

AUS DER ABTEILUNG FÜR HÄMATOLOGIE UND
INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
LEITER: PROF. DR. MED. REINHARD ANDREESEN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PROPHYLAKTISCHE INHALATION MIT LIPOSOMALEM
AMPHOTERICIN B (AMBISOME®) BEI PATIENTEN MIT
HÄMATOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN UND HOHEM RISIKO
FÜR DIE ENTWICKLUNG PULMONALER PILZINFEKTIONEN**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Annette Hullard-Pulstinger
aus Untergriesbach

2010

AUS DER ABTEILUNG FÜR HÄMATOLOGIE UND
INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
LEITER: PROF. DR. MED. REINHARD ANDREESEN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**PROPHYLAKTISCHE INHALATION MIT LIPOSOMALEM
AMPHOTERICIN B (AMBISOME®) BEI PATIENTEN MIT
HÄMATOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN UND HOHEM RISIKO
FÜR DIE ENTWICKLUNG PULMONALER PILZINFEKTIONEN**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Annette Hullard-Pulstinger
aus Untergriesbach

2010

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Stefan Krause

2. Berichterstatter:

PD Dr. Hans Helmut Niller

Tag der mündlichen Prüfung:

16.06.2010

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	6
1.1. Invasive Aspergillosen bei hämatologischen Patienten in der Neutropenie	6
1.1.1. Konventionelle Prophylaxemaßnahmen	13
1.1.1.1. Expositionsprophylaxe	13
1.1.1.2. Systemische Prophylaxe	14
1.1.2. Topische Prophylaxe	15
1.1.2.1. Lokale Applikation von Amphotericin B Deoxycholat	15
1.1.2.2. Verneblung von liposomalem Amphotericin B (Ambisome®)	17
1.2. Zielsetzung der Arbeit	18
2. Material und Methoden	20
2.1. Studiendesign und –organisation	20
2.1.1. Patientenauswahl	20
2.1.1.1. Einschlusskriterien	20
2.1.1.2. Ausschlusskriterien	21
2.1.2. Medikation und Behandlungsplan	21
2.1.3. Klinische Untersuchungen	22
2.1.4. Dauer der Studienteilnahme	23
2.1.5. Ethische und rechtliche Grundlagen	24
2.1.6. Historisches Vergleichskollektiv	24
2.2. Auswertung im Rahmen dieser Arbeit	25
2.2.1. Datenerhebung und -dokumentation	25
2.2.2. Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse	26
3.1. Charakterisierung der Studienteilnehmer	26
3.2. Durchführbarkeit der Ambisome®- Inhalation	27
3.3. Probleme bei der protokollgemäßen Durchführung	29
3.4. Ergebnisse zu den Zielgrößen des Studienprotokolls	29
3.4.1. Toxizität und Nebenwirkungen der Ambisome®- Inhalation	29
3.4.2. Analyse der Wirksamkeit	31

3.4.2.1. Protokollgemäße Analysen im Vergleich mit einem historischen Patientenkollektiv	32
3.4.2.1.1. Charakterisierung des Vergleichkollektivs	32
3.4.2.1.2. Inzidenz pulmonaler Aspergillosen und anderer Infektionsanzeichen	35
3.4.2.1.3. Ein- Jahres- Gesamtüberleben der Patienten mit AML- Erstdiagnose	36
3.4.2.2. Zusätzliche Auswertungen.....	37
3.4.2.2.1. Häufigkeit der Verabreichung einer systemischen Pilztherapie	37
3.4.2.2.2. Detaillierte Analyse einzelner Subkollektive	39
3.4.2.2.2.1. Inhalation planmäßig durchgeführt.....	39
3.4.2.2.2.2. Inhalation nicht- planmäßig durchgeführt	41
3.4.2.2.2.3. keine Inhalation durchgeführt.....	44
3.4.2.2.3. Todesursachen der Patienten mit AML- Erstdiagnose.....	46
4. Diskussion	49
4.1. Objektive und subjektive Nebenwirkungen der Ambisome®- Verneblung	49
4.1.1. Toxizität.....	49
4.1.2. Subjektive Verträglichkeit.....	50
4.2. Effektivität der Inhalationsprophylaxe.....	51
4.2.1. Inzidenz pulmonaler Aspergillosen und anderer Infektionsanzeichen.....	51
4.2.2. Häufigkeit einer systemischen Pilztherapie.....	54
4.2.3. Ein- Jahres- Gesamtüberleben der Patienten mit AML- Erstdiagnose.....	55
5. Zusammenfassung.....	58
6. Literaturverzeichnis.....	59
7. Abbildungsverzeichnis.....	66
8. Anhang.....	67
8.1. Abkürzungsverzeichnis	67
8.2. Auszüge aus dem Studienprotokoll.....	68
8.3. Danksagung	79

1. Einleitung

1.1. Invasive Aspergillosen bei hämatologischen Patienten in der Neutropenie

Invasive Pilzinfektionen stellen für hämatologische Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapie oder im Rahmen einer Stammzelltransplantation abwehrgeschwächt ist, ein schwerwiegendes Problem dar. Insbesondere für Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterziehen müssen, bedeuten Mykosen eine der Haupttodesursachen im Bereich der Infektionen (De la Camara et al., 2006). Es hat sich gezeigt, dass bei hämato- onkologischen Patienten Pilzinfektionen häufig durch *Candida*- Spezies als auch vor allem durch *Aspergillus*- Spezies verursacht werden. Aber auch Zygomyceten (z.B. *Mucor*), Kryptokokken und seltene opportunistische Erreger, wie z.B. hefeartige Pilze (z.B. *Trichosporon asahii*), hyaline und pigmentierte Fadenpilze (z.B. *Fusarium*- Spezies, *Pseudallescheria boydii*, *Bipolaris*), werden bei dieser Patientengruppe als Ursache lebensbedrohlicher Infektionen beobachtet. Innerhalb der letzten drei Jahrzehnte wurde eine Besorgnis erregende Zunahme der Prävalenz und Inzidenz von *Aspergillus*infektionen festgestellt. So registrierten beispielsweise Groll et al., 1996 in einer post-mortem-Epidemiologiestudie zwischen 1978 und 1992 einen Anstieg der *Aspergillosen* von 0,4% auf 3,1%. Erklärt werden die vermehrten *Aspergillus*infektionen sowohl durch den Fortschritt der Medizin, der dazu geführt hat, dass heute wesentlich mehr Patienten mit intensiven Chemotherapien und Stammzell- oder Organtransplantation therapiert werden als noch vor dreißig Jahren, als auch durch die Tatsache, dass es insgesamt mehr Patienten gibt, die sich im Zustand einer Immunschwäche befinden. Die höchsten Inzidenzraten finden sich bei Patienten mit einer akuten Leukämie (bis zu 25%) und nach einer allogenen Stammzelltransplantation (bis zu 10%) (Böhme et al., 2003a).

Als häufigste humanpathogene *Aspergillus*- Spezies lässt sich *Aspergillus fumigatus* diagnostizieren, gefolgt von den selteneren *A. flavus*, *A. terreus* und *A. niger* (Warnock et al., 2007; Morgan et al., 2005). Die *Aspergillen* zählen zu den Schimmelpilzen und besitzen als besonderes Merkmal Konidien (= Sporen), die sie nach außen abschnüren. Gelagerte pflanzliche Materialien, wie z.B. Heu, Korn und Kompost, stellen ein Hauptreservoir für *Aspergillen* dar. Aber auch auf Zimmerpflanzen, Tapeten und im Mauerwerk sind Schimmelpilze bevorzugt nachzuweisen. Die natürliche Verbreitung

von Aspergillen in der Umwelt bedingt einen ständigen Kontakt mit kleinen Mengen von Aspergillussporen. Über den Respirationstrakt gelangen die eingeatmeten Konidien mit einem Durchmesser von 2-4 µm bis in die Lungenalveolen. Während dies für einen Abwehrgesunden in der Regel keine pathologischen Konsequenzen hat, können Abwehrgeschwächte durch den opportunistischen Krankheitserreger schwer beeinträchtigt werden.

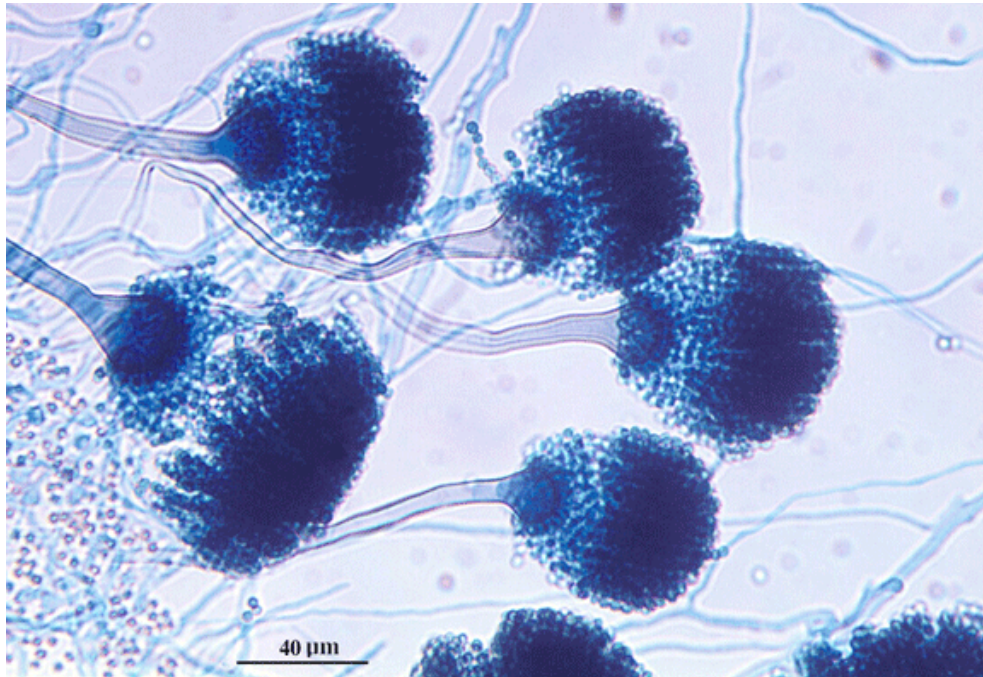


Abb. 1.1 Mikroskopische Aufnahme von *Aspergillus fumigatus* mit den typischen gießkannenförmigen Konidienköpfchen (The University of Adelaide, 2008)

Bei neutropenischen Patienten äußern sich Aspergillusinfektionen in über 80% der Fälle in Form von invasiven pulmonalen Aspergillosen (Böhme et al., 2003a; Denning et al., 1998). Erste unspezifische Symptome hierfür sind u. a. Husten, Luftnot, akut einsetzender Pleuraschmerz, Hämoptysen oder persistierendes, Antibiotika- refraktäres Fieber (Karthaus et al., 2003). Infektionen der Nasennebenhöhlen, des Zentralen Nervensystems, der Haut und der Weichteile sind dagegen deutlich seltener. Ausgehend von einem pulmonalen Befall kommt es in 10-20% der Fälle durch Gefäßinvasion der Pilzsporen zu einer hämatogenen Disseminierung in andere Organe, was mit einer hohen Letalität einhergeht (Böhme et al., 2003a; Hof et al., 2005). Eine invasive Aspergillose stellt für den betroffenen Patienten insgesamt eine große körperliche und seelische Belastung dar, da er sowohl durch die Infektion selbst als auch oftmals durch

die damit einhergehende Therapieverzögerung der malignen Grunderkrankung vital bedroht ist.

Das Risiko, an einer invasiven Aspergillose zu erkranken, wird maßgeblich durch Dauer und Schwere der Neutropenie beeinflusst. Gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) besteht ein hohes Risiko für die Patienten, die sich länger als 10 Tage in einer Neutropenie mit Granulozytenwerten $< 500/\mu\text{l}$ befinden, sich einer allogenen Knochenmarkstransplantation oder peripheren Blutstammzelltransplantation (allo- KMT/ PBSCT) unterziehen müssen, bereits früher an einer systemischen Pilzinfektion litten oder über einen langen Zeitraum mit Glucocorticosteroiden behandelt werden. Daneben gibt es noch eine ganze Reihe anderer endogener und exogener Risikofaktoren, wie z.B. Staubexposition, ausgedehnte Kolonisation mit Pilzen, schwere Mukosaläsionen, etc., die die Entstehung invasiver Mykosen bei Patienten mit einer malignen, hämato- onkologischen Grunderkrankung begünstigen (Böhme et al., 2000). Auf zellulärer Ebene wird neben der erkrankungs- oder therapiebedingten Verminderung der neutrophilen Granulozyten auch die Abnahme der T- zellulären Immunantwort für die Entstehung einer Mykose verantwortlich gemacht (Lass-Flörl et al., 2004).

Da die klinischen Zeichen und Untersuchungsbefunde meist sehr unspezifisch sind, ist die Diagnosestellung einer invasiven pulmonalen Aspergillose mit Schwierigkeiten behaftet. Um eine Aspergillose sicher zu diagnostizieren, bedarf es eines histopathologischen und kulturellen Nachweises des Erregers aus Gewebeproben (Ascioglu et al., 2002). Aufgrund der Tatsache, dass hämato- onkologische Patienten häufig im Rahmen ihrer Grunderkrankung oder in Folge einer Chemotherapie an einer Thrombopenie leiden, birgt die Gewebsentnahme (z.B. im Rahmen einer Bronchoskopie) das Risiko einer Blutung in sich. Um solch invasive Maßnahmen zu vermeiden, stützt sich die Diagnostik zunächst auf die Möglichkeiten bildgebender Verfahren. Durch Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen können Lungeninfiltrate detektiert werden, die - trotz Breitspektrumantibiose - neuerlich aufgetreten sind und in Zusammenschau mit der Klinik des Patienten den Verdacht auf eine Pilzinfektion nahe legen. Die durch eine invasive Aspergillose verursachten Infiltrate können uni- und bilateral sowie singulär und multipel auftreten (s. Abb. 1.2).

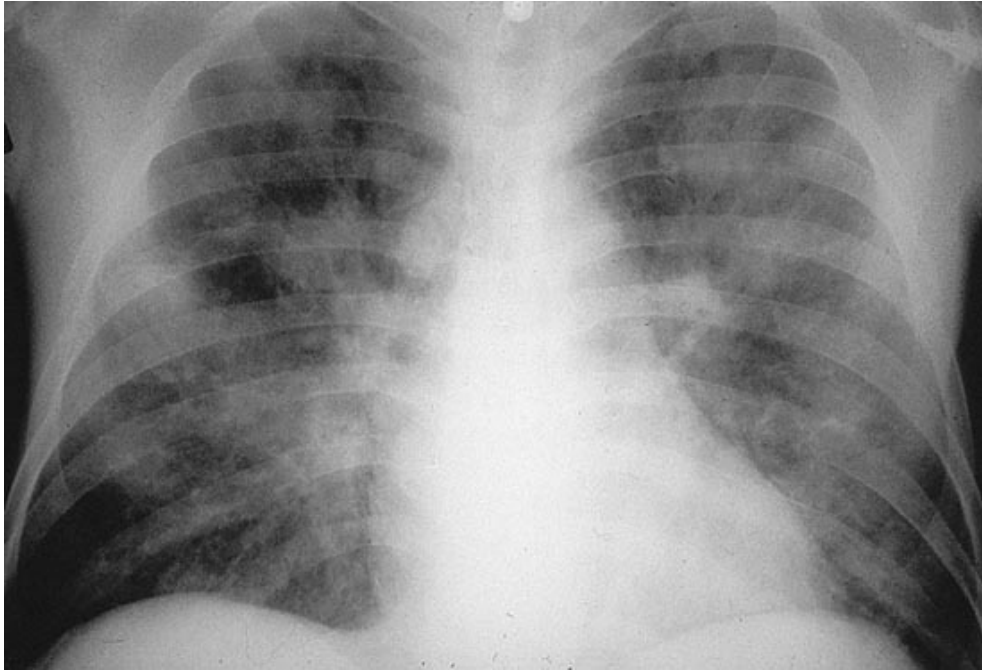


Abb. 1.2 Diffuse pulmonale Infiltrate durch eine invasive Aspergillose bei einem knochenmarkstransplantierten Patienten (Fishman et al., 1996)

Insgesamt ist diese Methode der Bildgebung jedoch zu wenig sensitiv, um sicher den Beweis einer pulmonalen Infektion erbringen zu können. Untersuchungen zeigen, dass die Thoraxübersichtsaufnahme bei der Pneumoniesuche bei neutropenischen hämatologischen Patienten in 40 bis 50% der Fälle falsch negativ ausfällt (Böhme et al., 2003b; Denning, 2000).

Die Computertomographie ist insbesondere beim Nachweis kleinerer Herdbefunde der konventionellen Röntgenuntersuchung überlegen. Eine auf die Luftwege beschränkte, invasive pulmonale Aspergillose imponiert im Computertomogramm (CT) eher als flächiges bzw. zentrilobuläres Infiltrat. Wenn Pilzsporen in die Lungengefäße invadieren, entstehen Lungeninfarkte, die sich im CT als runde oder keilförmige Infiltrate darstellen. Kommt es zu einer Einblutung um das Infiltrat herum, so zeichnet sich dies in der Bildgebung als eine milchglasartige Trübung ab. Dieses frühzeitig sichtbare, radiologische Korrelat einer invasiven Aspergillose wird als „Halo- sign“ bezeichnet (s. Abb. 1.3) und ist typisch, aber nicht pathognomonisch für die Erkrankung. Es kann auch bei Infektionen durch andere Pilze, wie z.B. Mucor, Fusarien und Pseudallescheria, sowie bei einer Infektion mit Pseudomonas aeruginosa auftreten (Denning, 2000).

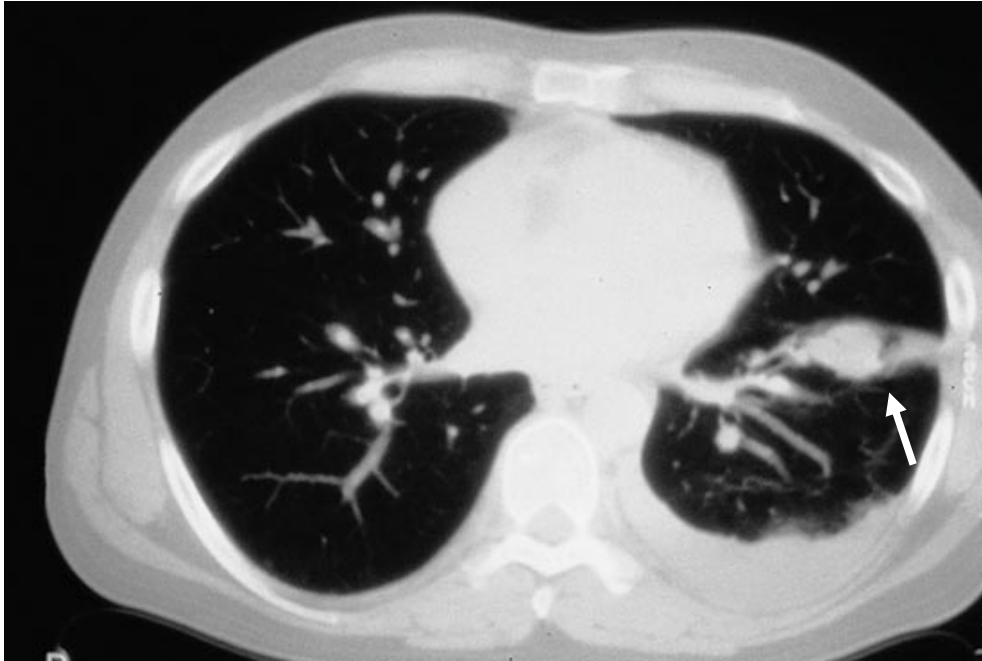


Abb. 1.3 Hochauflösendes Computertomogramm, das eine invasive pulmonale Aspergillose mit „Halo- sign“ (↑) zeigt (modifiziert nach: Groll et al., 2006)

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Kontraktion des infarzierten Gewebes und somit zur Bildung einer Luftsichel um den nodulären Herd herum, was radiologisch als so genanntes „Air crescent sign“ imponiert (s. Abb. 1.4). Dieses radiologische Zeichen tritt jedoch oft erst in Erscheinung, wenn die invasive Pilzerkrankung bereits in einem fortgeschrittenem Stadium ist und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder angestiegen ist (Tietz et al., 2005; Karthaus et al., 2003; Dismukes et al., 2003). Besonders in dieser Phase der Neutrophilen-Regeneration kommt es gelegentlich zu lebensbedrohlichen Hämoptysen und Lungenblutungen, die eine chirurgische Intervention erforderlich machen können.

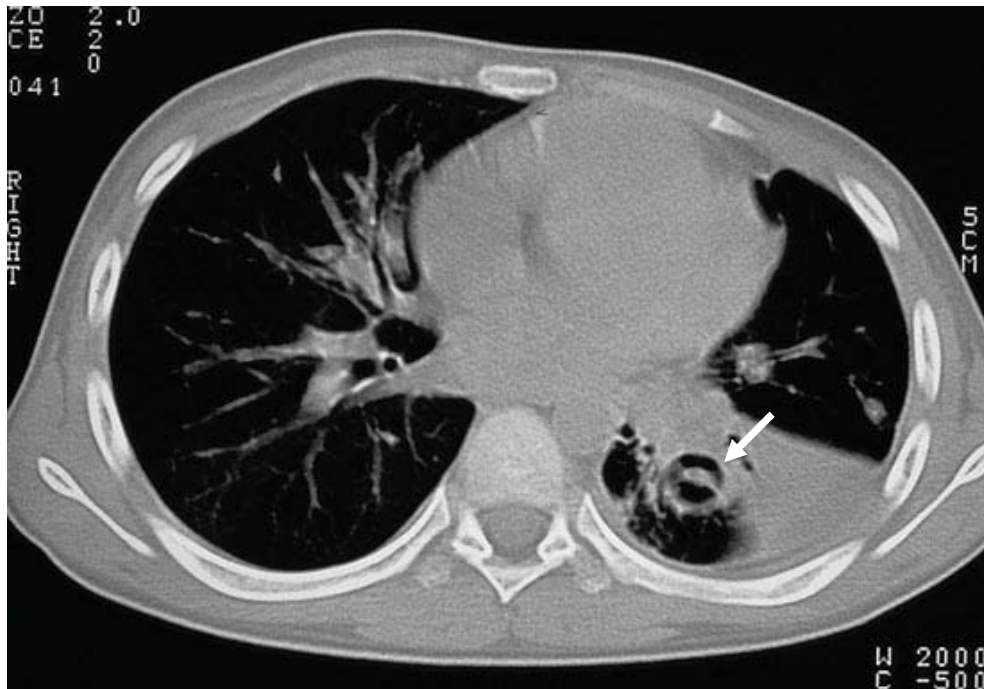


Abb. 1.4 Hochauflösendes Computertomogramm, das eine invasive pulmonale Aspergillose mit „Air- crescent- sign“ (↑) zeigt (modifiziert nach: Groll et al., 2006)

Neben der Bildgebung helfen labordiagnostische Verfahren bei der Sicherung der Diagnose einer Aspergillose. Das bei einer Bronchoskopie gewonnene Gewebsmaterial eignet sich zum direkten Erregernachweis mittels Mikroskopie sowie zur kulturellen Anzucht von Aspergillus- Spezies. Serum zum Anlegen von Blutkulturen kann zwar leichter gewonnen werden, allerdings sind die Kulturen nur in seltenen Fällen positiv. Während der Nachweis von Aspergillus- Antikörpern kein geeignetes Kriterium in der Diagnostik darstellt, hat der Galaktomannan* - Antigen- Nachweis mittels Enzymimmunoassay (ELISA) einen bedeutenden Stellenwert eingenommen. Durch diesen Test kann die Diagnosestellung einer Aspergillusinfektion noch deutlich vor dem Auftreten erster klinischer Symptome gelingen (Maertens et al., 1999). Allerdings wird Galaktomannan auch mit zahlreichen Lebensmitteln (z.B. Getreideprodukten) in den Verdauungstrakt aufgenommen und kann über eine durch zytotoxische Therapie, Bestrahlung oder Graft versus Host Disease (GvHD) geschädigte Darmschleimhaut in die Blutbahn gelangen. Dies kann zu einem falsch positiven Aspergillus- Antigen- Nachweis führen (Denning, 2000). Des Weiteren werden Kreuzreaktionen des ELISA mit anderen Pilzarten (u. a. Penicillium- Spezies) beobachtet (Swanink et al., 1997). Da Aspergillen ubiquitär vorhanden sind, sind sämtliche labordiagnostische Verfahren immer einem gewissen Kontaminationsrisiko ausgesetzt. Der molekularbiologische

* Galaktomannan = Aspergillus- Polysaccharid

Nachweis von Aspergillus- Spezies mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) ist äußerst sensitiv, resultiert aber auch häufig in falsch positiven Ergebnissen. Daher ist es unerlässlich, die Befunde aus dem Labor stets in Zusammenschau mit den klinischen und gegebenenfalls radiologischen Befunden des Patienten zu sehen.

Weder seitens der Klinik, der Bildgebung noch der Laborchemie gibt es bis dato ein diagnostisches Kriterium mit ausreichender Sensitivität und Spezifität, um eine invasive Aspergillose sicher festzustellen oder auszuschließen. Die sichere Erkennung einer Infektion wäre jedoch von großer Relevanz, zumal eine möglichst frühzeitige Anti-Aspergillus- Therapie mit einer besseren Prognose einhergeht. Denn während bei verzögertem Therapiebeginn die Mortalität bei 90% liegt, kann eine frühzeitige Antimykose diese auf 40% senken (Von Eiff et al., 1995; Böhme et al., 2003a).

Im Hinblick auf die therapeutischen Möglichkeiten von invasiven Aspergillosen galt das Polyenantimykotikum Amphotericin B über viele Jahrzehnte hinweg als Mittel der Wahl. Bei intravenöser Verabreichung des Medikaments werden jedoch häufig starke Nebenwirkungen beobachtet, wie z.B. Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Atemstörungen, Blutdruckanstieg, Übelkeit und Erbrechen (Gallis et al., 1989; Maddux et al., 1980). Darüber hinaus entwickelt ein Großteil der Patienten unter der Therapie Nierenfunktionsstörungen, die zum Teil sehr schwer ausfallen können. Als besser verträglich erweisen sich die neueren Lipid- Formen des Amphotericins (Ambisome®, Amphotec® und Abelcet®) (Deray et al., 2002; Dupont, 2002). Als Alternativtherapeutikum hat sich in der Gruppe der Azole neben Itraconazol vor allem Voriconazol aufgrund seiner guten Wirkkraft gegen invasive Aspergillosen durchgesetzt und wird mittlerweile dem Amphotericin B in der First- Line- Behandlung vorgezogen (Böhme et al., 2003b; Herbrecht et al., 2002). Ein weiteres Azol- Derivat, Posaconazol, überzeugt durch seine Wirkkraft gegen Candida- und Aspergillus- Spezies als auch insbesondere durch sein breites Wirkspektrum gegen seltenere Pilze wie Zygomyceten und Fusarien. Bei der Behandlung einer invasiven Aspergillose nimmt es derzeit einen wichtigen Stellenwert in der Second- Line- Therapie ein. Allerdings gilt zu beachten, dass auch die Azole keineswegs nebenwirkungsfrei sind. Dies gilt ebenso für Caspofungin, ein Antimykotikum aus der Gruppe der Echinocandine (Potter, 2005; Herold, 2007), das neben Itraconazol und Posaconazol in der Second- Line- Therapie zum Einsatz kommt. Nach Erfolg versprechenden in vitro- Untersuchungen der neuesten Echinocandine, Micafungin und Anidulafungin, wird deren Stellenwert in der

Behandlung von invasiven Aspergillosen derzeit noch in klinischen Studien evaluiert (Vehreschild et al., 2007; Watabe et al., 2003).

Die Ansprechrate der antimykotischen Therapie variiert in Abhängigkeit von der jeweiligen Patientengruppe, wobei insbesondere bei den Hochrisikopatienten die Erfolgsraten noch nicht als zufrieden stellend anzusehen sind (Denning, 1991 u. 1998).

1.1.1. Konventionelle Prophylaxemaßnahmen

Wie bereits erläutert können aus einer Aspergillus- Infektion schwerwiegende Komplikationen resultieren, weshalb man sich seit Jahren um effiziente Prophylaxemaßnahmen sowohl im medikamentösen als auch im hygienischen Bereich bemüht.

1.1.1.1. Expositionsprophylaxe

Da Aspergillussporen ubiquitär vorkommen, sollten in der stationären Krankenversorgung Maßnahmen ergriffen werden, um die Sporendichte in der Umgebung von Risikopatienten möglichst gering zu halten. In diesem Zusammenhang sind mittlerweile bestimmte Infektionsquellen bekannt, die es zu vermeiden gilt:

Bei Baumaßnahmen im Innen- und Außenbereich des Krankenhauses muss der Baubereich sorgfältig von der Station mit den gefährdeten Patienten abgeschottet werden, was sich beispielsweise durch staubdichte Abtrennungen oder zusätzliche Abdichtung der Fenster erreichen lässt. Nach Abschluss der Baumaßnahmen sollte sofort eine gründliche Reinigung und Desinfektion aller potentiell kontaminierten Flächen, Geräte, Textilien, etc. erfolgen.

Schimmelpilzbefall an Zimmerwänden muss umgehend eliminiert werden.

Das Einnisten von Vögeln im Bereich des Gebäudes sollte verhindert werden.

Des Weiteren sollten feuchte organische Materialien, wie z.B. Blumenerde, in den Patientenzimmern verboten sein, da sie ebenfalls ein Reservoir für Pilze darstellen.

Einige Getreidearten, Nüsse und Gewürze (vor allem Pfeffer) können kontaminiert sein und sollten deshalb nicht in ihrer Rohform vom Patienten verzehrt werden.

Ein besonderer Schutz für Hochrisikopatienten stellt die Unterbringung in einem gesonderten Trakt dar, welcher über ein spezielles Be- und Entlüftungssystem verfügt und in dem - im Vergleich zur Umgebung - ein Überdruck aufrechterhalten wird (Humphreys et al., 2004). Diese Isolierstationen sind meist mit so genannten HEPA-Filtern (HEPA = high efficiency air filtration) und „Laminar –air –flow“- Anlagen

Der Wirkmechanismus des Amphotericin B beruht auf der Bindung des lipophilen Molekülanteils an das Ergosterol in Pilzmembranen, was die Interaktion zwischen den Sterolen und den Phospholipiden der Membran beeinträchtigt. Dies führt zu einer erhöhten Permeabilität der Membran und letztendlich zum Zelltod (Mutschler et al., 2005). Da der Wirkstoff allerdings auch eine gewisse Affinität zu Cholesterol - einem wichtigen Bestandteil menschlicher und tierischer Zellen - hat, lässt sich nachvollziehen, weshalb eine intravenöse Verabreichung von Amphotericin B oft mit schweren Nebenwirkungen, wie z. B. Nierenschädigung, einhergeht (Kwan et al., 1972). Im Gegensatz zum konventionellen Amphotericin B überzeugen seine neueren Lipid-Formulierungen durch deutlich geringere Toxizität. Bei Ambisome® und Abelcet® treten Nephrotoxizität und Hypokaliämie wesentlich seltener auf. Außerdem kommt es zu weniger infusionsassoziierten Nebenwirkungen, wie Fieber, Schüttelfrost und Übelkeit. Dass sie noch nicht zum breiten Einsatz in der Pilzprophylaxe verwendet werden, ist wohl hauptsächlich auf die hohen Herstellungskosten zurückzuführen (Cornely et al., 2005; Deray et al., 2002; Johansen et al., 2000; Walsh et al. 1999).

Neben den Polyenen haben in der systemischen Prophylaxe in den letzten Jahren insbesondere die Azole an Bedeutung hinzugewonnen. Von diesen weist Itraconazol ein breites Wirkungsspektrum gegen Aspergillen und Candida-non-albicans-Spezies auf. Im Vergleich zur oralen ermöglicht die seit 2003 zugelassene intravenöse Applikationsform ein leichteres Erreichen prophylaktisch wirksamer Plasmaspiegel. Allerdings wurden schwere Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z. B. Vinca-Alkaloiden) beobachtet, weshalb die Indikationsstellung sehr streng erfolgen muss. Ähnliches gilt auch für das neuere und viel versprechende Voriconazol. Es reiht sich in eine ganze Gruppe neuer Antimykotika ein, deren Stellenwert in der Prophylaxe noch in Studien evaluiert wird (Karthaus et al., 2003; Potter, 2005).

1.1.2. Topische Prophylaxe

Angesichts der zahlreichen Nebenwirkungen einer systemischen Prophylaxe, zielen die neueren Entwicklungen in der Vorbeugung von Pilzinfektionen darauf ab, diese unerwünschten Wirkungen durch lokale Medikamentenapplikation zu verringern.

1.1.2.1. Lokale Applikation von Amphotericin B Deoxycholat

Bis dato wurden zahlreiche Versuche unternommen, das altbewährte und potente Antimykotikum Amphotericin B zur Prophylaxe möglichst nur lokal an den Orten eines

bevorzugten Pilzbefalls zu applizieren, um Nebenwirkungen und Toxizität zu verringern.

Die orale Verabreichung des Medikaments hat sich in der Prophylaxe von Candidainfektionen des Gastrointestinaltrakts etabliert, da es hilft, die Schleimhäute des Verdauungstrakts zu schützen und gegebenenfalls zu dekontaminieren (Glasmacher et al., 2005). Im Kampf gegen Aspergillosen überzeugt die orale Gabe des Medikaments allerdings nicht, weil nicht der Magen- Darm- Trakt sondern vielmehr der Respirationstrakt als Eintrittspforte und Überlebensnische für die Aspergillen dient.

In mehreren Studien wurde versucht durch prophylaktischen Einsatz eines Amphotericin B - Nasensprays die Inzidenz pulmonaler Aspergillosen bei neutropenischen Patienten zu senken. Die Effektivität dieser Maßnahme ist jedoch umstritten, da sich sowohl positive als auch negative Resultate gegenüber stehen (Jeffery et al., 1991; Meunier-Carpentier et al., 1984; Jorgensen et al., 1989).

Anfang der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts wiesen mehrere kleinere Studien an verschiedenen hämato- onkologischen Zentren darauf hin, dass die Verneblung von Amphotericin B eine erfolgreiche Strategie in der Pilzprophylaxe darstellen könnte (Conneally et al., 1990; Myers et al., 1992; Gryn et al., 1993; Hertenstein et al., 1994). Im Rahmen einer weiteren Studie erwies sich die Verneblung von Amphotericin B in Kombination mit seiner oralen und intravenösen Applikationsform als wirksame Prophylaxemaßnahme von invasiven Aspergillosen (De Laurenzi et al., 1996). Diese Erfolg versprechenden Ergebnisse konnten jedoch später in einer kleineren (Erjavec et al., 1997) und einer größeren randomisierten Studie (Schwartz et al., 1999) nicht bestätigt werden. Wie schon in den vorangegangenen Studien traten auch in diesen beiden Patientenkollektiven keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf, auf Grund derer die Inhalation aus ärztlicher Sicht hätte abgebrochen werden müssen. Allerdings empfanden viele Patienten die Inhalation wegen unangenehmer Begleiterscheinungen, wie schlechter Geschmack, Brennen oder Luftnot, als sehr belastend, was häufig zu mangelnder Compliance und Inhalationsabbruch führte. Neben der subjektiven, schlechten Verträglichkeit der Inhalation mit Amphotericin B Deoxycholat, birgt die Herstellung eines ausreichend feinen und homogenen Aerosols Schwierigkeiten in sich. So kommt es bei einigen handelsüblichen Verneblermodellen zu Schaumbildung, ungleichmäßigen oder zu großen Aerosolpartikeln oder zu einem zu geringen Massenfluss des Aerosolnebels, wodurch die Effektivität der Prophylaxemaßnahme gefährdet sein kann (Roth et al., 1996). Darüber hinaus gibt es Untersuchungen, die

zeigen, dass das Amphotericin B- Aerosol den Surfactant (Antiatelektasefaktor) der Lunge und die Lungenfunktion an sich beeinträchtigt. So konnten Verminderungen des mittleren Peak- Flow (Dubois et al., 1995), der forcierten Einsekunden- Kapazität sowie der forcierten Vitalkapazität (Drew et al., 2004) beobachtet werden.

1.1.2.2. Verneblung von liposomalem Amphotericin B (Ambisome®)

Da Nebenwirkungen und Toxizitätserscheinungen die gute Wirkkraft des systemisch verabreichten konventionellen Amphotericin B (ABdc) erheblich beeinträchtigen, war die Entwicklung des liposomalen Amphotericins (lipAB) Mitte der 80er Jahre durch den amerikanischen Pharmakonzern Nexstar (San Dimas, California, USA) ein wichtiger Meilenstein im Kampf gegen Pilzinfektionen. Die hierfür verwendeten Liposomen sind sehr kleine (< 100 nm), unilamelläre Lipidvesikel, deren Membran sich aus hydriertem Sojaphosphatidylcholin, Distearoylphosphatidylglycerol und Cholesterin zusammensetzt, in die Amphotericin B eingelagert ist (Produktmonographie Ambisome®).

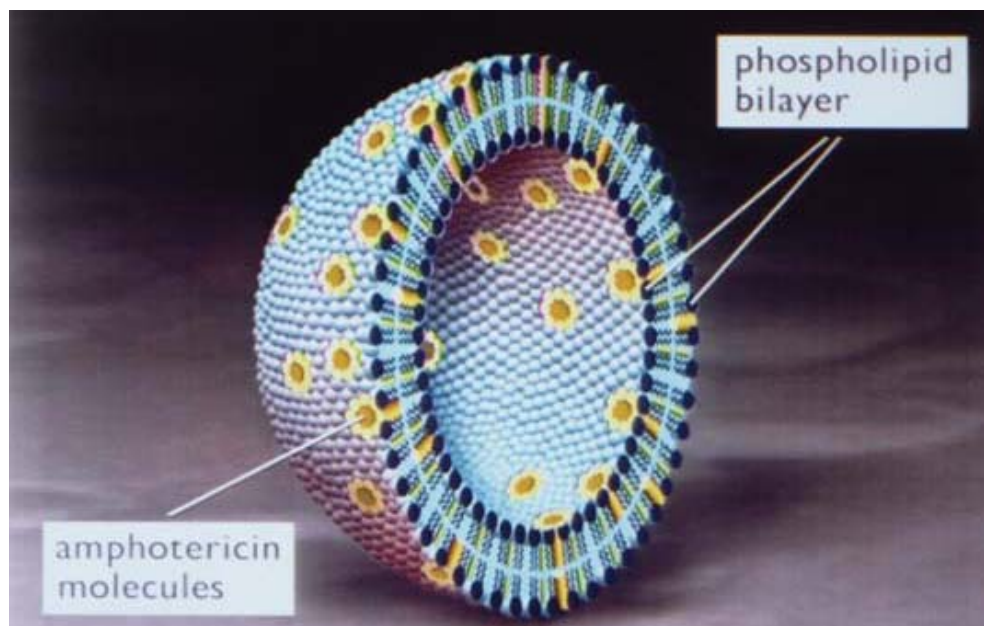


Abb. 1.6 Querschnitt durch ein Ambisome®- Liposom (Astellas Pharma US, Inc., 2005)

Diese Liposomen sind in wässriger Lösung recht stabil und haben daher eine lange Lebensdauer im menschlichen Plasma. Adler-Moore et al. konnten 1993 nachweisen, dass über einen Inkubationszeitraum von 72 Stunden in menschlichem Plasma weniger als 5% der Wirksubstanz aus den Liposomen dissoziiert war. Zahlreiche, weitere Untersuchungen an Tier (Produktmonographie Ambisome®; Francis et al., 1994) und Mensch (Walsh et al. 1998; Walsh et al. 1999) haben gezeigt, dass die liposomale Form

weniger toxisch ist als das klassische Amphotericin B und dass daher der therapeutische Index* einer systemischen Applikation um ein Vielfaches gesteigert werden kann (Milatovic 1997; Lambros et al., 1997; Adler-Moore et al., 2003). Diese Ergebnisse führten zur Zulassung von Ambisome® in der intravenösen Therapie von vermuteten oder gesicherten pulmonalen Pilzinfektionen sowie in der empirischen Therapie von neutropenischem Fieber (Karthaus et al., 2003). Die Kosten für lipAB sind im Vergleich zu ABdc zunächst um ein Vielfaches höher, allerdings wird dieser Aspekt relativiert, wenn man sich Kosten und Mortalität vor Augen führt, die durch das nephrotoxische ABdc verursacht werden (Anaissie et al., 2003).

In einem Tiermodell hat sich gezeigt, dass das Aerosol der liposomalen Form - im Gegensatz zum konventionellen Amphotericin - die lokale und hämatogene Disseminierung einer pulmonalen Aspergillose verhindert (Leenders et al., 1996). Neben dem besseren Wirkungs- und geringeren Nebenwirkungsprofil der Lipidformulierung gibt es weitere praktische Gründe, die dafür sprechen, dass Ambisome® besser für die Inhalationsprophylaxe geeignet ist als das konventionelle Amphotericin B. Während es nämlich bei der Verneblung von ABdc gelegentlich zu Schaumbildung kommt, lässt sich lipAB gleichmäßig zu einer Aerosoltröpfchengröße von etwa 4 µm vernebeln und erreicht dadurch eine höhere Wirkstoffanreicherung im Lungengewebe (Allen et al., 1994). Darüber hinaus nimmt das Ambisome®- Aerosol im Gegensatz zum Amphotericin B Deoxycholat- Aerosol keinen schädigenden Einfluss auf den pulmonalen Surfactant (Ruijgrok et al., 2001).

1.2. Zielsetzung der Arbeit

Angesichts des großen Risikos, das eine invasive Aspergillose für neutropenische Patienten darstellt, nimmt die Entwicklung von effektiven Prophylaxemaßnahmen einen wichtigen Stellenwert im Kampf gegen diese opportunistische Pilzinfektion ein. Zu diesem Zweck wurde in den Jahren 2003 bis 2005 auf den hämato- onkologischen Stationen des Universitätsklinikums Regensburg eine prospektive Studie zur inhalativen Prophylaxe mit liposomalem Amphotericin B durchgeführt.

Ziel dieser vorliegenden Arbeit ist es, die Daten des Studienkollektivs der Ambisome®-Inhalation auszuwerten. Dabei soll besonderes Augenmerk auf die primären Studienziele gelenkt werden, nämlich die Erfassung der Toxizität und der Inzidenz gesicherter oder wahrscheinlicher pulmonaler Aspergillosen. Als sekundäre

* therapeutischer Index = Verhältnis von therapeutischer zu toxischer Dosis eines Arzneimittels

Studienziele sollen die Inzidenz von persistierendem Fieber in der Neutropenie oder möglicher pulmonaler Aspergillosen, die Inzidenz von infektionsbedingten Therapieverzögerungen der Patienten mit AML sowie das Ein- Jahres- Gesamtüberleben der Patienten mit AML untersucht werden. Als Vergleichskollektiv dienen Patienten, die keine Prophylaxe erhalten hatten. Die Daten dieser Patienten sind bereits im Rahmen einer anderen Untersuchung am Lehrstuhl für Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg erhoben worden (Altmannsberger et al., 2007).

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und -organisation

Die Studie zur prophylaktischen Inhalation von liposomalem Amphotericin B (Ambisome®) wurde auf den Stationen 20 und 21 der Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg monozentrisch durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine prospektive, offene, einarmige Phase II Studie.

2.1.1. Patientenauswahl

Für die Studie wurden insgesamt 96 Patienten im Zeitraum von Juli 2003 bis Oktober 2005 rekrutiert. Bei diesen Patienten war aufgrund einer hämatologischen Grunderkrankung eine hochdosierte Chemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation geplant. Von diesen 96 Patienten konnten gemäß den Auswahlkriterien (siehe unten) 5 noch ein weiteres Mal in die Studie eingeschlossen werden.

2.1.1.1. Einschlusskriterien

Gemäß Studienprotokoll musste mindestens eins der folgenden Kriterien von den Patienten erfüllt werden, damit sie an der Studie teilnehmen konnten:

- Akute Myeloische Leukämie (AML) oder Myelodysplastisches Syndrom (MDS), Erstdiagnose oder Rezidiv und Behandlung mit voll dosierter Chemotherapie und erwarteter Neutropenie von mehr als einer Woche
- Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Erstdiagnose oder Rezidiv und Behandlung mit voll dosierter Chemotherapie (durchgehend stationärer Therapiezyklus)
- Schwere Aplastische Anämie (AA), Behandlung mit Ciclosporin A plus Antithymozytenglobulin (durchgehend stationär) und erwarteter Neutropenie von mehr als einer Woche
- Geplante allogene Stammzelltransplantation (allo- KMT/ PBSCT)

Diejenigen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und von denen ausreichend Mitarbeit zu erwarten war, wurden direkt vor Beginn des entsprechenden Chemotherapiezyklus in die Studie aufgenommen. Hatte der entsprechende

Chemotherapiezyklus bereits begonnen, so sollte der Studieneinschluss bis maximal 72 Stunden nach Beginn der Chemotherapie erfolgen. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden dem Studiensekretariat für Hämatologie und Internistische Onkologie gemeldet.

2.1.1.2. Ausschlusskriterien

In folgenden Fällen durften Patienten nicht in die Studie aufgenommen werden

- Gesicherte oder vermutete invasive Mykosen in der Vorgeschichte, die die Gabe einer systemischen Therapie mit Aspergillus- wirksamen Antimykotika (Itraconazol, Amphotericin B, Caspofungin oder Voriconazol) zur Folge hatten und eine Erhaltungstherapie mit einer dieser Substanzen bedingten
- Eine systemische Therapie mit oben genannten Medikamenten bei Fieber ohne sicheren Pilzverdacht, wenn diese Therapie bei Studieneinschluss nicht mindestens eine Woche zuvor beendet worden ist
- Radiologisch nachweisbare Infiltrate, die möglicherweise mit einer Pilzinfektion vereinbar waren und deshalb eine systemische Therapie mit Antimykotika bedingten
- Überempfindlichkeitsreaktionen gegen lipAB in der Vorgeschichte

Kein Ausschlusskriterium war die Teilnahme an dieser Studie bereits in einer früheren Behandlungsphase (z. B. Behandlung bei Erstdiagnose, dann Rezidiv).

2.1.2. Medikation und Behandlungsplan

Zur Medikation wurden Ampullen mit 50 mg liposomalem Amphotericin B (Ambisome®) – wie vom Hersteller (Gilead, Martinsried, Deutschland) angegeben – mit 12 ml Aqua destillata rekonstituiert. Für eine Inhalation wurden jeweils 3 ml der Lösung, entsprechend 12,5 mg, verwendet. Zur Inhalation diente der Vernebler LC Star der Firma Pari (Starnberg, Deutschland). In der Regel sollte zur Verneblung Druckluft verwendet werden. Bei Patienten, die ohnehin Sauerstoff erhielten, konnte die Verneblung auch mit Sauerstoff erfolgen. Die erste Inhalation sollte kurz vor, zusammen mit oder spätestens 72 Stunden nach Beginn eines Chemotherapiezyklus begonnen werden. Zunächst war eine Inhalation an vier Tagen in Folge vorgesehen, anschließend sollte eine Erhaltungstherapie mittels zwei Inhalationen pro Woche bis zur Rekonstitution der neutrophilen Granulozyten auf Werte über $1/ \text{nl}$ erfolgen (s. 8.2. Tabellarische Übersicht der Therapie- und Diagnostikmaßnahmen, S.68). Bei

Granulozytenwerten über $1/ \text{nl}$ sollte die Behandlung unterbrochen und gegebenenfalls bei der Einleitung eines weiteren Chemotherapiezyklus wieder aufgenommen werden. Die Patienten waren vor der ersten Behandlung durch Mitarbeiter der Abteilung für Physiotherapie des Klinikums Regensburg in der effektiven Benutzung des Gerätes zu unterweisen. Die weiteren Anwendungen sollten unter der direkten Aufsicht der Physiotherapie oder durch eingewiesenes Pflegepersonal auf den Stationen erfolgen.

2.1.3. Klinische Untersuchungen

Bei Studieneinschluss sollte erfolgen:

- Anamnese und klinische Untersuchung (incl. Körpertemperatur) mit besonderer Beachtung bronchopulmonaler Vorerkrankungen
- Routine-Labor: Blutbild und Differentialblutbild, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GOT, GPT, γGT , AP, Bilirubin, LDH, Quick, PTT
- Aspergillus Antigen ELISA
- Röntgen Thorax in zwei Ebenen
- CT Thorax bei V. a. Infiltrate im Röntgen Thorax oder bei klinischen Hinweisen auf pulmonale Erkrankungen
- Lungenfunktion (Spirometrie, kapilläre Blutgase, CO-Diffusion)
- Bearbeitung des Patienten-Symptombogens

Im Verlauf der Behandlung sollten folgende klinische Untersuchungen gemacht werden:

Nach einer Inhalation und nach vier Inhalationen

- Anamnese und klinische Untersuchung (s. o.)
- Bearbeitung des Patienten-Symptombogens
- bei Symptomen (z.B. Husten, Giemen): Röntgen Thorax in zwei Ebenen
- bei Symptomen (z.B. Husten, Giemen): Lungenfunktion (Spirometrie, kapilläre Blutgase, CO-Diffusion)

Jeweils vor Beginn eines neuen Chemotherapiezyklus oder alle 4 Wochen

- Routine-Labor (s. o.)
- Aspergillus- Antigen ELISA
- Röntgen Thorax in zwei Ebenen
- CT Thorax bei V. a. Infiltrate im Röntgen Thorax oder bei klinischen Hinweisen auf pulmonale Erkrankungen
- Lungenfunktion (Spirometrie, kapilläre Blutgase, CO-Diffusion)

Bei Fieber in der Neutropenie zusätzlich

- Anamnese und klinische Untersuchung (s. o.)
- Röntgen Thorax in zwei Ebenen
- CT Thorax bei V. a. Infiltrate im Röntgen Thorax oder bei klinischen Hinweisen auf pulmonale Erkrankungen
- Aspergillus Antigen ELISA bei pulmonalen Infiltraten

Bei Fieber in der Neutropenie trotz empirischer Antibiose für > 72h

- Anamnese und klinische Untersuchung (s. o.)
- CT Thorax
- CT Gesichtsschädel bei klinischen Hinweisen (großzügige Indikationsstellung!)
- Aspergillus Antigen ELISA

Bei klinischem oder radiologischem V. a. Pilzinfektion sollten zusätzliche diagnostische Maßnahmen nach Maßgabe der behandelnden Ärzte erfolgen.

Drei Monate nach der letzten Inhalation im Rahmen der Studie oder bei vorzeitigem Ausscheiden des Patienten

- Anamnese und klinische Untersuchung (s. o.)
- Routine-Labor (s. o.)
- Röntgen Thorax in zwei Ebenen
- CT Thorax bei V. a. Infiltrate im Röntgen Thorax oder bei klinischen Hinweisen auf pulmonale Erkrankungen
- Lungenfunktion (Spirometrie, kapilläre Blutgase, CO-Diffusion)
- Bearbeitung des Patienten-Symptombogens

2.1.4. Dauer der Studienteilnahme

Das reguläre Ende der Inhalationsbehandlung wurde erreicht, wenn im Blutbild des Patienten - nach dem letzten geplanten Chemotherapiezyklus - wieder eine Anzahl von neutrophilen Granulozyten über $1/ \text{nl}$ gemessen werden konnte. Bis zu diesem Zeitpunkt sollte eine kontinuierliche Inhalation gemäß Behandlungsplan erfolgen. Auch wenn die Inhalationsprophylaxe solange regelmäßig durchgeführt wurde bis eine systemische antimykotische Therapie begonnen wurde, galt dies als planmäßiger Behandlungsverlauf. Bei Fieber unklarer Genese oder möglicher Pilzinfektion sollte die Inhalation fortgesetzt werden. Ob diese nach Eintritt einer sicheren oder vermuteten Aspergillose fortgesetzt wurde, lag im Ermessen des Arztes. Die Teilnahme an der

Studie konnte auf Wunsch des Patienten sowie durch Entscheidung eines behandelnden Arztes vorzeitig beendet werden.

An das Inhalationsende schloss sich ein Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten an. Erfolgte innerhalb dieser drei Monate eine Rezidivtherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation, so sollte die Inhalation mit Beginn dieser Therapie wieder aufgenommen werden. Am Ende der Nachbeobachtungszeit oder bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie sollte eine Abschlussuntersuchung durchgeführt werden (s. 2.1.3). Eine erneute Aufnahme in die Studie war dann möglich, wenn das Ende der vorhergehenden Inhalationsbehandlung mehr als drei Monate zurücklag. In diesem Fall wurde der Patient als „neuer Patient“ ein zweites Mal in das Studienkollektiv eingeschlossen.

2.1.5. Ethische und rechtliche Grundlagen

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Universität Regensburg vorgelegt und erst nach Erhalt des positiven Votums wurde mit der Rekrutierung für die Studie begonnen. Vor Aufnahme in die Studie wurde jeder Patient vom behandelnden Arzt über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und Risiken der Studie informiert. Nach der erfolgten Aufklärung wurde vom Patienten eine schriftliche Einwilligung gegeben, die auch vom Arzt unterzeichnet wurde (s. 8.2. Patienteneinwilligung, S.69). Die Patienten wurden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten gespeichert und in anonymisierter Form für wissenschaftliche Auswertungen verwendet werden. Die Patienten haben das Recht, über die gespeicherten Daten informiert zu werden.

Für die Studie wurden die Empfehlungen der Guten Klinischen Praxis (s. ICH-GCP: International Conference on Harmonisation- Good Clinical Practice), gültig seit dem 17.1.1997, berücksichtigt. Darüber hinaus wurden die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (s. Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987), die Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (s. AMG 1976) und die Arzneimittelprüfrichtlinien (1999) eingehalten.

2.1.6. Historisches Vergleichskollektiv

Als Vergleichskollektiv für die Auswertung der Studie dienen die Datensätze von Patienten, die in der Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg von 2000 bis 2002 behandelt wurden. Dabei handelt

es sich um 105 Patienten, die an einer Untersuchung teilnahmen, die die Effektivität einer kontinuierlichen 24h- Infusionsbehandlung mit Amphotericin B Deoxycholat mit der Effektivität eines 6h- Infusions- Schemas verglich (Altmannsberger et al., 2007). Als Quelle der für den Vergleich verwendeten Daten dient ein Excel- Dokument, das im Rahmen dieser früheren Auswertung erstellt wurde.

2.2 Auswertung im Rahmen dieser Arbeit

2.2.1. Datenerhebung und Dokumentation

In der Studienzentrale der Hämato- Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg wurde für jeden Studienpatienten eine einzelne Studienmappe angelegt, in der auf Patientenbögen der Status bei Studieneinschluss, die Therapiedokumentation für einen Zyklus (Blatt 1 und Blatt 2), die Abschlussdokumentation (Blatt 1 und Blatt 2), die subjektive Verträglichkeit der Inhalation sowie die Abschlussbefragung festgehalten wurde (s. 8.2. Patientenbögen, S.70-76). Nachdem die Studie abgeschlossen war, wurde für jeden Patienten ein Gesamtdokumentations- Bogen angelegt, der zur Evaluierung der Studienziele beitrug (s. 8.2. Gesamtbeurteilung, S.77).

Ein weiterer Bestandteil der Datenerhebung war die Evaluierung des Ein- Jahres- Gesamtüberlebens der Patienten mit AML- Erstdiagnose im Studien- und Vergleichskollektiv. Mit Hilfe des Tumorzentrums Regensburg und durch telefonische und schriftliche Kontaktierung von Hausärzten und auswärtigen Krankenhäusern konnten diesbezüglich zu allen Patienten Informationen eingeholt werden. Auf gleichem Wege gelang es auch die Todesursachen der Studienpatienten in Erfahrung zu bringen, die innerhalb des Studienzeitraums außerhalb der Universitätsklinik verstorben sind.

2.2.2. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Programme Microsoft Excel und Graph Pad Prism 4 durchgeführt. Als deskriptive statistische Verfahren wurden Median und Mittelwert verwendet. Für den Vergleich des Ein- Jahres- Gesamtüberlebens der AML- Patienten im Studien- und Vergleichskollektiv wurde die Kaplan- Meier- Methode herangezogen. Testung auf Signifikanz erfolgte mit Hilfe der Vierfeldertafel (Fishers exact test). Ein Unterschied wurde als signifikant angenommen, wenn der p- Wert unter 0,05 lag.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Studienteilnehmer

An der in dieser Arbeit beschriebenen Studie haben 96 Patienten im Zeitraum von Juli 2003 bis Oktober 2005 teilgenommen. Von diesen 96 Patienten konnten 5 protokollgemäß noch ein weiteres Mal für die Studie rekrutiert werden. Daraus ergibt sich insgesamt eine Fallzahl von 101. Während in 98 Fällen die Einschlusskriterien erfüllt wurden, stellte sich im Laufe der Auswertung heraus, dass 3 Patienten bei Studieneinschluss eine systemische Therapie mit einem Aspergillus-wirksamen Antimykotikum erhielten, was laut Studienprotokoll ein Ausschlusskriterium darstellt. In die folgende Auswertung gehen also insgesamt 98 Patienten ein, die die Einschlusskriterien erfüllen.

Bei den Studienteilnehmern handelt es sich um 66 männliche und 32 weibliche Patienten. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 16 Jahre, der älteste 83 Jahre alt. Der Alters- Mittelwert aller Teilnehmer liegt bei 48,9 Jahren (Median = 48 Jahre).

Sämtliche Studienteilnehmer befanden sich aufgrund einer hämatologischen Grunderkrankung in stationärer Behandlung. 72 Patienten litten an einer akuten myeloischen Leukämie (AML), 16 an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), 3 an einem Plasmozytom und 2 an einem Lymphom. In den 5 verbleibenden Fällen lauteten die Diagnosen Myelodysplastisches Syndrom (MDS), akute Myelofibrose, aplastische Anämie (AA), akute undifferenzierte Leukämie (AUL) und Plasmazellleukämie.

54 Patienten erhielten innerhalb des Studienzeitraums - einschließlich des dreimonatigen Beobachtungszeitraums - eine hochdosierte Chemotherapie, 1 Patient erhielt neben einer Chemotherapie eine autologe Stammzelltransplantation (auto-KMT), 17 Patienten unterzogen sich einer allogenen Stammzelltransplantation (allo-KMT/ PBSCT) und die 26 verbleibenden Studienteilnehmer wurden sowohl mit Zyklen hochdosierter Chemotherapie als auch mit einer allo- KMT/ PBSCT behandelt. Einige Patienten erhielten innerhalb des Studienzeitraums eine systemische antimykotische Therapie (s. 3.4.2.2.1.). Betrachtet man bei diesen Patienten die erfolgten Therapiemaßnahmen nur bis zum Beginn der systemischen, antimykotischen Therapie, so ergeben sich daraus folgende Werte: 68 Patienten erhielten ausschließlich Zyklen

einer hochdosierten Chemotherapie (Mittelwert = 1,7 Chemozyklen; Median = 1 Chemozyklus). 17 Patienten erhielten lediglich eine allo- KMT/ PBSCT und weitere 13 Patienten erhielten sowohl Hochdosis- Chemotherapiezyklen als auch eine allo- KMT/ PBSCT. Der Mittelwert der Chemozyklen der 30 Patienten, die transplantiert worden sind, beträgt 2,0 (Median = 1 Chemozyklus), wobei Konditionierung plus Transplantation als ein Chemozyklus in die Berechnung einfließen.

3.2. Durchführbarkeit der Ambisome®- Inhalation

Von den 98 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, begannen 88 die Inhalation von lipAB, während 10 Patienten nie eine Inhalation durchführten.

46 der 88 Patienten, die die Inhalation begonnen hatten, führten sie auch planmäßig zu Ende. Das Ende der Inhalation wird als „planmäßig“ angesehen, wenn entweder bis zur Rekonstitution der neutrophilen Granulozyten $>1/\text{nl}$ oder bis zum Beginn einer systemischen Anti- Aspergillus- Therapie inhaliert wurde. Des Weiteren musste bei einem weiteren Chemozyklus oder einer allo- KMT/ PBSCT innerhalb des Studienzeitraums die Inhalation wieder aufgenommen werden. Von diesen 46 planmäßigen Studienpatienten haben 37 bis zur Rekonstitution der neutrophilen Granulozyten und 9 bis zum Beginn einer systemischen Anti- Aspergillus- Therapie inhaliert.

Von den verbleibenden 42 Patienten beendeten 28 die Inhalation vorzeitig. 13 Patienten nahmen die Inhalation bei einem Folgechemozyklus innerhalb des Studienzeitraums nicht wieder auf, was dazu führt, dass sie ebenso wie die 28 Inhalationsabbrecher als „nicht planmäßige Inhalierer“ in die Auswertung eingehen. 1 Patient konnte aufgrund fehlender Inhalationspläne nicht ausgewertet werden.

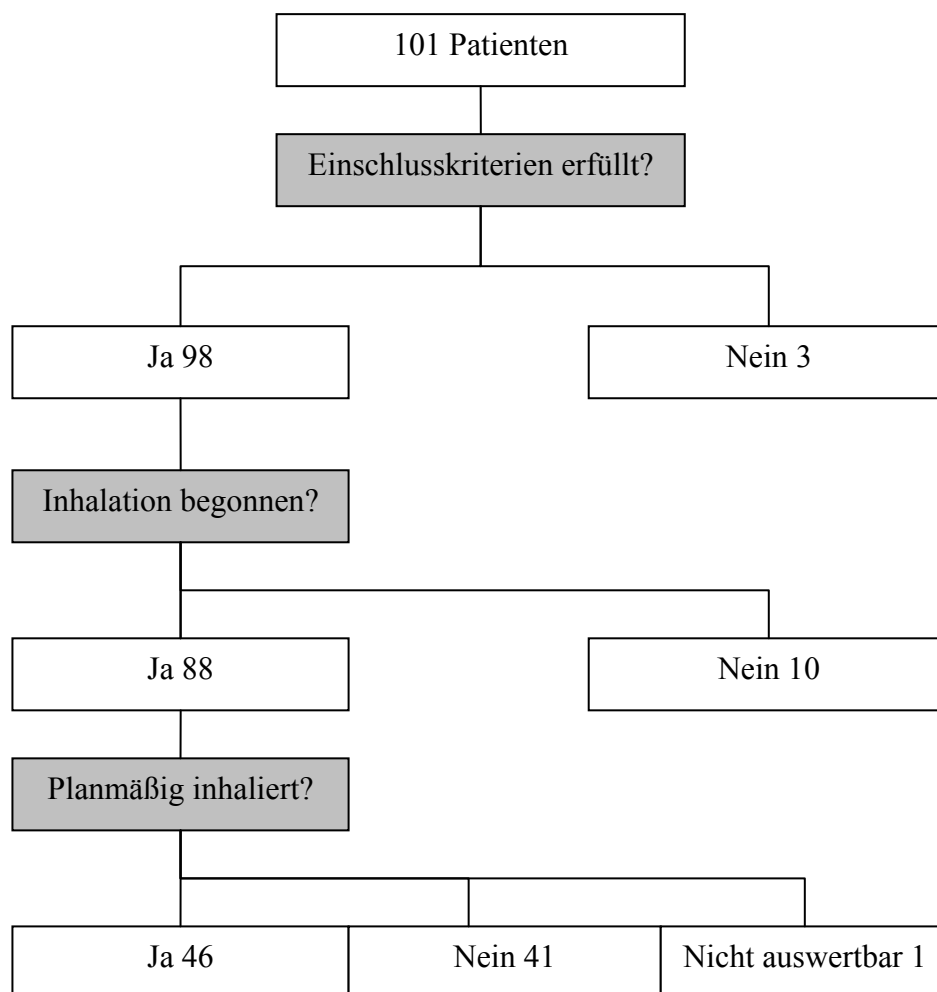


Abb. 3.1 Übersicht zu den Teilnehmern an der Inhalations- Studie

Die 97 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und deren Inhalationszyklen vollständig dokumentiert wurden, führten die Inhalationsprophylaxe über einen mittleren Gesamtzeitraum von 54,8 Tagen durch (Min = 0 Tage; Max = 207 Tage; Median = 35 Tage). Die Anzahl der Tage, an denen mit der Inhalation pausiert wurde (in der Regel entsprechend dem Intervall zwischen Chemozyklen bei Anzahl der neutrophilen Granulozyten $> 1/\text{nl}$), betrug dabei maximal 152 (Mittelwert = 19,6 Tage; Median = 0 Tage). Aus der Differenz von Gesamteinhalationsdauer und Dauer der Inhalationspausen erschließt sich der effektive Inhalationszeitraum, über den hinweg die Patienten während der Neutropenie inhalierten. Diese effektive Inhalationszeit betrug im evaluierbaren Studienkollektiv mindestens 0 und maximal 103 Tage (Mittelwert = 32,0 Tage; Median = 26 Tage).

Es kam bei keinem Studienteilnehmer zu Toxizitätserscheinungen oder schweren Nebenwirkungen, aufgrund derer die Inhalation aus ärztlicher Sicht hätte abgebrochen werden müssen.

68 der 98 evaluierbaren Studienpatienten mussten sich während der Inhalationszeit oder innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums einer systemischen Anti- Aspergillus-Therapie unterziehen (s. 3.4.2.2.1.).

Insgesamt sind 10 Patienten während der Zeit der Studienteilnahme verstorben, wobei 3 niemals eine Inhalation durchgeführt hatten. Von den 7, die sich der Prophylaxe unterzogen, verstarben 4 innerhalb des ersten Monats nach der letzten Inhalation, während die 3 restlichen im zweiten und dritten Monat nach Inhalation verstarben.

3.3. Probleme bei der protokollgemäßen Durchführung

Im Rahmen der Auswertung der Studie sind manche Situationen aufgefallen, in denen die praktische Durchführung vom Protokoll der Inhalations- Studie abweicht.

So wurden manchmal nicht alle vom Protokoll vorgesehenen Untersuchungen durchgeführt. Insbesondere fehlen gelegentlich bei Studieneinschluss die Bestimmung des Aspergillus- Antigen sowie die Untersuchung der Lungenfunktion. Bei 13 Patienten, die die Inhalation planmäßig durchführten, ist während der Auswertung aufgefallen, dass sie die Inhalation bei einem Folgechemozyklus innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums nicht wieder aufgenommen hatten. Da hierfür kein Grund verzeichnet ist, ist anzunehmen, dass es versäumt wurde, diese Patienten zur Wiederaufnahme der Inhalation anzuleiten. In einem weiteren Fall wurde die Inhalation seitens der Physiotherapie irrtümlicher Weise noch in deutlicher Neutropenie des Patienten beendet. Bei 21 Studienteilnehmern liegt keine Dokumentation einer Abschlussuntersuchung vor, weshalb in diesen Fällen Anamnese- und Untersuchungsbefunde von ambulanten Wiedervorstellungsterminen verwendet wurden, die in etwa mit dem dreimonatigem Nachbeobachtungszeitraum korrelieren.

3.4. Ergebnisse zu den Zielgrößen des Studienprotokolls

Die Ergebnisse zu den Zielgrößen des Studienprotokolls lassen sich in zwei Bereiche untergliedern. An erster Stelle erfolgt die Evaluierung der Toxizität und Verträglichkeit der Ambisome®- Inhalation. Daran schließt sich die Analyse der Wirksamkeit an, wozu ein historisches Patientenkollektiv zum Vergleich herangezogen wird.

3.4.1. Toxizität und Nebenwirkungen von Ambisome®

Hinsichtlich der Toxizität der Behandlung mit Ambisome® ist festzuhalten, dass bei keinem der Studienteilnehmer die Inhalation von ärztlicher Seite her abgebrochen

werden musste. Bei den durch das Studienprotokoll vorgeschriebenen Untersuchungen wurden keine klinischen oder laborchemischen Veränderungen festgestellt, die direkt auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden. In einzelnen Fällen wurden im Rahmen der Untersuchungen innerhalb des Studienzeitraums erhöhte Kreatininwerte beobachtet, die jedoch in keinem der Fälle im Sinne einer Toxizitätserscheinung auf Ambisome® gewertet wurden sondern als Nebenwirkung auf eine anderweitige, medikamentöse Therapie (insbesondere mit Ciclosporin A).

Die Auswertung der Fragebögen zur subjektiven Verträglichkeit der Verneblung von liposomalem Amphotericin B (s. 8.2., S.75-76) ergibt folgendes Resultat:

Subjektive Bewertung der Inhalation	n = 88
nicht störend	40
etwas lästig	33
unangenehm	7
sehr unangenehm	2
nicht dokumentiert	6

Tab. 3.1 Subjektive Bewertung der Inhalations- Prophylaxe

Aus Tabelle 3.1 lässt sich entnehmen, dass in knapp der Hälfte (49%) der dokumentierten Fälle die Inhalationsprophylaxe als nicht störend empfunden wurde. 40% nahmen die Inhalation als „etwas lästig“, 9% als „unangenehm“ und 2% als „sehr unangenehm“ wahr, wobei meistens der durch die Inhalation hervorgerufene Husten als störend empfunden wurde. Oftmals wurden auch mehrere Gründe angegeben, weshalb die Prophylaxemaßnahme subjektiv nicht optimal vertragen wurde.

Von den 33 Patienten, die die Inhalation als „etwas lästig“ empfanden, gaben 32 Patienten Husten als Störfaktor an. Zusätzlich wurde 10 Mal über den schlechten Geschmack geklagt, 8 Mal die Inhalation als anstrengend und 1 Mal als ermüdend empfunden. In 3 Fällen wurde Übelkeit oder Erbrechen als Nebenwirkung der Inhalation angegeben. 2 Patienten beanstandeten ein durch das Inhalieren ausgelöstes Kratzen im Hals, wobei beide Patienten an einer durch Chemotherapie verursachten Mukositis litten.

In den 7 Fällen, in denen die Inhalation als „unangenehm“ empfunden wurde, wurde als Grund dafür 5 Mal Husten angegeben. Darüber hinaus wurde die Prophylaxemaßnahme 2 Mal als anstrengend empfunden und war in 2 weiteren Fällen mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert.

Ein Patient, der die Inhalation als „sehr unangenehm“ empfand, gab als Grund dafür Husten sowie Übelkeit und Erbrechen an. Ein zweiter Studienteilnehmer empfand die Inhalation aufgrund des damit einhergehenden schlechten Geschmacks als „sehr unangenehm“.

Abbildung 3.2 stellt eine Zusammenschau der störenden Begleiterscheinungen der Inhalation dar, wie sie die Evaluation der 82 dokumentierten Fälle ergab. Darin kommt eindrücklich zur Darstellung, dass der in 38 Fällen beklagte Husten die restlichen subjektiven Misempfindungen deutlich überragt.

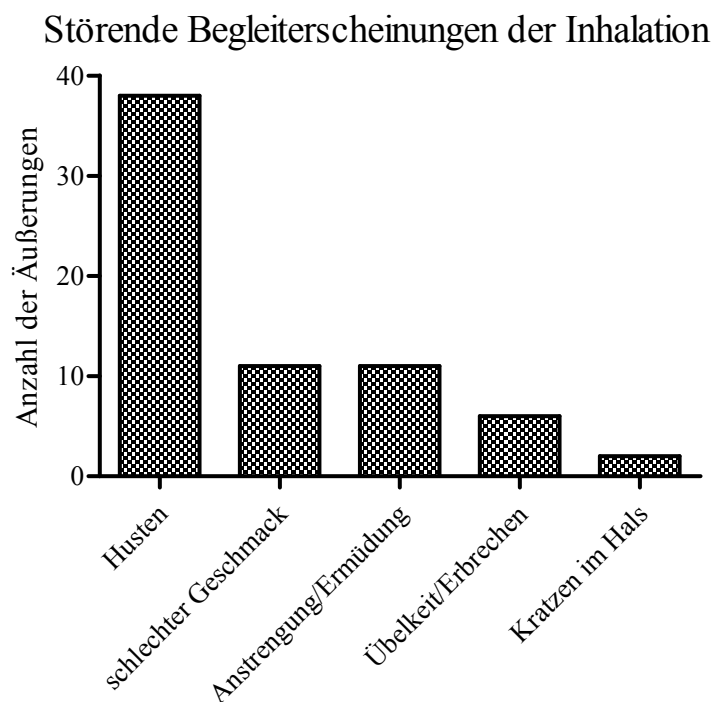


Abb. 3.2 Evaluation der subjektiv empfundenen Störfaktoren der Inhalation

3.4.2. Analyse der Wirksamkeit

Protokollgemäß sollte die Evaluierung der Wirksamkeit der prophylaktischen Inhalationsbehandlung mit lipAB die Inzidenz sicherer oder möglicher pulmonaler Aspergillosen, die Inzidenz infektionsbedingter Therapieverzögerungen der Patienten mit AML sowie das Ein- Jahres- Gesamtüberleben der Patienten mit AML beinhalten.

Im Verlauf der Auswertungen stellte sich jedoch heraus, dass sich aus den vorhandenen Rohdaten – sowohl des Ambisome®- Studienkollektivs als auch des Vergleichskollektivs – keine eindeutigen Aussagen hinsichtlich der infektionsbedingten Therapieverzögerungen treffen lassen. Während dieser Protokollpunkt daher nicht in die

Evaluierung einfließt, werden dafür einige zusätzliche Aspekte vorgestellt, die sich im Rahmen der Studiauswertung ergaben.

3.4.2.1. Protokollgemäße Analysen im Vergleich mit einem historischen Patientenkollektiv

Die Auswertung hinsichtlich der Inzidenz sicherer oder möglicher Aspergillosen und des Ein- Jahres- Gesamtüberlebens der AML- Patienten erfolgt im Vergleich mit einem historischen Patientenkollektiv. Bezüglich des Ein- Jahres- Gesamtüberlebens wurde es für sinnvoll erachtet, in beiden Kollektiven lediglich die Patienten zu verfolgen, die sich in den jeweiligen Studienzeiträumen im Ersterkrankungsstadium einer AML befanden. Sie eignen sich insofern besser für den Vergleich des Ein- Jahres- Gesamtüberlebens als sie – krankengeschichtlich und therapeutisch gesehen – eine homogenere Gruppe darstellen als alle Patienten aus beiden Patientenkollektiven.

3.4.2.1.1. Charakterisierung des Vergleichskollektivs

Das Vergleichskollektiv bilden 105 hämato- onkologische Patienten, bei deren Therapie zwischen April 2000 und Oktober 2002 die Effektivität der Umstellung einer 6h- Infusionsbehandlung mit Amphotericin B Deoxycholat auf ein kontinuierliches 24h- Infusions- Schema untersucht wurde. Aufgrund des langen Intervalls (> 3 Monate) zwischen den einzelnen Behandlungsphasen fließen 13 der 105 Patienten – analog zum Ambisome®- Kollektiv – ein weiteres Mal in das zu evaluierende Kollektiv ein. Daraus ergibt sich für das Vergleichskollektiv eine Gesamtfallzahl von 118.

Bei den 118 Patienten handelt es sich um 65 Männer und 53 Frauen. Der Altersmittelwert liegt bei 49 Jahren und der Altersmedian liegt bei 52 Jahren, wobei der jüngste Patient 15 Jahre und der älteste Patient 81 Jahre alt waren. Alle Patienten befanden sich zur Therapie einer hämato- onkologischen Grunderkrankung in der Universitätsklinik Regensburg. 70 Patienten litten an einer AML, 13 an einer ALL, 11 an einem Lymphom, 9 an einer chronisch myeloischen Leukämie (CML), 4 an einer Osteomyelofibrose, 3 an einem Plasmozytom und jeweils 2 an einer chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und einer Eosinophilen- Leukämie. Bei den 4 verbleibenden Patienten lauteten die Diagnosen Osteomyelosklerose, Immunozytom, aplastische Anämie und paroxysmale Hämoglobinurie. Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums der damaligen Studie erhielten 65 Patienten ausschließlich Chemotherapiezyklen, 34 Patienten eine allo- KMT/ PBSCT und 19 Patienten sowohl

Chemotherapie als auch eine allo- KMT/ PBSCT. Berücksichtigt man bei den Patienten, die eine systemische Anti- Aspergillus- Therapie erhielten, nur die Therapiemaßnahmen bis zum Beginn einer systemischen Therapie, dann haben 74 Patienten ausschließlich eine Chemotherapie erhalten, während 34 allogene transplantiert wurden und 10 sowohl eine Chemotherapie als auch eine Transplantation erhielten. Die 74 Patienten ohne allo-KMT erhielten im Mittel 1,6 Chemozyklen (Median = 1 Chemozyklus), die 44 Patienten mit Transplantation erhielten im Mittel 1,3 Chemozyklen (Median = 1 Chemozyklus), wobei die Transplantation (einschließlich Konditionierung) im Sinne eines Chemozyklus in die Berechnung eingeht.

Tabelle 3.2 stellt wesentliche Charakteristika des Vergleichskollektivs denen des Ambisome®- Kollektivs gegenüber:

	Studienkollektiv	Vergleichskollektiv
Rekrutierte Patienten	96	105
davon zweimal rekrutiert	5	13
Evaluierbare Behandlungsepisoden	98	118
Anzahl Männer/ Anzahl Frauen	66/32	65/53
Altersmedian	48	52
Erkrankung		
AML, AUL oder MDS	75	70
davon Erstdiagnose einer AML	48	52
ALL	16	13
Lymphom, multiples Myelom	6	17
Myeloproliferative Erkrankung	0	16
AA, PNH	1	2
Therapiemaßnahmen im gesamten Beobachtungszeitraum		
ausschließlich Chemotherapie	55*	65
ausschließlich allo- KMT/ PBSCT	17	34
Chemotherapie und allo- KMT/ PBSCT	26	19
Therapiemaßnahmen bis Beginn einer Anti- Aspergillus- Therapie bzw. Ende Beobachtungszeitraum		
ausschließlich Chemotherapie	68	74
ausschließlich allo- KMT/ PBSCT	17	34
Chemotherapie und allo- KMT/ PBSCT	13	10
Median/Mittelwert der Anzahl der Chemotherapiezyklen		
der Patienten ohne allo- KMT/ PBSCT	1,7/1	1,6/1
der Patienten mit allo- KMT/ PBSCT	2,0/1	1,3/1
* 1 Patient erhielt zusätzlich eine auto- KMT		

Tab. 3.2 Gegenüberstellung der wesentlichen Merkmale von Studien- und Vergleichskollektiv

3.4.2.1.2. Inzidenz pulmonaler Aspergillosen und anderer Infektionsanzeichen

Ein primäres Ziel der Inhalationsstudie war es zu untersuchen, ob sich durch die prophylaktische Verneblung von lipAB die Inzidenz von sicheren oder wahrscheinlichen pulmonalen Aspergillosen verringern ließ. Die Abgrenzung von einer sicheren Aspergillose gegenüber einer wahrscheinlichen oder möglichen erfolgte in Anlehnung an die Kriterien von Ascioğlu et al., 2002 (s. 8.2., Kriterien für die Definition von pulmonalen Pilzinfektionen, S.78). Im gesamten Studienkollektiv der Ambisome®- Inhalation traten - nach diesen Kriterien - nur zwei Fälle einer wahrscheinlichen pulmonalen Aspergillose auf. Bei einem dieser Patienten wurde neben persistierendem Fieber und einem Aspergillose- typischen CT- Befund („multiple, durchschn. 2 cm messende Rundherde mit unscharfer Begrenzung und strahligen Ausläufern, die z. T. auch zentrale Einschmelzungen aufweisen“) auch ein deutlich positiver Aspergillus- Antigen- Wert (6,1) nachgewiesen. Die Untersuchungsergebnisse des anderen Patienten ergaben - neben ansteigendem CRP unter Antibiotikatherapie - mehrfach positive Aspergillus- Antigen- Werte (5,3) und CT- Befunde mit „Milchglastrübungen und alveolären Infiltraten“ sowie „perivaskuläre Infiltrate bds. als noduläre, max. 2,4 cm messende Läsionen mit Umgebungsreaktionen im Sinne von Pilzherden“.

Im historischen Vergleichskollektiv wurden demgegenüber drei pulmonale Aspergillosen als gesichert und eine weitere als wahrscheinlich dokumentiert. Die Inzidenz wahrscheinlicher oder sicherer pulmonaler Aspergillosen ist somit in den beiden Kollektiven nicht signifikant unterschiedlich.

Angesichts der schwierigen Diagnostizierbarkeit sicherer invasiver Aspergillosen wurde festgelegt, als sekundäres Studienziel die Inzidenz von persistierendem Fieber (> 72h) oder möglicher pulmonaler Aspergillosen gemäß der Kriterien nach Ascioğlu et al. zu evaluieren. Im Ambisome®- Kollektiv traten bei insgesamt 58 der 98 evaluierbaren Studienteilnehmer (59%) entsprechende Symptome auf, im Vergleichskollektiv waren 61 der 118 Patienten betroffen (52%). Diese Werte unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Die Analyse hinsichtlich persistierendem Fiebers (> 72h) ergab folgendes Bild: Bei den Studienpatienten der Inhalationsprophylaxe trat in 25 Fällen (26%) mindestens einmal länger anhaltendes Antibiotika- resistentes Fieber (> 72h) auf, weshalb man mit der systemischen antimykotischen Therapie begann. Im Vergleichskollektiv wurden 34 Patienten (29%) wegen persistierendem Fieber systemisch behandelt.

Bezüglich der Inzidenz möglicher pulmonaler Aspergillosen ließ sich Folgendes feststellen: Im Inhalationsstudienkollektiv wurden 33 Patienten (34%) auf Grund von radiologischen Lungenveränderungen, die – in Zusammenschau mit der Klinik des Patienten - mit einer Pilzinfektion vereinbar gewesen waren, mit systemischen Antimykotika behandelt, während dies beim Vergleichskollektiv 27 Mal (23%) der Fall war. Abweichend von den Kriterien von Ascioğlu et al. (s. 8.2., S. 78) wurden diese Fälle pneumonischer Infiltrate zum erweiterten Kollektiv möglicher pulmonaler Aspergillosen gezählt.

Insgesamt unterscheiden sich die Patientenkollektive weder hinsichtlich der Inzidenz persistierenden Fiebers noch in Bezug auf die Inzidenz möglicher Aspergillosen signifikant voneinander.

3.4.2.1.3. Ein- Jahres- Gesamtüberleben der Patienten mit AML- Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses für die prophylaktische Inhalation mit lipAB befanden sich 48 der 72 Patienten mit AML im Erstdiagnosestadium. Während die Erkrankung bei 33 der 48 Patienten innerhalb des gesamten Studienzeitraums ausschließlich mit Chemotherapiezyklen behandelt wurde, erhielten 15 Patienten im Beobachtungszeitraum neben Induktionschemotherapien auch eine allo- KMT/ PBSCT. In 3 Fällen ist das Ein- Jahres- Überleben ungewiss, da die Patienten innerhalb dieses Jahres verzogen sind und die neuen Wohnorte sowie die weiterbehandelnden Ärzte nicht bekannt sind. Daher sind lediglich 45 Patienten hinsichtlich des Ein- Jahres- Gesamtüberlebens evaluierbar.

Von diesen 45 Patienten lebten nach einem Jahr noch 36 Patienten (80%), während 9 Patienten (20%) verstorben waren. Von den Überlebenden hatten 13 planmäßig, 19 nicht planmäßig und 4 niemals inhaliert. 3 der Verstorbenen zählen zur Gruppe der planmäßigen Inhalierer, 3 zu der der nicht planmäßigen Inhalierer und weitere 3 hatten niemals inhaliert.

Im Vergleichskollektiv befanden sich zu Beginn der jeweiligen Beobachtungszeit 52 AML- Patienten im Ersterkrankungsstadium. 8 dieser Patienten wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums mit einer allo- KMT/ PBSCT behandelt. Ein Jahr nach Beginn des ersten Chemotherapiezyklus lebten noch 28 der 52 Patienten. Von den transplantierten Patienten lebten nach einem Jahr noch 4. Insgesamt waren nach einem Jahr noch 28 (54%) der Patienten mit AML- Erstdiagnose am Leben, während 24 (46%) verstorben waren.

Während also von den Patienten mit AML- Erstdiagnose, die an der Ambisome®- Inhalationsstudie teilnahmen, nach einem Jahr noch 80% lebten, waren aus der Kontrollgruppe des Vergleichskollektivs nach einem Jahr nur noch 54% am Leben. Daraus ergibt sich ein signifikant besseres Ein- Jahres- Gesamtüberleben ($p < 0,01$) für die Patienten aus dem Ambisome®- Studienkollektiv.

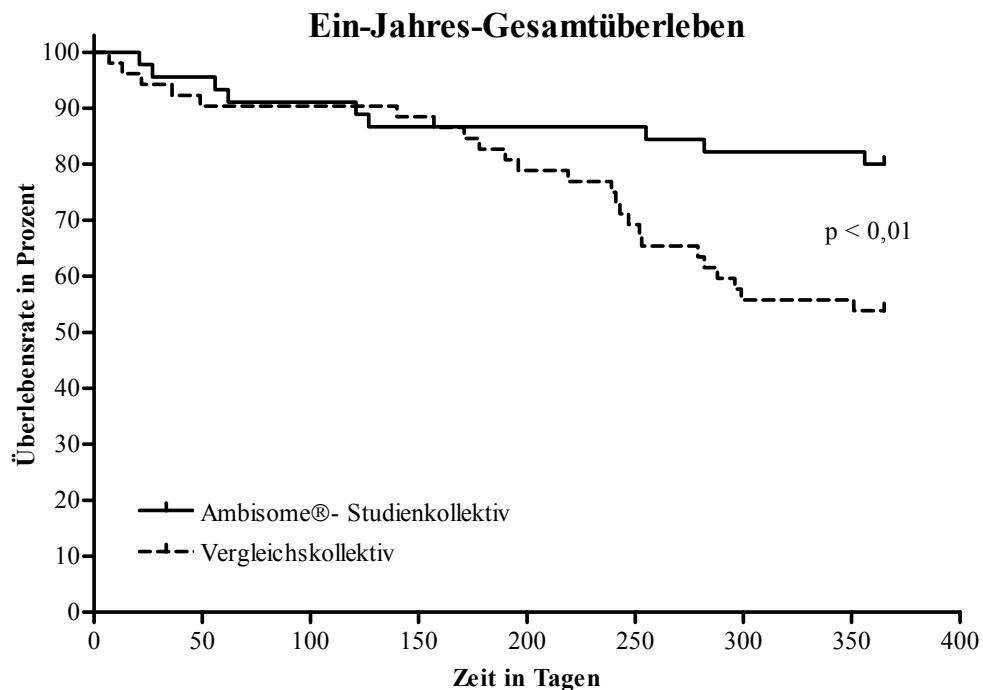


Abb. 3.3 Kaplan- Meier- Kurve zum Ein- Jahres- Gesamtüberleben der Patienten mit AML- Erstdiagnose im Studien- und Vergleichskollektiv

3.4.2.2. Zusätzliche Auswertungen

Im Rahmen der Evaluation der Inhalationsstudie haben sich über die primären und sekundären Studienziele hinaus einige zusätzliche Aspekte ergeben, denen sich folgender Abschnitt widmet.

3.4.2.2.1. Häufigkeit der Verabreichung einer systemischen Pilztherapie

Von den 98 evaluierbaren Patienten der Studie zur prophylaktischen Inhalation von lipAB erhielten 68 Patienten mindestens einmal innerhalb des gesamten Studienzeitraums eine systemische Anti- Aspergillus- Therapie. Im Vergleichskollektiv wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums ebenfalls 68 der 118 Patienten mit einer systemischen Pilztherapie behandelt. Hinsichtlich der Häufigkeit der Verabreichung

einer systemischen Pilztherapie ist zwischen dem Ambisome®- und dem Vergleichskollektiv kein signifikanter Unterschied festzustellen.

	Ambisome®- Kollektiv		Vergleichskollektiv	
	n = 98	100%	n = 118	100%
Systemische Anti-Aspergillus- Therapie	68	69%	68	58%
Keine systemische Anti-Aspergillus- Therapie	30	31%	50	42%

Tab. 3.3 Prozentualer Anteil der Patienten des Studien- und Vergleichskollektivs, die eine systemische Pilztherapie erhielten im Vergleich zu denen, die keine erhielten

Von den 30 Teilnehmern an der Inhalationsstudie, die niemals eine systemische Anti-Aspergillus- Therapie erhielten, waren lediglich zwei Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum stets fieberfrei, während die verbleibenden 28 unter kurzen Fieberschüben litten, die jedoch keinen Behandlungsgrund für eine systemische Pilztherapie darstellten.

Im Ambisome®- Kollektiv lauteten die Indikationen für eine systemische Pilztherapie in absteigender Häufigkeit: pneumonische Infiltrate, persistierendes Fieber, steigendes bzw. positives Aspergillus- Antigen, wahrscheinliche Aspergillose, Exazerbation einer Sinusitis, intensivierte Prophylaxe bei allo- KMT und Verdacht auf eine nicht-pulmonale Pilzinfektion. Die systemische Therapie wurde im Mittel am 36. Tag (Median = 25 Tage) nach Beginn des ersten Chemotherapiezyklus begonnen. Im historischen Vergleichskollektiv wurde im Mittel am 29. Tag (Median = 20 Tage) nach Beginn des ersten Chemotherapiezyklus mit der Anti- Aspergillus- Therapie begonnen. Tabelle 3.4 stellt die Gründe für die Verabreichung einer systemischen Anti-Aspergillus- Therapie im Studienkollektiv denen des historischen Vergleichskollektivs gegenüber.

Gründe für systemische Anti- Aspergillus- Therapie	Ambisome®- Kollektiv		Vergleichskollektiv	
	n = 68	100%	n = 68	100%
Sichere/ wahrscheinliche Aspergillose	2	3%	4	6%
Pulmonale Infiltrate/ mögliche Aspergillose	33	49%	27	40%
Steigendes/ positives Aspergillus- AG (ohne Fokus)	3	4%	0	0%
Persistierendes Fieber (ohne Fokus)	25	37%	34	50%
V. a. nicht- pulmonale Pilzinfektion	3	4%	3	4%
Intensivierte Prophylaxe bei allo- KMT	2	3%	0	0%

Tab. 3.4 Gründe für die Verabreichung einer systemischen Pilztherapie im Studien- und Vergleichskollektiv in absoluter und prozentualer Darstellung

Zwar wurden im Ambisome®- Kollektiv nur halb so viele sichere oder wahrscheinliche pulmonale Aspergillosen beobachtet wie im Vergleichskollektiv (3% versus 6%), allerdings handelt es sich hierbei um keinen signifikanten Unterschied. Im Hinblick auf die anderen Gründe für den Erhalt einer systemischen Anti- Aspergillus- Therapie unterscheiden sich die Kollektive ebenfalls nicht signifikant.

3.4.2.2.2. Detaillierte Analyse einzelner Subkollektive

Im folgenden Abschnitt werden die Subkollektive der „planmäßigen Inhalierer“, der „nicht- planmäßigen Inhalierer“ und der Patienten, die niemals eine Inhalation durchgeführt haben, genauer erörtert und vergleichend analysiert.

3.4.2.2.2.1. Inhalation planmäßig durchgeführt

Die Gesamtinhalationsdauer im Subkollektiv der 46 Patienten, die die Inhalationsprophylaxe mit lipAB planmäßig durchführten, betrug – einschließlich Inhalationspausen – im kürzesten Fall 13 und im längsten Fall 207 Tage (Mittelwert = 67,0 Tage; Median = 35 Tage). In der Summe erstrecken sich die Inhalationspausen von 0 bis 152 Tagen (Mittelwert = 23,4 Tage; Median = 0 Tage). Daraus ergibt sich die

effektive Inhalationszeit, d.h. die Gesamtinhalationsdauer abzüglich der Inhalationspausen, mit einem Mindestwert von 13 Tagen und einem Maximalwert von 103 Tagen (Mittelwert = 43,6 Tage; Median = 33 Tage).

Von den 46 Patienten erhielten 24 Patienten während der Zeit, in der sie die Inhalationsprophylaxe durchführten, eine allo- KMT/ PBSCT.

Von diesen 46 planmäßigen Studienpatienten haben 37 bis zur Rekonstitution der neutrophilen Granulozyten und 9 bis zum Beginn einer systemischen Anti- Aspergillus-Therapie inhaliert. 17 der 46 Patienten benötigten während der gesamten Zeit der Studienbehandlung und der Nachbeobachtungszeit keine systemische Aspergillus-wirksame Therapie. Die verbleibenden 29 Patienten erhielten mindestens einmal eine systemische Anti- Aspergillus- Therapie, die im Mittel am 40. Tag nach Beginn des ersten Chemozyklus nach Studieneinschluss begonnen wurde. Im kürzesten Fall beträgt dieses Intervall 9, im längsten Fall 175 Tage (Median = 25 Tage). Während 20 Patienten eine systemische Therapie erhielten, die sich über mehr als 10 Tage erstreckte, wurde 9 Patienten nur eine kurzzeitige systemische Therapie verabreicht. Die Gründe für die Verabreichung einer Aspergillus- wirksamen Therapie gehen aus Tabelle 3.5 hervor.

Gründe für systemische Anti-Aspergillus- Therapie n = 29	Systemische Therapie < 10 Tage n = 9	Systemische Therapie > 10 Tage n = 20
Wahrscheinliche Aspergillose	0	1
Pulmonale Infiltrate	2	11
Persistierendes Fieber	6	4
Intensivierte Prophylaxe	0	2
Steigendes Aspergillus- Antigen	0	1
V. a. nicht- pulmonale Pilzinfektion	1	1

Tab. 3.5 Gründe für systemische Anti- Aspergillus- Therapie in der Gruppe der planmäßigen Inhalierer

Die kurzzeitige, systemische Pilztherapie wurde in allen 9 Fällen noch während der Inhalation bzw. innerhalb einer Woche nach der Inhalationsbehandlung angesetzt. 5 Patienten entschlossen sich, die Inhalationsprophylaxe trotz der Therapie fortzuführen. Die längerfristige Pilztherapie wurde in 18 Fällen ebenfalls während oder innerhalb

einer Woche nach Inhalation begonnen. In den verbleibenden Fällen wurde die systemische Therapie einmal 2 Wochen und einmal 5 Wochen nach der letzten Inhalation begonnen.

24 der 46 planmäßigen Inhalierer erhielten während der Zeit, in der sie die Inhalationsprophylaxe durchführten, eine allo- KMT/ PBSCT.

Von den 46 Patienten sind 4 innerhalb des Studienzeitraums verstorben, wobei die Todesursachen „ARDS bei histologisch gesichertem Alveolarschaden mit Sepsis“, „Herz- Kreislaufversagen bei intracerebraler Einblutung bei Thrombopenie (Blastenkrise einer AML M5)“, „Sepsis mit Nierenversagen und Pneumonie (Blastenkrise einer AML M2)“ und „Multiorganversagen“ lauteten. Zwei der Verstorbenen hatten im Studienzeitraum eine länger dauernde Pilztherapie, einer eine kurzzeitige und einer keine Pilztherapie erhalten.

3.4.2.2.2. Inhalation nicht- planmäßig durchgeführt

Von den 41 Studienteilnehmern, die die Inhalation nicht planmäßig durchführten, hatten 28 Patienten die Inhalation vorzeitig abgebrochen, d.h. die Inhalationsprophylaxe wurde nicht bis zu einer Rekonstitution der neutrophilen Granulozyten $> 1/\text{nl}$ angewandt. In den meisten dieser Fälle (20) wurde die Inhalation auf Wunsch der Patienten hin beendet. Sie empfanden die im Abschnitt 3.4.1. aufgeführten Begleiterscheinungen der Inhalation als störend und lehnten deshalb eine weitere Inhalation ab. In den wenigen übrigen Fällen waren reduzierter Allgemeinzustand (2), Mukositis (1), vorzeitige Entlassung (2), mangelnde Compliance eines Studienteilnehmers sowie eine irrtümliche, vorzeitige Beendigung der Inhalation seitens der Physiotherapie ursächlich. In einem Fall ist der Grund für den vorzeitigen Inhalationsabbruch nicht dokumentiert.

Die verbleibenden 13 Patienten nahmen die Inhalation bei späteren Chemotherapiezyklen, die innerhalb des Studienzeitraums lagen, nicht wieder auf und werden deshalb ebenfalls zu den „nicht- planmäßigen Inhalierern“ gezählt.

Die Gesamtinhalationsdauer der 41 Patienten erstreckt sich über einen Zeitraum von mindestens 1 Tag bis maximal 164 Tagen (Mittelwert = 41,2 Tage; Median = 23 Tage), wobei die Inhalationspausen zwischen 0 und 111 Tagen rangieren (Mittelwert = 14,5 Tage; Median = 0 Tage). Die effektive Inhalationszeit beträgt somit mindestens 1 Tag bis maximal 75 Tage (Mittelwert 26,7 Tage; Median = 23 Tage). 15 Patienten beendeten die Inhalation innerhalb der ersten vier Tage nach Inhalationsbeginn, während 26 Patienten über einen Zeitraum von mehr als vier Tagen inhalierten.

Insgesamt wurden 9 der 41 Patienten während bzw. innerhalb einer Woche nach einer Inhalationsbehandlung mit einer allo- KMT/ PBSCT behandelt.

13 der 41 Patienten benötigten zu keiner Zeit eine systemische Anti- Aspergillus- Therapie. Bei den übrigen 28 Patienten wurde im Mittel am 38. Tag (Min 0 Tage; Max 177 Tage; Median = 27 Tage) nach Beginn des ersten Chemozyklus nach Studieneinschluss mit der systemischen Pilztherapie begonnen. Welche Gründe für die 21 langfristigen und die 7 kurzfristigen Pilzbehandlungen bestanden, geht aus Tabelle 3.6 hervor.

Gründe für systemische Anti-Aspergillus- Therapie n = 28	Systemische Therapie < 10 Tage n = 7	Systemische Therapie > 10 Tage n = 21
Wahrscheinliche Aspergillose	0	1
Pulmonale Infiltrate	3	11
Persistierendes Fieber	4	7
Steigendes Aspergillus- Antigen	0	1
Positives Aspergillus- Antigen	0	1

Tab. 3.6 Gründe für systemische Anti- Aspergillus- Therapie in der Gruppe der nicht- planmäßigen Inhalierer

In 6 der 7 Fälle, in denen eine kurzzeitige, systemische Pilztherapie verabreicht wurde, wurde noch während der Inhalationsbehandlung mit der systemischen Antimykose begonnen, wobei sich 3 der 6 Patienten entschieden parallel zur systemischen Therapie die Inhalation fortzuführen. In einem Fall wurde zwei Wochen nach Beendigung der Inhalation mit der systemischen Pilzbehandlung begonnen.

Die längerfristige Pilztherapie wurde elfmal während bzw. innerhalb einer Woche nach Inhalation, dreimal 2 Wochen, zweimal 4 Wochen, zweimal 5 Wochen und jeweils einmal 6, 7 und 12 Wochen nach Ende der Inhalation begonnen.

Zwischen den 15 Patienten, die „früh“, d.h. innerhalb der ersten vier Tage, die Inhalation abbrachen, und den 26, die länger an der Prophylaxemaßnahme festhielten, ergibt sich hinsichtlich der Häufigkeit und Dauer einer systemischen Therapie kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 3.7).

Systemische Anti-Aspergillus- Therapie	Inhalation > 4 Tage		Inhalation ≤ 4 Tage	
	n = 26	100%	n = 15	100%
Keine systemische Pilztherapie	8	31%	5	33%
Systemische Therapie < 10 Tage	5	19%	2	13%
Systemische Therapie > 10 Tage	13	50%	8	53%

Tab. 3.7 Häufigkeit und Dauer einer systemischen Pilztherapie der nicht- planmäßigen Inhalierer mit „frühem“ und „spätem“ Inhalationsabbruch

Insgesamt sind 3 der 41 Patienten innerhalb des Studienzeitraums verstorben. Die Todesursachen lauteten „Respiratorische Insuffizienz bei progredienter Pilzpneumonie“, „Respiratorische Insuffizienz bei Capillary- Leak- Lungenödem auf dem Boden einer AUL“ und „Nekrotisierende Enzephalitis mit Pilznachweis (Sprosspilze)“. Zwei erhielten innerhalb der Studienzeit eine länger dauernde und einer eine kurzzeitige systemische Anti- Aspergillus- Therapie.

Tabelle 3.8 stellt wesentliche Charakteristika der Studienteilnehmer, die die Inhalationsprophylaxe planmäßig befolgt haben, denen gegenüber, die die Inhalation nicht nach Plan beendeten.

	Planmäßig inhaliert	Nicht planmäßig inhaliert
Anzahl der Patienten	46	41
Gesamtinhalationsdauer (incl. Inhalationspausen) in Tagen Median/ Mittelwert	35/ 67,0	23/ 41,2
Effektive Inhalationsdauer (abzgl. Inhalationspausen) in Tagen Median/ Mittelwert	33/ 43,6	23/ 26,7
Patienten mit allo- KMT während bzw. innerhalb 1 Woche nach Inhalation	24	9
Systemische Anti- Aspergillus- Therapie Beginn am Tag X nach Chemobeginn Median/Mittelwert	29 25/ 39,8	28 27/ 37,5
Patienten mit systemischer Therapie < 10 Tage	9	7
Patienten mit systemischer Therapie > 10 Tage	20	21
Während Studienteilnahme verstorbene Patienten	4	3

Tab. 3.8 Charakteristika der planmäßigen und der nicht- planmäßigen Inhalations- Patienten

3.4.2.2.2.3. keine Inhalation durchgeführt

Von den 98 Studienteilnehmern, die die Einschlusskriterien erfüllen, führten 10 niemals eine Inhalation durch. In zwei Fällen besteht der Grund darin, dass man sich kurz nach Studieneinschluss entschied eine systemische Pilztherapie zu beginnen. In jeweils zwei weiteren Fällen wurden „reduzierter Allgemeinzustand“ und „Wunsch des Patienten“ als Grund dafür angegeben, dass letztendlich keine Inhalationsprophylaxe durchgeführt wurde. Ein weiteres Mal wurde aufgrund der mangelnden Compliance eines Patienten die Ambisome®- Verneblung nicht begonnen. In drei Fällen ist kein Grund dokumentiert, weshalb nach Studieneinschluss niemals inhaliert wurde.

Alle 10 Patienten erhielten innerhalb eines dreimonatigen Beobachtungszeitraums nach Studieneinschluss eine systemische Pilztherapie, wobei es sich in 9 Fällen um eine längerfristige (> 10 Tage) und bei einem Patienten um eine kurzzeitige Therapie handelte. Anlass für eine längerfristige Antimykose waren bei 5 Patienten pulmonale

Infiltrate, bei 3 Patienten persistierendes Fieber und bei einem Patienten eine Pansinusitis mit Orbitakomplikationen. Die kurzzeitige Pilzbehandlung wurde aufgrund persistierenden Fiebers gestartet.

3 der 10 Patienten sind innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben. Die Todesursachen waren „Sepsis in der Neutropenie als Folge von AML und Pneumocystis carinii- Pneumonie“, „Kreislaufinsuffizienz als Folge von Nierenversagen bei malignem Aszites (AML)“ und „Cerebrale Einklemmung bei intracerebraler und subduraler Blutung auf dem Boden einer nicht substituierbaren Thrombozytopenie“.

Tabelle 3.9 stellt die systemischen Aspergillus- wirksamen Therapiemaßnahmen der Patienten, die niemals inhalierten, den Kollektiven gegenüber, die die Inhalation durchführten.

n = 97	Planmäßig inhaliert		Nicht planmäßig inhaliert		Keine Inhalation durchgeführt	
	n = 46	100%	n = 41	100%	n = 10	100%
Keine systemische Anti-Aspergillus- Therapie	17	37%	13	32%	0	0%
Kurzzeitige systemische Therapie (< 10 Tage)	9	20%	7	17%	1	10%
Längere systemische Therapie (> 10 Tage)	20	43%	21	51%	9	90%

Tab. 3.9 Aspergillus- wirksame Therapie in den drei Subkollektiven

Während sich die Subkollektive der planmäßigen und der nicht planmäßigen Inhalierer hinsichtlich des Erhalts einer antimykotischen Therapie nicht signifikant unterscheiden, grenzt sich die Gruppe der Patienten, die niemals inhalierten, durch einen signifikant häufigeren Einsatz von systemischen Antimykotika ($p < 0,05$) von den beiden anderen Subkollektiven deutlich ab. Während von den Patienten, die niemals eine Inhalation durchführten, 100% eine systemische Therapie erhielten, kamen systemische Antimykotika bei den nicht planmäßigen Inhalierern in 68% der Fälle und bei den planmäßigen Studienteilnehmern in nur 63% der Fälle zum Einsatz.

Neben dem insgesamt häufigeren Einsatz einer Anti- Aspergillus- Therapie fällt die Gruppe der Nie- Inhalierer – sowohl im Vergleich mit den planmäßigen als auch mit den nicht planmäßigen Inhalierern – insbesondere auch durch einen signifikant höheren

Anteil langfristiger systemischer Pilztherapien (90%) auf ($p < 0,05$). Wie deutlich diesbezüglich der Unterschied zwischen den Patienten, die niemals inhalierten, und den anderen beiden Subkollektiven ist wird aus Abbildung 3.4 ersichtlich.

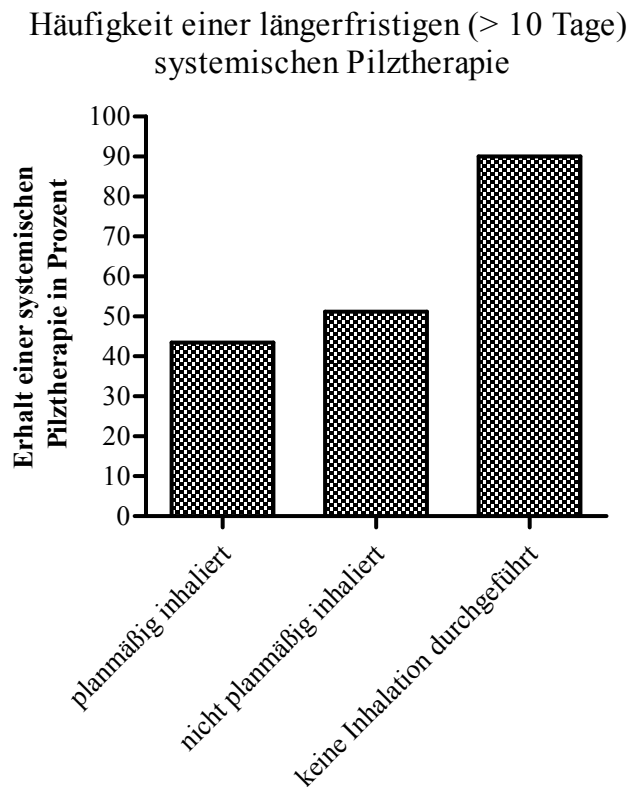


Abb. 3.4 Erhalt einer längerfristigen systemischen Therapie in den drei Subkollektiven

3.4.2.2.3. Todesursachen der Patienten mit AML- Erstdiagnose

Angeichts des signifikant besseren Ein- Jahres- Gesamtüberlebens ($p < 0,01$) der Patienten mit AML- Erstdiagnose aus dem Ambisome®- Kollektiv (80%) verglichen mit denen aus dem Vergleichskollektiv (54%) (s. 3.4.2.1.3.), wurde im Rahmen der Auswertung eine ex- post- Analyse der Todesursachen angestrebt. Die Evaluation der Todesursachen gestaltete sich jedoch insofern schwierig, als in zahlreichen Fällen, in denen die Patienten zu Hause oder in peripheren Krankenhäusern verstorben sind, lediglich sehr knappe Abschlussberichte vorhanden waren oder manchmal nur die ICD-10 verschlüsselte Todesursache in Erfahrung gebracht werden konnte. Es wurde in allen Fällen nach zusätzlichen Informationen und Befunden gesucht, welche präfinal auf eine pulmonale Pilzinfektion hinweisen könnten.

Von den 45 Studienpatienten mit AML- Erstdiagnose, die hinsichtlich des Ein- Jahres- Überlebens evaluierbar sind, lebten nach einem Jahr noch 36 (80%), während 9 (20%) verstorben waren. Von den Überlebenden hatten 13 planmäßig, 19 nicht planmäßig und

4 niemals inhaliert. 3 der Verstorbenen zählen zur Gruppe der planmäßigen Inhalierer, 3 zu der der nicht planmäßigen Inhalierer und weitere 3 hatten niemals inhaliert.

Die Todesursachen der 3 Patienten, die niemals inhalierten, lauteten „Kreislaufinsuffizienz in Folge von Nierenversagen bei maligner Aszites (AML)“, „Cerebrale Einklemmung bei intracerebraler und subduraler Blutung auf dem Boden einer nicht substituierbaren Thrombozytopenie“ und „Sepsis in der Neutropenie als Folge von AML und Pneumocystis carinii Pneumonie“.

Die Todesursachen der 3 Patienten, die die Inhalation nicht planmäßig zu Ende führten, waren „Nekrotisierende Enzephalitis mit Pilznachweis (Sprosspilze)“, „Therapierefraktäres Rezidiv einer AML“ und „Blastenkrise bei AML mit chronischer Anämie“. Im letzten Fall wurde unmittelbar präfinal in Röntgen- Thorax- Aufnahmen der Verdacht auf pneumonische Infiltrationen oder eine Lymphangiosis carcinomatosa gestellt. Bei dem Patienten mit der histo- pathologisch diagnostizierten nekrotisierenden Enzephalitis wurde präfinal im Liquor Bacillus cereus nachgewiesen.

Bei den 3 Patienten, die planmäßig inhalierten, wurden als Todesursachen „Herzstillstand bei AML“, „ARDS bei histologisch gesichertem Alveolarschaden mit Sepsis“ und „Respiratorische Insuffizienz bei Aspergillus- Pneumonie auf dem Boden einer schweren GvHD nach allo- KMT“ eruiert. Der Patient mit der Aspergillus- Pneumonie zeigte während der Inhalations- Prophylaxe keine Anzeichen einer invasiven Aspergillose und führte die Inhalation planmäßig bis zur Rekonstitution der neutrophilen Granulozyten durch. Erst 5 Wochen nach Inhalationsende - als der Patient sich schon einige Zeit unter immunsuppressiver Therapie nach allo- KMT befand und eine GvHD entwickelte - entschloss man sich zu einer intensivierten Prophylaxe mit einem systemischen Antimykotikum (Sempera®).

Im Vergleichskollektiv lebten ein Jahr nach Beginn des ersten Chemotherapiezyklus im Beobachtungszeitraum noch 28 der 52 Patienten mit AML- Erstdiagnose (54%). In den Fällen der 24 verstorbenen Patienten (46%) konnten folgende Todesursachen in Erfahrung gebracht werden:

- „HerzKreislaufversagen bei AML“ (11x); in fünf Fällen liegt eine Konkretisierung des Geschehens vor: 2x „bei Sepsis“, 1x „bei unbeherrschbaren Pneumonien“, 1x „bei schwerer GvHD mit Epistaxis, oralen Blutungen, Hämaturie und Hämatochezie“, 1x „bei therapierefraktärer Leukose mit dringendem V. a. Rezidiv der Meningiosis Leukämika“

- „Cerebrale Massenblutung“ (4x)

-„Multiorganversagen“ (3x); 1x „bei schwerer GvHD der Leber“, 1x „bei nichtbeherrschbarer Kreislaufsituation und Koagulopathie bei fulminanter Sepsis“, 1x „bei Sepsis bei Pneumonie beidseits“

In den verbleibenden 6 Fällen lauteten die Todesursachen „Therapierefraktäre AML“, „Akuter Vorderwand- Infarkt“, „Akutes Nierenversagen“, „Hepatorenales Syndrom, AML/ Plasmozytom/ Colon-CA“, „HHV6- Enzephalitis“ und „Suizid“.

Bei 8 der 24 Verstorbenen ist bekannt, dass unmittelbar präfinal eine Pneumonie bestand. Bei einem dieser 8 Verstorbenen wurde eine Aspergillus- Pneumonie diagnostiziert, bei 3 weiteren bestand der allgemeine Verdacht auf eine Pilzpneumonie.

4. Diskussion

4.1. Nebenwirkungen der Ambisome®- Verneblung

4.1.1. Toxizität

Geringe Toxizität und gute Verträglichkeit zählen zu den Hauptkriterien, die ein Medikament erfüllen muss, ehe es in der Prophylaxe von Krankheiten eingesetzt werden kann. Die Verneblung von liposomalem Amphotericin B hat bei keinem der Regensburger Studienteilnehmer zu schweren Toxizitätserscheinungen geführt, auf Grund derer die Inhalation von ärztlicher Seite her abgebrochen werden musste. Dieses Ergebnis korreliert mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen die prophylaktische Verneblung von lipAB untersucht wurde. In einer dieser Studien, in der lipAB- Aerosol (24mg 3x/Woche) in der Prophylaxe von invasiven Mykosen bei Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen erprobt wurde, wurde das Medikament von allen Patienten (n = 15) gut vertragen und musste in keinem Fall abgesetzt werden (Ruiz et al., 2005). In einer weiteren Placebo- kontrollierten Studie mit 271 neutropenischen Patienten kam es in der Gruppe, die zweimal pro Woche eine Inhalation mit 12mg lipAB durchführte, ebenso häufig zum Inhalationsabbruch wie in der Gruppe, die das Placebo inhalierten (n = 2) (Rijnders et al., 2008).

Während im Bereich der Pilzprophylaxe lipAB- Aerosol erst seit relativ kurzer Zeit erprobt wird, kann bei der intravenösen Verabreichung des Medikaments über die Jahre hinweg schon auf etliche Erfahrungswerte zurückgegriffen werden. LipAB wurde intravenös in der Pilzprophylaxe sowohl bei Kindern, die eine Stammzelltransplantation erhielten, als auch bei neutropenischen Erwachsenen eingesetzt und gut vertragen (Ringden et al., 1997; Mehta et al., 2006; Tollemar et al., 1993; Kelsey et al., 1999). In einer randomisierten Studie, in der niedrig dosiertes lipAB (50mg jeden zweiten Tag) intravenös in der Aspergillus- Prophylaxe bei Hochrisikopatienten (n = 110) erprobt wurde, kam es in 2,8% der Fälle aufgrund von Hautausschlag (n = 2) und infusions-assoziiertem Fieber (n = 1) zum Abbruch der Prophylaxemaßnahme. Doch auch in dieser Studie wurden keine schweren Toxizitätserscheinungen von Grad 3 oder 4 im Sinne der CTC- Kriterien beobachtet (Penack et al., 2006). Hinsichtlich der Toxizität bestätigen die Ergebnisse des Regensburger Ambisome®- Studienkollektivs folglich die

bisher in der Literatur beschriebene, gute Verträglichkeit der liposomalen Form des Amphotericin B.

4.1.2. Subjektive Verträglichkeit

Die subjektive Verträglichkeit der Ambisome®- Verneblung wurde von der überwiegenden Anzahl der 88 inhalierenden Patienten als positiv bewertet, wobei 45% (n = 40) die Verneblung als „nicht störend“ und weitere 37% (n = 33) als „etwas lästig“ empfanden. Lediglich 8% (n = 7) der Patienten empfanden die Prophylaxe als „unangenehm“ und 2% (n = 2) als „sehr unangenehm“. Insgesamt wurde am häufigsten über Hustenreiz geklagt, der vor allem zu Beginn der Inhalation einsetzte. Als zweithäufigstes wurde der schlechte Geschmack des Inhalats bemängelt, was auch in einem Fall die Bewertung „sehr unangenehm“ nach sich zog und zum umgehenden Inhalationsabbruch führte.

Bei der Evaluation der subjektiven Verträglichkeit wird ersichtlich, dass Begleiterscheinungen wie z. B. Hustenreiz und schlechter Geschmack von den Patienten individuell sehr unterschiedlich empfunden und bewertet werden. Während ein Patient initial einen Hustenreiz verspürte und dies lediglich als „etwas lästig“ wertete, war dasselbe Symptom für einen anderen Patienten Grund für einen sofortigen Inhalationsabbruch. In den 20 Fällen, in denen die Inhalation auf Wunsch des Patienten hin abgebrochen wurde, hätte eine noch umfassendere Anleitung durch das Personal der Physiotherapie sowie eine erneute Aufklärung über die erhofften Vorteile der Prophylaxemaßnahme seitens der betreuenden Ärzte wohl dazu beitragen können, dass mehr Patienten über die Anfangsschwierigkeiten hinweggesehen und die Inhalation planmäßig durchgeführt hätten. Angesichts der Tatsache, dass die lipAB- Inhalation objektiv gesehen sehr gut vertragen wurde, ist es bedauerndswert, dass die Prophylaxemaßnahme in einzelnen Fällen am unangenehmen Geschmack scheiterte. Nichtsdestotrotz gilt es diesen Punkt zu beachten und es liegt am Hersteller eine Weiterentwicklung der galenischen Formulierung anzustreben, die dieses Problem beseitigt. Denn durch eine Geschmacksverbesserung könnte die Compliance der Patienten wahrscheinlich noch gesteigert werden. In diesem Zusammenhang darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass unangenehmer Geschmack, Übelkeit und Erbrechen in einzelnen Fällen durch die parallel zur Inhalation laufende Chemotherapie ausgelöst oder verstärkt werden kann.

Neben diesem Aspekt hätten von ärztlicher und pflegerischer Seite die 13 Fälle vermieden werden können, in denen die Inhalation bei einem weiteren Chemotherapiezyklus oder einer allogenen Stammzelltransplantation innerhalb des Studienzeitraums nicht wieder aufgenommen wurde. Durch konsequentere Anleitung und Motivation hätte sich die Anzahl der Patienten, die nicht nach Plan an der Prophylaxemaßnahme teilnahmen, wahrscheinlich noch verringern lassen.

Vergleicht man die subjektiven Nebenwirkungen der Ambisome®- Inhalation mit Studiengruppen, die eine Inhalationsprophylaxe mittels konventionellem Amphotericin B untersucht haben, so fallen die Ergebnisse zu Gunsten der liposomalen Formulierung aus. Während bei der Ambisome®- Verneblung Husten einen Anteil von 46% an den subjektiven Nebenwirkungen hat, wird er in der Verneblung von ABdc in einer Studie (n = 65) mit 54% (Behre et al., 1995) und in einer weiteren (n = 29) mit 100% (Gryn et al., 1993) angegeben. Noch eindrücklicher ist der Vergleich hinsichtlich des unangenehmen Geschmacks und der Übelkeit bzw. des Erbrechens. Im Regensburger Studienkollektiv wurde der unangenehme Geschmack in 13% der Fälle als störende Begleiterscheinung empfunden, während bei Behre et al. 51% und bei Gryn et al. 100% den schlechten Geschmack des ABdc- Inhalats beklagten. Übelkeit und Erbrechen wurde bei der Ambisome®- Inhalation nur in 7% der Fälle angegeben, während bei Behre et al. 37% und bei Gryn et al. 69% unter diesen Symptomen litten. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die liposomale Formulierung des Amphotericin B als Prophylaxemedikament von Patienten subjektiv besser vertragen wird als das konventionelle Amphotericin B Deoxycholat.

4.2. Effektivität der Inhalationsprophylaxe

4.2.1. Inzidenz pulmonaler Aspergillosen

In Anbetracht der guten Erfahrungen, die man hinsichtlich der Effektivität einer Pilzprophylaxe sowohl mit intravenös verabreichtem ABdc und lipAB als auch mittels inhalativ verabreichten ABdc gemacht hat, waren bei Initiierung der Studie die Erwartungen groß, dass auch das lipAB- Aerosol durch eine gute Wirkkraft überzeugen könnte. In der Auswertung stellte sich jedoch heraus, dass sich das Ambisome®- Studienkollektiv und das historische Vergleichskollektiv hinsichtlich der Inzidenz sicherer oder wahrscheinlicher pulmonaler Aspergillosen nicht signifikant unterscheiden. In beiden Kollektiven ist die Anzahl von gesicherten oder

wahrscheinlichen Aspergillosen sehr gering (Ambisome® n = 2 (2%); Vergleich n = 4 (3%)). Bei genauerer Betrachtung fallen in beiden Kollektiven die zahlreichen Fälle auf, in denen man sich entschloss, aufgrund persistierenden Fiebers (Ambisome® n = 25 (26%); Vergleich n = 34 (29%)) oder pulmonaler Infiltrate (Ambisome® n = 33 (34%); Vergleich n = 27 (23%)) eine systemische Antimykose zu beginnen. Diese hohen Fallzahlen zeigen auf, mit welchen Schwierigkeiten die Diagnosestellung einer sicheren oder wahrscheinlichen Aspergillose im praktischen Alltag behaftet ist. Die EORTC/MSG- Kriterien für die Definition einer pulmonalen Pilzinfektion (Ascioglu et al., 2002) galten zwar als Leitstrukturen, doch es stellte sich heraus, dass nur in den seltensten Fällen eine eindeutige Festlegung auf eine sichere, wahrscheinliche oder mögliche Aspergillose gemäß dieser Klassifikation gelang. Diese Beobachtung wird durch eine Veröffentlichung (Subira et al., 2003) unterstützt, der zu Folge sich die Kriterien nach Ascioglu et al. zwar für die Standardisierung der Definition von invasiven Mykosen in Forschungsergebnissen eignen, nicht aber für die unmittelbare, klinische Entscheidung hinsichtlich Diagnose und Therapie. Sowohl im Ambisome®- als auch im Vergleichskollektiv wurde in fraglichen Fällen lieber frühzeitig eine antimykotische Therapie verordnet als die Patienten der Gefahr einer manifesten invasiven Aspergillose auszusetzen. Diese Entscheidung war aus medizinethischer Sicht gewiss die einzig richtige, erschwert jedoch erheblich die Beurteilung der Effektivität der Prophylaxemaßnahme.

Im Frühjahr 2008 wurden die Ergebnisse einer niederländischen Studie veröffentlicht, in der ebenfalls die Effektivität einer Aspergillose- Prophylaxe mittels Ambisome®- Inhalation untersucht wurde (Rijnders et al., 2008). Für diese Untersuchung wurden 271 neutropenische Patienten rekrutiert, von denen 139 lipAB und 132 ein Placebo zur Prophylaxe inhalierten. Die Resultate zeigen, dass sich im Gegensatz zur Placebo-Gruppe durch Ambisome®- Inhalation die Inzidenz pulmonaler Aspergillosen von 14% auf 4% senken ließ. Dieser deutliche Erfolg der prophylaktischen Ambisome®- Inhalation mag auf den ersten Blick überraschen, im Vergleich zur Regensburger Untersuchung müssen jedoch folgende Überlegungen angestellt werden: Zunächst ist auffällig, dass im Regensburger Vergleichskollektiv ohne Prophylaxe die Inzidenzrate gesicherter pulmonaler Aspergillosen bereits unter der der niederländischen Patientengruppe liegt, die eine medikamentöse Prophylaxe erhielt (3% versus 4%). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die nicht- medikamentösen Prophylaxemaßnahmen, wie z.B. Luftfilteranlagen und umfangreiche Abschottung der

Risikopatienten von potentiellen Infektionsquellen, am Regensburger Universitätsklinikum äußerst effektiv sind. Des Weiteren kann postuliert werden, dass bei solch niedrigen Inzidenzraten wie in unserer Untersuchung der Erfolg einer Inhalationsprophylaxe statistisch nur schwer nachweisbar ist. Dass das niederländische Kontrollkollektiv primär bereits eine vierfach höherer Aspergillose- Inzidenz aufzeigt als das Regensburger Kontrollkollektiv (14% versus 3%) könnte auch darin begründet liegen, dass in den Niederlanden mehr Bronchoskopien einschließlich Bronchoalveolärer Lavage (BAL) zur histopathologischen Diagnosesicherung durchgeführt und somit auch mehr Fälle gesicherter pulmonaler Aspergillose nachgewiesen wurden. Untersuchungen haben gezeigt, dass der Galaktomannan-Antigen- Test von bronchoskopisch gewonnenen Proben deutlich sensitiver ist als der von Serumproben (Becker et al., 2003; Musher et al., 2004). Wäre bei allen Regensburger Patienten, die bei Antibiotika- resistentem Fieber, pneumonischen Infiltraten oder steigendem Aspergillus- Antigen eine systemische Antimykose erhielten (Ambisome® n = 61 (62%); Vergleich n = 61 (52%)), die laborchemische Diagnostik einer BAL erfolgt, würde sich die Inzidenz gesicherter Aspergillose - nach diesem Erklärungsmodell - vermutlich etwas höher belaufen. Allerdings ist auch davon auszugehen, dass sich hinter diesen zahlreichen Fällen, in denen ohne harten Verdacht auf eine Aspergillose eine systemische Therapie begonnen wurde, nur ein geringer Prozentsatz „echter Aspergillose“ verbergen dürfte. Darüber hinaus fällt auf, dass im Gegensatz zur Untersuchung von Rijnders et al., am Regensburger Universitätsklinikum Patienten mit einer GvHD nach allo- KMT nicht von der Studie ausgeschlossen wurden. Diese Patienten sind besonders von der Gefahr einer invasiven Mykose bedroht, weshalb man bei ihnen eher zu einer frühzeitigen empirischen antimykotischen Therapie tendiert bevor man sie den Strapazen einer exzessiven Diagnostik aussetzt. Im weiteren Vergleich mit der Untersuchung von Rijnders et al. wird ersichtlich, dass in der Regensburger Studie zum einen deutlich weniger Patienten eine prophylaktische Inhalation mit lipAB durchführten (88 versus 139), zum anderen zur Bewertung der Effektivität kein zeitgleich randomisiertes Placebo- Kollektiv zur Verfügung stand, sondern ein historisches Vergleichskollektiv. Eine historische Kontrollgruppe ist im Hinblick auf die Evaluation der Inzidenz pulmonaler Aspergillose insofern problematisch, als sich die Risikokonstellationen für die Entwicklung einer invasiven pulmonalen Aspergillose über die Jahre hinweg ändern können. Die Sporendichte im Umfeld der hämato- onkologischen Stationen unterliegt ständigen Schwankungen und

ist beispielsweise abhängig von Bautätigkeiten in und um das Klinikum herum. Des Weiteren kann es sein, dass sich das Keimspektrum über die Jahre hinweg geändert hat, so dass das Ambisome®- Kollektiv z. B. mit resistenteren Aspergillus- Spezies in Kontakt kam als das historische Vergleichskollektiv. Während sich die Reihe der spekulativen Ansätze diesbezüglich sicherlich noch erweitern ließe, hat der Erfahrungswert aus zahlreichen Studien gelehrt, dass es sehr großer randomisierter Studien (Rijnders et al., 2008; Cornely et al., 2007) bedarf um den Nutzen einer Prophylaxemaßnahme unter Beweis zu stellen. Die geringere Anzahl an Studienpatienten, das historische Kontrollkollektiv sowie die insgesamt geringe Inzidenz gesicherter pulmonaler Aspergillosen sind wohl ursächlich dafür, dass in der Regensburger Untersuchung keine signifikante Verringerung von Pilzinfektionen durch die Inhalations- Prophylaxe sondern lediglich ein abnehmender Trend von 3% auf 2% beobachtet werden konnte.

4.2.2. Häufigkeit einer systemischen Pilztherapie

Retrospektiv gibt es Anzeichen dafür, dass seitens der behandelnden Ärzte die Bereitschaft zum empirischen Einsatz von systemischen Antimykotika im Ambisome®- Studienkollektiv höher war als im historischen Vergleichskollektiv:

Zum einen waren die Ärzte im Rahmen der in der Studienzeit vorgeschriebenen Untersuchungen dazu angehalten, beim geringsten Verdacht auf eine pulmonale Problematik eine Thorax- Röntgenaufnahme sowie bei Auffälligkeiten im Röntgen eine CT- Untersuchung der Lunge anzustreben. Das CT ist im Vergleich zu einer Röntgenaufnahme vor allem hinsichtlich kleiner pulmonaler Infiltrate sensitiver und wird von Jahr zu Jahr immer häufiger als diagnostisches Mittel herangezogen, weshalb es auch im Zeitraum der Ambisome®- Studie (2003 bis 2005) schon öfter eingesetzt worden sein dürfte als in der Zeit, aus der das historische Kontrollkollektiv stammt (2000 bis 2002). Trotz der guten Sensitivität einer CT- Untersuchung legten sich die Radiologen in den CT- Befunden der Patienten aus dem Ambisome®- Kollektiv so gut wie nie auf ein klassisches Korrelat einer Pilzinfektion, wie z.B. ein „Halo- sign“ fest. Vielmehr ist meist die Rede von „pulmonalen Infiltraten, die u. a. auch mit einer Pilzinfektion vereinbar seien“. Dieser relativ unspezifische, radiologische Befund war – in Zusammenschau mit der Klinik des Patienten - oft der Startschuss für eine systemische Antimykose, ohne dass weitere Diagnostik erfolgte.

Zum anderen dürfte den für die Ambisome®- Studie zuständigen Ärzten die Entscheidung zu einer systemischen Pilztherapie leichter gefallen sein, da sie mit dem 2002 neu zugelassenen Antimykotikum Voriconazol (VFEND®) ein gut verträgliches Antimykotikum zur Hand hatten, worauf man in der Zeit, aus der das Vergleichskollektiv stammt, noch nicht zurückgreifen konnte. Denn während es angesichts der zahlreichen, teils sehr schwer ausfallenden Nebenwirkungen einer systemischen Therapie mit ABdc – was in der Zeit des Vergleichskollektivs noch als Goldstandard galt – einiger Abwägungen bedurfte, birgt das neue Azol- Antimykotikum seltener Risiken. Dies dürfte ein Hauptgrund dafür sein, dass im Studienkollektiv der Entschluss zur systemischen Therapie leichter fiel und es relativ häufig zu einer systemischen Pilztherapie kam.

Diese Faktoren mögen wohl dazu beigetragen haben, dass nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Inhalationsprophylaxe insgesamt zu einem geringeren Bedarf an systemischen Antimykotika geführt hat. Allerdings lässt sich innerhalb des Ambisome®- Kollektivs diesbezüglich eine gewisse Effektivität ablesen. Vergleicht man nämlich die drei Subgruppen des Ambisome®- Kollektivs bezüglich der prozentualen Häufigkeit einer systemischen Pilztherapie, so lässt sich ein deutlich besseres Ergebnis zu Gunsten der Patienten erkennen, die an der Inhalationsprophylaxe teilnahmen ($p < 0,05$ bei ex-post- Analyse). Erhielten nämlich in der Gruppe der Patienten, die niemals eine Inhalation durchführten ($n = 10$), 100% eine systemische Anti- Aspergillus- Therapie, waren dies in der Gruppe der nicht planmäßigen Inhalierer 68% und bei den planmäßigen Inhalieren lediglich 63%. Bei weiterer Differenzierung lässt sich insbesondere im Hinblick auf eine längerfristige (>10 Tage), systemische Antimykose der positive Effekt der Inhalation erkennen. Während nur 43% der Patienten, die die Inhalation protokollgemäß durchführten, im Laufe der Studienzeit eine systemische Pilztherapie erhielten, wurden von den Patienten, die die Inhalation vorzeitig abbrachen, 51% und von den Patienten, die niemals inhalierten, 90% über einen längeren Zeitraum mit systemischen Antimykotika behandelt.

4.2.3. Ein- Jahres- Gesamtüberleben der Patienten mit AML- Erstdiagnose

Während sich das Ambisome®- Kollektiv zwar hinsichtlich der Inzidenz von sicheren oder wahrscheinlichen pulmonalen Aspergillosen sowie der Häufigkeit einer systemischen Pilztherapie nicht wesentlich vom historischen Vergleichskollektiv

unterscheidet, hebt es sich allerdings durch ein hochsignifikant ($p < 0,01$) besseres Ein-Jahres- Gesamtüberleben der Patienten mit AML- Erstdiagnose vom Vergleichskollektiv ab (80% versus 54%). Um zu sehen, ob das bessere Ein- Jahres- Gesamtüberleben im Zusammenhang mit der Inhalationsprophylaxe steht, wurde in beiden Kollektiven eine ex- post- Analyse der Todesursachen durchgeführt. Die Evaluation der genauen Todesursachen der Patienten gestaltete sich jedoch schwierig, da viele der Patienten außerhalb der Regensburger Universitätsklinik verstarben. Die von peripheren Krankenhäusern, niedergelassenen Ärzten sowie vom Tumorzentrum Regensburg angeforderten Berichte enthielten zum Teil nur sehr wenig klinische Daten und eine knappe Formulierung zur Todesursache, wie z. B. „Herz- Kreislauf- Versagen bei AML“ oder „Multiorganversagen bei AML“. Vergleicht man die mit einer Aspergillose assoziierte Letalität im Studien- und Vergleichskollektiv, so zeigt sich Folgendes: Bei einem Patienten aus dem Inhalationskollektiv wurde konkret eine durch Aspergillus- Pneumonie hervorgerufene respiratorische Insuffizienz auf dem Boden einer schweren GvHD als Todesursache diagnostiziert. Dergleichen ist aus den dokumentierten Todesursachen des Vergleichskollektivs nicht direkt zu entnehmen, dafür ist aber bekannt, dass bei 8 der 24 Patienten (33%) präfinal pneumonische Infiltrate nachgewiesen wurden. Zwei dieser Patienten verstarben laut Totenschein an unbeherrschbaren Pneumonien, wobei in beiden Fällen kein Erregernachweis vorliegt. Bei einem weiteren dieser Patienten wurde wenige Tage vor dem Tod eine Aspergillose diagnostiziert, als letztendliche Todesursache gilt jedoch das Multiorganversagen in Folge einer schweren GvHD. Bei 3 weiteren dieser 8 Patienten mit pneumonischen Beschwerden wurde kurz vor dem Tod der generelle Verdacht auf eine pulmonale Pilzinfektion gestellt. Angesichts der Tatsache, dass bei AML- Patienten und Patienten, die mit einer allo- KMT behandelt werden, 20 bis 30% aller Pilzinfektionen durch Aspergillus- Spezies hervorgerufen werden (Anaissie et al., 2003), ist es nicht unwahrscheinlich, dass ein Teil dieser Pilzinfektionen Aspergillosen waren. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass sich hinter den zahlreichen, unspezifizierten Fällen des Herz-Kreislauf- bzw. Multiorganversagens u. a. auch Aspergillus- Infektionen verbergen könnten.

In der Zusammenschau kann man festhalten, dass die Patienten, die an der Inhalationsstudie teilnahmen, präfinal weniger häufig von pneumonischen Beschwerden betroffen waren als die Patienten aus dem historischen Vergleichskollektiv. Allerdings wurde eine gesichert durch Aspergillus- Spezies verursachte Pneumonie mit

respiratorischer Insuffizienz letztlich nur bei einem Patienten aus dem Ambisome®-Kollektiv als Todesursache diagnostiziert. Bei diesem Patienten ist auffällig, dass er während der planmäßigen Durchführung der Inhalationsprophylaxe parallel zu einem Hochdosis- Chemozyklus (TAD- Schema) und einer anschließenden allo- KMT keinerlei Anzeichen für eine Aspergillus- Infektion zeigte. Er verstarb schließlich ein halbes Jahr nach der erfolgreichen allo- KMT. Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation mit Immunsuppressiva behandelt werden müssen, insbesondere in dieser späten Phase des Postengraftments von Aspergillus- und anderen Schimmelpilzinfektionen bedroht sind (Anaissie et al., 2003). Für diese Gruppe von Risikopatienten gilt es folglich suffiziente Prophylaxestrategien zu entwickeln, die sich nicht nur auf die Phase der Neutropenie sondern auch auf die des Postengraftments nach erfolgreicher allo- KMT erstrecken.

In Anbetracht der teils sehr spärlichen Informationen, die zu den Studien- und Vergleichs-Patienten nach den jeweiligen Beobachtungszeiträumen bis zu ihrem Tod vorliegen, ist es wohl nicht möglich, die Gründe für das signifikant bessere Ein- Jahres- Gesamtüberleben der Patienten aus dem Inhalationsstudienkollektiv definitiv herauszufinden. Dazu wäre es u. a. notwendig gewesen, alle Patienten mit AML- Erstdiagnose innerhalb des ersten Jahres nach Studienteilnahme regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen einzubestellen. Darüber hinaus hätte im Todesfall regelmäßig ein pathologisches Gutachten angestrebt werden müssen, um präfinal aufgetretene pulmonale Problematiken zu spezifizieren. Nichtsdestotrotz sollte das hochsignifikant bessere Ein- Jahres- Gesamtüberleben der Patienten mit AML- Erstdiagnose aus dem Ambisome®- Kollektiv Anlass genug sein, diesen Sachverhalt eingehender zu analysieren. Um eine definitive Aussage hinsichtlich des besseren Ein- Jahres- Gesamtüberlebens durch eine Inhalations- Prophylaxe treffen zu können, sollten zukünftige Untersuchungen im Idealfall an zeitgleich randomisierten Kollektiven durchgeführt werden, welche nach gleichen Leitlinien in der Therapie der Grunderkrankung sowie der infektiösen Komplikationen behandelt werden.

5. Zusammenfassung

Invasive Pilzinfektionen stellen ein schwerwiegendes Problem für Patienten dar, die an einer bösartigen, hämatologischen Erkrankung leiden und sich in Folge intensiver Therapiemaßnahmen in einer schweren Neutropenie befinden. In den letzten Jahrzehnten wurde in diesem Zusammenhang eine deutliche Zunahme von Infektionen durch Schimmelpilze der Aspergillus- Spezies festgestellt. Die hohe Letalität, die mit einer invasiven Aspergillose assoziiert ist, erfordert die Entwicklung effektiver Prophylaxemaßnahmen. Zu diesem Zweck wurde in der Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie der Universitätsklinik Regensburg im Zeitraum von 2003 bis 2005 in einer Phase II Studie die prophylaktische Verneblung von liposomalem Amphotericin B (Ambisome®) bei Patienten mit einer erwarteten Neutropenie von länger als 10 Tagen erprobt. 97 Patienten, die bezüglich der Inhalationsprophylaxe auswertbar waren, führten die Inhalation über eine Zeit von 0 bis maximal 103 Tagen durch (Median = 26 Tage). 46 der Studienteilnehmer führten die Inhalation protokollgemäß durch, 41 beendeten die Inhalation vorzeitig und 10 inhalierten nie. Es kam in keinem Fall zu schweren Toxizitätserscheinungen, aufgrund derer die Inhalation abgebrochen werden musste. 40 Patienten bewerteten die Inhalation als „nicht störend“, 33 als „etwas lästig“, 7 als „unangenehm“ und 2 als „sehr unangenehm“. Insgesamt wurden am häufigsten Husten und schlechter Geschmack als störende Begleiterscheinungen angegeben. Bei keinem der Studienpatienten wurde eine Aspergillose histologisch gesichert. In 2 Fällen lag – gemäß den Kriterien nach Asciglu et al., 2002 - eine wahrscheinliche Aspergillose vor. In zahlreichen Fällen wurde aufgrund pneumonischer Infiltrate oder Antibiotika- resistenten Fiebers eine systemische Pilztherapie begonnen. Im Vergleich mit einem historischen Patientenkollektiv ließ sich die Inzidenz pulmonaler Aspergillosen sowie die Häufigkeit einer systemischen Pilztherapie nicht signifikant verringern. Es konnte allerdings beobachtet werden, dass die Patienten, die planmäßig an der Inhalations- Prophylaxe teilnahmen, seltener eine systemische Antimykose erhielten als die Patienten, die niemals inhalierten (63% versus 100%, $p < 0,05$ bei ex-post- Analyse). Des Weiteren wurde im Ambisome®- Kollektiv ein signifikant besseres Ein- Jahres- Gesamtüberleben der Patienten mit AML- Erstdiagnose beobachtet als im historischen Vergleichskollektiv (80% versus 54%, $p < 0,01$). In der Zusammenschau mit positiven Ergebnissen einer anderen Untersuchung (Rijnders et al., 2008) lassen diese Resultate auf einen relevanten Nutzen der prophylaktischen Inhalation von Ambisome® schließen.

6. Literaturverzeichnis

Adler-Moore JP, Fujii G, Lee MJA, Satorius A, Bailey A, Proffitt RT (1993). In vitro and in vivo interactions of AmBisome with pathogenic fungi. *J. Liposome Res.* 3: 151-156

Adler-Moore J, Proffitt RT (2003). Effect of tissue penetration on AmBisome efficacy. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 4(2): 179-185

Allen SD, Sorensen KN, Nejdil MJ, Durrant C, Proffitt RT (1994). Prophylactic efficacy of aerosolized liposomal (AmBisome) and non-liposomal (Fungizone) amphotericin B in murine pulmonary aspergillosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 34(6): 1001-1013

Altmannsberger P, Holler E, Andreesen R, Krause SW (2007). Amphotericin B deoxycholate: no significant advantage of a 24 h over a 6 h infusion schedule. *J. Antimicrob. Chemother.* 60(1): 180-182

Anaissie EJ, Costa S (2001). Nosocomial aspergillosis is waterborne. *Clin. Inf. Dis.* 33: 1546-1548

Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (2003). Clinical mycology. *Elsevier Science Verlag* S.169, S.398ff

Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ (2002). Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin. Infect. Dis.* 34: 7-14

Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, Van Der Schee C, Hoogsteden HC, De Marie S (2003). Galactomannan detection in computerized tomography-based bronchoalveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br. J. Haematol.* 121(3): 448-457

Behre GF, Schwartz S, Lenz K, Ludwig WD, Wandt H, Schilling E, Heinemann V, Link H, Trittin A, Boenisch O, Treder W, Siegert W, Hiddemann W, Beyer J (1995). Aerosol amphotericin B inhalations for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic cancer patients. *Ann. Hematol.* 71: 287-291

Böhme A, Buchheidt D, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, Glasmacher A, Gümbel H, Heussel CP, Karthaus M, Lambrecht E, Ruhnke M, Südhoff T, Szelényi H (2000). Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO): Risikofaktoren für invasive Pilzinfektionen in der Hämatologie/Onkologie. Stand der Leitlinienversion: August 2000

www.dgho-infektionen.de/agiho/content/e2735/e2783/e5757/e14291/index_ger.html, Rev. 20.01.08

Böhme A, Buchheidt D, Einsele H, Guth S, Heussel G, Heussel CP, Junghanss C, Karthaus M, Kern WV, Kubin T, Maschmeyer G, Ostermann H, Silling G, Ruhnke M, Sezer O, Südhoff T, Szelényi H, Ullmann AJ (2003a). Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Therapie von Pilzinfektionen in der Hämatologie und Onkologie: Aspergillosen. Stand der Leitlinienversion: März 2003

www.dgho-infektionen.de/agiho/content/e2735/e3625/e7144/e7307/e14573/index_ger.html, Rev. 20.01.08

Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Karthaus M, Einsele H, Guth S, Heussel G, Heussel CP, Junghanss C, Kern WK, Kubin T, Maschmeyer G, Sezer O, Silling G, Südhoff T, Szelényi H, Ullmann AJ (2003b). Treatment of fungal infections in hematology and oncology- guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann. Hematol.* 82 (Suppl) 2: 133-140

Conneally E, Cafferkey MT, Daly PA, Keane CT, McCann SR (1990). Nebulized amphotericin B as prophylaxis against invasive aspergillosis in granulocytopenic patients. *Bone Marrow Transplant.* 5(6): 403-406

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, 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

Cornely OA, Ullmann AJ (2005). Klinische Anwendung von Antimykotika. 1. Auflage, UNI-MED, Bremen

Cornet M, Levy V, Fleury L, Lortholary J, Barquins S, Coureul MH, Deliere E, Zittoun R, Brücker G, Bouvet A (1999). Efficacy of prevention by high-efficiency particulate air-filtration or laminar air flow against aspergillus airborne contamination during hospital renovation. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 20: 508-513

De la Cámara R (2006). Antifungal prophylaxis in haematology patients. *Clinical Microbiology & Infection.* 12 Suppl 7: 65-76

De Laurenzi A, Matteocci A, Lanti A, Pescador L, Blandino F, Papetti C (1996). Amphotericin B prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients: a single center experience from 1980 to 1995. *Infection.* 24(5): 361-366

Denning DW (1991). Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host. *J. Antimicrob. Chemother.* 28 Suppl B: 1-16

Denning DW (1998). Invasive aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 26(4): 781-803; quiz 804-5

Denning DW (2000). Early diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet* 355 (9202): 423-424

- Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, Kibbler C, Kermery V, Offner F, Cordonnier C, Jehn U, Ellis M, Collette L, Sylvester R (1998).** An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *J. Infect.* 37(2): 173-180
- Deray G, Mercadal L, Bagnis C (2002).** Nephrotoxicity of Amphotericin B. *Nephrologie.* 23(3): 119-122
- Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD (2003).** Clinical mycology. *Oxford University Press, Inc. New York.* 221ff
- Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin Jr DK, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR (2004).** Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. *Transplantation* 77: 232–237
- Dubois J, Bartter T, Gryn J, Pratter MR (1995).** The physiologic effects of inhaled amphotericin B. *Chest* 108: 750–753
- Dupont B (2002).** Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J. Antimicrob. Chemother.* 49 Suppl 1: 31-36
- Dutcher JD (1968).** The discovery and development of amphotericin B. *Dis. Chest.* 54: 40-42
- Erjavec Z, Woolthuis GM, de Vries-Hospers HG, Sluiter WJ, Daenen SM, de Pauw B, Halie MR (1997).** Tolerance and efficacy of Amphotericin B inhalations for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 16(5): 364-368
- Francis P, Lee JW, Hoffman A, Peter J, Francesconi A, Bacher J, Shelhamer J, Pizzo PA, Walsh TJ (1994).** Efficacy of unilamellar liposomal amphotericin B in treatment of pulmonary aspergillosis in persistently granulocytopenic rabbits: the potential role of bronchoalveolar D-mannitol and serum galactomannan as markers of infection. *J. Infect. Dis.* 169(2): 356-368
- Gallis HA, Drew RH, Pickard WW (1989).** Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev. Inf. Dis.* 12: 308-328
- Glasmacher A, Prentice AG (2005).** Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J. Antimicrob. Chemother.* 56 Suppl 1:i23-i32
- Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K (1996).** Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J. Infect.* 33(1): 23-32
- Gryn J, Goldberg J, Johnson E, Siegel J, Inzerillo J (1993).** The toxicity of daily inhaled amphotericin B. *Am. J. Clin. Oncol.* 16(1): 43-46

- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group (2002).** Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 347(6): 408-415
- Herold G (2007).** Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln. 345
- Hertenstein B, Kern WV, Schmeiser T, Stefanic M, Bunjes D, Wiesneth M, Novotny J, Heimpel H, Arnold R (1994).** Low incidence of invasive fungal infections after bone marrow transplantation in patients receiving amphotericin B inhalations during neutropenia. *Ann. Hematol.* 68(1): 21-26
- Hof H, Dörries R (2005).** Medizinische Mikrobiologie (MLP, Duale Reihe), 3. komplett überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 483-487
- Humphreys H (2004).** Positive- pressure isolation and the prevention of invasive aspergillosis. What ist the evidence? *J. Hosp. Infect.* 56(2): 93-100; quiz 163
- Jeffery GM, Beard ME, Ikram RB, Chua J, Allen JR, Heaton DC, Hart DN, Schousboe MI (1991).** Intranasal Amphotericin B reduces the frequency of invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Am. J. Med.* 90: 685-692
- Johansen HK, Gotzsche PC (2000).** Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* (3): CD000969
- Jorgensen C, Dreyfus F, Vaixeler F, Guyomard S, Belanger C, Brunet F, Giraud T, Dupuis-Camay P (1989).** Failure of amphotericin B spray to prevent aspergillosis in granulocytopenic patients. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 31: 327-328
- Karthaus M, Böhme A, Cornely OA, Rath PM, Ruhnke M, Südhoff T, Ullmann AJ (2003).** Pilzinfektionen bei Krebspatienten: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie invasiver Mykosen. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage, Blackwell Verlag, Berlin, Wien
- Kelsey SM, Goldman JM, McCann S, Newland AC, Scarffe JH, Oppenheim BA, Mufti GJ (1999).** Liposomal aniphotericin (ambisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Trans.* 23:163-168
- Kwan CN, Medoff G, Kobayashi GS, Schlessinger D, Raskas HJ (1972).** The potentiation of antifungal effects of antibiotics by amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2: 61-65
- Lambros MP, Bourne DW, Abbas SA, Johnson DL (1997).** Disposition of aerosolized liposomal amphotericin B. *J. Pharm. Sci.* 86(9): 1066-1069

- Lass-Flörl C, Dierich MP (2004).** Epidemiologie und Expositionsprophylaxe nosokomialer Aspergillus-Infektionen bei hämatologischen Patienten *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 47(4): 379-383 (Springer Verlag)
- Leenders AC, de Marie S, ten Kate MT, Bakker-Woudenberg IA, Verbrugh HA (1996).** Liposomal amphotericin B (AmBisome) reduces dissemination of infection as compared with amphotericin B deoxycholate (Fungizone) in a rat model of pulmonary aspergillosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 38(2): 215-225
- Maddux MS, Barriere SL (1980).** A review of complications of amphotericin B therapy: recommendations for prevention and management. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 14: 177-181
- Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, Van Eldere J, Verbist L, Boogaerts M (1999).** Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J. Clin. Microbiol.* 37(10): 3223-3228
- Mehta P, Vinks A, Filipovich A, et al. (2006).** High-dose weekly AmBisome antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pharmacokinetic study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 12 (2): 235-240
- Meunier-Carpentier F, Snoek R, Gerain J, Muller C, Klastersky J (1984).** Amphotericin B nasal spray as prophylaxis against aspergillus in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 311: 1056
- Milatovic D (1997).** Systemische Therapie mit Antimykotika. *Internist.* 38(9): 869-875
- Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, Fridkin SK, Pappas PG, Warnock DW (2005).** Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med. Mycol.* 43 Suppl 1: 49-58
- Musher B, Fredricks D, Leisenring W, Balajee SA, Smith C, Marr KA (2004).** Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J. Clin. Microbiol.* 42(12): 5517-5522
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2005).** Arzneimittelwirkungen kompakt. Basiswissen Pharmakologie/ Toxikologie. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.* 394-396
- Myers SE, Devine SM, Topper RL, Ondrey M, Chandler C, O'Toole K, Williams SF, Larson RA, Geller RB (1992).** A pilot study of prophylactic aerosolized amphotericin B in patients at risk for prolonged neutropenia. *Leuk. Lymphoma.* 8(3): 229-233

Penack O, Schwartz S, Martus P, Reinwald M, Schmidt-Hieber M, Thiel E, Blau IW (2006). Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Ann. Oncol.* 17: 1306–1312

Potter M (2005). Strategies for managing systemic fungal infection and the place of itraconazole. *J. Antimicrob. Chemother.* 56 Suppl. S1, 149-154

Produktmonographie Ambisome®. GILEAD Sciences GmbH Martinsried b. München

Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduyn JK, Hop WC, Ruijgrok EJ, Löwenberg B, Vulto A, Lugtenburg PJ, de Marie S (2008). Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 46(9): 1401-1408

Ringden O, Andstrom EE, Remberger M, et al. (1997). Prophylaxis and therapy using liposomal amphotericin B (AmBisome) for invasive fungal infections in children undergoing organ or allogeneic bone-marrow transplantation. *Pediatr. Transplant.* 1 (2): 124-129

Roth C, Gebhart J, Just-Nübling G, von Eisenhart-Rothe B, Beinhauer-Reeb I (1996). Characterization of amphotericin B aerosols for inhalation treatment of pulmonary aspergillosis. *Infection.* 24(5): 354-360

Ruijgrok EJ, Vulto AG, Van Etten EW (2001). Efficacy of aerosolized amphotericin B desoxycholate and liposomal amphotericin B in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in severely immunocompromised rats. *J. Antimicrob. Chemother.* 48(1): 89-95

Ruiz I, Molina I, Gavalda J, et al. (2005). Safety and tolerability of nebulized liposomal amphotericin B in haematologic patients. In: Proceedings of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. *Abstr.* M-977

Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, Trittin A, Kern WV, Boenisch O, Bosse D, Lenz K, Ludwig WD, Hiddemann W, Siegert W, Beyer J (1999). Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood.* 93: 3654-3661

Subirà M, Martino R, Rovira M, Vazquez L, Serrano D, De La Cámara R (2003). Clinical applicability of the new EORTC/MSG classification for invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies and autopsy-confirmed invasive aspergillosis. *Ann. Hematol.* 82(2): 80-82

Swanink CM, Meis JF, Rijs AJ, Donnelly JP, Verweij PE (1997). Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting *Aspergillus* galactomannan. *J. Clin. Microbiol.* 35(1): 257-260

- Tietz HJ, Nenoff P, Ullmann AJ, Koch S, Handrick W, Mierzwa M, Seyfarth HJ (2005).** Organmykosen auf einen Blick: Diagnostik und Therapie lebensbedrohlicher Pilzinfektionen. *Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart* 29-51
- Tollemar J, Ringden O, Andersson S, Sundberg B, Ljungman P, Tyde'n G (1993).** Randomised double-blind study of liposomal amphotericin B (ambisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Trans.* 12: 577-582
- Vehreschild JJ, Kümmerle T, Karthaus M, Cornely OA (2007).** Anidulafungin--state of affairs from a clinical perspective. *Mycoses.* 50 Suppl 1: 38-43
- Von Eiff M, Zuhlsdorf M, Roos N, Hesse M, Schulten R, Van De Loo J (1995).** Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies – diagnostic approaches. *Ann. Hematol.* 70: 135-141
- Wald A, Leisenring W, van Burik JH, Bowden RA (1997).** Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J. Infect. Dis.* 175: 1459-1466
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS (1999).** Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N. Engl. J. Med.* 340(10): 764-771
- Walsh TJ, Yeldandi V, McEvoy M, Gonzalez C, Chanock S, Freifeld A, Seibel NI, Whitcomb PO, Jarosinski P, Boswell G, Bekersky I, Alak A, Buell D, Barret J, Wilson W (1998).** Safety, tolerance, and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in neutropenic patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42(9): 2391-2398
- Warnock DW (2007).** Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Jpn. J. Med. Mycol.* 48(1): 1-12
- Watabe E, Nakai T, Matsumoto S, Ikeda F, Hatano K (2003).** Killing activity of micafungin against *Aspergillus fumigatus* hyphae assessed by specific fluorescent staining for cell viability. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47(6): 1995-1998
- Withington S, Chambers ST, Beard ME, Inder A, Allen JR, Ikram RB, Schousboe MI, Heaton DC, Spearing RI, Hart DN (1998).** Invasive aspergillosis in severely neutropenic patients over 18 years: impact of intranasal amphotericin B and HEPA filtration. *J. Hosp. Infect.* 38 (1): 11-18

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1

The University of Adelaide (2008). Mycology Online

<http://www.mycology.adelaide.edu.au/gallery/photos/aspergillus10.gif>, Rev. 20.01.2008

Abb. 1.2

Fishman J, Rubin R (1996). Atlas of Infectious Diseases: Pleuropulmonary and Bronchial Infections.

www.images.md, Image ID: AID06E3-12-018, Rev 10.11.2007

Abb 1.3

Groll A, Walsh T (2006). Atlas of Infectious Diseases: Fungal Infections.

www.images.md, Image ID: AID1202-09-045B, Rev 10.11.2007

Abb 1.4

Groll A, Walsh T (2006). Atlas of Infectious Diseases: Fungal Infections.

www.images.md, Image ID: AID1202-09-045B, Rev 10.11.2007

Abb 1.5

Astellas Pharma US, Inc (2007). AmBisome

<http://www.ambisome.com/images/charts/structure1.jpg>, Rev. 20.01.2008

Abb 1.6

Astellas Pharma US, Inc (2005). AmBisome Prescribing Information

www.astellas.us/docs/ambisome.pdf, Rev. 20.01.2008

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Aspergillus
AA	Aplastische Anämie
Abb.	Abbildung
ABdc	Amphotericin B Deoxycholat
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
allo- KMT	fremd- Knochenmarktransplantation
allo- PBSCT	fremd- Periphere Blutstammzelltransplantation
AML	Akute Myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AUL	Akute Undifferenzierte Leukämie
auto- KMT	eigen- Knochenmarktransplantation
Ca ²⁺	Kalzium
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronisch Myeloische Leukämie
CO	Kohlenmonoxid
CT	Computertomographie
CTC	common toxicity criteria
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ELISA	Enzymimmunoassay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
et al.	et alii
γGT	Gamma- Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat- Oxalacetat- Transaminase
GPT	Glutamat- Pyruvat- Transaminase
GvHD	Graft versus Host Disease
h	Stunde
ICD-10	International classification of diseases
incl.	inklusive
IPA	Invasive Pulmonale Aspergillose
K ⁺	Kalium
LDH	Lactatdehydrogenase
lipAB	Liposomales Amphotericin B
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MSG	Mycoses Study Group
μl	Mikroliter
Na ⁺	Natrium
nl	Nanoliter
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SAP	Klinik- Software für Patientenverwaltung
Tab.	Tabelle
V. a.	Verdacht auf

8.2. Auszüge aus dem Studienprotokoll

Tabellarische Übersicht der Therapie- und Diagnostikmaßnahmen

Ambisome-Inhalationsstudie R01

Zyklus/Tag	I/1	I/2	I/3	I/4	I/7	I/10	I/14	usw	Neutr o > 1	II/1	II/4	II/7	usw	Neutr o > 1	Pause Zyklus wie Zyklus II	Ab- schlu ß**
Inhalation	x	x	x	x	x	x	x	x	Pause	x	x	x	x	x		x
Körperl. Untersuchung***	x	x			x				x	x						
Pat. Befragung	x								x	x				x		
Lufu mit BGA und Diff-Kap.	x								x*	bei Dyspnoe oder Husten etc.				x*		x
Rö Thorax	x									bei Fieber oder Husten etc.						x
CT Thorax										bei Infiltraten oder klinischem Verdacht oder Fieber > 72h						
Aspergillus Antigen	x								x	bei Infiltraten oder klinischem Verdacht oder Fieber > 72h						

*Ggf. auf Beginn des nächsten Zyklus verschoben. Kann bei Pneumonie entfallen. ** 3 Monate nach Abschluß der Inhalationen

***Zusätzlich bei Symptomen

Checkliste für durchgeführte Inhalationen		Name des Pat.:															
Datum																	
Inhalation durchgeführt (HZ)																	
Datum																	
Inhalation durchgeführt (HZ)																	

Patienteneinwilligung

Universitätsklinik Regensburg
 Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie
 D 93042 Regensburg
 Leiter: Prof. Dr. R. Andreesen

Patienteneinwilligungserklärung

Prophylaktische Inhalation mit liposomalem Amphotericin (Ambisome®) bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und hohem Risiko für die Entwicklung pulmonaler Pilzinfektionen: Phase II Studie

Ich, geboren am stimme hiermit der Durchführung von Inhalationen mit dem Pilzmedikament Ambisome® im Rahmen der oben genannten klinischen Studie zu, um der Entstehung von Pilzinfektionen der Lunge möglichst vorzubeugen. Ich habe verstanden, dass möglicherweise durch die Inhalationen selber Nebenwirkungen verursacht werden. Ich wurde ausreichend über die Studie aufgeklärt.

Mit den im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgten Aufzeichnungen von Krankheits- und Studiendaten sowie mit ihrer anonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an die zuständige in- und ausländische Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde bin ich einverstanden. Soweit der Auftraggeber bzw. die zuständige Behörde Einzelangaben über meine persönlichen oder sachlichen Verhältnisse (personenbezogene Daten) benötigt, gestatte ich die Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte.

Die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen werden eingehalten.

Ich bin mir bewusst, dass diese Zustimmung auf freiwilliger Basis erfolgt, und dass sie von mir jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann.

.....
 Ort, Datum

.....
 Patient(in)

.....
 Ort, Datum

.....
 aufklärender Arzt

Patientendokumentationsbögen

Status bei Studieneinschluß

Patient geb.: Datum.....

Hämatologische Diagnose:Stadium der Erkrankung: Erstdiagnose derzeit aktive Erkrankung trotz Therapie Rezidiv Remission bei CML 1. chron. Phase \geq 2. Chron Phase Akzeleration/Blast.Krise

Vorangegangene Therapien mit längerer Neutropenie (z.B. TAD, HAM, ALL Induktion etc):

.....

Wenn Vortherapien: Abstand zum Ende der letzten längeren Neutropenie: Wochen

Vor-, Begleiterkrankungen:

.....

Geplante Therapie: TAD HAM S-HAI o.ä. auto-KMT (Bu-Cy o.ä.) allo-KMT **Untersuchungs-Befunde:**

Leuko: /nl Neutrophile% Neutrophile:/nl

Blasten:% Hb g/dl Thrombo: /nl

Auskultation Lunge o.B. Röntgen-Thorax: o.B. CT Thorax: n.d. o.B. Lungenfunktion : n.d.

VC: l % von normal

FEV1: l % von normal

MEF 25: l % von normal

TLCO SB: l % von normal

pO2:mmHg pCO2:mmHg

Sonstige Befunde/ Anmerkungen:

.....

Dokumentation: Name, Datum

Therapiedokumentation für einen Zyklus (Blatt1)

Patient geb.:..... Datum.....

Therapiebogen laufende Nr. Wochen nach Studieneinschluß

Chemotherapie/Konditionierung: Schema: Beginn/...../20

Leuko < 1/nl von/...../20 bis/...../20 Neutrophile > 1/nl/...../20

Besonderheiten:
(z. B. keine Erholung der Neutrophilen vor Therapiefortsetzung, hauptsächlich Blasten, Tod in Neutropenie...)

Ambisome-Inhalation: Loading-Therapie: je mg von bis =Gaben

Erhaltungstherapie: je mg von bis =Gaben Summendosis mg

Untersuchungs-Befunde und klinische Ereignisse:

Fieber: kein Fieber Fieber von bis..... und von bis

Antibiose: keine i.v. first line von bis..... second line von
bis.....

weitere antivir. und antibakt. Antibiotika:

Pilztherapie: Amphomonal susp. von bis..... Diflucan von bis.....

konventionelles Amphotericin B (..... mg/d) systemisch von bis.....

Ambisome (..... mg/d) systemisch von bis.....

Sempera (..... mg/d) von bis.....

Voriconazol i.v. (..... mg/d) von bis....., oral (..... mg/d) von bis.....

Caspofungin (..... mg/d) von bis.....

Auskultation Lunge (m. Datum)

.....

Röntgen-Thorax: n.d. (m. Datum)

.....

CT Thorax: n.d. (m. Datum)

.....

Aspergillus-Antigen (Blut) n.d. (m. Datum)

Aspergillus-PCR (Blut) n.d. (m. Datum)

sonstige Befunde zur Pilz-Diagnostik oder Mikrobiologie: (m. Datum)

.....

Ergänzende Befunde und Ereignisse:

Abschlußdokumentation (Blatt1)

Patient geb.: Datum.....

..... Wochen nach Studieneinschluß Wochen nach Ende der letzten stationären Chemotherapie

Hämatologische Therapie seit Abschluß des stationären Aufenthaltes mit Neutropenie und Inhalation:

- keine Chemotherapie ambulante oder teilweise stationäre Chemotherapie
 voll-dosierte Chemotherapie, aber keine Ambisome-Inhalation

Bei Allo-KMT Patienten

- keine GvH, Immunsuppression planmäßig ausgeschlichen GvH Grad

Untersuchungs-Befunde und klinische Ereignisse:

respiratorische Probleme:

Fieber: kein Fieber Fieber von bis..... und von bis

- konventionelles Amphotericin B (..... mg/d) systemisch von bis.....
 Ambisome (..... mg/d) systemisch von bis.....
 Sempera (..... mg/d) von bis.....
 Voriconazol i.v. (..... mg/d) von bis....., oral (..... mg/d) von bis.....
 Caspofungin (..... mg/d) von bis.....

Auskultation Lunge (m. Datum)

Röntgen-Thorax: n.d. (m. Datum)

CT Thorax: n.d. (m. Datum)

Aspergillus-Antigen (Blut) n.d. (m. Datum)

Aspergillus-PCR (Blut) n.d. (m. Datum)

sonstige Befunde zur Pilz-Diagnostik oder Mikrobiologie: (m. Datum)

Ergänzende Befunde und Ereignisse:

Abschlußdokumentation (Blatt 2)

Patient geb.: Datum.....

Kontrolluntersuchungen nach Abschluß des Therapiezyklus

Datum: Leuko: /nl Neutrophile% Neutrophile:/nl

Blasten:% Hb g/dl Thrombo: /nl

Krea: mg/dl Bili: mg/dl GOT: U/l

Lungenfunktion : O n.d.

VC: l % von normal

FEV1: l % von normal

MEF 25: l % von normal

TLCO SB: l % von normal

pO₂:mmHg pCO₂:mmHg

Beurteilung der Effektivität

- kein Fieber oder systemische Pilzinfektion Fieber (kurz, ohne systemische Pilztherapie)
- Fieber i.d. Neutropenie (refraktär, führt zu systemischer Pilztherapie)
- Fieber mit pulmonalen Infiltraten, Pilzinfektion aber (z.B. bei gesichertem anderen Erreger) unwahrscheinlich
- mögliche pulmonale Pilzinfektion
- wahrscheinliche pulmonale Pilzinfektion gesicherte pulmonale Pilzinfektion

Hinweise auf verzögerte NW der Ambisome Inhalationen?

	Art der NW	max. CTC Grad [§]					Zusammenhang mit Stud.-med.*	Datum
		0	1	2	3	4		
1		0	1	2	3	4		
2		0	1	2	3	4		
3		0	1	2	3	4		

Anmerkungen:

[§]CTC Grad wie angegeben in Onkologie 2002/03, Zuckschwerdt Verlag, pp. 275 - 280. *Zusammenhang mit Studienmedikation bitte angeben nach folgendem Schema: Sicher = 1, Wahrscheinlich = 2, Möglich = 3, Unwahrscheinlich = 4, Ungeklärt = 5, nicht klassifizierbar = 6, kein Zusammenhang = 7.

.....

.....
 Dokumentation: Name, Datum

Inhalation mit Ambisome: Abschlußbefragung

Patient geb.: Aktuelles Datum.....

Liebe Patientin, lieber Patient,

sie haben an unserer Studie teilgenommen, in der wir untersuchten, ob eine regelmäßige Inhalation mit dem Medikament „Ambisome®“ die mögliche Entwicklung einer gefährlichen Pilzinfektion der Lunge verhindern kann. Inzwischen ist die Inhlationstherapie einige Monate vorbei und wir möchten Sie nochmals nach Ihrem Befinden befragen.

Wir bitten Sie deshalb, den folgenden kurzen Fragebogen auszufüllen.

- ich hatte in der letzten Zeit keinen Husten oder Atemnot
- Ich habe aktuell Husten oder Atemnot
- Ich hatte In den letzten Wochen Husten oder Atemnot

bitte Beschwerden beschreiben:

.....

in welchen Situationen treten diese auf?

.....

- Ich nehme gelegentlich oder regelmäßig Medikamente oder Sprays wegen Asthma oder Bronchitis

Rückblickend empfinde ich die Inhalationen

- nicht störend
- etwas lästig
- unangenehm
- sehr unangenehm

Bemerkungen:

.....

.....

Gesamtbeurteilung

Patient geb.: Datum.....

Dauer der Inhalation

Start Inhalation oder aufgeklärt aber nie begonnen aus Grund:

Zyklus 1 Ende (Entlassung oder Pause Inhalation) Allo-KMT ja nein

Wiederbeginn (nur wenn Pause > 1 Woche)

Zyklus 2 Ende (Entlassung oder Pause Inhalation) Allo-KMT ja nein

Wiederbeginn (nur wenn Pause > 1 Woche)

Zyklus 3 Ende (Entlassung oder Pause Inhalation) Allo-KMT ja nein

Wiederbeginn (nur wenn Pause > 1 Woche)

Zyklus 4 Ende (Entlassung oder Pause Inhalation) Allo-KMT ja nein

Ende Inhalation

Gesamtinhalationsdauer (Wochen) davon Pause Wochen

Art des Inhalationsendes

planmäßig, Therapie beendet Pat.wunsch subjektive Nebenwirkungen

ernste (objektive) Nebenwirkungen Beginn Aspergillus-wirksame Therapie Tod

Erfolg Beurteilung nur die ersten zwei Monate nach Ende Inhalation

Nie Fieber Nie Aspergillus-wirksame Therapie

Aspergillus-wirksame Therapie wegen

wahrscheinliche Aspergillose d. Lunge, Gruppe Pneumonie ohne konkreten Hinweise auf Aspergillose

Nicht-pulmonale Pilzinfektion oder Verdacht:

Persistierendes Fieber ohne zusätzlichen konkreten Verdacht

Aspergillus-Ag ohne Herd. Wert (max): sonstiges:

Therapie < 10 Tage, mehrfach: längerfristige Pilztherapie (> 10 Tage)

Während oder innerhalb einer Woche nach Inhalation Wochen nach Ende Inhalation

Tod am Ursache
.....

Nebenwirkungen subjektiv

nicht störend etwas lästig unangenehm sehr unangenehm

Nebenwirkungen objektiv

keine

Definitionen:

- sichere/wahrscheinliche Aspergillose d. Lunge enthält folgende Gruppen: a) Histologische Sicherung (auch Autopsie) - oder b) Infiltrate plus Aspergillus Antigen (zwei mal > 0,7 oder 1x > 1,5) - oder c) Infiltrate plus Aspergillus PCR positiv (aus Lavage oder Blut) - oder d) typische Infiltrate (Halo-Zeichen) und typischer Verlauf (spätere Kaverne oder Rückbildung erst über viele Wochen)
- Pneumonie ohne sicheren Hinweise auf Aspergillose: Jede Pneumonie, die die obigen Kriterien nicht erfüllt
- Nicht-pulmonale Pilzinfektion oder Verdacht: z.B. Hepatolienale Candidiasis, Aspergillose der Nasennebenhöhlen, andere Pilze (z.B. Mucor)
- Aspergillus-Ag positiv ohne Herd: Wert angeben

Kriterien für die Definition von pulmonalen Pilzinfektionen

Die Einteilung in sichere, wahrscheinliche oder mögliche Pilzinfektion erfolgt modifiziert nach den Kriterien von Ascioglu et al. (2002). Die Liste ist nicht ganz vollständig (Bezug hier nur auf Respiratorische Infekte), ggf. wird auf die Originalpublikation verwiesen.

A	Klassifikation von möglichen Pilzinfektionen
Gesicherte Infektion	Histologischer oder Zytologischer Nachweis von Schimmelpilzen mit histologischem oder radiologischem Nachweis der Gewebedestruktion Positive Kultur nach Punktion aus sonst sterilem Gewebe bei gleichzeitiger radiologischer Auffälligkeit
Wahrscheinliche Infektion	Mindestens ein Patienten-Kriterium plus ein mikrobiologisches Kriterium plus ein klinisches major (oder zwei minor) Kriterium/Kriterien <i>abweichend von Ascioglu et al., (2002):</i> Major Kriterium im CT Thorax und Pat. Kriterium mit Neutropenie in den letzten 14 Tagen
Mögliche Infektion	Mindestens ein Patienten-Kriterium plus ein mikrobiologisches Kriterium oder plus ein klinisches major Kriterium oder plus zwei minor Kriterien oder <i>abweichend von Ascioglu et al., (2002):</i> Mindestens ein Patienten-Kriterium plus Kriterium Lungeninfiltrate
B	Kriterien
Pat. Kriterien	Fieber > 96 Stunden trotz Antibakterieller Antibiose Fieber zusammen mit: Immunsuppression in den letzten 30 Tagen, Neutropenie < 0,5/nl für > 10 Tage in den letzten 60 Tagen, wahrscheinliche Pilzinfektion in der Vorgeschichte Zeichen der GvH Steroide für > 3 Wochen in den letzten 60 Tagen
Mikrobiol. Kriterien	Kultur von Aspergillus, Fusarien, Cryptokokkus, oder Scedosporium aus Sputum oder BAL oder Nebenhöhlen Mikroskop. Nachweis von Cryptokokkus in Sputum oder BAL Aspergillus Antigen positiv in BAL oder zweimal im Blut
Klinische Kriterien	<i>major:</i> im Thorax CT neu aufgetreten: Infiltrate mit halo-sign (Dichtes Infiltrat mit flauen Ausläufern), Luftsichel oder Lufthöhle in konsolidierten Arealen. <i>minor:</i> Andere Infiltrate oder Husten oder Hämoptysen oder Pleuraerguss/-reiben <i>major:</i> Nebenhöhlenaffektionen mit Knochenarrosion <i>minor:</i> andere Affektionen der oberen Atemwege

8.3. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Stefan Krause, für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Andreesen danke ich für die Ermöglichung der Promotion in der Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg.

Des Weiteren richtet sich diese Danksagung an die Mitarbeiterinnen der Studienzentrale für Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Regensburg, insbesondere an Frau Heike Kassubek, für die stete Hilfsbereitschaft bei Fragen zur Datenrecherche.

Auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Tumorzentrums Regensburg möchte ich für die gute Kooperation danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Christian und meiner ganzen Familie, die mir auf ihre wunderbar direkte, aufmunternde und liebevolle Art und Weise bei dieser Dissertation und während des gesamten Studiums die größtmögliche Unterstützung boten.