_I1
Neutrophilenanzahl_zu_Beginn_AFP_I1_(Tausd/μl)
1st_AFP_I1
1st_AFP_Erstgabezeitpunkt_I1
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_I1
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_I1_(Tage)
1st_AFP_Medikament_I1

Erstgabezeitpunkt_AFP_nach_Aufnahme_I1_(Tage)
Beginn_1st_AFP_Medikament_I1
Ende_1st_AFP_Medikament_I1
Dauer_1st_AFP_Medikament_I1_(Tage)
Dosis_1st_AFP_Medikament_I1_(mg)
Initialdosis_1st_AFP_Medikament_I1
Applikation_1st_AFP_Medikament_I1
2nd_AFP_I1
2nd_AFP_Erstgabezeitpunkt_I1
Ueberlappung_2nd_AFP_mit_Chemo_I1
Ueberlappung_2nd_AFP_mit_Chemo_I1_(Tage)
2nd_AFP_I1_Sequenz
2nd_AFP_Medikament_I1
Beginn_2nd_AFP_Medikament_I1
Ende_2nd_AFP_Medikament_I1
Dauer_2nd_AFP_Medikament_I1_(Tage)
Dosis_2nd_AFP_Medikament_I1_(mg)
Initialdosis_2nd_AFP_Medikament_I1
Applikation_2nd_AFP_Medikament_I1
Gesamtdauer_AFP_I1_(Tage)
Gesamtdauer_AFP_I1_(Prozent)
AFP_Schema_Kodiert_I1
AFP_Schema_Kodiert_Konsolidiert_I1
AmphotericinB_po_I1
AmphotericinB_Darreichungsform_I1
Dosis_Amphotericin_po_I1_(mg)
Dauer_Amphotericin_po_I1_(Tage)
Dauer_Amphotericin_po_I1_(Prozent)
AFT_I1
bIFD_I1
adjustiert_bIFD_I1
adjustiert_total_bIFD_I1
bIFD_I1_Erstdiagnosezeitpunkt
Dauer_AFT_I1_(Tage)
Dauer_AFT_I1_(Prozent)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_I1_(Tagen)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_I1_(Prozent)
I2
Station_I2
Aufnahmedatum_I2

Entlassdatum_I2
Aufenthaltsdauer_I2_(Tage)
HEPA_Zimmer_I2
Dauer_HEPA_Zimmer_I2_(Tage)
Dauer_HEPA_Zimmer_I2_(Prozent)
Beginn_Chemo_I2
Ende_Chemo_I2
Kodiert_Chemo_I2
Chemo_Schema_I2
Zytostatikum_I_I2
Dosis_Zytostatikum_I_I2_(mg/qm)
Zyklen_Zytostatikum_I_I2
Behandlungsdauer_Zytostatikum_I_I2_(Tage)
Zytostatikum_II_I2
Dosis_Zytostatikum_II_I2_(mg/qm)
Zyklen_Zytostatikum_II_I2
Behandlungsdauer_Zytostatikum_II_I2_(Tage)
Zytostatikum_III_I2
Dosis_Zytostatikum_III_I2_(mg/qm)
Zyklen_Zytostatikum_III_I2
Behandlungsdauer_Zytostatikum_III_I2_(Tage)
Chemotherapie_dauer_I2_(Tage)
Neutropeniedauer_I2_(Tage)
Fieberdauer_I2_(Tage)
Neutropenie_zu_Beginn_AFP_I2
Neutrophilenanzahl_zu_Beginn_AFP_I2_(Tausd/ μ l)
1st_AFP_I2
1st_AFP_Erstgabezeitpunkt_I2
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_I2
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_I2_(Tage)
1st_AFP_Medikament_I2
Erstgabezeitpunkt_AFP_nach_Aufnahme_I2_(Tage)
Beginn_1st_AFP_Medikament_I2
Ende_1st_AFP_Medikament_I2
Dauer_1st_AFP_Medikament_I2_(Tage)
Dosis_1st_AFP_Medikament_I2_(mg)
Initialdosis_1st_AFP_Medikament_I2
Applikation_1st_AFP_Medikament_I2
2nd_AFP_I2
2nd_AFP_Erstgabezeitpunkt_I2

Ueberlappung_2nd_AFP_mit_Chemo_I2
Ueberlappung_2nd_AFP_mit_Chemo_I2_(Tage)
2nd_AFP_I2_Sequenz
2nd_AFP_Medikament_I2
Beginn_2nd_AFP_Medikament_I2
Ende_2nd_AFP_Medikament_I2
Dauer_2nd_AFP_Medikament_I2_(Tage)
Dosis_2nd_AFP_Medikament_I2_(mg)
Initialdosis_2nd_AFP_Medikament_I2
Applikation_2nd_AFP_Medikament_I2
Gesamtdauer_AFP_I2_(Tage)
Gesamtdauer_AFP_I2_(Prozent)
AFP_Schema_Kodiert_I2
AFP_Schema_Kodiert_Konsolidiert_I2
AmphotericinB_po_I2
AmphotericinB_Darreichungsform_I2
Dosis_Amphotericin_po_I2_(mg)
Dauer_Amphotericin_po_I2_(Tage)
Dauer_Amphotericin_po_I2_(Prozent)
AFT_I2
bIFD_I2
adjustiert_bIFD_I2
adjustiert_total_bIFD_I2
bIFD_I2_Erstdiagnosezeitpunkt
Dauer_AFT_I2_(Tage)
Dauer_AFT_I2_(Prozent)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_I2_(Tagen)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_I2_(Prozent)
K1
Station_K1
Aufenthaltsdauer_K1_(Tage)
HEPA_Zimmer_K1
Dauer_HEPA_Zimmer_K1_(Tage)
Dauer_HEPA_Zimmer_K1_(Prozent)
Beginn_Chemo_K1
Ende_Chemo_K1
Kodiert_Chemo_K1
Chemo_Schema_K1
Zytostatikum_I_K1
Dosis_Zytostatikum_I_K1_(mg/qm)

Zyklen_Zytostatikum_I_K1
Behandlungsdauer_Zytostatikum_I_K1_(Tage)
Chemotherapiedauer_K1_(Tage)
Neutropeniedauer_K1_(Tage)
Fieberdauer_K1_(Tage)
Neutropenie_zu_Beginn_AFP_K1
Neutrophilenanzahl_zu_Beginn_AFP_K1_(Tausd/ μ l)
1st_AFP_K1
1st_AFP_Erstgabezeitpunkt_K1
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_K1
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_K1_(Tage)
1st_AFP_Medikament_K1
Beginn_1st_AFP_Medikament_K1
Ende_1st_AFP_Medikament_K1
Dauer_1st_AFP_Medikament_K1_(Tage)
Dosis_1st_AFP_Medikament_K1_(mg)
Initialdosis_1st_AFP_Medikament_K1
Applikation_1st_AFP_Medikament_K1
2nd_AFP_K1
2nd_AFP_Erstgabezeitpunkt_K1
Ueberlappung_2nd_AFP_mit_Chemo_K1
Ueberlappung_2nd_AFP_mit_Chemo_K1_(Tage)
2nd_AFP_K1_Sequenz
2nd_AFP_Medikament_K1
Dauer_2nd_AFP_Medikament_K1_(Tage)
Dosis_2nd_AFP_Medikament_K1_(mg)
Initialdosis_2nd_AFP_Medikament_K1
Applikation_2nd_AFP_Medikament_K1
Gesamtdauer_AFP_K1_(Tage)
Gesamtdauer_AFP_K1_(Prozent)
AFP_Schema_Kodiert_K1
AFP_Schema_Kodiert_Konsolidiert_K1
AmphotericinB_po_K1
AmphotericinB_Darreichungsform_K1
Dosis_Amphotericin_po_K1_(mg)
Dauer_Amphotericin_po_K1_(Tage)
Dauer_Amphotericin_po_K1_(Prozent)
AFT_K1
bIFD_K1
adjustiert_bIFD_K1

adjustiert_total_bIFD_K1
bIFD_K1_Erstdiagnosezeitpunkt
Dauer_AFT_K1_(Tage)
Dauer_AFT_K1_(Prozent)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_K1_(Tagen)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_K1_(Prozent)
K2
Station_K2
Aufenthaltsdauer_K2_(Tage)
HEPA_Zimmer_K2
Dauer_HEPA_Zimmer_K2_(Tage)
Dauer_HEPA_Zimmer_K2_(Prozent)
Beginn_Chemo_K2
Ende_Chemo_K2
Kodiert_Chemo_K2
Chemo_Schema_K2
Zytostatikum_I_K2
Dosis_Zytostatikum_I_K2_(mg/qm)
Zyklen_Zytostatikum_I_K2
Behandlungsdauer_Zytostatikum_I_K2_(Tage)
Chemotherapiedauer_K2_(Tage)
Neutropeniedauer_K2_(Tage)
Fieberdauer_K2_(Tage)
Neutropenie_zu_Beginn_AFP_K2
Neutrophilenanzahl_zu_Beginn_AFP_K2_(Tausd/ μ l)
1st_AFP_K2
1st_AFP_Erstgabezeitpunkt_K2
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_K2
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_K2_(Tage)
1st_AFP_Medikament_K2
Beginn_1st_AFP_Medikament_K2
Ende_1st_AFP_Medikament_K2
Dauer_1st_AFP_Medikament_K2_(Tage)
Dosis_1st_AFP_Medikament_K2_(mg)
Initialdosis_1st_AFP_Medikament_K2
Applikation_1st_AFP_Medikament_K2
2nd_AFP_K2
2nd_AFP_Erstgabezeitpunkt_K2
Ueberlappung_2nd_AFP_mit_Chemo_K2
Ueberlappung_2nd_AFP_mit_Chemo_K2_(Tage)

2nd_AFP_K2_Sequenz
2nd_AFP_Medikament_K2
Dauer_2nd_AFP_Medikament_K2_(Tage)
Dosis_2nd_AFP_Medikament_K2_(mg)
Initialdosis_2nd_AFP_Medikament_K2
Applikation_2nd_AFP_Medikament_K2
Gesamtdauer_AFP_K2_(Tage)
Gesamtdauer_AFP_K2_(Prozent)
AFP_Schema_Kodiert_K2
AFP_Schema_Kodiert_Konsolidiert_K2
AmphotericinB_po_K2
AmphotericinB_Darreichungsform_K2
Dosis_Amphotericin_po_K2_(mg)
Dauer_Amphotericin_po_K2_(Tage)
Dauer_Amphotericin_po_K2_(Prozent)
AFT_K2
bIFD_K2
bIFD_K2_Erstdiagnosezeitpunkt
Dauer_AFT_K2_(Tage)
Dauer_AFT_K2_(Prozent)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_K2_(Tagen)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_K2_(Prozent)
K3
Station_K3
Aufenthaltsdauer_K3_(Tage)
HEPA_Zimmer_K3
Dauer_HEPA_Zimmer_K3_(Tage)
Dauer_HEPA_Zimmer_K3_(Prozent)
Beginn_Chemo_K3
Ende_Chemo_K3
Kodiert_Chemo_K3
Chemo_Schema_K3
Zytostatikum_I_K3
Dosis_Zytostatikum_I_K3_(mg/qm)
Zyklen_Zytostatikum_I_K3
Behandlungsdauer_Zytostatikum_I_K3_(Tage)
Chemotherapiedauer_K3_(Tage)
Neutropeniedauer_K3_(Tage)
Fieberdauer_K3_(Tage)
Neutropenie_zu_Beginn_AFP_K3

Neutrophilenanzahl_zu_Beginn_AFP_K3_(Tausd/µl)
1st_AFP_K3
1st_AFP_Erstgabezeitpunkt_K3
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_K3
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_K3_(Tage)
1st_AFP_Medikament_K3
Beginn_1st_AFP_Medikament_K3
Ende_1st_AFP_Medikament_K3
Dauer_1st_AFP_Medikament_K3_(Tage)
Dosis_1st_AFP_Medikament_K3_(mg)
Initialdosis_1st_AFP_Medikament_K3
Applikation_1st_AFP_Medikament_K3
2nd_AFP_K3
2nd_AFP_Erstgabezeitpunkt_K3
Ueberlappung_2nd_AFP_mit_Chemo_K3
Ueberlappung_2nd_AFP_mit_Chemo_K3_(Tage)
2nd_AFP_K3_Sequenz
2nd_AFP_Medikament_K3
Dauer_2nd_AFP_Medikament_K3_(Tage)
Dosis_2nd_AFP_Medikament_K3_(mg)
Initialdosis_2nd_AFP_Medikament_K3
Applikation_2nd_AFP_Medikament_K3
Gesamtdauer_AFP_K3_(Tage)
Gesamtdauer_AFP_K3_(Prozent)
AFP_Schema_Kodiert_K3
AFP_Schema_Kodiert_Konsolidiert_K3
AmphotericinB_po_K3
AmphotericinB_Darreichungsform_K3
Dosis_Amphotericin_po_K3_(mg)
Dauer_Amphotericin_po_K3_(Tage)
Dauer_Amphotericin_po_K3_(Prozent)
AFT_K3
bIFD_K3
bIFD_K3_Erstdiagnosezeitpunkt
Dauer_AFT_K3_(Tage)
Dauer_AFT_K3_(Prozent)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_K3_(Tagen)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_K3_(Prozent)
K4
Station_K4

Aufenthaltsdauer_K4_(Tage)
HEPA_Zimmer_K4
Dauer_HEPA_Zimmer_K4_(Tage)
Dauer_HEPA_Zimmer_K4_(Prozent)
Beginn_Chemo_K4
Ende_Chemo_K4
Kodiert_Chemo_K4
Chemo_Schema_K4
Zytostatikum_I_K4
Dosis_Zytostatikum_I_K4_(mg/qm)
Zyklen_Zytostatikum_I_K4
Behandlungsdauer_Zytostatikum_I_K4_(Tage)
Chemotherapiedauer_K4_(Tage)
Neutropeniedauer_K4_(Tage)
Fieberdauer_K4_(Tage)
Neutropenie_zu_Beginn_AFP_K4
Neutrophilenanzahl_zu_Beginn_AFP_K4_(Tausd/ μ l)
1st_AFP_K4
1st_AFP_Erstgabezeitpunkt_K4
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_K4
Ueberlappung_1st_AFP_mit_Chemo_K4_(Tage)
1st_AFP_Medikament_K4
Beginn_1st_AFP_Medikament_K4
Ende_1st_AFP_Medikament_K4
Dauer_1st_AFP_Medikament_K4_(Tage)
Dosis_1st_AFP_Medikament_K4_(mg)
Initialdosis_1st_AFP_Medikament_K4
Applikation_1st_AFP_Medikament_K4
Gesamtdauer_AFP_K4_(Prozent)
AFP_Schema_Kodiert_K4
AFP_Schema_Kodiert_Konsolidiert_K4
AmphotericinB_po_K4
AmphotericinB_Darreichungsform_K4
Dosis_Amphotericin_po_K4_(mg)
Dauer_Amphotericin_po_K4_(Tage)
Dauer_Amphotericin_po_K4_(Prozent)
AFT_K4
bIFD_K4
Dauer_AFT_K4_(Tage)
Dauer_AFT_K4_(Prozent)

Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_K4_(Tagen)
Kombinierte_Abdeckung_AFPundAFT_K4_(Prozent)
Gesamtzeitspanne_Hospitalisierung_(Tagen)
Durchbruchsinfektion
Segmentierung_non-bIFD_bIFD
Diagnosedatum_bFID
Diagnosezeitpunkt_bIFD
Auftreten_bIFD_Hospitalisierungstage_(days)
Auftreten_bIFD_Hospitalisierungswochen_(KW)
Diagnose_bFID_Therapieabschnitt
AFT_verabreicht
Grund_AFT_verabreicht
AFT_Erstgabe_Therapieabschnitt
AFT_Applikationsspanne_Therapieabschnitte
Beginn_AFT
AFT_in_Bezug_zu_Diagnosedatum_bIFD_Tage
AFT_in_Bezug_zu_Diagnosedatum_bIFD_Klassifiziert
Sequenz_AFP_zu_AFT
Ueberlappung_AFP_mit_AFT
Ueberlappung_AFP_mit_AFT_(Tage)
Therapiewechsel_AFT_Total
Gesamtdauer_AFT_(Tage)
Gesamtdauer_AFT_von_Hospitalisierung_(%)
Überleben_Tag_7_post_Aufnahme_I1
Überlebenszeit_bis_Tag_7
Überleben_Tag_42_post_Aufnahme_I1
Überlebenszeit_bis_Tag_42
Überleben_Tag_100_post_Aufnahme_I1
Überlebenszeit_bis_Tag_100
Überleben_Tag_200_post_Aufnahme_I1
Überlebenszeit_bis_Tag_200
Überleben_Tag_300_post_Aufnahme_I1
Überlebenszeit_bis_Tag_300
Überleben_Tag_365_post_Aufnahme_I1
Überlebenszeit_bis_Tag_365
Letztkontakt_mit_KH
Am_Leben
Tod
Todesdatum

HSCT
Aufnahmedatum_HSCT
AML_in_Remission
AML_Kontrolldatum
Tod_Zurechenbar_zu_bIFD
Todesursache
Todesursache_Kodiert
Überlebenszeit_bis_Tod
Überlebenszeit_bis_letzter_Kontakt
Gesamtüberlebenszeit

7.4 Excel Tabelle – Biodatenbank Durchbruchsinfektionen

Die 1. Zeile galt der jeweiligen Spaltenüberschrift, alle sich anschließenden Zeilen dem jeweiligen Patientenfall (exemplarisch):

Studiennummer
1000
1001
1002
1012
1019
1045
1062
1064
1072
1083
1137
1154

Die 1. Spalte galt der Studiennummer, alle sich anschließenden Spalten der jeweils zu erfassenden Variablen:

Studiennummer
Neutropenie

CT_Lungeninfiltrat
Andere_Klinische_Kriterien
Welche_klinischen_Kriterien
Testung_positiv_(direkt/indirekt)
Welche_Testung_positiv_(direkt/indirekt)
Wo_Testung_positiv
Candida_Ag_Positiv
Steriles_Material_Mikroskopie
Steriles_Material_von
Blutkultur_angelegt
Blutkultur_positiv
Pilzart
Date of Diagnosis of bFID
Proven by
Likelihood
Reason for Treatment Initiation
Delay of AFT based on Date of Diagnosis of bIFD
Start Date of AFT
Stage of Therapy
Switch from AFP to 1st line AFT
Overlap with AFP
Overlap in Days
1st line AFT
Dosage per day
Loading dose received
Application
Treatment period (days)
2nd line AFT
Overlap with 1st line AFT
Overlap in days
Dosage per day
Loading dose received
Application
Treatment period (days)
3rd line AFT
Overlap with 2nd line AFT
Overlap in days
Dosage per day
Loading dose received
Application

Treatment period (days)
4th line AFT
Overlap wih 3rd line AFT
Overlap in days
Dosage per day
Loading dose received
Application
Treatment period (days)
5th line AFT
Overlap wih 4th line AFT
Overlap in days
Dosage per day
Loading dose received
Application
Treatment period (days)
6th line AFT
Overlap wih 5th line AFT
Overlap in days
Dosage per day
Loading dose received
Application
Treatment period (days)
7th line AFT
Overlap wih 6th line AFT
Overlap in days
Dosage per day
Loading dose received
Application
Treatment period (days)
8th line AFT
Overlap wih 7th line AFT
Overlap in days
Dosage per day
Loading dose received
Application
Treatment period (days)
Total Treatment Change
Duration of AFT in Days
Response till 7d
Censored at

Response till 42d
Censored at
Response till 100d
Censored at
In Days: AFT to Censored
Survival on day 7
Survival on day 42
Survival on day 100
Last Contact with Hospital
Alive at last contact
Dead
Date of Death
Cause of Death
Attributable to bIFD
AML in remission
Date of AML control

7.5 EORTC/MSG Kriteriaen 2008

(De Pauw et al., 2008)

Table 1
Criteria for proven invasive fungal disease except for endemic mycoses

Analysis and specimen	Molds ^a	Yeasts ^a
Microscopic analysis: sterile material	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^b of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^b of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy from a normally sterile site (other than mucous membranes) showing yeast cells—for example, <i>Cryptococcus</i> species indicated by encapsulated budding yeasts or <i>Candida</i> species showing pseudohyphae or true hyphae ^c
Culture		
Sterile material	Recovery of a mold or “black yeast” by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding bronchoalveolar lavage fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine	Recovery of a yeast by culture of a sample obtained by a sterile procedure (including a freshly placed [<24 h ago] drain) from a normally sterile site showing a clinical or radiological abnormality consistent with an infectious disease process
Blood	Blood culture that yields a mold ^d (e.g., <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process	Blood culture that yields yeast (e.g., <i>Cryptococcus</i> or <i>Candida</i> species) or yeast-like fungi (e.g., <i>Trichosporon</i> species)
Serological analysis: CSF	Not applicable	Cryptococcal antigen in CSF indicates disseminated cryptococcosis

^aIf culture is available, append the identification at the genus or species level from the culture results.

^bTissue and cells submitted for histopathologic or cytopathologic studies should be stained by Grocott-Gomori methenamine silver stain or by periodic acid Schiff stain, to facilitate inspection of fungal structures. Whenever possible, wet mounts of specimens from foci related to invasive fungal disease should be stained with a fluorescent dye (e.g., calcofluor or blankophor).

^c*Candida*, *Trichosporon*, and yeast-like *Geotrichum* species and *Blasotrichomyces capitatus* may also form pseudohyphae or true hyphae.

^dRecovery of *Aspergillus* species from blood cultures invariably represents contamination.

Table 2
Criteria for probable invasive fungal disease except for endemic mycoses

Host factors ^a	Recent history of neutropenia ($<0.5 \times 10^9$ neutrophils/mm ³] for >10 days) temporally related to the onset of fungal disease
	Receipt of an allogeneic stem cell transplant
	Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a mean minimum dose of 0.3 mg/kg/day of prednisone equivalent for >3 weeks
	Treatment with other recognized T cell immunosuppressants, such as cyclosporine, TNF- α blockers, specific monoclonal antibodies (such as alemtuzumab), or nucleoside analogues during the past 90 days
	Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency)
Clinical criteria ^b	
	Lower respiratory tract fungal disease ^c
	The presence of 1 of the following 3 signs on CT:
	Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign
	Air-crescent sign
	Cavity
	Tracheobronchitis
	Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis
	Sinonasal infection
	Imaging showing sinusitis plus at least 1 of the following 3 signs:
	Acute localized pain (including pain radiating to the eye)
	Nasal ulcer with black eschar
	Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit
	CNS infection
	1 of the following 2 signs:
	Focal lesions on imaging
	Meningeal enhancement on MRI or CT
	Disseminated candidiasis ^d

Table 3

Criteria for the diagnosis of endemic mycoses

Diagnosis and criteria

Proven endemic mycosis

In a host with an illness consistent with an endemic mycosis, 1 of the following:

- Recovery in culture from a specimen obtained from the affected site or from blood
- Histopathologic or direct microscopic demonstration of appropriate morphologic forms with a truly distinctive appearance characteristic of dimorphic fungi, such as *Coccidioides* species spherules, *Blastomyces dermatitidis* thick-walled broad-based budding yeasts, *Paracoccidioides brasiliensis* multiple budding yeast cells, and, in the case of histoplasmosis, the presence of characteristic intracellular yeast forms in a phagocyte in a peripheral blood smear or in tissue macrophages

For coccidioidomycosis, demonstration of coccidioidal antibody in CSF, or a 2-dilution rise measured in 2 consecutive blood samples tested concurrently in the setting of an ongoing infectious disease process

For paracoccidioidomycosis, demonstration in 2 consecutive serum samples of a precipitin band to paracoccidioidin concurrently in the setting of an ongoing infectious disease process

Probable endemic mycosis

Presence of a host factor, including but not limited to those specified in [table 2](#), plus a clinical picture consistent with endemic mycosis and mycological evidence, such as a positive *Histoplasma* antigen test result from urine, blood, or CSF

NOTE. Endemic mycoses includes histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, sporotrichosis, and infection due to *Penicillium marneffe*. Onset within 3 months after presentation defines a primary pulmonary infection. There is no category of possible endemic mycosis, as such, because neither host factors nor clinical features are sufficiently specific; such cases are considered to be of value too limited to include in clinical trials, epidemiological studies, or evaluations of diagnostic tests.

7.6 SPSS Kreuztabelle – Primärapplikation einer AFP

Verarbeitete Fälle

Durchbruchsinfektion		Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Ja	@1st_AFP_Erstgabezeitpunkt * Therapieabschnitt	45	100,0%	0	0,0%	45	100,0%
Nein	@1st_AFP_Erstgabezeitpunkt * Therapieabschnitt	321	100,0%	0	0,0%	321	100,0%

@1st_AFP_Erstgabezeitpunkt * Therapieabschnitt Kreuztabelle

Durchbruchsinfektion				Therapieabschnitt				Gesamt		
				Induktion 1	Induktion 2	Konsolidierung 1	Konsolidierung 2		Konsolidierung 3	Konsolidierung 4
Ja	@1st_AFP_Erstgabezeitpunkt	vor Chemo	Anzahl	15	2		0	0	17	
			% innerhalb von Therapieabschnitt	41,7%	33,3%		0,0%	0,0%	37,8%	
	während Chemo	Anzahl	10	3		0	0	13		
		% innerhalb von Therapieabschnitt	27,8%	50,0%		0,0%	0,0%	28,9%		
	nach Chemo	Anzahl	11	1		1	2	15		
	% innerhalb von Therapieabschnitt	30,6%	16,7%		100,0%	100,0%		33,3%		
	Gesamt	Anzahl	36	6		1	2	45		
% innerhalb von Therapieabschnitt	100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%			
Nein	@1st_AFP_Erstgabezeitpunkt	vor Chemo	Anzahl	62	12	6	5	3	0	88
			% innerhalb von Therapieabschnitt	37,8%	15,2%	13,3%	27,8%	23,1%	0,0%	27,4%
	während Chemo	Anzahl	41	38	15	6	4	1	105	
		% innerhalb von Therapieabschnitt	25,0%	48,1%	33,3%	33,3%	30,8%	50,0%	32,7%	
	nach Chemo	Anzahl	61	29	24	7	6	1	128	
	% innerhalb von Therapieabschnitt	37,2%	36,7%	53,3%	38,9%	46,2%	50,0%		39,9%	
	Gesamt	Anzahl	164	79	45	18	13	2	321	
% innerhalb von Therapieabschnitt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

7.7 SPSS Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Test - Durchbruchsinfektionen Induktionszeitraum

Prophylaxeschema_Induktionszeitraum * bIFD_Induktionszeitraum
Kreuztabelle

		bIFD_Induktionszeitraum		Gesamt	
		Ja	Nein		
Prophylaxeschema_Induktionszeitraum	AFP_A	Anzahl	12	63	75
		Erwartete Anzahl	11,1	63,9	75,0
		% innerhalb von Prophylaxeschema_Induktionszeitraum	16,0%	84,0%	100,0%
	AFP_B	Anzahl	6	59	65
		Erwartete Anzahl	9,6	55,4	65,0
		% innerhalb von Prophylaxeschema_Induktionszeitraum	9,2%	90,8%	100,0%
	AFP_C	Anzahl	10	61	71
		Erwartete Anzahl	10,5	60,5	71,0
		% innerhalb von Prophylaxeschema_Induktionszeitraum	14,1%	85,9%	100,0%
	AFP_D	Anzahl	12	52	64
		Erwartete Anzahl	9,4	54,6	64,0
		% innerhalb von Prophylaxeschema_Induktionszeitraum	18,8%	81,3%	100,0%
	AFP_E	Anzahl	2	8	10
		Erwartete Anzahl	1,5	8,5	10,0
		% innerhalb von Prophylaxeschema_Induktionszeitraum	20,0%	80,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	42	243	285	
	Erwartete Anzahl	42,0	243,0	285,0	
	% innerhalb von Prophylaxeschema_Induktionszeitraum	14,7%	85,3%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,728 ^a	4	,604	,612
Likelihood-Quotient	2,856	4	,582	,626
Exakter Test nach Fisher	3,072			,532
Anzahl der gültigen Fälle	285			

a. 1 Zellen (10,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,47.

7.8 SPSS Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Test - Durchbruchsinfektionen Konsolidierungszeitraum

**Prophylaxeschema_Konsolidierungszeitraum * bIFD_Konsolidierungszeitraum
Kreuztabelle**

			bIFD_Konsolidierungszeitraum		Gesamt
			Ja	Nein	
Prophylaxeschema_Konsolidierungszeitraum	AFP_A	Anzahl	1	9	10
		Erwartete Anzahl	,4	9,6	10,0
		% innerhalb von Prophylaxeschema_Konsolidierungszeitraum	10,0%	90,0%	100,0%
	AFP_B	Anzahl	0	2	2
		Erwartete Anzahl	,1	1,9	2,0
		% innerhalb von Prophylaxeschema_Konsolidierungszeitraum	0,0%	100,0%	100,0%
	AFP_C	Anzahl	0	10	10
		Erwartete Anzahl	,4	9,6	10,0
		% innerhalb von Prophylaxeschema_Konsolidierungszeitraum	0,0%	100,0%	100,0%
	AFP_D	Anzahl	2	57	59
		Erwartete Anzahl	2,2	56,8	59,0
		% innerhalb von Prophylaxeschema_Konsolidierungszeitraum	3,4%	96,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	3	78	81	
	Erwartete Anzahl	3,0	78,0	81,0	
	% innerhalb von Prophylaxeschema_Konsolidierungszeitraum	3,7%	96,3%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,589 ^a	3	,662	,619
Likelihood-Quotient	1,692	3	,639	1,000
Exakter Test nach Fisher	2,719			,619
Anzahl der gültigen Fälle	81			

a. 5 Zellen (62,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,07.

7.9 SPSS Kreuztabelle - Fälle je Station

Verarbeitete Fälle

Durchbruchsinfektion		Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Nein	Station * Therapieabschnitt	321	100,0%	0	0,0%	321	100,0%
Ja	Station * Therapieabschnitt	45	100,0%	0	0,0%	45	100,0%

Station * Therapieabschnitt Kreuztabelle

Anzahl

Durchbruchsinfektion			Therapieabschnitt					Gesamt	
			Induktion 1	Induktion 2	Konsolidierung 1	Konsolidierung 2	Konsolidierung 3		Konsolidierung 4
Nein	Station	1	145	68	33	12	9	1	268
		2	18	11	10	5	3	1	48
		3	1	0	2	1	1	0	5
	Gesamt	164	79	45	18	13	2	321	
Ja	Station	1	29	6	0	1	2	0	38
		2	7	0	0	0	0	0	7
	Gesamt	36	6	0	1	2	0	45	

7.10 SPSS Kreuztabelle – Aufenthalt (ja/nein) in einem HEPA-Zimmer

Verarbeitete Fälle

Durchbruchsinfektion		Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Ja	HEPA_Zimmer * Therapieabschnitt	45	100,0%	0	0,0%	45	100,0%
Nein	HEPA_Zimmer * Therapieabschnitt	321	100,0%	0	0,0%	321	100,0%

HEPA_Zimmer * Therapieabschnitt Kreuztabelle

Durchbruchsinfektion	HEPA_Zimmer		Therapieabschnitt				Gesamt		
			Induktion 1	Induktion 2	Konsolidierung 1	Konsolidierung 2		Konsolidierung 3	Konsolidierung 4
Ja	Ja	Anzahl	22	4		1	1	28	
		% innerhalb von Therapieabschnitt	61,1%	66,7%		100,0%	50,0%	62,2%	
	Nein	Anzahl	14	2		0	1	17	
		% innerhalb von Therapieabschnitt	38,9%	33,3%		0,0%	50,0%	37,8%	
	Gesamt	Anzahl	36	6		1	2	45	
		% innerhalb von Therapieabschnitt	100,0%	100,0%		100,0%	100,0%	100,0%	
Nein	Ja	Anzahl	110	49	24	10	6	1	200
		% innerhalb von Therapieabschnitt	67,1%	62,0%	53,3%	55,6%	46,2%	50,0%	62,3%
	Nein	Anzahl	54	30	21	8	7	1	121
		% innerhalb von Therapieabschnitt	32,9%	38,0%	46,7%	44,4%	53,8%	50,0%	37,7%
	Gesamt	Anzahl	164	79	45	18	13	2	321
		% innerhalb von Therapieabschnitt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

7.11 SPSS Kreuztabelle – Chemotherapieregime Gesamttherapiezeitraum

bIFD-Gruppe:

Kodiert_Chemo * Therapieabschnitt Kreuztabelle^a

Kodiert_Chemo	AraC 100 + Ida 12		Therapieabschnitt				Gesamt
			Induktion 1	Induktion 2	Konsolidierung 2	Konsolidierung 3	
	AraC 100 + Ida 12	Anzahl	19	3	0	0	22
		% innerhalb von Therapieabschnitt	52,8%	50,0%	0,0%	0,0%	48,9%
	AraC 100 + Ida 12 + Etoposidphosphat	Anzahl	10	0	0	0	10
		% innerhalb von Therapieabschnitt	27,8%	0,0%	0,0%	0,0%	22,2%
	AraC 100-200 + Dauno 60	Anzahl	4	1	0	0	5
		% innerhalb von Therapieabschnitt	11,1%	16,7%	0,0%	0,0%	11,1%
	AraC 200 + Dauno 60 + Midostaurin	Anzahl	3	1	0	0	4
		% innerhalb von Therapieabschnitt	8,3%	16,7%	0,0%	0,0%	8,9%
	Azacitidine 100 + Ida 12 + Etoposidphosphat	Anzahl	0	1	0	0	1
		% innerhalb von Therapieabschnitt	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	2,2%
	HDAC	Anzahl	0	0	0	2	2
		% innerhalb von Therapieabschnitt	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	4,4%
	IDAC	Anzahl	0	0	1	0	1
		% innerhalb von Therapieabschnitt	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	2,2%
Gesamt		Anzahl	36	6	1	2	45
		% innerhalb von Therapieabschnitt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. Durchbruchinfektion = Ja

non-bIFD-Gruppe:

Kodiert_Chemo * Therapieabschnitt Kreuztabelle^a

Kodiert_Chemo	AraC 100 + Ida 12		Therapieabschnitt						Gesamt
			Induktion 1	Induktion 2	Konsolidierung 1	Konsolidierung 2	Konsolidierung 3	Konsolidierung 4	
	AraC 100 + Ida 12	Anzahl	90	27	0	0	0	0	117
		% innerhalb von Therapieabschnitt	54,9%	34,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	36,4%
	AraC 100 + Ida 12 + Etoposidphosphat	Anzahl	24	18	0	0	0	0	42
		% innerhalb von Therapieabschnitt	14,6%	22,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	13,1%
	AraC 100-200 + Dauno 60	Anzahl	23	6	0	0	0	0	29
		% innerhalb von Therapieabschnitt	14,0%	7,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	9,0%
	AraC 200 + Dauno 60 + Midostaurin	Anzahl	15	5	0	0	0	0	20
		% innerhalb von Therapieabschnitt	9,1%	6,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6,2%
	Azacitidine 100 + Ida 12 + Etoposidphosphat	Anzahl	10	2	0	0	0	0	12
		% innerhalb von Therapieabschnitt	6,1%	2,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	3,7%
	AraC 200 + Dauno 60 + Dasatinib	Anzahl	2	0	0	0	0	0	2
		% innerhalb von Therapieabschnitt	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%
	High Dosis ara-C (Salvage Therapy)	Anzahl	0	21	0	0	0	0	21
		% innerhalb von Therapieabschnitt	0,0%	26,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6,5%
	HDAC	Anzahl	0	0	28	13	8	2	51
		% innerhalb von Therapieabschnitt	0,0%	0,0%	62,2%	72,2%	61,5%	100,0%	15,9%
	IDAC	Anzahl	0	0	17	5	5	0	27
		% innerhalb von Therapieabschnitt	0,0%	0,0%	37,8%	27,8%	38,5%	0,0%	8,4%
Gesamt		Anzahl	164	79	45	18	13	2	321
		% innerhalb von Therapieabschnitt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

a. Durchbruchinfektion = Nein

7.12 SPSS Kreuztabelle – Ereignis Neutropenie (ja/nein)

Verarbeitete Fälle

Durchbruchsinfektion		Gültig		Fälle Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Ja	Neutropenie_zu_Beginn_AFP * Therapieabschnitt	45	100,0%	0	0,0%	45	100,0%
Nein	Neutropenie_zu_Beginn_AFP * Therapieabschnitt	308	96,0%	13	4,0%	321	100,0%

Neutropenie_zu_Beginn_AFP * Therapieabschnitt Kreuztabelle

Durchbruchsinfektion	Neutropenie_zu_Beginn_AFP		Therapieabschnitt						Gesamt
			Induktion 1	Induktion 2	Konsolidierung 1	Konsolidierung 2	Konsolidierung 3	Konsolidierung 4	
Ja	Ja	Anzahl	19	1		1	1		22
		% innerhalb von Therapieabschnitt	52,8%	16,7%		100,0%	50,0%		48,9%
	Nein	Anzahl	17	5		0	1		23
		% innerhalb von Therapieabschnitt	47,2%	83,3%		0,0%	50,0%		51,1%
	Gesamt	Anzahl	36	6		1	2		45
		% innerhalb von Therapieabschnitt	100,0%	100,0%		100,0%	100,0%		100,0%
Nein	Ja	Anzahl	100	30	18	5	4	1	158
		% innerhalb von Therapieabschnitt	63,3%	40,0%	42,9%	27,8%	30,8%	50,0%	51,3%
	Nein	Anzahl	58	45	24	13	9	1	150
		% innerhalb von Therapieabschnitt	36,7%	60,0%	57,1%	72,2%	69,2%	50,0%	48,7%
	Gesamt	Anzahl	158	75	42	18	13	2	308
		% innerhalb von Therapieabschnitt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Universitätsklinikum Tübingen - Medizinische Klinik Innere Medizin II - Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie unter Betreuung von Professor Wichard Vogel durchgeführt.

Die Konzeption der Biodatenbank und Erfassung der Daten erfolgte in Abstimmung mit Professor Wichard Vogel. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, dass Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 03.02.2023

Philipp-Jakob Franke