

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Prof. Dr. med. H.- J. Schmoll)**

**Die Komedikation von Caspofungin Acetat und Cyclosporin A  
nach allogener Stammzelltransplantation führt nicht zu  
verstärkter Hepato- und Nephrotoxizität**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)**

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von **Martin Michael Eike Eikam**  
geboren am **31.08.1979** in **Schrobenhausen**

Betreuer: PD Dr. med. G. Behre

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Bucher  
PD Dr. med. G. Behre  
Prof. Dr. med. G. Maschmeyer (Potsdam)

verteidigt am 05.12.2011

## Referat

Im den letzten zwei Dekaden ließ sich ein starker Anstieg in der Prävalenz opportunistischer, invasiver, durch Pilze verursachter Infektionen verzeichnen. Invasive Pilzinfektionen sind eine der wesentlichen Ursachen der Morbidität und Mortalität von hospitalisierten und immungeschwächten Patienten. Sie bleiben eines der größten Hindernisse einer erfolgreichen, kurativen Therapie von Neoplasien mittels allogener Stammzelltransplantation. Die im Rahmen der Therapie notwendige pharmakolog. Immunsuppression setzt die Patienten einem zusätzlichen Risiko aus, an einer IFI zu erkranken oder durch die Toxizität der immunsuppressiven Medikamente geschädigt zu werden und macht es weiterhin zu den führenden Nicht-Rezidiv-Todesursachen nach durchgeführter allogener Stammzelltransplantation. Bei stark immunkompromittierten Patienten sollte eine ideale antiinfektive Prophylaxe ein Höchstmaß an Effektivität bei möglichst geringer Toxizität bieten. Die vorgelegte Studie untersucht die Auswirkungen der Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin auf die Hepato- und Nephrotoxizität. Es werden Daten zur Generierung von Hypothesen über Dauer, Schweregrad und Reversibilität der Organschädigung vorgestellt. 20 Personen wurden in die Studie eingeschlossen. Alle erhielten zwischen Juli 2005 und Dezember 2006 eine aPBSCT. Es wurde untersucht, wie sich die Laborparameter ASAT, ALAT, gGT, Gesamtbilirubin, AP, Kreatinin, Harnstoff und der de-Ritis-Quotient verhalten, 72 h bevor Caspofungin zur Dauermedikation hinzugefügt wurde, während es Bestandteil der Medikation war und 72 h nachdem es abgesetzt wurde. Zu allen Messzeitpunkten wurden Maximum, Minimum, der Median, Mittelwert sowie deren Standardabweichung bestimmt. Es erfolgte eine statistische Überprüfung mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Während der Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin zeigte sich bei ALAT ( $p=0,032$ ), ASAT ( $p=0,006$ ), AP ( $p=0,016$ ) und HST ( $p=0,05$ ) eine signifikante Erhöhung ihrer Serumkonzentrationen. Bei Kreatinin ( $p=0,882$ ), der gGT ( $p=0,770$ ) und dem Gesamtbilirubin ( $p=0,082$ ) zeigte sich keine Signifikanz. Nach Beendigung der Caspofungintherapie ließ sich für alle Laborparameter außer für Harnstoff ein Abfall ihrer Serumkonzentration verzeichnen. Statistisch signifikant war lediglich der Abfall des Gesamtbilirubins ( $p=0,032$ ). Gemäß des errechneten de Ritis Quotienten wiesen vor Beginn der Caspofungingabe 85% keine, 10% eine geringgradige und 5% eine höhergradige Leberzellschädigung auf. Während der Caspofungingabe hatten 35% keine, 40% eine leichte und 25% eine schwerere Leberzellschädigung. Nach Beendigung der Caspofungingabe hatten 50% keine, 15% eine geringe und 35% eine schwere Leberzellschädigung auf. In vielen großen, gut durchgeführten, prospektiven, randomisierten Studien konnte Caspofungin eine exzellente Effektivität bei tolerabler Toxizität zeigen, welches sich mit meinen Untersuchungen deckt. Die Komedikation von Caspofungin nach aPBSCT verstärkt die Hepato- und Nephrotoxizität nicht und macht es somit zu einer guten Wahl in der antimykotischen Therapie kritisch Kranker, die keinerlei zusätzliche Toxizität tolerieren.

**Eikam, Martin: Die Komedikation von Caspofungin Acetat und Cyclosporin A nach allogener Stammzelltransplantation führt nicht zu verstärkter Hepato- und Nephrotoxizität Halle, Univ., Med. Fak., Dissertation, 66 Seiten, 2011.**

## **INHALTSVERZEICHNIS:**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. EINLEITUNG</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Immunsuppressive Therapie</b>                              | <b>1</b>  |
| <b>1.2 Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen</b> | <b>2</b>  |
| <b>1.3 Mykosen</b>  | <b>4</b>  |
| 1.3.1 Candida   | 4         |
| 1.3.2 Aspergillus   | 6         |
| <b>1.4 Cyclosporin A</b>  | <b>8</b>  |
| 1.4.1 Indikation  | 8         |
| 1.4.2 Pharmakokinetik und Wirkung                                 | 8         |
| 1.4.3 Nebenwirkungen  | 8         |
| <b>1.5. Caspofungin</b>   | <b>9</b>  |
| 1.5.1 Indikation  | 9         |
| 1.5.2 Pharmakokinetik und Wirkung                                 | 9         |
| 1.5.3 Nebenwirkungen  | 9         |
| <b>2. ZIELSETZUNG</b>   | <b>12</b> |
| <b>3. PATIENTEN UND METHODEN</b>                                  | <b>13</b> |
| <b>3.1 Fragestellungen</b>  | <b>13</b> |
| <b>3.2 Studiendesign</b>  | <b>13</b> |
| <b>3.3 Datenerhebung</b>  | <b>13</b> |
| 3.3.1 Patientencharakteristika                                    | 13        |
| 3.3.2 Demographische Daten  | 14        |
| 3.3.3 Konditionierung   | 14        |
| 3.3.4 Erfassung Dauer der Leukopenie                              | 14        |
| 3.3.5 Erfassung der Schwere und Art von Infekten                  | 15        |

|   |    |
|---|----|
| <b>3.4 Medikamentöse Therapie</b>                       | 15 |
| 3.4.1 Immunsuppressive Therapie                         | 15 |
| 3.4.2 Antiinfektiöse Therapie                           | 15 |
| 3.4.3 Antimykotische Therapie                           | 15 |
| 3.4.4 Caspofungintherapie                               | 16 |
| 3.4.5 Antibiotische Therapie                            | 16 |
| <b>3.5 Infektbezogene Daten</b>                         | 17 |
| 3.5.1 Einsetzen der Leukopenie                          | 18 |
| 3.5.2 Risikostratifizierung                             | 18 |
| 3.5.3 Infektparameter                                   | 19 |
| 3.5.4 Schwere einer Infektion                           | 20 |
| 3.5.5 Dauer einer Infektion                             | 21 |
| <b>3.6 Nachweis einer invasiven Mykose</b>              | 21 |
| <b>3.7 Untersuchung der Hepato- und Nephrotoxizität</b> | 22 |
| 3.7.1 ASAT  | 22 |
| 3.7.2 ALAT  | 23 |
| 3.7.3 gGT   | 23 |
| 3.7.4 alkalische Phosphatase                            | 23 |
| 3.7.5 Gesamtbilirubin                                   | 24 |
| 3.7.6 Kreatinin   | 24 |
| 3.7.7 Harnstoff   | 25 |
| 3.7.8 de Ritis Quotient                                 | 25 |
| <b>3.8. Statistik</b>                                   | 26 |
| 3.8.1 Maxima, Minima und Normwerte                      |    |
| 3.8.2 Median, Mittelwert und Standardabweichung         | 26 |
| 3.8.3 Wilcoxon-Mann-Whitney-Test                        | 26 |
| 3.8.4 Graphische Darstellung                            | 27 |
| <b>4. ERGEBNISSE</b>                                    | 28 |
| 4.1 Grunderkrankungen                                   | 28 |
| 4.2 Leukopeniedauer                                     | 28 |
| 4.3 Infektschwere und Infektart                         | 28 |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 4.4       | Dauer der antimykotischen Therapie                                   | 29        |
| 4.5       | ALAT unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin              | 31        |
| 4.6       | ASAT unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin              | 33        |
| 4.7       | $\gamma$ -GT unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin      | 35        |
| 4.8       | AP unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin                | 37        |
| 4.9       | Gesamtbilirubin unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin   | 39        |
| 4.10      | Harnstoff unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin         | 41        |
| 4.11      | Kreatinin unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin         | 43        |
| 4.12      | de Ritis Quotient unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin | 46        |
| <b>5.</b> | <b>DISKUSSION</b>  | <b>49</b> |
| 5.1       | Gültigkeit der ermittelten Werte                                     | 49        |
| 5.1.1     | Biologische Einflussfaktoren   | 49        |
| 5.1.2     | Technische Einflussfaktoren  | 50        |
| 5.1.3     | Populationsauswahl   | 50        |
| 5.1.4     | Untersucherbias  | 50        |
| 5.1.5     | Statistische Methoden  | 50        |
| 5.2       | Hepatotoxizität  | 50        |
| 5.2.1     | Serumtransaminasen: ALAT, ASAT                                       | 51        |
| 5.2.2     | Alkalische Phosphatase   | 53        |
| 5.2.3     | Gamma GT   | 53        |
| 5.2.4     | Gesamtbilirubin  | 54        |
| 5.3       | Nephrotoxizität  | 55        |
| 5.3.1     | Kreatinin  | 55        |
| 5.3.2     | Harnstoff  | 56        |
| 5.4       | de Ritis Quotient  | 56        |
| <b>6.</b> | <b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>  | <b>58</b> |
|           | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>59</b> |
|           | <b>Thesen</b>  | <b>65</b> |
|           | <b>Anhang</b>  | <b>67</b> |

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

|             |   |
|-------------|---|
| ABPA        | allergische bronchopulmonale Aspergillose             |
| aGvHD       | akute Graft versus Host Reaktionen                    |
| AIDS        | acquired immunodeficiency syndrome                    |
| ALAT        | Alanin-Amino-Transferase                              |
| ALL         | akute lymphatische Leukämie                           |
| AML         | akute myeloische Leukämie                             |
| AP          | alkalische Phosphatase                                |
| aPBSCT      | allogene periphere Blutstammzelltransplantation       |
| ASAT        | Aspartat-Amino-Transferase                            |
| ATG         | Antithymozytenglobulin                                |
| AUC         | area under the curve                                  |
| BAL         | bronchioalveoläre Lavage                              |
| BILI        | Gesamtbilirubin                                       |
| CHOP        | Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison   |
| CLL         | chronisch lymphatische Leukämie                       |
| CML         | chronisch myeloische Leukämie                         |
| CRP         | C-reaktives Protein                                   |
| CYP         | Cytochrom P   |
| DHN-Melanin | 1,8-Dihydroxynaphthalene-Melanin                      |
| DOCA        | Desoxycorticosteronacetat                             |
| FUO         | fever of unknown origin                               |
| G-CSF       | Granulozyten - koloniestimulierender Faktor           |
| GFR         | glomeruläre Filtrationsrate                           |
| gGT         | gamma Glutamyltransferase                             |
| GLDH        | Glutamatdehydrogenase                                 |
| GM-CSF      | Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender-Faktor |
| GOT         | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase                      |
| GPT         | Glutamat-Pyruvat-Transaminase                         |
| GSH         | Gluthathion   |
| GvH         | Graft versus Host                                     |
| HIV         | humanes Immundefizienz Virus                          |
| HLA         | humanes Leukozyten Antigen                            |
| HAST        | Harnstoff   |
| HSZ         | hämatopoetische Stammzelle                            |
| HSZT        | hämatopoetische Stammzelltransplantation              |
| IFI         | invasive fungal infection                             |
| IL-6        | Interleukin 6   |
| KMT         | Knochenmarktransplantation                            |

|                 |  |
|-----------------|--|
| KREA            | Kreatinin                                      |
| Max.            | Maximum  |
| Med.            | Median   |
| Min.            | Minimum  |
| MM              | Multiples Myelom                               |
| MMF             | Mycophenolat Mofetil                           |
| MTX             | Methotrexat                                    |
| MW              | Mittelwert                                     |
| N               | Anzahl   |
| NF-AT           | nuclear factor activating T-Cell               |
| NH <sub>3</sub> | Ammoniak                                       |
| NHL             | Non Hodgkin Lymphom                            |
| NW              | Nebenwirkung                                   |
| PCR             | Polymerasekettenreaktion                       |
| SD              | Standardabweichung                             |
| SESCH           | septischer Schock                              |
| SIRS            | severe inflammatory response syndrome          |
| sog.            | so genannt                                     |
| syn.            | Synonym  |
| TBI             | total body irradiation (Ganzkörperbestrahlung) |
| UCBT            | umbilical cord blood transplantation           |
| v.a.            | vor allem                                      |
| γGT             | gamma Glutamyltransferase                      |

## **1. Einleitung**

Im Verlauf der vergangenen zwei Jahrzehnte ließ sich ein starker Anstieg in der Prävalenz opportunistischer, invasiver, durch Pilze verursachter Infektionen verzeichnen. Invasive Pilzinfektionen sind eine der wesentlichen Ursachen für die Morbidität und Mortalität von hospitalisierten und immungeschwächten Patienten (Maschmeyer und Ruhnke, 2004; Warnock, 2007; Hof, 2008).

Die Gründe hierfür liegen in einer ständig wachsenden Population von Patienten, die auf Grund einer chronischen Erkrankung, einer Infektion wie die mit HIV, oder einer malignen Erkrankung immunkompromittiert sind (Nielsen und Heitman, 2007). Medikamentöse Immunsuppression in Verbindung mit Organtransplantationen, sowie die zytostatische Therapie per se begünstigt das Entstehen von Infektionen. Eine mit steigendem Lebensalter stetig abnehmende Immunkompetenz begünstigt das Entstehen opportunistischer, zum Beispiel fungaler, Erkrankungen ebenso. Dies zeigt sich in einer zunehmenden Häufigkeit chronischer Erkrankungen und dem vielfältigen Einsatz von Antibiotika und immunmodulatorischer Medikamente wie z.B. Glukokortikoide, in einer immer älter werdenden Gesellschaft. Die oftmals aus rein prophylaktischen Gesichtspunkten durchgeführte antimykotische Therapie bei Patienten auf Intensivstationen führt zu einem stetigen Anstieg der Resistenzraten gegenüber den uns zur Verfügung stehenden Therapeutika und schränkt unseren Handlungsspielraum zunehmend ein (Karkowska-Kuleta et al., 2009). Patienten mit hämatologischen Krankheitsbildern sind hierbei besonders empfänglich für Pilzinfektionen, insbesondere Empfänger von Stammzelltransplantaten (Post et al., 2007). Aus diesen Gründen bleiben invasive Pilzinfektionen auch weiterhin eines der größten Hindernisse in einer erfolgreichen, kurativen Therapie von Neoplasien mittels allogener Stammzelltransplantation (aPBSCT). Die im Rahmen der Therapie notwendige pharmakologische Immunsuppression setzt die Patienten einem zusätzlichen Risiko aus, an einer invasiven Pilzinfektion zu erkranken, oder durch die Toxizität der immunsuppressiven Medikamente geschädigt zu werden. Die beiden oben genannten Ereignisse sind zwei der führenden Todesursachen nach durchgeführter allogener Stammzelltransplantation.

### **1.1 Immunsuppressive Therapie**

Erst die Arbeit von Prof. Tadeus Reichstein, der in den 30iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts erstmalig die Hormone der Nebennierenrinde isolierte und die therapeutische Wirksamkeit des Cortisons zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises erkannte, ermöglicht uns die heutige Formen der

immunmodulatorischen Therapie (Reichstein, 1936, 1950). Im Jahre 1935 entwickelte Reichstein den Wirkstoff Desoxycorticosteronacetat (DOCA), mit dessen Hilfe sich gute Erfolge bei Patienten mit Morbus Addison erzielen ließen. Mit der Einführung dieses Medikaments war zum ersten Mal eine immunsuppressive Therapie möglich geworden. Für die Entdeckungen bei den Hormonen der Nebennierenrinde, ihrer Struktur und ihrer biologischen Wirkungen erhielten Reichstein, E. Kendall und P. Hench 1950 den Nobelpreis für Medizin (Liljestrand 1950).

Hierauf folgte im Verlauf des vergangenen Jahrhunderts die Entdeckung und Einführung einer ganzen Reihe weiterer immunmodulatorischer Stoffe. Diese beeinflussen auf ganz unterschiedliche Weise das Immunsystem. Hierbei handelt es sich um Stoffe wie Cyclosporin und Tacrolimus, die z. B. die T-Zell Aktivierung durch Hemmung der Interleukin 2 Freisetzung unterdrücken, oder Mycophenolat Mofetil, welches die Proliferation von Lymphozyten hemmt (Karow und Lang-Roth, 2008). Auch zytotoxische Substanzen wie der kompetitive Dihydrofolsäureantagonist Methotrexat, oder das intrahepatisch zu 6-Mercaptopurin umgewandelte Azathioprin kommen vielfach zum Einsatz (Karow und Lang-Roth, 2008). Hinzu kommen in letzter Zeit eine wachsende Anzahl von mono- und polyklonalen Lymphozytenantikörpern, wie z.B. der anti-CD3 Antikörper Muromonab-CD3, der anti-CD25 Antikörper Basiliximab, der anti-CD20 Antikörper Rituximab, oder das Antihuman-T-Zell-Immuneserum Lymphoglobulin (Chatenoud und Bluestone, 2007). All die oben genannten Präparate finden heute sowohl einzeln als auch in Kombination breiten Einsatz zur Therapie einer großen Vielfalt unterschiedlichster Krankheitsentitäten, wie Autoimmunerkrankungen, Neoplasien. Auch werden sie prophylaktisch oder therapeutisch gegen unerwünschte Immunreaktionen nach Transplantationen eingesetzt. Die heute zur Verfügung stehenden Medikamente ermöglichen eine differenzierte, fein abgestimmte und langfristige Immunsuppression, z.B. im Rahmen von Organtransplantationen. Bei malignen Erkrankungen jedoch scheinen invasive Pilzinfektionen der Preis zu sein, den die Patienten für die Fortschritte in der Medizin wie eine verlängerte und aggressivere Behandlung hämatologischer Erkrankungen und die allogene Transplantation auch von Stammzellen ohne Rücksicht auf HLA Grenzen bezahlen. Obgleich sie eine steigende Anzahl von Transplantationen eines oder mehrerer Organe, unverwandter Spender in immer höherem Alter, ermöglichen (Hof, 2008).

## **1.2 Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen**

Für viele Erkrankungen des blutbildenden Systems, wie zum Beispiel akute Leukämien oder myeloproliferative Syndrome, stellt eine allogene Stammzelltransplantation oft die einzige kurative Therapieoption dar.

Die hämatopoetischen Stammzellen bei Erwachsenen befinden sich im Knochenmark der langen Röhrenknochen und platten Knochen wie das Becken. Heutzutage dient als Quelle hämatopoetischer Stammzellen (HSZ) hauptsächlich das periphere Blut.

Bevor die eigentliche Transplantation stattfinden kann, muss eine hormonelle Stimulation des Spender-Knochenmarks mit Zytokinen wie G-CSF oder GM-CSF durchgeführt werden. Dies führt zu einer Mobilisierung von vor allem für den Oberflächenmarker CD34 positive hämatopoetische Stammzellen und deren Übertritt in das periphere Blut. Mittels Stammzellapherese lassen sich diese Zellen per Zentrifugation gezielt aus dem Blut räumlich nach ihrer Dichte sortieren. Um ca. 200 Milliliter Transplantat zu gewinnen, müssen etwa fünf Liter Blut prozessiert werden. Die Übertragung an den Empfänger erfolgt per Infusion.

Der entscheidende Vorteil der PBSCT liegt vor allem in der leichteren Gewinnung. Hierzu ist kein operativer Eingriff mit den dazugehörigen Risiken notwendig und der Vorgang kann problemlos mehrfach wiederholt werden. Außerdem kann bereits vor Applikation mit Hilfe der Leukapherese eine wesentlich höhere Konzentration von CD34<sup>+</sup> Zellen erzielt werden. Im Anschluss lassen sich durch Separation noch bestimmte Bestandteile aussortieren. Bei der Separation können mit immunologischen und medikamentösen Verfahren bestimmte Zelltypen, wie T- oder B-Zellen, entfernt oder angereichert. Von entscheidender Bedeutung für den vermehrten Einsatz der allogenen peripheren hämatopoetischen Stammzelltransplantation ist die deutlich raschere Regeneration der Hämatopoese des Empfängers im Gegensatz zur klassischen Knochenmarktransplantation (Anderlini und Korbling, 1997).

Die klassische Knochenmarkspende stellt das invasivere Verfahren dar und wird in heutiger Zeit immer weniger angewandt. Hierbei werden einem Spender in Vollnarkose aus dem Bereich der Spinae iliacae posteriores des Beckenkamms etwa 1 Liter Knochenmark entnommen. Dies wird anschließend von Knochen- und Fettpartikeln gereinigt und gegebenenfalls aufbereitet, um zum Beispiel durch erythrozytäre Strukturen oder Plasmabestandteile verursachte Inkompatibilitätsreaktionen zu verhindern. Danach kann eine Übertragung auf den Empfänger als Infusion über einen intravenösen Zugang stattfinden. Um ca. 200 Milliliter Transplantat zu gewinnen, müssen etwa fünf Liter Blut prozessiert werden. Die Übertragung an den Empfänger erfolgt ebenfalls per Transfusion.

Von immer größerem wissenschaftlichem und therapeutischem Interesse ist die Nutzung von Nabelschnurblut (UCBT) (Eapen et al., 2007).

Um eine Transplantation allogener Blutstammzellen erfolgreich durchführen zu können, muss eine Konditionierung des Empfängers stattfinden. Diese besteht meist aus einer Ganzkörperbestrahlung, gegebenenfalls kombiniert mit einer Chemotherapie. Daran

schließt sich eine medikamentöse Immunsuppression an. Durch diese Maßnahmen soll eine maximale Tumorreduktion hervorgerufen werden. Zum anderen soll das Auftreten einer Graft versus Host Reaktion, d.h. die Abstoßung des Transplantates durch die T-Zellen des Empfängers auf ein Minimum reduziert werden.

### **1.3 Mykosen**

Unter der großen Anzahl der uns bekannten Pilzarten gibt es nur wenige Spezies, die pathogen für auf menschlichen Organismus wirken. Invasive Pilzinfektionen werden zum mit 80% überwiegenden Anteil von *Candida* und von *Aspergillus* Arten verursacht (Grossi, 2009). Die ubiquitär vorkommenden und teilweise zur physiologischen Hautflora des Menschen gehörenden opportunistischen Erreger der *Candida* Gattung als auch die humanpathogenen Pilze der *Aspergillus* und *Cryptococcus* Gruppe besitzen die Fähigkeit, in den menschlichen Organismus einzudringen. Bei dem oben genannten Patientenkontext können sie zu Infektionen der Schleimhaut, der Haut oder zu massiven Mykosen von nahezu allen inneren Organen führen (Karowska-Kuleta et al., 2009). Gründe für ihre massiven Auswirkungen auf immundefiziente Patienten sind zum einen die steigenden Resistenzraten gegen die am Markt befindlichen Antimykotika. Zum anderen haben Pilze durch die Produktion bestimmter, für ihre Pathogenität verantwortlicher Proteine und Gene einen Weg gefunden, das geschwächte Immunsystem der Patienten zu überwältigen.

#### **1.3.1 Candida**

Die Pilze der Candidagruppe gehören zu den Hefepilzen (*Saccharomycetes*). Aktuell sind über 200 zur Candidagruppe zählende Arten bekannt (Karowska-Kuleta et al., 2009). Zu den bekanntesten und klinisch bedeutendsten zählen *Candida albicans*, *glabrata*, *krusei*, *tropicalis* und *parapsilosis*. Vor allem *Candida albicans* ist beim Menschen häufig auf den Schleimhäuten von Mund und Rachen und im Genitalbereich sowie im Verdauungstrakt zu finden. So ist er bei ca. 75% der gesunden Bevölkerung nachzuweisen und gehört dort zur physiologischen Hautflora des Menschen.

*Candida* gehört zu den fakultativ pathogenen Keimen und kann unter bestimmten Bedingungen opportunistische Infektionen hervorrufen. Die Hefepilze sind als sog. Saprobionten anzusehen, die in einem Gleichgewichtszustand mit der menschlichen Immunabwehr und anderen dort befindlichen Mikroorganismen siedeln. Ist die menschliche Immunabwehr defekt, durch chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Infektionen wie AIDS geschwächt, oder durch eine medikamentöse Therapie beeinflusst, kann sich eine Mykose in Form einer Candidose manifestieren. Hierbei handelt es sich zumeist um endogene Infektionen.

Wie die meisten anderen Pilze so sind auch die der Candidagruppe äußerst widerstandsfähig gegenüber äußeren Einflüssen und sehr genügsam. Bei Candida handelt es sich um einen polymorphen Pilz, der die Fähigkeit besitzt, unterschiedliche Wachstumsformen auszubilden (Karowska-Kuleta et al., 2009). Die einzelnen Pilzzellen sind rundlich-oval und haben einen Durchmesser von ungefähr 4-10µm. Typisch für Hefepilze wie Candida albicans ist sowohl die Fähigkeit zur Bildung von Pseudomyzelen (Fadenform) als auch die Bildung von echten Hyphen. Diese können schon ein Hinweis für die nicht mehr saprobiontische sondern invasive Besiedlungsform im Rahmen einer manifesten Infektion sein. Candida bildet sogenannte Blastokonidien, die durch Sprossung entstehen, sowie Dauersporen, die sogenannten Chlamydo-sporen. Diese sind ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal von Candida albicans zu anderen Hefen. Candida albicans verfügt über ein Genom mit einer Größe von 2x16 Megabasenpaaren, welches auf 2x8 Chromosomen verteilt ist. Lange war bei diesem Pilz kein sexuelles Stadium bekannt, so dass er zu den Fungi imperfecti zählte. Neuere Forschungsergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass Candida albicans sich unter bestimmten Bedingungen sexueller Mechanismen für den Austausch genetischen Materials zwischen verschiedenen Isolaten bedient und dass diese Fähigkeit eine Rolle in der Anpassung des Pilzes an bestimmte Stressbedingungen spielt (Nielsen und Heitman, 2007).

Als Kommensale bewohnt Candida den menschlichen Körper. Darüber hinaus besitzt Candida die Fähigkeit, durch direkte Penetration des Epithels bei vorbestehendem Gewebsdefekt in den Blutkreislauf zu gelangen. Oftmals bieten auch medizinisches Gerät wie Katheter, Endoprothesen oder Zahnimplantate eine geeignete Eintrittspforte (Chandra et al., 2001; Mavor et al., 2005). Auf diese Weise ist es ihm möglich, über den Blutstrom nahezu alle inneren Organe zu befallen, Fungämien bis hin zum lebensbedrohlichen septischen Schock oder sogar Multiorganversagen hervorzurufen. Eine Candidiasis kann zum einen auf Grund einer gestörten Balance zwischen der Immunität des Wirtes und dem opportunistischen Keim auftreten. Zum anderen aber sind nicht nur immunologische Dysfunktionen sondern auch die Fähigkeit des Pilzes, sich neue Nischen zu erschließen, für die Ausbildung invasiver Pilzinfektionen verantwortlich. Hierfür bedient er sich mehrerer unterschiedlicher Mechanismen, um dem menschlichen Immunsystem zu entkommen und in den Körper einzudringen. Candida kann hierzu infektionsassoziierte Gene, die zum Beispiel für hydrolytische Enzyme und Adhesine kodieren, exprimieren (Chaffin et al., 1998; Brown et al., 2007). Durch diese Möglichkeiten entwickeln Pilze ihre Anpassungsfähigkeit an die sich verändernden Umgebungsbedingungen während der Invasion des menschlichen Organismus. Die Vielgestaltigkeit, Genügsamkeit und Resistenz gegenüber

Umwelteinflüssen sind es, die die Diagnostik und Therapie von invasiven Pilzinfektion durch *Candida* so kompliziert und langwierig machen.

### **1.3.1 Aspergillus**

Bei *Aspergillus* handelt es sich um die Schimmelpilzgattung der sog. „Schlauchpilze“ (Ascomycota), mit bislang ca. 200 bekannten Arten (Karowska-Kuleta et al., 2009). Die ubiquitär vorkommenden *Aspergilli* sind aerobe Lebewesen, die in fast allen sauerstoffreichen Umgebungen lebensfähig sind. Ihre Hyphen sind mit 2-3 µm sehr klein, ihre Luftkonzentration ist äußerst hoch und sie können von allen Menschen eingeatmet werden (Gniadek und Macura, 2009). Die Pilze wachsen bevorzugt auf kohlenhydratreichen Substraten. Durch ihre Fähigkeit, Amylasen zu produzieren, ist es ihnen möglich, Polysaccharide, wie zum Beispiel Stärke, als Kohlenstoffquelle zu nutzen. Auch die Pilze der *Aspergillus*-Gruppe erweisen sich als äußerst genügsam und sind ebenfalls überaus resistent gegen wechselnde Umwelteinflüsse. Die Pilze der *Aspergillus*-Gruppe besitzen häufig auf Grund des Pigments DHN-Melanin, welches sie selbst produzieren, eine schwarze oder graue Farbe. Dieses Melanin macht sie äußerst widerstandsfähig gegen ultraviolettes Licht, enzymatische Lyse und extreme Temperaturen. Desweiteren bietet es guten Schutz gegen vom Wirt im Rahmen der Infektabwehr gebildete reaktive Sauerstoffradikale (Rementeria et al., 2005). Außer auf kohlenhydratreichen Substraten können viele *Aspergillus*-Arten auch in Umgebungen wachsen, in denen Nährstoffmangel herrscht. Einige *Aspergillus*-Arten sind so anpassungsfähig, dass sie auch auf Substanzen ohne Kohlenstoffquelle gedeihen, indem sie Salz- und Stickstoffquellen, wie Ammoniak und Nitrate, verwerten.

Bei den Schimmelpilzen handelt es sich ebenfalls um opportunistische, fakultativ pathogene Keime. Von klinischer Bedeutung sind *Aspergillus fumigatus*, *flavus* und *clavatus*. Auf Grund ihres ubiquitären Vorkommens besitzen die pathogenen *Aspergillus*-Arten die Möglichkeit, nosokomiale oder ambulante Infektionen, sowohl bei Immungeschwächten als auch bei Immunkompetenten, auszulösen (Clancy und Ngyuen, 1998).

Je nach vorbestehender Immunlage können unterschiedliche Formen der Aspergillose entstehen. Zum einen das Aspergillom. Hierbei handelt es sich um ein Konglomerat aus Mukus, Pilzhyphen und zellulären Bestandteilen, welche sich in einer präformierten Höhle angesiedelt haben. Zum anderen gibt es eine Reihe pulmonaler Manifestationen wie die allergisch bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), die als Ausdruck eines hyperergen Immunsystems zu verstehen ist. Weitere Formen sind die semiinvasive Aspergillose (nekrotisierende Aspergillose) und die atemwegsinvasive Aspergillose (*Aspergillus*-Bronchopneumonie), als Folge chronischer, konsumierender

Erkrankungen oder langfristiger immunsuppressiver Therapie. Als Maximalvariante gilt die generalisierte, angioinvasive Aspergillose mit lebensbedrohlichen septischen Verläufen (Latgé, 1999).

Die hohe Mortalitätsrate bei manifesten Aspergillosen von 60% bis 90% hängt vor allem mit der oftmals späten Diagnosestellung und dem relativ geringen Wissen über die fungale Pathogenese und ihre Virulenzfaktoren zusammen (Tekaia und Latgé, 2005). Die Pilze der Aspergillusgruppe besitzen die Fähigkeit, den menschlichen Körper zu kolonisieren und in die unterschiedlichen Organsysteme einzudringen. Außerdem haben sie Mechanismen entwickelt, sich vor den Angriffen des Immunsystems zu schützen, oder diese mit diversen Virulenzfaktoren zu bekämpfen. Die Fähigkeit zur Bildung von Melanin schützt sie effektiv vor den zur Immunabwehr eingesetzten Substanzen wie lytischen Enzymen oder Sauerstoffradikalen (Tsai et al., 1999; Latgé, 2001). Bei dem häufigsten und am besten untersuchten Vertreter *Aspergillus fumigatus* ist bekannt, dass er die Fähigkeit zu Herstellung verschiedenster hydrolytischer Enzyme, wie Aspartase, Protease, Metalloproteinase und Phospholipase besitzt. Diese befähigen sie, Zellwände zu durchdringen und Entzündungsvorgänge zu beeinflussen. Die Menge und Art der produzierten Enzyme sind von ausschlaggebender Bedeutung für Ausbreitung und Schwere der Infektion. Die Ausscheidung von unterschiedlichsten Toxinen sowohl in die Umgebung als auch in den menschlichen Körper während einer Infektion ist eines der charakteristischen Merkmale des *Aspergillus*. Der am besten bekannte Giftstoff Aflatoxin, welcher von *Aspergillus fumigatus* gebildet wird, ist für seine Hepatotoxizität und Karzinogenität bekannt. Dieser wird jedoch im Rahmen einer Infektion vom Pilz nicht produziert (OBrian et al., 2003).

Von besonderer Bedeutung für das Infektionsgeschehen ist das sog. Gliotoxin auf Grund seiner immunsuppressiven Effekte. Zum einen besitzt es die Fähigkeit, Phagozytose durch Makrophagen, T-Zell-Aktivierung und Proliferation zu hemmen und Apoptose von Makrophagen auszulösen. Zum anderen beeinflusst es die effektive Elimination aus dem Wirtsorganismus, indem es den Zilienschlag hemmt und die Epithelzellen zerstört. Ein weiterer und wichtiger Faktor für die verheerenden Auswirkungen einer Infektion mit Erregern aus der *Aspergillus*gruppe ist die Tatsache, dass sie die Fähigkeit besitzen, an die unterschiedlichsten Gewebe im menschlichen Organismus über dort befindliche Proteine, wie Laminin, Fibrinogen, Surfactant A, Komplement und Immunglobuline, zu binden (Hogan et al., 1996; Tomee und Kaufmann, 2000; Latgé, 2001). Der technische Fortschritt in der Medizin führt zu verbesserter Therapie und Heilungsmöglichkeiten in fast allen Bereichen der Medizin, trotzdem bleibt die Mortalitätsrate bei invasiven Mykosen durch *Aspergillus* mit bis zu

90% exorbitant hoch. Dies mag zum einen an den vielfältigen und oftmals unspezifischen Symptomen, zum anderen der schwierigen Isolation und Identifikation der einzelnen Spezies liegen. Deshalb bleiben invasive fungale Infektionen auch weiterhin die gefürchtetste und schwerwiegendste Komplikation und limitieren oftmals den erfolgreichen Einsatz einer immunsuppressiven Therapie.

## **1.4 Cyclosporin A**

### **1.4.1 Indikation**

Der in der immunsuppressiven Therapie eingesetzte Calcineurininhibitor Cyclosporin wurde in den späten 1970iger Jahren entwickelt und revolutionierte die Transplantationsmedizin. Bei diesem Medikament handelt es sich um ein potentes immunsuppressives cyclisches Polypeptid, welches durch den Pilz *Tolypocladium inflatum gams* produziert wird. Cyclosporin A findet breiten Einsatz in der Immunsuppression nach Organ- inklusive Stammzelltransplantation. Es ist Mittel der ersten Wahl zur Prävention von Abstoßungsreaktionen und hat sich dort als sehr effektiv erwiesen. So konnte z.B. gezeigt werden, dass die Kombination von Cyclosporin und Methotrexat (MTX), oder Prednisolon die Inzidenz von akuten Graft versus Host Reaktionen (aGvHD) vom 53% auf 18%, im Vergleich zur Methotrexat Monotherapie reduzierte (Storb et al., 1998).

### **1.4.2 Pharmakokinetik und Wirkung**

Im Gegensatz zu den bis dahin bekannten immunsuppressiven Medikamenten, wie z.B. den Glukokortikoiden, oder den Zytostatika, besitzt Cyclosporin eine selektive, immunsuppressive Wirkung. In therapeutischer Dosierung besitzt es keine knochenmarksdepressiven Effekte. Cyclosporin entfaltet seine Wirkung durch Bindung an Immunophilin (Cyclophilin). Dieser Komplex verbindet sich wiederum mit Calcineurin und verhindert so die Bindung von Calcineurin an das Gen-regulierende Protein NF-AT (nuclear factor activating T-Cell) im Zytoplasma. Hierdurch findet keine Phosphorylierung und Aktivierung von NF-AT statt. Das inaktivierte NF-AT kann nicht in den Zellkern translozieren, wo es die Transkription von zahlreichen Zytokinen wie Interleukin-2 und Interferon- $\gamma$  aktiviert. Cyclosporin entfaltet seine selektive immunmodulierende Wirkung somit durch Hemmung der Produktion und Freisetzung von Interleukin-2 aus den CD 4+ T-Helferzellen. Damit verbunden ist eine bevorzugte Unterdrückung der zellulären Immunantwort. Cyclosporin ist sehr lipophil, wird hepatisch metabolisiert und biliär ausgeschieden. Es interagiert mit dem Cytochrom P450 System (CYP 3A4).

### **1.4.3 Nebenwirkungen**

Cyclosporin ist dafür bekannt, abgesehen von weiteren Nebeneffekten, zu einer signifikanten Hepato- und Nephrotoxizität zu führen. Bei gleichzeitiger Gabe von Makroliden wie Erythromycin oder Antimykotika wie Itraconazol, Ketoconazol oder Amphotericin die auf gleiche Weise wie Cyclosporin eliminiert werden, kann es auf Grund von eingeschränkter Cyclosporin Metabolisierung zu einer erhöhten Toxizität von Cyclosporin kommen.

Diese Tatsachen stellen oftmals die dosis- und in schwerwiegenden Fällen die therapielimitierenden Faktoren dar. Darüber hinaus ist leider eine Vielzahl von anderen zum Teil drastischen Nebenwirkungen bekannt. Cyclosporin wirkt neurotoxisch und kann von Tremor und Kopfschmerzen über Parästhesien bis hin zu Krampfanfällen führen. Wie alle anderen immunsuppressiven Medikamente führt auch Cyclosporin zu einer erhöhten Infektanfälligkeit und einem ansteigendem Malignomrisiko. Als weitere Nebenwirkungen seien noch Haarausfall, Hyperurikämie und Hyperkaliämie zu nennen.

## **1.5 Caspofungin**

### **1.5.1 Indikation**

Bei dem Medikament Caspofunginacetat handelt es sich um das erste seiner Klasse, ein sog. Echinocandin. In Europa und den USA ist Caspofungin zur Behandlung von invasiven Candidosen und therapieresistenten invasiven Aspergilloosen zugelassen. Nach der Veröffentlichung einer randomisierten doppelblinden Studie, die eine Überlegenheit von Caspofungin gegenüber Amphotericin B bei Candidiasis und Candämie zeigte, wenn die Patienten mindestens 5 Tage mit Caspofungin behandelt wurden, kommt es zunehmendem Maße auch hier zum Einsatz (Mora-Duarte et al., 2002). Desweiteren ist Caspofungin in Europa auch zur empirischen antimykotischen Therapie bei neutropenen Patienten zugelassen (Walsh et al., 2004).

### **1.5.2 Pharmakokinetik und Wirkung**

Caspofungin ist eine halbsynthetische Lipopeptidverbindung, deren Ausgangssubstanz das Pneumocandin B<sub>0</sub> ist (Denning, 2003). Dieses wird aus dem Pilz *Glarea lozoyensis* gewonnen und wirkt antimykotisch durch Inhibierung der Synthese des  $\beta$  (1,3)-D-glucan, das bei einer Vielzahl von Dermatophyten und Hefen einen integralen Bestandteil ihrer Zellwand darstellt (Denning, 2003; Dereneski und Stevens, 2003). Caspofungin führt durch eine kompetitive Hemmung des  $\beta$  (1,3)-D-glucans zum Abbau des Zellwand Glucans was zur Lyse der wachsenden Pilzzellen auf Grund osmotischer

Instabilität führt (Sanz-Rodriguez et al., 2004). Humane Zellen besitzen keine Zellwand und keine  $\beta(1,3)$ -D-Glucan Synthase. Aus diesem Grund werden menschliche Zellen durch Caspofungin auch nicht in ihrer Funktionsfähigkeit beeinträchtigt. Das Wirkspektrum von Caspofungin reicht von *Aspergillus fumigatus* und anderen *Aspergillus* spp., *Candida albicans* und anderen *Candida* spp. Species, bis zu *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Saccharomyces* und *Cryptococcus neoformans*. Auf Grund seiner Struktur wird Caspofungin im Magen nicht resorbiert und muss deshalb parenteral verabreicht werden. Es verteilt sich sehr gut im Gewebe und reichert sich stark in der Leber an. Caspofungin ist ein Substrat für das CYP 3A4 System und wird primär hepatisch metabolisiert. Die Ausscheidung von Caspofungin ist verhältnismäßig langsam. 75% der Radioaktivität einer radioaktiv markierten Dosis werden innerhalb von 28 Tagen ausgeschieden, 41% davon über den Urin und respektive 34% über den Fäces (Dereneski und Stevens, 2003). Dies hat eine Erhöhung der AUC von 20% bei Personen mit einer leichten Leberinsuffizienz und um 75% bei Personen mit einer moderaten Leberinsuffizienz zur Folge. Bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz Child B ist eine Dosisreduktion zu empfehlen. Für Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen Child C sind leider bisher keine verlässlichen Daten erhältlich (Sanz-Rodriguez et al., 2005).

### 1.5.3 Nebenwirkungen

Neben der Beeinflussung der Leberfunktion ist eine breite Palette von unerwünschten Arzneimittelwirkungen für Caspofungin beschrieben. Hierzu zählen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Hypoalbuminämie, Elektrolytstörungen, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Hautreaktionen und Phlebitis an der Injektionsstelle (Dereneski und Stevens, 2003). Bislang gibt es keinen Hinweis dafür, dass Caspofungin das CYP System beeinflusst.

**Tabelle 1:** Auflistung des antimykotischen Wirkspektrums von Caspofungin

| <b>WIRKSPEKTRUM</b>                                    |                          |                         |
|--|--------------------------|-------------------------|
| <b>GUT SENSIBEL</b>                                    | <b>MÄSSIG SENSIBEL</b>   | <b>RESISTENT</b>        |
| Candida spp.   | Histoplasma capsulatum   | Trichiosporon beigellii |
| Aspergillus spp.                                       | Blastomyces dermatitidis | Pseudallescheria boydi  |
| Saccharomyces cerevisiae                               | Coccidioides immitis     | Fusarium spp.           |
| Phäohyphmyceten  | Dermatophyten            | Trichophyton spp.       |
| Pneumocystis carinii                                   | Cryptococcus neoformans. |                         |
| Nicht-albicans-Candida spp.<br>andere Aspergillus spp. |                          |                         |

**Tabelle 2:** Pharmakologische Informationen zu dem Medikament Cyclosporin A. Angegeben sind Freiname, Summenformel, Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus, Nebenwirkungen und Strukturformel.

| Freiname      | Summenformel                | Wirkstoffklasse   | Wirkmechanismus       | Nebenwirkungen   |
|---------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|--|
| Cyclosporin A | $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ | Immunsuppressivum | Calcineurin Inhibitor | Nieren- und Leberschäden<br>Malignome<br>Infektionen<br>Hypertonie<br>Ödeme<br>Hirsutismus<br>Gingivahyperplasie<br>Kopfschmerz<br>Verdauungsstörungen |

**Tabelle 3:** Pharmakologische Informationen zum Medikament Caspofungin. Angegeben sind Freiname, Summenformel, Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus, Nebenwirkungen und Strukturformel.

| Freiname    | Summenformel               | Wirkstoffklasse               | Wirkmechanismus                               | Nebenwirkungen   |
|-------------|----------------------------|-------------------------------|---|--|
| Caspofungin | $C_{52}H_{88}N_{10}O_{15}$ | Antimykotikum<br>Echinocandin | Inhibition der $\beta(1,3)$ -D-Glucansynthase | Fieber<br>Schüttelfrost<br>Übelkeit<br>Bauchschmerzen<br>Erbrechen<br>Hautausschlag<br>Juckreiz<br>Schwitzen<br>Kopfschmerz<br>Anämie<br>Phlebitis |

## **2. Zielsetzung**

Diese retrospektive monozentrische und nicht randomisierte Untersuchung schließt 20 Patienten, die zwischen Juli 2005 und Dezember 2006 auf Grund verschiedener hämatologischer Neoplasien eine Transplantation von Blutstammzellen eines allogenen Spenders erhalten hatten. Die Stammzelltransplantationen wurden alle an der Universitätsklinik Halle durchgeführt. Primäres Endziel dieser Untersuchung ist die Normalisierung der Leber- und Nierenfunktion nach Beendigung der Caspofungintherapie.

Als Haupteinflussgrößen wurden Cyclosporin A, Caspofungin, Art der Infektion, Schwere der Infektion, Art der Erkrankung, Dauer der Neutropenie, Alter und körperliche Verfassung der Patienten erfasst.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die gleichzeitige Verabreichung der Medikamente Cyclosporin A und Caspofungin einen Einfluss auf die Ausprägung und Reversibilität der Hepato- und Nephrotoxizität beider Therapeutika hat.

Abschließend soll durch diese Arbeit ein möglicher Ausblick geliefert werden, in wieweit die toxischen Effekte der beiden oben genannten Medikamente kumulieren und ob die gesetzten Schäden schnell und vollständig reversibel sind.

Es soll beleuchtet werden, ob die Ängste vor dem gleichzeitigen Einsatz mehrerer leber- und nierentoxischer Medikamente berechtigt sind und in wie weit weitere Untersuchungen in dieser Richtung sinnvoll wären, um verlässlichere Daten für eine Nutzen-Risiko-Abwägung zu liefern.

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

#### **3.1. Fragestellungen**

Welchen Einfluss hat die Komedikation von Caspofungin bei bestehender immunsuppressiver Therapie mit Cyclosporin A auf die Leber- und Nierenfunktion?

In wieweit führt deren Einsatz zu messbaren Veränderungen der Laborparameter ASAT, ALAT, Bilirubin,  $\gamma$ GT, alkalischer Phosphatase, Kreatinin, Harnstoff und des de Ritis Quotienten?

Kumulieren die hepato- und nephrotoxischen Effekte der beiden verabreichten Medikamente Caspofungin und Cyclosporin A?

Wie ausgeprägt sind die verursachten Schädigungen?

Sind die verursachten Schäden reversibel?

Wenn ja, wie schnell sind die Schäden reversibel?

#### **3.2. Studiendesign**

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische und nicht randomisierte Analyse von Daten der KMT-Station der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Halle. Alle in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten erhielten Cyclosporin A als Immunsuppressivum. Es wurde untersucht, wie sich die Laborparameter Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), Alanin-Amino-Transferase (ALAT), der gamma Glytanyl-Transferase (gGT), gesamtes Bilirubin (BILI), alkalische Phosphatase (AP), Kreatinin (KREA) und Harnstoff (HST) verhalten, bevor Caspofungin zur Dauermedikation hinzugefügt wurde, während es Bestandteil der Medikation war und nachdem es abgesetzt wurde.

#### **3.3. Datenerhebung**

##### **3.3.1. Patientencharakteristika**

Im Rahmen meiner Untersuchung wurden mir sämtliche Patientenakten der Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation bzw. PBSZT am KMT-Zentrum des Universitätsklinikums Halle erhalten haben, zur Verfügung gestellt.

Im Zeitraum von Juli 2005 bis Dezember 2006 sind 20 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, allogent transplantiert worden.

Einschlusskriterien:

- durchgeführte allogene Stammzelltransplantation
- immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A
- Neutropenie
- Verdacht auf eine Infektion auf Grund ausgewählter Parameter
- antimykotische Therapie mit Caspofungin

Ausschlusskriterien:

- unvollständige Dokumentation
- zusätzliche antimykotische Therapie

### **3.3.2 Demographische Daten**

Die Gesamtgröße der im Rahmen meiner Studie untersuchten Stichprobe, betrug 20 Personen. Hiervon waren 7 (35%) weiblich und 13 (65%) männlich. Das Alter der beobachteten Patienten lag im Mittel bei 58,0 Jahren (n = 20). Der Median betrug 61 Jahre. Das Durchschnittsalter zeigte mit 57,5 Jahren bei den Frauen und 58,1 Jahren bei den Männern eine homogene Verteilung zwischen den beiden Geschlechtern. Der Median betrug bei den männlichen und weiblichen Patienten 61 Jahre. Das Höchstalter bei den in die Studie einbezogenen Personen, lag bei 71 Jahren, das niedrigste bei 23 Jahren. Diese Werte entsprechen auch dem maximalen und minimalen Wert der männlichen Patienten. Die älteste Patientin war 69 Jahre, die jüngste 41 Jahre alt.

### **3.3.3 Konditionierung und Immunsuppression**

Alle Patienten haben mindestens eine allogene Transplantation erhalten. Die Standardkonditionierung bestand aus TBI (1 – 12 Gy), Fludarabin (60 – 120 mg/kg) und ATG (0 – 60 mg/kg), oder Cyclophosphamid (120 mg/kg).

Zur immunsuppressiven Therapie wurden Cyclosporin A und Methotrexat oder Cyclosporin A und MMF gegeben.

### **3.3.4 Erfassung der Leukopeniedauer**

Bei den in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten (n=20) wurde die durchschnittliche Leukopeniedauer in Tagen aufgezeichnet.

### **3.3.5 Erfassung der Infektschwere und Infektionsart**

Im Rahmen meiner Untersuchungen erfolgte eine Aufzeichnung und Einteilung der Aufgetretenen Infektionen in FUO, Infekt, SIRS, Sepsis und septischen Schock.

Desweiteren wurde festgehalten, ob es sich hierbei um eine bakterielle oder mykotische Infektion handelte. Handelte es sich um eine mykotischen Infektion, so wurde bzgl. des Erregers zwischen Candida und Aspergillus unterschieden und nach der Wahrscheinlichkeit der Infektion in possible, probable und proven Mycosis unterschieden.

## **3.4 Medikamentöse Therapie**

### **3.4.1 Immunsuppressive Therapie**

Die immunsuppressive Therapie bestand für alle untersuchten hämatologischen Neoplasien, routinemäßig aus Cyclosporin A in Kombination mit einer kurzen Gabe von Methotrexat oder in Kombination mit Mycophenolat.

Beginnend einen Tag vor der Transplantation (d-1) wurde die Cyclosporin-Therapie in einer Dosierung von 5,0 mg/kg, verteilt auf zwei Einzeldosen verabreicht. Die Gabe wurde mit Zielspiegeln von 200-300 ng/ml fortgeführt. Die Cyclosporinprophylaxe wurde für bis zu sechs Monaten fortgeführt. Bei der durchgeführten Methotrexat-Prophylaxe handelt es sich um eine so genannte „short course“ MTX-Gabe. Hierbei wird Methotrexat am ersten, dritten, sechsten und elften Tag nach der Stammzelltransplantation in einer Dosierungen von 15mg/m<sup>2</sup> (Tag 1) bzw. 10 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Wenn die Patienten keine immunsuppressive Therapie mit Methotrexat erhielten, wurde ihnen Mycophenolat appliziert. Hierbei erhielten die Patienten ab der sechsten Stunde nach Infusion des Transplantates bis zum 30. Tag 4 x 500 mg Mycophenolat täglich.

### **3.4.2 antiinfektiöse Prophylaxe**

Die standardisierte supportive, antiinfektiöse Prophylaxe bestand aus 500 mg Ciprofloxacin per os pro Tag, 3 x 400mg Aciclovir per os pro Tag und 2 x 200mg Itraconazol per os pro Tag.

### **3.4.3 antimykotische Therapie**

Zur empirischen Therapie einer Mykose wurde v.a. das Triazol Voriconazol, das Polyen liposomales Amphotericin B und in unserem Untersuchungszeitraum nur das Echinocandin Caspofungin eingesetzt.

**Tabelle 5:** tabellarische Auflistung der in Rahmen der antimykotischen Therapie eingesetzten Antimykotikagruppen

| <b>Antimykotika</b> |                |                     |
|---------------------|----------------|---------------------|
| <b>Azole</b>        | <b>Polyene</b> | <b>Echinocandin</b> |
| Itraconazol         | Amphotericin B | Caspofungin         |
| Fluconazol          |                |                     |
| Voriconazol         |                |                     |

### 3.4.4 Caspofungintherapie

Caspofungin wurde empirisch gegen "possible or probable invasive fungal infection (IFI)" oder nachgewiesene Aspergillosen verwandt. Die initiale Dosis betrug 70 mg am 1. Tag, gefolgt von 50 mg pro Tag an den weiteren Tagen.

Patienten wurden nur in diese retrospektive Studie aufgenommen, wenn sie bis dato kein Azol als empirische Therapie erhalten hatten. Gründe für eine Unterbrechung der Therapie mit Caspofungin waren eine Besserung der Symptome, eine Verschlechterung der Infektion oder der Tod des Patienten. Toxizität war nie ein Grund, die antimykotische Therapie auf anderes antimykotisch wirksames Medikament umzustellen. Zusätzlich zur oben genannten medikamentösen Prophylaxe wurden nur noch die Therapeutika in meine Datenerfassung aufgenommen, die zur Bekämpfung einer aufgetretenen oder vermuteten Infektion dienten. Hierbei handelte es sich ausschließlich um parenteral verabreichte Antibiotika und Antimykotika. Sowohl bei den antibiotisch, als auch bei den antimykotisch wirksamen Medikamenten wurde die Dauer der Therapie in Tagen aufgezeichnet. Es wurde auch aufgezeichnet, ob ein erhöhter laborchemischer Infektparameter als Rationale für eine antibiotische und/oder antimykotische Therapie bestand. Desweiterm fand eine zeitliche Verknüpfung der medikamentösen Therapie mit der Phase der Leukopenie statt. Hierbei wurde erfasst, ob die Therapie vor, während, oder nach Beendigung der Leukopenie begonnen wurde.

### 3.4.5 antibiotische Therapie

Die im Rahmen der Therapie verwendeten Antibiotika und ihre Zuordnung zu Subklassen sind in Tabelle 6 verzeichnet.

**Tabelle 6:** tabellarische Auflistung der im Rahmen der Therapie eingesetzten Antibiotika und Antibiotikagruppen

| <b>Antibiotika</b> |                   |                      |                   |                 |                |
|--------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-----------------|----------------|
| <b>Glykopeptid</b> | <b>Penicillin</b> | <b>Cephalosporin</b> | <b>Carbapenem</b> | <b>Makrolid</b> | <b>Diverse</b> |
| Vancomycin         | Piperacillin      | Cefepim              | Imipenem          | Erythromycin    | Amikacin       |
| Teicoplanin        | Doxycyclin        | Ceftazidim           | Meropenem         | Clarythromycin  | Metronidazol   |
| Synercid           | Amoxycilin        | Ceftibuten           | Ertapenem         | Roxithromycin   | Clindamycin    |
| Linezolid          |                   | Ceftriaxon           |                   | Ciprofloxacin   |                |
| Rifampicin         |                   |                      |                   | Moxifloxacin    |                |

### 3.5 Infektbezogene Daten

Im Rahmen ihrer Therapie erfahren die Patienten eine relativ starke medikamentöse Immunsuppression, die dazu führt, dass physiologische immunologische Prozesse unterdrückt werden.

Dies hat zur Folge, dass der regelgerechte Ablauf der zur Infektabwehr notwendigen Entzündungskaskaden empfindlich gestört oder sogar aufgehoben ist. Die Produktion und/oder Ausschüttung proinflammatorischer, immunmodulatorischer und chemotaktischer Zytokine ist vermindert oder aufgehoben. Hierdurch wird pathogenen Keimen das Eindringen in den Körper erleichtert. Opportunistischen Erregern eröffnet die geminderte Abwehrlage die Möglichkeit, ihr schädigendes Potential auszuschöpfen. Auf Grund der gestörten immunologischen Funktionen zeigen Infektionen oftmals asymptomatische und atypische Verläufe. Klassische Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen oder Erbrechen fehlen oftmals. Dies erschwert und verzögert die Diagnostik und Therapie mit besonders fatalen Folgen für die immunsupprimierten Patienten.

Aus diesen Gründen haben das konsequente Monitoring immunsupprimierter Patienten anhand des klinischen Bildes, geeigneter Laborparameter wie CRP, IL-6, PCT, Galaktomannantest auf Aspergillusantigen und durch ausgewählte apparative Untersuchungsmethoden wie CT oder Röntgen eine äußerst große Bedeutung. So groß die Vielfältigkeit der diagnostischen Möglichkeiten ist, so groß sind oftmals auch deren Schwächen. Häufig stehen Aufwand und Kosten in keinem Verhältnis zum

daraus resultierenden Informationsgewinn. Hierdurch zeigt es sich wie schwierig es ist, verlässliche, auf eine Infektion hinweisende Symptome zu identifizieren. Oftmals bleiben nur vorbeugende Maßnahmen, wie eine antiinfektive Prophylaxe oder empirische und präemptive Therapie. Diese jedoch haben einen hohen Stellenwert in der effektiven Therapie invasiver Pilzinfektion bei immunkompromittierten Patienten.

### 3.5.1 Einsetzen der Leukopenie

Leukopenie ist definiert als Leukozyten unter den Normbereich von 3800 bis 10500 pro  $\mu\text{l}$ . Da es sich bei dem von mir untersuchten Patientengut ausschließlich um Patienten handelte, die im Zuge ihrer Therapie eine starke Immunsuppression erfuhren, die mit einer kontinuierlich niedrigen Anzahl an Leukozyten einhergeht, definierte wir für diese, in Anlehnung an die Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie andere Leukopeniekriterien. Als relevante Leukopenie wurden nur Leukozytenkonzentrationen von unter 1000 pro  $\mu\text{l}$  gewertet. Die Anzahl der Tage an denen sich die Patienten unter dem festgelegten Grenzwert befanden, wurde aufgezeichnet und floss in die unten genannte Risikobewertung ein.

### 3.5.2 Risikostratifizierung

Auf Grund der verminderten Funktionsfähigkeit ihres Immunsystems besteht für immunsupprimierte Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer nosokomialen, ambulanten oder opportunistischen Infektion zu erkranken. Mit jedem Tag, an dem sich die Patienten in der Leukopenie befinden, steigt das Infektionsrisiko. Um eine Einschätzung bezüglich des persönlichen Infektionsrisikos vornehmen zu können, erfolgte anhand der Leukopeniedauer eine Einteilung in drei Risikogruppen.

**Tabelle 7:** Infektionsrisiko in der Leukopenie

|                           |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| Niedrigrisiko (low)       | Leukopeniedauer $\leq 5$ Tage  |
| Mittleres Risiko (middle) | Leukopeniedauer 6 – 9 Tage     |
| Hochrisiko (high)         | Leukopeniedauer $\geq 10$ Tage |

### 3.5.3 Infektparameter

Zur Diagnose eines Infektes können diverse Symptome führen. Hierzu zählt zum einen das klinische Bild, welches der Patient bietet. Zum anderen gibt es eine Vielzahl laborchemischer, mikrobiologischer und radiologischer Nachweismethoden. Zum Nachweis eines Infektes standen folgende Indikatoren zur Verfügung. Als klinische Infekt Indikatoren wurden Schwitzen, Schüttelfrost, Fieber, Erbrechen, Diarrhoe, progredienter Husten, sowie kutaner Pilzbefall (v. a. oral und genital) gewertet. Zu den radiologischen Zeichen zählten fraglicher bzw. nachgewiesener Rundherd oder Infiltrat im Röntgen oder CT Thorax. An Laborparametern wurden das C reaktive Protein, Interleukin 6 und Procalcitonin zur Identifizierung einer Erkrankung eingesetzt. Der mikrobiologische Nachweis einer Infektion erfolgte mittels Blut-, Stuhl- und Urinkultur. Es wurden aber auch Flüssigkeiten aus bronchoalveolärer Lavage sowie Sputum und Venenverweilkatheter auf pathologische Keime untersucht. Auf Grund der unterschiedlichen Aussagekraft und Güte der einzelnen Infektparameter definierte ich sog. weiche und harte Nachweismethoden.

**Tabelle 8:** tabellarische Auflistung klinischer und laborchemischer Parameter zum Nachweis einer Infektion.

| <b>weiche Nachweismethode</b>                           | <b>harte Nachweismethode</b>                             |
|---|--|
| Schwitzen   | Fieber   |
| Schüttelfrost   | gesichertes Infiltrat bzw. Rundherd im Rö oder CT Thorax |
| Erbrechen   | erhöhtes CRP und/oder Il-6                               |
| Diarrhoe  | erhöhtes Procalcitonin                                   |
| progredienter Husten                                    | positive Blut-, Stuhl- oder Urinkultur                   |
| Hautveränderungen mit V.a.kutane Mykose                 | pathologische Keime an Venenverweilkathetern             |
| fraglicher Rundherd bzw. Infiltrat im Rö oder CT Thorax | pathologische Keime in der BAL                           |
| pathologische Keime im Sputum                           |  |

**CT:** Computertomograph; **Rö:** Röntgen, **CRP:** C-reaktives Protein, **IL-6:** Interleukin 6, **BAL:** bronchioalveoläre Lavage

### **3.5.4 Schwere der Infektion**

Wegen der immunologisch schwierigen Situation, in welcher die untersuchten Patienten sich befanden, diente das klinische Bild der einzelnen Personen als führendes Entscheidungskriterium, ob es sich um einen beginnenden Infekt handelt, oder nicht. In Kombination mit anderen Nachweismethoden, wie Radiologie, Mikrobiologie, oder Labor, die für den einzelnen vorlagen, erfolgte eine Einteilung in folgende Schweregrade. Bei „fever of unknown origin“ (FUO), handelte es sich um neu aufgetretenes Fieber mit Temperaturen über 38,3°C, ohne weitere richtungsweisende, klinische oder mikrobielle Infektparameter. Hielt das Fieber für über eine Stunde an, oder trat es innerhalb von 12 Stunden mehrfach auf, wurde es als behandlungsbedürftiges Infektzeichen gewertet (Link H., 2003). Mit dem Begriff „Infekt“ wurden Patienten bewertet, die Fieber über 38,3°C, sowie Allgemeinsymptome wie Schwitzen, Schüttelfrost, Erbrechen, Diarrhoe, progredienten Husten oder eine kutane Mykose aufwiesen. Als nächst höherer Infektionsgrad, wurde das „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) eingeführt. Definitionsgemäß lag ein SIRS vor, wenn beim Patienten mindestens zwei der folgenden Kriterien nachweisbar waren. Der Patient hatte eine Körpertemperatur von über 38°C oder unter 36°C. Es lag eine Tachypnoe mit einer Atemfrequenz von über 20/min, oder eine Tachykardie mit einer Herzfrequenz von über 90/min vor. Ein weiteres Kriterium wäre das Vorhandensein einer Leukozytose mit Konzentration von über 12000, oder einer Leukopenie mit unter 3800 Leukozyten pro  $\mu\text{l}$ , welches sich bei immunsupprimierten Patienten in der Neutropenie nicht verwerten lässt. Die Definition der SIRS verlangt nicht den Nachweis einer infektiösen Ursache. Ein weiterer Bewertungsmaßstab war die Sepsis. Eine Sepsis lag vor, wenn der Patient eine Septikämie mit Bakterien in der Blutkultur hatte und die Kriterien der SIRS erfüllte. Als schwerste infektiöse Komplikation wurde der septische Schock definiert. Als septischer Schock gewertet wurde eine Sepsis in Kombination mit einer der folgenden Organdysfunktionen. Hierzu zählten die akute Enzephalopathie, die Thrombozytopenie, die arterielle Hypoxämie, eine renale Dysfunktion, oder eine metabolische Azidose. Zwingend war auch das Vorliegen eines arteriellen systolischen Blutdrucks von unter 90 mmHg, trotz ausreichender Volumensubstitution und evtl. Einsatz von Vasopressoren.

### **3.5.5 Dauer der Infektion**

Es wurde die Dauer der Infektion in Tagen erfasst. Als Beginn wurde der Tag aufgezeichnet, an dem mindestens einer der oben genannten Infektparameter nachzuweisen war. Aus Gründen der Vereinfachung waren ansteigendes CRP oder Fieber mit Temperaturen von über 38,3°C wegweisend. Als Ende der Infektion wurde der erste Tag gewertet, an dem das CRP im Normbereich lag oder an dem die medikamentöse Infekttherapie beendet wurde. Desweiteren wurde auch festgehalten, ob die Infektion innerhalb oder außerhalb der Leukopenie auftrat. Bei Manifestation innerhalb der leukopenen Periode wurde aufgezeichnet, am wievielten Tag der Leukopenie ein Infekt auftrat.

### **3.6 Nachweis einer invasiven Mykose**

Im Rahmen der Auswertungen wurde erfasst, ob bei den untersuchten Patienten eine invasive, opportunistische Mykose zu finden war. Hierbei wurden die Patienten v.a. auf Hefen der Candida Gruppe und Schimmelpilze der Aspergillus Gruppe untersucht. Zum Nachweis einer invasiven Mykose wurden bildgebende, molekulargenetische und mikrobiologische Verfahren benutzt. Bei den bildgebenden Methoden handelte es um die Abdomensonographie, das konventionelle Röntgenbild des Thorax, sowie die native Computertomographie des Thorax. Zu den molekularbiologischen Nachweismethoden zählten eine positive Pilz PCR und ein positiver Galaktomannan-Antigennachweis. In der Mikrobiologie erfolgte der Nachweis durch Züchtung des Erregers auf einem geeigneten Nährboden.

Mit Hilfe dieser Methoden wurde eine Einschätzung bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer invasiven Mykose getroffen. Je nachdem ob, und wenn ja, auf welche Weise der Nachweis einer Pilzkrankung gelang, erfolgte eine Einteilung nach der Aussagekraft der Untersuchungsmethode in folgende Kategorien.

**Tabelle 9:** Nachweiskriterien invasiver Pilzinfektionen nach Wahrscheinlichkeit der Infektion

|   |  |
|---|--|
| <b>Bewiesene Infektion:</b><br>"proven"         | Klinische Zeichen einer Infektion<br>Erregernachweis aus einem sterilen Kompartiment   |
| <b>Wahrscheinliche Infektion:</b><br>"probable" | Klinische Zeichen einer Infektion<br>CT mit suspektem Befund<br>Nachweis von Hyphen aus nicht sterilem Kompartiment<br>Positiver Galaktomannan-Antigennachweis bzw. positive PCR |
| <b>Mögliche Infektion:</b><br>"possible"        | Klinisch Zeichen einer Infektion bei Risikopatienten<br>Nachweis von Hyphen aus nicht sterilem Kompartiment<br>Positiver Galaktomannan-Antigennachweis bzw. positive PCR         |

**CT:** Computertomograph, **PCR:** Polymerase Chain Reaction

### 3.7 Untersuchung der Hepato- und Nephrotoxizität

#### 3.7.1 Meßwerte

Im Rahmen meiner Datenauswertung wurde die Höhe der Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), der Alanin-Amino-Transferase (ALAT), der gamma Glytanyl-Transferase (gGT), des gesamten Bilirubins (BILI), der alkalischen Phosphatase (AP), des Kreatinins (KREA) und des Harnstoffs (HST) bei allen in die Untersuchung eingeschlossenen Personen (n = 20) bestimmt.

Laborwerte wurden jeweils in einem Zeitraum von 72 Stunden vor Beginn der Komedikation mit Cyclosporin und Caspofungin, während der Komedikation und in einem Zeitraum von 72 Stunden nach Beendigung der Caspofungintherapie, gemessen. Hiervon wurden Maximum, Minimum, Mittelwert, Median und die zugehörigen Standardabweichungen bestimmt.

Aus den bereits erfassten Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) und Alanin-Amino-Transferase (ALAT) Serumkonzentrationen wurde der Ritis Quotient gebildet.

### **3.7.2 Aspartat-Amino-Transferase**

Als Aspartat-Aminotransferase (ASAT) (syn. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GOT) werden Enzyme bezeichnet, die die Umwandlung von  $\alpha$ -Ketoglutarat in die Aminosäure Glutaminsäure katalysieren. Ohne diesen Reaktionsschritt wäre das so genannte Malat-Aspartat-Shuttle und damit die Verwertung von Kohlenhydraten im Stoffwechsel von Eukaryoten unmöglich. Außerdem ist die genannte Reaktion Teil des Abbaus mehrerer Aminosäuren, weshalb die ASAT in allen Lebewesen zu finden ist. In der Labordiagnostik wird die Aktivität der ASAT aus dem Plasma oder dem Serum bestimmt, um abzuklären, ob z. B. eine Leber- oder Gallenwegserkrankung vorliegt. Der obere Normwert für Messungen bei 37 °Celsius liegt bei  $< 0.58 \mu\text{mol/l}$ .

### **3.7.3 Alanin-Amino-Transferase**

Die Alanin-Aminotransferase (ALAT, ALT) (syn. Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT) ist ein Enzym, welches vor allem im Zytoplasma von Leberzellen vorkommt. Für seine korrekte Funktion benötigt es das Coenzym Pyridoxalphosphat (Vitamin B6). Es katalysiert die Reaktion  $\text{L-Alanin} + \alpha\text{-Ketoglutarat} = \text{Pyruvat} + \text{L-Glutamat}$ . Diese Reaktion spielt im Glucose-Alanin-Zyklus eine bedeutende Rolle. Hier wird Alanin in den Muskeln aus überschüssigem Stickstoff und Pyruvat durch ALAT gebildet und im Blut zur Leber transportiert. Dort wird Alanin durch die ALAT wieder zu Pyruvat für die Gluconeogenese und Stickstoff für den Harnstoffzyklus umgewandelt. In der Labordiagnostik wird die Aktivität der ALAT ebenfalls aus Plasma oder Serum bestimmt, um abzuklären, ob eine Leber- oder Gallenwegserkrankung vorliegt. Der obere Referenzbereich für Messungen bei 37 °Celsius liegt bei  $< 0.74 \mu\text{mol/l}$ .

### **3.7.4 gamma Glytanyl-Transferase**

Die  $\gamma$ -Glutamyltransferase (syn.  $\gamma$ -GT, GGT,  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase) ist ein Enzym in vielen Körperzellen von Säugetieren, Pilzen und Bakterien. Es ist Teil der Abwehr gegen reaktive Sauerstoffspezies. GGT überträgt den Glutamylrest von Glutathion (GSH) auf Peptide oder Wasser. Dadurch wird gleichzeitig der Abbau von GSH eingeleitet. Dieser Abbau ist die einzige Möglichkeit, das in GSH enthaltene Cystein effektiv und ohne Verlust in die Zelle zu schleusen, da es keinen GSH-Membrantransporter gibt. Innerhalb der Zelle wird GSH wieder aufgebaut. Der zweite Reaktionsweg, von dem die von GGT katalysierte Reaktion ein Teil ist, ist die Ausschleusung von Fremdstoffen, die in der Zelle von GSH (an der Thiolgruppe) gebunden wurden. Hier erhöht die Entfernung des Glutamats vom GSH-Teil die Transportierbarkeit des Addukts, so dass es ausgeschleust werden kann.

Der Laborwert GGT, welcher im Blut gemessen wird, entspricht der enzymatischen GGT-Gesamtaktivität, wobei man annimmt, dass messbare Erhöhungen ausschließlich durch Zerstörung von Leberzellen entstehen, da es sich um ein Enzym handelt, das normalerweise fest an die Zellmembran gebunden ist. In der Labordiagnostik wird die Aktivität der GGT aus dem Plasma oder dem Serum bestimmt, um z. B. abzuklären, ob eine Leber- oder Gallenwegserkrankung vorliegt. Der Referenzbereich für Messungen bei 37 °Celsius liegt bei < 0.92 µmol/l.

### **3.7.5 alkalische Phosphatase**

Die Alkalische Phosphatase (syn. AP, ALP) ist ein Enzym, welches Phosphorsäureester hydrolysieren kann. Alkalische Phosphatasen entfernen Phosphat-Gruppen mittels Dephosphorylierung von vielen Arten von Molekülen wie Proteinen, Nukleotiden und Alkaloiden. Sie arbeiten am effektivsten bei alkalischem pH-Wert. Die alkalische Phosphatase hydrolysiert Phosphorsäureester zu Phosphat und Alkoholen, wobei Protonen entstehen. Im Menschen werden 15 verschiedene Isoenzyme unterschieden. Vier dieser Isoenzyme stammen von unterschiedlichen Genen (Dünndarm-AP, Plazenta-AP, Keimzell-AP und Gewebe-unspezifische AP). Die Gewebe-unspezifischen AP werden je nach Gewebe unterschiedlich glykosyliert. Dadurch entstehen weitere Isoenzyme (Leber-AP, Knochen-AP, Nieren-AP). Die Gesamtheit dieser Enzyme wird als „alkalische Phosphatase“ bei Standard-Blutuntersuchungen gemessen und kann Hinweise auf vorliegende Krankheiten der Leber und des Skeletts liefern. Der Referenzbereich für Messungen bei 37 °Celsius beträgt <2.2 µmol/l.

### **3.7.6 Gesamtbilirubin**

Das Bilirubin ist ein gelbliches Abbauprodukt des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin, genauer gesagt des Häm-Anteils. Der Globin-Anteil wird in Aminosäuren zerlegt und dem Stoffwechsel wieder zur Verfügung gestellt. Täglich entstehen ca. 300 mg Bilirubin im menschlichen Organismus, davon rund 80 Prozent aus dem Abbau gealterter Erythrozyten. Dieses zunächst als unkonjugiertes Bilirubin (syn. indirektes Bilirubin) bezeichnete Bilirubin ist lipophil und hydrophob. Zum Transport im Blut muss es deshalb an Albumin, gekoppelt werden. Bilirubin wird danach in der Leber an das Enzym UDP-Glucuronosyltransferase an Glucuronsäure konjugiert und in dieser wasserlöslichen Form als direktes Bilirubin bezeichnet, da es nicht mehr an Albumin gekoppelt ist. So kann es mit der Galle in den Darm ausgeschieden werden. Im Darm wird Bilirubin dann über die Zwischenstufen Mesobilirubinogen und Stercobilinogen zu Stercobilin überführt. Etwa 70 Prozent des in den Darm abgegebenen Bilirubins

unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf, werden also nochmals aufgenommen. Der Hauptanteil wird abschließend mit dem Stuhl ausgeschieden und nur ein geringer Teil wird als Urobilin oder Urobilinogen über die Harnwege eliminiert. Bei Leberfunktionsstörungen werden diese Produkte vermehrt über den Urin ausgeschieden. Der Normalwert des Gesamtbilirubins im Serum liegt unter 17  $\mu\text{mol/l}$

### **3.7.7 Kreatinin**

Beim Kreatinin handelt es sich um einen wichtigen Parameter in der Labormedizin. Seine Ausscheidung mit dem Harn erfolgt mit einer relativ konstanten Rate von 1,0–1,5 g pro 24 h, größtenteils glomerulär, bei hohen Plasmawerten teilweise auch aktiv tubulär. Die Ausscheidungsrate ist jedoch eine sehr individuelle Konstante und insbesondere von der Muskelmasse abhängig. Somit ist dieser Laborparameter medizinisch eher zur Verlaufskontrolle geeignet. Der Blutplasmaspiegel liegt bei zirka 0,7 mg/100 ml (50 bis 120  $\mu\text{mol/l}$ ), hängt aber nicht nur von der Muskelmasse, sondern auch von körperlicher Aktivität, Lebensalter, Geschlecht und Nierenfunktion ab. Wichtig zur Beurteilung der Nierenfunktion ist, dass der Kreatininwert erst bei einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) über 50 % ansteigt. Damit schließt ein „normaler“ Kreatininwert eine beginnende Niereninsuffizienz nicht aus. Der Referenzbereich für Messungen bei 37 °C beträgt für Männer < 102  $\mu\text{mol/l}$  und für Frauen < 88  $\mu\text{mol/l}$ .

### **3.7.8 Harnstoff**

Der Harnstoff, chemisch Kohlendiamid, ist eine organische Verbindung, die ein Endprodukt des Stoffwechsels von Stickstoffverbindungen (z.B. Aminosäuren) im sogenannten Harnstoffzyklus produziert und im Urin ausgeschieden wird. Harnstoff wird im Protein- und Aminosäure-Stoffwechsel gebildet und gehört zu den harnpflichtigen Substanzen. Bei Säugetieren ist er die wichtigste Ausscheidungsform des insbesondere in Proteinen enthaltenen Stickstoffs dar. Um beim Aminosäureabbau die Entstehung von giftigem Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ) aus den Aminogruppen zu vermeiden, werden diese in der Leber im Zuge des Harnstoffzyklus auf das ungiftige Harnstoffmolekül übertragen. Dieser wird als Stoffwechselendprodukt über die Nieren ausgeschieden.

Erkrankungen mit Einschränkungen der Nierenfunktion können zu erhöhten Harnstoffwerten im Serum/Plasma führen. Der Referenzbereich für Messungen bei 37 °Celsius beträgt 5.3 – 8.9 mmol/l.

### **3.7.9 de Ritis Quotient**

Beim dem de Ritis Quotienten handelt es sich um eine mathematisch ermittelte dimensionslose Größe. Er errechnet sich aus dem Quotienten zwischen Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) und Alanin-Amino-Transferase (ALAT). Der Anstieg dieser Enzyme korreliert in hohem Maße mit dem Umfang der Leberzellschädigung. Mit Hilfe dieses so genannten de Ritis Quotienten lässt sich somit eine Kategorisierung der Leberzellschädigung durchführen.

Leichte Leberzellschäden führen zu einem Anstieg der membrangebundenen  $\gamma$ GT und der zytoplasmatischen Enzyme, hier vor allem ALAT. Dabei ist in dieser Konstellation der de Ritis Quotient  $ASAT/ALAT \leq 1$ . Schwere Leberzellschäden führen zusätzlich zu einem Anstieg der mitochondrialen Enzyme GLDH und GOT. Hierbei verschiebt sich der de Ritis Quotient (ASAT/ALAT) zugunsten der ASAT auf Werte  $\geq 1$ .

## **3.8 Statistik**

Die statistische Auswertung der im Rahmen meiner Untersuchungen erhobenen Daten erfolgte mit Statistica Version 4.5., die graphische Darstellung mit Origin Version 4.5.

### **3.8.1 Maxima, Minima und obere Normalwerte**

Von allen in meiner Untersuchung erfassten Laborparametern wurden die maximale und minimale Serumkonzentration 72 Stunden bevor Caspofungin zur Medikation hinzugefügt, während Caspofungin Teil der Therapie war und 72 Stunden nachdem Caspofungin abgesetzt worden war, bestimmt.

Weiterhin wurden für jeden Laborwert Grenzbereiche festgelegt. Im einzelnen sind dies für ALAT  $< 0.74 \mu\text{mol/l}$ , ASAT  $< 0.58 \mu\text{mol/l}$ , GGT  $< 0.92 \mu\text{mol/l}$ , AP  $< 2.2 \mu\text{mol/l}$ , gesamt BILI  $< 17 \mu\text{mol/l}$ , KREA  $< 102 \mu\text{mol/l}$  (männlich) und  $< 88 \mu\text{mol/l}$  (weiblich), HST 5.3 – 8.9 mmol/l.

### **3.8.2 Median, Mittelwert, Standardabweichungen**

Von allen zu Verfügung stehenden Laborparametern wurde der Median, sowie der Mittelwert aller Werte berechnet und um die Standardabweichung vom Median beziehungsweise Mittelwert (Median/Mittelwert  $\pm$  SD) ergänzt dargestellt.

### **3.8.3 Wilcoxon-Mann-Whitney-Test**

Aufgrund der niedrigen Fallzahl ( $n=20$ ) der hier vorgelegten Untersuchung ist davon auszugehen, dass die erhobenen Messwerte nicht normalverteilt sind sondern eine asymmetrische Häufigkeitsverteilung aufweist. In solchen Fällen dürfen parametrische

statistische Verfahren nicht zur Anwendung kommen. Wegen ungleicher Verteilungsgröße und geringer Stichprobengröße wurde zur weiteren statistischen Auswertung der Daten der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (syn. U-Test, Wilcoxon-Rangsummentest) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen parameterfreien statistischen Test. Der U-Test ist ein sogenannter Homogenitätstest. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Verteilungen A und B, z.B. Laborparameter vor Caspofungintherapie (unbeeinflusste Variable) und Laborparameter während Caspofungintherapie (beeinflusste Variable) zu derselben Grundgesamtheit gehören. Er kam zum Einsatz um zu überprüfen, in wieweit die Veränderung der Laborparameter nach Therapie mit Caspofungin signifikant sind. Zum anderen sollte hiermit überprüft werden, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Laborwerten vor Beginn und nach Beendigung der Caspofungin Gabe besteht. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p \leq 0,05$  festgelegt.

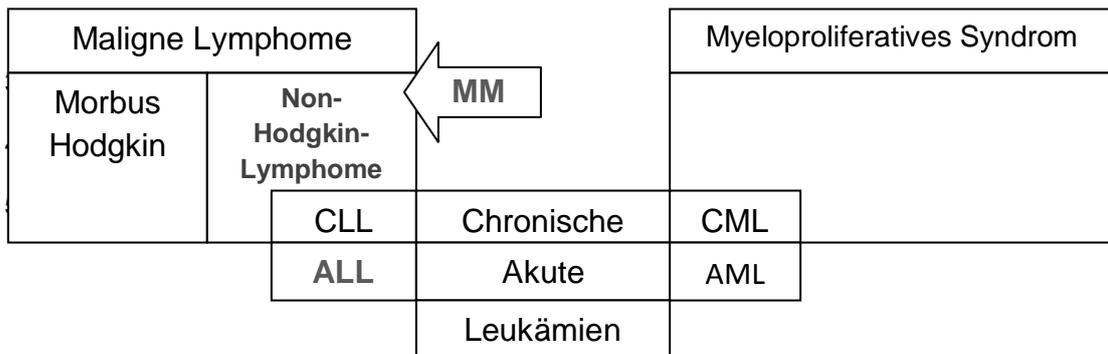
#### **3.8.4 Graphische Darstellung**

Die graphische Darstellung des Median und Mittelwertes erfolgte mittels eines Säulendiagramms als höhenproportionale Darstellungsform. In das Säulendiagramm wurde die jeweilige Standardabweichung optisch hinzugefügt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Grunderkrankungen

Zu den Grunderkrankungen im untersuchten Patientenkollektiv zählten Non-Hodgkin-Lymphom (NHL; n = 9), akute myeloische Leukämie (AML; n = 4), akute lymphatische Leukämie (ALL; n = 3) und Multiples Myelom (MM; n = 4)



**Abbildung.1:** taxonomische Zusammenhänge zwischen Leukämien, malignen Lymphomen und myeloproliferativen Syndromen

### 4.2 Leukopeniedauer

D in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten (n=20) befanden sich durchschnittlich 20 (MW) Tage in der Leukopenie. Die maximale Leukopeniedauer betrug 43 Tage (Max), die minimale Dauer 3 Tage (Min).

### 4.3 Infektschwere und Infektionsart

Im Rahmen einer durch die Immunsuppression hervorgerufenen Infektion hatten fünf Patienten FUO, zwei eine SIRS, sechs eine Sepsis und 9 einen septischen Schock erlitten.

Aus der Patientengruppe wiesen drei eine „proven“ Candidose, 12 eine „probable“ Candidose und drei eine „possible“ Candidose auf. Für zwei Patienten waren keine Daten bezüglich einer Candidose verfügbar. Bei den untersuchten Patienten hatten acht eine „proven“ Aspergillose, sechs eine „probable“ Aspergillose und vier eine

„possible“ Aspergillose. Für zwei Patienten waren keine Daten bezüglich einer Aspergillose verfügbar.

#### **4.4 Dauer der antimykotischen Therapie**

Die antimykotische Therapie mit Caspofungin wurde zwischen fünf und maximal 42 Tagen verabreicht. (Median 16,5 Tage).

**Tabelle 4: Patientencharakteristika**

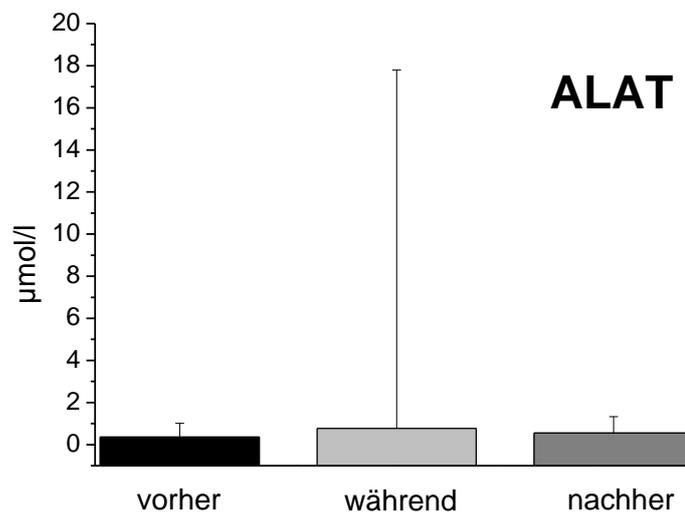
|                                  |                  | n=20<br>n (%) |
|----------------------------------|------------------|---------------|
| <b>Geschlecht</b>                |                  |               |
|                                  | Männlich         | 13 (65)       |
|                                  | Weiblich         | 7 (35)        |
| <b>Alter</b>                     |                  |               |
|                                  | Median           | 61            |
|                                  | Mittelwert       | 58            |
|                                  | Max              | 71            |
|                                  | Min              | 23            |
| <b>allogene HSZT</b>             |                  |               |
|                                  | HLA mismatched   | 13            |
|                                  | HLA matched      | 7             |
| <b>Herkunft der Stammzellen</b>  |                  |               |
|                                  | Knochenmark      | 0 (0)         |
|                                  | peripheres Blut  | 20 (100)      |
|                                  | Nabelschnur      | 0 (0)         |
| <b>Hämatologische Erkrankung</b> |                  |               |
|                                  | AML              | 4 (20)        |
|                                  | ALL              | 3 (15)        |
|                                  | NHL              | 9 (45)        |
|                                  | Multiples Myelom | 4 (20)        |
| <b>Leukopeniedauer in Tagen</b>  |                  |               |
|                                  | Mittelwert       | 20            |
|                                  | Max              | 43            |
|                                  | Min              | 3             |
| <b>Infektschwere</b>             |                  |               |
|                                  | FUO              | 5 (25)        |
|                                  | SIRS             | 2 (10)        |
|                                  | Sepsis           | 6 (30)        |
|                                  | schwere Sepsis   | 7 (35)        |
| <b>Mykose</b>                    |                  |               |
| Aspergillus                      | Possible         | 4 (20)        |
|                                  | Probable         | 6 (30)        |
|                                  | Proven           | 8 (40)        |
| Candidose                        | Possible         | 3 (15)        |
|                                  | Probable         | 12 (60)       |
|                                  | Proven           | 3 (15)        |

**Max:** Maximum, **Min:** Minimum, **HSZT:** Hämatopoetische Stammzelltransplantation, **AML:** akute myeloische Leukämie, **ALL:** akute lymphatische Leukämie, **NHL:** Non Hodgkin Lymphom, **FUO:** Fever of unknown origin, **SIRS:** severe inflammatory response syndrome, **HLA:** humanes Leukozyten Antigen

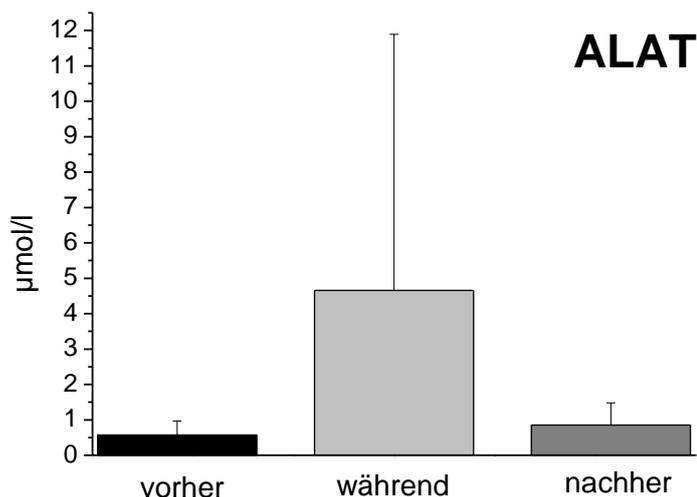
#### 4.5 ALAT unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin

Es erfolgte eine Messung der Alanin-Amino-Transferase (ALAT), direkt vor, direkt nachdem Caspofungin zur Medikation hinzugefügt wurde sowie nach Absetzen des Medikaments. Desweiteren wurden der Maximalwert, das Minimum, der Median, der Mittelwert und die dazugehörigen Standardabweichungen der ALAT vor, während und nach der Therapie mit Caspofungin, erfasst. Der obere Normalwert für ALAT betrug  $0.74 \mu\text{mol/l}$ . Laborwerte (ALAT) waren für 19 Patienten vor, 20 Patienten während und 18 Patienten nach dem Hinzufügen von Caspofungin, verfügbar.

Der Median betrug vor Caspofungin  $0,39 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 0,65$  SD), während  $0,76 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 17,30$  SD) und nach Gabe von Caspofungin  $0,56 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 0,77$  SD). Der Mittelwert lag vor Therapie bei  $0,57 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 0,25$  SD), während bei  $4,66 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 11,16$  SD) und danach bei  $0,85 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 0,57$  SD). In allen drei Beobachtungszeiträumen war der Mittelwert der ALAT größer als der Median. Dies weist auf rechtsschiefe, nicht normalverteilte Verteilung der ALAT hin.



**Abbildung 2:** Median der Serum ALAT-Konzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Trendlinie



**Abbildung 3:** Mittelwert der Serum ALAT-Konzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung

Der Maximalwert vor Beginn der Komedikation lag bei 2,95 µmol/l, während der Caspofungintherapie bei 76,99 µmol/l und nach der Therapie bei 2,46 µmol/l. Der Maximalwert der ALAT bevor Caspofungin zur Therapie hinzugefügt wurde, war 4 fach, der während der Komedikation 104 fach und der nach Beendigung 3,3 fach gegenüber dem höchsten Normalwert erhöht. Die Maximalwerte des Laborparameters ALAT lagen zu allen Zeitpunkten oberhalb der festgelegten Obergrenze von 0,74 µmol/l. Der Patient der die 104fache Erhöhung über dem obersten Normalwert aufwies, litt an einem Multiorganversagen im septischen Schock. Er zeigte auch enorm hohe Werte an ASAT, BILI, CREA und HST. Bemerkenswerterweise erholten sich die massiv erhöhten Laborwerte nach Entlassung aus der Intensivstation.

Die Minima der ALAT lagen bei 0,13 µmol/l vor, 0,17 µmol/l während und 0,15 µmol/l nach Caspofungintherapie und somit allesamt unterhalb des oberen Normwertes von 0,74 µmol/l.

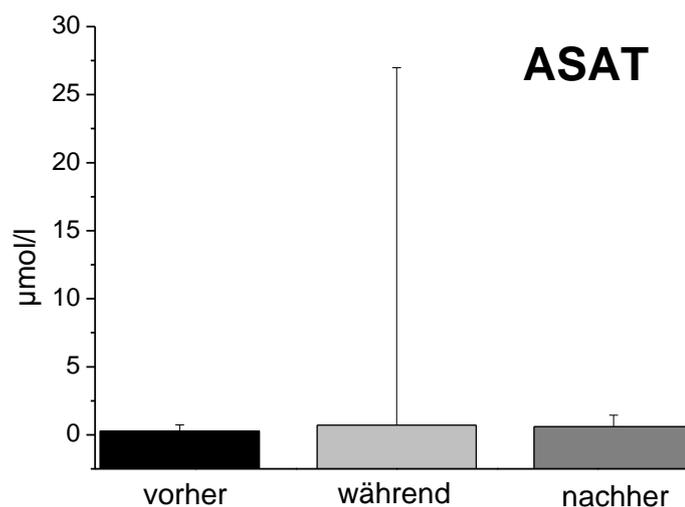
Der verzeichnete Anstieg des Laborparameters ALAT nach Beginn der Caspofungintherapie (vor gegen während) ist signifikant ( $p= 0,032$ ). Beim Abfall des Laborparameters ALAT nach Beendigung der Caspofungintherapie (während gegen nachher) ließ sich kein signifikanter Unterschied zur Höhe der ALAT während der Caspofungintherapie nachweisen ( $p= 0,447$ ). Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Höhe des Laborparameters ALAT vor und nach der Caspofungintherapie ( $p=$

0,224). Die Ausgangswerte der ALAT sind somit vergleichbar hoch wie die nach Beendigung der Komedikation von Caspofungin

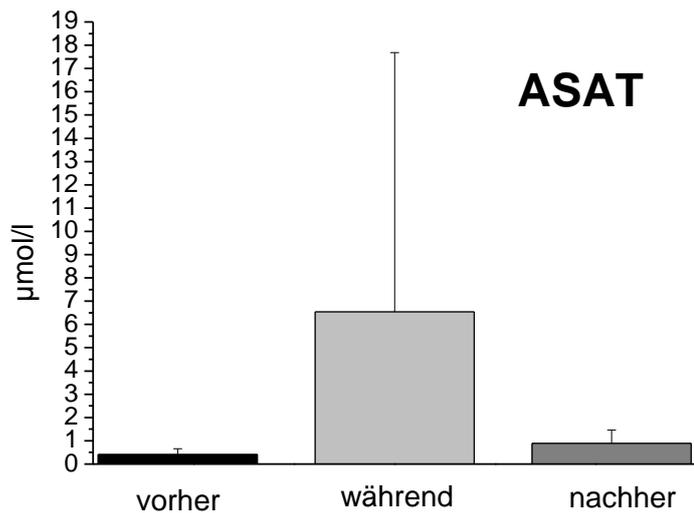
#### 4.6 ASAT unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin

Es erfolgte eine Messung der Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), direkt bevor, direkt nachdem Caspofungin zur Medikation hinzugefügt wurde, sowie nach Beendigung der Caspofungintherapie. Es wurden der Maximalwert, das Minimum, der Median, der Mittelwert und die dazugehörigen Standardabweichungen der ASAT vor, während und nach der Therapie mit Caspofungin, aufgezeichnet. Der obere Normalwert für ASAT betrug 0.58  $\mu\text{mol/l}$ . Messwerte (ASAT) waren für 19 Patienten vor, 20 Patienten während und 18 Patienten nach dem Hinzufügen von Caspofungin verfügbar.

Der Median betrug vor Caspofungin 0,28  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 0,45 SD), während 0,71  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 26,26 SD) und nach Gabe von Caspofungin 0,60  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 0.84 SD). Der Mittelwert lag vor Therapie bei 0,41  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 0,39 SD), während bei 6,54  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 7,23 SD) und danach bei 0,88  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 0,63 SD). In allen drei Beobachtungszeiträumen war der Mittelwert der ASAT größer als der Median. Dies weist auf rechtsschiefe, nicht normalverteilte Verteilung der ASAT hin.



**Abbildung 4:** Median der Serum ASAT-Konzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung



**Abbildung 5:** Mittelwert der Serum ASAT-Konzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung

Der Maximalwert vor Beginn der Komedikation lag bei 2,07 µmol/l, während der Caspofungintherapie bei 118,10 µmol/l und nach der Therapie bei 3,10 µmol/l. Der Maximalwert der ASAT bevor Caspofungin zur Therapie hinzugefügt wurde war 3,6 fach, der während der Komedikation 203fach und der nach Beendigung 5,3fach gegenüber dem höchsten Normalwert erhöht. Die Maximalwerte des Laborparameters ALAT lagen zu allen Zeitpunkten oberhalb der festgelegten Obergrenze von 0,58 µmol/l.

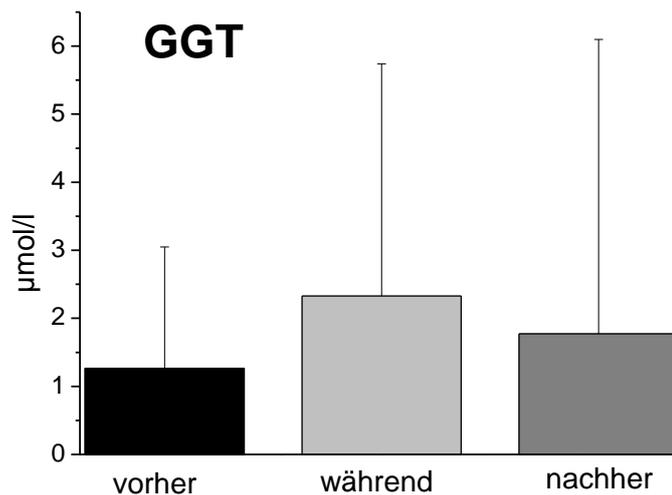
Die Minima der ASAT lagen bei 0,11 µmol/l vor, 0,17 µmol/l während und 0,17 µmol/l nach Caspofungintherapie und somit allesamt unterhalb des oberen Normwertes von 0,58 µmol/l.

Der verzeichnete Anstieg des Laborparameters ASAT nach Beginn der Caspofungintherapie (vor gegen während) ist signifikant ( $p= 0,006$ ). Beim Abfall des Laborparameters ASAT nach Beendigung der Caspofungintherapie (während gegen nachher) ließ sich kein signifikanter Unterschied zur Höhe der ASAT während der Caspofungintherapie nachweisen ( $p= 0,965$ ). Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Laborparameters ALAT vor und nach der Caspofungintherapie ( $p= 0,003$ ). Die Ausgangswerte der ASAT haben somit nicht das gleiche Niveau wie die nach Beendigung der Komedikation von Caspofungin.

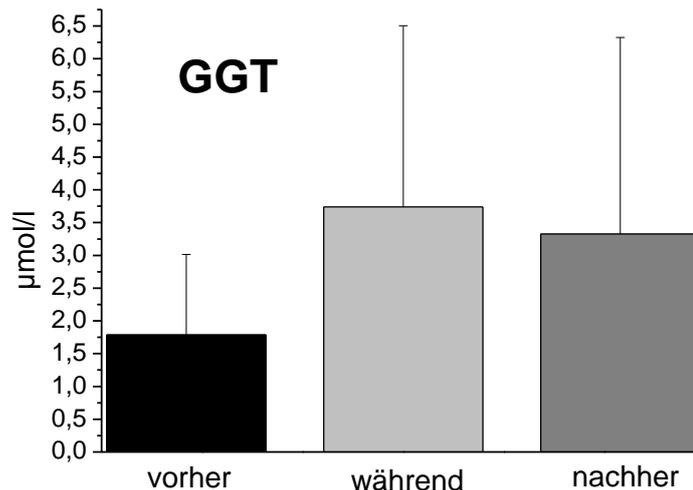
#### 4.7 gamma-GT unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin

Es erfolgte eine Messung der gamma-Glutamyl-Transferase (gGT) direkt bevor, direkt nachdem Caspofungin zur Medikation hinzugefügt wurde, sowie nach Beendigung der Caspofungintherapie. Es wurden der Maximalwert, das Minimum, der Median, der Mittelwert und die dazugehörigen Standardabweichungen der gGT vor, während und nach der Therapie mit Caspofungin, aufgezeichnet. Der obere Normalwert für gGT betrug  $0,92 \mu\text{mol/l}$ . Messwerte (gGT) waren für 19 Patienten vor, 20 Patienten während und 18 Patienten nach dem Hinzufügen von Caspofungin verfügbar.

Der Median der gGT betrug vor Caspofungin  $1,27 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 1,78 \text{ SD}$ ), während  $2,33 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 3,41 \text{ SD}$ ) und nach Gabe von Caspofungin  $1,77 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 4,32 \text{ SD}$ ). Der Mittelwert lag vor Therapie bei  $1,79 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 1,23 \text{ SD}$ ), während bei  $3,74 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 2,77 \text{ SD}$ ) und danach bei  $3,33 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 2,99 \text{ SD}$ ). Die Betrachtung von Mittelwert und Median während der drei Beobachtungszeiträume ergibt eine rechtschiefe und keine Normalverteilung des Laborparameters gGT, da der Mittelwert stets größer ist als der Median.



**Abbildung 6:** Median der gamma-GT Konzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung



**Abbildung 7:** Mittelwert der Serum ASAT-Konzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung

Der Maximalwert vor Beginn der Komedikation lag bei 7,06 µmol/l, während der Caspofungintherapie bei 11,26 µmol/l und nach der Therapie bei 14,32 µmol/l. Der Maximalwert der gGT bevor Caspofungin zur Therapie hinzugefügt wurde war 1,4-fach, während der Komedikation 2,5-fach und nach Beendigung 1,9-fach gegenüber dem höchsten Normalwert erhöht. Die Maximalwerte des Laborparameters gGT lagen zu allen Zeitpunkten oberhalb der festgelegten Obergrenze von 0,92 µmol/l.

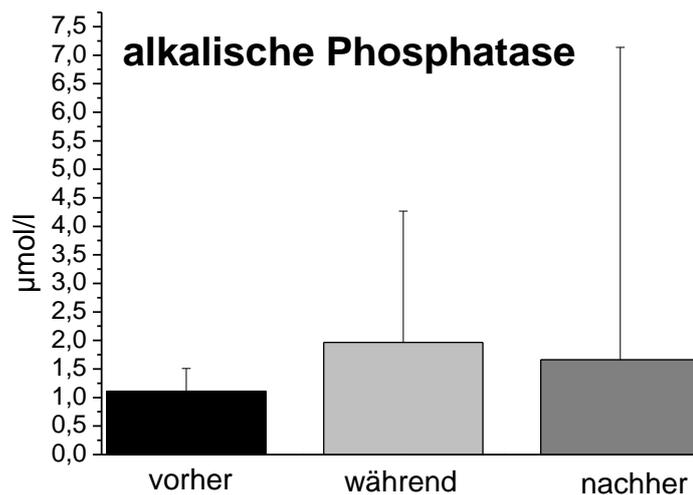
Die Minima der gGT lagen bei 0,33 µmol/l vor, 0,29 µmol/l während und 0,07 µmol/l nach Caspofungintherapie und somit allesamt unterhalb des oberen Normwertes von 0,92 µmol/l.

Der verzeichnete Anstieg des Laborparameters gGT nach Beginn der Caspofungintherapie (vor gegen während) ist nicht signifikant ( $p=0,77$ ). Beim Abfall des Laborparameters gGT nach Beendigung der Caspofungintherapie (während gegen nachher) ließ sich kein signifikanter Unterschied zur Höhe der gGT während der Caspofungintherapie nachweisen ( $p=0,483$ ). Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Laborparameters gGT vor und nach der Caspofungintherapie ( $p=0,362$ ). Die Ausgangswerte der gGT haben somit das gleiche Niveau wie die nach Beendigung der Komedikation von Cancidas.

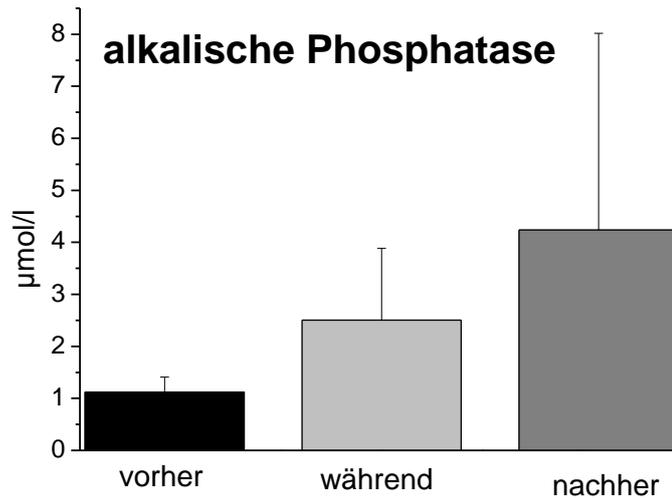
#### 4.8 alkalische Phosphatase unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin

Es erfolgte eine Messung der alkalischen Phosphatase (AP) direkt bevor, direkt nachdem Caspofungin zur Medikation hinzugefügt wurde sowie nach Beendigung der Caspofungintherapie. Es wurden der Maximalwert, das Minimum, der Median, der Mittelwert und die dazugehörigen Standardabweichungen der AP vor, während und nach der Therapie mit Caspofungin, aufgezeichnet. Der obere Normalwert für AP betrug  $2,2 \mu\text{mol/l}$ . Messwerte (AP) waren für 11 Patienten vor, 12 Patienten während und 11 Patienten nach dem Hinzufügen von Caspofungin verfügbar.

Der Median der AP betrug vor Caspofungin  $1,11 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 0,39$  SD), während  $1,97 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 2,30$  SD) und nach Gabe von Caspofungin  $1,66 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 5,48$  SD). Der Mittelwert lag vor Therapie bei  $1,12 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 0,28$  SD), während bei  $2,50 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 1,37$  SD) und danach bei  $4,24 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 3,78$  SD). In allen drei Beobachtungszeiträumen war der Mittelwert der alkalischen Phosphatase größer als der Median. Dies weist auf rechtsschiefe, nicht normalverteilte Verteilung der AP hin.



**Abbildung 8:** Median der alkalischen Phosphatase Konzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung



**Abbildung 9:** Mittelwert der alkalischen Phosphatase Konzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung

Der Maximalwert vor Beginn der Komedikation lag bei 1,94 µmol/l, während der Caspofungintherapie bei 9,24 µmol/l und nach der Therapie bei 18,54 µmol/l. Der Maximalwert der AP bevor Caspofungin zur Therapie hinzugefügt wurde, war 0,8fach, der während der Komedikation 4,2fach und der nach Beendigung 8,4fach gegenüber dem höchsten Normalwert erhöht. Der Maximalwert des Laborparameters AP lag vor Beginn der Caspofungintherapie unterhalb des obersten Normwertes, während und nach der Komedikation oberhalb der festgelegten Obergrenze von 2,2 µmol/l. Die beiden Patienten, welche die höchsten AP Werte nach Beendigung der Caspofungin Therapie zeigten, verstarben am Progress ihrer Erkrankung (#24) sowie im septischen Schock (#5).

Die Minima der AP lagen bei 0,59 µmol/l vor, 0,60 µmol/l während und 0,98 µmol/l nach Caspofungintherapie und somit allesamt unterhalb des oberen Normwertes von 2,2 µmol/l.

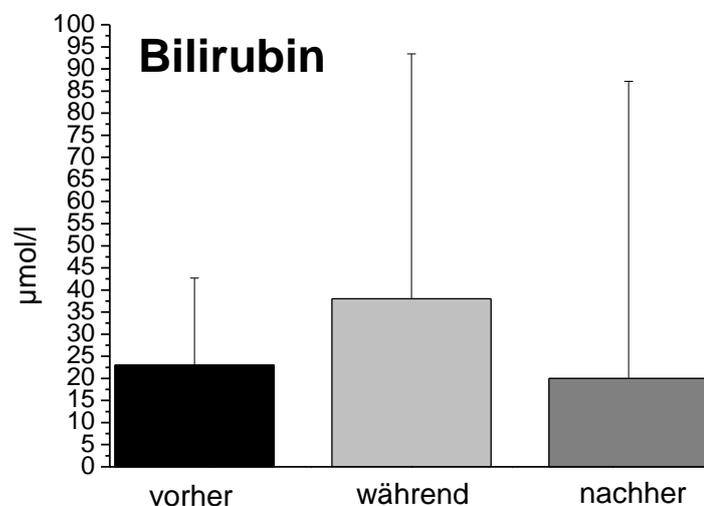
Der verzeichnete Anstieg des Laborparameters AP nach Beginn der Caspofungintherapie (vor gegen während) ist signifikant ( $p= 0,016$ ). Beim Abfall des Laborparameters AP nach Beendigung der Caspofungintherapie (während gegen nachher) ließ sich kein signifikanter Unterschied zur Höhe der AP während der

Caspofungintherapie nachweisen ( $p= 0,580$ ). Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Laborparameters AP vor und nach der Caspofungintherapie ( $p= 0,003$ ). Die Ausgangswerte der AP haben somit nicht das gleiche Niveau wie die nach Beendigung der Komedikation von Cancidas.

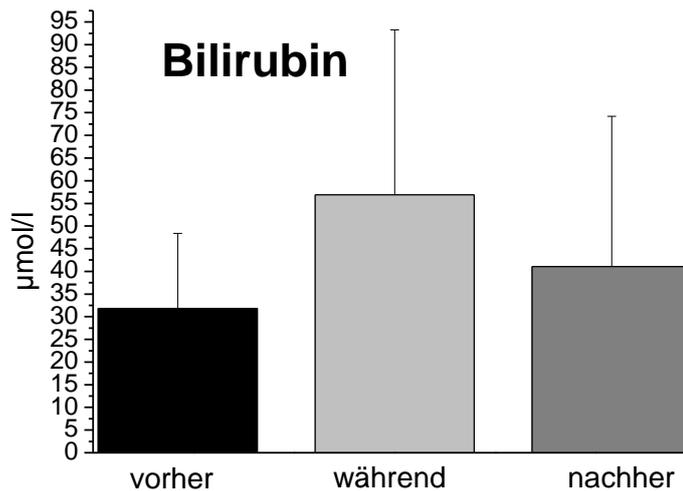
#### 4.9 Gesamtbilirubin unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin

Die Messung des Gesamtbilirubins (BILI) erfolgte direkt bevor, direkt nachdem Caspofungin zur Medikation hinzugefügt wurde sowie nach Beendigung der Caspofungintherapie. Es wurden der Maximalwert, das Minimum, der Median, der Mittelwert und die dazugehörigen Standardabweichungen des Bilirubins, vor, während und nach der Therapie mit Caspofungin, aufgezeichnet. Der obere Normalwert für BILI betrug  $17 \mu\text{mol/l}$ . Messwerte (ASAT) waren für 19 Patienten vor, 20 Patienten während und 18 Patienten nach dem Hinzufügen von Caspofungin verfügbar.

Der Median des Bilirubins betrug vor Caspofungin  $23 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 19,69$  SD), während  $38 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 55,41$  SD) und nach Gabe von Caspofungin  $20 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 67,23$  SD). Der Mittelwert lag vor Therapie bei  $31,84 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 16,54$  SD), während bei  $56,90 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 36,35$  SD) und danach bei  $41,06 \mu\text{mol/l}$  ( $\pm 32,20$  SD). Die Betrachtung von Mittelwert und Median während der drei Beobachtungszeiträume ergibt eine rechtschiefe und keine Normalverteilung des Laborparameters Gesamtbilirubin, da der Mittelwert stets größer ist als der Median.



**Abbildung 10:** Median der Serumbilirubinkonzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung



**Abbildung 11:** Mittelwert der Serumbilirubinkonzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung

Der Maximalwert vor Beginn der Komedikation lag bei 71 µmol/l, während der Caspofungintherapie bei 241 µmol/l und nach der Therapie bei 304 µmol/l. Der Maximalwert des Bilirubins bevor Caspofungin zur Therapie hinzugefügt wurde, war 4,2fach, der während der Komedikation 14,2fach und der nach Beendigung 17,9fach gegenüber dem höchsten Normalwert erhöht. Die Maximalwerte des Laborparameters Bilirubin lagen zu allen Zeitpunkten oberhalb der festgelegten Obergrenze von 17 µmol/l.

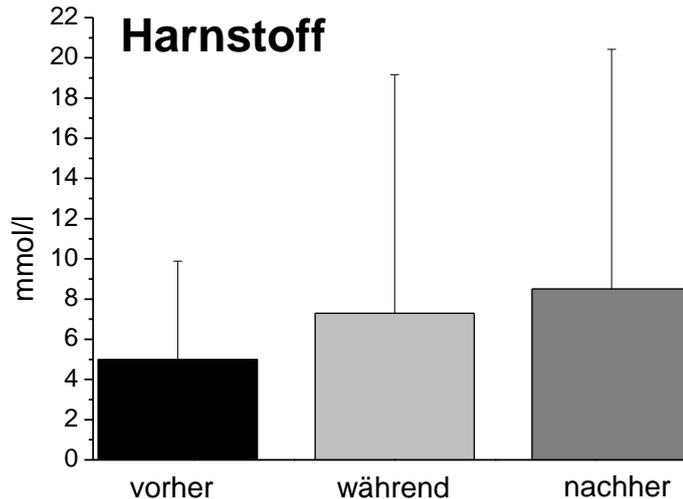
Die Minima des BILI lagen bei 1 µmol/l vor, 15 µmol/l während und 12 µmol/l nach Caspofungintherapie und somit allesamt unterhalb des oberen Normwertes von 17 µmol/l.

Der verzeichnete Anstieg des Laborparameters Bilirubin nach Beginn der Caspofungintherapie (vor gegen während) ist nicht signifikant ( $p= 0,082$ ). Beim Abfall des Laborparameters BILI nach Beendigung der Caspofungintherapie (während gegen nachher) ließ sich ein signifikanter Unterschied zur Höhe des Bilirubins während der Caspofungintherapie nachweisen ( $p= 0,032$ ). Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Höhe des Laborparameters BILI vor und nach der Caspofungintherapie ( $p= 0,689$ ). Die Ausgangswerte des Bilirubins haben somit das gleiche Niveau wie die nach Beendigung der Komedikation von Cancidas.

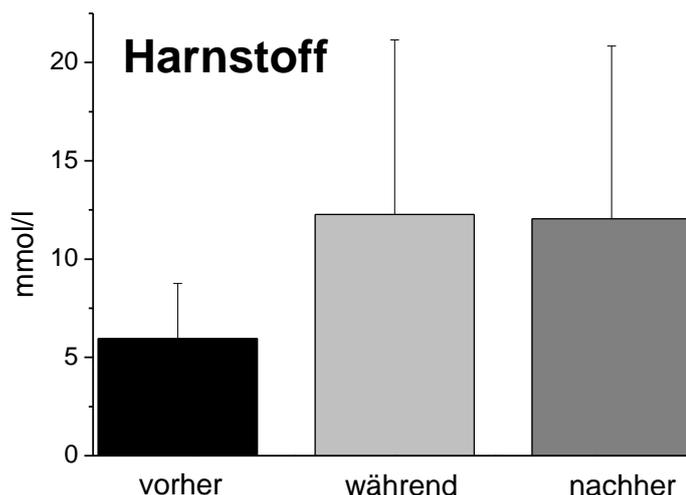
#### 4.10 Harnstoff unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin

Es erfolgte eine Messung des Harnstoffs (HST) direkt bevor, direkt nachdem Caspofungin zur Medikation hinzugefügt wurde, sowie nach Beendigung der Caspofungintherapie. Es wurden der Maximalwert, das Minimum, der Median, der Mittelwert und die dazugehörigen Standardabweichungen des Harnstoffs, vor, während und nach der Therapie mit Caspofungin, aufgezeichnet. Der Normalbereich für HST betrug 5,3 – 8,9  $\mu\text{mol/l}$ . Messwerte waren für 19 Patienten vor, 20 Patienten während und 17 Patienten nach dem Hinzufügen von Caspofungin verfügbar.

Der Median des Harnstoffs betrug vor Caspofungin 5  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 4,89 SD), während 7,30  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 11,87 SD) und nach Gabe von Caspofungin 8,50  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 11,93 SD). Der Mittelwert lag vor Therapie bei 5,95  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 2,82 SD), während bei 12,27  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 8,88 SD) und danach bei 12,06  $\mu\text{mol/l}$  (+/- 8,79 SD). In allen drei Beobachtungszeiträumen war der Mittelwert des HST größer als der Median. Dies weist auf rechtsschiefe, nicht normalverteilte Verteilung des Laborparameters Harnstoff hin.



**Abbildung 12:** Median der Serumharnstoffkonzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung



**Abbildung 13:** Mittelwert der Harnstoffserumkonzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung

Der Maximalwert vor Beginn der Komedikation lag bei 24  $\mu\text{mol/l}$ , während der Caspofungintherapie bei 49,1  $\mu\text{mol/l}$  und nach der Therapie bei 1,2  $\mu\text{mol/l}$ . Der Maximalwert des HST bevor Caspofungin zur Therapie hinzugefügt wurde, war 2,7 fach, der während der Komedikation 5,5fach und der nach Beendigung 5,4fach gegenüber dem höchsten Normalwert erhöht. Die Maximalwerte des Laborparameters Harnstoff lagen vor und während der Therapie oberhalb der festgelegten Obergrenze von 5,3 – 8,9  $\mu\text{mol/l}$ , nach der Komedikation unterhalb.

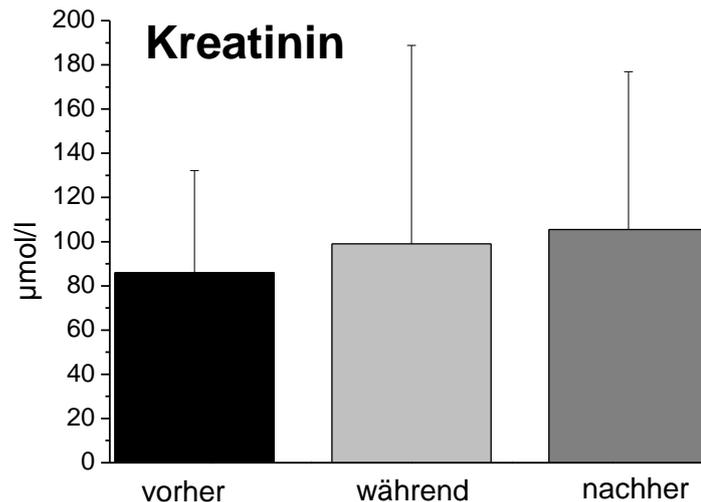
Die Minima des HST lagen bei 1,2  $\mu\text{mol/l}$  vor, 2,2  $\mu\text{mol/l}$  während und 1,4  $\mu\text{mol/l}$  nach Caspofungintherapie und somit allesamt unterhalb des oberen Normwertes von 5,3 – 8,9  $\mu\text{mol/l}$ .

Der verzeichnete Anstieg des Laborparameters Harnstoff nach Beginn der Caspofungintherapie (vor gegen während) ist signifikant ( $p= 0,05$ ). Beim Abfall des Laborparameters HST nach Beendigung der Caspofungintherapie (während gegen nachher) ließ sich kein signifikanter Unterschied zur Höhe des HST während der Caspofungintherapie nachweisen ( $p= 0,891$ ). Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Höhe des Laborparameters Harnstoff vor und nach der Caspofungintherapie ( $p= 0,099$ ). Die Ausgangswerte des HST haben somit das gleiche Niveau wie die nach Beendigung der Komedikation von Cancidas.

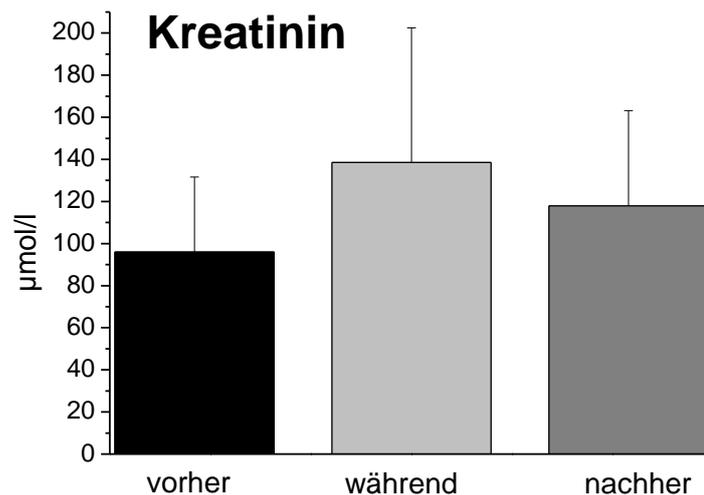
#### 4.11 Kreatinin unter Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin

Es erfolgte eine Messung des Kreatinins (KREA) direkt bevor und nachdem Caspofungin zur Medikation hinzugefügt wurde, sowie nach Beendigung der Caspofungintherapie. Es wurden der Maximalwert, das Minimum, der Median, der Mittelwert und die dazugehörigen Standardabweichungen des Kreatinins vor, während und nach der Therapie mit Caspofungin, aufgezeichnet. Der obere Normalwert für KREA betrug für Männer 102 mmol/l und für Frauen 88 mmol/l. Messwerte (AP) waren für 18 Patienten vor, 20 Patienten während und 19 Patienten nach dem Hinzufügen von Caspofungin verfügbar.

Der Median des Kreatinins betrug vor Caspofungin 86 mmol/l (+/- 46,23 SEM), während 99 mmol/l (+/- 89,79 SEM) und nach Gabe von Caspofungin 100,50 mmol/l (+/- 71,44 SEM). Der Mittelwert lag vor Therapie bei 96 mmol/l (+/- 35,68 SD), während bei 138,50 mmol/l (+/- 64,00 SD) und danach bei 117,94 mmol/l (+/- 45,25 SD). In allen drei Beobachtungszeiträumen war der Mittelwert des Kreatinins größer als der Median. Dies weist auf rechtsschiefe, nicht normalverteilte Verteilung des Kreatinins hin.



**Abbildung 14:** Median der Serumkreatininkonzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung



**Abbildung 15:** Mittelwert der Serumkreatininkonzentration vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin mit Standardabweichung

Der Maximalwert vor Beginn der Komedikation lag bei 219 mol/l, während der Caspofungintherapie bei 408 mmol/l und nach der Therapie bei 349 mmol/l. Der Maximalwert des Kreatinins bevor Caspofungin zur Therapie hinzugefügt wurde, war 2,5fach, der während der Komedikation 4,0fach und der nach Beendigung 3,4fach gegenüber dem höchsten Normalwert erhöht. Die Maximalwerte des Laborparameters Kreatinin lagen zu allen Zeitpunkten oberhalb der festgelegten Obergrenze von 88 -102 mmol/l.

Die Minima des KREA lagen bei 37 mmol/l vor, 53 mmol/l während und 40 mmol/l nach Caspofungintherapie und somit allesamt unterhalb des oberen Normwertes von 88 beziehungsweise 102 mmol/l.

Der verzeichnete Anstieg des Laborparameters Kreatinin nach Beginn der Caspofungintherapie (vor gegen während) ist nicht signifikant ( $p= 0,082$ ). Bei Abfall des Laborparameters KREA nach Beendigung der Caspofungintherapie (während gegen nachher) ließ sich kein signifikanter Unterschied zur Höhe des Kreatinins während der Caspofungintherapie nachweisen ( $p= 0,465$ ). Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Höhe des Laborparameters KREA vor und nach der Caspofungintherapie ( $p= 0,288$ ). Die Ausgangswerte des Kreatinins haben somit das gleiche Niveau wie die nach Beendigung der Komedikation von Cancidas.

**Tabelle 10:** Darstellung von Maxima, Minima, Median, Mittelwert und Standardabweichung der einzelnen Laborparameter bevor Caspofungin zur Therapie hinzugefügt wurde, während es Bestandteil der Therapie war und nachdem es abgesetzt wurde.

| WERT          | EINHEIT | NORM    | VORHER  |         |        |       |        |       |
|---------------|---------|---------|---------|---------|--------|-------|--------|-------|
|               |         |         | MAXIMUM | MINIMUM | MEDIAN | SD    | MW     | SD    |
| ASAT          | µmol    | 0,58    | 2,07    | 0,11    | 0,28   | 0,45  | 0,41   | 0,39  |
| ALAT          | µmol    | 0,74    | 2,95    | 0,13    | 0,39   | 0,65  | 0,57   | 0,25  |
| γ-GT          | µmol    | 0,92    | 7,06    | 0,33    | 1,27   | 1,78  | 1,79   | 1,23  |
| a.PHOSPHATASE | µmol    | 2,2     | 1,94    | 0,59    | 1,11   | 0,39  | 1,12   | 0,28  |
| BILIRUBIN     | µmol    | 17      | 71      | 10      | 23     | 19,69 | 31,84  | 16,54 |
| HARNSTOFF     | µmol    | 5,3-8,9 | 24,1    | 1,2     | 5      | 4,89  | 5,95   | 2,82  |
| KREATININ     | mmol    | 102/88  | 219     | 37      | 86     | 46,23 | 96     | 35,68 |
| WERT          | EINHEIT | NORM    | WÄHREND |         |        |       |        |       |
|               |         |         | MAXIMUM | MINIMUM | MEDIAN | SD    | MW     | SD    |
| ASAT          | µmol    | 0,58    | 118,1   | 0,17    | 0,71   | 26,26 | 6,54   | 7,23  |
| ALAT          | µmol    | 0,74    | 76,99   | 0,17    | 0,76   | 17,3  | 4,66   | 11,16 |
| γ-GT          | µmol    | 0,92    | 11,26   | 0,29    | 2,33   | 3,41  | 3,74   | 2,77  |
| a.PHOSPHATASE | µmol    | 2,2     | 9,24    | 0,6     | 1,97   | 2,3   | 2,5    | 1,37  |
| BILIRUBIN     | µmol    | 17      | 241     | 15      | 38     | 55,41 | 56,9   | 36,35 |
| HARNSTOFF     | µmol    | 5,3-8,9 | 49,1    | 2,2     | 7,3    | 11,87 | 12,27  | 8,88  |
| KREATININ     | mmol    | 102/88  | 408     | 53      | 99     | 89,79 | 138,5  | 64    |
| WERT          | EINHEIT | NORM    | NACHHER |         |        |       |        |       |
|               |         |         | MAXIMUM | MINIMUM | MEDIAN | SD    | MW     | SD    |
| ASAT          | µmol    | 0,58    | 3,1     | 0,17    | 0,6    | 0,84  | 0,88   | 0,63  |
| ALAT          | µmol    | 0,74    | 2,46    | 0,15    | 0,56   | 0,77  | 0,85   | 0,57  |
| γ-GT          | µmol    | 0,92    | 14,32   | 0,07    | 1,77   | 4,32  | 3,33   | 2,99  |
| a.PHOSPHATASE | µmol    | 2,2     | 18,54   | 0,98    | 1,66   | 5,48  | 4,24   | 3,78  |
| BILIRUBIN     | µmol    | 17      | 304     | 12      | 20     | 67,23 | 41,06  | 33,2  |
| HARNSTOFF     | µmol    | 5,3-8,9 | 1,2     | 1,4     | 8,5    | 11,93 | 12,06  | 8,79  |
| KREATININ     | mmol    | 102/88  | 349     | 40      | 100,5  | 71,44 | 117,94 | 45,25 |

**Tabelle 11:** p-Werte ( $p \leq 0,05$ ) aus dem Wilcoxon-Mann-Whitney Test zum Vergleich einer Veränderung der Laborparameter vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin.

| LABORWERT | VOR GEGEN WÄHREND |       | VORHER GEGEN NACHHER |       | WÄHREND GEGEN NACHHER |       |
|-----------|-------------------|-------|----------------------|-------|-----------------------|-------|
|           | GERUNDET          |       | GERUNDET             |       | GERUNDET              |       |
| ASAT      | 0,00589838        | 0,006 | 0,00276365           | 0,003 | 0,96502191            | 0,965 |
| ALAT      | 0,03160507        | 0,032 | 0,22419421           | 0,224 | 0,44719031            | 0,447 |
| AP        | 0,01638803        | 0,016 | 0,00347931           | 0,003 | 0,57964319            | 0,58  |
| BILIRUBIN | 0,08150937        | 0,082 | 0,64853483           | 0,689 | 0,03165837            | 0,032 |
| gGT       | 0,07671212        | 0,077 | 0,36198321           | 0,362 | 0,48290479            | 0,483 |
| KREATININ | 0,08150937        | 0,082 | 0,28754514           | 0,288 | 0,4648568             | 0,465 |
| HARNSTOFF | 0,05427778        | 0,054 | 0,09941339           | 0,099 | 0,89091909            | 0,891 |

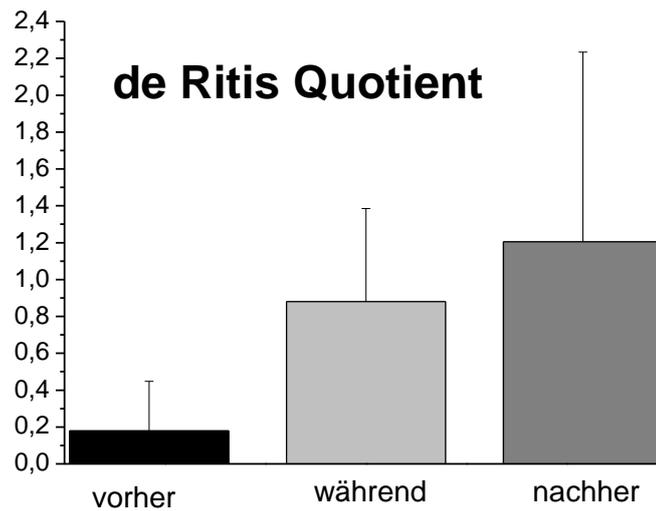
#### 4.12 Bestimmung der Leberzellschädigung anhand des „de Ritis“ Quotienten

Der de Ritis Quotient (ASAT/ALAT) wurde direkt bevor, während und direkt nachdem Caspofungin zur Medikation hinzugefügt wurde errechnet. Desweiteren wurde jeweils der höchste und der niedrigste de Ritis Quotient vor, während und nach der Therapie mit Caspofungin erfasst. Außerdem wurde zu allen drei Beobachtungszeiträumen der Median und die Standardabweichung des de Ritis Quotienten bestimmt. Vor Beginn der Caspofungintherapie lagen bei 17 der 20 beobachteten Patienten die ASAT und ALAT Serumkonzentration im Normbereich, so dass hier eine Bestimmung des de Ritis Quotienten entfiel. Der Quotient betrug im Mittel 0,629 (SD +/- 0,38), der Median lag bei 0,179. Der höchste Wert lag bei 1,03, der niedrigste bei 0,179. Gemäß des de Ritis Quotienten wiesen vor Beginn der Caspofungingabe 17 Personen (85%) keine, 2 Personen (10%) eine geringgradige und 1 Person (5%) eine höhergradige Leberzellschädigung auf. Während der Therapie mit Caspofunginacetat lagen bei 7 der 20 untersuchten Patienten die ASAT und ALAT Serumkonzentration im Normbereich, so dass hier eine Bestimmung des „de Ritis“ Quotienten entfiel. Der Quotient betrug im Mittel 0,853 (SD +/- 0,505), der Median lag bei 0,88. Der höchste Wert lag bei 1,50, der niedrigste bei 0,22. Gemäß des „de Ritis“ Quotienten wiesen während der Caspofungingabe 7 Personen (35%) keine, 8 Personen (40%) eine leichte und 5 Personen (25%) eine schwerere Leberzellschädigung auf. Nach Beendigung der Caspofungintherapie lagen bei 10 der 20 untersuchten Patienten die ASAT und ALAT Serumkonzentration im Normbereich, so dass hier eine Bestimmung des „de Ritis“ Quotienten entfiel. Der Quotient betrug im Mittel 1,41 (SD +/- 1,02), der Median lag bei 1,205. Der höchste Wert lag bei 4,04, der niedrigste bei 0,30. Gemäß dem „de Ritis“

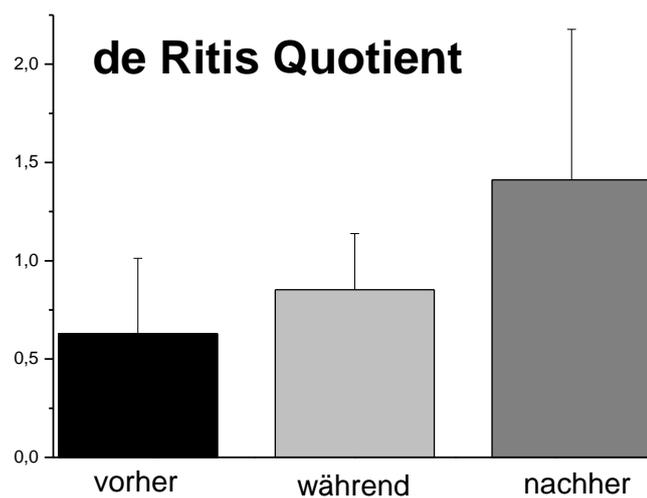
Quotienten wiesen nach Beendigung der Caspofungingabe 10 Personen (50%) keine, 3 Personen (15%) eine geringe und 7 Personen (35%) eine schwere Leberzellschädigung auf. Der Patient der mit 4,04 den höchsten de Ritis Quotienten aufwies, litt an einem Multiorganversagen im septischen Schock, worunter er verstarb.

**Tabelle 12:** Darstellung der Veränderungen des de Ritis Quotienten vor, während und nach Komedikation von Caspofungin, sowie deren Mittelwert, Median und Standardabweichung.

| <b>Nicht bestimmbarer de Ritis Quotient</b> | n (%)   | SD        |
|---|---------|-----------|
| vor Komedikation                            | 17 (85) |           |
| während Komedikation                        | 7 (35)  |           |
| nach Komedikation                           | 10 (50) |           |
| <b>Messbarer de Ritis Quotient</b>          |         |           |
| vor Komedikation                            | 3 (15)  |           |
| während Komedikation                        | 13 (65) |           |
| nach Komedikation                           | 10 (50) |           |
| <b>De Ritis ≤ 1</b>                         |         |           |
| vor Komedikation                            | 2 (10)  |           |
| während Komedikation                        | 8 (40)  |           |
| nach Komedikation                           | 3 (15)  |           |
| <b>De Ritis ≥ 1</b>                         |         |           |
| vor Komedikation                            | 1 (5)   |           |
| während Komedikation                        | 5 (25)  |           |
| nach Komedikation                           | 7 (35)  |           |
| <b>Median</b>                               |         |           |
| vor Komedikation                            | 0,629   | (+/-)0,38 |
| während Komedikation                        | 0,853   | (+/-)0,50 |
| nach Komedikation                           | 1,41    | (+/-)1,02 |
| <b>Mittelwert</b>                           |         |           |
| vor Komedikation                            | 0,179   |           |
| während Komedikation                        | 0,88    |           |
| nach Komedikation                           | 1,205   |           |



**Abbildung 16:** Median des de Ritis Quotienten vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin



**Abbildung 17:** Mittelwert des de Ritis Quotienten vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin

## **5 Diskussion**

Die vorgelegte Studie untersucht die Auswirkungen der Komedikation von Caspofungin und Ciclosporin auf die Hepato- und Nephrotoxizität. Sie soll Daten zu Generierung von Hypothesen über Dauer, Schweregrad und Reversibilität der entstandenen Organschädigung liefern. Hierzu wurden 20 Personen untersucht, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten. Bei ihnen wurde die Serumkonzentrationen der ALAT, ASAT, gamma GT, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Harnstoff und der de-Ritis-Quotient bestimmt, 72 Stunden bevor Caspofungin zur Dauermedikation hinzugefügt wurde, während es Bestandteil der Medikation war und 72 Stunden nachdem es abgesetzt wurde. Während der Komedikation von Caspofungin zeigte sich bei ALAT, ASAT, AP, Harnstoff eine signifikante Erhöhung der Serunkonzentration. Bei Kreatinin, gGT sowie dem Gesamtbilirubin war der verzeichnete Anstieg nicht signifikant. Nach Beendigung der Caspofungintherapie ließ sich für alle Laborparameter ein Abfall ihrer Serumkonzentration verzeichnen. Gemäß des aus ALAT und ASAT errechneten de Ritis Quotienten wiesen vor Beginn der Caspofungingabe 85% keine, 10% eine geringgradige und 5% eine höhergradige Leberzellschädigung auf. Während der Caspofungingabe hatten 35% keine, 40% eine leichte und 25% eine schwerere Leberzellschädigung. Nach Beendigung der Caspofungingabe hatten 50% keine, 15% eine geringe und 35% eine schwere Leberzellschädigung auf.

### **5.1 Gültigkeit der ermittelten Werte**

Die von mir erhobenen Daten und Ergebnisse sind durch eine Reihe von Faktoren beeinflussbar. Folgende Einflussfaktoren sind in der vorliegenden Analyse der Laborparameter vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin zu Ciclosporin zu beachten.

#### **5.1.1 Biologische Einflussfaktoren**

Hier könnte z.B. der Abnahmezeitpunkt der Laborparameter (morgens, abends, prä- oder postprandial), sowie der zeitliche Abstand der Messwerterhebung mit 72 Stunden vor Beginn und 72 Stunden nach Beendigung der Caspofungintherapie, Einfluss auf die Höhe der einzelnen Laborparameter haben. Hier bleibt zu hinterfragen, ob der Abnahmezeitpunkt nicht besser mit der Pharmakokinetik der beiden untersuchten Pharmaka synchronisiert werden sollte. Zwar ist gut untersucht, in wieweit sich Caspofungin und Ciclosporin in ihrer Pharmakokinetik beeinflussen, ob jedoch andere zusätzlich zu Einsatz kommenden Medikamente die Toxizität beeinflussen, bleibt

unberücksichtigt. Desweiteren bleibt unberücksichtigt in wie weit die Organfunktion, hier vor allem die von Leber und Nieren die Toxizität beeinflussen. Vorbestehende Organschädigungen bleiben unberücksichtigt.

### **5.1.2 Technische Einflussfaktoren**

Der Einsatz unterschiedlicher Reagenzien und Maschinen zur Bestimmung der einzelnen Laborparameter, sowie deren Erhebung durch unterschiedliches Laborpersonal können zu Abweichungen in der Genauigkeit führen.

### **5.1.3 Populationsauswahl**

Die genaue Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die Größe des Patientenkollektivs und deren Zusammensetzung hat Einfluss auf die Ergebnisse. Die geringe Stichprobengröße von  $n = 20$  ist sicherlich kritisch zu sehen, jedoch konnten wir ähnliche Ergebnisse, wie andere, größere Studien zeigen (Maschmeyer und Ruhnke, 2004; Trenschele et al., 2004; Marr et al., 2004).

### **5.1.4 Untersucherbias**

Hier spielen die Genauigkeit der Auswertung, die Auswahl der Laborparameter und die Selektion des Patientengutes eine entscheidende Rolle und ist in der Tat sehr heterogen.

### **5.1.5 Statistische Methoden**

Die richtige Auswahl, sowie die Verlässlichkeit und Anwendbarkeit der statistischen Methoden spielen eine entscheidende Rolle bei der Verwendbarkeit und Aussagekraft der ermittelten Daten.

## **5.2 Hepatotoxizität**

Seit langer Zeit stellen wir uns die Frage, ob die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin A und Caspofungin nach allogener Stammzelltransplantation zu Toxizitäten führt die den Einsatz eines der beiden Medikamente limitiert oder sogar unmöglich macht. Wir gingen von der Annahme aus, dass die Hepatotoxizität während der gleichzeitigen Gabe von Caspofungin und Ciclosporin niedrig ist. Auf Grund dieser Annahme führten wir eine retrospektive, monozentrische Studie mit 20 Patienten, nach allogener, peripherer Stammzelltransplantation durch. Diese Patienten erhielten Caspofunginacetat gegen eine „possible“, „probable“, oder „proven“ IFI. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die als Antimykose eine Monotherapie mit Caspofungin erhalten hatten. Die oben präsentierten Daten zeigen, dass die Komedikation von

Caspofungin und Ciclosporin A zu einer niedrigen Hepatotoxizität bei den Empfängern nach allogener Stammzelltransplantation führt. Zur Überprüfung der potentiell leberschädigenden Effekte der beiden Medikamente Ciclosporin A und Caspofungin wurden die Serumkonzentrationen der ASAT, ALAT, gGT, AP und das Gesamtbilirubin vor, während und nach der Komedikation von Caspofungin bestimmt.

Mögliche synergistische Effekte von Caspofungin und Ciclosporin A bei der Hepatotoxizität zeigten sich an einem vorübergehenden Anstieg der Serum Aminotransferasen, einschließlich  $\gamma$ GT, gesamt Bilirubin und alkalische Phosphatase (Sanz-Rodriguez et al., 2005).

### **5.2.1 Serumtransaminasen: ALAT und ASAT**

Bei Betrachtung des Medians der ALAT ließ sich ein milder und signifikanter ( $p=0,032$ ) Anstieg dieses Laborparameters nach der Komedikation von Caspofungin verzeichnen. Er lag mit  $0,76 \mu\text{mol/l}$  jedoch nur knapp oberhalb des obersten Normwertes für die ALAT von  $0,74 \mu\text{mol/l}$  und fiel nach Beendigung der Therapie mit  $0,56 \mu\text{mol/l}$  wieder in den normwertigen Bereich. Die o.g. Anstiege verschwanden, nachdem die Therapie mit Caspofungin beendet wurde. Beim Abfall nach Beendigung der Therapie ließ sich statistisch jedoch keine Signifikanz nachweisen. Bemerkenswerterweise stieg der Mittelwert für die ALAT Serumkonzentration nicht signifikant über ihre oberen Normalwerte während der gleichzeitigen Therapie mit Caspofungin und Ciclosporin. Mit dem Median der ASAT verhielt es sich ähnlich wie mit dem der ALAT. Auch hier ließ sich ein milder und signifikanter Anstieg ( $p=0,003$ ) nach der Komedikation von Caspofungin verzeichnen (Sable et al., 2002). Jedoch fiel die ASAT anders als die ALAT nach Beendigung der Therapie nicht signifikant ( $p=0,965$ ) und nicht mehr unter den obersten Normalwert von  $0,58 \mu\text{mol/l}$  ab. In einer Phase I Studie an gesunden Freiwilligen ließ sich damals ebenfalls ein milder und vorübergehender Anstieg der Serumaminotransferasen unter der Komedikation von Cyclosporin und Caspofungin nachweisen.

Sanz-Rodriguez et al. (Sanz-Rodriguez et al., 2004) analysierten ebenfalls retrospektiv die Daten von 14 Patienten, die gleichzeitig Caspofungin und Cyclosporin erhielten. Sie konnten keinen klinisch signifikanten Anstieg der Serumaminotransferasen feststellen. Dennoch stellen sie fest, dass das Fehlen einer Kontrollgruppe zur Identifizierung nicht durch die Komedikation bedingter Leberfunktionsstörungen, die geringe Patientenzahl und die Subjektivität der vordefinierten, unerwünschten Medikamenteneffekte die Aussagekraft der Untersuchung limitieren. Dies ist mit Sicherheit ebenfalls ein valider Kritikpunkt an der hier vorgelegten Arbeit.

Trenschel et al konnten in ihrer Studie an 31 Patienten, die nach allogener Stammzelltransplantation auf Grund einer IFI oder FUI Caspofungin erhalten hatten, ebenfalls zeigen, dass sich unter der Komedikation von Ciclosporin kein signifikanter Anstieg der ALAT nachweisen ließ (Trenschel et al., 2005). Kartsonis et al konnten in ihrer Untersuchung ebenfalls keinen signifikanten Anstieg der Serumtransferasen verzeichnen (Kartsonis et al., 2003). Dies deckt sich mit meinen Beobachtungen.

Marr et al. zeigen in ihrer Arbeit, dass es wie zu erwarten bei dem untersuchten Patientengut zu Störungen der Leberfunktion kam. Diese führen die Autoren aber überzeugend, auf Dinge wie GVHD, Sepsis, oder andere Begleitmedikation zurückzuführen. Nur bei 35% ihrer untersuchten Patienten sind Anstiege der ALAT und oder ASAT aufgetreten. Der häufig zu verzeichnende Anstieg der ALAT, so Marr, stand jedoch nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Ciclosporin und Caspofungin, sondern war wohl eher anderen Komorbiditäten oder Medikamenten zuzuschreiben (Sanz-Rodriguez et al., 2004; Marr et al., 2004).

In der Studie von Marr et al zeigten lediglich 5 Patienten eine Erhöhung der ASAT, die möglicherweise auf die Komedikation zurückzuführen sei und nie mehr als das 3,5fache des oberen Normalwertes aufwies. Im Gegensatz zu meinen Untersuchungen, in denen massiv erhöhte Transaminasen nie ein Grund für den Abbruch der Caspofungintherapie waren, musste in der Untersuchung von Marr et al. bei zwei Patienten die Therapie wegen wahrscheinlich durch die Komedikation verursachter Hepatotoxizität abgebrochen werden (Marr et al., 2004). Genauso wie wir kommt die Gruppe um Marr auch zu dem Schluss, dass die Komedikation von Ciclosporin A und Caspofunginacetat nur zu einem milden, transienten und voll reversiblen Anstieg der Transaminasen ASAT und ALAT führt. Denning beschreibt in seiner Übersichtsarbeit aus Lancet zur Gruppe der Echinocandine ebenfalls, dass es häufig zu Anstiegen der Leberenzyme kam, die jedoch sicherlich nicht immer mit der Caspofungintherapie sondern häufig auf andere Ursachen und Therapeutika zurückzuführen seien. (Denning, 2003)

Selbst Safdar et al die in ihrer Untersuchung Patienten nach allogener Stammzelltransplantation mit einer Hochdosis Caspofungintherapie behandelten, konnten keinen signifikanten Anstieg der Serumtransaminasen feststellen. Selbst bei Kindern ließ sich in Untersuchungen, eine hohe therapeutische Sicherheit und lediglich milde und reversible Veränderung der Transaminasen festgestellt werden (Safdar et al., 2007).

Es fällt auf, dass eine Korrelation von mässig erhöhten Transaminasen und der Medikation mit Echinocandinen besteht. Eine Kausalität kann nur in sehr grossen prospektiven Studien approximiert werden. Dies wäre aber im Sinne einer hohen

Pharmakovigilanz bei einem kritisch kranken Patientenkollektiv dringend nötig und wünschenswert.

### **5.2.2 Alkalische Phosphatase**

In meinen Untersuchungen ließ sich ein signifikanter Anstieg der alkalischen Phosphatase nach Initiierung der Komedikation feststellen. Auch Safdar et al konnten in ihrer Studie sowohl in der Hochdosis, als auch in der Standarddosis Gruppe einen signifikanten Anstieg der AP nachweisen (Safdar et al., 2007).

Die Gruppe um Trenschele konnte im Rahmen ihrer Untersuchungen ebenfalls einen Anstieg der alkalischen Phosphatase nach Beginn der Caspofungintherapie verzeichnen (Trenschele et al., 2005). In meinen Untersuchungen lag der Median der AP vor, während und nach der Therapie mit Caspofungin immer unterhalb des oberen Normwertes von 2,2  $\mu\text{mol/l}$ . Der Mittelwert stieg während der Therapie über den obersten Normwert an und fiel nach Beendigung nicht mehr auf Normwertebene ab.

In der Untersuchung von Maertens et al kam es bei 11,3% der untersuchten 53 Patienten zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase. Auch sie kommen zu dem Schluss, dass es sich hierbei um einen milden und reversiblen medikamentösen Effekt handelt. Auch hier musste bei keinem der Patienten die Caspofungintherapie auf Grund von toxischer Medikamenteneffekte abgebrochen werden (Maertens et al., 2006). Die für die Transaminasen festgestellte Korrelation und ihre Implikation gilt auch hier.

### **5.2.3 Gamma GT**

In meinen Untersuchungen ließ sich in allen Messzeiträumen kein signifikanter Anstieg der gamma GT nachweisen. Zu jedem Zeitpunkt lagen sowohl der Median als auch der Mittelwert der gGT oberhalb des Normwertes von 0,92  $\mu\text{mol/l}$ . Glasmacher et al verwendeten in ihrer Untersuchung den gleichen methodischen Ansatz wie ich. Auch sie untersuchten die Serumkonzentration verschiedenster Laborparameter bevor, während und nachdem Caspofungin zur Medikation hinzugefügt wurde. Bei den von ihnen untersuchten Patienten ließ sich bei den die zusätzlich Ciclosporin erhalten hatten, ein signifikanter Unterschied bei Vergleich der drei Messzeitpunkte untereinander nachweisen. Bei Vergleich der Höhe der gGT vor Caspofungintherapie mit der Höhe nach Beendigung der Caspofungintherapie, ließ sich wie zu erwarten kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen, d.h. die Serumkonzentrationen vor bzw. nach Therapie mit Caspofungin glichen sich weitestgehend. In der Gruppe, die zusätzlich kein Ciclosporin erhalten hatten, ließ sich überhaupt keine signifikante Veränderung nachweisen (Glasmacher et al., 2006).

#### 5.2.4 Gesamtbilirubin

Die Gesamtbilirubinkonzentration sowie deren Median und Mittelwert lagen während des gesamten Beobachtungszeitraumes oberhalb des obersten Normwertes von 17 µmol/l. Bereits vor Beginn der Komedikation war das Gesamtbilirubin mit 23 µmol/l (MD) bzw. 38,8 µmol/l (MW) deutlich erhöht. Somit muss davon ausgegangen werden, dass diese Erhöhung entweder durch Cyclosporin alleine (von Joost et al. 1994) oder durch andere Medikamente hervorgerufen wurde. Der Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin kann dieser Effekt somit nicht zugeschrieben werden. Der unter der gleichzeitigen Applikation zu verzeichnende Anstieg war nicht signifikant und kehrte nach Beendigung auf das hohe Ausgangsniveau zurück. In der Untersuchung von Maertens et al kam es bei 9% der untersuchten 53 Patienten zu einem Anstieg der Gesamtbilirubins. Auch sie kommen zu dem Schluss, dass es sich hierbei um einen milden und reversiblen medikamentösen Effekt handelt. Es musste bei keinem der Patienten die Caspofungintherapie auf Grund toxischer Medikamenteneffekte abgebrochen werden. (Maertens et al., 2006). Im Gegensatz hierzu musste in der Studie von Marr et al bei 10% der Patienten die gleichzeitige Gabe von Caspofungin und Cyclosporin auf Grund von laborchemischen Hinweisen für eine hepatotoxische Wirkung abgebrochen werden. Der hierbei führende Parameter war das Gesamtbilirubin. Jedoch hatte keiner der Patienten klinische Anzeichen einer Leberfunktionsstörung. Alle Patienten, die eine Leberfunktionsstörung im Labor aufwiesen, hatten zugleich eine GVHD unterschiedlicher Schwere. Auch hier waren die verzeichneten Anstiege zumeist voll reversibel (Marr et al., 2004).

In der Untersuchung von Trenchel es kam einzig bei Bilirubin zu einer signifikanten Veränderung ( $p=0,01$ ) während der Therapie mit Caspofungin. Unter den mit Caspofungin therapierten Patienten verdoppelte sich das Gesamtbilirubin während der Therapie. Die über die Norm erhöhten Bilirubinkonzentrationen normalisierten sich im Durchschnitt 14 Tage nachdem Caspofungin abgesetzt worden war (Trenchel et al., 2005). Die von Anttila durchgeführte Untersuchung zeigte ebenfalls nur milde und voll reversible Anstiege des Gesamtbilirubins (Anttila et al., 2007).

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen kommen allen grösseren, in den letzten Jahren durchgeführten Untersuchungen zur Hepatotoxizität durch die Komedikation von Cyclosporin und Caspofungin zu dem Schluss, dass die zu beobachtenden Anstiege der Transaminasen, des gGT, der alkalischen Phosphatase und des Gesamtbilirubins lediglich mild und zumeist voll reversibel sind. Es ist auf der Basis der vorhandenen zumeist retrospektiv erhobenen Daten davon auszugehen, dass das Risiko einer klinisch relevanten Hepatotoxizität unter der gleichzeitigen Therapie mit Caspofungin und Cyclosporin als gering einzustufen ist (McCormack et al., 2005;

Trenschel et al., 2005; Sanz-Rodruiguez et al., 2005; Morris und Villmann 2005; Safdar et al., 2007; Petrovic et al., 2007).

### **5.3 Nephrotoxizität**

#### **5.3.1 Kreatinin**

In meiner Untersuchung ließ sich kein signifikanter Anstieg des Serumkreatininspiegels während der Komedikation von Caspofungin nachweisen. Der Median des Serumkreatinins lag während des gesamten Beobachtungszeitraums unterhalb des obersten Normalwertes von 102  $\mu\text{mol/l}$ . Der Mittelwert lag in meiner Untersuchung nachdem Caspofungin hinzugefügt und nachdem die Caspofungintherapie abgesetzt wurde oberhalb des oberen Normwertes. Betts et al. konnten in ihrer Untersuchung zur Effizienz von Caspofungin bei Neutropenie ebenfalls zeigen, dass es bei nur einem der 68 Studienpatienten zum Therapieabbruch auf Grund stark erhöhten Serumkreatinins kam. Dieser Patient war jedoch vor Studienbeginn bereits mit einem Polyen therapiert worden und hatte darunter ein akute Niereninsuffizienz entwickelt. (Betts et al., 2005). Maertens et al sahen in ihrer Studie ähnliche Effekte. Auch hier kam es lediglich in 6% der Fälle zu einem Anstieg der Kreatininkonzentration. Alle Fälle von erhöhtem Kreatinin traten bei Patienten auf, die zusätzlich ein Polyen-Antimykotikum erhalten hatten (Maertens et al., 2006). Ellis konnte bei 16,7 % seiner Patienten einen Anstieg des Kreatinins nachweisen. Dieser war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant (Ellis et al., 2006).

Safdar et al konnten unter Caspofungintherapie sowohl in ihrer Hochdosis als auch in der Normaldosis Gruppe keinen signifikanten Anstieg ( $p= 1,0$ ) der Serumkreatininkonzentration feststellen (Safdar et al., 2007). Bemerkenswerterweise kam es in der Untersuchung von Trenschel et al sogar zu einem signifikanten Abfall ( $p\leq 0,001$ ) der erhöhten Kreatininwerte, welcher mit einem ebenfalls signifikanten Abfall ( $p\leq 0,001$ ) des CRP einherging (Trenschel et al., 2005). Das Auftreten nephrotoxischer Effekte kann aber auch entscheidend vom Untersucher beeinflusst werden, je nachdem welchen Schwellenwert der Serumkreatininkonzentration er als nephrotoxisch definiert. Anttila et al definierten eine Verdopplung des Normwertes von  $\leq 115 \mu\text{mol/l}$  als möglicherweise durch Caspofungin verursachte nephrotoxische Effekte. 10% der von ihnen untersuchten Patienten erfüllten die Kriterien der medikamentös induzierten Nephrotoxizität, wobei hinzugefügt werden muss, dass hiervon bereits 50% vor Beginn der Caspofungintherapie über die Norm erhöhte Serumkreatininkonzentrationen aufwiesen (Anttila et al., 2007).

### **5.3.2 Harnstoff**

Im Rahmen der Kombinationstherapie kam es zu einem signifikanten Anstieg der Harnstoffkonzentration. Der Mittelwert fiel nach Beendigung der Therapie nicht mehr unter den obersten Normwert ab. Der Median hingegen lag während des gesamten Beobachtungszeitraums unterhalb der obersten Normalwertes. DiNubile et al untersuchten in ihrer Studie die Sicherheit und Effizienz von Caspofungin in der Therapie von IFI bei älteren Patienten. Sie konnten nur bei 1,9% der beobachteten Patienten über 65 Jahre eine Niereninsuffizienz feststellen. Hierbei ließ sich nicht differenzieren, ob es sich um eine medikamentenbedingte, oder lediglich um eine altersbedingte Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate handelte. Dies deckt sich mit der Tatsache nur 3,7% der älteren Studienteilnehmer eine erhöhte Serumharnstoffkonzentration aufwiesen (DiNubile et al., 2008).

Meiner Meinung nach kann Caspofungin nicht für eine Nephrotoxizität verantwortlich gemacht werden. Diese Aussage stützen die Daten die hier präsentiert werden. Die Kreatinin und Harnstoff Serumkonzentration zeigte einen Anstieg, nachdem mit der Gabe von Ciclosporin begonnen wurde, welcher kontinuierlich zunahm. Dieser Anstieg stimmt mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der Nephrotoxizität überein, die Ciclosporin zugeschrieben wird. Der Median dieser beiden zuletzt genannten Laborparameter stieg zwar in der Studienpopulation nach Initiation der Therapie an, jedoch war seine Veränderung statistisch nicht signifikant. Wir konnten keinerlei Beweise für von Caspofungin verursachte oder aggravierte nephrotoxische Effekte, finden (Falagas et al., 2007). Auch Wegner et al kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass Caspofungin eine geringere Nephrotoxizität als bisher eingesetzte Antimykotika wie liposomales Amphotericin B oder Voriconazol aufweist (Wegner et al., 2005).

### **5.4 de Ritis Quotient**

Da in meinen Untersuchungen die gleichzeitige Applikation von Caspofungin und Ciclosporin A zu Erhöhungen in der Serumkonzentration der ASAT und ALAT geführt hatte, stellte sich mir die Frage, ob es mit Hilfe des dimensionslosen Parameters de Ritis Quotient möglich ist, Aussagen über den Ausprägungsgrad der durch die Komedikation bedingten hepatozellulären Schädigung zu machen. Nach ausgiebiger Recherche der einschlägigen Literatur ließ sich keine Veröffentlichung oder Studie finden, die sich mit dieser Thematik beschäftigt. Unter der Annahme das die Komedikation potentiell hepatotoxische Effekte hat, die jedoch einen milden und transienten Verlauf nehmen, wollte ich aufzeigen, dass sich dieser Effekt auch messbar am de Ritis Quotienten niederschlägt. Bei Auswertung der von mir vor,

während und nach der Komedikation von Caspofungin bestimmten Quotienten, zeigte sich folgendes Bild. Die Komedikation von Caspofungin und Ciclosporin führen zu pathologischen Veränderungen des de Ritis Quotienten, wobei die gemessenen Veränderungen während der gleichzeitigen Gabe bei 8 Patienten zu einem Quotienten  $\leq 1$  und somit zu einem milden Leberzellschaden führte. Hingegen hatten nur 5 Patienten einen über 1 erhöhten Quotienten. Bemerkenswerterweise veränderte sich dieses Bild nach Beendigung der Simultantherapie. Nun zeigte nur noch drei Personen Werte  $\leq 1$  und sieben einen Quotienten  $\geq 1$  und somit schwerwiegenderen und tiefgreifenden Zellschaden, was nicht meinen Erwartungen entsprach. Hierbei bleibt anzumerken, dass der festgelegte Abnahmezeitpunkt der Laborparameter 72 Stunden nach Absetzen von Caspofungin, die Pharmakokinetik der Untersuchten Medikamenten und etwaige Interaktionen mit anderen verabreichten Medikamenten unberücksichtigt bleiben. Um valide Aussagen treffen zu können, müssten Dauer der Komedikation und die Serumkonzentration von Caspofungin und Ciclosporin zum Abnahmezeitpunkt in die Auswertung und Beurteilung der Daten mit einfließen.

## 6. Fazit

Diese Studie kann als Teil eines Versuches verstanden werden, Daten für eine optimale antiinfektive Strategie bei Immunsupprimierten zu sammeln. Infektionen und Sepsis beeinflussen die Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation nachhaltig. Hierfür sind nicht nur Organversagen durch schwere Sepsis und septischen Schock sondern auch die durch die verabreichten Medikamente hervorgerufenen Organschädigungen verantwortlich. Deshalb ist es außerordentlich wichtig, Medikamente herauszufiltern, die sowohl eine optimale Effektivität als auch eine tolerable Toxizität vereinen. Es stand lange Zeit außer Frage, dass Caspofungin nach allogener Stammzelltransplantation in Kombination mit Ciclosporin auf Grund möglicher synergistischer Effekte in der Toxizität nur nach ausreichender „Risiko-Nutzen-Abwägung“ verabreicht werden sollte. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es mehrere retrospektive Berichte, die eine niedrige und reversible Hepatotoxizität zeigen, wenn Caspofungin in Kombination mit Cyclosporin gegeben wird. In vielen großen, gut durchgeführten, randomisierten Studien konnte Caspofungin eine exzellente Effektivität bei tolerabler und milder Toxizität, gegenüber anderen Antimykotika, zeigen. Auch ich konnte mit meinen Untersuchungen diese Ergebnisse bestätigen. Die fehlende Toxizität und die geringen Medikamenteninteraktionen, sowie die beeindruckende Effizienz sogar bei immunsupprimierten Patienten, lassen den Einsatz von Caspofungin bei kritisch Kranken die keinerlei zusätzliche Nephro- oder Hepatotoxizität tolerieren, unbedenklich erscheinen (Sable et al. 2002; Sanz-Rodriguez et al. 2004; Petrovic et al. 2007).

## LITERATURVERZEICHNIS:

- Anderlini P, Korbling M (1997) The use of mobilized peripheral blood stem cells from normal donors for allografting. *Stem Cells* 15: 9-17.
- Anttila V J, Salonen J, Ylipalosaari P, Koivula I, Riikonen P, et al. (2007) A retrospective nationwide case study on the use of a new antifungal agent: patients treated with caspofungin during 2001–2004 in Finland. *Clin Microbiol Infect* 13: 606–612.
- Betts R, Glasmacher A, Maertens J, Maschmeyer G, Vazquez J A, et al (2005) Efficacy of Caspofungin against Invasive Candida or Invasive Aspergillus Infections in Neutropenic Patients. *American Cancer Society*: 466-473.
- Brown A J, Odds F, Gow N A (2007) Infection-related gene expression in *Candida albicans*. *Curr Opin Microbiol* 10: 307–313
- Chaffin W L, Lopéz-Ribot J L, Casanova M, Cozalbo D (1998) Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function and expression. *Microbiological Molecular Biological Reviews* 62: 130–180.
- Chandra J, Kuhn D M, Mukherjee P K, Hoyer L L, McCormick P (2001) Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol*: 5385–5394.
- Chatenoud L, Bluestone J A (2007) CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. *Nature Reviews Immunology*: 622-632.
- Clancy C J, Nguyen M H (1998) Acute community-acquired pneumonia due to *Aspergillus* in presumably immunocompetent hosts: clues for recognition of a rare but disease. *Chest* 114: 629–634.
- Denning D W (2003) Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 362: 1142–51.
- Deresinski S C, Stevens D A (2003) Caspofungin *Reviews of anti-infective-agents* 36: 1445-1457.
- DiNubile M J, Strohmaier K M, Lupinacci R J, Meibohm A R, Sable C A, et al. (2008) Efficacy and safety of caspofungin therapy in elderly patients with proven or suspected invasive fungal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27:663–670.

- Eapen M, Rubinstein P, Zhang M J, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. (2007) Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 369: 1947-1954.
- Ellis M, Frampton C, Joseph J, Alizadeh H, Kristensen J, et al. (2006) An open study of the comparative efficacy and safety of caspofungin and liposomal amphotericin B in treating invasive fungal infections or febrile neutropenia in patients with haematological malignancy. *Journal of Medical Microbiology* 55: 1357–1365.
- Falagas M E, Ntziora F, Betsi G I, Samonis G (2007) Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials *International Journal of Antimicrobial Agents* 29: 136 –143.
- Glasmacher A, Cornely O A, Orlopp A, Reuter S, Blaschke S, et al. (2006) Caspofungin treatment in severely ill, immunocompromised patients: a case-documentation study of 118 patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 57: 127–134.
- Gniadek A, Macura A B (2007) Intensive care unit environment contamination with fungi. *Adv Med Sci* 52: 283–287.
- Grossi C (2009) Clinical aspects of invasive candidiasis in solid organ transplant recipients. *Drugs Suppl.*1: 15-20.
- Hof H (2008) Developments in the Epidemiology of invasive fungal infections- implications for the empiric and targeted antifungal therapy. *Mycoses* 51 Suppl.1: 1-6.
- Hogan L H, Klein B S, Levitz S M (1999) Virulence factors of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev* 9: 469–488.
- Karkowska-Kuleta J, Kozik A, Rapala-Kozik M (2009) Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. *Acta biochimica polonica* 56/2: 211-224.
- Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 16. Aufl. Köln, 2008, S. 817 – 826.

- Karow T, Lang-Roth R: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 16. Aufl. Köln, 2008, S. 870 - 878.
- Kartsonis N, Tayler A, Ngai A (2003) Clinical experience of caspofungin and cyclosporine A in patients treated in caspofungin clinical trials. Conference Highlights - Focus on fungal Infections. Abstract 39.
- Latgé J P (2001) The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. Trends Microbiol 9: 382–389.
- Latgé J P (1999) *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. Clinical Microbiological Reviews: 310-350.
- Liljestrand G (1950) Noble Lecture: 1-5.
- Link H (2003) Antimicrobial prophylaxis and therapy in neutropenia. Mycoses 46 Suppl. 2: 21-32
- Link H, Buchheidt D, Mascheyer G (2006) Infektionen bei Neutropenie. Diagnostik und Therapie 2006; Empfehlungen für die Praxis . Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
- Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, et al (2006) Multicenter, Noncomparative Study of Caspofungin Combination With Other Antifungals as Salvage Therapy in Adults With Invasive Aspergillosis. Cancer 107: 2888–97.
- Marr K A, Hachem R, Papanicolaou G, Somani J, Arduino J M, et al (2004) Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporin A. Transpl Infect Dis 6: 110-116.
- Maschmeyer G, Ruhnke M (2004) Update on antifungal treatment of invasive *Candida* and *Aspergillus* infections. Mycoses 47: 263-276.
- Mavor A L, Thewes S, Huber B (2005) Systemic fungal infections caused by *Candida* species. Curr Drug Target: 863-874.
- McCormack P L, Perry C M (2005) Caspofungin. A Review of its Use in the Treatment of Fungal Infections Drugs 65: 2049-2068.

- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. (2002) Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 347: 2020–2029.
- Morris M I, Villmann M (2006) Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 63: 1813-1820.
- Nielsen K, Heitman J (2007) Sex and virulence of human pathogenic fungi. *Advances in Genetics* 57: 143-173.
- O'Brien G R, Fakhoury A M, Payne G A (2003) Identification of genes differentially expressed during aflatoxin biosynthesis in *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. *Fungal Genet Biol*: 118–127.
- Petrovic J, Ngai A, Bradshaw S, Williams-Diaz A, Taylor A, et al. (2007) Efficacy and Safety of Caspofungin in Solid Organ Transplant Recipients *Transplantation Proceedings* 39: 3117–3120.
- Post M J, Lass-Floerl C, Gastl G, Nachbaur D (2007) Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single centre study of 166 transplant recipients. *Transplantation Infections Disease* 9: 189-195.
- Reichstein T (1950) Chemistry of the adrenal cortex hormones. *Nobel Lecture*: 1-18.
- Reichstein T (1936) Eine wirksame kristallinische Substanz aus der Rinde der Nebenniere, Corticosteron. *N. Z. Voorburgwal*: 68-70.
- Rementeria A, López-Molina N, Ludwig A, Vivanco AB, Bikandi J, et al. (2005) Genes and molecules involved in *Aspergillus fumigatus* virulence. *Rev Iberoam Micol* 22 : 1-23.
- Sable C A, Nguyen B Y T, Chodakewitz J A, DiNubile M J (2002) Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transplant Infect Dis* 4: 25-30
- Safdar A, Rodriguez G, Rolston K V I, O'Brien S, Khouri I F, et al. (2007) High-dose caspofungin combination antifungal therapy in patients with hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplantation *Bone Marrow Transplantation* 39: 157–164.

- Sanz-Rodriguez C, Lopez-Duarte M, Jurado M, Lopez J, Arranz R, et al. (2004) Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporin A in patients with invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplantation* 34: 13–20.
- Sanz-Rodriguez C, Arranz R, Cisneros J M, Garcia-Sanchez P J, Jurado M, et al. (2005) Absence of clinically relevant effect of caspofungin on cyclosporin pharmacokinetics. *Swiss Med Wkly* 135: 658–659.
- Storb R, Deeg H J, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, et al. (1998) Graft-versus-host disease prevention by methotrexate combined with ciclosporin compared to methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anaemia: long term follow-up of a controlled trial. *Br J Haematol* 72: 576 - 572.
- Tekai F, Latgé J P (2005) *Aspergillus fumigatus*: saprophyte or pathogen. *Curr Opin Microbiol*: 385-392.
- Tomee J F C, Kauffman H F (2000) Putative virulence factors of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Exp Allergy*: 476–484.
- Trenschel R, Ditschkowski M, Elmaagacli A H, Koldehoff M, Ottinger H, et al. (2005) Caspofungin as second-line therapy for fever of unknown origin or invasive fungal infection following allogeneic stem cell transplantation *Bone Marrow Transplantation* 35: 583–586.
- Tsai H F, Wheeler M H, Chang Y C, Kwon-Chung K J (1999) A developmentally regulated gene cluster involved in conidial pigment biosynthesis in *Aspergillus fumigatus*. *J Bacteriol* 181: 6469–6477.
- van Joost T, Henle F, Korstanje M, van den Broek M J, Stenveld H D, van Vloten W A (1994) Cyclosporin in atopic dermatitis, a multicentre placebo controlled study. *Br J Dermatolog*: 634 – 40.
- Walsh T J, Teppler H, Donowitz G R (2004) Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 351: 1391–402.
- Warnock D W (2007) Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 48: 1-12.

Wegner B, Baer P, Gauer S, Oremek G, Hauser I A, et al. (2005) Caspofungin is less nephrotoxic than amphotericin B in vitro and predominantly damages distal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2071–2079.

## THESEN:

1. Die Komedikation von Caspofungin Acetat und Cyclosporin A nach allogener Stammzelltransplantation verstärkt die Hepato- und Nephrotoxizität nicht.
2. Die Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin führt zu einem geringfügigen und transienten Anstieg der ALAT.
3. Die Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin führt zu einem geringfügigen, Anstieg der ASAT, der jedoch im Beobachtungszeitraum nicht mehr voll reversibel war.
4. Die gleichzeitige Verabreichung von Caspofungin und Cyclosporin führt im Beobachtungszeitraum zu einem geringfügigen und reversiblen Anstieg der alkalischen Phosphatase.
5. Die Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin führt zu keiner Veränderung bzw. Erhöhung der  $\gamma$ GT zu den einzelnen Messzeitpunkten.
6. Die Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin führt zu einem milden und reversiblen Anstieg des Gesamtbilirubins.
7. Die Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin führt zu keinem signifikanten Anstieg des Serumkreatininspiegels im gesamten Beobachtungszeitraum.
8. Die Komedikation von Caspofungin und Cyclosporin führt zu einem milden Anstieg der Harnstoffkonzentration, wobei der Median der HST-Konzentration stets unterhalb des obersten Normwertes lag und der Mittelwert nach Beendigung der Therapie im Beobachtungszeitraum nicht mehr unter diesen abfiel.
9. Das Risiko einer klinisch relevanten Hepatotoxizität unter der gleichzeitigen Therapie mit Caspofungin und Cyclosporin ist als gering einzustufen.
10. Toxische Caspofungineffekte waren nie ein Grund für die Unterbrechung der Therapie mit Caspofungin.

11. Caspofungin scheint weniger hepatotoxisch zu sein als bisher angenommen.

12. Caspofungin weist keine relevante Nephrotoxizität auf.

| Name               | Pat. ID | Caspo Tage  | ALAT 0,74  |            |            | Alk. Phosphatase 2,20 |            |            |
|--------------------|---------|-------------|------------|------------|------------|-----------------------|------------|------------|
|                    |         |             | vorher     | während    | nachher    | Vorher                | während    | nachher    |
| *****              |         | 13          | 0,22       | 1,193      | 0,389      | 1,47                  | 2,61       | 3,28       |
| *****              |         | 5           | 0,127      | 0,167      | 0,151      | 0,63                  | 0,6        | 1,4        |
| *****              |         | 16          | 0,405      | 76,986     | 2,367      | 0,93                  | 2,39       | 2,69       |
| *****              |         | 9           |            | 0,887      | 1,536      |                       | 9,24       | 10,72      |
| *****              |         | 42          | 0,737      | 0,88       | 0,181      | 1,53                  | 1,76       | 1,56       |
| *****              |         | 17          | 0,918      | 0,888      | 0,647      | 0,87                  | 1,39       | 1,23       |
| *****              |         | 26          | 1,172      | 1,616      | 0,776      | 1,11                  | 2,25       | 18,54      |
| *****              |         | 22          | 0,158      | 0,323      |            |                       |            |            |
| *****              |         | 21          | 0,586      | 2,83       | 2,46       |                       |            |            |
| *****              |         | 16          | 0,201      | 0,25       | 0,369      |                       |            |            |
| *****              |         | 16          | 0,669      | 0,756      | 0,161      | 1,94                  | 1,59       | 1,66       |
| *****              |         | 23          | 0,226      | 0,264      | 0,323      |                       |            |            |
| *****              |         | 8           | 0,386      | 1,025      | 0,691      |                       |            |            |
| *****              |         | 23          | 0,156      | 2,243      | 2,007      |                       |            |            |
| *****              |         | 13          | 0,251      | 0,201      |            | 0,59                  | 0,66       |            |
| □ *****            |         | 18          | 0,182      | 0,706      | 0,587      | 1,03                  | 3,93       | 2,91       |
| *****              |         | 17          | 0,433      | 0,446      | 0,528      |                       |            |            |
| *****              |         | 30          | 0,719      | 0,363      | 0,373      | 1,11                  | 1,46       | 0,98       |
| *****              |         | 15          | 0,224      | 0,389      | 0,263      | 1,12                  | 2,17       | 1,65       |
| *****              |         | 16          | 2,947      | 0,779      | 1,542      |                       |            |            |
| Summe              |         | 366         | 10,717     | 93,192     | 15,351     | 12,33                 | 30,05      | 46,62      |
| Mittelwerte        |         | 18,3        | 0,56405263 | 4,6596     | 0,85283333 | 1,120909091           | 2,50416667 | 4,23818182 |
| Median             |         | 16,5        | 0,386      | 0,7675     | 0,5575     | 1,11                  | 1,965      | 1,66       |
| MAX                |         | 42          | 2,947      | 76,986     | 2,46       | 1,94                  | 9,24       | 18,54      |
| MIN                |         | 5           | 0,127      | 0,167      | 0,151      | 0,59                  | 0,6        | 0,98       |
| Mittelabweichung   |         | 5,89        | 0,39996122 | 7,23264    | 0,62753704 | 0,28677686            | 1,37791667 | 3,77884298 |
| Standardabweichung |         | 8,221281754 | 0,64804702 | 17,0379536 | 0,77196329 | 0,398859738           | 2,30321695 | 5,47607125 |
| times unl max      |         |             | 3,98243243 | 104,035135 | 3,32432432 | 0,881818182           | 4,2        | 8,42727273 |

| ASAT       |            |            | Bilirubin gesamt |            |            | Kreatinin  |          |            | gamma-GT   |            |            |
|------------|------------|------------|------------------|------------|------------|------------|----------|------------|------------|------------|------------|
| 0,58       |            |            | 17               |            |            |            |          |            | 0,92       |            |            |
| vorher     | während    | Nachher    | vorher           | während    | nachher    | vorher     | während  | Nachher    | vorher     | während    | nachher    |
| 0,275      | 0,907      | 0,63       | 14               | 19         | 17         | 113        | 95       | 114        | 2,118      | 7,012      | 5,007      |
| 0,29       | 0,35       | 0,447      | 20               | 24         | 20         | 164        | 148      | 109        | 0,428      | 0,285      | 0,572      |
| 0,439      | 118,1      | 2,978      | 30               | 120        | 44         | 66         | 307      | 113        | 1,539      | 1,581      | 1,27       |
|            | 0,992      | 3,102      |                  | 15         | 71         |            | 68       | 116        |            | 10,305     | 14,307     |
| 0,551      | 1,019      | 0,736      | 51               | 38         | 28         | 139        | 408      | 349        | 5,394      | 4,742      | 3,708      |
| 0,953      | 0,942      | 0,55       | 64               | 70         | 44         | 133        | 165      | 205        | 0,471      | 1,162      | 0,817      |
| 0,21       | 0,697      | 1,041      | 18               | 38         | 304        | 64         | 66       | 196        | 3,545      | 4,083      | 14,32      |
| 0,283      | 0,727      |            | 42               | 241        |            | 136        | 221      |            | 1,015      | 3,834      |            |
| 0,354      | 1,65       | 1,25       | 23               | 29         | 19         | 37         | 53       | 47         | 2,07       | 2,78       | 2,61       |
| 0,131      | 0,235      | 0,236      | 19               | 16         | 12         | 65         | 80       | 74         | 0,579      | 0,434      | 0,31       |
| 0,457      | 0,169      | 0,165      | 67               | 67         | 27         | 86         | 138      | 129        | 1,345      | 1,241      | 1,939      |
| 0,158      | 0,225      | 0,347      | 47               | 44         | 13         | 65         | 120      | 92         | 0,753      | 0,574      | 0,37       |
| 0,249      | 0,815      | 0,473      | 11               | 28         | 20         | 47         | 97       | 83         | 1,01       | 1,879      | 1,607      |
| 0,175      | 1,11       | 0,588      | 38               | 55         | 20         | 67         | 84       | 40         | 0,813      | 11,257     | 1,533      |
| 0,113      | 0,239      |            | 25               | 36         |            | 219        | 222      |            | 0,399      | 0,545      |            |
| 0,383      | 0,623      | 0,817      | 10               | 52         | 31         | 101        | 101      | 89         | 0,326      | 8,728      | 6,275      |
| 0,202      | 0,374      | 0,486      | 71               | 54         | 21         | 100        | 97       | 72         | 7,061      | 6,539      | 2,152      |
| 0,333      | 0,432      | 0,616      | 19               | 150        | 16         | 98         | 134      | 89         | 2,204      | 4,824      | 0,073      |
| 0,165      | 0,407      | 0,235      | 22               | 24         | 16         | 79         | 97       | 91         | 1,606      | 1,181      | 0,612      |
| 2,071      | 0,753      | 1,222      | 14               | 18         | 16         | 45         | 69       | 115        | 1,266      | 1,797      | 2,412      |
| 7,792      | 130,766    | 15,919     | 605              | 1138       | 739        | 1824       | 2770     | 2123       | 33,942     | 74,783     | 59,894     |
| 0,41010526 | 6,5383     | 0,88438889 | 31,8421053       | 56,9       | 41,0555556 | 96         | 138,5    | 117,944444 | 1,78642105 | 3,73915    | 3,32744444 |
| 0,283      | 0,712      | 0,602      | 23               | 38         | 20         | 86         | 99       | 100,5      | 1,266      | 2,3295     | 1,773      |
| 2,071      | 118,1      | 3,102      | 71               | 241        | 304        | 219        | 408      | 349        | 7,061      | 11,257     | 14,32      |
| 0,113      | 0,169      | 0,165      | 10               | 15         | 12         | 37         | 53       | 40         | 0,326      | 0,285      | 0,073      |
| 0,2547867  | 11,15617   | 0,57456173 | 16,5373961       | 36,35      | 33,1975309 | 35,6842105 | 64       | 45,2469136 | 1,2287867  | 2,767165   | 2,99775309 |
| 0,44654462 | 26,2615885 | 0,84379536 | 19,6871734       | 55,4055859 | 67,2287335 | 46,2264955 | 89,78952 | 71,4385563 | 1,78196681 | 3,40811595 | 4,32385505 |
| 3,57068966 | 203,62069  | 5,34827586 | 4,17647059       | 14,1764706 | 17,8823529 |            |          |            | 1,37608696 | 2,53206522 | 1,92717391 |

| Harnstoff  |            |            | de Ritis Quotient |         |         | de Ritis Quotient Korrigiert |            |            |
|------------|------------|------------|-------------------|---------|---------|------------------------------|------------|------------|
| vorher     | während    | nachher    | vorher            | während | nachher | vorher                       | Während    | nachher    |
| 1,2        | 2,7        | 3,8        | 1,25              | 0,76    | 1,62    | 0                            | 0,76       | 1,62       |
| 3,1        | 4,1        | 4,1        | 2,28              | 2,09    | 2,96    | 0                            | 0          | 0          |
| 4,4        | 49,1       | 15,6       | 1,08              | 1,5     | 0,79    | 0                            | 1,5        | 0,79       |
|            | 5,8        | 25,6       | 0                 | 1,1     | 2,01    | 0                            | 1,1        | 2,01       |
| 9,6        | 27,3       | 22         | 0,74              | 1,15    | 4,06    | 0                            | 1,15       | 4,06       |
| 24,1       | 24,9       | 19,5       | 1,03              | 1,06    | 0,85    | 1,03                         | 1,06       | 0          |
| 6,5        | 5,1        | 48,5       | 0,179             | 0,43    | 1,34    | 0,179                        | 0,43       | 1,34       |
| 8,3        | 26,4       |            | 1,79              | 0,44    | 0       | 0                            | 0          | 0          |
| 2,2        | 2,2        |            | 0,6               | 0,58    | 0,51    | 0                            | 0,58       | 0,51       |
| 4,4        | 4,6        | 3,1        | 0,62              | 0,94    | 0,63    | 0                            | 0          | 0          |
| 8          | 19,4       | 15,9       | 0,68              | 0,22    | 1,02    | 0                            | 0,22       | 1,02       |
| 5,4        | 4          | 1,4        | 0,69              | 0,85    | 1,07    | 0                            | 0          | 1,07       |
| 5          | 9,3        | 8,8        | 0,64              | 0,79    | 0,68    | 0                            | 0,79       | 0          |
| 4,8        | 15,4       | 8,5        | 1,12              | 0,49    | 0,3     | 0                            | 0,49       | 0,3        |
| 3,6        | 10,7       |            | 0,45              | 1,18    | 0       | 0                            | 1,18       | 0          |
| 2,1        | 7,4        | 2,9        | 2,1               | 0,88    | 1,39    | 0                            | 0,88       | 1,39       |
| 5,9        | 5,7        | 6,6        | 0,46              | 0,83    | 0,92    | 0                            | 0          | 0          |
| 5          | 11,4       | 6,6        | 0,46              | 1,19    | 1,65    | 0                            | 0          | 0          |
| 6          | 7,2        | 9,3        | 0,73              | 1,04    | 0,89    | 0                            | 0          | 0          |
| 3,5        | 2,8        | 2,8        | 0,68              | 0,96    | 0,79    | 0,68                         | 0,96       | 0          |
| 113,1      | 245,5      | 205        |                   |         |         | 1,889                        | 11,1       | 14,11      |
| 5,95263158 | 12,275     | 12,0588235 |                   |         |         | 0,629                        | 0,853      | 1,411      |
| 5          | 7,3        | 8,5        |                   |         |         | 0,179                        | 0,88       | 1,205      |
| 24,1       | 49,1       | 48,5       |                   |         |         | 1,03                         | 1,5        | 4,06       |
| 1,2        | 2,2        | 1,4        |                   |         |         | 0,179                        | 0,22       | 0,3        |
| 2,81939058 | 8,885      | 8,79377163 |                   |         |         | 0,38275                      | 0,28509976 | 0,7656     |
| 4,89958824 | 11,8692382 | 11,9329931 |                   |         |         | 0,26920203                   | 0,5050013  | 1,02804605 |

| Patient Name | Patient ID | sex | age | date of birth | Disease              | type of transplantation | date of transplantation | date of death | days of survival |
|--------------|------------|-----|-----|---------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|------------------|
|              | 001        | m   | 23  | 03.05.1983    | c-ALL                | allogen                 | 22.07.2005              | 17.03.2006    | 238              |
|              | 002        | m   | 52  | 10.12.1954    | Multiples Myelom     | allogen                 | 21.09.2005              | 09.04.2008    | 931              |
|              | 003        | m   | 43  | 28.09.1963    | Mantelzelllymphom    | allogen                 | 14.09.2006              | 09.04.2008    | 573              |
|              | 004        | m   | 68  | 30.08.1938    | B zellig. NHL        | allogen                 | 05.11.2005              | 07.12.2005    | 32               |
|              | 005        | m   | 63  | 10.05.1943    | Mantelzelllymphom    | allogen                 | 25.10.2006              | 25.12.2006    | 61               |
|              | 008        | f   | 47  | 06.08.1959    | ALL                  | allogen                 | 14.03.2006              | 15.07.2006    | 123              |
|              | 009        | m   | 64  | 22.09.1942    | Mantelzelllymphom    | allogen                 | 27.10.2005              | 05.12.2005    | 39               |
|              | 013        | m   | 52  | 07.05.1954    | Marginalzonenlymphom | allogen                 | 18.10.2005              | 09.04.2008    | 904              |
|              | 014        | f   | 68  | 14.05.1937    | ALL                  | allogen                 | 24.11.2005              | 04.05.2006    | 161              |
|              | 015        | m   | 65  | 27.05.1941    | AML                  | allogen                 | 01.12.2005              | 09.04.2008    | 860              |
|              | 016        | f   | 59  | 04.06.1947    | Multiples Myelom     | allogen                 | 01.09.2005              | 05.02.2007    | 522              |
|              | 018        | m   | 64  | 25.08.1941    | NHL                  | allogen                 | 08.02.2006              | 19.04.2006    | 70               |
|              | 019        | f   | 69  | 16.07.1937    | AML                  | allogen                 | 16.03.2006              | 05.02.2007    | 326              |
|              | 020        | m   | 71  | 30.05.1935    | NHL                  | allogen                 | 21.04.2006              | 21.06.2006    | 61               |
|              | 023        | m   | 67  | 19.02.1939    | Multiples Myelom     | allogen                 | 31.05.2006              | 05.08.2006    | 66               |
|              | 024        | f   | 59  | 12.10.1946    | ALL                  | allogen                 | 20.07.2006              | 23.08.2006    | 34               |
|              | 025        | f   | 63  | 23.01.1943    | AML                  | allogen                 | 07.07.2006              | 04.10.2006    | 89               |
|              | 032        | m   | 59  | 22.11.1947    | Multiples Myelom     | allogen                 | 16.11.2006              | 05.02.2007    | 81               |
|              | 033        | f   | 41  | 05.08.1965    | AML                  | allogen                 | 23.11.2006              | 24.01.2007    | 62               |
|              | 035        | m   | 64  | 19.02.1942    | B-CLL                | allogen                 | 28.09.2006              | 05.02.2007    | 130              |

| days with<br>leukopenia | infect<br>risk | date of<br>infektion | date since<br>leukopenia | days since<br>transplantation | days until<br>Remission | date of<br>remission | infect<br>fever | parameter |        | type of<br>Infection |
|-------------------------|----------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------|-----------|--------|----------------------|
|                         |                |                      |                          |                               |                         |                      |                 | CRP       | others |                      |
| 18                      | high           | 01.08.2005           | 12                       | 9                             | 21                      | 22.08.2005           | yes             | yes       | yes    | SIRS                 |
| 15                      | high           | 30.09.2005           | 10                       | 9                             | 12                      | 12.10.2005           | yes             | yes       | yes    | SEPSIS               |
| 8                       | middle         | 17.09.2006           | 2                        | 3                             | 48                      | 04.11.2006           | yes             | yes       | yes    | SEPSIS               |
| 19                      | high           | 05.11.2005           | 0                        | 0                             | Died                    | died                 | no              | yes       | yes    | SESCH                |
| 16                      | high           | 04.10.2006           | -19                      | -19                           | Died                    | died                 | yes             | yes       | yes    | SESCH                |
| 3                       | low            | 23.05.2006           |                          | 70                            | Died                    | died                 | yes             | yes       | yes    | SESCH                |
| 22                      | high           | 27.10.2005           | 4                        | 0                             | Died                    | died                 | yes             | yes       | yes    | SESCH                |
| 26                      | high           | 17.10.2005           | -1                       | -1                            | 26                      | 12.11.2005           | no              | yes       | yes    | Dermatitis           |
| 28                      | high           | 28.11.2005           | 8                        | 4                             | 23                      | 21.12.2005           | no              | yes       | yes    | SESCH                |
| 21                      | high           | 06.12.2005           | 7                        | 5                             | 38                      | 13.01.2006           | no              | yes       | yes    | Infekt               |
| 17                      | high           | 30.08.2005           | -1                       | -2                            | 100                     | 08.12.2005           | yes             | yes       | yes    | SESCH                |
| 43                      | high           | 09.02.2006           | 9                        | 1                             | Died                    | died                 | yes             | yes       | yes    | SESCH                |
| 32                      | high           | 16.03.2006           | 4                        | 0                             | 25                      | 10.04.2006           | yes             | yes       | yes    | SEPSIS               |
| 27                      | high           | 22.04.2006           | 8                        | 1                             | 25                      | 17.05.2006           | yes             | yes       | yes    | SESCH                |
| 17                      | high           | 30.05.2006           | 3                        | -1                            | Died                    | died                 | no              | yes       | yes    | SEPSIS               |
| 16                      | high           | 25.06.2006           | -18                      | -25                           | Died                    | died                 | no              | yes       | yes    | SESCH                |
| 33                      | high           | 21.06.2006           | -5                       | -16                           | Died                    | died                 | no              | yes       | yes    | SIRS                 |
| 13                      | high           | 21.11.2006           | 9                        | 5                             | 11                      | 02.12.2006           | no              | yes       | yes    | Infekt               |
| 13                      | high           | 28.11.2006           | 3                        | 5                             | Died                    | died                 | yes             | yes       | yes    | SEPSIS               |
| 13                      | high           | 04.10.2006           | 8                        | 6                             | 71                      | 14.12.2006           | no              | yes       | yes    | SEPSIS               |

| antibiotic therapy | antibiotic therapy |       |        |              |            |                |             | Chinolone |          |  |
|--------------------|--------------------|-------|--------|--------------|------------|----------------|-------------|-----------|----------|--|
| start              | ending             | dauer | reason | Glykopeptide | Penicillin | Cephalosporine | Carbapeneme | Makrolide | Diverse  |  |
| 01.08.2005         | 22.08.2005         | 21    | yes    | 12           | 0          | 32             | 42          | 0         | 0        |  |
| 30.09.2005         | 15.10.2005         | 15    | yes    | 12           | 21         | 0              | 42          | 52        | 62       |  |
| 17.09.2006         | 13.12.2006         | 87    | yes    | 12 11        | 21         | 32             | 42          | 52        | 62       |  |
| 05.11.2005         | 07.12.2005         | 32    | yes    | 11 12 13 15  | 21         | 32             | 4241        | 52        | 62       |  |
| 04.10.2006         | 25.12.2006         | 82    | yes    | 11 12        | 21         | 0              | 42          | 51/52     | 61/62    |  |
| 23.05.2006         | 15.07.2006         | 53    | yes    | 12           | 21         | 32/33/34       | 0           | 52        | 0        |  |
| 23.10.2005         | 01.12.2005         | 39    | yes    | 11 13        | 21         | 0              | 42/41       | 54/55     | 61/67    |  |
| 17.10.2005         | 12.11.2005         | 26    | yes    | 11           | 21         | 0              | 42          | 0         | 63       |  |
| 28.11.2005         | 21.12.2005         | 23    | yes    | 12           | 21         | 0              | 0           | 0         | 63       |  |
| 25.12.2005         | 13.01.2006         | 19    | yes    | 0            | 21         | 0              | 0           | 52/54     | 0        |  |
| 30.08.2005         | 08.12.2005         | 100   | yes    | 12           | 21         | 32             | 42          | 55        | 61/62    |  |
| 10.02.2006         | 19.04.2006         | 68    | yes    | 12           | 21         | 32             | 41/42       | 51        | 61/62/65 |  |
| 16.03.2006         | 10.04.2006         | 25    | yes    | 12           | 21         | 0              | 42          | 51        | 0        |  |
| 21.04.2006         | 20.05.2005         | 29    | yes    | 12           | 21         | 0              | 42          | 51        | 61       |  |
| 30.05.2006         | 05.08.2006         | 67    | yes    | 12           | 21         | 32             | 42          | 52/54     | 61/62/63 |  |
| 20.06.2006         | 23.08.2006         | 64    | yes    | 11 12        | 21         | 0              | 42          | 52/54     | 62/63    |  |
| 21.06.2006         | 04.08.2006         | 44    | yes    | 11 12        | 21         | 0              | 42          | 52/54     | 62       |  |
| 21.11.2006         | 02.12.2006         | 11    | yes    | 11           | 21         | 0              | 42          | 0         | 62       |  |
| 28.11.2006         | 23.12.2006         | 25    | yes    | 11           | 21         | 0              | 42          | 0         | 62       |  |
| 04.10.2006         | 14.12.2006         | 71    | yes    | 12           | 21         | 0              | 42          | 51        | 62       |  |

| antimykotic therapy | antimykotic therapy |       |        | Caspo   | type of     | Dauer |                      |                       | Candidose       | Aspergillose    |
|---------------------|---------------------|-------|--------|---------|-------------|-------|----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| start               | ending              | dauer | reason | upfront | antimycotic | caspo | start antibiotic Th. | start antimycotic Th. | proven/probable | proven/probable |
| 01.08.2005          | 22.08.2005          | 21    | yes    | yes     | 75          | 21    | 10                   | 10                    | 200             | 100             |
| 30.09.2005          | 15.10.2005          | 15    | yes    | yes     | 75          | 16    | 0                    | 2                     | 200             | 300             |
| 17.09.2006          | 05.12.2006          | 79    | yes    | yes     | 75/72/73    | 16    | 1                    | 1                     | 200             | 100             |
| 05.11.2005          | 07.12.2005          | 32    | yes    | no      | 71/72/75    | 22    | 0                    | 0                     | 300             | 300             |
| 04.10.2006          | 25.12.2006          | 82    | yes    | yes     | 75/72/73    | 16    | -11                  | -11                   | 200             | 200             |
| 23.05.2006          | 15.07.2006          | 53    | yes    | yes     | 75/72       | 13    | 13                   | 13                    | 200             | 200             |
| 28.10.2005          | 23.11.2005          | 26    | yes    | no      | 72/75       | 23    | -1                   | 4                     | 200             | 300             |
| 24.10.2005          | 12.11.2005          | 19    | yes    | yes     | 75          | 19    | 0                    | 5                     | 100             | 300             |
| 29.11.2005          | 21.12.2005          | 22    | yes    | no      | 75/72/73    | 50    | 6                    | 7                     | 100             | 100             |
| 06.12.2005          | 13.01.2006          | 38    | no     | yes     | 75/72       | 16    | 5                    | 5                     | 300             | 300             |
| 06.09.2005          | 08.12.2005          | 93    | yes    | no      | 75/72/75    | 33    | -1                   | 7                     | 200             | 100             |
| 10.02.2006          | 19.04.2006          | 68    | yes    | yes     | 75/72       | 57    | 5                    | 5                     | 200             | 200             |
| 18.03.2006          | 14.04.2006          | 27    | yes    | no      | 72/72/75    | 17    | 3                    | 5                     |                 | 200             |
| 22.04.2006          | 20.05.2006          | 28    | yes    | no      | 72/75       | 21    | 6                    | 7                     | 200             | 200             |
| 06.06.2006          | 05.08.2006          | 60    | yes    | no      | 75/72/75    |       | 2                    | 8                     | 200             | 200             |
| 25.06.2006          | 23.08.2006          | 59    | yes    | no      | 75/72/75    |       | 7                    | 15                    | 300             | 300             |
| 05.07.2006          | 04.08.2006          | 30    | yes    | no      | 75          | 30    | -4                   | 10                    | 200             | 300             |
| 14.12.2006          | 02.01.2007          | 19    | yes    | no      | 72/75/72    | 5     | 8                    | 29                    | 100             | 300             |
| 10.12.2006          |                     | 25    | no     | no      | 75/72/75    | 14    | 2                    | 0                     |                 |                 |
| 19.09.2006          | 12.11.2006          | 54    | yes    | yes     | 75/72       | 24    | 8                    | -8                    | 200             |                 |

## TABELLARISCHER LEBENS LAUF

Persönliche Daten: Martin Michael Eike Eikam  
Schleiermacherstr. 31, 06114 Halle/Saale  
E-mail: martin.eikam@medizin.uni-halle.de  
Geb.: 31.08.1979 Schrobenhausen (D)

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Eltern: Mutter – Ingrid Eikam 01.01.1944, medizinisch  
technische Assistentin  
Vater – Dr. jur. Helmut Eikam Geb. 24.02.1943,  
selbstständiger Anwalt in Schrobenhausen

Schulbildung: 1986 – 1990 Grundschule Schrobenhausen  
1990 – 2000 Gymnasium Schrobenhausen

Berufsausbildung: 2001 – 2003 Ausbildung zum Rettungsassistenten  
seit 2003 Medizinische Fakultät der MLU Halle-  
Wittenberg  
2005 Abschluß des 1. Staatsexamens  
10/2006 Beginn der Promotionsarbeit an der Klinik für  
Innere Medizin IV, Universitätsklinikum der Medizinischen  
Fakultät der MLU Halle (Saale)  
2008 - 2009 Pflichtassistentzeit (PJ) an der Med. III für  
Kardiologie der MLU Halle (Saale), der Unfallchirurgie  
der BG Kliniken Bergmannstrost und der Klinik für  
Anästhesie und operative Intensivmedizin der MLU Halle  
(Saale)  
2009 erfolgreicher Abschluss des 2. Staatsexamens  
2010 Weiterbildungsassistent an der Klinik für Anästhesie  
und operative Intensivmedizin der MLU Halle (Saale)

Publikationen:

Maximilian Christopeit\*, **Martin Eikam**\*, Gerhard Behre. Comedication of Caspofungin acetate and cyclosporine A after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation leads to negligible hepatotoxicity. Artikel, Mycoses Volume 51, Supplement 1 2008.

Maximilian Christopeit\*, Vincent Schütte\*, Lutz Peter Müller, **Martin Eikam**, Wilfried Grothe, Thomas Weber, Anke Mütterig, Sebastian Theurich, Gerhard Behre. Rituximab reduces the incidence of acute graft-versus-host disease in an unselected series of twenty-nine patients undergoing allogeneic stem cell transplantation at a single centre. Poster, Jahrestagung der Europäischen Knochenmarktransplantationsgesellschaft (EBMT) 2007, Lyon

Maximilian Christopeit\*, Vincent Schütte\*, **Martin Eikam**, Thomas Weber, Sebastian Theurich, Anke Mütterig, Mike Becker, Wilfried Grothe, Gerhard Behre. Rituximab reduces the incidence of acute graft-versus-host disease. Poster, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2007, Basel

\* Gleichberechtigte Erstautorschaft.

Halle, den

M. Eikam

## **SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt habe, andere als von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Dies ist mein erstes Promotionsverfahren und ich habe auch vorher noch keine Promotionsversuche unternommen.

Halle, den

M.Eikam

## **PUBLIKATION(EN)**

Maximilian Christopeit\*, Martin Eikam\*, Gerhard Behre. Comedication of Caspofungin acetate and cyclosporine A after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation leads to negligible hepatotoxicity. *Mycoses* Vol. 51, Suppl. 1 (2008) 19 - 24

## **DANKSAGUNG**

An dieser Stelle danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll als Direktor der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle (Saale) für die Zulassung zur Promotion an seiner Klinik.

Herzlich danken möchte ich Herrn PD Dr. med. Gerhard Behre für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur Promotion.

Besonderer Dank geht vor allem auch an Dr. med. Maximilian Christopeit für die ständige fachliche Unterstützung und Anregung, mit der er mir jederzeit zur Verfügung stand.

Vielen Dank möchte ich auch meinem Freund und treuem Promotionsmitstreiter Vincent Schütte sagen. Der ständige Austausch von Erfahrungen sowie der Fortschrittmeldungen unserer eigenen Arbeiten aber auch die zahlreichen regen Diskussionen haben mich immer wieder angetrieben und mir über so manches Motivationstief hinweggeholfen.

Besonderer Dank gilt auch meiner Freundin Kristina für vielen gemeinsamen Nächte vor dem Computer, die viele Unterstützung, Geduld und Motivation die mir den guten Ansporn gaben, meine Dissertation voranzutreiben.

Ebenso großen Dank möchte ich meinen Eltern sagen, ohne deren Unterstützung ich nicht die Zeit hätte aufbringen können, diese Promotion fertig zu stellen. Danke!

Im Andenken an Ingrid Eikam \*01.01.1944 - † 05.10.2005.