

Aus dem Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen Trier
Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Clemens

**Infektionen bei Neutropenie
nach Chemotherapie
in den Jahren von 1996 bis 2003
am Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Markus Armand Eckhardt
aus
Dortmund

2008

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. R. Clemens

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Hebart

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite 16
2. Problemstellung	Seite 17
2.1 Einführung	Seite 17
2.2 Richtlinien entsprechend der Empfehlung von Hughes, W.T. et. al 1990/1997	Seite 21
2.3 Richtlinien entsprechend der Empfehlung der AGIHO der DGHO 1999	Seite 24
2.4 Standardempfehlung der AGIHO der DGHO, 2. aktualisierte Fassung Januar 2001	Seite 29
2.5 Venenkatheter-assoziierte Infektionen bei Patienten in Neutropenie	Seite 35
2.6 Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten Stand September 2001	Seite 43
2.7 Therapie von Pilzinfektionen in der Hämatologie und Onkologie – Leitlinien der AGIHO der DGHO, Stand Oktober 2001	Seite 47
2.8 Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten, Leitlinien der AGIHO der DGHO, Stand 2000	Seite 52
2.9 Aktuelle Leitlinien der AGIHO der DGHO zur Behandlung von Patienten in Neutropenie, Stand September 2003	Seite 56
2.9.1 Therapie bei Fieber unklaren Ursprungs (FUO)	Seite 56
2.9.2 Venenkatheter-assoziierte Infektionen	Seite 59
2.9.3 Diagnostik und Therapie pulmonaler Infiltrate	Seite 61
2.9.4 Invasive Pilzinfektionen, Diagnostik, Therapie und Prophylaxe	Seite 61
3. Ergebnisse	Seite 69
3.1 Patientendaten	Seite 69
3.1.1 Altersdaten	Seite 69
3.1.2 Diagnosenverteilung	Seite 71
3.2 Infektionsrate und Aplasiedauer	Seite 74

3.3 Standards der antimikrobiellen Therapie	Seite 83
3.3.1 Antimikrobielle Prophylaxe	Seite 83
3.3.2 Antibiotikatherapie	Seite 88
3.3.3 Antimykotikatherapie	Seite 106
3.3.4 Erregernachweis und Konsequenz	Seite 117
3.4 Vergleich der vorliegenden Daten mit der PEG II Studie	Seite 128
3.4.1 Daten der PEG II Studie	Seite 128
3.4.1.1 Standards der Therapie	Seite 128
3.4.1.2 Patientendaten	Seite 129
3.4.1.3 Ansprechraten auf die Therapie	Seite 131
3.4.2 Vergleich der Daten	Seite 131
3.4.2.1 Vergleichen der Therapiestandards	Seite 131
3.4.2.2 Vergleichen der Patientendaten	Seite 132
3.4.2.3 Vergleichen der Therapieergebnisse	Seite 133
4. Diskussion	Seite 135
4.1 Patientendaten	Seite 135
4.1.1 Altersstruktur	Seite 135
4.1.2 Diagnosestruktur	Seite 135
4.2 Aplasiedaten	Seite 136
4.2.1 Effekt der Aplasiedauer auf die Infektionsrate	Seite 136
4.2.2 Effekt einer Isolation im Aplasiebereich auf die Infektionsrate	Seite 138
4.2.3 Effekt der Aplasiedauer auf den Erfolg der Ersttherapie und die Sterberate	Seite 140
4.2.4 Effekt der Infektionsart auf den Erfolg der Ersttherapie und die Sterberate	Seite 141
4.3 Therapiedaten	Seite 142
4.3.1 Effekt der Prophylaxeformen	Seite 142
4.3.2 Effekt der leitlinienorientierten Therapie	Seite 143
4.3.3 Beherrschung einer wahrscheinlichen Pilzinfektion mit antimykotischer Therapie	Seite 145
4.3.4 Effekt der Kulturergebnisse auf den Therapieerfolg	Seite 146

5. Zusammenfassung	Seite 150
6. Literaturverzeichnis	Seite 152
7. Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch sortiert) und Chemotherapieprotokolle	Seite 156

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Risikoparameter	Seite 19
Tabelle 2	Erregerspektrum bei Diagnosestellung 1999/2001	Seite 20
Tabelle 3	Kriterien zur Vancomycin Therapie	Seite 23
Tabelle 4	Stufenpläne der Therapieschemata bei Patienten mit FUO, modifiziert entsprechend den Richtlinien von 1999 und 2001	Seite 33
Tabelle 5	Dosierungen der angegebenen Substanzen, modifiziert entsprechend den Richtlinien der DGHO von 2001	Seite 34
Tabelle 6	Diagnosekriterien für systemische, Venenkatheter-assoziierte Infektionen	Seite 39
Tabelle 7	Behandlung Katheter-assoziiertes Bakteriämien bei neutropenischen Patienten	Seite 41
Tabelle 8	Technische Durchführung der radiologischen Diagnostik nach H. U. Kauczor und C. P. Heußel (Mainz)	Seite 44
Tabelle 9	Ätiologische Zuverlässigkeit mikrobiologischer Befunde bei neutropenischen Patienten mit Lungeninfiltraten	Seite 46
Tabelle 10	Therapie von Candida Infektionen, modifiziert entsprechend den Leitlinien der AGIHO der DGHO 2001	Seite 48
Tabelle 11	Therapie von Schimmelpilzinfektionen, modifiziert entsprechend den Leitlinien der AGIHO der DGHO 2001	Seite 50
Tabelle 12	Kriterien für den Wechsel von konventionellem Amphotericin B auf Lipidformulierungen	Seite 51
Tabelle 13	Indikationen zur Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten entsprechend den Empfehlungen der AGIHO der DGHO, Stand 2000	Seite 55

Tabelle 14	Dosierungsempfehlungen für die neuen Antimykotika entsprechend den Empfehlungen der AGIHO der DGHO	Seite 56
Tabelle 15	Randomisierte Studien zum Einsatz einer antimykotischen Therapie bei Patienten mit neutropenischem Fieber	Seite 57
Tabelle 16	Standardmethoden zur Diagnostik von Katheter-assoziierten Infektionen	Seite 60
Tabelle 17	Ergänzung zur Therapie von Venenkatheter-assoziierten Bakteriämien bei neutropenischen Patienten (siehe auch Tabelle 7)	Seite 60
Tabelle 18	Diagnostische Vorgehen in der Übersicht entsprechend den Leitlinien der AGIHO der DGHO 2003	Seite 64
Tabelle 19	Änderungen in der Therapie von Pilzinfektionen in den Leitlinien 2003	Seite 66
Tabelle 20	Empfehlungen zur antimykotischen Prophylaxe entsprechend den Richtlinien der AGIHO der DGHO, Stand September 2003	Seite 67
Tabelle 21	Verteilung der Patienten auf die einzelnen Jahre	Seite 69
Tabelle 22	Darstellung der Patienten verteilt auf die Risikogruppen und die einzelnen Jahre mit Altersdaten	Seite 71
Tabelle 23	Anzahl der Diagnosen absolut	Seite 72
Tabelle 24	Verteilung der Diagnosen auf die einzelnen Jahre	Seite 72
Tabelle 25	Infektionshäufigkeit nach Diagnose und Risikogruppe	Seite 73
Tabelle 26	Chemotherapiezyklen in den einzelnen Jahren mit durchschnittlicher Aplasiedauer	Seite 75
Tabelle 27	Verteilung der Aplasiedauer auf die einzelnen Jahre mit Anzahl der Infektionen	Seite 75
Tabelle 28	Zuordnung der Chemotherapieformen zu den Erkrankungen	Seite 76

Tabelle 29	Chemotherapie, Ablasiedauer und Anzahl der Infektionen auf die einzelnen Jahren aufgeteilt	Seite 77
Tabelle 30	Aufteilung der Chemotherapie ohne Infektion auf die einzelnen Jahre	Seite 79
Tabelle 31	Verteilung der Ablasiedauern und Infektionsrate auf die einzelnen Jahre	Seite 80
Tabelle 32	Durchschnittliche Ablasiedauer nach Jahren und Risikogruppen mit Infektionsrate	Seite 82
Tabelle 33	Risikogruppen und Art der Prophylaxe bei Chemotherapiezyklen mit und ohne Infektion	Seite 84
Tabelle 34	Infektionsrate aufgeteilt nach Prophylaxeform	Seite 85
Tabelle 35	Durchschnittliche Ablasiedauer nach Prophylaxeart für Hochrisiko und Standardrisikogruppe mit und ohne Infektion	Seite 86
Tabelle 36	Ablasiedauer und Erfolg / kein Erfolg der Ersttherapie nach Risikogruppen	Seite 88
Tabelle 37	Art der Infektion verteilt auf die Risikogruppen und Erfolg / kein Erfolg der Ersttherapie	Seite 90
Tabelle 38	Ablasiedauerverteilung und Patientenzahlenverteilung auf die Therapieepisoden für alle Patienten	Seite 91
Tabelle 39	Ablasiedauerverteilung und Patientenzahlenverteilung auf die Therapieepisoden für die Patienten mit Infektion	Seite 91
Tabelle 40	Erfolgreiche Ersttherapie mit Art des Kombinationspartners	Seite 94
Tabelle 41	Nicht erfolgreiche Ersttherapie mit Art des Kombinationspartners	Seite 94
Tabelle 42	Infektionsart und Art der Ersttherapie mit Kombinationspartner bei erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie	Seite 95

Tabelle 43	Infektionsart und Art der Ersttherapie mit Kombinationspartner bei nicht erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie	Seite 95
Tabelle 44	Erfolgreiche Ersttherapie mit Art des Kombinationspartners nach Therapieepisoden	Seite 96
Tabelle 45	Nicht erfolgreiche Ersttherapie mit Art des Kombinationspartners nach Therapieepisoden	Seite 97
Tabelle 46	Infektionsart und Art der Ersttherapie mit Kombinationspartner bei erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie nach Therapieepisoden	Seite 97
Tabelle 47	Infektionsart und Art der Ersttherapie mit Kombinationspartner bei nicht erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie nach Therapieepisoden	Seite 98
Tabelle 48	Prozentuale Verteilung der Einhaltung der Therapiestandards bei Ersttherapie	Seite 101
Tabelle 49	Darstellung der Verteilung der verstorbenen Patienten auf die Therapieepisoden	Seite 103
Tabelle 50	Darstellung der Sterberaten bezogen auf die Therapieepisoden	Seite 103
Tabelle 51	Darstellung der Sterberaten bezogen auf die Patienten der Hochrisikogruppe und die Patienten mit akuter Leukämie	Seite 103
Tabelle 52	Zuordnung des Keimnachweises zur Infektion für die verstorbenen Patienten	Seite 105
Tabelle 53	Chemozyklen vor und nach Errichtung des Aplasiebereiches nach Anzahl und mit Infektionsrate	Seite 105
Tabelle 54	Sterberate vor und nach Errichtung des Aplasiebereiches	Seite 105
Tabelle 55	Durchschnittliche Aplasiedauern vor und nach Errichtung des Aplasiebereiches	Seite 106

Tabelle 56	Anzahl der Pilzinfektionen nach Risikogruppen verteilt auf die Therapieepisoden	Seite 107
Tabelle 57	Durchschnittliche Aplasiedauer nach Risikogruppen verteilt auf die Therapieepisoden	Seite 108
Tabelle 58	Zusammenfassung der wesentlichen Zahlen nach Therapieepisoden	Seite 109
Tabelle 59	Anteil der Itraconazol Prophylaxe an den Gesamtpatienten	Seite 109
Tabelle 60	Rate Pilzinfektionen mit und ohne Itraconazol Prophylaxe nach Therapieepisoden unterteilt nach Risikogruppen	Seite 109
Tabelle 61	Darstellung der durchschnittlichen Aplasiedauern verteilt auf die Therapieepisoden unterteilt nach Risikogruppen in Abhängigkeit von der Itraconazol Prophylaxe	Seite 110
Tabelle 62	Anzahl Spiegelbestimmungen mit Darstellung von Mittel-, Maximal- und Minimalwert	Seite 112
Tabelle 63	Gegenüberstellung der Chemotherapieform mit Verteilung auf die Infektionsform	Seite 114
Tabelle 64	Gegenüberstellung der Erkrankungsform mit Verteilung auf die Infektionsform	Seite 115
Tabelle 65	Art der Antimykotikatherapie	Seite 115
Tabelle 66	Verteilung der Patienten auf die Therapieepisoden und Erfolg/Misserfolg der Therapie mit Sterblichkeitsrate der Gesamtgruppen	Seite 116
Tabelle 67	Dosishöhe der Amphotericin-B Therapie und Sterblichkeit	Seite 116
Tabelle 68	Infektionsart und Verteilung des Keimnachweises	Seite 118
Tabelle 69	Zuteilung der Art der Infektion auf die jeweilige Therapieepisode	Seite 119
Tabelle 70	Durchschnittliche Aplasiedauer in Abhängigkeit vom Keimnachweis nach Therapieepisoden	Seite 119

Tabelle 71	Anzahl der Chemotherapiezyklen mit und ohne Keimnachweis nach Therapieepisoden	Seite 120
Tabelle 72	Anzahl der Chemotherapiezyklen mit und ohne Keimnachweis nach Risikogruppen	Seite 120
Tabelle 73	Verteilung der Patienten mit und ohne erfolgreiche Therapien bezogen auf den Keimnachweis	Seite 122
Tabelle 74	Zuordnung der Infektionen zu Untersuchungsmethoden und Darstellung welche Methoden erfolgreich waren	Seite 124
Tabelle 75	Sterberate in Abhängigkeit vom Keimnachweis bezogen auf die Therapieepisoden	Seite 125
Tabelle 76	Ansprechraten der Patienten mit FUO innerhalb der PEG II Studie	Seite 131
Tabelle 77	Therapiejahr mit durchschnittlicher Aplasiedauer, Altersstruktur und Anteil an AML Patienten	Seite 137
Tabelle 78	Darstellung der Risikofaktoren bezogen auf die Errichtung des Aplasiebereiches	Seite 139

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1	Flowchart der Therapieschemata bei Patienten mit FUO, modifiziert gemäß der Angaben in Tabelle 4 für Standardrisikopatienten	Seite 32
Diagramm 2	Prozentuale Verteilung der Patienten auf die einzelnen Jahre	Seite 70
Diagramm 3	Diagnosenverteilung in %	Seite 72
Diagramm 4	Zusammenstellung der Infektionsraten in %	Seite 81
Diagramm 5	Verteilung der Prophylaxeformen	Seite 83
Diagramm 6	Verteilung der Prophylaxemodalität bei Chemozyklen ohne Infektion mit Unterteilung auf die Risikogruppen	Seite 84
Diagramm 7	Verteilung der Prophylaxemodalität bei Chemotherapiezyklen mit Infektion und Unterteilung auf die Risikogruppen	Seite 85
Diagramm 8	Anteil an Infektionsarten bezogen auf die Einzelmedikamentengabe	Seite 87
Diagramm 9	Anzahl Chemotherapiezyklen mit Infektion in den Therapieepisoden	Seite 91
Diagramm 10	Verteilung der Infektionsarten	Seite 92
Diagramm 11	Infektionsarten bei erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie	Seite 93
Diagramm 12	Infektionsarten bei nicht erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie	Seite 93
Diagramm 13	Einhaltung der vorgegebenen Therapiestandards bei Ersttherapie nach Therapieepisode für alle Chemotherapiezyklen mit Infektion	Seite 100
Diagramm 14	Einhaltung der vorgegebenen Therapiestandards bei erfolgreicher Ersttherapie	Seite 100

Diagramm 15	Einhaltung der vorgegebenen Therapiestandards bei nicht erfolgreicher Ersttherapie	Seite 101
Diagramm 16	Einhaltung der vorgegebenen Therapiestandards bei den Therapieumstellungen bei nicht erfolgreicher Ersttherapie	Seite 102
Diagramm 17	Verteilung der Infektionsarten bei den verstorbenen Patienten	Seite 104
Diagramm 18	Verteilung des Keimnachweises bei den verstorbenen Patienten	Seite 104
Diagramm 19	Gegenüberstellung der durchschnittlichen Aplasiedauer bei Patienten mit Nachweis bzw. Verdacht auf eine Pilzinfektion und Patienten mit Infektion ohne Nachweis bzw. Verdacht auf eine Pilzinfektion	Seite 107
Diagramm 20	Rate an Pilzinfektionen nach Therapieepisoden	Seite 108
Diagramm 21	Rate an Pilzinfektionen mit und ohne Itraconazol Prophylaxe nach Therapieepisoden für alle Patienten mit einer AML	Seite 110
Diagramm 22	Durchschnittliche Aplasiedauer mit und ohne Itraconazol Prophylaxe nach Therapieepisoden für alle Patienten mit einer AML	Seite 111
Diagramm 23	Rate an Pilzinfektionen in Abhängigkeit von der Spiegelhöhe bei durchgeführter Itraconazol Prophylaxe	Seite 113
Diagramm 24	Sterblichkeitsrate nach Therapieepisoden	Seite 117
Diagramm 25	Prozentsatz Keimnachweis nach Therapieepisoden	Seite 120

Diagramm 26	Prozentsatz Keimnachweis nach Risikogruppen	Seite 121
Diagramm 27	Verteilung der Infektionsarten mit Keimnachweis	Seite 121
Diagramm 28	Verteilung der Infektionsarten ohne Keimnachweis	Seite 122
Diagramm 29	Untersuchungsmethoden zum Nachweis der Keime	Seite 123
Diagramm 30	Anteil erfolgreicher Untersuchungen im Vergleich zur erwarteten Untersuchungsmethode	Seite 125
Diagramm 31	Sterblichkeit bei (Pilz-)Pneumonie aufgeteilt nach Therapieepisoden	Seite 126
Diagramm 32	Sterblichkeit in Abhängigkeit von Therapieumstellungen nach einem Kulturergebnis	Seite 126
Diagramm 33	Sterblichkeit der Patienten mit einer Leukämie in Abhängigkeit von der Therapieepisode und Darstellung der durchschnittlichen Aplasiedauer	Seite 127
Diagramm 34	Flowchart zur Eskalationstherapie bei FUO im Rahmen der PEG Studie	Seite 129
Diagramm 35	Diagnoseverteilung der eingeschlossenen Patienten der PEG II Studie	Seite 130
Diagramm 36	Verteilung der Infektionsarten der eingeschlossenen Patienten der PEG II Studie	Seite 130

1. Einleitung

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit soll herausgearbeitet werden:

- a. wie häufig Infektionen bei Patienten, welche einer hochdosierten Chemotherapie unterzogen wurden und nachfolgend eine Aplasiephase von mindestens 5 Tagen durchlebten, in unserer Klinik auftraten;
- b. ob bei Infektionen, entsprechend den geltenden Standards zum jeweiligen Zeitpunkt, eine leitliniengerechte antimikrobielle Therapie durchgeführt wurde;
- c. wie erfolgreich diese im Vergleich zu anderen, bereits in anderen Publikationen beschriebenen, durchgeführt wurde;
- d. wie oft der Erregernachweis gelang, welche Konsequenzen dieses für die Behandlung hatte und welche Arten von Infektionen auftraten.

Da im Beobachtungszeitraum bauliche Maßnahmen ergriffen wurden, wird ebenfalls untersucht, ob dies zu einer signifikanten Steigerung von Pilzinfektionen geführt hat. Zwischen 2000 und 2001 wurde ein spezieller Aplasiebereich mit entsprechenden 2-Bett Zimmern und Schleuse errichtet.

Gleichzeitig stellt sich die Frage inwieweit Katheterinfekte durch besseres Erlernen der standardisierten Handhabung im zeitlichen Ablauf zu reduzieren waren und ob Änderungen im eingesetzten Medikamentenspektrum zu einer Besserung der Therapieergebnisse geführt haben und ob der Kathetertyp (peripher venös, Jugularis-Katheter, Hickmann-Katheter, Port-Katheter) eine Rolle spielt.

Hierzu wurden insgesamt 96 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 51,34 Jahren und einer Durchschnitts Aplasiedauer von 13,44 Tagen bei insgesamt 184 Chemotherapiezyklen untersucht.

In die Arbeit wurden insbesondere Patienten mit akuten Leukämien (myeloisch und lymphatisch) und einer Induktionstherapie aufgenommen. Weiterhin wurden Patienten mit hochmalignen und niedrigmalignem NHL, Plasmozytom, M. Hodgkin, Sarkomen und eine Patientin mit Ovarialkarzinom, die entsprechend dosisintensive Chemotherapien erhalten haben, eingeschlossen. Chemotherapiezyklen mit Aplasiephasen unter 5 Tagen wurde nicht berücksichtigt.

Allgemein lässt sich feststellen, dass Infektionen die wichtigste Komplikation nach dosisintensiver Chemotherapie und konsekutiver Neutropenie sind. Bei 85% der Patienten mit akuter Leukämie sind unter intensiver Chemotherapie Neutropeniephasen von zwei bis drei Wochen die Regel. Fast alle diese Patienten machen Infektionen durch oder erleiden Fieberschübe (FUO). Zwischen 5 und 30% dieser Infektionen verlaufen tödlich und ca. 70% der tödlichen Komplikationen werden durch Infektionen verursacht.¹

2. Problemstellung

2.1 Einführung

Offizielle Leitlinien zur Antibiotikabehandlung von neutropenischen Patienten stehen erst seit 1999 zur Verfügung. Diese sind durch die Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie formuliert und werden in dieser Arbeit als Standard angesehen. Seit 2001 gibt es eine aktualisierte Fassung dieser Richtlinien. Vor 1999 gab es keine offiziellen Leitlinien in Deutschland, jedoch wurden bereits in den Arbeiten von Hughes, W.T. et al. 1990 und 1997 Standards formuliert.

An dieser Stelle sollen, bevor die Richtlinien im Einzelnen beschrieben werden, noch einige Definitionen erstellt werden. Diese werden in sämtlichen Richtlinien als Standard betrachtet, und haben sich im Laufe der Zeit nicht verändert.

Neutropenie

Zahl der neutrophilen Granulozyten kleiner $500/\mu\text{l}$ oder kleiner 1000 mit erwartetem Abfall unter 500.

Fieber

Oral gemessene Temperatur ohne Hinweis auf nicht-infektiöse Ursachen einmalig größer oder gleich $38,3$ Grad C oder zweimalig größer oder gleich $38,0$ Grad C für mindestens eine Stunde oder zweimal innerhalb von 12 h.

¹ Buchheidt, D., A. Böhme, O. Cornely, G. Fätkenheuer: Dokumentierte Infektionen bei Hämatologischen und Onkologischen Patienten-Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.

Infektionen

Fieber unklarer Genese (FUO): Als Fieber unklarer Genese wird neuauftretendes Fieber ohne richtungweisende klinische oder mikrobiologische Infektionsbefunde gewertet.

Klinisch gesicherte Infektion (CDI): Als klinisch gesicherte Infektion gilt Fieber in Verbindung mit einem diagnostisch eindeutig lokalisiertem Befund, beispielsweise einer Pneumonie, dessen mikrobiologische Pathogenese jedoch nicht bewiesen werden kann.

Mikrobiologisch gesicherte Infektion (MDI): Eine mikrobiologisch gesicherte Infektion liegt vor, wenn neben einem lokalisierbaren Infektionsbefund ein zeitlich und mikrobiologisch plausibler Erregernachweis gelingt oder wenn Infektionserreger in der Blutkultur auch ohne lokalisierten Infektionsherd nachweisbar sind. Für koagulasenegative Staphylokokken und Corynebacterium spezies ist ein mindestens zweimaliger Nachweis aus separat entnommenen Blutkulturen erforderlich, während ein einmaliger Nachweis als Kontamination gewertet wird. Bei Lungeninfiltraten wird der Nachweis in der Blutkultur oder der bronchoalveolären Lavage als zuverlässig angesehen, während Rachenabstriche oder Mundspülflüssigkeit nur im Falle des Nachweises obligat pathogener Keime im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Lungeninfiltraten verwertbar sind. Bei abdominellen Infektionssymptomen wird der Nachweis von Clostridium difficile mit gleichzeitigem Toxinnachweis aus der Stuhlprobe als Erregersicherung akzeptiert, während andere potentiell pathogene Keime in mindestens zwei konsekutiven Stuhlproben nachweisbar sein müssen. Bei katheterassoziierten Infektionen ist die positive Blutkultur in Verbindung mit dem Nachweis des gleichen Infektionserregers aus dem entfernten Kathetermaterial oder mit einem Abstrich von einer entzündeten Einstichstelle zu fordern. Bei Harnwegsinfektionen wird ein pathologisches Isolat in signifikanter Keimzahl gefordert, bei Wundinfektionen der Keimnachweis aus Abstrich- oder Punktionsmaterial.

Die Definition der Risikogruppen entspricht den Richtlinien der AGIHO der DGHO von 2001. Hierbei ist vor allem die Niedrigrisikogruppe neu definiert. Die

Standardrisiko- und die Hochrisikogruppe sind bereits in den Richtlinien von 1999 enthalten.

Risikogruppen

Niedrigrisiko: Neutropeniedauer kleiner oder gleich 5 Tage ohne einen in der Tabelle 1 aufgeführten Parameter für eine höhere Risikogruppe.

Standardrisiko: Neutropeniedauer zwischen sechs und neun Tagen.

Hochrisiko: Neutropeniedauer von 10 oder mehr Tagen.

Tabelle 1 Risikoparameter

Allgemein	Kein Hinweis auf ZNS-Infektion, schwere Pneumonie oder Katheterinfektion ECOG Performance Scale 0,1,2 (3) Keine Zeichen von Sepsis oder Schock Keine der folgenden Kontraindikationen: Begleiterkrankungen, ausgeprägte abdominelle Beschwerden, intravenöse Supportivtherapie, Dehydratation, rezidivierendes Erbrechen, Notwendigkeit einer ständigen Überwachung (entgleister Diabetes, Hyperkalzämie)
Orale Antibiotika	Keine Chinolontherapie oder –prophylaxe innerhalb der letzten 4(-7) Tage Orale Medikation vertretbar Compliance mit oraler Medikation zu erwarten
Ambulante Behandlung	Medizinische Betreuung sichergestellt Patient lebt nicht alleine Patient/Mitbewohner haben Telefon Patient kann innerhalb einer Stunde eine Klinik erreichen, die Erfahrung in der Behandlung neutropenischer Patienten hat Patient bewusstseinsklar, kennt und versteht Risiken

An dieser Stelle soll nun noch auf das typische Erregerspektrum eingegangen werden. So gelingt bei etwa einem Drittel der Patienten ein Erregernachweis im Rahmen der initialen Infektion. Bei weiteren 20 – 30% der Patienten kann ein Keimnachweis später geführt werden. Die in Tabelle 2 aufgeführten Erreger machen ca. 90% der nachgewiesenen Spezies aus, wobei zu Beginn Pilzinfektionen bei Lungeninfiltraten eine größere Rolle spielen können.

Tabelle 2 Erregerspektrum bei Diagnosestellung 1999/2001

Häufig	weniger häufig
<p>Grampositive Bakterien</p> <p>Koagulasenegative Staphylokokken</p> <p>Staphylokokkus aureus, 2001 weniger Häufig</p> <p>Streptococcus species</p> <p>Enterococcus faecalis / faecium</p> <p>Corynebakterien</p>	
<p>Gramnegative Bakterien</p> <p>Escherichia coli</p> <p>Klebsiella</p> <p>Pseudomonas aeruginosa</p>	<p>Enterobacter species</p> <p>Proteus species</p> <p>Salmonella species</p> <p>Haemophilus influenzae</p> <p>Acinetobacter species</p> <p>Stenotrophomonas maltophilia</p> <p>Citrobacter species</p>
<p>Anaerobier</p> <p>Clostridium difficile</p>	<p>Bacteroides species</p> <p>Clostridium species</p> <p>Fusobacterium species</p> <p>Propionibacterium species</p>
<p>Pilze</p> <p>Candida species</p>	<p>Aspergillus species, 2001 häufig</p> <p>Mucor species</p>

2.2 Richtlinien entsprechend der Empfehlung von Hughes, W.T. et. Al 1990/1997

Hierbei handelt es sich nicht um eine offizielle Leitlinie. In dieser Arbeit wurden erste Standards formuliert. 1999 wurde dann über die DGHO erstmals eine für Deutschland gültige Leitlinie formuliert.

Klinische Diagnostik bei initialer Manifestation einer Infektion

Zu Beginn sollte versucht werden, den ersten Fiebertag in Relation zum ersten Tag der erhaltenen Chemotherapie zu setzen. Dies kann Hinweise geben, wie lange die folgende Neutropenie dauern wird. Falls innerhalb der letzten 6 Stunden eine Blutkonserve gegeben wurde ist ein infektiöses Geschehen eher unwahrscheinlich. Danach soll eine Suche nach Infektionszeichen unternommen werden. Häufig betroffene Regionen sind das Peridontium, der Pharynx, der untere Ösophagus, die Lunge, die Perianalregion, Hautverletzungen (Knochenmark-Punktionsstelle, Katheter-Eintrittsstelle) und die Haut um die Nägel.

Danach sind sofort Blutkulturen für Pilze und Bakterien anzulegen. Eine Empfehlung, ob dabei nur periphere Blutkulturen oder auch Blutkulturen aus einem liegenden Katheter entnommen werden sollten, existierte zu dieser Zeit nicht.

Falls eine Katheter-Eintrittsstelle infiziert zu sein scheint, sollte von evtl. austretendem Sekret ebenfalls eine Kultur angefertigt werden.

Im Falle von Durchfall sollten Stuhlkulturen auf Bakterien, Viren und Protozoen sowie ein Test auf Clostridium-difficile-Toxin erfolgen. Im Falle von entsprechenden Symptomen sollten auch eine Urinkultur und eine Liquorpunktion mit Kultur durchgeführt werden.

Ein Röntgen-Thorax sollte zu Beginn (als Ausgangsbefund) und bei entsprechenden Symptomen angefertigt werden. Auf weiterführende Untersuchungen wie Ultraschall, Computertomogramm oder Magnetresonanztomographie sollte bei fortbestehendem Fieber zurückgegriffen werden.

Laborchemische Untersuchungen sollten zumindest jeden dritten Tag durchgeführt werden und ein vollständiges Blutbild, Serumtransaminasen,

Natrium, Kalium, Kreatinin und Harnsäure umfassen. Bei einigen Medikamenten (Amphotericin B, Aminoglykoside und Vancomycin) sollen die Elektrolyte und das Kreatinin regelmäßig bestimmt werden.

Therapiebeginn

Eine Indikation zur antimikrobiellen Therapie besteht bei Patienten mit Fieber (entsprechend der geltenden Definition) und einer absoluten Neutrophilenzahl unter $500/\text{mm}^3$ oder bei einer absoluten Neutrophilenzahl zwischen 500 und $1000/\text{mm}^3$, falls ein weiterer Abfall erwartet wird. Patienten ohne Fieber mit Neutrophilenzahlen unter $500/\text{mm}^3$ und Zeichen einer Infektion sollten ebenfalls behandelt werden.

Therapie bei unerklärtem Fieber

Zur Erstbehandlung bei neutropenischen Patienten mit Fieber wird durch Hughes kein generelles Schema empfohlen. Abhängig von den örtlichen Gegebenheiten des Krankenhauses (z. B. Resistenzspektrum) und individuellen Faktoren des Patienten (z. B. Niereninsuffizienz, Mukositis) können bestimmte Therapieregime variieren.

Prinzipiell werden drei generell mögliche Therapieregime empfohlen:

Bei Indikation zur Vancomycin Therapie nach den Kriterien der Tabelle 3 Vancomycin und Ceftazidim. Ohne Indikation zur Vancomycin Therapie entweder eine Monotherapie mit Ceftazidim oder Imipenem oder eine Duotherapie mit einem Aminoglykosid und einem β -Lactam mit Pseudomonas-Wirksamkeit.

Bei erfolgreicher Behandlung (Fieberfreiheit innerhalb von 3 Tagen), sollte abhängig davon, ob eine Ätiologie gesichert werden konnte oder nicht, entweder auf eine Antibiose entsprechend Antibiogramm umgestellt werden, oder die Behandlung mit den gleichen Medikamenten fortgesetzt werden. Bei klinisch gesundem Patienten kann evtl. auch auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Tabelle 3 Kriterien zur Vancomycin-Therapie (nach Hughes WT et. Al 1990/1997)

Schwere Mukositis
Vorausgegangene Prophylaxe mit Quinolon
Kolonisation mit Methazilin resistenten Staphylokokkus aureus oder Pen.-Ceph.-resist. Streptokokkus pneumoniae
Katheterinfektion
Hypotonie

Modifikation bei fehlendem Ansprechen innerhalb von 72 – 96 Stunden
Bei fortbestehendem Fieber über 3 Tage sollte am 4-5 Tag eine erneute Evaluation erfolgen. Abhängig von den Ergebnissen werden durch Hughes folgende Empfehlungen gegeben²:

Bei unverändertem Befund kann die Antibiotikabehandlung fortgesetzt werden. Bei fortschreitender Erkrankung sollte die Antibiose umgestellt werden. Sollte das Fieber über 5 – 7 Tage bestehen bleiben ist Amphotericin B (mit oder ohne Veränderung der Antibiose) dem Regime hinzuzufügen. Statt Amphotericin B kann, abhängig von den Gegebenheiten der Klinik, auch Fluconazol als Antimykose eingesetzt werden.

Beurteilung des Therapieergebnisses und Dauer der Therapiefortführung
Das Therapieergebnis wird nach drei Tagen beurteilt. Insbesondere die Entfieberung des Patienten spielt dabei eine Rolle und ist das entscheidende klinische Kriterium. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten spielt eine entscheidende Rolle für die Dauer der Antibiotikatherapie.

Falls der Patient am dritten Tag entfiebert ist, und die Neutrophilenzahl über 500/mm³ am Tag sieben liegt, kann die Behandlung am siebten Tag beendet werden. Liegt die Neutrophilenzahl noch unter 500/mm³, kann bei klinisch gesunden und einer Fieberfreiheit von 5 – 7 Tagen die Antibiose beendet werden, falls noch eine Risikokonstellation (Mukositis, Neutrophilenzahl unter

² Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever, Clinical Infectious Diseases 1997; 25: 551-73

100/mm³, klinische Infektionszeichen) vorliegt, sollte die Antibiose fortgesetzt werden.

Bei durchgehendem Fieber ist abhängig von der Neutrophilenzahl folgendes Vorgehen zu wählen, soweit sich keine Infektion nachweisen lässt:

Bei einer Neutrophilenzahl über 500/mm³ sollte die Antibiose nach 4 – 5 Tagen beendet werden. Bei einer Neutrophilenzahl unter 500/mm³ ist die Antibiose für 2 Wochen fortzusetzen und dann hat eine Nachuntersuchung zu erfolgen. Falls sich dann keine Infektionsstellen finden lassen, ist die Antibiose zu stoppen.

2.3 Richtlinien entsprechend der Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der DGHO 1999

Klinische Diagnostik bei initialer Manifestation einer Infektion

Vor Beginn der antimikrobiellen Therapie soll eine sorgfältige klinische Untersuchung erfolgen. Besonderes Augenmerk ist auf Haut- und Schleimhautveränderungen, Eintrittsstellen zentraler oder peripherer Venenzugänge, Punktionsstellen, obere und tiefe Atemwege, Urogenitalsystem und Abdomen und Perianalregion zu legen. Bei anhaltendem Fieber ist diese Untersuchung täglich zu wiederholen. Zusätzlich gehört das Messen von Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz dazu.

An apparativen Untersuchungen ist eine Röntgen-Thorax Aufnahme in 2 Ebenen, bei entsprechender Symptomatik, auch weitere gezielte Aufnahmen, beispielsweise der Nasennebenhöhlen mit Computertomogramm durchzuführen. Die mikrobiologische Initialdiagnostik sieht mindestens zwei separate venöse Blutkulturen aus peripherem Blut für die kulturelle Untersuchung innerhalb von 30 – 60 Minuten, bei liegendem Venenkatheter, zwei weitere Blutproben aus dem Katheter. Eine weitere mikrobiologische Diagnostik erfolgt nur bei einer entsprechenden Infektionssymptomatik und kann Urinkultur, Stuhlkultur einschließlich Nachweis von Clostridium-difficile-Toxin, Wundabstrich, Liquorkultur und Punktionsmaterial umfassen. Obligat sind dabei AntibioGramme gegen die eingesetzten Medikamente bei allen Kulturen. Bei der klinisch chemischen Diagnostik sind minimal folgende Untersuchungen durchzuführen:

Zweimal wöchentlich Leukozyten und Differentialblutbild, Hämoglobinspiegel, Thrombozytenzahl, SGOT, SGPT, Konzentrationen bzw. Werte von Lactatdehydrogenase, alkalischer Phosphatase, γ -GT, Bilirubin, Harnsäure, Kreatinin, Natrium, Kalium, Quick, partieller Thromboplastinzeit und C-reaktives Protein. Bei Hinweis auf eine Sepsis sind regelmäßige Lactatbestimmungen durchzuführen. Bei Patienten, die mit Aminoglykosiden behandelt werden, wird mindestens eine wöchentliche Bestimmung der Plasmatalspiegel unmittelbar vor erneuter Gabe des Aminoglykosides empfohlen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion insbesondere unter gleichzeitiger Behandlung mit anderen potentiell nephrotoxischen Substanzen, sind die Intervalle zur Bestimmung der Plasmaspiegel entsprechend kürzer zu wählen, oder Aminoglykoside zu vermeiden.

Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie innerhalb von 72 – 96 Stunden sollen die oben beschriebenen Maßnahmen wiederholt werden. Bei weiterhin negativem Befund der Röntgenaufnahme des Thorax ist eine hochauflösende Computertomographie der Lungen und eine Sonographie der Abdominalorgane zusätzlich durchzuführen.

Therapiebeginn

Die Indikation zur antimikrobiellen Therapie besteht bei

a.) Fieber einmalig (oral), ohne erkennbare Ursache, von 38,3 Grad C oder über 38 Grad C für mindestens eine Stunde oder zweimal im Abstand bis 24 Stunden

oder zusätzlich

- mikrobiologisch dokumentierte Infektion

oder zusätzlich

- klinisch oder radiologisch dokumentierte Infektion

oder

- Patienten ohne Fieber mit Symptomen oder Befunden einer Infektion

oder

- klinische Diagnose der Sepsis auch ohne Fieber

b.) Granulozytenzahl kleiner $500/\mu\text{l}$ oder kleiner $1000/\mu\text{l}$ mit erwartetem Abfall unter $500/\mu\text{l}$.

Therapie bei unerklärtem Fieber

Therapiebeginn

Die Einleitung der Therapie erfolgt **empirisch sofort nach Abnahme der erforderlichen Blutkulturen**, ohne dass weitere diagnostische Maßnahmen durchgeführt oder ein klinischer oder mikrobiologischer Infektionsnachweis abgewartet werden.

Hierbei kann entweder eine Kombinationstherapie oder ein Monotherapiekonzept verwendet werden. Es sollen gut untersuchte Substanzen oder Kombinationen mit Wirksamkeit gegen häufige Erreger wie Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa und Staphylokokken eingesetzt werden. Wichtig ist es hierbei besonders, die Patienten engmaschig zu untersuchen, um Therapieversagen, Zweitinfektionen, Nebenwirkungen und resistente Erreger diagnostizieren zu können. Hierbei ist besonders auf die Erregerresistenzen im lokalen Krankenhaus zu achten. In der Monotherapie ist besonders die Pseudomonas aeruginosa Wirksamkeit zu berücksichtigen. Als Wirkstoffe kommen hierbei insbesondere Ceftazidim, Cefepim, Carbapeneme (Imipenem, Meropenem) und Piperacillin mit Tazobactam in Frage.

Bei der Kombinationstherapie muss mindestens ein pseudomonaswirksames Medikament eingesetzt werden. So könnten z.B. folgende Wirkstoffe mit einem Aminoglykosid kombiniert werden: Ceftazidim, Cefepim, Cefotaxim, Ceftriaxon, Piperacillin mit Tazobactam, Azlocillin, Piperacillin. Die aufgeführten Cephalosporine können mit einem der Penicilline (= β -Lactam-Kombination) kombiniert werden, falls gegen Aminoglykoside Kontraindikationen bestehen.

Daten zu Aminoglykosiden liegen vor allem für Netilmicin und Amikacin als einmal tägliche Kurzinfusion vor. Wenige Daten für die Einmalgabe gibt es für Gentamicin oder Tobramycin. Dabei sind regelmäßige Kontrollen der Aminoglykosidspiegel im Serum notwendig. Bei der Anwendung ist vor allem auf die Nierenfunktion zu achten.

Bei Patienten mit systemischen oder tiefen Pilzinfektionen in der Anamnese ist zusätzlich das Antimykotikum Amphotericin B zur antibakteriellen Mono- oder Duotherapie einzusetzen. Bei fehlendem Aspergillusnachweis kann auch Fluconazol eingesetzt werden.

Modifikation bei fehlendem Ansprechen innerhalb von 72 – 96 Stunden

Es gibt verschiedene Gründe, die ein weiter bestehen des Fiebers trotz eingeleiteter Antibiotikatherapie erklären können. Ursächlich hierfür können nicht-bakterielle Infektionen, eine bakterielle Infektion mit resistenten Erregern, eine neuauftretene Zweitinfektion, unzureichende Serum- und Gewebespiegel der Antibiotika bzw. Infektionen an nicht vaskularisierten Stellen (Katheter oder Abszesse) oder Medikamentenfieber sein.

Modifikation entsprechend der Primärtherapie

Indikation: Eine Modifikation der Antibiotikatherapie ist durchzuführen, wenn nach 72 – 96 Stunden noch Fieber über 38,3 Grad C besteht und eine längeranhaltende Neutropeniedauer zu erwarten ist. Die Art der Modifikation richtet sich nach der Gesamtdauer der Granulozytopenie und ggf. zusätzlichen Faktoren wie dem Ausmaß der Schleimhautschädigung und einer eventuell vorausgegangenen systemischen Pilzinfektion.

1. Modifikation bei Granulozytopeniedauer unter 10 Tage (Standardrisiko)

Abhängig davon, ob zuerst mit einer Monotherapie oder einer Dualtherapie behandelt wurde, sollte die erste Modifikation unterschiedlich erfolgen. Nach einer Monotherapie sollte ein zusätzliches Aminoglykosid eingesetzt werden. Nach einer Duotherapie sollte auf ein Carbapenem umgestellt werden. Falls ein Carbapenem bereit in der Primärtherapie eingesetzt wurde, sollte auf ein Chinolon (Ciprofloxacin, Ofloxacin oder Levofloxacin) und ein Glykopeptid (Teicoplanin oder Vancomycin) umgestellt werden.³

Nach Entfieberung und wenn keine dokumentierte Infektion vorliegt, ist die orale Weiterführung der Chinolontherapie möglich. Auch eine orale Therapie mit Cefixim oder die Kombination von Clindamycin mit Ciprofloxacin ist möglich.

Wenn 72 Stunden nach der ersten Modifikation noch Fieber über 38,3 Grad C besteht und eine längere Neutropeniedauer zu erwarten ist, sollte eine

³ H. Link, K. Blumenstengel, A. Böhme, O. Cornely, O. Kellner, M. R. Nowrousian, H. Ostermann, X. Schiel, M. Wilhelm: Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber in Neutropenie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Dtsch Med Wochenschr. 124, Suppl 1 (1999), S3-S8

systemische antimykotische Therapie erfolgen. Diese kann aus Fluconazol oder Amphotericin B intravenös bestehen.⁴

2. Modifikation bei Granulozytopeniedauer von 10 Tagen oder mehr (Hochrisiko)

Die Sekundärtherapie, Umstellung nach 72 – 96 Stunden Therapie ohne Entfieberung, sollte ein Glykopeptid Antibiotikum enthalten und insbesondere im gramnegativen Keimspektrum noch vorhandene Lücken schließen. Bei Patienten mit noch lang anhaltender Neutropenie sollte hier bereits zusätzlich ein parenterales Antimykotikum eingesetzt werden.

Als Glykopeptid kann entweder Vancomycin oder Teicoplanin kombiniert mit einem Carbapenem eingesetzt werden.

Als Antimykotikum kann Fluconazol oder Amphotericin B (je nach lokalen Risikobedingungen) eingesetzt werden. Sollte nach 72 Stunden auf Fluconazol kein Ansprechen erfolgen dann sollte auf Amphotericin B umgestellt werden.

Bei einer initialen Monotherapie ist die optimale Sequenztherapie noch nicht ausreichend untersucht. Die Erfahrungen der Sequenztherapie stammen überwiegend aus der Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, bei der in zwei Therapiestudie immer von einer initialen Duotherapie ausgegangen wurde. Generell ist zu empfehlen, nach einer Monotherapie, die Lücken im Wirkspektrum des initial verwendeten Antibiotikums zu schließen.

Bei der initialen Verwendung von Carbapenemen wird zurzeit in der Studie III der Paul-Ehrlich-Gesellschaft die Sequenztherapie mit Chinolonen und Vancomycin oder Teicoplanin und Fluconazol oder Amphotericin B untersucht.

Beurteilung des Therapieergebnisses und Dauer der Therapiefortführung
Das Behandlungsergebnis soll 72 Stunden nach Beginn der antimikrobiellen Therapie (initiales Ansprechen), zum Zeitpunkt der Beendigung der antimikrobiellen Therapie (definitives Ansprechen) und nach Ablauf einer Nachbeobachtungszeit (ca. 7 Tage) beurteilt werden.

⁴ Edwards, J. E., J. P. Bodey, R. E. Bowden, T. Büchner, J. E. de Pauw, S. G. Fuler, M. A. Channoum, M. Glauser, R. Herbrecht, C. A. Kauffmann, S. Kohuo, P. Martino, F. Meunier, T. Mori, M. A. Pfaller, J. H. Reu, T. R. Rogers, R. H. Rubin, J. Solomkin, C. Visoli, T. J. Walsh, M. White: International Conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis, 28 (1997), 43-59

Vorgehen zur Therapiefortführung bei erfolgreicher Behandlung und Nachbeobachtung:

Falls nach 72 Stunden bereits eine Entfieberung aufgetreten ist, sollte das laufende Therapieregime bis zum Erreichen einer Fieberfreiheit von insgesamt 7 konsekutiven Tagen fortgeführt werden, falls die Zahl der neutrophilen Granulozyten weiterhin unter $1000 \times 10^9/l$ bleibt. Falls die neutrophilen Granulozyten jedoch über $1000 \times 10^9/l$ steigen, genügen 2 weitere fieberfreie Tage nach Eintritt der Entfieberung. Nach Ende der Antibiotikatherapie ist eine Nachbeobachtung von 7 Tagen erforderlich, um eine Sekundärinfektion oder ein Infektionsrezidiv erfassen zu können.

2.4 Standardempfehlung der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie (DGHO), 2. aktualisierte Fassung Januar 2001

Klinische Diagnostik bei initialer Manifestation einer Infektion

Die klinische Diagnostik, mikrobiologische Initialdiagnostik, die fakultativ durchzuführenden Untersuchungen (bei entsprechender Infektionssymptomatik) und die klinisch-chemische Diagnostik entsprechen den Richtlinien von 1999 und werden hier nicht noch einmal im Einzelnen aufgeführt.

Therapiebeginn

Neu im Vergleich zu den Richtlinien von 1999 ist, dass eine Indikation zur antimikrobiellen Therapie bei Fieber und Neutropenie entsprechend den geltenden Definitionen besteht. Als ausdrückliche Ausnahme gilt jedoch Fieber, das sicher durch nicht infektiöse Ursachen besteht. Auch bei Fieberreaktionen im Zusammenhang mit Bluttransfusionen muss in bis zu 5% der Patienten mit einer Infektion gerechnet werden.

Alle weiteren Indikationen bleiben bestehen.

Therapie bei unerklärtem Fieber

Therapiebeginn

Auch hier gilt, dass eine Therapie unverzüglich, nach Abnahme von entsprechenden Kulturen, eingeleitet werden muss. Weitere diagnostische Maßnahmen erfolgen im Anschluss.

Es können entweder Monotherapien oder Kombinationstherapien eingesetzt werden. Es ist insbesondere auf eine Wirksamkeit gegen Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa und Staphylokokken zu achten. Es hat sich gezeigt, dass zunehmend grampositive Erreger (in bis zu 70% der Fälle), Infektionen hervorrufen, da zunehmend eine Antibiotikaphylaxe mit Chinolonen erfolgt. Vancomycin sollte in der Primärtherapie nicht eingesetzt werden, da die Selektion von Vancomycin Resistenten Enterokokken droht.

Neu ist die Unterteilung in Risikogruppen mit der neuen Gruppe der Niedrigrisikopatienten. Diese werden in dieser Arbeit ausgeklammert, sollen der Vollständigkeit halber aber hier kurz mit den entsprechenden Therapiekonzepten vorgestellt werden.

Bei diesen Patienten kann, bei Eignung für eine orale Therapie (entsprechend auch den Risikoparametern in Tabelle 1), eine antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin und Amoxicillin-Clavulansäure benutzt werden. Evtl. kann man diese auch im Anschluss an eine initiale intravenöse Anbehandlung und Stabilisierung als Sequenztherapie nutzen. Eine Monotherapie mit einem Gyrasehemmer ist ebenfalls möglich, aber weniger gut untersucht. Bei bestehender Penicillinallergie kann Clindamycin oder Cefalexin oder Cefuroxim-Axetil eingesetzt werden. Sollte eine orale Therapie nicht möglich sein, gelten die Empfehlungen für Standard- oder Hochrisikopatienten.

Die Therapieeinleitung in der Monotherapie oder der Duotherapie für Standard- und Hochrisikopatienten besteht unverändert zu 1999. Die Empfehlung zum Primären Einsatz von Antimykotika bei Patienten mit Pilzinfektionen in der Anamnese enthält weiterhin Amphotericin B als einziges Medikament.

Modifikation bei fehlendem Ansprechen innerhalb von 72 – 96 Stunden
Zusätzlich zu den bekannten Gründen für ein persistierendes Fieber entsprechend den Richtlinien von 1999 wird in den Richtlinien von 2001 besonders noch auf eine Infektion mit vergrünenden Streptokokken hingewiesen.

Modifikation entsprechend der Primärtherapie

Indikation: Unverändert besteht eine Indikation zur Modifikation der Therapie, wenn Fieber über 38,3 Grad C nach einer 72 – 96 stündigen Therapie

fortbesteht. Neu ist, dass im Falle einer klinischen Verschlechterung, die Empfehlung ausgesprochen wird die Therapie frühzeitiger zu verändern. Die Art der Modifikation richtet sich dabei nach den bekannten zusätzlichen Risikofaktoren (Schleimhautschädigung, Pilzinfektion).

Modifikation bei Neutropeniedauer 6 - 9 Tage (Standardrisiko)

Die möglichen Modifikationen nach Mono- oder Duotherapie sind unverändert geblieben. Nach einer Monotherapie kann ein zusätzliches Aminoglykosid eingesetzt werden. Nach Duotherapie kann auf ein Carbapenem umgestellt werden. Falls ein Carbapenem in der Primärtherapie eingesetzt wurde kann auf ein Chinolon plus ein Glykopeptid umgestellt werden.

Nach Entfieberung kann die Chinolon Therapie oral weitergeführt werden oder eine orale Therapie mit Cefixim oder die Kombination Clindamycin mit Ciprofloxacin eingesetzt werden.

Im Unterschied zu den vorigen Richtlinien sollte, falls Fieber über 72 – 96 Stunden weiter besteht, oder eine klinische Verschlechterung eintritt, eine zusätzliche antimykotische Therapie mit Amphotericin B eingeleitet werden. Amphotericin B wird dabei als Standardtherapie empfohlen, obwohl auch Fluconazol möglich ist.

Modifikation bei Neutropeniedauer von 10 Tagen oder mehr (Hochrisiko)

Entgegen den früheren Empfehlungen wird bei Hochrisikopatienten eine Glykopeptid Therapie in der Sekundärtherapie nur dann empfohlen, wenn eine schwere Mukositis oder der Verdacht auf eine Katheterinfektion besteht. Die Therapie sollte umgestellt werden, wenn nach 72 – 96 Stunden keine Entfieberung eintritt oder bei klinischer Verschlechterung.

Die Empfehlungen zur Einleitung einer antimykotischen Therapie wurden unverändert belassen. Die übrigen Empfehlungen zur antibakteriellen Therapie wurden ebenfalls nicht verändert.

Beurteilung des Therapieergebnisses und Dauer der Therapiefortführung
Das Behandlungsergebnis wird nach 72 Stunden beurteilt. Sind die Kriterien für eine erfolgreiche Behandlung erfüllt, sollte bis zum Erreichen einer Fieberfreiheit über 7 konsekutive Tage weiterbehandelt werden, falls die Neutrophilenzahl unter $1000 \times 10^9/l$ bleibt. Bei Neutrophilenzahlen über

1000X10⁹/l genügen 2 fieberfrei Tage, es sollte jedoch für mindestens 7 Tage behandelt werden. Nach Ende der Antibiotikatherapie sollte weiterhin eine Nachbeobachtung von mindestens 7 Tagen erfolgen. Diese sollte auch durchgeführt werden, wenn die Neutrophilenzahl ausreichend ansteigt, da manche Infektionsmanifestationen erst nach oder bei einem Neutrophilenanstieg nachweisbar werden (z. B.: hepato-lienale Candidose). Diese Kontrollen können dann aber auch ambulant erfolgen.

Diagramm 1 Flowchart der Therapieschemata bei Patienten mit FUO, modifiziert gemäß der Angaben in Tabelle 4 für Standardrisikopatienten

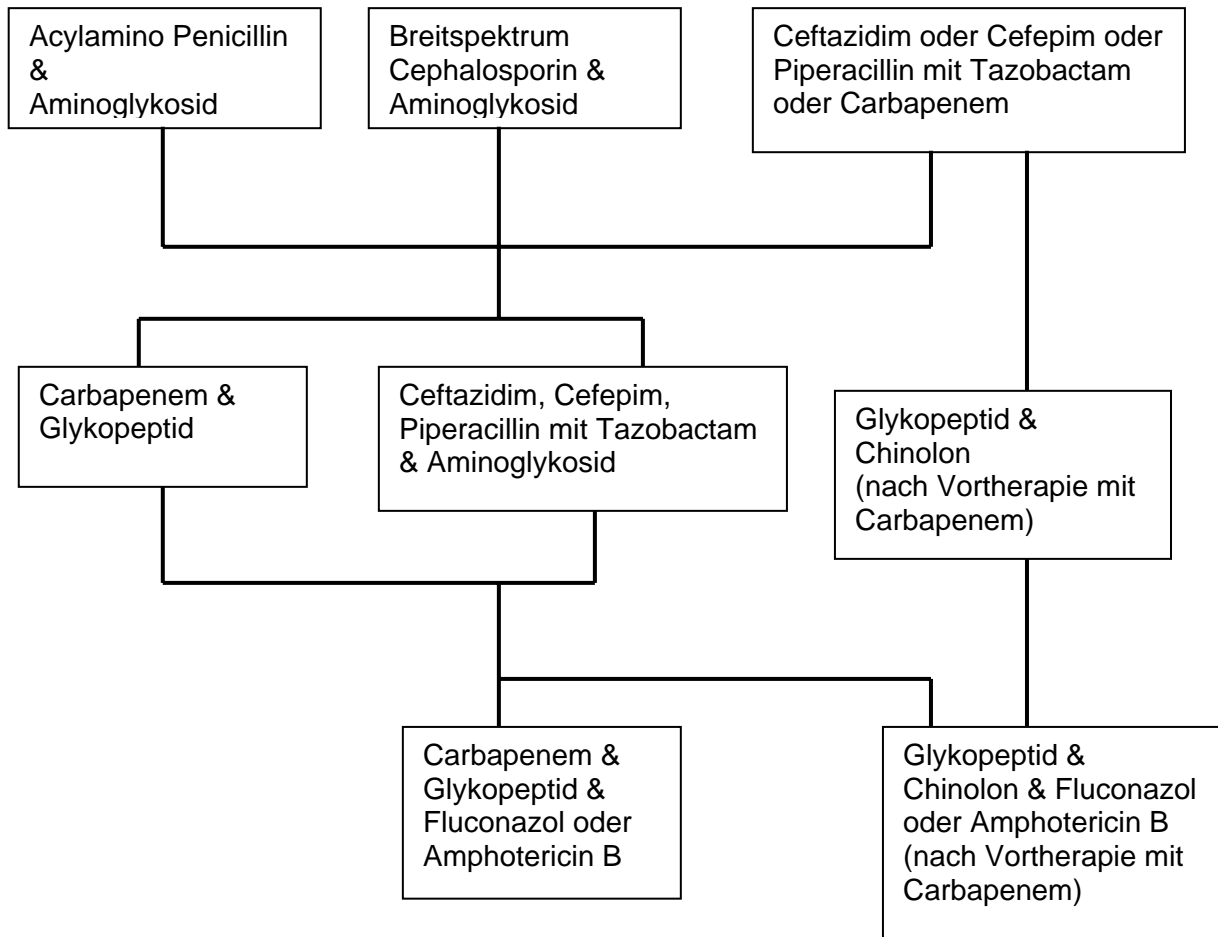


Tabelle 4 Stufenpläne der Therapieschemata bei Patienten mit FUO, modifiziert entsprechend den Richtlinien von 1999 und 2001

Initialtherapie aller Patienten	Acylamino-Penicillin und Aminoglykosid	Oder 3.–4. Generations Cephalosporin und Aminoglykosid	Oder Monotherapie mit Cefatazidim, Cefepim, Piperacillin mit Tazobactam oder Carbapenem
Standardrisiko Primäres oder sekundäres Therapieversagen	Carbapenem, Glykopeptid (2001 Glykopeptid nur bei schwerer Mukositis oder Katheterinfekt empfohlen)	Oder Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin mit Tazobactam und Aminoglykosid	Oder Nach Vortherapie mit Carbapenem: Glykopeptid, Chinolon
1. Modifikation	Glykopeptid nur bei schwerer Mukositis oder Katheterinfekt empfohlen)		
2. Modifikation	Carbapenem, Glykopeptid, Fluconazol oder Amphotericin B		Oder Nach Vortherapie mit Carbapenem: Glykopeptid, Chinolon, Fluconazol oder Amphotericin B
Hochrisiko Primäres oder sekundäres Therapieversagen	Carbapenem, Glykopeptid , Fluconazol (2001 Glykopeptid nur bei schwerer Mukositis oder Katheterinfekt empfohlen)	Oder Carbapenem, Glykopeptid , Amphotericin B (2001 Glykopeptid nur bei schwerer Mukositis oder Katheterinfekt empfohlen)	Oder Nach Vortherapie mit Carbapenem: Glykopeptid, Chinolon, Fluconazol oder Amphotericin B
1. Modifikation	Glykopeptid nur bei schwerer Mukositis oder Katheterinfekt empfohlen)		

Tabelle 5 Dosierungen der angegebenen Substanzen, modifiziert entsprechend den Richtlinien der DGHO von 2001

Antibiotika i. v.			
Glykopeptide: Teicoplanin 1 x 400 mg (1. Tag 2 x 400 mg) Vancomycin 2 x 1000 mg	β-Lactam-Antibiotika und Monobactame: Ceftazidim 3 x 2 g/d Cefepim 3 x 2 g/d Ceftriaxon 1 x 2 g/d Imipenem 3 x 1 g oder 4 x 0,5 g/d Meropenem 3 x 1 g/d Piperacillin mit Tazobactam 3 x 4,5 g/d	Aminoglykoside: 1 x tgl. oder 3 x tgl.: Einmalgabe (Kurzinfusion über 30 – 60 Minuten): Netilmicin 4-7 mg/kg Amikacin 15 mg/kg; maximal 1,5 g täglich Weniger Daten für: Gentamicin oder Trobamicin 3-5 mg/kg Cave: Nierenfunktion	Chinolone i. v. Ciprofloxacin 2 x 400 mg Ofloxacin 2 x 400 mg Levofloxacin 1 x 500 mg/d
Orale Antibiotika- therapie nach i. v. Therapie	Ciprofloxacin 2 x 500 mg	Weniger gut untersucht: Ofloxacin 2 x 400 mg Levofloxacin 1 x 500 mg/d	Cefixim (bei Kindern untersucht) 1 x 400 mg oder 2 x 200 mg Clindamycin 3 x 600 mg
Antibiotika- therapie bei Niedrigrisiko- patienten	Ciprofloxacin 2 x 750 mg plus Amoxicillin- Clavulansäure 2 x 1000 mg	Bei Penicillinallergie anstelle von Amoxicillin: Clindamycin 3 x 600 mg Cefalexin 2 x 1000 mg Cefuroxim-Axetil 2 x 500 mg	
Antimykotika	Fluconazol 1 x 400 – 800 mg	Amphotericin B 0,6 – 1,0 mg/kg (laut Fachinformation wird eine Testdosis empfohlen. Dabei werden 5 – 10 mg Amphotericin B über	

		<p>120 min i. v. verabreicht, bevor die Gesamtdosis gegeben wird. Schüttelfrost wird mit Pethidin und Clemastin behandelt, nicht mit Steroiden. Falls Steroide bei schweren Akutreaktionen gegeben werden müssen, soll nach 1-2 Tage ein Auslaßversuch erfolgen. Auf eine Substitution mit 0,9% NaCl 1-2 l (9-18g) pro Tag ist zu achten. Damit reduziert sich die Nephrotoxizität. Evtl. muss auf ein liposomales Präparat ausgewichen werden.</p>	
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

2.5 Venenkatheter-assoziierte Infektionen bei Patienten in Neutropenie

Bei hospitalisierten Patienten in Neutropenie steigt das Risiko einer Infektion mit zunehmender Dauer der Neutropenie. Dies gilt insbesondere auch für Katheter-Assoziierte Infektionen. Hierbei spielen besonders grampositive Erreger eine Rolle. Dies sind vor allem koagulasenegative Staphylokokken und *Staphylokokkus aureus*, aber auch *Candida* spp. und in geringerem Maße gramnegative Bakterien.

Basis für die Diagnostik ist die Blutkultur. Lokale Infektionszeichen sind aber immer mit zu beachten und können hinweisend sein. Bei einem entsprechenden Verdacht sollte der Katheter entfernt und entsprechend mikrobiologisch untersucht werden (Standardverfahren: Abrolltechnik nach Maki mit semiquantitativer Kultur).

Definitionen:

Kolonisation des Katheters: Nachweis einer Besiedlung des Katheters ohne positive Blutkultur.

Lokale Infektion der Katheter Einstichstelle: Es liegen lokale Infektionszeichen (Rötung, Schwellung, Schmerz, purulentes Exsudat) in unmittelbarer Umgebung der Einstichstelle vor.

Katheter-Assoziierte Bakteriämie bzw. Fungämie: Hierbei muss sowohl eine signifikante Bakteriämie/Fungämie vorliegen sowie derselbe Erreger aus einer Katheterkultur nachgewiesen sein. Dabei kann es asymptomatische Bakteriämien und Bakteriämien mit klinischer Symptomatik geben.

Septische Thrombophlebitis: Kombination aus einer Katheter-Assoziierten (eitrigen) Phlebitis und einer Sepsis mit Bakteriämie.

Tunnel- und Tascheninfektionen: Infektion des subkutanen Anteils von getunnelten zentralvenösen Kathetern. Bei implantierten Portsystemen spricht man von einer Tascheninfektion.

Epidemiologie:

In Amerika wird die Anzahl von Katheter Infektion auf 50.000 bis 100.000 pro Jahr geschätzt. Durch eine solche Infektion verlängert sich der Krankenhausaufenthalt um durchschnittlich 7 Tage und die Kosten steigen um ca. 6.000 US-Dollar pro Behandlung.⁵

Inzidenz:

Die Angabe zur Inzidenz von Bakteriämien, die mit Zentralvenen-Kathetern assoziiert sind, wird mit 4 bis 13 pro 1.000 Kathetertage angegeben⁶, während die Rate für peripher platzierte Katheter etwa 1 Zehnerpotenz niedriger liegt. Bei neutropenischen Patienten gibt es nur wenige veröffentlichte Angaben. Im

⁵ Adal, K. A., B. M. Farr: Central venous catheter-related infections: a review. Nutrition. 12 (1996), 208-213
2. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part II. Recommendations for the prevention of nosocomial intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control. 24 (1996), 277-293

⁶ Wenzel, R. P., M. B. Edmond: The evolving technology of venous access. N Engl J Med. 340 (1999), 48-50

Rahmen einer deutschen Arbeitsgruppe wurden 1,3 Infektionen pro 1.000 Kathetertage als Infektionsrate bei Patienten mit akuten Leukämien gefunden.⁷

Risikofaktoren:

Die wichtigsten Risikofaktoren für Venenkatheter-Infektionen sind die Liegedauer des ZVK, die Häufigkeit von Manipulationen, die Lokalisation des Katheters und die Durchführung einer parenteralen Ernährung.

Zusätzlich steigt das Risiko einer septischen Komplikation mit der Dauer der Neutropenie.

Pathogenese:

Nahezu alle Venenkatheter sind von Mikroorganismen besiedelt. Bereits nach 24 Stunden bildet sich eine Innenschicht aus Polysacchariden, Fibrin, Fibronectin oder Laminin und wird sowohl von Mikroorganismen als auch vom Wirt (Mensch) gebildet.⁸ Dort können sich Erreger einnisten und sind geschützt vor Abwehrmechanismen des Wirtes sowie gegen Antibiotika.

Hierbei hängt die Adhärenz von physikalischen Eigenschaften des Katheters und von Oberflächeneigenschaften der Bakterien ab. Zusätzlich spielen aber auch Mikrotraumen beim Legen des Katheters die durch Thrombenbildung einen Nährboden darstellen können eine Rolle. Eintrittspforte können die Haut, Katheteranschlußstellen sowie Infusionslösungen sein. Dabei spielt vor allem die Besiedlung der Einstichstelle durch normale Hautflora oder pathogene Keime eine wichtige Rolle. Im Rahmen einer Chemotherapie oder bei einer Graft-versus-Host Reaktion kann es zu einer zusätzlichen Schädigung der natürlichen Schutzbarriere der Haut kommen. Nach der Besiedlung folgen die Vermehrung und schließlich die Streuung in die Blutbahn die zur systemischen Infektion führt.

Erregerspektrum:

Die Erregerangaben in Veröffentlichungen zu Katheter assoziierten Infektionen variieren zum Teil stark und beziehen sich meist nicht auf neutropenische Patienten. Für 50 – 70 % der Katheter assoziierten Bakteriämien sind Gram-

⁷ Karthaus, M., T. Doellmann, T. Klimsch, S. Weber, G. Heil, A. Ganser. Incidence of central venous catheter (CVC)-associated blood stream infections in patients treated for acute leukaemia (AL), 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1999.

⁸ Raad, I.: Intravascular-catheter-related infections. Lancet. 351 (1998), 893-898

positive Erreger verantwortlich. Meist sind dieses Staphylokokkus epidermidis und andere koagulasenegative Staphylokokken gefolgt von Staphylokokkus aureus und Candida spp. Es werden aber auch Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa, Enterobakterien (E. coli und Klebsiella spp.) sowie Corynebacterium jeikeium, Bazillus spp., Acinetobacter baumannii und Stenotrophomonas gefunden.⁹

Diagnostik:

Bei klinischem Verdacht muss sofort die entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Dabei sind febrile Patienten in Neutropenie, bei denen der Verdacht auf eine Katheterinfektion besteht, genauso zu untersuchen wie Patienten mit einem Fieber unklarer Genese.¹⁰

Die lokale Infektion der Katheter-Eintrittsstelle wird primär klinisch diagnostiziert. Ergebnisse von Hautabstrichen sind nur mit großer Vorsicht zu verwerten. Bei Verdacht auf Tunnelinfektionen sollte eine Ultraschalluntersuchung des Katheterverlaufs erfolgen. Evtl. kann hier eine Punktion zur raschen Sicherung des Katheters hilfreich sein.

Bei Verdacht auf eine Katheterinfektion sind immer mindesten zwei Paare Blutkulturen (aerob und anaerob, mindest Volumen 20ml) aus einer peripheren Vene und dem zentralen Venenkatheter abzunehmen. Dieses ist auch durchzuführen wenn keine Zeichen einer systemischen Infektion bestehen, aber ein lokaler Infekt vorliegt. Dabei sollte auch auf Pilze untersucht werden.

Falls klinisch die Indikation zur Katheterentfernung besteht sollte die Katheterspitze auf ca. 5 cm Länge abgeschnitten und steril verpackt (ohne Transportzusätze) werden. Die Aufarbeitung sollte innerhalb von 12 Stunden erfolgen. Die mikrobiologische Diagnostik sollte nach der Abrolltechnik nach Maki mit semiquantitativer Kultur erfolgen.¹¹

⁹ Sherertz, R. J. Pathogenesis of Vascular Catheter-Related Infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. Catheter-Related Infections. New York: Marcel Dekker, 1997: 1-29.

¹⁰ Link, H., K. Blumenstengel, A. Böhme, O. Cornely, O. Kellner, M. R. Nowroussian, H. Ostermann, X. Schiel, M. Wilhelm: Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie. Dtsch Med Wochenschr. 124, Suppl.1 (1999), S3-S8

¹¹ Opie, J. C.: Contamination of internal jugular lines. Incidence in patients undergoing open-heart surgery. Anaesthesia. 35 (1980), 1060-1065

Tabelle 6 Diagnosekriterien für systemische, Venenkatheter-assoziierte Infektionen

Gesicherte Infektion	Wahrscheinliche Infektion	Mögliche Infektion
Nachweis eines Erregers an der Katheterspitze und in der Blutkultur	Vorliegen einer lokalen Katheterinfektion und positive Blutkultur	Nachweis eines Erregers aus einer peripheren und einer zentralvenösen Blutkultur
Positive quantitative Blutkultur	Sistieren von bis dahin bestehendem Fieber innerhalb von 48 Stunden nach dem Ziehen eines Katheters plus positive Blutkultur	Nachweis eines typischen Erregers für Katheterinfektionen (S. epidermidis, S. aureus, Candida spp.)
		Positive Blutkultur ohne Nachweis eines anderen Fokus bei liegendem Katheter

Therapie:

Bei der Diagnose einer Katheter-Assoziierten Infektion sind folgende therapeutische Aspekte zu beachten:

1. Notwendigkeit der Katheterentfernung
2. Wahl der antimikrobiellen Therapie
3. Dauer der Therapie

In der Literatur finden sich allerdings nur wenige Angaben für neutropenische Patienten. Man muss zwischen komplizierter und unkomplizierter Katheter-Assoziierter Bakteriämie unterscheiden.

Unkomplizierte Katheter-Assoziierter Bakteriämie: Ansprechen auf die antibiotische Therapie mit Entfieberung und steriler Blutkultur innerhalb 48 Stunden.

Komplizierte Katheter-Assoziierte Bakteriämie: Fortbestehen positiver Blutkulturen über mehr als 48 Stunden nach Einleitung einer antibiotischen Therapie; Auftreten einer Endokarditis, Osteomyelitis, septischer Thrombosen oder Embolien oder Bildung von Abszessen. Dann muss die Therapiedauer entsprechend verlängert werden.

Indikation zur Katheterentfernung:

Wesentliche Gründe zur Entfernung des Katheters sind zum Beispiel der Erregertyp. Insbesondere Infektion mit *Staphylokokkus aureus*, *Candida spp.* und *Mykobakterium fortuitum* sind Komplikationsträchtig und erfordern immer die Entfernung des Katheters. Auch bei komplizierten Katheterinfektionen sollte der Katheter entfernt werden. Versuche der Kathetererhaltung haben eine Erfolgchance von maximal 20%.^{12, 13}

Bei Fieberfreiheit und klinisch stabilem Patienten kann eine Erhaltung versucht werden, insbesondere wenn *Corynebacterium jeikeium*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Bacillus spp.* nachgewiesen wurden, da Infektionen mit diesen Erregern eine niedrige Komplikationsrate haben. Bei instabilen Patienten mit septischem Schock, bei persistierendem Fieber oder erneutem Fieber nach Ende der Antibiose ist der Katheter zu entfernen.

Tunnel- und Tascheninfektionen:

Infektionen der Tunnel oder Taschen bei implantierten Kathetern zählen zu den schwerwiegendsten Komplikationen. Bei Infektionen der Austrittsstelle reichen oft Lokalmaßnahmen und Antibiotika aus. Bei Tunnel- und Tascheninfektionen wird jedoch generell die Explantation des Katheters empfohlen.^{14, 15}

Empirische Therapie:

¹² Dugdale, D. C., P. G. Ramsey: *Staphylokokkus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med.* 89 (1990), 137-141

¹³ Marr K. A., D. J. Sexton, P. J. Conlon, G. R. Corey, S. J. Schwab, K. B. Kirkland: Katheter-related bacteraemia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med.* 127 (1997), 275-280

¹⁴ Benezra, D., T. E. Kiehn, J. W. Gold, A. E. Brown, A. D. Turnbull, D. Armstrong: Prospective Study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med.* 85 (1988), 495-498

¹⁵ Severien, C., J. D. Nelson: Frequency of infections associated with implanted systems vs. cuffed, tunnelled Silastic venous catheters in patients with acute leukaemia. *Am J Dis Child.* 145 (1991), 1433-1438

Bei einer vermuteten Katheter-Assoziierten Infektion erfolgt die Therapie entsprechend den Richtlinien bei Fieber unklarer Genese (FUO) der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Bei Sicherung eines Erregers in der Blutkultur sollte die Therapie entsprechend umgestellt werden, soweit dieses notwendig ist. Dabei sind die Ansprechraten einer empirischen Therapie hoch und in der Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG 1) wurde ein Gesamtansprechen von 87% dokumentiert.¹⁶

Gezielte Therapie:

Vor der Einleitung einer gezielten Therapie muss über die Signifikanz des gefundenen Erregers kritisch nachgedacht werden. Insbesondere bei koagulasenegativen Staphylokokken und Corynebakterien müssen aus zwei Blutkulturen mit gleichem Resistenzmuster nachgewiesen werden. Abstrichuntersuchungen können zu einer Fehlinterpretation führen. Insbesondere darf man keine andere Infektion übersehen und durch die fälschliche Annahme einer Katheterinfektion weitere diagnostische Maßnahmen unterlassen. In der folgenden Tabelle ist die Behandlung von Venenkatheter-Assoziierten Bakteriämien bei neutropenischen Patienten in Abhängigkeit vom Erreger zusammengefasst.

Tabelle 7 Behandlung Katheter-assoziiertes Bakteriämien bei neutropenischen Patienten

Erreger	Therapie	Dauer
Staphylokokkus aureus (Oxacillin-empfindlich)	Isoxazolylpenicillin (Penicillinase-festes Penicillin)	Mindestens 2 Wochen i. v.
Staphylokokkus aureus (Oxacillin-resistent)	Glykopeptid	Mindestens 2 Wochen i. v.

¹⁶ Link H., G. Maschmeyer, P. Meyer, W. Hiddemann, W. Stille, M. Helmerking, D. Adam: Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. Ann Hematol. 69 (1994), 231-243

Koagulasenegative Staphylokokken	Nach Antibiogramm, Glykopeptid nur bei Oxacillin-Resistenz	Bis 5-7 Tage nach Entfieberung bei persistierender Neutropenie
Enterokokken	Aminopenicillin plus Aminoglykosid, bei Ampicillin Resistenz Glykopeptid plus Aminoglykosid	Bis 5-7 Tage nach Entfieberung bei persistierender Neutropenie
Corynebakterien	Glykopeptid nach Antibiogramm	Bis 5-7 Tage nach Entfieberung bei persistierender Neutropenie
Bacillus spp.	Nach Antibiogramm	Bis 5-7 Tage nach Entfieberung bei persistierender Neutropenie
E. coli, Klebsiella spp. und andere Enterobakterien	Nach Antibiogramm	Bis 5-7 Tage nach Entfieberung bei persistierender Neutropenie
Pseudomonas aeruginosa	Kombination von β -Lactam-Antibiotikum mit Pseudomonas Aktivität plus Aminoglykosid	Bis 5-7 Tage nach Entfieberung bei persistierender Neutropenie
Acinetobacter baumannii	Nach Antibiogramm	Bis 5-7 Tage nach Entfieberung bei persistierender Neutropenie
Stenotrophomonas maltophilia	Nach Antibiogramm (Cotrimoxazol)	Bis 5-7 Tage nach Entfieberung bei persistierender

		Neutropenie
Candida albicans/lusitaniae	Fluconazol	Mindestens 2 Wochen
Alle anderen Candida spp., andere Pilze	Amphotericin B	Keine Empfehlung

Insbesondere bei Staphylokokkus aureus Bakteriämien besteht die Gefahr einer Absiedlung (z. B. Endokarditis, Osteomyelitis) und die Therapie muss ausreichend lange erfolgen. Bei immunsupprimierten Patienten bedeutet dies eine Therapie von zwei bis vier Wochen.¹⁷

Antibiotic lock Technik

Hierunter versteht man das Einbringen von Antibiotika in das Katheterlumen und belassen über acht bis zwölf Stunden. Es gibt jedoch keine Erfahrungen bei neutropenischen Patienten.

2.6 Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten Stand September 2001

Lungeninfiltrate entwickeln sich bei 15-25% aller Patienten mit ausgeprägter Neutropenie nach intensiver Chemotherapie.^{18, 19} Solche Lungeninfiltrate sind mit einer hohen Letalität verbunden und haben eine vielfältige Ätiologie.^{20, 21}

In der Interventionsstudie II der Paul Ehrlich Gesellschaft (PEG-Studie II) wurde ein Ansprechen bei allen febrilen neutropenischen Patienten mit Lungeninfiltraten durch eine initiale Therapie mit Zugabe von Amphotericin B

¹⁷ Raad, II, M. F. Sabbagh: Optimal duration of therapy for catheter-related Staphylokokkus aureus bacteriemia: a study of 55 cases and review. Clin Infect Dis. 14 (1992), 75-82

¹⁸ Link H., G. Maschmeyer, P. Meyer, W. Hiddemann, W. Stille, M. Helmerking, D. Adam, For the Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy: Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Ann Hematol.69 (1994), 231-243

¹⁹ Rossini F., Verga M., Pioltelli P., Giltri G., Sancassani V., Pogliani E.M., Corneo G.: Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukaemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. Haematologica 2000, 85: 1255-1260

²⁰ Peters S. G., J. A. Meadows III, D. R. Gracey: Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy. Chest 94 (1988): 99-102

²¹ Canham E. M., T. C. Kennedy, T. A. Merrick: Unexplained pulmonary infiltrates in the compromised patient. An invasive investigation in a consecutive series. Cancer 52 (1983): 325-329

von 78% erzielt.²² Dieses ist dadurch bedingt, dass ein großer Teil der Lungeninfiltrate in Neutropenie durch Pilze hervorgerufen wird. Bei diesen Patienten sollte also eine frühzeitige, systemische, Aspergillus wirksame Therapie eingeleitet werden.

Stellenwert der Diagnostik

Eine konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax ist bei der Diagnostik nicht ausreichend. Nur durch eine (zeitgleich) durchgeführte CT-Untersuchung lassen sich mit ausreichender Sicherheit Lungeninfiltrate nachweisen. Die CT-Untersuchung sollte in hochauflösender Technik durchgeführt werden und insbesondere im Hinblick auf eine invasive pulmonale Aspergillose untersucht werden.²³

Tabelle 8 Technische Durchführung der radiologischen Diagnostik nach H. U. Kauczor und C. P. Heußel (Mainz)

Thoraxübersicht	- Aufnahme im Stehen in zwei Ebenen
CT allgemein	- hochauflösender, kantenbetonter Rekonstruktionsalgorithmus - normaler Rekonstruktionsalgorithmus für ein Weichteilfenster
HRCT	- Schichtdicke 1-2 mm, Schichtabstand 10 mm, Inspiration, nativ, von den Lungenspitzen bis in die Rezessus mit bis zu 10 sec. Atemanhaltezeit („cluster-scanning“)
Spiral CT	- Schichtdicke 5 mm, Pitch 2, Rekonstruktionsintervall 5 mm nativ, Inspiration, von den Rezessus bis in die Lungenspitzen

²² Link H., H. Hiddemann, G. Maschmeyer, D. Buchheidt, B. Glass, O. Cornely, M. Wilhelm, M. Helmerking, D. Adam and the PEG Study Group: Antimicrobial therapy in neutropenic Patients with unexplained fever, PEG Study II. Proceedings 37th ICAAC (1997): 372-373

²³ Heussel C. P., H. U. Kauczor, G. Heussel, B. Fischer, P. Mildenerger, M. Thelen: Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. Am J Roentgenol 169 (1997): 1347-1353

Multislice CT	- Kombinierte HRCT und Spiral CT, durch Schichtdicke 1 mm, Pitch 2, doppelte Rekonstruktion mit einem Intervall von 1 und 5 mm
---------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik sollten Blutkulturen, Rachenabstriche, Mund- oder Rachenspülflüssigkeit, Sputum bzw. Salvia und Bronchialsekret untersucht werden.

Serologische Verfahren spielen zur Zeit noch eine untergeordnete Rolle, jedoch wurden in letzter Zeit ein Sandwich ELISA Test und neue Amplifikationstechniken zum Nachweis von Pilz-DNA entwickelt, die möglicherweise in Zukunft eine bessere, nicht invasive Diagnostik ermöglichen.²⁴ Festgehalten werden muss jedoch, dass die diagnostischen Verfahren noch der methodischen Standardisierung bedürfen, und eine diagnostische Abklärung eine frühzeitige Einleitung einer antimikrobiellen Therapie nicht verzögern darf.

Praktisches diagnostisches Vorgehen

Die Primärdiagnostik entspricht dem Vorgehen bei Patienten mit FUO in Neutropenie. Sollten diese Patienten nicht innerhalb von 72 Stunden auf eine antimikrobielle Therapie ansprechen, ist eine erneute klinische, bildgebende und mikrobiologische Diagnostik durchzuführen. Bei pathologischem Thoraxbefund sollte eine Bronchoskopie mit BAL erwogen werden. Bei unauffälligem Thoraxbefund ist innerhalb von 24 Stunden ein Thorax-CT durchzuführen.

Bei dann weiterhin unklaren Befunden, bzw. Patienten mit Lungeninfiltraten, die auf eine empirische Therapie nicht ansprechen, sollte über eine invasive Diagnostik nachgedacht werden (transbronchiale Biopsie, offene Lungenbiopsie oder CT-Gesteuerte perkutane Nadelaspiration).

Empirische antimikrobielle Therapie

Bei febrilen Patienten mit einer Neutropenie über 10 Tage und Lungeninfiltraten sollte die antimikrobielle Therapie aus einem pseudomonaswirksamen β -Lactam-Antibiotikum und Amphotericin B bestehen. Die Gabe von Amphotericin B wird bis zur Rekonstitution der Hämatopoese und Rückbildung der klinischen und radiologischen Infektionszeichen durchgeführt. Soll die Therapie ambulant fortgeführt werden, kann eine orale Behandlung mit Itraconazol erfolgen.

Therapeutische Alternativen bei Unverträglichkeit von konventionellem Amphotericin B

Bei Unverträglichkeit von konventionellem Amphotericin B sollte mit liposomalem Amphotericin B weiterbehandelt werden (Dosisempfehlung des Herstellers 3,0 mg/kg täglich).

Therapeutisches Vorgehen bei vorliegendem mikrobiologischem Befund

Ein mikrobiologischer Befund, der bei einem febrilen neutropenischen Patienten gewonnen wurde, bedarf einer kritischen Bewertung hinsichtlich seiner ätiologischen Bedeutung.

Tabelle 9 Ätiologische Zuverlässigkeit mikrobiologischer Befunde bei neutropenischen Patienten mit Lungeninfiltraten

Ätiologisch zuverlässig	Ätiologisch unbedeutend
Nachweis in der BAL oder Sputum von: Pneumocystis carinii, gram-negativen Aerobiern, Pneumokokken, Mycobacterium tuberculosis oder Aspergillus spp.	Nachweis von Enterokokken in Blutkultur, Abstrichen, Sputum oder BAL
Nachweis aus der Blutkultur von: Pneumokokken, vergrünenden Streptokokken, oder gram-negativen Aerobiern	Nachweis koagulasenegativer Staphylokokken oder Corynebacterium spp. aus jedwedem Material

²⁴ Böhme A., M. Karthaus, H. Einsele, M. Ruhnke, T. Südhoff, D. Buchheidt, R. Enzensberger, H. Szelenyi, A. Glasmacher, G. Just-Nübling, H. Gümbel: Diagnostik systemischer Pilzinfektionen in der Hämatologie. Dtsch Med Wschr 124 (1999): S24-30

Nachweis von Legionellen Antigen im Urin	Nachweis von Candida spp. aus Abstrichen oder Sputum
Keimnachweis in Biopsiematerial	Jeglicher Keimnachweis aus Überwachungskulturen, Stuhl- oder Urinkulturen

Eine kausale Relevanz dieser Keimnachweise für anderweitige Infektionen kann vorliegen!

Vorgehen bei gesicherter Pneumocystis carinii Pneumonie

Bei nachgewiesener Pneumocystis carinii Pneumonie (PcP) wird eine hochdosierte Trimethoprim-Sulfamethoxazol Therapie durchgeführt. Die Dosierung liegt bei 20mg/kg Trimethoprim und 100mg/kg Sulfamethoxazol aufgeteilt auf 4 Gaben täglich intravenös. Die Therapiedauer beträgt zwei bis drei Wochen. Anschließend ist eine Sekundärprophylaxe notwendig.

Operatives Vorgehen bei hochgradig vermuteter oder gesicherter invasiver pulmonaler Aspergillose

Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Amphotericin B und Hämoptysen bzw. dem Risiko einer Arrosionsblutung sollte auch in Neutropenie die operative Sanierung des betroffenen Lungenareals erwogen werden.

2.7 Therapie von Pilzinfektionen in der Hämatologie und Onkologie – Leitlinien der AGIHO der DGHO, Stand Oktober 2001

Invasive Pilzinfektionen sind eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität bei langfristig neutropenischen Patienten. 2001 waren in Deutschland Amphotericin B, Fluconazol, Itraconazol und 5-Flucytosin zur systemischen Behandlung von Pilzinfektionen zugelassen.

Hefepilzinfektionen

Candida Infektionen

Bei lokalen oropharyngealen Candida Infektionen findet sich in der Regel Candida albicans als ursächlicher Erreger. Eine Behandlung ist sowohl topisch als auch systemisch möglich, wobei die topische Gabe deutlich kostengünstiger

ist. Dabei wird die Lösung für 1-2 Minuten im Mund verteilt und dann geschluckt. Bei Versagen dieser Therapie ist auf eine systemische Therapie umzusteigen (siehe Tabelle 10 für Dosierungen und Ablauf).

Bei Systemischen Candida Infektionen wird ebenfalls überwiegend *Candida albicans* als Ursache gefunden.²⁵ Insbesondere der Nachweis in der Blutkultur ist ein Hinweis auf eine disseminierte Infektion. Die Therapie hängt dabei vor allem von der Art der Immunsuppression des Patienten und dem jeweiligen Erreger ab (Siehe dazu Tabelle 10). Bei neutropenischen Patienten ist bei hoher Mortalität auf eine frühzeitige Therapie zu achten.

Für neutropenische Patienten wird empfohlen eine Therapie für 14 Tage über die Neutrophilenregeneration hinaus durchzuführen, da sonst die Gefahr von Spätkomplikationen droht.

C. tropicalis oder *C. glabrata* sind gegen Azole dosisabhängig empfindlich oder resistent, weshalb bei Nachweis dieser Erreger in der Regel Amphotericin B bevorzugt wird. *C. krusei* ist primär Fluconazol resistent, spricht aber auf Amphotericin B an. Bei *C. lusitaniae* sind primäre, ggf. auch sekundäre Resistenzen bekannt.

Tabelle 10 Therapie von Candida Infektionen, modifiziert entsprechend den Leitlinien der AGIHO der DGHO 2001

Lokale Candida Infektionen	Systemische Candida Infektionen
Oropharyngeale Candida Infektionen: Amphotericin B Lösung 5 x 100 mg/Tag oder Nystatin Lösung 6 x 1 ml/Tag Bei Unverträglichkeit oder Versagen: Fluconazol 100 mg/Tag oder Itraconazol Lösung 200mg/Tag Bei Versagen von Fluconazol:	Candidämie ohne <i>C. krusei</i> oder <i>C. glabrata</i> bei klinisch stabilem Zustand und fehlender Vortherapie mit Azolen: Fluconazol 400-800mg/Tag oder Amphotericin B 0,7 mg/kg/Tag, bei Ansprechen und Regeneration der Neutrophilen: Wechsel auf Fluconazol Bei Versagen/Unverträglichkeit von

²⁵ Edwards J. E. Jr., G. P. Bodey, R. A. Bowden et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. Clin Infect Dis 1997 25: 43-59

Itraconazol Lösung, bei weiterem Nicht-Ansprechen Amphotericin B i. v. 0,3-0,5 mg/kg/Tag	konventionellem Amphotericin B und Kontraindikationen zu Fluconazol: Liposomales Amphotericin B
Ösophageale Candida Infektionen: Fluconazol 200 mg/Tag oder Itraconazol Lösung 200mg/Tag Bei Versagen der Azole: Amphotericin B i. v. 0,5 mg/kg/Tag	Hepatosplenale Candidiasis: Fluconazol 400-800mg/Tag Bei Ansprechen: Reduktion der Tagesdosis Bei Versagen: Amphotericin B 0,7-1 mg/kg/Tag Bei Versagen/Unverträglichkeit von konventionellem Amphotericin B: Liposomales Amphotericin B
Anmerkung: Die Loadingdosis der Azole beträgt das Doppelte der üblichen Tagesdosis. Fluconazol am Tag 1 Itraconazol am Tag 1-5	Candidameningitis/-abszesse: Amphotericin B 0,7-1 mg/kg/Tag evtl. mit 5-Flucytosin 4 x 37,5 mg/kg/Tag, bei Abszessen ggf. chirurgische Sanierung
	Candidose des Urogenitaltraktes: Nach Resistenzlage: Fluconazol 400 mg/Tag Amphotericin B 0,7-1 mg/kg/Tag

Infektionen durch Cryptokokkus neoformans

Cryptokokkus neoformans kommt vor allem bei HIV-Infizierten Patienten vor, finden sich aber auch bei hämatologischen Erkrankungen mit T-Zell Defekten, z. B. M. Hodgkin. Die Therapieempfehlungen orientieren sich nach denen für HIV-Patienten. Es sollte eine Kombination aus Amphotericin B (0,7-1 mg/kg/Tag) und 5-Flucytosin (100-150 mg/kg/Tag) durchgeführt werden. Im Anschluss sollte eine Erhaltungstherapie mit Fluconazol folgen.

Infektionen durch Schimmelpilze

Invasive Aspergillusinfektionen werden zunehmend gefunden und spielen besonders bei Patienten mit Leukämien eine große Rolle. Dabei liegt in 80-90% eine invasive pulmonale Aspergillose vor, die eine Letalität von durchschnittlich 50% hat.²⁶ Bei ZNS Manifestationen kann die Letalität bis zu 100% betragen.

Mukormykosen sind eher selten, bei neutropenischen Patienten ist die Prognose insbesondere bei einem pulmonalen Befall mit einer Letalität von 75-80% schlecht.²⁷

Tabelle 11 Therapie von Schimmelpilzinfektionen, modifiziert entsprechend den Leitlinien der AGIHO der DGHO 2001

Aspergillosen	Mukormykosen
Invasive Pulmonale Aspergillose: Amphotericin B 1-1,5 mg/kg/Tag Bei Unverträglichkeit: Liposomales Amphotericin B 1-5 mg/kg/Tag Alternativ: Itraconazol Lösung 2 x 200 mg/Tag incl. Loading dose oder i. v. 1 x 200 mg/Tag incl. Loading dose Bei gutem Teilansprechen oder Neutrophilen Anstieg: Wechsel auf Itraconazol oral	Amphotericin B 1-1,5 mg/kg/Tag Bei fehlendem Ansprechen: Liposomales Amphotericin B ggf. auch hochdosiert
HNO-Trakt: Amphotericin B 1(-1,5) mg/kg/Tag mit chirurgischer Sanierung sofern möglich	HNO-Trakt: Chirurgische Sanierung soweit möglich

²⁶ Denning D. W. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805

²⁷ Tedder M., J. A. Spratt, M. P. Anstadt, S. S. Hedge, S. D. Tedder, J. E. Lowe. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. Ann Thorac Surg. 1994; 57: 1044-1050

Haut und Weichteile: Amphotericin B 1 (-1,5) mg/kg/Tag mit chirurgischem Debridement	ZNS: Chirurgische Sanierung soweit möglich
ZNS: Amphotericin B 1-1,5 mg/kg/Tag ohne ausreichende Effektivität, evtl. besseres Ansprechen unter Voriconazol	

Seltene Pilze

Als weitere potentielle Erreger invasiver Infektionen bei neutropenischen Patienten sind in kleine Fallserien oder Einzelfällen auch *Candida dubliniensis*, *Trichosporon*, *Blastoschizomyces* und *Malassezia* beschrieben worden, wobei in der Regel eine Behandlung mit Amphotericin B angezeigt ist.

Tabelle 12 Kriterien für den Wechsel von konventionellem Amphotericin B auf Lipidformulierungen

Parameter	Wechsel indiziert
Kreatininspiegel und Amphotericin B	Anstieg über 2,0 mg/dl oder Verdopplung des Ausgangswertes innerhalb von 24 Stunden trotz NaCl-Behandlung
Kaliumspiegel	Ausgeprägte, i. v. nicht substituierbare Hypokaliämie
Intolerable Infusionsreaktionen*	Trotz Ausschöpfung aller supportiver Maßnahmen
Nichtansprechen der Mykose	Erregerpersistenz, Zunahme oder fehlender Rückgang der Manifestationen nach 14 Tagen eine adäquat dosierten Therapie**

*Schüttelfrost, Fieber, Erbrechen, akute pulmonale Komplikationen, schwere Hypotonie

** ausgenommen ist eine passagere Zunahme der Lungeninfiltrate während des Neutrophilenanstieges

2.8 Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten, Leitlinien der AGIHO der DGHO, Stand 2000

Da Infektionen erheblich die Ergebnisse der Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen gefährden, wurden immer wieder Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe nach intensiver Chemotherapie diskutiert. Hierbei sind insbesondere Kosten, Aufwand und Nebenwirkungen zu beachten.

Infektionsrisiken

Das Risiko für Fieber hängt vor allem von der Länge der Neutropenie ab und liegt nach 5 Tagen Neutropenie bei 20% und nach 3 Wochen bei 80-100%.²⁸

Fieber und Infektionsart

In 30-50% der Fälle bleibt die Ursache für das Fieber unklar (FUO), in 20-30% wird eine Bakteriämie nachgewiesen, die restlichen Fälle sind die Infektionen lokalisierbar (pulmonal, perineal, Katheter, Sinusitis).

Allgemeine Prophylaxemaßnahmen

Es gibt einige Basismaßnahmen, die zur Prophylaxe von Infektionen beitragen. Hierzu gehören Händedesinfektion vor und nach Patientenkontakt, strenge Indikationsstellung von Antibiotika, Vermeidung von Blasenkathetern, sorgfältige Haut- und Schleimhautpflege der Patienten, Entfernung von Pflanzen und keimarme Nahrung.

Bei der Unterbringung der Patienten ist ein Ein- oder Zweibettzimmer notwendig, dass über eine eigene Toilette und Wasch- oder Duschaum verfügt. Bei längeren Neutropenien sollte zusätzlich eine Umkehrisolation mit Händedesinfektion, Handschuhe und Mund-Nasen-Schutz bei direktem Patientenkontakt und evtl. einem Einzelzimmer durchgeführt werden. Spezielle

²⁸ Bow E. J. Infection risk and cancer chemotherapy: The impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. J Antimicrob Chemother 1998; 41 (D); 1-5

Sterileinheiten (Plastikisolatoren, Laminar air flow) sind nicht notwendig.²⁹ Besondere Vorsicht ist bei Baumaßnahmen notwendig, da das Risiko eines Anstieges invasiver Aspergillosen besteht.

Bei der Verpflegung für Standard- und Hochrisikopatienten sollten nur frisch zubereitete, gekochte Speisen verwendet werden. Auf Salate, Rohkost, Nüsse, Trockenobst, Trockengewürze und Körnerbrot sollte verzichtet werden. Geschältes Obst ist unbedenklich, Säfte und Mineralwasser können verwendet werden.

Bei der Körperpflege ist auf häufiges Zähneputzen mit einer weichen Zahnbürste mit anschließender Mundspülung zu achten. Eine sorgfältige Anusreinigung nach Defäkation ist notwendig.

Antimikrobielle Chemoprophylaxe

Der Sinn einer antimikrobiellen Chemoprophylaxe wird kontrovers diskutiert, da die Gefahr einer zunehmenden Resistenzentwicklung besteht und ein Effekt auf das Überleben fraglich ist. Teilweise wurde ein besseres Überleben gesehen, teilweise konnte dieses nicht nachgewiesen werden.^{30,31} Zumindest bei Hochrisikopatienten ist die Prophylaxe vertretbar. Bei Niedrig- oder Standardrisikopatienten wird eine Prophylaxe eher nicht empfohlen. Durch Fluorchinolone kann dabei insbesondere die Rate gram-negativer Bakteriämien gesenkt werden. Die besten Ergebnisse wurden dabei mit Ofloxacin und Ciprofloxacin erreicht.

Antimykotische Chemoprophylaxe

Mit oralen Polyen-Suspensionen kann die Rate von oberflächlichen Mykosen und die Kolonisierungsrate gesenkt werden. Eine inhalative Prophylaxe mit Amphotericin B zur Verhinderung von Aspergillusinfektionen ist nicht effektiv. Die Gabe von niedrigen Dosierungen von Amphotericin B (0,1-0,5 mg/kg/Tag) intravenös dreimal wöchentlich zeigte keine bessere Wirksamkeit als Fluconazol (400mg/Tag) bei jedoch schlechterer Verträglichkeit. Nach einer

²⁹ Russell J. A., M. C. Poon, A. R. Jones et al., Allogenic bone marrow transplantation without protective isolation in adults with malignant disease. *Lancet* 1992; 339: 38-40

³⁰ Young L. S. Antimicrobial prophylaxis in the neutropenic host: Lessons of the past and perspectives for the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 93-97

³¹ Engels E., J. Lau, M. Barza. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179-1187

Aspergillusinfektion kann Amphotericin B jedoch in therapeutischer Dosierung (1 mg/kg/Tag) erfolgreich zur Sekundärprophylaxe eingesetzt werden. Mit Hilfe von Fluconazol (400 mg/Tag intravenös oder oral) kann bei Leukämiepatienten, ähnlich wie mit oralen Polyen-Suspensionen, die Rate von oberflächlichen Candida Infektionen und die Kolonisierungsrate gesenkt werden, und bei Unverträglichkeit oraler Suspensionen alternativ eingesetzt werden. Itraconazol ist zu dieser Zeit zur Prophylaxe noch weniger gut untersucht.

Prophylaxe der HSV-Reaktivierung

Zur Prophylaxe einer HSV-Reaktivierung können 800 mg Aciclovir täglich oral verabreicht werden.³² Wahrscheinlich reicht es aber aus nur bei Stammzelltransplantationen oder Knochenmarktransplantationen eine solche Prophylaxe durchzuführen und ansonsten lediglich therapeutisch zu intervenieren.

Prophylaxe von Venenkatheter-Assoziierten Infektionen

Wesentlich bei der Prophylaxe Venenkatheter-Assoziierter Infektion ist der Umgang mit dem ZVK und die Beachtung von Hygiene-Grundsätzen bei der Insertion unter strenger Indikationsstellung für den Einsatz. Ein erfahrenes, personell gut ausgestattetes Team ist in der Lage die Infektionsrate zu senken.³³ Die günstigste Lokalisation bezüglich des Infektionsrisikos ist der Zugang über die V. subclavia, gefolgt von der Insertion über die V. jugularis rechts. Eine kurze Tunnelung kann das Risiko weiter senken. Eine prophylaktische Antibiotikagabe scheint zur Prophylaxe nicht wirksam zu sein. Der Verband sollte zweimal pro Woche oder jeden zweiten Tag erneuert werden. Die Infusionsschläuche sollten routinemäßig alle 72 Stunden gewechselt werden, jedoch ist nach Infusion fetthaltiger Lösungen und von Transfusion von Blutprodukten ein sofortiger Wechsel notwendig. Eine Verwendung von Infusionsfiltern wird nicht empfohlen.

Pneumocystis carinii Pneumonie Prophylaxe

³² Bergmann O. J., S. C. Mogensen, S. Ellermann-Eriksen, J. Ellegaard. Acyclovir prophylaxis and fever during remission-induction therapy of patients with acute myeloid leukemia: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2269-2274

³³ Elliot T. S., M. H. Farouqi, R. F. Armstrong, G. C. Hanson. Guidelines for good practice in central venous catheterization. *J Hosp Infect* 1994; 28: 163-176

Als Mittel der Wahl gilt Trimethoprim/Sulfamethoxazol in einer Dosierung von 800/160 mg dreimal wöchentlich. Alternativ ist auch eine Pentamidin Inhalation in einer Dosierung von 300 mg einmal im Monat möglich.

Tabelle 13 Indikationen zur Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten entsprechend den Empfehlungen der AGIHO der DGHO, Stand 2000

Antibakterielle Chemo-prophylaxe	Antimykotische Chemo-prophylaxe	Chemoprophylaxe Herpes-simplex-Virus-Reaktivierung	Pneumocystis carinii Pneumonie Prophylaxe
Standardrisiko Patienten: Keine Prophylaxe empfohlen	Standardrisiko Patienten: Keine Prophylaxe empfohlen	Standardrisiko Patienten: Keine Prophylaxe empfohlen	ALL während Induktion oder Reinduktion: Bedingt empfehlenswert
Autologe SZT/KMT: Prophylaxe unklar	Autologe SZT/KMT: Prophylaxe unklar	Autologe SZT/KMT: Keine Prophylaxe empfohlen	Lymphome mit aggressiver Chemotherapie: Prophylaxe unklar
Hochrisiko Patienten: Bedingt empfehlenswert	Hochrisiko Patienten: Bedingt empfehlenswert	Hochrisiko Patienten: Prophylaxe unklar	Allogene SZT/KMT: Bedingt empfehlenswert
Allogene SZT/KMT: Bedingt empfehlenswert	Allogene SZT/KMT: Prophylaxe unklar	Allogene SZT/KMT: Bedingt empfehlenswert	Wiederholte CD4 Lymphozyten-depletion: vertretbar

2.9 Aktuelle Leitlinien der AGIHO der DGHO zur Behandlung von Patienten in Neutropenie, Stand September 2003

In diesem Teil wird kurz auf die Änderungen in den neuen Leitlinien, die ab 2003 gültig sind, eingegangen. Auf eine ausführliche Darstellung wird dabei verzichtet.

2.9.1 Therapie bei Fieber unklaren Ursprungs (FUO)

In den Leitlinien für 2003 hat sich lediglich etwas in der Therapie der Standardrisiko und der Hochrisiko Patienten geändert. Dabei sind insbesondere einige neue antimykotische Substanzen in die Therapie und die Empfehlungen aufgenommen worden.

Standardrisiko Patienten

Sollte nach der Umstellung der Therapie noch für mehr als 72 Stunden Fieber bestehen ist eine Hinzunahme von Fluconazol empfohlen. Sollte darauf keine Entfieberung erfolgen ist Fluconazol durch Amphotericin B, Itraconazol, Voriconazol oder Caspofungin zu ersetzen.

Tabelle 14 Dosierungsempfehlungen für die neuen Antimykotika entsprechend den Empfehlungen der AGIHO der DGHO

Antimykotika	Dosierung
Itraconazol	Itraconazol kann auch i. v. gegeben werden, an Tag 1 und 2 2 x 200 mg, 1 x 200 mg bis Tag 5, danach oral fortsetzen
Voriconazol	Für i. v. Gabe: 4 mg/kg alle 12 Stunden Startdosis: Tag 1 2 x 400 mg oral oder 2 x 6 mg/kg i. v.
Caspofungin	Startdosis an Tag 1 70 mg, danach Fortsetzung mit 50 mg i. v. über 1 Stunde

Hochrisiko Patienten

Bei der ersten Therapieumstellung kann zusätzlich zu Fluconazol oder Amphotericin B auf die neuen antimykotischen Substanzen wie Itraconazol, Voriconazol oder Caspofungin ausgewichen werden. Sollte bei der ersten Umstellung Fluconazol eingesetzt worden sein kann bei weiter bestehendem

Fieber auf Amphotericin B, Itraconazol, Voriconazol oder Caspofungin umgestellt werden.

Tabelle 15 Randomisierte Studien zum Einsatz einer antimykotischen Therapie bei Patienten mit neutropenischem Fieber (modifiziert nach Marr K. A.³⁴)

Jahr	Studie	Therapie Arm	N=	Primärer Endpunkt	Ergebnis
1982	Pizzo et al.	cAmB vs. Placebo	50	Infektion	Primärer Endpunkt: Vorteil für cAmB
1989	EORTC IATCG	cAmB vs. Placebo	132	Entfieberung	Primärer Endpunkt: Vorteil für cAmB
1996	Viscoli et al.	cAmB vs. Fluconazol	112	Entfieberung	Primärer Endpunkt: Äquivalent, Sicherheits-Vorteil für Fluconazol
1998	Malik et al.	cAmB vs. Fluconazol	106	Kombination von Entfieberung, Tolerabilität, Überleben, keine Infektion	Primärer Endpunkt: Äquivalenz, Sicherheits-Vorteil für Fluconazol

³⁴ Marr K. A.. Empirical antifungal therapy new-options, new tradeoffs. 2002; N Engl J Med 2002; 346: 278-280

1998	PEG II	cAmB + Flucytosin vs. Fluconazol vs. keine Therapie	934	Entfieberung	Primärer Endpunkt: Vorteil für Antimykose Sekundäre Analyse: Äquivalenz Fluconazol und cAmB
1998	White et al.	cAmB vs. ABCD	213	Kombination von Entfieberung Tolerabilität, Überleben, keine Infektion	Primärer Endpunkt: Äquivalenz Sicherheit: Unterschied
1999	Walsh et al.	cAmB vs. L-AmB	702	Kombination von: Überleben, Entfieberung, Remission vorheriger Infektion, keine Unterbrechung der Therapie	Primärer Endpunkt: Äquivalenz Sekundäre Analyse: Vorteil für L-AmB
2000	Winston et al.	cAmB vs. Fluconazol	317	Kombination von: Entfieberung Tolerabilität, Überleben, keine Infektion	Primärer Endpunkt: Äquivalenz Sicherheit: Vorteil für Fluconazol
2000	Wingard et al.	L-AmB vs. ABLC	240	Sicherheit	Primärer Endpunkt: Vorteil für L-AmB

2001	Boogaerts et al.	cAmB vs. Itraconazol	384	Kombination von: Entfieberung, Tolerabilität, Überleben, keine Infektion, Ende der Neutropenie	Primärer Endpunkt: Äquivalenz Sekundäre Analyse: Vorteil für Itraconazol
2002	Walsh et al.	Voriconazol vs. AmB	849	Kombination von: Überleben, Entfieberung, Remission vorheriger Infektion, keine Unterbrechung der Therapie	Primärer Endpunkt: Äquivalenz Sekundäre Analyse: Unterschied
2003	Walsh et al.	Caspofungin vs. L-AmB	1095	Kombination von: Überleben, Entfieberung, Remission vorheriger Infektion, keine Unterbrechung der Therapie	Primärer Endpunkt: Äquivalenz Sekundäre Analyse: Vorteil Caspofungin

Legende:

cAmB: konventionelles Amphotericin B; ABCD: Amphotericin B kolloidale Dispersion; L-AmB: Liposomales Amphotericin B; ABLC: Amphotericin B Lipid Komplex, N=: Patientenzahl

2.9.2 Venenkatheter-Assoziierte Infektionen

Bei der Diagnostik Venenkatheter-Assoziierter Infektion haben sich neue Gesichtspunkte ergeben. Durch die Einführung neuer Methoden bei der Diagnostik, sind jetzt auch Kolonisations Level, die höher liegen als das Limit für die jeweilige Methode, dazu geeignet eine wahrscheinliche Katheter Infektion zu diagnostizieren und werden auch entsprechend empfohlen.

Tabelle 16 Standardmethoden zur Diagnostik von Katheter-assoziierten Infektionen

Methoden	Vorteile	Nachteile
Semiquantitative Abrolltechnik nach Maki (bisher empfohlen)	Einfacher Gebrauch	Nur Bakterien an der Außenseite des Katheters werden festgestellt
Sheretz's Ultraschall Methode	Höhere Sensitivität	Komplexe Handhabung
Brun-Buisson's Vortex Methode mit Quantitativen Kulturen	Höhere Sensitivität	Keine
Blot's Zeitunterschied zur Positivität von Blutkulturen	Einfacher Gebrauch, Katheter kann in Situ belassen werden	Rascher Transport notwendig

Zusätzlich wurden einige neue Medikamente in die Empfehlungen aufgenommen.

Tabelle 17 Ergänzung zur Therapie von Venenkatheter-assoziierten Bakteriämien bei neutropenischen Patienten (siehe auch Tabelle 7)

Erreger	Therapie	Dauer
Oxacillin resistenter Staph. Aureus	Glykopeptide und zusätzlich auch: Linezolid, Quinupristin + Dalfopristin	Mind. 2 Wochen
Enterokokken	Linezolid oder quinupristin/dalfopristin bei Vancomycin Resistenz	Für 5-7 Tage nach Entfieberung
Candida albicans	Amphotericin B oder zusätzlich auch: Caspofungin, Voriconazol, Itraconazol	Mind. 2 Wochen

Alle andere Candida spp.	Amphotericin B oder zusätzlich auch: Caspofungin, Voriconazol, Itraconazol	Mind. 2 Wochen
--------------------------	----------------------------------------------------------------------------	----------------

2.9.3 Diagnostik und Therapie pulmonaler Infiltrate

Bei der Diagnostik und Therapie pulmonaler Infiltrate haben sich vor allem durch neue Methoden in der Diagnostik und neue antimykotische Medikamente Änderungen ergeben.

In der Diagnostik pulmonaler Infiltrate spielen nun auch der Nachweis von Aspergillus galactomannan (Sandwich ELISA) in der BAL oder im Sputum sowie der Positive Schnellkultur Test von Cytomegalievirus oder der Nachweis des „early antigen“ eine Rolle.

Bei der Therapie kam es zum Einzug neuer antimykotischer Substanzen in die Therapie. So sind nun als Alternative zu konventionellem Amphotericin B Voriconazol, Itraconazol und Caspofungin für den Einsatz empfohlen.

Bei Hochrisikopatienten, bei denen eine invasive pulmonale Aspergillose nachgewiesen wurde, ist nach Beendigung der i. v. Therapie eine ambulante, orale Fortsetzung der Therapie mit Itraconazol (400-800 mg/Tag) indiziert. Vorzugsweise ist dabei die erhältliche Itraconazol Lösung zu verwenden. Die Serumspiegel sollten dabei kontrolliert werden und Werte über 500 ng/ml erreichen.³⁵

2.9.4 Invasive Pilzinfektionen, Diagnostik, Therapie und Prophylaxe

Diagnostik:

Die Diagnostik von Pilzinfektionen ist schwierig und stellt hohe Anforderungen. Als häufige Erreger werden insbesondere Aspergillus spp. und Candida albicans gefunden aber auch nicht albicans spp. und andere Organismen (Mucor, Trichosporon) spielen eine immer größere Rolle.

2002 wurde deshalb versucht Kriterien für die Diagnose einer Invasiven Pilz Infektion zu erstellen (invasive fungal infection IFI). Diese wurde von der

„Invasive Fungal Infections Cooperative Group (IFICG) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)“ und der amerikanischen „Mycoses Study Group (MSG)“ veröffentlicht. Dabei wurden drei Stufen vorgeschlagen: bewiesen, wahrscheinlich und möglich.³⁶

Bei der Diagnostik sind histologische, kulturelle, serologische, bildgebende, endoskopische, bioptische und die „polymerase chain reaction“ (PCR) von Bedeutung.

Die Symptome einer Pilzinfektion unterscheiden sich generell nicht von denen einer bakteriellen Infektion. Jedoch kann ein unerklärtes Fieber über mehrere Tage unter Breitspektrum Antibiose ein erstes Zeichen sein.

Bei Verdacht auf eine Pilzinfektion sollten, bei entsprechender Möglichkeit, alle gewonnenen Gewebe eines Patienten mikroskopisch auf Pilze untersucht werden.³⁷ Hierbei sollte immer ein Präparat mit der Perjod Säure Schiff Reaktion (PAS) untersucht werden. Liquor kann bei entsprechendem Verdacht auf *Cryptococcus neoformans* mit Hilfe einer direkten Tinten Präparation zusätzlich zu einem Antigen Test untersucht werden.

Kulturelle Untersuchungen von ursprünglich sterilen Körperflüssigkeiten (z.B. Blut, Pleuraerguss oder Liquor) können ebenfalls helfen. Mehrere Blutkulturen bei Verdacht auf eine Fungämie mit z. B. Bactec Myosis-IC/F Medium können *Candida* spp. in bis zu 60% der Fälle innerhalb von zwei bis fünf Tage entdecken.³⁸

Es gibt verschiedene Antikörper und Antigen Tests zur Diagnostik von invasiven *Candida* Infektionen oder Aspergillosen. Antikörper Tests erreichen eine Sensitivität von 17-90% und nützen in der Regel nur in Kombination mit Antigen Tests. Zusätzlich besteht das Risiko, das Immunkomprimierte Patienten nur

³⁵ Glasmacher A., C. Hahn, E. Molitor, G. Marklein, T. Sauerbruch, I.G.H. Schmidt-Wolf. Itraconazol trough concentrations in antifungal prophylaxis with six different dosing regimens using hydroxypropyl- β -cyclodextrin oral solution or coated-pellet capsules. *Mycoses* 1999; 42: 591-600

³⁶ Ascioğlu S., J.H. Rex, B. De-Pauw, J. E. Bennett, J. Bille, F. Crokaert, D. W. Denning, J. P. Donnelly, J. E. Edwards, Z. Erjavec, D. Fiere, O. Lortholary, J. Maertens, J. F. Meis, T. F. Patterson, J. Ritter, D. Selleslag, P. M. Shah, D. A. Stevens, T. J. Walsh. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14

³⁷ Denning D. W., C. C. Kibbler, R. A. Barnes. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *The Lancet Infectious Diseases* 2003; 3: 230-240

verzögert mit einem Anstieg der Antikörper reagieren. Antigen Tests sind für *Candida* und *Aspergillus* spp. sowie *Histoplasma* und *Cryptococcus neoformans* erhältlich. Für die Diagnostik von *Candida* spp. gibt es einen Latex Agglutinationstest „Cand-Tec®“ mit einer Sensitivität zwischen 30 und 70% und einer Spezifität von 88%.³⁹ Bei *Aspergillus* Infektionen hat sich der Galactomanan Nachweis (Pastorex® *Aspergillus*) mit einer Spezifität von 90-100% und einer Sensitivität von 26-76% bewährt.⁴⁰ In der letzten Zeit hat ein ELISA Test zum Galactomanan Nachweis (Platelia® *Aspergillus*) in mehreren Untersuchungen eine Sensitivität von 80-100% und eine Spezifität über 90% gezeigt.⁴¹

Eine invasive pulmonale Aspergillose wird am ehesten im HR-CT oder Dünnschicht CT erkannt. Typische Zeichen sind kleine, rundliche Infiltrate mit Halo Zeichen in der Nähe von Gefäßen.⁴² Bei der hepato-lienalen Candidose hilft die Ultraschall Untersuchung weiter. Typischer Weise finden sich zentral echoreiche Läsionen mit echoarmen Randsaum in einer Größe von 5-20 mm.⁴³ Zusätzlich kann auch eine Magnet Resonanz Tomographie mit hoher Sensitivität die Diagnose stellen. Im Fall von neurologischen Auffälligkeiten ist zumindest eine Computer Tomographie notwendig, besser eine Magnet Resonanz Tomographie.

³⁸ Reimer L. G., M. L. Wilson, M. P. Weinstein. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444-465

³⁹ Mitsutake K., T. Miyazaki, T. Tashiro, Y. Yammamoto, H. Kakeya, T. Otsubo, S. Kawamura, M. A. Hossain, T. Noda, Y. Hirakata, S. Kohno. Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen and beta-glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1918-1921

⁴⁰ Machetti M., M. Feasi, N. Mordini, M. T. Van-Lint, A. Bacigalupo, J. P. Latge, J. Sarfati, C. Viscoli. Comparison of an enzyme immunoassay and a latex agglutination system for the diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 917-921

⁴¹ Maertens J., J. Verhaegen, K. Lagrou, J. Van-Eldere, M. Boogaerts. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-1610

⁴² Caillot D., O. Casasnovas, A. Bernard, J. F. Couaillier, C. Durand, B. Cisenier, E. Solary, F. Piard, T. Petrella, A. Bonnin, G. Couillaud, M. Dumas, H. Guy. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-147

⁴³ Karthaus M., G. Hübner, R. G. Geissler, G. Heil, A. Ganser. Hepatic lesions of chronic disseminated systemic candidiasis in leukemia patients may become visible during neutropenia: value of serial ultrasound examinations. *Blood* 1998; 91: 3087-3309

Im Rahmen der Diagnostik pulmonaler Infiltrate kann eine Bronchoskopie mit Bronchiallavage durchgeführt werden.⁴⁴ Im Falle einer Therapie resistenten Ösophagitis oder anhaltenden epigastrischen Schmerzen sollte eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Biopsien durchgeführt werden.

Falls dieses klinisch möglich ist sollten verdächtige Herde (Haut, Lunge, Leber) punktiert werden.

Es gibt einige PCR Tests um Pilz spezifische DNA (18ssu-rRNA, 28S rRNA) zu suchen.⁴⁵ Jedoch haben sich PCR Untersuchungen bisher nicht durchgesetzt, da es noch keine standardisierte und etablierte Methode ist.

Tabelle 18 Diagnostische Vorgehen in der Übersicht entsprechend den Leitlinien der AGIHO der DGHO 2003

	Vor Neutropenie (Hochrisiko)	Während Neutropenie (Hochrisiko)	Bei Fieber	Fieber über 48-72 h	Fieber über 1 Woche
Notwendig	Körperliche Untersuchung Abdomen Ultraschall Röntgen Thorax evtl. HRCT	Täglich Körperliche Untersuchung Abstriche von verdächtigen Stellen Weitere Diagnostik	Blut Kulturen peripher und von venösen Kathetern Körperliche Untersuchung	Blut Kulturen wiederholen Körperliche Untersuchung Abstriche Kulturen	Blut Kulturen wiederholen Körperliche Untersuchung Abstriche Kulturen von

⁴⁴ Hohenadel I. A., M. Kiworr, R. Genitsariotis, D. Zeidler, J. Lorenz. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. Thorax 2001; 56: 115-120

⁴⁵ Einsele H., H. Hebart, G. Roller, J. Löffler, I. Rothenhöfer, C. A. Müller, R. A. Bowden, J. A. van Burik, D. Engelhardt, L. Kanz, U. Schumacher. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. J Clin Microbiol 1997; 35: 1353-1360

		entsprechend Symptomen	Röntgen Thorax Kulturen von Urin, Stuhl und Sputum Abstriche Weitere Diagnostik entsprechend Symptomen	von Urin, Stuhl und Sputum CT der Nasen Nebenhöhlen bei Verdacht Röntgen Thorax evtl. HRCT Abdomen Ultraschall evtl. MR Abdomen Weitere Diagnostik entsprechend Symptomen	Urin, Stuhl und Sputum CT der Nasen Nebenhöhlen bei Verdacht Röntgen Thorax wöchentlich evtl. HRCT Biopsie von Organ Herden Abdomen Ultraschall evtl. MR Abdomen Weitere Diagnostik entsprechend Symptomen
Möglich	Pilz Serologie	Pilz Serologie oder PCR (2 x wöchentlich)		Pilz Serologie oder PCR bei Hochrisiko Patienten	Pilz Serologie oder PCR bei Hochrisiko Patienten

Empfohlen				Bronchoskopie und BAL bei pulmonalen Infiltraten	Bronchoskopie und BAL bei pulmonalen Infiltraten
-----------	--	--	--	--------------------------------------------------	--------------------------------------------------

Therapie:

In die Therapie haben die bereits besprochenen neuen antimykotischen Substanzen Einzug gehalten und sind in die Empfehlungen aufgenommen worden.

Tabelle 19 Änderungen in der Therapie von Pilzinfektionen in den Leitlinien 2003

Infektion	Änderung
Oropharyngeale Candida Infektion	Bei fehlendem Ansprechen auf Itraconazol Lösung kann auch auf Voriconazol oder Caspofungin umgestellt werden
Ösophageale Candida Infektion	Bei fehlendem Ansprechen auf die Primärtherapie kann auch auf Voriconazol oder Caspofungin umgestellt werden
Candidämie	Caspofungin bei Risikopatienten möglich Bei Unverträglichkeit zusätzlich auch Voriconazol oder Caspofungin
hepato-lienale Candidiasis	Bei fehlendem Ansprechen auf zusätzlich Voriconazol oder Caspofungin
Candida Meningitis/Abszesse	Als alternativ Therapie Voriconazol
Candidose des Urogenitaltraktes	Abhängig von der Sensibilitätstestung auch Voriconazol oder Caspofungin
Cryptococcus Neoformans Infektion	Keine Änderung der Therapie
Invasive pulmonale Aspergillose	Primärtherapie: Voriconazol evtl. auch oral Bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit:

	zusätzlich Caspofungin, kein Itraconazol nach Voriconazol Vortherapie oder Voriconazol falls initial keine Therapie mit Voriconazol
HNO Trakt Infektionen mit Aspergillus	Therapieregime verändert wie bei invasiver pulmonaler Aspergillose
ZNS Infektionen	Voriconazol oder liposomales Amphotericin B als Standardtherapie jetzt empfohlen
Haut und Weichteilinfektionen	Therapieregime verändert wie bei invasiver pulmonaler Aspergillose
Mukormykosen	Keine Änderung der Therapie

Prophylaxe:

Tabelle 20 Empfehlungen zur antimykotischen Prophylaxe entsprechend den Richtlinien der AGIHO der DGHO, Stand September 2003

Patienten Population	Ziel	Medikament	Dosierung	Evidenz
Konventionelle Chemotherapie	Mortalitätsreduktion durch Invasive Pilzinfektionen	Fluconazol	50-400 mg/Tag	C I
		Itraconazol	5 mg/kg/Tag	C I
		Suspension	< 5 mg/kg/Tag	C I
		Itraconazol Kapseln	Jede Dosis	C I
		Amphotericin B	0,5-1 mg/kg q 48 h i. v.	C II
		Amphotericin B	< 0,5 mg/kg q 48 h i. v.	C II
Allogene Transplantation	Mortalitätsreduktion durch Invasive	Fluconazol	400 mg/Tag p. o.	A I
		Fluconazol	50-200 mg/Tag	C I

	Pilzinfektionen	Itraconazol Suspension Liposomales Amphotericin B	p. o. 400 mg/Tag 1,0 mg/kg/Tag i. v.	C I C I
Solide Tumore	Jede Indikation	Alle Antimykotika	Jede Dosierung	C I
Alle Anderen	Jede Indikation	Ketoconazol, Miconazol, Clotrimazole, Nystatin	Jede Dosierung	C I

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass lediglich für Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation, ein Nutzen für eine antimykotische Prophylaxe mit Fluconazol 400 mg/Tag belegt ist. Für andere Indikationsgebiete gibt es noch keine ausreichenden Daten, jedoch erscheint eine Prophylaxe vor Pilzinfektionen für einige Patientengruppen sinnvoll. Zumindest gibt es bisher keine Daten, die die Anwendung einer Prophylaxe vor Pilzinfektionen prinzipiell als nicht empfehlenswert erscheinen lassen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

3.1.1 Altersverteilung

Insgesamt wurden 96 Patienten in den Jahren von 1996 bis 2003 in unserem Haus mit aplasiogener Chemotherapie behandelt, die eine Neutropenie Phase von mehr als fünf Tagen nach sich zog. Die Auswahl der Patienten erfolgte dabei über die applizierte Chemotherapie mit einer zu erwartenden Aplasiedauer von mehr als 5 Tagen anhand der Chemotherapie. Als Zyklus wurde dabei die Chemotherapiegabe mit entsprechender nachfolgender Aplasiephase im Rahmen eines stationären Aufenthaltes gewertet. Von den 96 behandelten Patienten waren 50 Männer (Anteil 52,08%) und 46 Frauen (Anteil 47,92%).

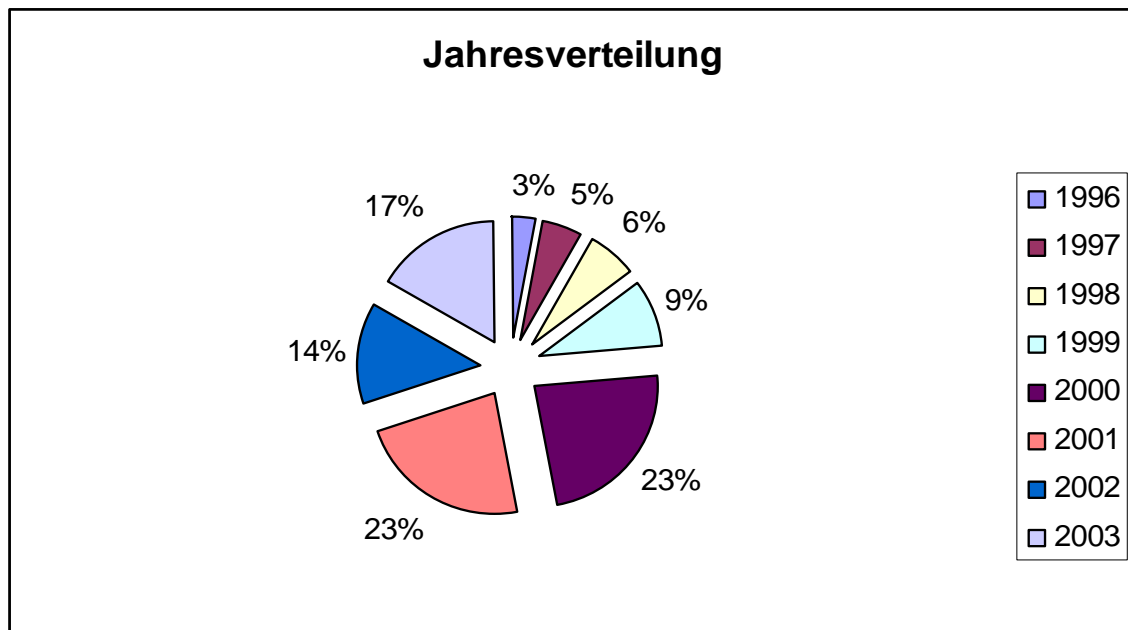
In Tabelle 21 ist die Anzahl der Patienten auf die einzelnen Jahre verteilt und mit den entsprechenden Altersdaten aufgelistet. Dabei wurden zwischen 1996 und 1999 23 Patienten behandelt, was 24 % der in die Untersuchung aufgenommen Patienten entspricht. 2000 bis 2003 wurden 73 Patienten behandelt, also deutlich mehr. In Diagramm 2 ist die prozentuale Verteilung auf die einzelnen Therapiejahre dargestellt.

Das Durchschnittsalter lag für alle Patienten bei 51,3 Jahre mit einer Altersspanne zwischen 16 und 74 Jahren mit einem Altersmedian von 55 Jahren für die Gesamtpopulation.

Tabelle 21 Verteilung der Patienten auf die einzelnen Jahre

Therapiejahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Patientenzahl	3	5	6	9	22	22	13	16
Altersdurchschnitt	62,6	42,6	54,3	42,7	47,5	57,6	50,4	53,1
Altersmedian	64	37	56,5	44	49,5	62	52	60

Diagramm 2 Prozentuale Verteilung der Patienten auf die einzelnen Jahre



Für die weitere Untersuchung sind in jedem Jahr 2 Risikogruppen an Patienten zu unterscheiden. Die Standardrisikogruppe mit einer Aplasiezeit von 5-10 Tagen und die Hochrisikogruppe mit einer Aplasiezeit von 11 Tagen und mehr. Da zusätzlich untersucht wird, inwieweit die Neuschaffung des Aplasiebereiches einen Einfluss auf die Infektionsrate hatte, muss noch eine Aufteilung in eine Gruppe die vor Schaffung des Aplasiebereiches behandelt wurde und in eine Gruppe die nach Schaffung des Aplasiebereiches behandelt wurde erfolgen.

In Tabelle 22 erfolgt die Darstellung der Altersdaten für die jeweiligen Untergruppen auf die einzelnen Therapiejahre verteilt.

Tabelle 22 Darstellung der Patienten verteilt auf die Risikogruppen und die einzelnen Jahre mit Altersdaten

Hochrisiko Gruppe	Anzahl Chemozyklen	Anzahl Patienten	Altersmedian	Durchschnittsalter	% Anteil Hochrisiko Gruppe
1996	5	3	64	62,6	5,36
1997	10	5	37	42,6	8,93
1998	8	5	58	54,2	8,93
1999	5	3	30	37,6	5,36
2000	18	11	41	44,5	19,64
2001	25	14	66,5	59,6	25,00
2002	9	6	50	53,8	10,71
2003	13	9	64	57,8	16,07
Standardrisiko Gruppe	Anzahl Chemozyklen	Anzahl Patienten	Altersmedian	Durchschnittsalter	% Anteil Standardrisiko Gruppe
1996	1	1	69	69	1,75
1997	3	3	37	41,3	5,26
1998	2	2	46,5	46,5	3,51
1999	15	6	49,5	45,3	10,53
2000	23	16	51	48,9	28,07
2001	19	12	62	59,3	21,05
2002	15	9	64	52,9	15,79
2003	13	8	51	49,1	14,04

3.1.2 Diagnosenverteilung

Die größte untersuchte Patientengruppe waren Patienten mit akuten myeloischen Leukämien. Weitere größere Gruppen waren Patienten mit NHL, M. Hodgkin, Plasmozytom und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie. Bei den restlichen Patienten waren zwei Patienten mit einem Ewing Sarkom, jeweils ein Patient mit einem Bronchial Karzinom, Ovarialkarzinom, ein Liposarkom, ein Patient mit einer B-CLL, ein Patient mit einem PNET Tumor und ein Patient mit einem T-NHL, sowie jeweils ein Patient mit einer Blastenkrise bei vorbestehender chronisch myeloproliferativer Erkrankung und eine Patientin mit einer lymphatischen Philadelphia Chromosom positiver lymphatischen Blastenkrise bei vorbestehender chronisch myeloischer Leukämie.

In Diagramm 3 ist die Prozentuale Verteilung der Diagnosen dargestellt und in Tabelle 23 die Absolutzahl der einzelnen Diagnosen.

Diagramm 3 Diagnosenverteilung in %

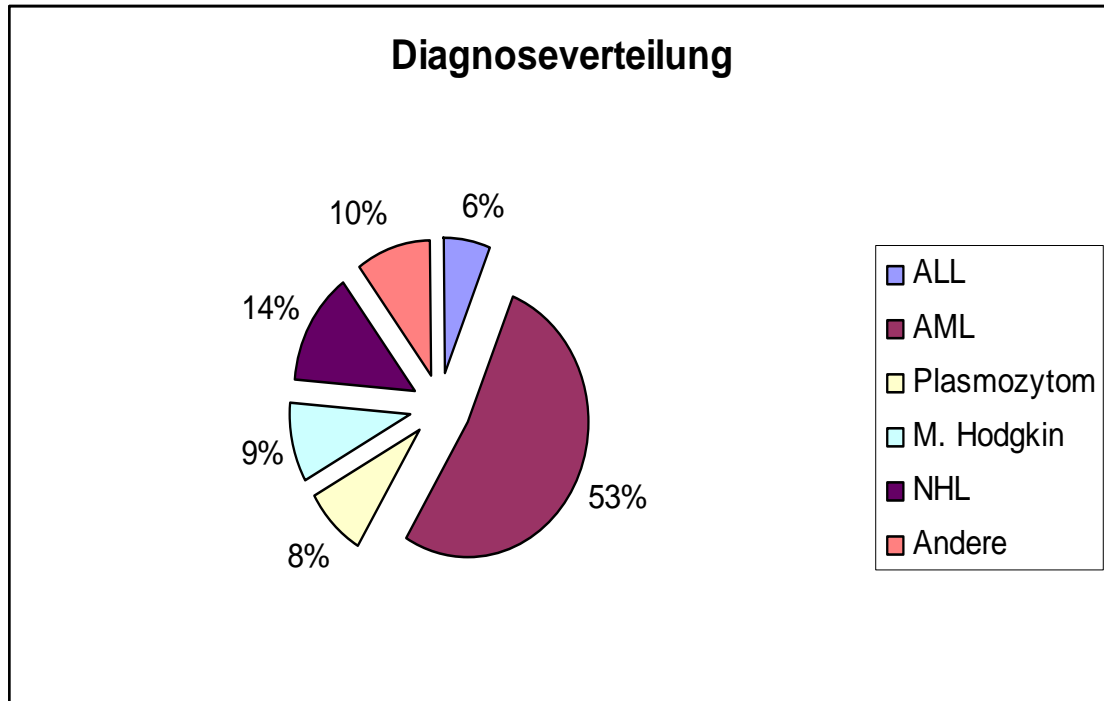


Tabelle 23 Anzahl der Diagnosen absolut

Diagnose	ALL	AML	Plasmozytom	M. Hodgkin	NHL	Andere
Häufigkeit	6	50	8	9	13	10

In Tabelle 24 erfolgt die Verteilung der Diagnosen auf die einzelnen Therapiejahre in ihrer Häufigkeit.

Tabelle 24 Verteilung der Diagnosen auf die einzelnen Jahre

Diagnose	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
ALL	0	0	1	1	2	1	1	0
AML	3	5	4	3	7	12	5	11
Hodgkin	0	0	0	2	1	3	2	1
NHL	0	0	0	2	5	1	3	2
Plasmozytom	0	0	0	0	4	3	1	0
Andere	0	0	1	1	3	2	1	2

In Abhängigkeit von der Diagnose und der Risikogruppe soll nun noch in Tabelle 25 im Einzelnen die Infektionshäufigkeit für die einzelnen Chemotherapiezyklen dargestellt werden.

Tabelle 25 Infektionshäufigkeit nach Diagnose und Risikogruppe

Standardrisikogruppe

Diagnose	Therapiejahr	Infektion	keine Infektion	Infektionsrate
ALL	1998	0	1	0%
	2000	0	2	0%
	2002	0	1	0%
AML	1996	1	0	100%
	1997	1	2	33%
	1999	2	1	66%
	2000	1	3	25%
	2001	1	6	14%
	2002	0	1	0%
	2003	4	0	100%
BC	2000	0	2	0%
B-CLL	1999	0	2	0%
Blastenkrise	2000	1	0	100%
Ewing Sarkom	2002	1	4	20%
	2003	1	2	33%
Hodgkin	1999	0	6	0%
	2000	0	2	0%
	2001	2	3	40%
	2002	0	3	0%
	2003	1	1	50%
NHL	1999	0	4	0%
	2000	1	8	11%
	2001	2	0	100%
	2002	0	4	0%
	2003	1	2	33%
Ovarial	1998	0	1	0%
Plasmozytom	2000	0	3	0%
	2001	1	2	33%
	2002	0	1	0%
PNET	2001	1	1	50%
T-NHL	2003	1	0	100%
Gesamtergebnis		23	68	25%

Hochrisikogruppe

Diagnose	Therapiejahr	Infektion	Keine Infektion	Infektionsrate
ALL	1998	1	0	100%
	1999	1	0	100%
	2000	2	1	66%
	2001	1	1	50%
	2002	0	1	0%
AML	1996	3	2	60%
	1997	7	3	70%
	1998	7	0	100%
	1999	4	0	100%
	2000	10	1	90%
	2001	16	5	76%
	2002	7	1	87%
	2003	12	1	92%
Blastenkrise	2000	0	1	0%
Liposarkom	2000	1	1	50%
lymphatischer Blastenschub	2001	1	1	50%
Plasmozytom	2000	0	1	0%
Gesamtergebnis		73	20	78%

3.2 Infektionsrate und Aplasiedauer

Insgesamt wurde 184 Chemotherapiezyklen mit einer nachfolgenden Aplasiedauer über 5 Tage in dieser Zeit gegeben. Die durchschnittliche Aplasiezeit betrug für alle Patienten 13,4 Tage, entsprach also einer Hochrisikogruppe. Die Aufteilung der Chemotherapiezyklen und die jeweilige durchschnittliche Aplasiedauer in Tagen für die einzelnen Jahre sind in Tabelle 24 dargestellt. Bei den 184 Chemotherapiezyklen gab es nach 91 Zyklen Aplasiedauern bis zu 10 Tagen und nach 93 Zyklen kam es zu einer Aplasiedauer von 11 Tagen und mehr bis zu einer maximalen Aplasiedauer von 55 Tagen. Nach 96 Zyklen kam es dabei zu einer Infektion, während es nach 88 Zyklen zu keiner Infektion kam. Es lag also eine Infektionsrate von 52,17% für alle untersuchten Chemotherapien vor.

In Tabelle 26 ist die Verteilung der Anzahl der Chemotherapiezyklen auf die einzelnen Jahre dargestellt. Gleichzeitig ist die entsprechende durchschnittliche Aplasiedauer für alle Chemotherapien in dem jeweiligen Jahr angegeben.

Tabelle 26 Chemotherapiezyklen in den einzelnen Jahren mit durchschnittlicher Aplasiedauer

Therapiejahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Chemotherapiezyklen	6	13	10	20	41	44	24	26
Durchschnitts Aplasiedauer	14,8	16,5	21,3	9,15	12,8	13,4	11,6	14,6

Zur weiteren Differenzierung ist in Tabelle 27 dargestellt wie häufig in den einzelnen untersuchten Jahren nach einer Chemotherapie Aplasien von 5-10 Tagen und über 10 Tage auftraten. Gleichzeitig ist angegeben wie oft überhaupt Infektionen auftraten und in welchem Prozentsatz es in dem einzelnen Jahr zu einer Infektion kam. Die Infektionsrate ohne Berücksichtigung der Aplasiezeit lag zwischen 33,34% in 2002 und 80% in 1998.

Tabelle 27 Verteilung der Aplasiedauer auf die einzelnen Jahre mit Anzahl der Infektionen

Therapiejahr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
5-10 Tage Aplasie	1	3	2	15	23	19	15	13
11 oder mehr Tage Aplasie	5	10	8	5	18	25	9	13
Infektions- häufigkeit	4	8	8	7	16	25	8	20
% Anteil der Infektionen im Jahr	66,67	61,54	80	35	39,02	56,82	33,34	76,92

Bei der Behandlung der Patienten wurden unterschiedliche Schemata zum Einsatz gebracht. Insbesondere waren dies Induktions-Schemata bei leukämischen Erkrankungen. Hierbei wurden insgesamt 19-mal MAV, 25-mal MAMAC und 40-mal DA appliziert. Zusätzlich kamen auch noch seltener eingesetzte Protokolle bei AML zum Einsatz z. B. in der Rezidiv Therapie wie

IMAC (2), HMAC (2), S-HAI (1), HAM (1), Cytosin/Idarubicin (1), Mito Flag (3) und 1 Zyklus entsprechend dem EORTC Protokoll. Bei der ALL wurden insgesamt 12 Chemotherapiezyklen appliziert. Insgesamt wurden bei AML, ALL, Blastenkrise und lymphatischem Blastenschub 118 Chemotherapiezyklen (Anteil 64,13 %) appliziert. Weitere häufiger eingesetzte Schemata waren BEACOPP (15) gesteigert, Dexa-BEAM (13) und hochdosiert Cyclophosphamid (11) zur Stammzellmobilisation. Seltener Protokolle waren CHOEP gesteigert (Dosisstufe 4) (8), VIDE (10), VIP-E (3) und EVAIA (2).

In Tabelle 28 wird die Zuordnung der applizierten Chemotherapieformen zu den einzelnen Erkrankungen, bei denen sie gegeben wurden vorgenommen.

Tabelle 28 Zuordnung der Chemotherapieformen zu den Erkrankungen

Diagnose	Chemotherapie	Ergebnis
ALL	Induktion I	5
	Induktion II	5
	Konsolidation	1
	Vorphase BlockA	1
AML	BlockA	1
	Cyclophosphamid	1
	Cytosin/Idarubicin	1
	Cytosin/Mitomycin	1
	DAI	25
	DAI/II	3
	DAI/MAMAC	1
	DAII	15
	EORTC	1
	HAM	1
	H-MAC	2
	I-MAC	2
	Konsolidierung	1
	MAMAC	24
	MAV	18
	MAV/MAMAC	1
	Mito-Flag	3
S-HAI	1	
BC	VIP-E	2
B-CLL	Dexa-BEAM	2
Blastenkrise	MAMAC	1
	MAV	1

Ewing Sarkom	VIDE	8
Hodgkin	B-ALL	1
	BEACOPP	15
	Dexa-BEAM	2
Liposarkom	EVAIA	2
lymphatischer Blastenschub	Induktion I	1
	Induktion II	1
NHL	B-ALL	1
	CHOEP	1
	Cyclophosphamid	2
	Dexa-BEAM	9
	DHAP	2
	high CHOEP	7
Ovariakarzinom	VIP-E	1
Plasmozytom	Cyclophosphamid	8
PNET	VIDE	2
T-NHL	high CHOEP	1

In Tabelle 29 wird die Zuordnung der einzelnen Chemotherapieformen zur Aplasiezeit und Infektionshäufigkeit vorgenommen. Bei Aplasiezeiten bis zu 10 Tage kam es nach 23 Chemotherapien zu einer Infektion. Bei insgesamt 91 applizierten Zyklen kam es also bei 25,3% der Chemotherapien zu einer Infektion. Bei Aplasiezeiten von 11 Tagen und mehr kam es nach 73 Chemotherapiezyklen zu einer Infektion. Bei insgesamt 93 applizierten Zyklen kam es also bei 78,5% der Chemotherapien zu einer Infektion.

Tabelle 29 Chemotherapie, Aplasiedauer und Anzahl der Infektionen auf die einzelnen Jahre aufgeteilt

Aplasiedauer bis 10 Tage:

Therapiejahr	Chemotherapie	Infektionshäufigkeit
1996	DAI	1
1997	MAV	1
1999	DAI	1
	MAMAC	1
2000	B-ALL	1
	DAI	1
	MAV	1
2001	B-ALL	1
	BEACOPP	1

	Cyclophosphamid	1
	DAI	1
	Dexa-BEAM	2
	VIDE	1
2002	VIDE	1
2003	BEACOPP	1
	DAI	2
	DAI/II	1
	DAII	1
	high CHOEP	2
	VIDE	1
Gesamtergebnis		23

Aplasiedauer über 10 Tage:

Therapiejahr	Chemotherapie	Ergebnis
1996	MAMAC	2
	MAV	1
1997	Cytosin/Idarubicin	1
	DAI	1
	EORTC	1
	I-MAC	1
	Konsolidierung	1
	MAMAC	1
	S-HAI	1
1998	DAI	2
	DAII	1
	Induktion II	1
	MAMAC	2
	MAV	2
1999	Induktion I	1
	MAMAC	2
	MAV	2
2000	DAI	3
	EVAIA	1
	H-MAC	1
	Induktion I	1
	Konsolidation	1
	MAMAC	3
	MAV	3
2001	DAI	5
	DAI/MAMAC	1
	DAII	3
	Induktion I	1
	Induktion II	1
	MAMAC	3

	MAV	2
	MAV/MAMAC	1
	Mita-Flag	1
2002	DAI	1
	DAI	1
	DAI/II	1
	HAM	1
	H-MAC	1
	MAMAC	1
	MAV	1
2003	Cyclophosphamid	1
	Cytosin/Mitomycin	1
	DAI	3
	DAI/II	1
	I-MAC	1
	MAMAC	3
	MAV	2
Gesamtergebnis		73

In Tabelle 30 werden die Chemotherapiezyklen ohne Infektion mit ihrer Häufigkeit in den einzelnen Jahren differenziert.

Tabelle 30 Aufteilung der Chemotherapie ohne Infektion auf die einzelnen Jahre

Therapiejahr	Chemotherapie	Ergebnis
1996	DAII	1
	MAV	1
1997	Block A	1
	MAMAC	2
	MAV	2
1998	VIP-E	1
	Vorphase Block A	1
1999	BEACOPP	6
	Cyclophosphamid	1
	DAII	1
	Dexa-BEAM	2
	high CHOEP	3
2000	BEACOPP	2
	CHOEP	1
	Cyclophosphamid	5
	DAII	3
	Dexa-BEAM	3
	EVAIA	1

	high CHOEP	3
	Induktion I	1
	Induktion II	2
	MAMAC	2
	VIP-E	2
2001	BEACOPP	1
	Cyclophosphamid	2
	DAI	2
	DAII	5
	Dexa-BEAM	2
	Induktion I	1
	Induktion II	1
	MAMAC	2
	MFC	2
	VIDE	1
2002	BEACOPP	3
	Cyclophosphamid	1
	DAI	1
	Dexa-BEAM	4
	Induktion I	1
	Induktion II	1
	MAMAC	1
	VIDE	4
2003	BEACOPP	1
	DHAP	2
	MAV	1
	VIDE	2
Gesamtergebnis		88

In Tabelle 31 ist noch einmal zusammengestellt, wie sich die Aplasiedauern auf die einzelnen Jahre verteilen und in welchem Prozentsatz es zu Infektionen kam.

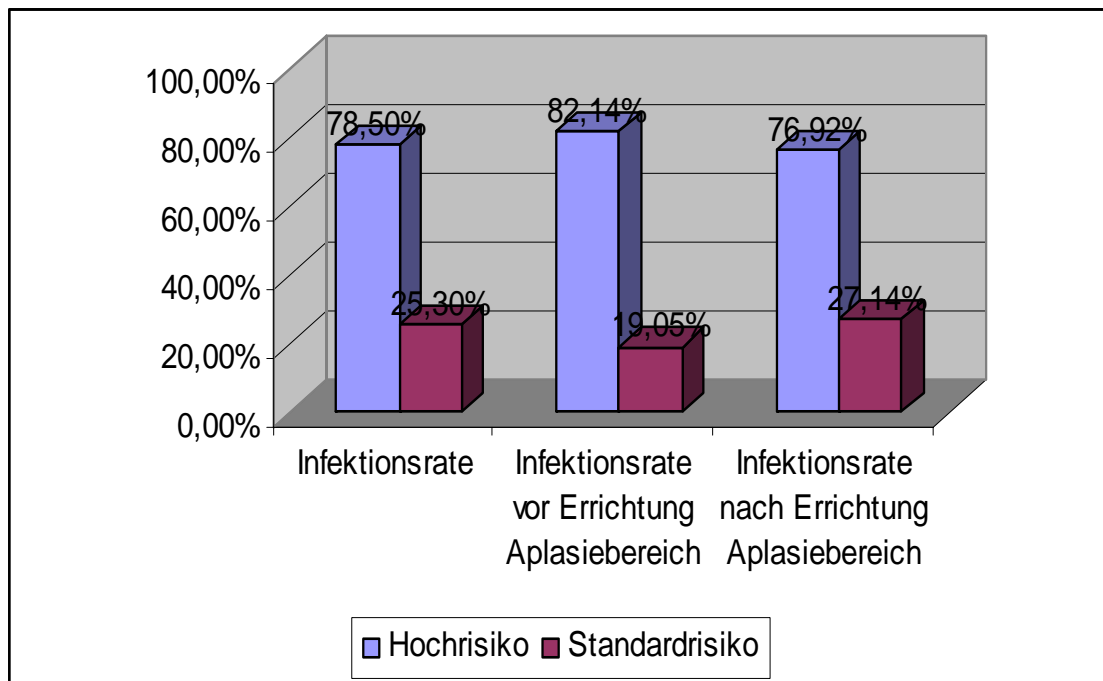
Tabelle 31 Verteilung der Aplasiedauern und Infektionsrate auf die einzelnen Jahre

Therapiejahr	Aplasia bis 10 Tage	Aplasia über 10 Tage	Infektionsrate bei Aplasia bis 10 Tage	Infektionsrate bei Aplasia über 10 Tage
1996	1	5	100%	60%
1997	3	10	33,3%	70%

1998	2	8	0	100%
1999	15	5	13,3%	100%
2000	23	18	13%	72,2%
2001	19	25	36,8%	72%
2002	15	8	6,6%	87,5%
2003	13	13	61,5%	92,3%

In Diagramm 4 erfolgt die Gegenüberstellung der Infektionsraten für die wesentlichen zu untersuchenden Gesamtgruppen. Es werden einmal die Infektionsraten für die Hochrisikogruppe mit der der Standardrisikogruppe gegenübergestellt und es erfolgt die Aufteilung in die Gruppen die vor Errichtung des Aplasiebereiches behandelt wurden und die die nach Errichtung des Aplasiebereiches behandelt wurden.

Diagramm 4 Zusammenstellung der Infektionsraten in %



Man kann erkennen, dass sich im Bereich der Standardrisikogruppe nur ein geringer Unterschied zeigt, wobei die Infektionsrate nach Errichtung des Aplasiebereiches höher liegt als davor. Die Infektionsrate in der

Standardrisikogruppe liegt bei insgesamt 25,3%. In der Gruppe vor Errichtung des Aplasiebereiches liegt die Infektionsrate bei 19,05%, danach bei 27,14%.

Im Bereich der Hochrisikogruppe zeigt sich ein größerer Unterschied. Bei insgesamt 93 untersuchten Chemotherapiezyklen kam es bei 78,5% zu einer Infektion. Vor Errichtung des Aplasiebereiches lag die Infektionsrate bei 82,14%, danach nur noch bei 76,92%. Dabei wurden in den Jahren 2000 bis 2003 insgesamt 65 Chemotherapiezyklen mit einer nachfolgenden Aplasie von 11 Tagen und mehr gegeben, in den Jahren 1996 bis 1999 waren es jedoch nur 28.

Wenn man sich dabei die Infektionsraten in den einzelnen Jahren ansieht, fällt auf, dass insbesondere in den Jahren 2001 und 2003 die Infektionsrate in der Standardrisikogruppe mit 36,8% und 61,5% besonders hoch ist, während sie insgesamt in den Jahren 2000 bis 2003 bei der Hochrisikogruppe mit 72 bis 92,3% niedriger ist als in den Vorjahren. In dieser Zeit wurden aber auch deutlich mehr Patienten mit einer AML behandelt als in den anderen Jahren.

In Tabelle 32 erfolgt die Darstellung der Durchschnitts Aplasiedauern auf die einzelnen Jahre und Risikogruppen und die jeweilige Infektionsrate sowie die Sterblichkeit bezogen auf die durchgeführten Chemotherapiezyklen der jeweiligen Therapiejahre.

Tabelle 32 Durchschnittliche Aplasiedauer nach Jahren und Risikogruppen mit Infektionsrate

Therapie jahr	Aplasia zeit gesamt	Infektions rate gesamt	Aplasia zeit SR	Infektions rate SR	Aplasia zeit HR	Infektions rate HR	Sterb- lich- keit
1996	14,8	66,67	8	100	16,2	60	16,7%
1997	16,5	61,54	8,3	33,3	19	70	15,4%
1998	21,3	80	6	0	25,1	100	20,0%
1999	9,15	35	7,3	13,3	14,8	100	0,0%
2000	12,8	39,02	7,6	13	19,5	72,2	0,0%
2001	13,4	56,82	6,8	36,8	18,4	72	4,5%
2002	11,6	33,34	6,3	6,6	20,6	87,5	4,2%
2003	14,6	76,92	6,9	61,5	22,4	92,3	7,7%

3.3 Standard der antimikrobiellen Therapie

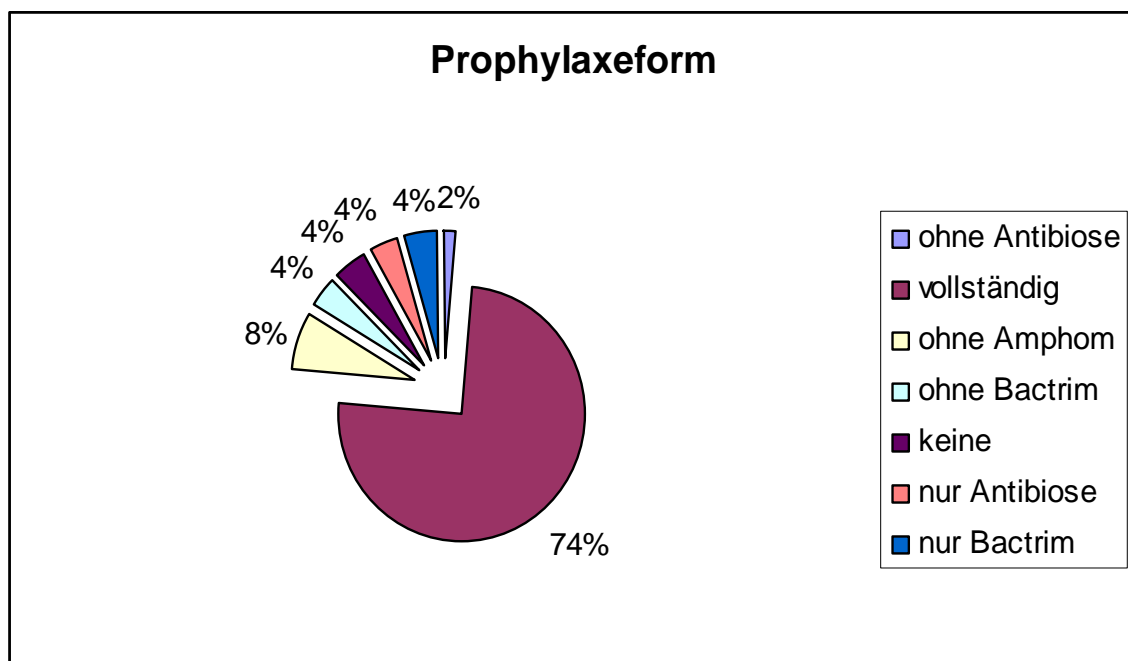
3.3.1 Antimikrobielle Prophylaxe

Bei den meisten Patienten mit hochdosierter Chemotherapie wurde eine antimikrobielle Prophylaxe durchgeführt. Bei lediglich 8 der 184 untersuchten Chemotherapiezyklen wurde gar keine Prophylaxe durchgeführt. Dabei wurde im Jahr 2000 1-mal keine Prophylaxe durchgeführt und im Jahr 2002 2-mal und im Jahr 2003 5-mal. Bei den 8 Chemotherapiezyklen kam es 3-mal zu einer Infektion, bei einer Aplasiezeit von 7 bis 18 Tagen, und 5-mal zu keiner Infektion bei einer Aplasiezeit von 5 bis 6 Tagen.

Ansonsten erfolgte eine Prophylaxe im Wesentlichen mit drei Medikamenten. Hauptsächlich eingesetzt wurden dabei Levofloxacin, Amphomoral Suspension und Trimetoprim / Sulfamethoxazol. Diese wurden teilweise unterschiedlich kombiniert.

In Diagramm 5 erfolgt die Aufteilung der verschiedenen Prophylaxeformen prozentual für alle applizierten Chemotherapien.

Diagramm 5 Verteilung der Prophylaxeformen



In Tabelle 33 werden die Formen der antimikrobiellen Prophylaxe bei allen Chemotherapiezyklen mit und ohne Infektion mit Aufteilung in die jeweiligen Risikogruppen dargestellt. Eine vollständige Prophylaxe entspricht dabei der Gabe aller drei Medikamente. Antibiose entspricht der Gabe von Levofloxacin, Bactrim der Gabe von Trimetoprim / Sulfamethoxazol und Ampho der Gabe von Amphomoron Suspension.

Tabelle 33 Risikogruppen und Art der Prophylaxe bei Chemotherapiezyklen mit und ohne Infektion

Prophylaxe	Hochrisiko mit Infektion	Standardrisiko mit Infektion	Hochrisiko ohne Infektion	Standardrisiko ohne Infektion
keine	2	1	0	5
nur Antibiose	0	0	0	7
nur Bactrim	0	2	0	6
ohne Ampho	2	2	0	10
ohne Antibiose	0	2	1	0
ohne Bactrim	0	1	0	6
vollständig	69	15	19	34
Gesamtergebnis	73	23	20	68

In Diagramm 6 und 7 erfolgt die graphische Darstellung der Verteilung der unterschiedlichen Prophylaxeformen bei Chemotherapiezyklen ohne Infektion und mit Infektion.

Diagramm 6 Verteilung der Prophylaxemodalität bei Chemozyklen ohne Infektion mit Unterteilung auf die Risikogruppen

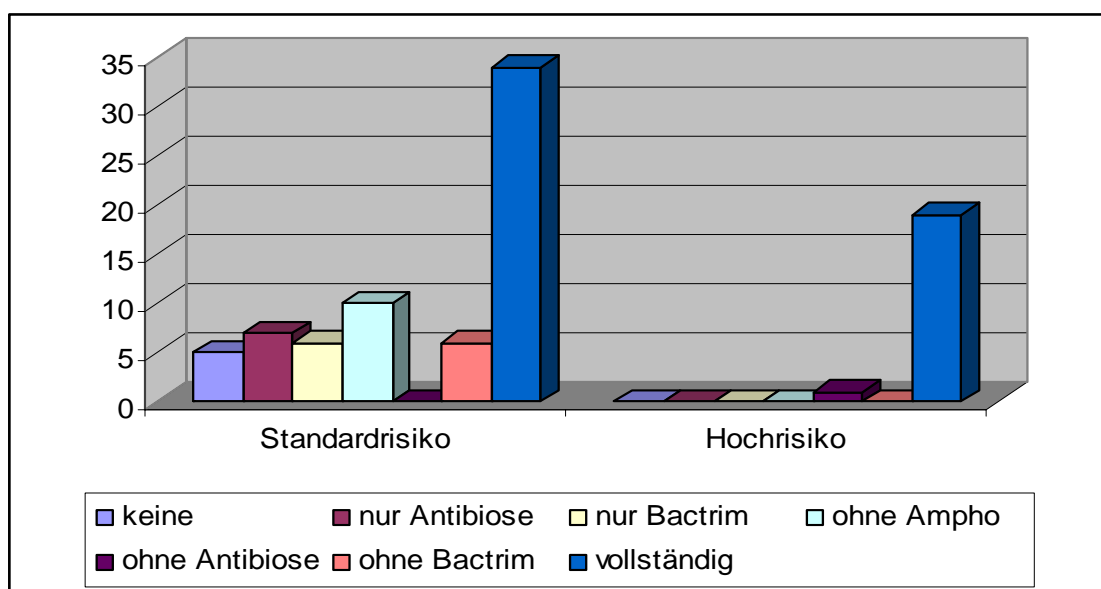
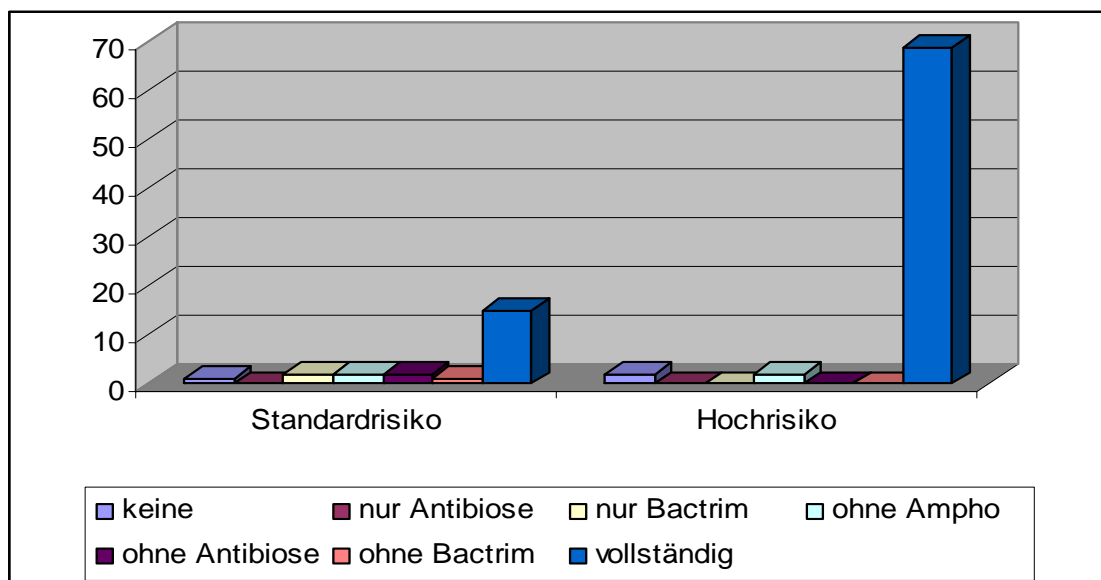


Diagramm 7 Verteilung der Prophylaxemodalität bei Chemotherapiezyklen mit Infektion und Unterteilung auf die Risikogruppen



Bei den 184 untersuchten Chemotherapiezyklen wurde also bei 137 Chemotherapiezyklen eine vollständige Prophylaxe mit allen 3 Medikamenten durchgeführt. Dieses entspricht einer Gesamtrate von 74,5%. Bei den restlichen 25,5% wurde entweder keine oder eine eingeschränkte Prophylaxe durchgeführt.

In Tabelle 34 wird die Infektionsrate für die jeweilige Prophylaxeform dargestellt und gleichzeitig noch mal die Anzahl der betroffenen Chemotherapiezyklen als Infektionen pro Chemotherapiezyklen.

Tabelle 34 Infektionsrate aufgeteilt nach Prophylaxeform

Pro-phylaxe	Infektions-rate Gesamt	Infektions-rate SR	Infektions-rate HR	Anzahl von Gesamt	Anzahl von SR	Anzahl von HR
keine	37,50	16,67	100,00	3 von 8	1 von 6	2 von 2
nur Antibiose	0,00	0,00	NV	0 von 7	0 von 7	NV
nur Bactrim	25,00	25,00	NV	2 von 8	2 von 8	NV
ohne Ampho	28,57	16,67	100,00	4 von 14	2 von 12	2 von 2
ohne Antibiose	66,67	100,00	0,00	2 von 3	2 von 2	0 von 1

ohne Bactrim	14,29	14,29	NV	1 von 7	1 von 7	NV
vollständig	61,31	30,61	78,41	84 von 137	15 von 49	69 von 88
Gesamt	52,17	25,27	78,49	96 von 184	23 von 91	73 von 93

Insbesondere bei der Hochrisikogruppe zeigt sich ein Vorteil für die Gruppe, die eine vollständige Prophylaxe erhielt. Hier lag die Infektionsrate bei 78,41% während sie bei der Gruppe mit einer nicht vollständigen Prophylaxe bei 80% lag (bei jedoch nur 5 Chemotherapiezyklen). **Ohne Prophylaxe und ohne Amphomoronol kam es immer zu einer Infektion**, während es einmal ohne Antibiose nicht zu einer Infektion kam. In der Standardrisikogruppe zeigt sich kein Vorteil. Die Infektionsrate lag bei vollständiger Prophylaxe bei 30,61% während sie bei nicht vollständiger Prophylaxe nur bei 19,05% lag (49 Zyklen mit vollständiger Prophylaxe und 34 Zyklen mit nicht vollständiger Prophylaxe). In Tabelle 35 sind die durchschnittlichen Aplasiedauern für die jeweiligen Prophylaxearten unterteilt nach der Standardrisiko und der Hochrisikogruppe dargestellt.

Tabelle 35 Durchschnittliche Aplasiedauer nach Prophylaxeart für Hochrisiko und Standardrisikogruppe mit und ohne Infektion

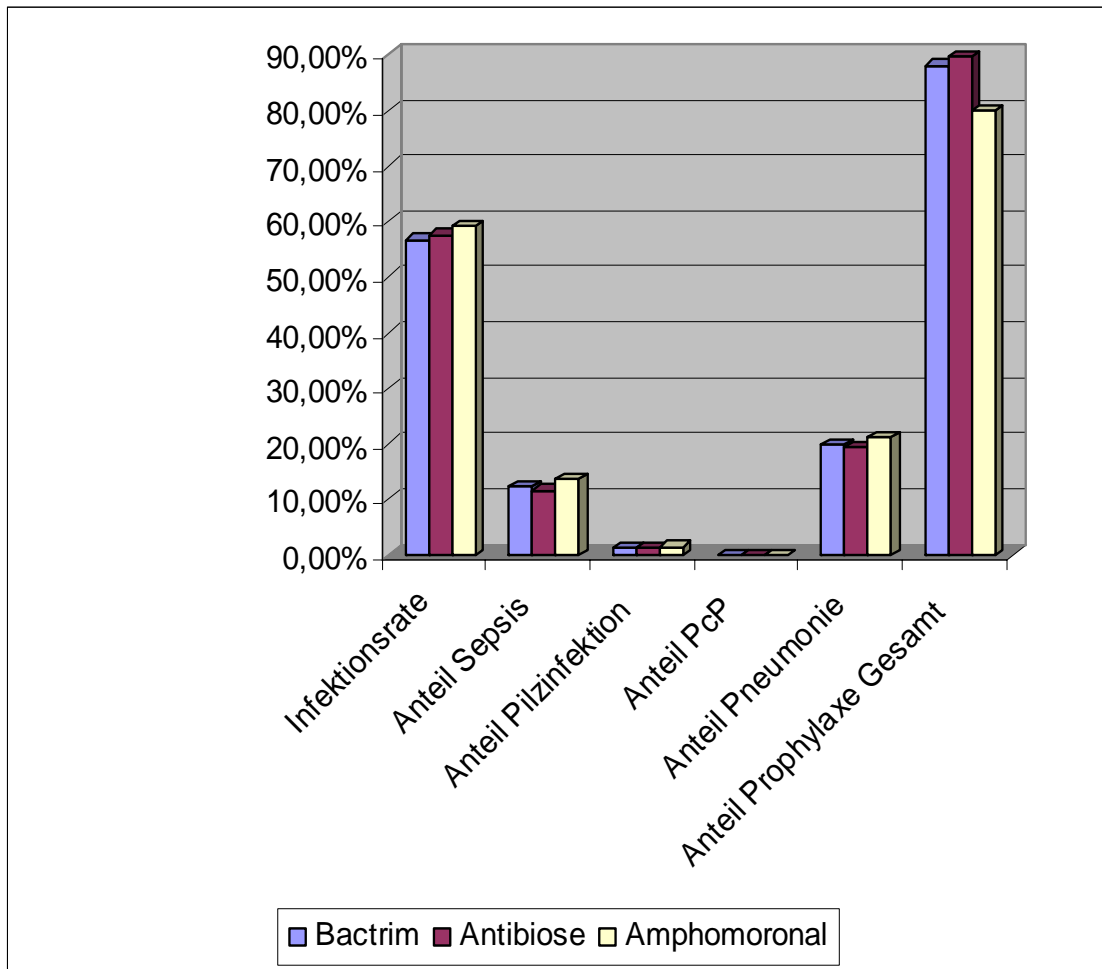
Prophylaxe	HR ohne Infektion	HR mit Infektion	SR ohne Infektion	SR mit Infektion
keine		17	5,8	7
nur Antibiose			7,9	
nur Bactrim			6,5	6,5
ohne Ampho		15	6,9	5,5
ohne Antibiose	13			5,5
ohne Bactrim			6,7	9
vollständig	15,2	21,2	6,8	8,5
Gesamtergebnis	15,1	20,9	6,8	7,8

Man kann erkennen, dass die durchschnittliche Aplasiedauer bei den Chemotherapiezyklen mit Infektion deutlich höher liegt als bei den Chemotherapiezyklen ohne Infektion.

In Diagramm 8 sind folgende Informationen zusammengestellt:

1. Infektionsrate bezogen auf die Einzelgabe der Medikamente zur Prophylaxe
2. Anteil an Sepsisfällen unter der jeweiligen Einzelgabe
3. Anteil der nachgewiesenen Pilzinfektion unter der jeweiligen Einzelgabe
4. Anteil der PcP Fälle unter der jeweiligen Einzelgabe
5. Anteil der Pneumonie Fälle unter der jeweiligen Einzelgabe
6. Anteil der Fälle mit entsprechender Prophylaxe bezogen auf alle Fälle

Diagramm 8 Anteil an Infektionsarten bezogen auf die Einzelmedikamentengabe



3.3.2 Antibiotikatherapie

Bei insgesamt 96 der untersuchten 184 Chemotherapiezyklen kam es zu einer Infektion. Unabhängig von der Aplasiedauer konnte bei 26 Infektionen (27,1%) mit der Ersttherapie ein Erfolg erzielt werden, während bei 70 Infektionen (72,9%) eine oder mehrere Therapieumstellungen notwendig wurden. In Tabelle 36 ist dargestellt wie sich die Länge der Aplasiedauer zu einem Erfolg bzw. Misserfolg der Ersttherapie verhält.

Tabelle 36 Aplasiedauer und Erfolg / kein Erfolg der Ersttherapie nach Risikogruppen

Aplasiedauer bis einschließlich 10 Tage

Aplasiedauer	Erfolg Ersttherapie	Kein Erfolg Ersttherapie
5	2	
6	4	
7	2	2
8	3	1
9	4	1
10		4
Gesamt	15	8

Aplasiedauer über 10 Tage

Aplasiedauer	Erfolg Ersttherapie	Kein Erfolg Ersttherapie
11	1	3
12	1	3
13	1	4
14	2	3
15	1	2
16		4
17		6
18	1	11
19	1	1
20	1	3
21	1	
23		4
24	1	2
26		2
27		3
30		1
31		2
32		2

37		1
43		1
47		1
48		1
54		1
55		1
Gesamt	11	62

Bei einer Aplasiezeit bis einschließlich 10 Tagen konnte bei 15 von insgesamt 23 Chemotherapiezyklen ein Erfolg der Ersttherapie festgestellt werden (65,2% Erfolgsquote). Bei einer Aplasiedauer über 10 Tagen konnte bei lediglich 11 von insgesamt 73 Chemotherapiezyklen ein Erfolg der Ersttherapie festgestellt werden (15,1% Erfolgsquote).

Zusätzlich fällt auf, das je nach Länge der Aplasiezeit sich die Wahrscheinlichkeit für den Erfolg einer Ersttherapie verändert. Bei einer Aplasiezeit von 5-6 Tagen war die Ersttherapie immer erfolgreich, während sie ab einer Aplasiezeit von 26 Tage nie erfolgreich war. Bei einer Aplasiezeit von 7-10 Tagen (17 Chemotherapiezyklen) war bei 9 von 17 Therapiezyklen eine Ersttherapie erfolgreich (53%), während bei einer Aplasiezeit von 11 bis 24 Tagen (57 Chemotherapiezyklen) bei 11 von 57 Therapiezyklen eine Ersttherapie erfolgreich war (19,3%).

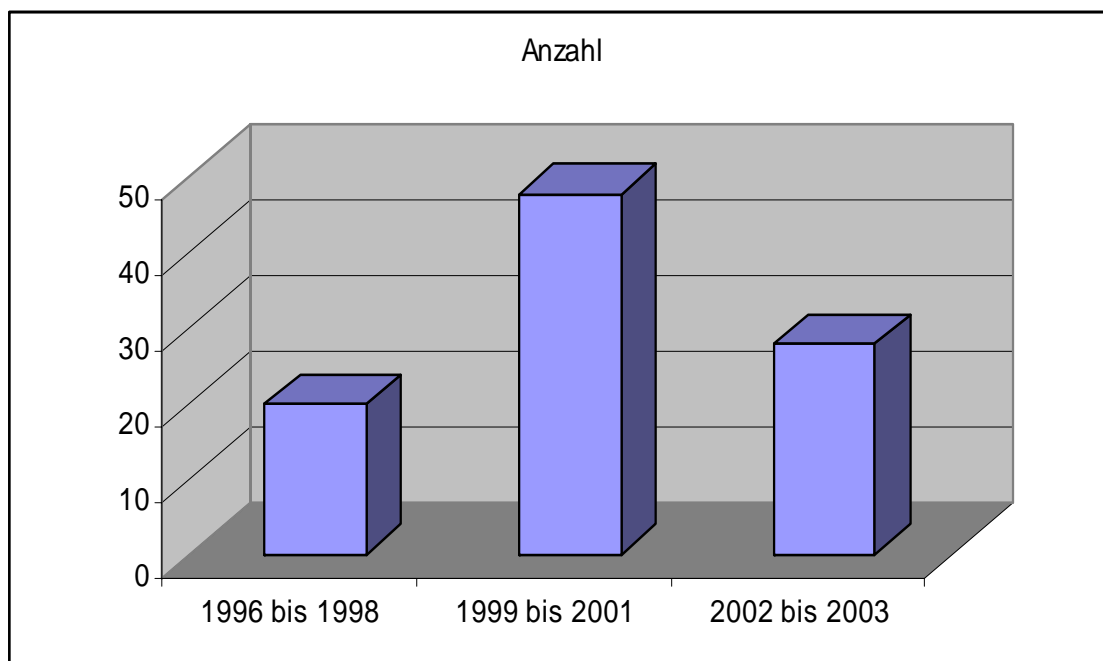
In Tabelle 37 ist die Art der Infektion verteilt auf die Risikogruppen zusammen mit dem Erfolg bzw. Misserfolg einer Ersttherapie dargestellt.

Tabelle 37 Art der Infektion verteilt auf die Risikogruppen und Erfolg / kein Erfolg der Ersttherapie

Risikogruppe	Infektion	Erfolg Ersttherapie	Kein Erfolg Ersttherapie
Standardrisiko	Angina	1	0
	FUO	3	2
	H. zoster	1	0
	Mukositis	4	1
	Pneumonie	3	3
	Pneumonie und Sepsis	0	1
	Sepsis	1	1
	Zahninfektion	1	0
	Zystitis	1	0
Gesamt Standardrisikogruppe		15	8
Hochrisiko	Aspergillose	0	2
	Enteritis bei Mukositis	0	1
	FUO	5	13
	hepato-lienal	0	1
	Mukositis	0	3
	Mukositis mit Sepsis	0	1
	Pleuritis	0	1
	Pneumonie	4	23
	pseudom. Kolitis	0	1
	Sepsis	2	16
Gesamt Hochrisikogruppe		11	62

Da es erst seit 1999 offizielle Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zur Behandlung neutropenischer Patienten gibt, sind 3 zeitlich zu trennende Gruppen zu unterscheiden. Dies sind erstens Patienten die vor 1999 behandelt wurden, zweitens Patienten die zwischen 1999 und 2001 behandelt wurden und drittens Patienten die ab 2001 behandelt wurden. Die zeitliche Aufteilung für die Chemotherapiezyklen in denen es zu einer Infektion kam erfolgt in Diagramm 9.

Diagramm 9 Anzahl Chemotherapiezyklen mit Infektion in den Therapieepisoden



In Tabelle 38 erfolgt die Darstellung, wie sich alle Aplasiedauern und Patientenzahlen auf die Therapieepisoden verteilen.

Tabelle 38 Aplasiedauerverteilung und Patientenzahlenverteilung auf die Therapieepisoden für alle Patienten

Therapieepisode	Patientenzahl	Chemozyklen	Aplasiedauer von/bis	Durchschnitts Aplasiedauer
bis 1999	14	29	6 bis 55	17,8
1999 bis 2001	53	105	5 bis 54	12,4
ab 2001	29	50	5 bis 48	13,2

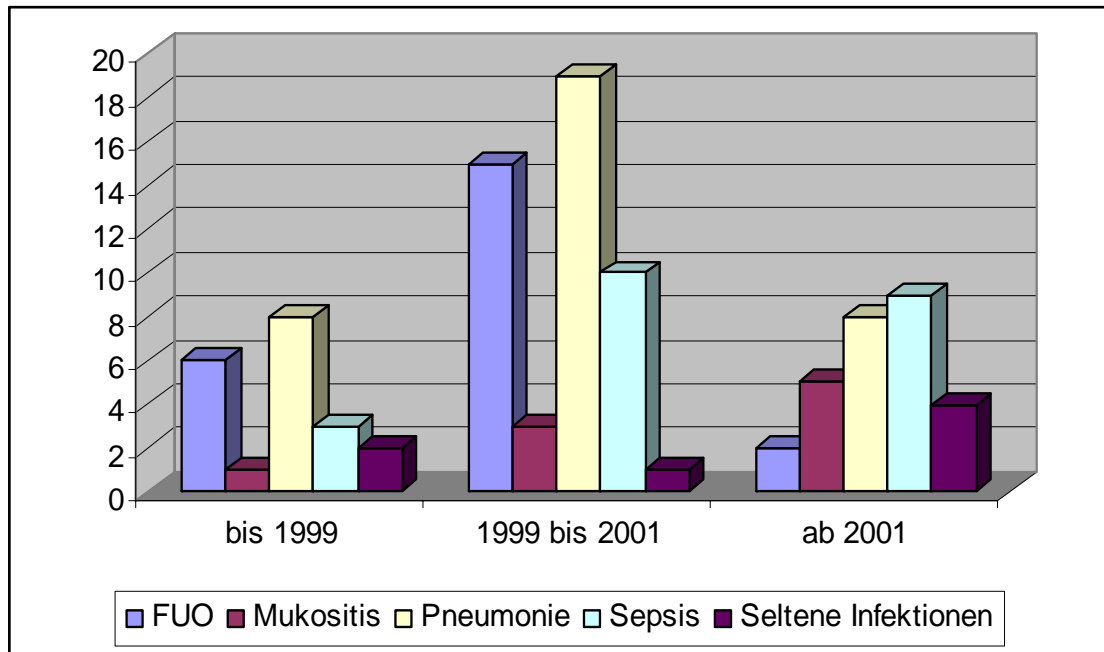
In Tabelle 39 erfolgt die Darstellung wie in Tabelle 36 für alle Therapiezyklen mit einer Infektion.

Tabelle 39 Aplasiedauerverteilung und Patientenzahlenverteilung auf die Therapieepisoden für die Patienten mit Infektion

Therapieepisode	Patientenzahl	Chemozyklen	Aplasiedauer von/bis	Durchschnitts Aplasiedauer
bis 1999	12	20	8 bis 55	20
1999 bis 2001	35	48	5 bis 54	17,1
ab 2001	21	28	5 bis 48	17,4

In Diagramm 10 ist die Verteilung der Infektionsarten auf die drei Therapieepisoden dargestellt.

Diagramm 10 Verteilung der Infektionsarten



Zu den seltenen Infektionen gehörten eine Zystitis, eine Pleuritis, eine schwere odontogene Infektion, eine Angina, eine hepato-lienale Infektion und einmalig ein Herpes zoster. Pneumonien, Mukositis und Sepsis waren häufige Infektionsgeschehen und 23-mal konnte keine Infektionsquelle (FUO) gesichert werden (24%).

In Diagramm 11 und 12 ist dargestellt wie sich die Infektionsarten bei den Chemotherapiezyklen verteilen, bei denen die Ersttherapie erfolgreich war bzw. nicht erfolgreich war.

Diagramm 11 Infektionsarten bei erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie

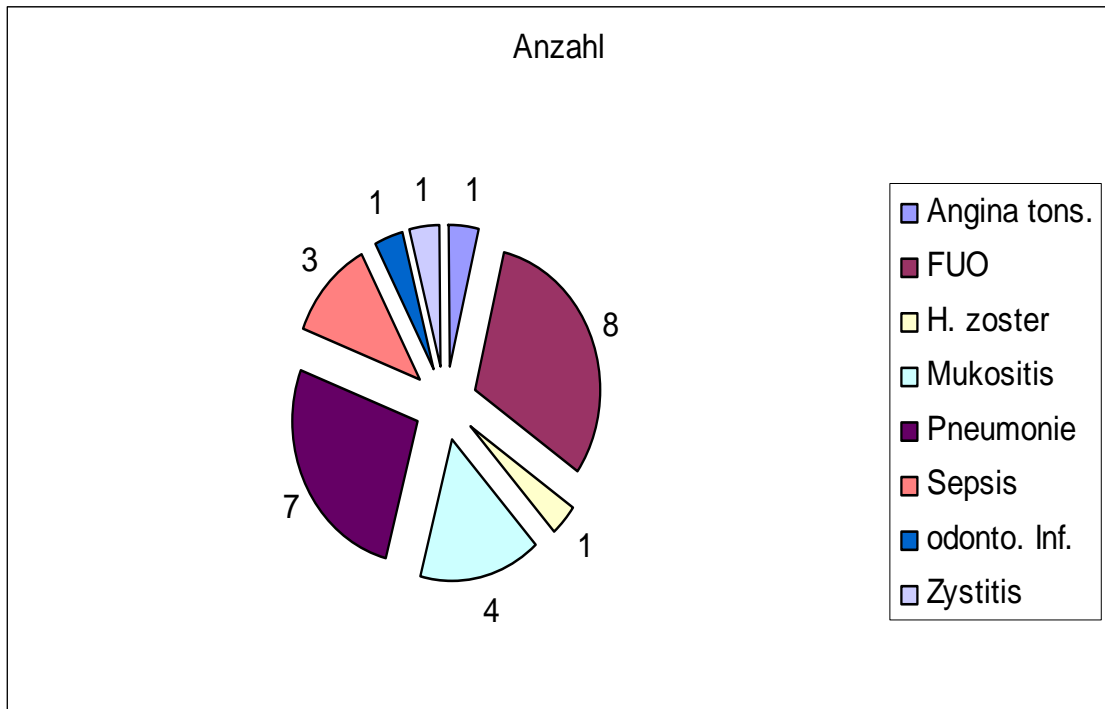
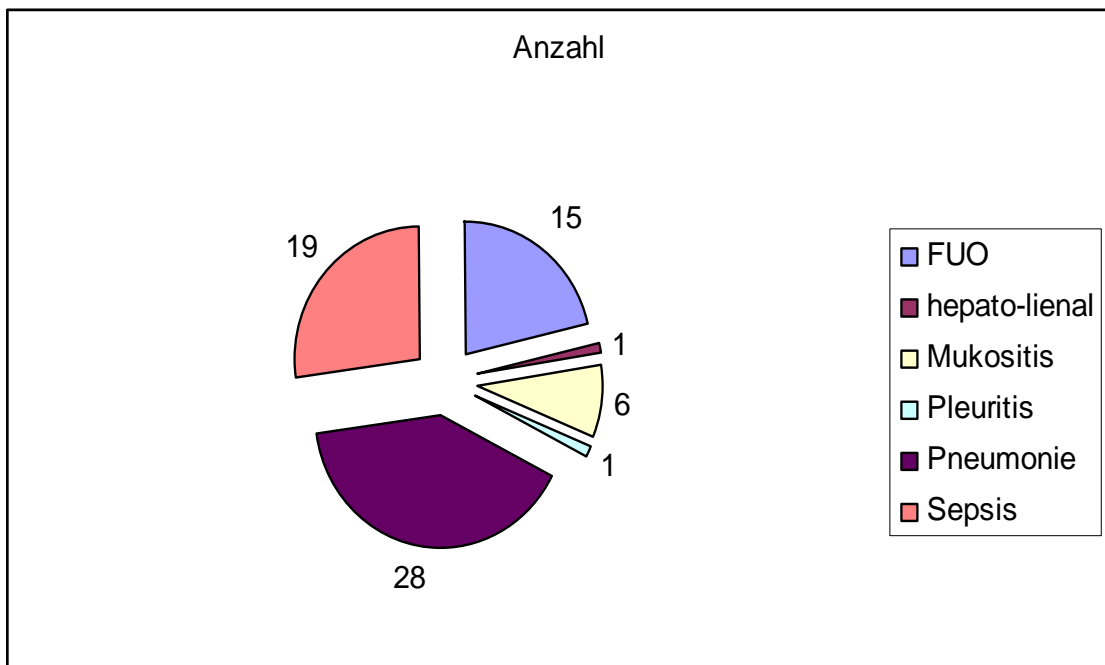


Diagramm 12 Infektionsarten bei nicht erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie



In Tabelle 40 ist für alle Patienten, bei denen die Ersttherapie erfolgreich war, die Art der Ersttherapie mit und ohne Kombinationspartner dargestellt, unabhängig von der Therapieepisode.

Tabelle 40 Erfolgreiche Ersttherapie mit Art des Kombinationspartners

Art der Ersttherapie	Kombinationspartner	Anzahl
Piperacillin/Tazobactam	Ciprofloxacin	1
Piperacillin/Tazobactam	Metronidazol	2
Piperacillin/Tazobactam	Fluconazol	1
Piperacillin/Tazobactam	keiner	13
Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	1
Piperacillin/Tazobactam	Clindamycin	1
Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	1
Imipenem	keiner	2
Imipenem	Gentamicin	2
Imipenem	Vancomycin	1
Aciclovir	keiner	1
Gesamtergebnis		26

Bei erfolgreicher Ersttherapie wurde in 50% der Fälle Piperacillin/Tazobactam ohne einen Kombinationspartner als first-line Antibiose gewählt. In Tabelle 41 ist für alle Patienten, bei denen die Ersttherapie nicht erfolgreich war, ebenfalls die Art der Ersttherapie dargestellt, unabhängig von der Therapieepisode.

Tabelle 41 Nicht erfolgreiche Ersttherapie mit Art des Kombinationspartners

Art der Ersttherapie	Kombinationspartner	Anzahl
Ciprofloxacin	Metronidazol	1
Metronidazol	keiner	4
Meropenem	keiner	1
Ceftriaxon	keiner	1
Levofloxacin	Metronidazol	1
Piperacillin/Tazobactam	keiner	41
Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	8
Piperacillin/Tazobactam	Ceftriaxon	1
Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	3
Ampicillin/Sulbactam	keiner	4
Vancomycin	keiner	1
Imipenem	keiner	4
Gesamtergebnis		70

Bei nicht erfolgreicher Ersttherapie wurde in 58,6% der Fälle Piperacillin/Tazobactam ohne einen Kombinationspartner als first-line Antibiose gewählt. In Tabelle 42 ist dargestellt, wie sich die Infektionsart zur Art der Ersttherapie verhält, für die Patienten, bei denen eine antibiotische Ersttherapie erfolgreich war, unabhängig von der Therapieepisode.

Tabelle 42 Infektionsart und Art der Ersttherapie mit Kombinationspartner bei erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie

Infektion	Art der Ersttherapie	Kombinationspartner	Anzahl
Angina tons.	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1
FUO	Piperacillin/Tazobactam	Metronidazol	1
FUO	Piperacillin/Tazobactam	keiner	2
FUO	Piperacillin/Tazobactam	Clindamycin	1
FUO	Imipenem	keiner	2
FUO	Imipenem	Gentamicin	2
H. zoster	Aciclovir	keiner	1
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	Metronidazol	1
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	Fluconazol	1
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	2
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	keiner	5
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	1
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	1
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	Ciprofloxacin	1
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1
Sepsis	Imipenem	Vancomycin	1
Zahninfektion	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1
Zystitis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1
Gesamtergebnis			26

In Tabelle 43 ist die Infektionsart mit der Art der Ersttherapie für die Patienten dargestellt, bei denen die Ersttherapie nicht erfolgreich war.

Tabelle 43 Infektionsart und Art der Ersttherapie mit Kombinationspartner bei nicht erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie

Infektion	Art der Ersttherapie	Kombinationspartner	Anzahl
Aspergillose (Lunge)	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1
Aspergillose (Lunge)	Ampicillin/Sulbactam	keiner	1
FUO	Piperacillin/Tazobactam	keiner	5
FUO	Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	4
FUO	Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	1
FUO	Piperacillin/Tazobactam	keiner	4

FUO	Piperacillin/Tazobactam	Ceftriaxon	1
hepato-lienal	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	4
Mukositis	Ampicillin/Sulbactam	keiner	1
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1
Pleuritis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1
Pneumonie	Metronidazol	keiner	1
Pneumonie	Meropenem	keiner	1
Pneumonie	Ceftriaxon	keiner	1
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	keiner	15
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	1
Pneumonie	Ampicillin/Sulbactam	keiner	2
Pneumonie	Vancomycin	keiner	1
Pneumonie	Imipenem	keiner	4
Sepsis	Ciprofloxacin	Metronidazol	1
Sepsis	Metronidazol	keiner	3
Sepsis	Levofloxacin	Metronidazol	1
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	9
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	3
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	2
Gesamtergebnis			70

Die gleichen Daten wie in den Tabellen 40 bis 43 werden im nachfolgenden nun noch in Abhängigkeit von den einzelnen Therapieepisoden dargestellt.

Tabelle 44 Erfolgreiche Ersttherapie mit Art des Kombinationspartners nach Therapieepisoden

Art der Ersttherapie	Kombinationspartner	Anzahl	Therapieepisode
Piperacillin/Tazobactam	keiner	2	1996 bis 1998
Imipenem	keiner	1	
Gesamtergebnis		3	
Piperacillin/Tazobactam	Ciprofloxacin	1	1999 bis 2001
Piperacillin/Tazobactam	Metronidazol	2	
Piperacillin/Tazobactam	Fluconazol	1	
Piperacillin/Tazobactam	keiner	4	
Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	1	
Piperacillin/Tazobactam	Clindamycin	1	
Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	1	
Imipenem	keiner	1	
Imipenem	Gentamicin	2	
Aciclovir	keiner	1	
Gesamtergebnis		15	
Piperacillin/Tazobactam	Keiner	7	2002 bis 2003
Imipenem	Vancomycin	1	
Gesamtergebnis		8	

Tabelle 45 Nicht erfolgreiche Ersttherapie mit Art des Kombinationspartners nach Therapieepisoden

Ersttherapie	Kombinationspartner	Anzahl	Therapieepisode
Metronidazol	keiner	2	1996 bis 1998
Ceftriaxon	keiner	1	
Piperacillin/Tazobactam	keiner	7	
Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	4	
Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	2	
Imipenem	keiner	1	
Gesamtergebnis		17	
Levofloxacin	Metronidazol	1	1999 bis 2001
Piperacillin/Tazobactam	keiner	23	
Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	3	
Piperacillin/Tazobactam	Ceftriaxon	1	
Ampicillin/Sulbactam	keiner	1	
Vancomycin	keiner	1	
Imipenem	keiner	3	
Gesamtergebnis		33	
Ciprofloxacin	Metronidazol	1	2002 bis 2003
Metronidazol	keiner	2	
Meropenem	keiner	1	
Piperacillin/Tazobactam	keiner	11	
Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	1	
Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	1	
Ampicillin/Sulbactam	keiner	3	
Gesamtergebnis		20	

Tabelle 46 Infektionsart und Art der Ersttherapie mit Kombinationspartner bei erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie nach Therapieepisoden

Infektion	Art der Ersttherapie	Kombinationspartner	Anzahl	Therapieepisode
FUO	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	1996 bis 1998
FUO	Imipenem	keiner	1	
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	
FUO	Piperacillin/Tazobactam	Metronidazol	1	1999 bis 2001
FUO	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	
FUO	Piperacillin/Tazobactam	Clindamycin	1	
FUO	Imipenem	keiner	1	
FUO	Imipenem	Gentamicin	2	
H. zoster	Aciclovir	keiner	1	
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	Metronidazol	1	
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	Fluconazol	1	

Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	keiner	3	
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	1	
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	1	
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	Ciprofloxacin	1	
Angina	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	2002 bis 2003
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	2	
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	keiner	2	
Sepsis	Imipenem	Vancomycin	1	
Zahninfektion	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	
Zystitis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	

Tabelle 47 Infektionsart und Art der Ersttherapie mit Kombinationspartner bei nicht erfolgreicher antibiotischer Ersttherapie nach Therapieepisoden

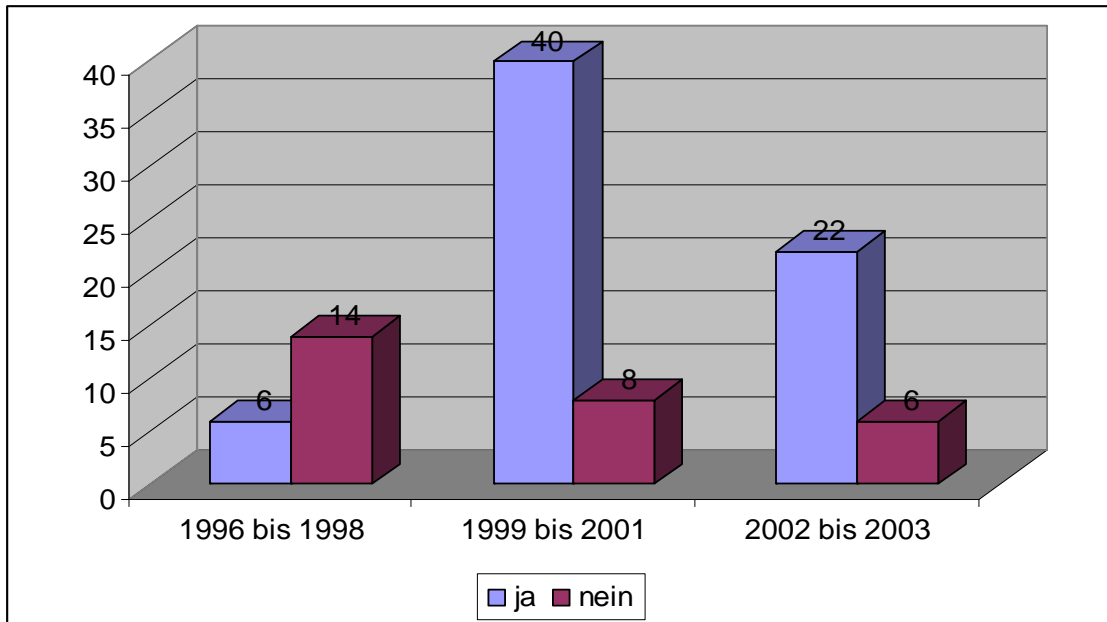
Infektion	Art der Ersttherapie	Kombinationspartner	Anzahl	Therapieepisode
FUO	Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	3	1996 bis 1998
FUO	Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	1	
hepato-lienal	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	2	
Pneumonie	Metronidazol	keiner	1	
Pneumonie	Ceftriaxon	keiner	1	
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	keiner	4	
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	1	
Pneumonie	Imipenem	keiner	1	
Sepsis	Metronidazol	keiner	1	
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	1	
FUO	Piperacillin/Tazobactam	keiner	5	1999 bis 2001
FUO	Piperacillin/Tazobactam	keiner	3	
FUO	Piperacillin/Tazobactam	Ceftriaxon	1	
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	keiner	9	
Pneumonie	Ampicillin/Sulbactam	keiner	1	
Pneumonie	Vancomycin	keiner	1	
Pneumonie	Imipenem	keiner	3	
Sepsis	Levofloxacin	Metronidazol	1	
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	5	
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	3	
Aspergillose	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	2002 bis 2003
Aspergillose	Ampicillin/Sulbactam	keiner	1	
FUO	Piperacillin/Tazobactam	Gentamicin	1	
FUO	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	
Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1	
Mukositis	Ampicillin/Sulbactam	keiner	1	

Mukositis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1
Pleuritis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	1
Pneumonie	Meropenem	keiner	1
Pneumonie	Piperacillin/Tazobactam	keiner	2
Pneumonie	Ampicillin/Sulbactam	keiner	1
Sepsis	Ciprofloxacin	Metronidazol	1
Sepsis	Metronidazol	keiner	2
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	keiner	4
Sepsis	Piperacillin/Tazobactam	Vancomycin	1

Bei 70 Chemotherapiezyklen waren eine oder mehrere Therapieumstellungen notwendig. Im Durchschnitt waren zwei Umstellungen notwendig (zwischen ein und sechs). Auf eine detaillierte Darstellung der einzelnen Therapieumstellungen wird hier verzichtet, da es sich um ein insgesamt sehr heterogenes und oft individuell angepasstes Vorgehen handelt. Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass es für die erste Therapieepisode zwischen 1996 und 1998 gar keine formulierten Therapiestandards für eine Umstellung der Antibiose gab und es ab 1999 für die Standardrisikogruppe für die ersten beiden Modifikationen und für die Hochrisikogruppe lediglich für die erste Modifikation einen vorgegebenen Standard gab.

In Diagramm 13 ist die Verteilung für die Einhaltung der vorgegebenen Therapiestandards nach Therapieepisode für alle betroffenen Chemotherapiezyklen dargestellt.

Diagramm 13 Einhaltung der vorgegebenen Therapiestandards bei Ersttherapie nach Therapieepisode für alle Chemotherapiezyklen mit Infektion



In Diagramm 14 und 15 ist dargestellt wie sich die Einhaltung der Therapiestandards bei Ersttherapie getrennt nach Erfolg bzw. Nichterfolg der Ersttherapie darstellt.

Diagramm 14 Einhaltung der vorgegebenen Therapiestandards bei erfolgreicher Ersttherapie

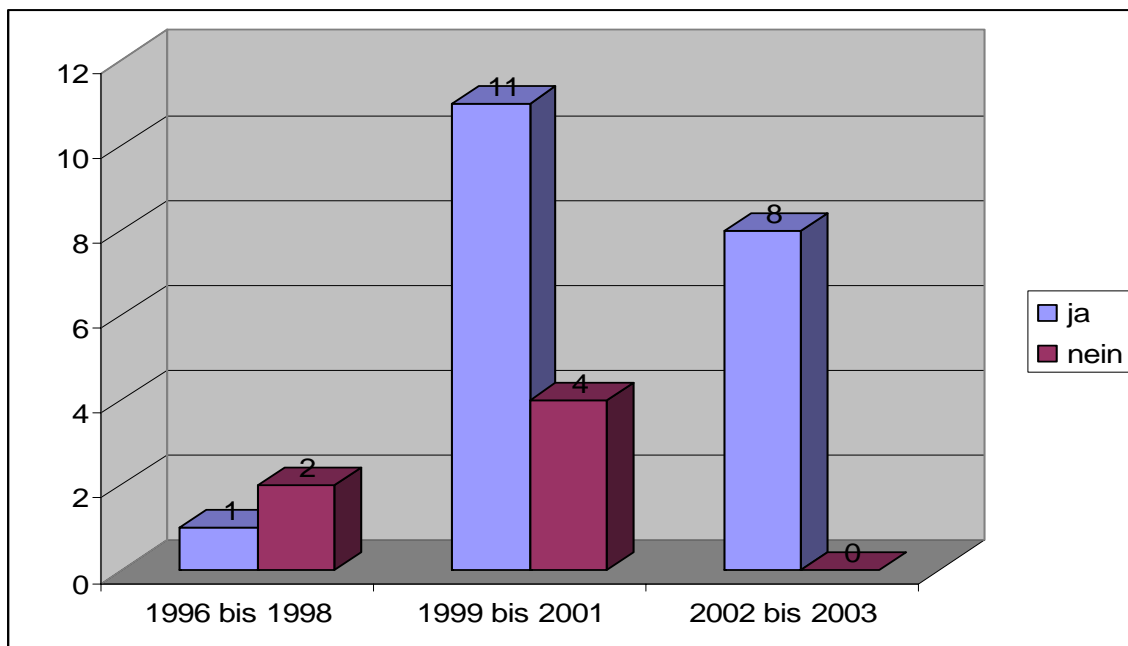


Diagramm 15 Einhaltung der vorgegebenen Therapiestandards bei nicht erfolgreicher Ersttherapie

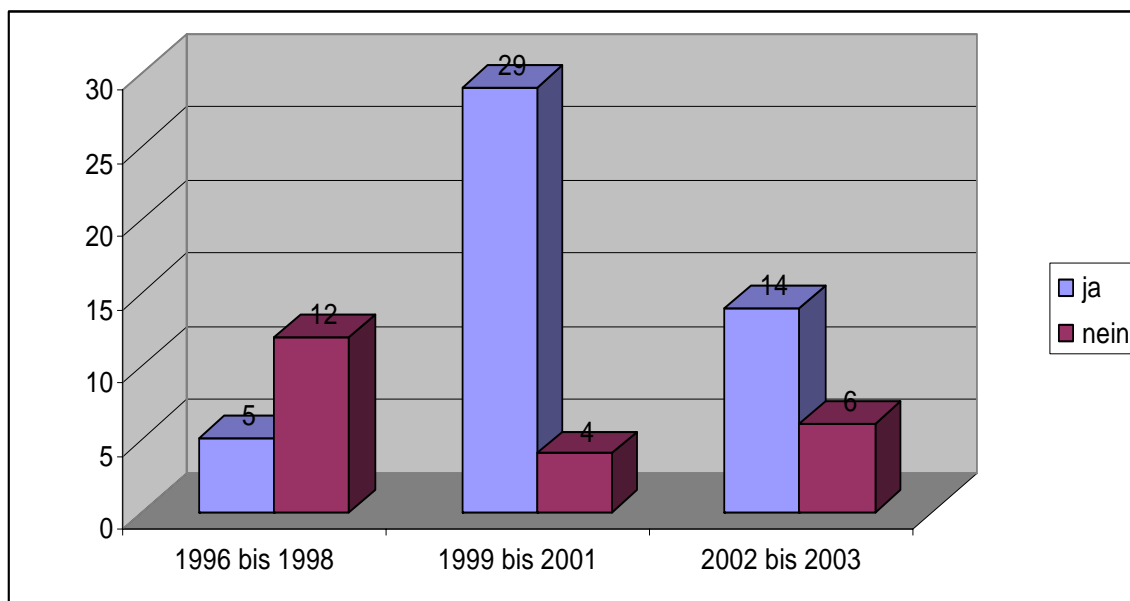
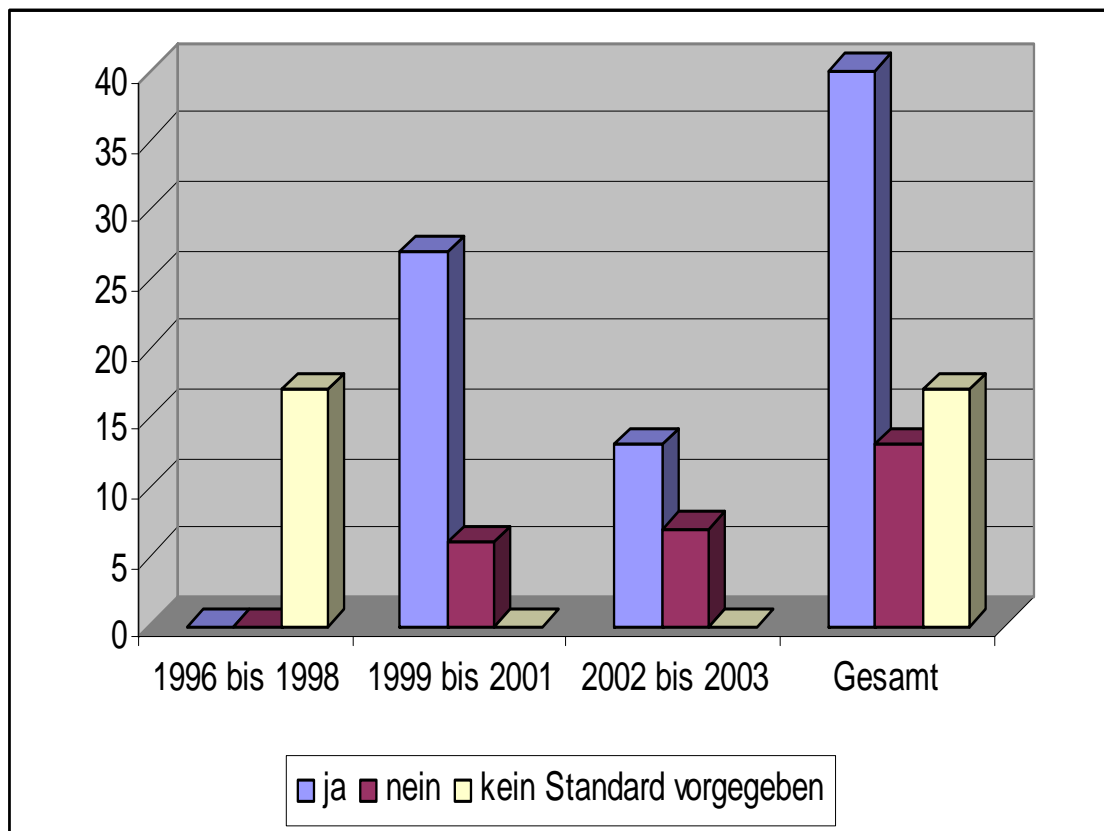


Tabelle 48 Prozentuale Verteilung der Einhaltung der Therapiestandards bei Ersttherapie

Gruppe	1996 bis 1998	1999 bis 2001	2002 bis 2003	Gesamt
Erfolgreiche Ersttherapie	33,33%	73,33%	100%	76,92%
Nicht erfolgreiche Ersttherapie	29,41%	87,88%	70,00%	68,57%
Insgesamt	30,00%	83,33%	78,57%	70,83%

Diagramm 16 Einhaltung der vorgegebenen Therapiestandards bei den Therapieumstellungen bei nicht erfolgreicher Ersttherapie



Insgesamt sind von den 96 Patienten 10 an einer Infektion verstorben. Die Gesamtsterblichkeit ohne Berücksichtigung der Therapieepisoden für alle Patienten lag also bei 10,4%. Bezogen auf die Chemotherapiezyklen kam es bei den 184 durchgeführten Chemotherapiezyklen mit einer entsprechenden Aplasiedauer also in 5,4% zu einem Versterben der Patienten bzw. bezogen auf die Chemotherapiezyklen mit einer Infektion in 10,4% zu einem Versterben.

Die durchschnittliche Aplasiedauer lag für die verstorbenen Patienten bei 22,3 Tagen (zwischen 11 und 55). Von den 10 verstorbenen Patienten hatten 9 eine AML und 1 Patient eine ALL. Das Durchschnittsalter betrug 53 Jahre. Im Folgenden werden die wesentlichen statistischen Zahlen in Tabellenform für diese Patienten dargestellt.

Tabelle 49 Darstellung der Verteilung der verstorbenen Patienten auf die Therapieepisoden

Therapieepisode	Anzahl	Durchschnitts Aplasiedauer	Durchschnittsalter
bis 1999	5	22,6	57,4
1999 bis 2001	2	19	56
ab 2001	3	24	43,7

Tabelle 50 Darstellung der Sterberaten bezogen auf die Therapieepisoden

Therapie Episode	Sterberate bezogen auf alle Chemozyklen	Sterberate bezogen auf die Chemozyklen mit Infektion	Sterberate bezogen auf alle Patienten	Sterberate bezogen auf alle Patienten mit Infektion
bis 1999	17,24%	25,00%	35,71%	41,67%
1999 bis 2001	1,96%	4,17%	3,77%	5,71%
ab 2001	6,00%	10,71%	10,34%	14,29%

Tabelle 51 Darstellung der Sterberaten bezogen auf die Patienten der Hochrisikogruppe und die Patienten mit akuter Leukämie

Therapie Episode	Sterberate bezogen auf die Patienten der HR Gruppe	Sterberate bezogen auf die Chemozyklen der HR Gruppe	Sterberate bezogen auf die Leukämie Patienten	Sterberate bezogen auf die Chemozyklen der Leukämie Patienten
bis 1999	38,46%	21,74%	38,46%	17,86%
1999 bis 2001	7,14%	4,17%	7,14%	3,23%
ab 2001	20,00%	13,64%	17,65%	10,71%

Diagramm 17 Verteilung der Infektionsarten bei den verstorbenen Patienten

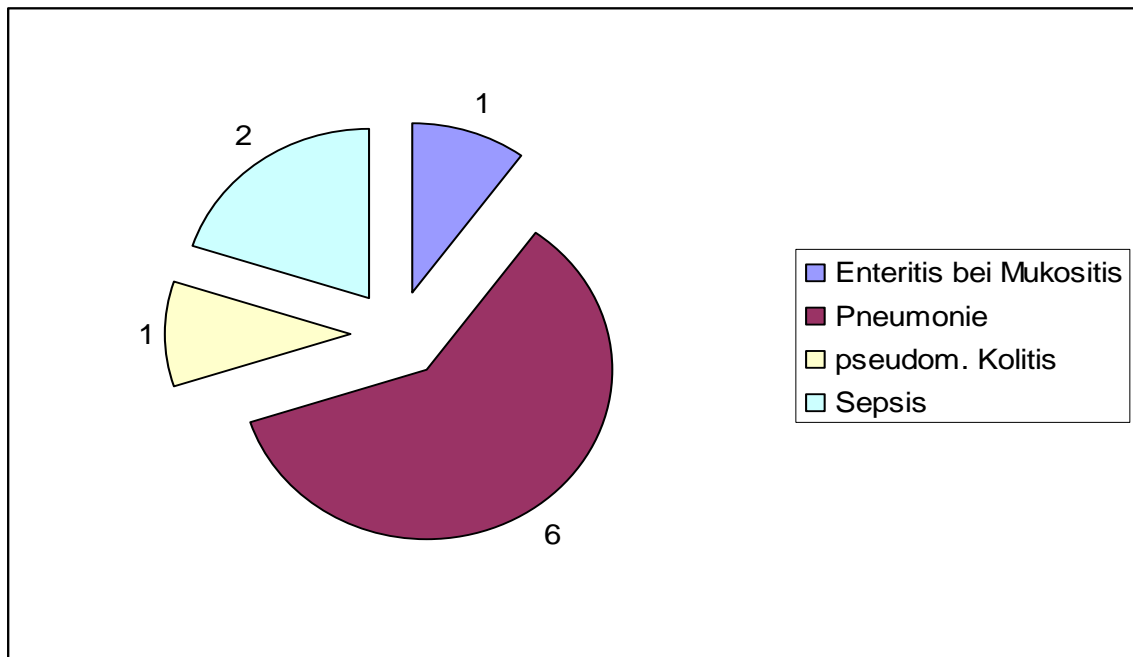
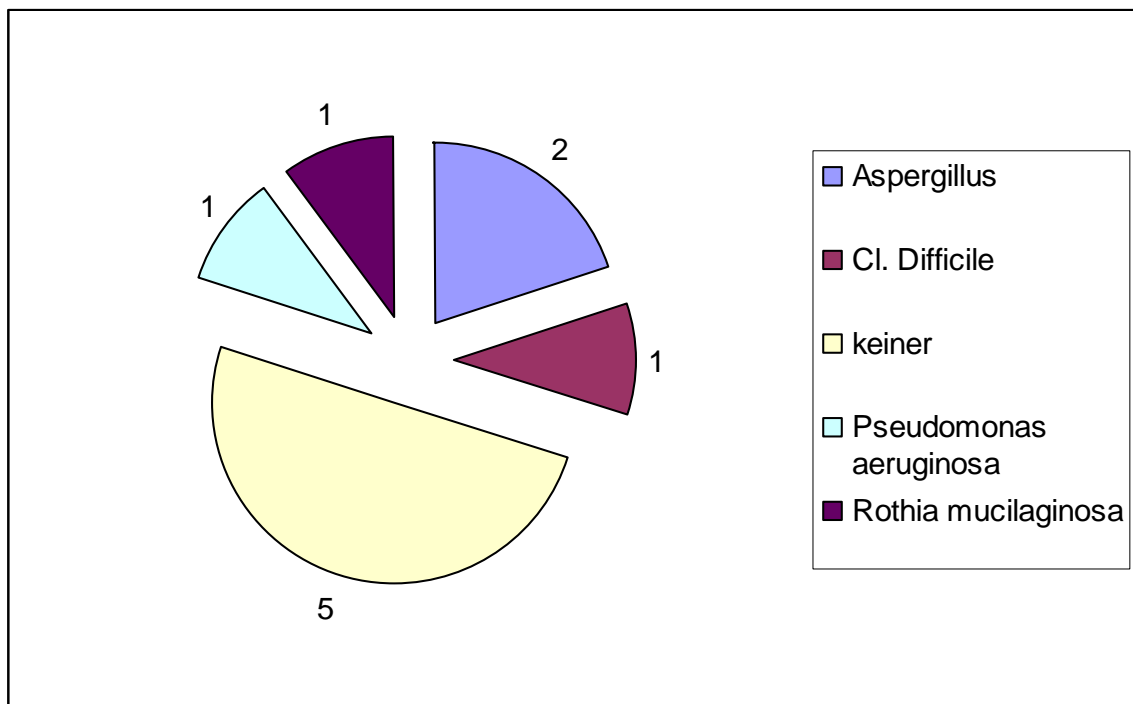


Diagramm 18 Verteilung des Keimnachweises bei den verstorbenen Patienten



In Tabelle 52 erfolgt die Zuordnung des Keimnachweises zu der jeweiligen Infektion.

Tabelle 52 Zuordnung des Keimnachweises zur Infektion für die verstorbenen Patienten

Infektion	Erreger	Anzahl
Enteritis bei Mukositis	keiner	1
Pneumonie	Aspergillus	2
	keiner	4
Pseudom. Kolitis	Cl. Difficile	1
Sepsis	Pseudomonas aeruginosa	1
	Rothia mucilaginosa	1

Neben der Sterblichkeit im Rahmen der einzelnen Therapieepisoden muss zusätzlich noch die Sterblichkeit vor und nach Errichtung des Aplasiebereiches untersucht werden. Dieser wurde zwischen 2000 und 2001 errichtet. Die Verteilung ist in den folgenden beiden Tabellen dargestellt.

Tabelle 53 Chemozyklen vor und nach Errichtung des Aplasiebereiches nach Anzahl und mit Infektionsrate

Therapieepisode	Gesamt	mit Infektion	ohne Infektion	Infektionsrate
vor Errichtung Aplasiebereich	90	43	47	47,78%
nach Errichtung Aplasiebereich	94	53	41	56,38%

Tabelle 54 Sterberate vor und nach Errichtung des Aplasiebereiches

Therapieepisode	Sterberate Gesamt	Sterberate bei Chemozyklen mit Infektion
vor Errichtung Aplasiebereich	5,56%	11,63%
nach Errichtung Aplasiebereich	5,32%	9,43%

Tabelle 55 Durchschnittliche Aplasiedauern vor und nach Errichtung des Aplasiebereiches

Therapie-Episode	Durchschnittliche Aplasie-dauer Gesamt	Spannweite in den Jahren	Durchschnittliche Aplasie-dauer HR Gruppe	Durchschnittliche Aplasie-dauer SR Gruppe
Vor Errichtung Aplasiebereich	13,62	9,15 bis 21,30	19,5	7,48
Nach Errichtung Aplasiebereich	13,27	11,63 bis 14,62	19,89	6,64

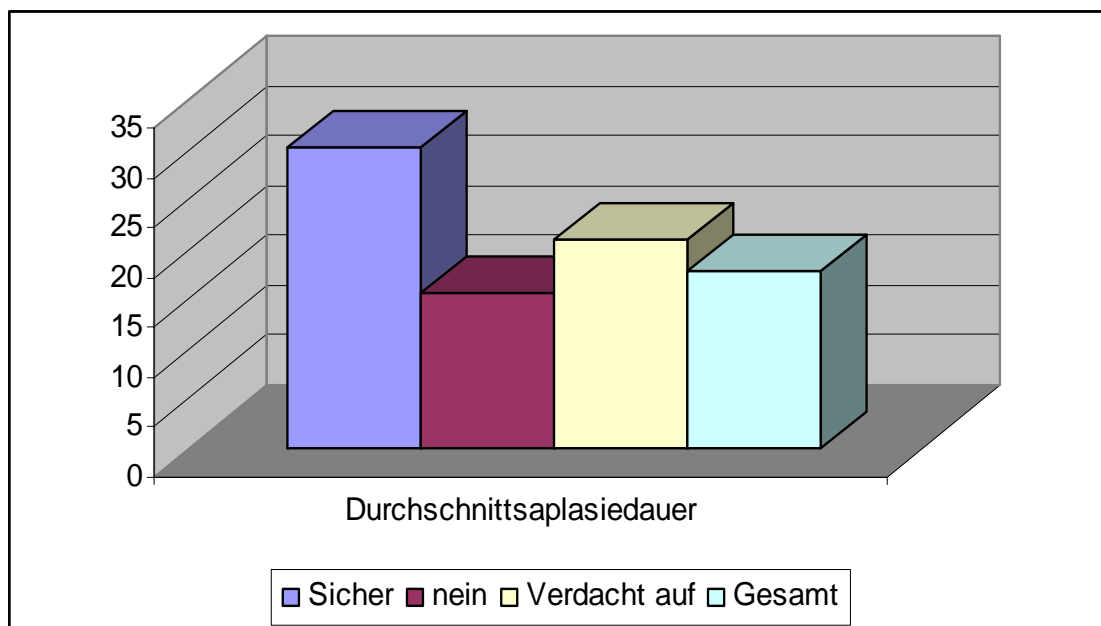
3.3.3 Antimykotikatherapie

Lediglich bei 3 der 96 Infektionen bestand eine gesicherte Pilzinfektion. Dabei wurde einmal eine Candida Infektion nachgewiesen und zweimal eine Aspergillose. Ein Großteil der Patienten wurde mit Antimykotika behandelt, um eine wahrscheinliche Pilzinfektion zu behandeln. Dies waren Patienten, bei denen aufgrund von CT Untersuchungen und dem Nachweis von entsprechenden pulmonalen Infiltraten der V. a. eine Aspergillose bestand. Diese Patienten sind in den anderen Kapiteln unter der Infektionsart Pneumonie mit subsumiert, da es sich hier um wahrscheinliche (Pilz-) Infektionen handelt, und nur eine Pneumonie klinisch sicher diagnostiziert werden kann, die eine empirische Therapie nach sich zieht. Trotzdem soll diese wichtige Patientengruppe nun hier noch einmal genau dargestellt werden, wobei die Patienten mit Verdacht auf eine Aspergillose entsprechend mit untersucht werden.

In Diagramm 19 werden die durchschnittlichen Aplasiedauern für die einzelnen Gruppen dargestellt. Dabei wird in folgende Gruppen unterteilt:

1. Patienten mit einer sicheren Pilzinfektion
2. Patienten ohne Nachweis einer Pilzinfektion (mit Infektion)
3. Patienten mit Verdacht auf eine Pilzinfektion
4. Die durchschnittliche Aplasiedauer für alle Patienten mit einer Infektion

Diagramm 19 Gegenüberstellung der durchschnittlichen Aplasiedauer bei Patienten mit Nachweis bzw. Verdacht auf eine Pilzinfektion und Patienten mit Infektion ohne Nachweis bzw. Verdacht auf eine Pilzinfektion



Hier zeigt sich, dass bei den Patienten, bei denen eine Pilzinfektion nachgewiesen werden konnte die Aplasiedauer am längsten war, während bei den Patienten bei denen kein Verdacht auf eine Pilzinfektion bestand die Aplasiedauer deutlich kürzer war. In Tabelle 56 erfolgt die Verteilung der Pilzinfektionen auf die einzelnen Therapieepisoden mit Unterteilung für die Risikogruppen.

Tabelle 56 Anzahl der Pilzinfektionen nach Risikogruppen verteilt auf die Therapieepisoden

Risikogruppe	Pilzinfektion	1996 bis 1998	1999 bis 2001	2002 bis 2003	Gesamt
Standardrisiko	Ja	0	1	0	1
	Nein	2	9	5	16
	Verdacht	0	2	0	2
Hochrisiko	Ja	1	0	1	2
	Nein	12	21	13	46
	Verdacht	5	15	9	29

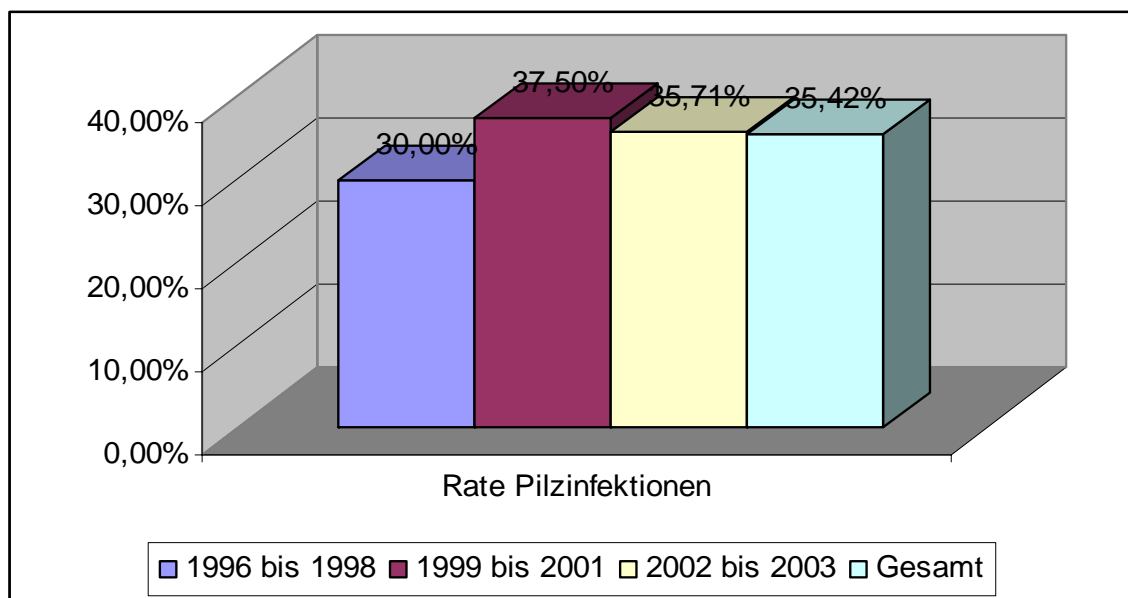
In Tabelle 57 ist in gleicher Verteilung die Durchschnitts Aplasiedauer für die einzelnen Patientengruppen dargestellt

Tabelle 57 Durchschnittliche Aplasiedauer nach Risikogruppen verteilt auf die Therapieepisoden

Risikogruppe	Pilz- infektion	1996 bis 1998	1999 bis 2001	2002 bis 2003	Gesamt
Standardrisiko	Ja		6,0		6,0
	Nein	8,5	7,8	8,4	8,1
	Verdacht		9,5		9,5
Hochrisiko	Ja	55,0		30,0	42,5
	Nein	17,8	19,7	16,2	18,2
	Verdacht	22,6	20,9	22,9	21,8

In Diagramm 20 ist die Rate an Pilzinfektionen für die einzelnen Therapieepisoden dargestellt, wobei nur Patienten mit Infektion berücksichtigt sind.

Diagramm 20 Rate an Pilzinfektionen nach Therapieepisoden



In Tabelle 58 sind für die einzelnen Therapieepisoden noch mal die wesentlichen Zahlen zusammengefasst.

Tabelle 58 Zusammenfassung der wesentlichen Zahlen nach Therapieepisoden

Therapieepisode	Anzahl Infektionen	Pilz- infektionen	Rate Pilzinfektionen	Durchschnitts Aplasiedauer
1996 bis 1998	20	6	30,00%	19,950
1999 bis 2001	48	18	37,50%	17,125
2002 bis 2003	28	10	35,71%	17,429
Gesamt	96	34	35,42%	17,802

Im Verlauf der Jahre haben sich die Therapieempfehlungen bei Pilzinfektionen verändert. Zusätzlich fanden neue Medikamente wie Itraconazol Eingang in die Prophylaxe. Dementsprechend verteilt sich auch der Anteil an Patienten, die eine entsprechende Prophylaxe erhalten haben unterschiedlich auf die Therapieepisoden. Dieses ist in Tabelle 59 dargestellt.

Tabelle 59 Anteil der Itraconazol Prophylaxe an den Gesamtpatienten

Therapieepisode	Anteil Itraconazol Prophylaxe
1996 bis 1998	6,90%
1999 bis 2001	29,52%
2002 bis 2003	40,00%
Gesamt	28,80%

In Tabelle 60 ist dargestellt wie sich die Rate an Pilzinfektionen mit und ohne Itraconazol Prophylaxe verhält. Wobei hier alle Patienten der Therapieepisoden berücksichtigt sind, also nicht nur die mit einer Infektion.

Tabelle 60 Rate Pilzinfektionen mit und ohne Itraconazol Prophylaxe nach Therapieepisoden unterteilt nach Risikogruppen

Therapie Episode	Standardrisiko Gruppe		Hochrisiko Gruppe		Gesamt
	mit Itraconazol Proph.	ohne Itraconazol Proph.	mit Itraconazol Proph.	ohne Itraconazol Proph.	
1996 bis 1998	kam nicht vor	0,00%	50,00%	23,81%	20,69%
1999 bis 2001	0,00%	6,25%	31,82%	30,77%	17,14%
2002 bis 2003	0,00%	0,00%	53,33%	18,18%	20,00%
Gesamt	0,00%	4,11%	41,03%	25,86%	18,48%

Tabelle 61 Darstellung der durchschnittlichen Aplasiedauern verteilt auf die Therapieepisoden unterteilt nach Risikogruppen in Abhängigkeit von der Itraconazol Prophylaxe

Therapie Episode	Standardrisiko Gruppe		Hochrisiko Gruppe	
	mit Itraconazol Proph.	ohne Itraconazol Proph.	mit Itraconazol Proph.	ohne Itraconazol Proph.
1996 bis 1998	kam nicht vor	7,5	36,0	19,0
1999 bis 2001	7,8	7,1	19,3	17,7
2002 bis 2003	7,6	6,3	21,7	21,6
Gesamt	7,7	6,9	21,1	18,7

In den beiden folgenden Diagrammen sind einmal die Rate an Pilzinfektionen und zum anderen die durchschnittliche Aplasiedauer für diese Patientengruppen für alle Patienten mit einer AML in Abhängigkeit von der Durchführung einer Itraconazol Prophylaxe für die einzelnen Therapieepisoden dargestellt

Diagramm 21 Rate an Pilzinfektionen mit und ohne Itraconazol Prophylaxe nach Therapieepisoden für alle Patienten mit einer AML

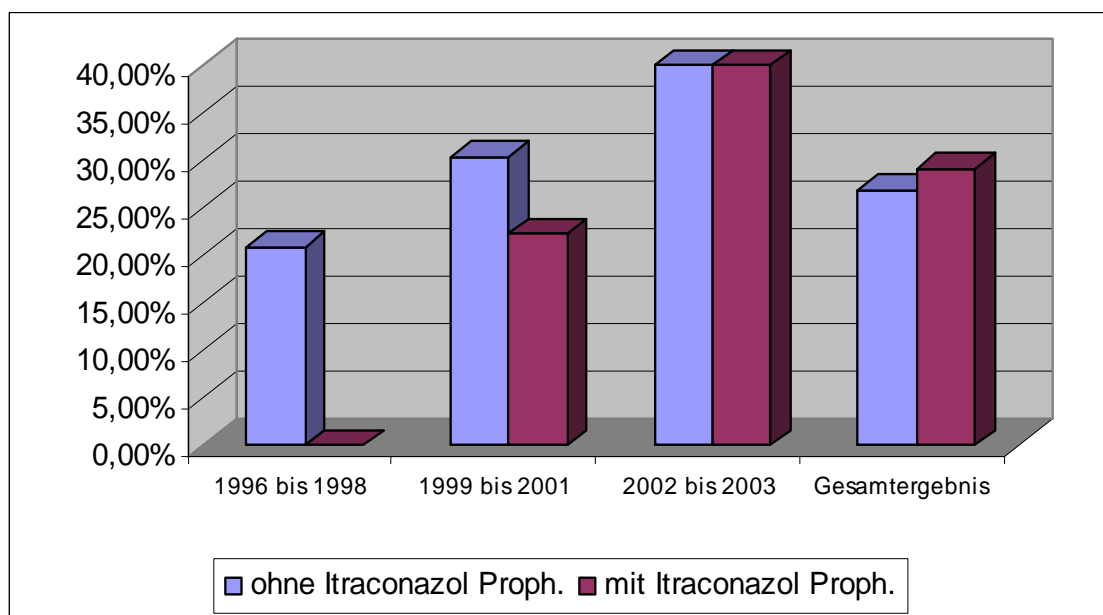
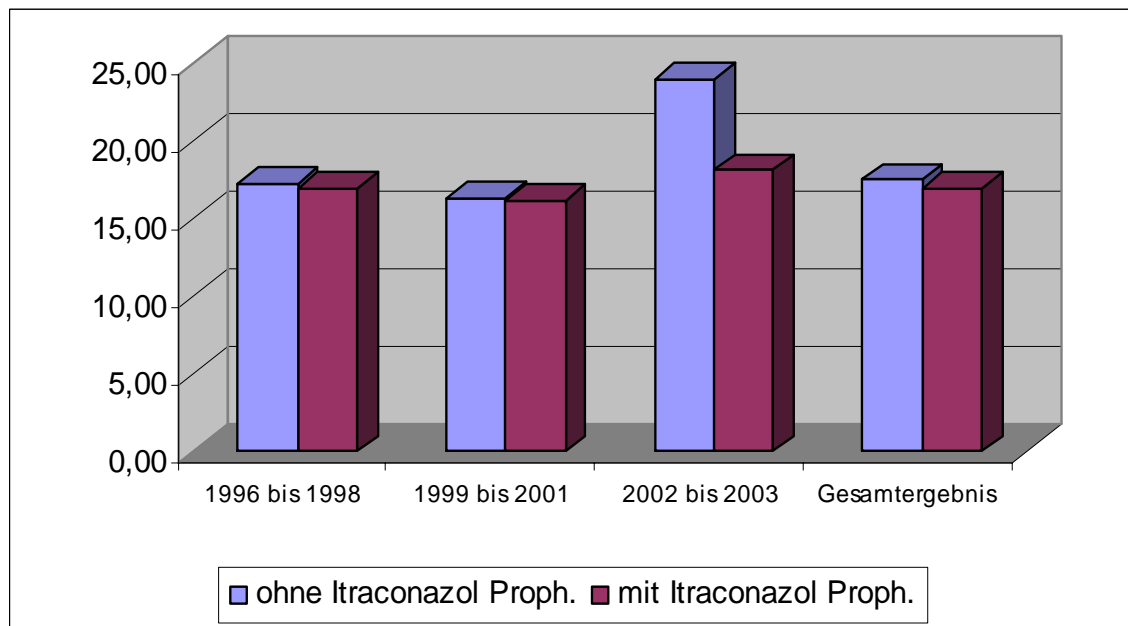


Diagramm 22 Durchschnittliche Aplasiedauer mit und ohne Itraconazol Prophylaxe nach Therapieepisoden für alle Patienten mit einer AML



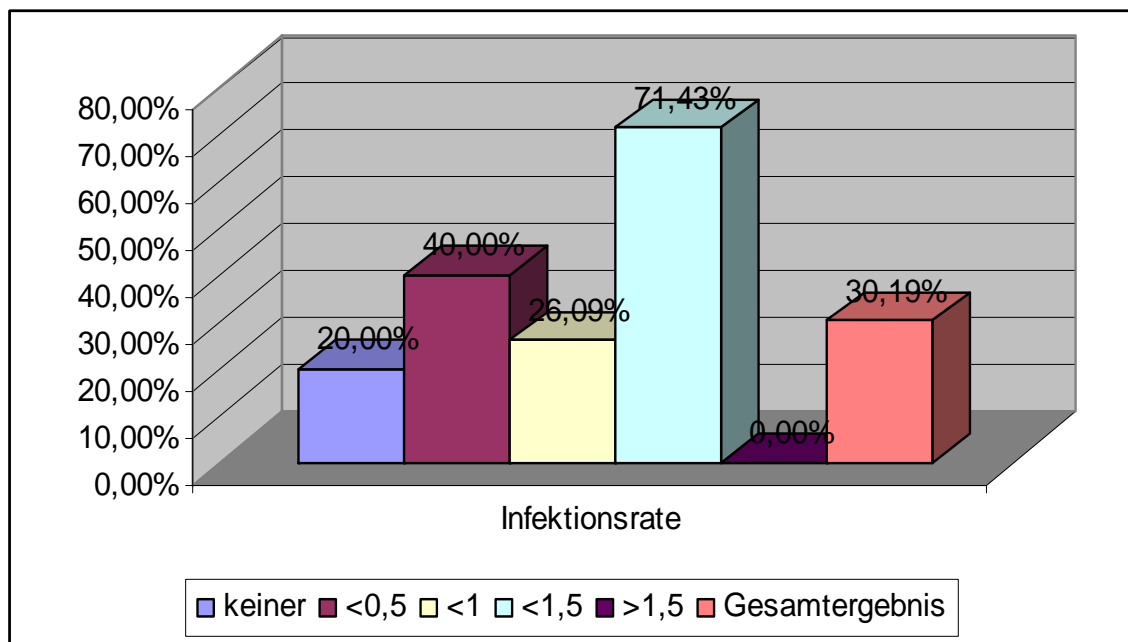
Ebenfalls im Laufe der Zeit hat es sich durchgesetzt, die Itraconazol Dosierung durch Spiegelbestimmungen zu kontrollieren und dann entsprechend die Dosierung anzupassen. In den Zyklen wurde dabei unterschiedlich oft eine Spiegelbestimmung durchgeführt. Maximal wurde 4 Spiegelbestimmungen in einem Zyklus durchgeführt. Insgesamt wurde bei 53 Chemotherapiezyklen eine Itraconazol Prophylaxe durchgeführt. Dabei wurden bei 38 Chemotherapiezyklen auch Spiegelbestimmungen durchgeführt. In Tabelle 62 ist deshalb für die Patienten, bei denen eine Itraconazolprophylaxe durchgeführt worden ist, die Höhe der Spiegelbestimmungen dargestellt, soweit diese durchgeführt wurden.

Tabelle 62 Anzahl Spiegelbestimmungen mit Darstellung von Mittel-, Maximal- und Minimalwert

Anzahl Spiegelbestimmungen	Mittelwert	Maximalwert	Minimalwert
1	0,46	0,46	0,46
	0,50	0,50	0,50
	0,53	0,53	0,53
	0,60	0,60	0,60
	0,67	0,67	0,67
	0,69	0,69	0,69
	0,73	0,73	0,73
	0,76	0,76	0,76
	0,84	0,84	0,84
	0,90	0,90	0,90
	0,94	0,94	0,94
	1,07	1,07	1,07
	1,17	1,17	1,17
	1,50	1,50	1,50
	2,00	2,00	2,00
2	0,30	0,39	0,20
	0,45	0,45	0,45
	0,50	0,74	0,25
	0,58	0,86	0,30
	0,61	0,62	0,59
	0,63	0,65	0,61
	0,66	0,78	0,54
	0,78	1,40	0,15
	1,07	1,60	0,54
	1,15	1,70	0,60
	1,17	1,85	0,48
	1,34	1,68	0,99
3	0,72	1,10	0,20
	0,81	1,00	0,57
	0,95	1,04	0,80
	1,43	1,80	0,80
	1,53	1,87	1,10
4	0,39	0,56	0,32
	0,68	1,92	0,10
	0,73	1,20	0,24
	0,80	1,30	0,24

Anhand dieser Werte können nun Gruppen mit bestimmten Spiegelhöhen eingeteilt werden. Im folgenden Diagramm wird in Abhängigkeit von der Spiegelhöhe die Rate an Pilzinfektionen für die jeweilige Untergruppe dargestellt. Die Zuteilung zur Gruppe erfolgt über den Mittelwert der bestimmten Spiegel.

Diagramm 23 Rate an Pilzinfektionen in Abhängigkeit von der Spiegelhöhe bei durchgeführter Itraconazol Prophylaxe



In Tabelle 63 erfolgt die Gegenüberstellung der Chemotherapieformen mit der Anzahl der sicheren Pilzinfektionen, der Zyklen ohne Nachweis oder Verdacht auf eine Pilzinfektion und die Zyklen mit Verdacht auf eine Pilzinfektion sowie die Rate an Pilzinfektionen (sicher und wahrscheinlich).

Tabelle 63 Gegenüberstellung der Chemotherapieform mit Verteilung auf die Infektionsform

Chemotherapie	Sichere Pilz- infektion	Keine Pilz- infektion	Verdacht auf Pilzinfektion	Gesamt	Rate Pilz- infektionen
B-ALL		2		2	0,0%
BEACOPP	1	1		2	50,0%
Cyclophosphamid		2		2	0,0%
Cytosin/Idarubicin			1	1	100,0%
Cytosin/Mitomycin	1			1	100,0%
DAI		12	9	21	42,9%
DAI		1		1	0,0%
DAI/II		2	1	3	33,3%
DAI/MAMAC		1		1	0,0%
DAII		3	2	5	40,0%
Dexa-BEAM		2		2	0,0%
EORTC		1		1	0,0%
EVAIA		1		1	0,0%
HAM		1		1	0,0%
high CHOEP		2		2	0,0%
H-MAC			2	2	100,0%
I-MAC			2	2	100,0%
Induktion I		1	2	3	66,7%
Induktion II	1		1	2	100,0%
Konsolidation		1		1	0,0%
Konsolidierung		1		1	0,0%
MAMAC		13	5	18	27,8%
MAV		10	5	15	33,3%
MAV/MAMAC			1	1	100,0%
Mita-Flag		1		1	0,0%
S-HAI		1		1	0,0%
VIDE		3		3	0,0%

In Tabelle 64 erfolgt die Gegenüberstellung der Erkrankungsform mit der Anzahl der sicheren Pilzinfektionen, der Zyklen ohne Nachweis einer Pilzinfektion und den Zyklen mit Verdacht auf eine Pilzinfektion sowie die Rate an Pilzinfektionen (sicher und wahrscheinlich).

Tabelle 64 Gegenüberstellung der Erkrankungsform mit Verteilung auf die Infektionsform

Diagnose	Sichere Pilz- infektion	Keine Pilz- infektion	Verdacht auf Pilzinfektion	Gesamt	Rate Pilz- infektionen
ALL	1	2	2	5	60,00%
AML	1	48	27	76	36,84%
Blastenkrise			1	1	100,00%
Ewing Sarkom		2		2	0,00%
Hodgkin	1	2		3	33,33%
Liposarkom		1		1	0,00%
lymphatischer Blastenschub			1	1	100,00%
NHL		4		4	0,00%
Plasmozytom		1		1	0,00%
PNET		1		1	0,00%
T-NHL		1		1	0,00%

Insgesamt bestand bei 34 Chemotherapiezyklen der Verdacht auf eine Pilzinfektion bzw. es konnte eine sichere Pilzinfektion nachgewiesen werden. In 3 Fällen gelang dabei ein sicherer Nachweis. Hier erfolgt nun die Darstellung der Therapie dieser Patienten in Abhängigkeit von der Therapieepisode. In Tabelle 65 erfolgt die Darstellung, wie in den einzelnen Therapieepisoden die Antimykose begonnen wurde, wie Umstellungen durchgeführt wurden und ob bereits eine Itraconazol Prophylaxe durchgeführt wurde.

Tabelle 65 Art der Antimykotikatherapie

Therapie- episode	Anti- mykose	Umstellung	Keine Itraconazol Prophylaxe	Itraconazol Prophylaxe	Gesamt
1996 bis 1998	Ampho-B	Ambisome		1	1
		keine	5		5
1999 bis 2001	Ampho-B	keine	8	5	13
		Sempera therapeutisch	2	2	4
	Fluconazo l	keine	1		1
2002 bis 2003	Ampho-B	keine	1	2	3
	Sempera	Caspofungin	1		1
		keine		6	6
Gesamt			18	16	34

Im nun folgenden Abschnitt wird für bestimmte Untergruppen die Sterblichkeitsrate dargestellt. Ausgangsgruppe sind dabei die 34 Patienten, bei denen eine Pilzinfektion nachgewiesen werden konnte bzw. bei denen der Verdacht auf eine Pilzinfektion bestand. In Tabelle 66 ist für alle diese Patienten die Verteilung auf die Therapieepisoden mit Erfolg bzw. Misserfolg der durchgeführten antimikrobiellen Therapie dargestellt und die Sterblichkeit für diese Patientengruppe in den Therapieepisoden.

Tabelle 66 Verteilung der Patienten auf die Therapieepisoden und Erfolg/Misserfolg der Therapie mit Sterblichkeitsrate der Gesamtgruppen

Therapie-episode	Erfolgreiche Therapie	Nicht erfolgreiche Therapie	Gesamt	Sterblichkeit
1996 bis 1998	4	2	6	33,33%
1999 bis 2001	18		18	0,00%
2002 bis 2003	8	2	10	20,00%
Gesamt	27	4	34	11,76%

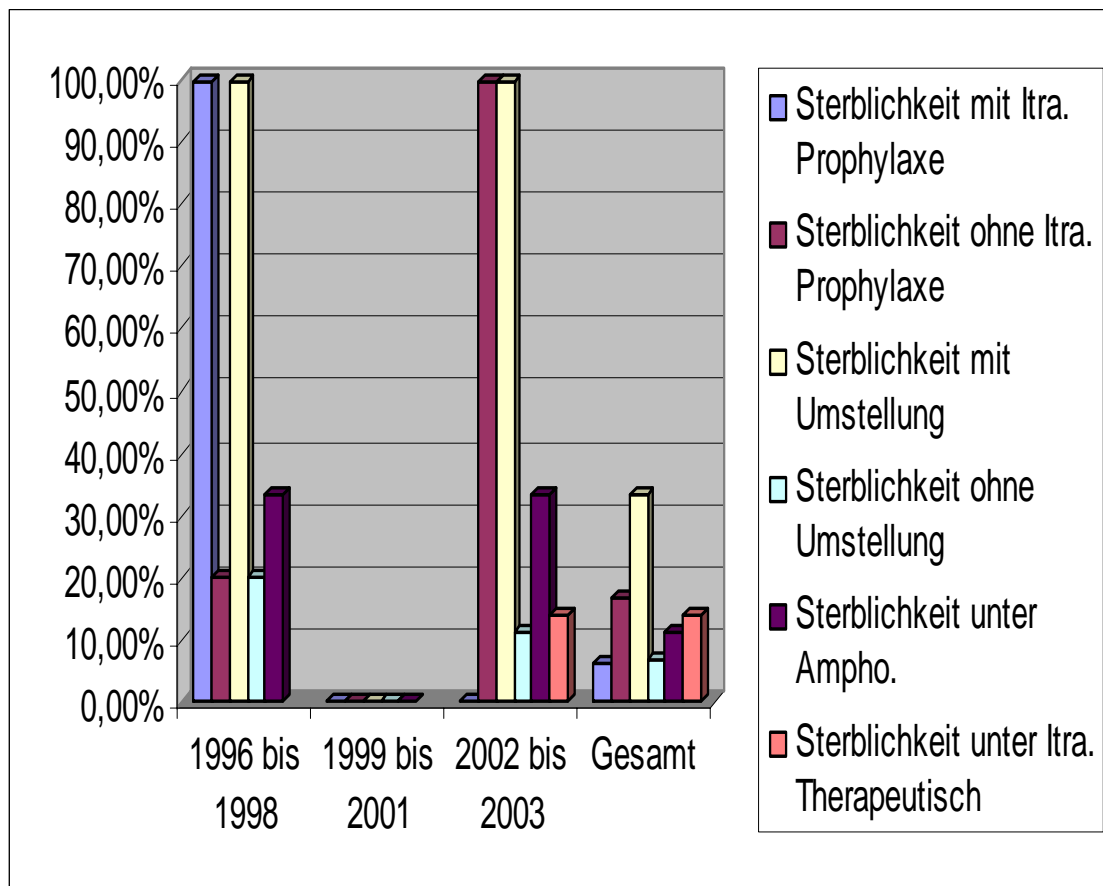
In Tabelle 67 erfolgt die Darstellung der Sterblichkeit nach Therapieepisoden für die Patienten, bei denen eine Amphotericin-B Therapie durchgeführt wurde, in Abhängigkeit von der maximal eingesetzten Dosishöhe.

Tabelle 67 Dosishöhe der Amphotericin-B Therapie und Sterblichkeit

Therapie-episode	Dosis Ampho	Therapie-erfolg	Kein Therapieerfolg	Gesamt	Sterblichkeit
1996 bis 1998	50 mg	2		2	0,00%
	70 mg		1	1	100,00%
	75 mg	1	1	2	50,00%
	80 mg	1		1	0,00%
1999 bis 2001	30 mg	3		3	0,00%
	40 mg	1		1	0,00%
	50 mg	4		4	0,00%
	60 mg	3		3	0,00%
	70 mg	6		6	0,00%
2002 bis 2003	30 mg		1	1	100,00%
	50 mg	1		1	0,00%
	60 mg	1		1	0,00%
Gesamt		23	3	26	11,54%

In Diagramm 24 sind die Sterblichkeitsraten für einzelne Untergruppen nach Therapieepisoden und gesamt dargestellt.

Diagramm 24 Sterblichkeitsrate nach Therapieepisoden



3.3.4 Erregernachweis und Konsequenz

Nach 96 Chemotherapiezyklen kam es zu Infektionen. Wobei bei 26 bereits die Ersttherapie erfolgreich war, während bei 70 Chemotherapiezyklen eine oder mehrere Umstellungen notwendig waren. Dabei konnte bei insgesamt 30 Infektionen der Erreger nachgewiesen werden. Es gelang also bei 31,25% der Infektionen der Keimnachweis. Dabei konnte bei den 26 Zyklen bei denen die Ersttherapie erfolgreich war in 6 Fällen (23,08%) und bei nicht erfolgreicher Ersttherapie in 25 von 70 Fällen (35,71%) ein Erreger nachgewiesen werden. Die Erreger verteilen sich wie folgt auf die Infektionen.

Tabelle 68 Infektionsart und Verteilung des Keimnachweises

Angina tons.	keiner	1
Aspergillose	Aspergillus	2
Enteritis bei Mukositis	keiner	1
FUO	keiner	23
H. zoster	Virus	1
hepato-lienal	keiner	1
Mukositis	Candida	1
	keiner	7
Mukositis mit Sepsis	Staphylokokken	1
Pleuritis	keiner	1
Pneumonie	keiner	30
	Klebsiella	
	Pneumoniae	1
	koagulase neg.	
	Staph.	1
	Pseudomonas	1
Pneumonie und Sepsis	keiner	1
pseudom. Kolitis	Cl. Difficile	1
Sepsis	E. coli	1
	Klebsiella	
	Pneumoniae	1
	koagulase neg.	
	Staph.	3
	Pseudomonas	1
	Rothia mucilaginosa	1
	Staph capitis	1
	Staph epidermidis	6
	Staph. Aureus	1
	Staphylokokken	3
	Staph haemolyticus	2
Zahninfektion	keiner	1
Zystitis	E. coli	1

In Tabelle 69 erfolgt die Zuteilung der Infektionsart auf die jeweilige Therapieepisode.

Tabelle 69 Zuteilung der Art der Infektion auf die jeweilige Therapieepisode

Therapieepisode	Infektion	Anzahl
1996 bis 1998	Enteritis bei Mukositis	1
	FUO	6
	hepato-lienal	1
	Pneumonie	8
	pseudom. Kolitis	1
	Sepsis	3
1999 bis 2001	FUO	15
	H. zoster	1
	Mukositis	3
	Mukositis mit Sepsis	1
	Pneumonie	19
	Sepsis	9
2002 bis 2003	Angina	1
	Aspergillose	2
	FUO	2
	Mukositis	5
	Pleuritis	1
	Pneumonie	6
	Pneumonie und Sepsis	1
	Sepsis	8
	Zahninfektion	1
	Zystitis	1

In Tabelle 70 erfolgt die Darstellung der durchschnittlichen Aplasiedauer in Abhängigkeit davon ob ein Keimnachweis gelang oder nicht.

Tabelle 70 Durchschnittliche Aplasiedauer in Abhängigkeit vom Keimnachweis nach Therapieepisoden

Erregernachweis	1996 bis 1998	1999 bis 2001	2002 bis 2003	Gesamtergebnis
gelungen	13,4	18,5	19,2	17,9
Keiner	22,1	16,6	16,1	17,8
Gesamtergebnis	20,0	17,1	17,4	17,8

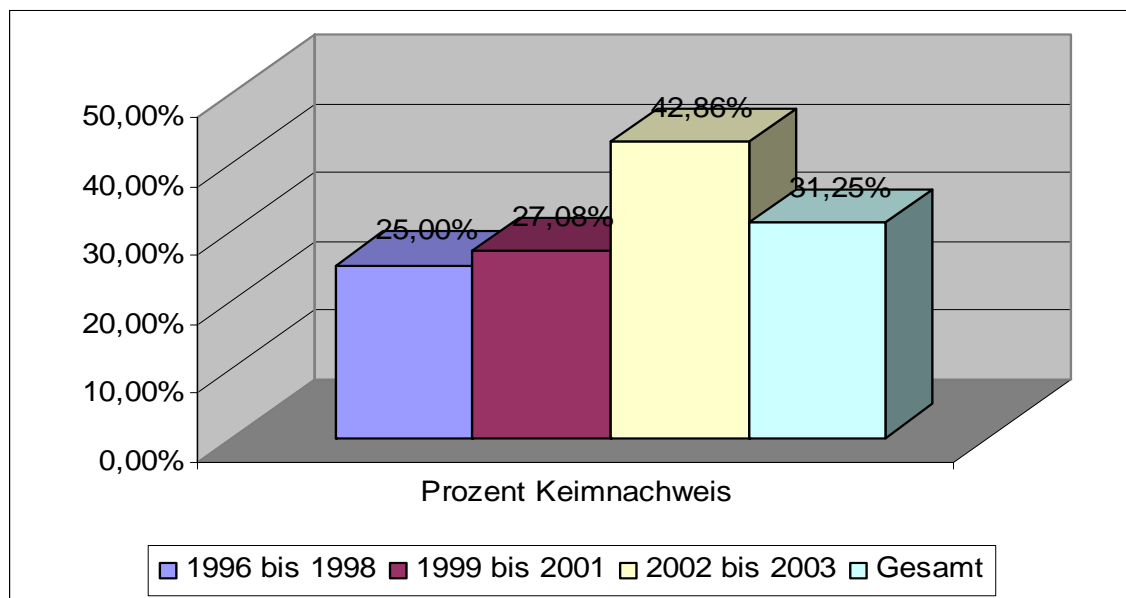
In Tabelle 71 erfolgt die Darstellung der Anzahl an Chemotherapiezyklen nach Therapieepisoden mit und ohne Keimnachweis.

Tabelle 71 Anzahl der Chemotherapiezyklen mit und ohne Keimnachweis nach Therapieepisoden

Erregernachweis	1996 bis 1998	1999 bis 2001	2002 bis 2003	Gesamtergebnis
Gelungen	5	13	12	30
Keiner	15	35	16	66
Gesamtergebnis	20	48	28	96

Aus dieser Tabelle ergeben sich folgende Prozentzahlen für die Häufigkeit des Keimnachweises aufgeteilt nach Therapieepisoden.

Diagramm 25 Prozentsatz Keimnachweis nach Therapieepisoden

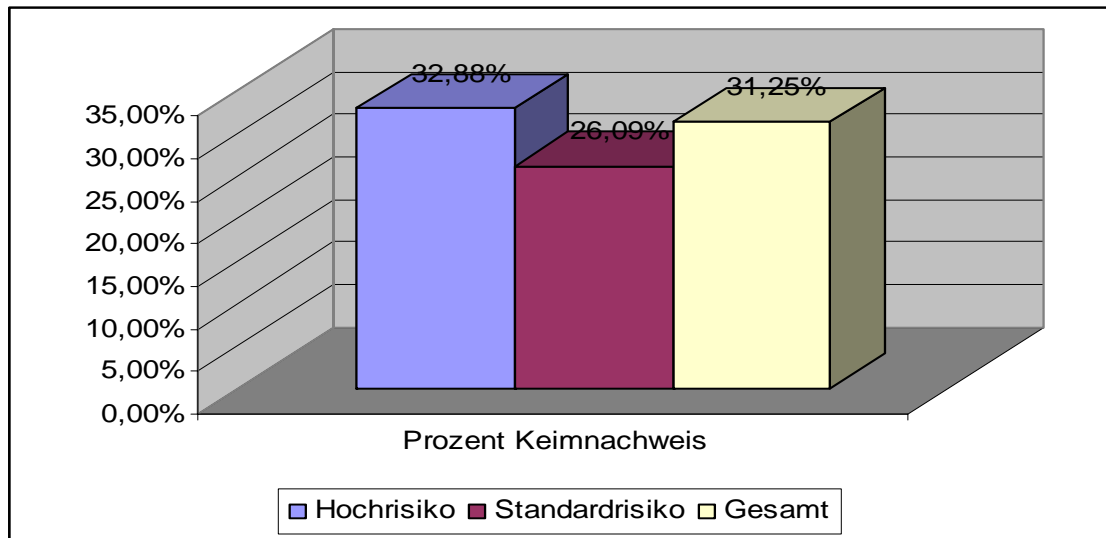


In der folgenden Tabelle und dem folgenden Diagramm erfolgt die Darstellung, wie oft der Keimnachweis nach Risikogruppen sortiert gelang.

Tabelle 72 Anzahl der Chemotherapiezyklen mit und ohne Keimnachweis nach Risikogruppen

Erregernachweis	Hochrisiko- gruppe	Standardrisiko- gruppe	Gesamtergebnis
Gelungen	24	6	30
Keiner	49	17	66
Gesamtergebnis	73	23	96

Diagramm 26 Prozentsatz Keimnachweis nach Risikogruppen



In den beiden folgenden Diagrammen erfolgt die Darstellung bei welchen Infektionen ein Keimnachweis gelang bzw. nicht gelang. Dabei sind in den seltenen Infektionen, die zusammengefasst die nur einmal vorkommen.

Diagramm 27 Verteilung der Infektionsarten mit Keimnachweis

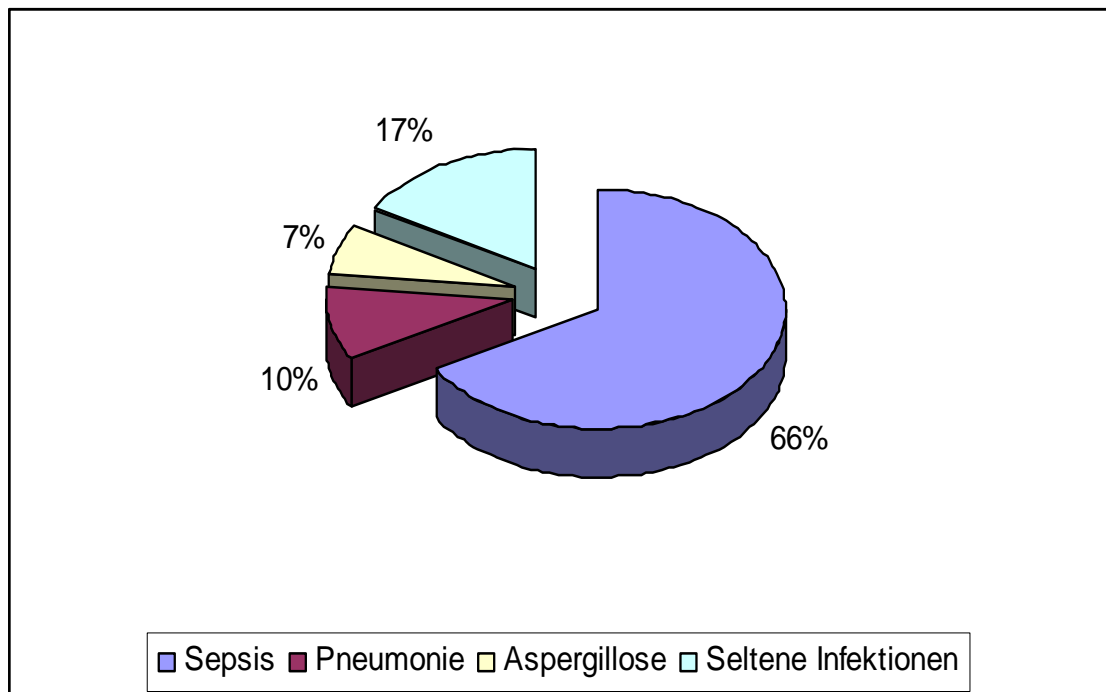
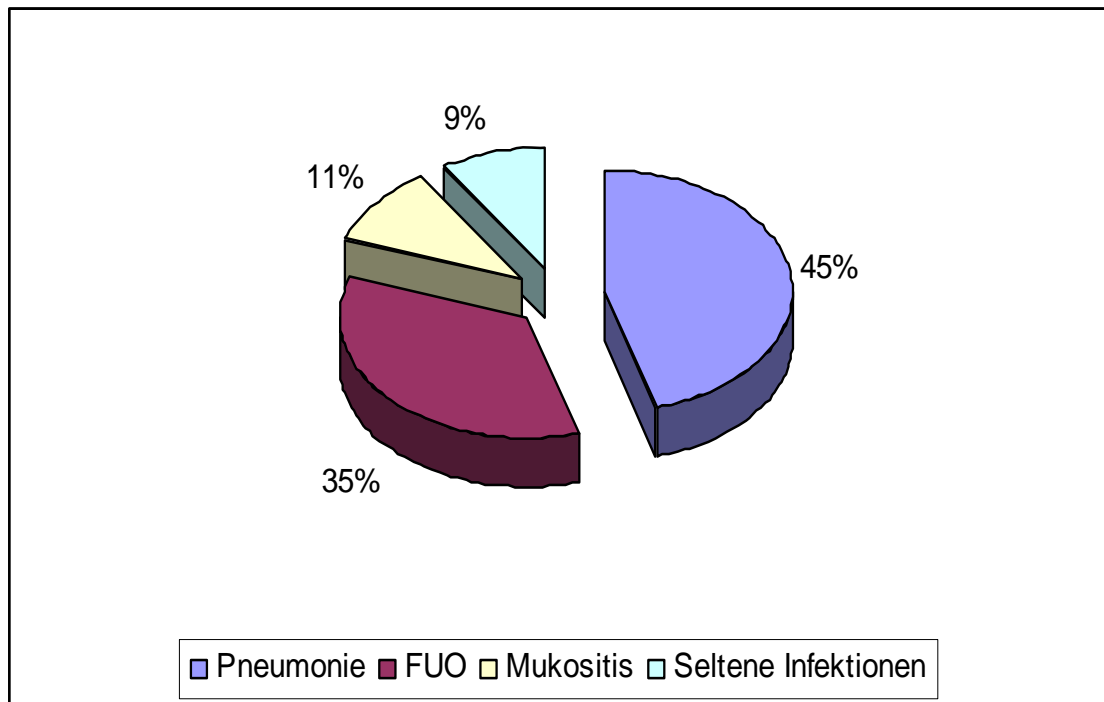


Diagramm 28 Verteilung der Infektionsarten ohne Keimnachweis



Dabei kann man deutlich erkennen, dass es bei bestimmten Infektionen eher gelang den Keim nachzuweisen als bei anderen. So gelang es nur in 3 Fällen bei einer Pneumonie den Erreger zu sichern und in 30 Fällen nicht, jedoch konnte im Falle einer Sepsis der Erreger mit Hilfe von Blutkulturen in 20 Fällen gesichert werden.

In der nächsten Tabelle ist dargestellt, wie sich die Patienten bei denen die Therapie erfolgreich war und die Patienten bei denen die Therapie nicht erfolgreich war auf den Keimnachweis bzw. den fehlenden Keimnachweis verteilen.

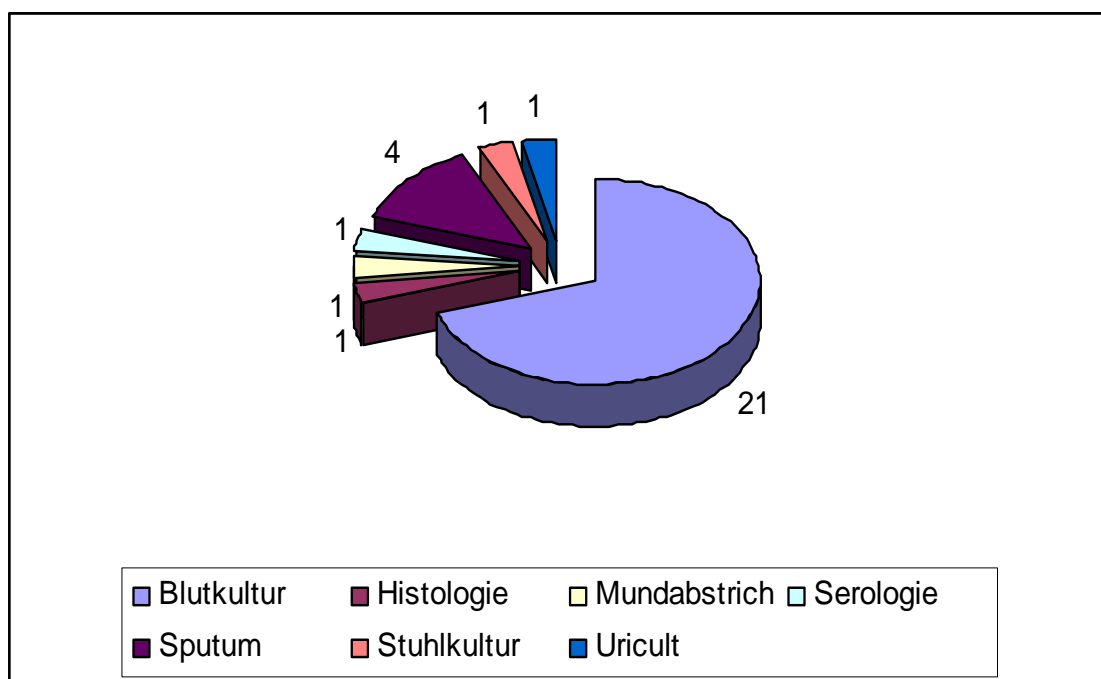
Tabelle 73 Verteilung der Patienten mit und ohne erfolgreiche Therapien bezogen auf den Keimnachweis

Erregernachweis	Erfolgreiche Therapie	Nicht erfolgreiche Therapie
Gelungen	26	4
Keiner	60	6
Gesamtergebnis	86	10

Demnach gelang bei 30,23% der Patienten mit erfolgreicher Therapie der Keimnachweis, während bei nicht erfolgreicher Therapie sogar in 40% der Fälle der Keimnachweis gelang.

Um den Keimnachweis zu erlangen wurden bei entsprechendem Verdacht gemäß den geltenden Richtlinien die notwendigen Untersuchungen in die Wege geleitet. Dabei kamen alle mikrobiologischen Methoden (Abstrich, Urin- und Stuhlkultur, Sputum Untersuchung und Blutkultur) und klinischen Methoden zum Einsatz. Im nachfolgenden Diagramm ist dargestellt, mit welchen Methoden der Keimnachweis gelang.

Diagramm 29 Untersuchungsmethoden zum Nachweis der Keime



Dabei zeigt sich, dass am häufigsten mit Hilfe der Blutkultur ein Erregernachweis gelang. Nur selten konnte bei einer Pneumonie mit Hilfe des Sputums ein Erreger nachgewiesen werden. Um etwas über die Sensitivität der einzelnen Untersuchungsmethoden auszusagen erfolgt eine Gegenüberstellung der Häufigkeit von Keimnachweisen in Abhängigkeit von der Art der Infektion, wobei die Infektionen in Gruppen zusammengefasst werden, bei denen eine bestimmte Untersuchungsmethode als besonders geeignet zum Keimnachweis erscheint. So wird z.B. einer Mukositis die Stuhlkultur zugeordnet und einer

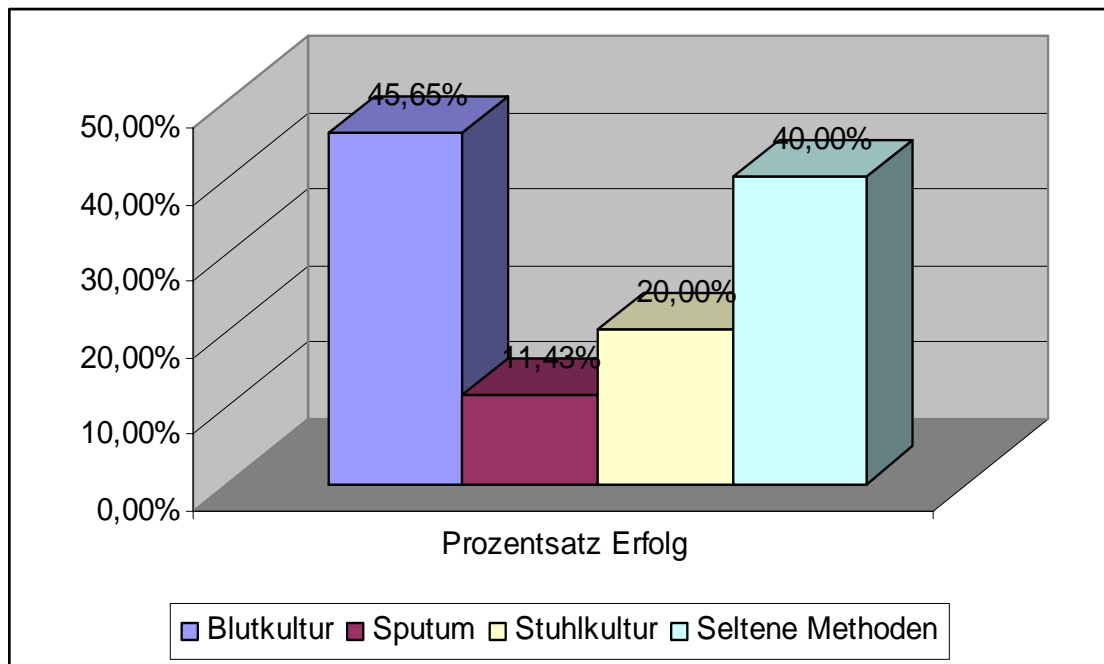
Sepsis die Blutkultur. Besonders schwierig ist dieses natürlich bei den Fällen, bei denen ein FUO vorliegt, da kein Hinweis auf die Infektionsquelle vorliegt. Da hier sicher auch ein größerer Teil nicht entdeckter Bakteriämien vorliegt, werden diese Fälle der Blutkultur zugeordnet, da diese bei allen diesen Fällen auch sicher durchgeführt wurde. In der folgenden Tabelle ist deshalb erstmal dargestellt, wie die Gruppenzuordnung getroffen wurde und wie oft hierbei bestimmte Methoden erfolgreich waren.

Tabelle 74 Zuordnung der Infektionen zu Untersuchungsmethoden und Darstellung, welche Methoden erfolgreich waren

Erwartete Untersuchungsmethode	Infektion	Erfolgreiche Untersuchungsmethode	Anzahl
Abstrich	Angina	nicht erfolgreich	1
	Zahninfektion	nicht erfolgreich	1
Blutkultur	FUO	nicht erfolgreich	23
	hepato-lienal	nicht erfolgreich	1
	Mukositis mit Sepsis	Blutkultur	1
	Pneumonie und Sepsis	nicht erfolgreich	1
	Sepsis	Blutkultur	20
Punktat	Pleuritis	nicht erfolgreich	1
Serologie	H. zoster	Serologie	1
Sputum	Aspergillose	Histologie Sputum	1 1
	Pneumonie	nicht erfolgreich Sputum	30 3
Stuhlkultur	Enteritis bei Mukositis	nicht erfolgreich	1
	Mukositis	Mundabstrich nicht erfolgreich	1 7
	pseudom. Kolitis	Stuhlkultur	1
Urinkultur	Zystitis	Uricult	1

In Diagramm 30 werden nun die Prozentzahlen, die sich aus Tabelle 70 ergeben graphisch dargestellt.

Diagramm 30 Anteil erfolgreicher Untersuchungen im Vergleich zur erwarteten Untersuchungsmethode



In Tabelle 75 werden die unterschiedlichen Sterberaten für die einzelnen Therapieepisoden und gesamt in Abhängigkeit vom Keimnachweis dargestellt.

Tabelle 75 Sterberate in Abhängigkeit vom Keimnachweis bezogen auf die Therapieepisoden

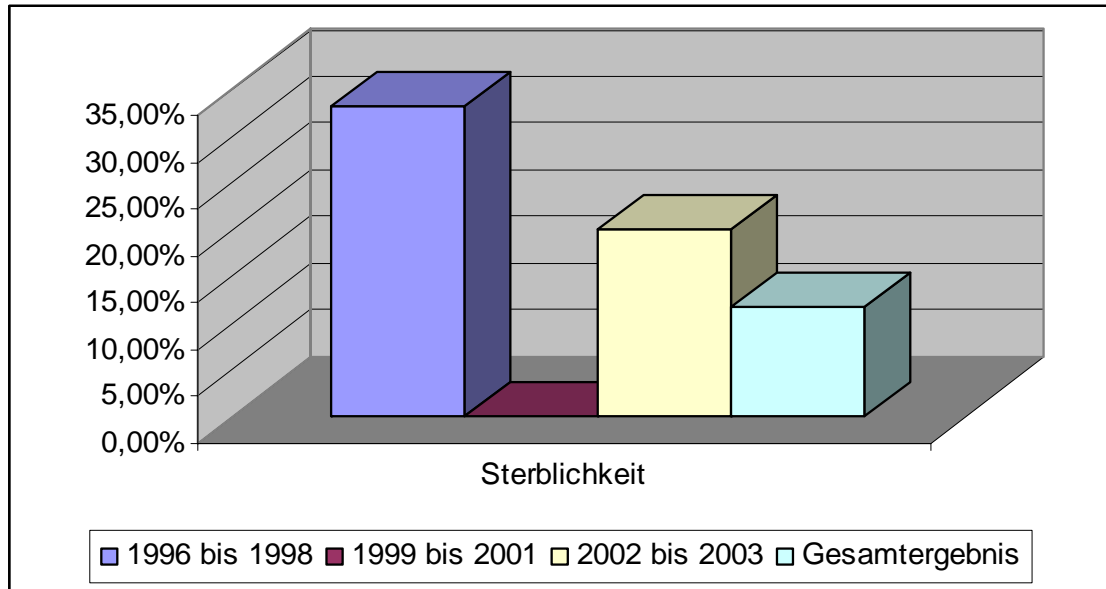
Therapieepisode	Sterberate bei Erregernachweis	Sterberate ohne Erregernachweis	Sterberate gesamt
1996 bis 1998	40,00%	20,00%	25,00%
1999 bis 2001	0,00%	5,71%	4,17%
2002 bis 2003	16,67%	6,25%	10,71%
Gesamt Sterberate	13,33%	9,09%	10,42%

Dabei unterschied sich insbesondere auch das Überleben in Abhängigkeit davon, ob die Ersttherapie erfolgreich war oder nicht. Bei erfolgreicher Ersttherapie überlebten alle Patienten, während bei nicht erfolgreicher Ersttherapie 14,29% der Patienten starben.

Jetzt soll noch für bestimmte Untergruppen die Sterblichkeitsrate dargestellt werden. In Diagramm 31 ist die Sterblichkeit von (Pilz-)Pneumonien dargestellt,

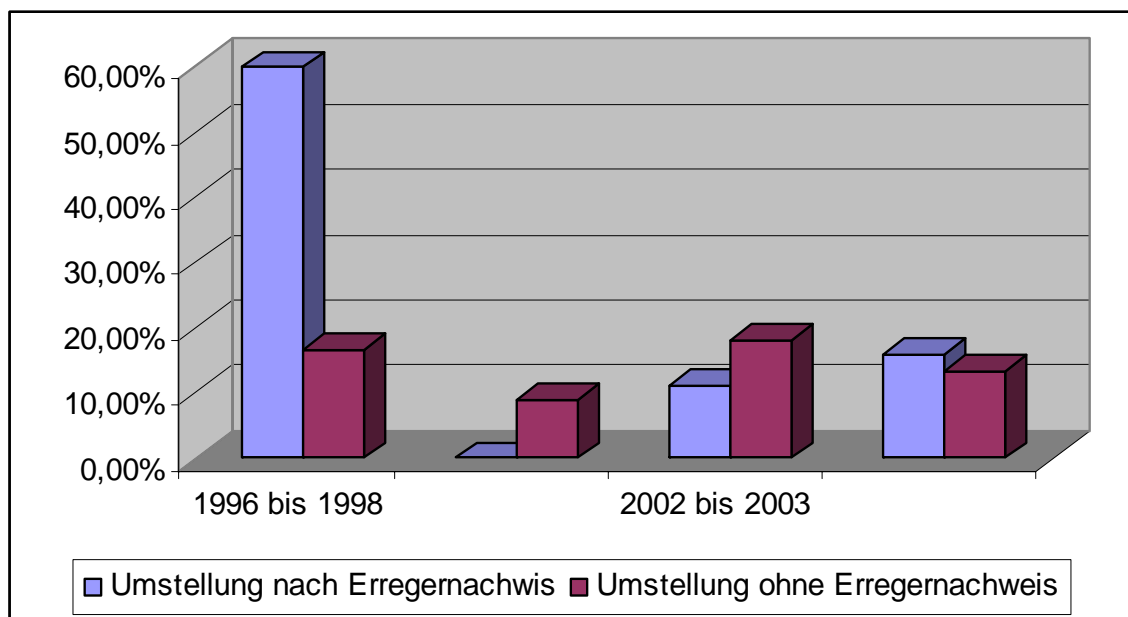
dass heißt für alle Patienten, bei denen entweder der Verdacht auf eine Pilzpneumonie bestand, oder eine Pilzpneumonie gesichert werden konnte.

Diagramm 31 Sterblichkeit bei (Pilz-)Pneumonie aufgeteilt nach Therapieepisoden



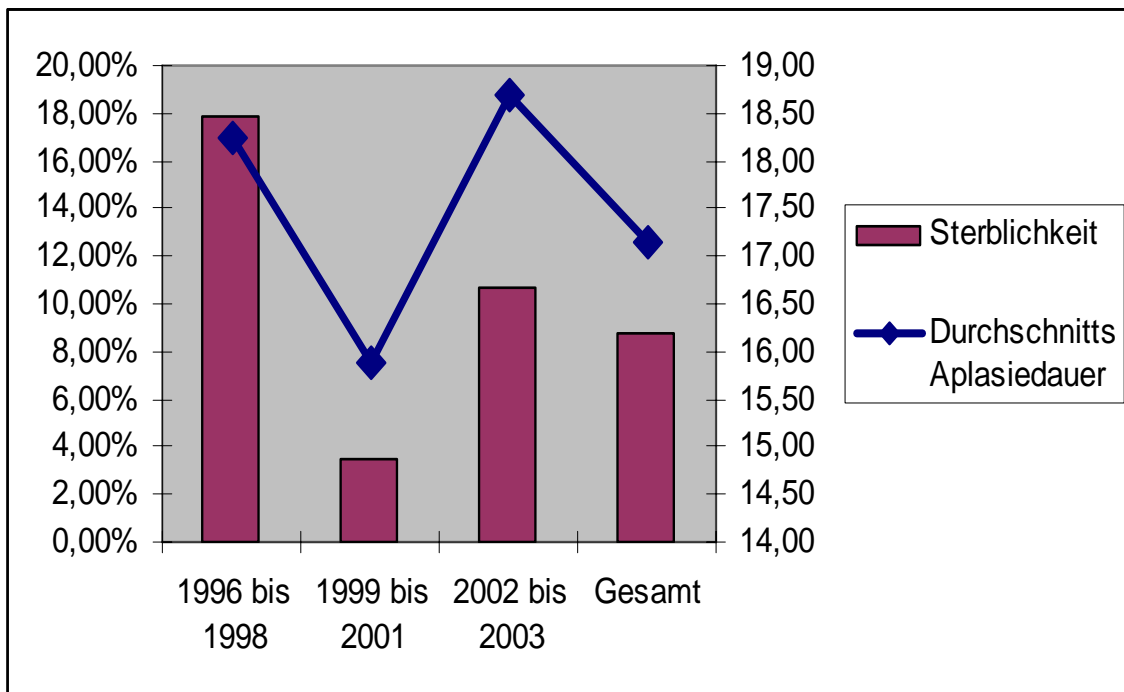
Im jetzt folgenden Diagramm wird die Sterblichkeit für die Patienten dargestellt, bei denen nach einem positiven Kultureergebnis eine Therapieumstellung der Antibiose erfolgte.

Diagramm 32 Sterblichkeit in Abhängigkeit von Therapieumstellungen nach einem Kultureergebnis



Im nun folgenden Diagramm wird die Sterblichkeit für die Patienten mit einer Leukämie in Abhängigkeit von der Therapieepisode zusammenfassend dargestellt.

Diagramm 33 Sterblichkeit der Patienten mit einer Leukämie in Abhängigkeit von der Therapieepisode und Darstellung der durchschnittlichen Aplasiedauer



3.4 Vergleich der vorliegenden Daten mit der PEG II Studie

3.4.1 Daten der PEG II Studie⁴⁶

3.4.1.1 Standards der Therapie

Ziel der PEG Studie war es Sicherheit und Effizienz eines empirischen Behandlungsschemas zu testen, wobei frühzeitig der Einsatz von Antimykotika eingeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer dokumentierten Infektion oder FUO.

In der Studie wurde folgendes Therapieschema verwendet:

Stufe 1: Breitspektrum Penicillin oder Breitspektrum Cephalosporin in Kombination mit einem Aminoglykosid.

Bei fehlendem Ansprechen (Fieberfreiheit) innerhalb von 72 Stunden erfolgte eine Randomisation auf verschiedene Therapiearme in der Stufe 2 mit folgenden Möglichkeiten:

Stufe 2: Imipenem und ein Glykopeptid oder Imipenem, Glykopeptid und Fluconazol oder Imipenem, Glykopeptid, Amphotericin B und 5 Flucytosin

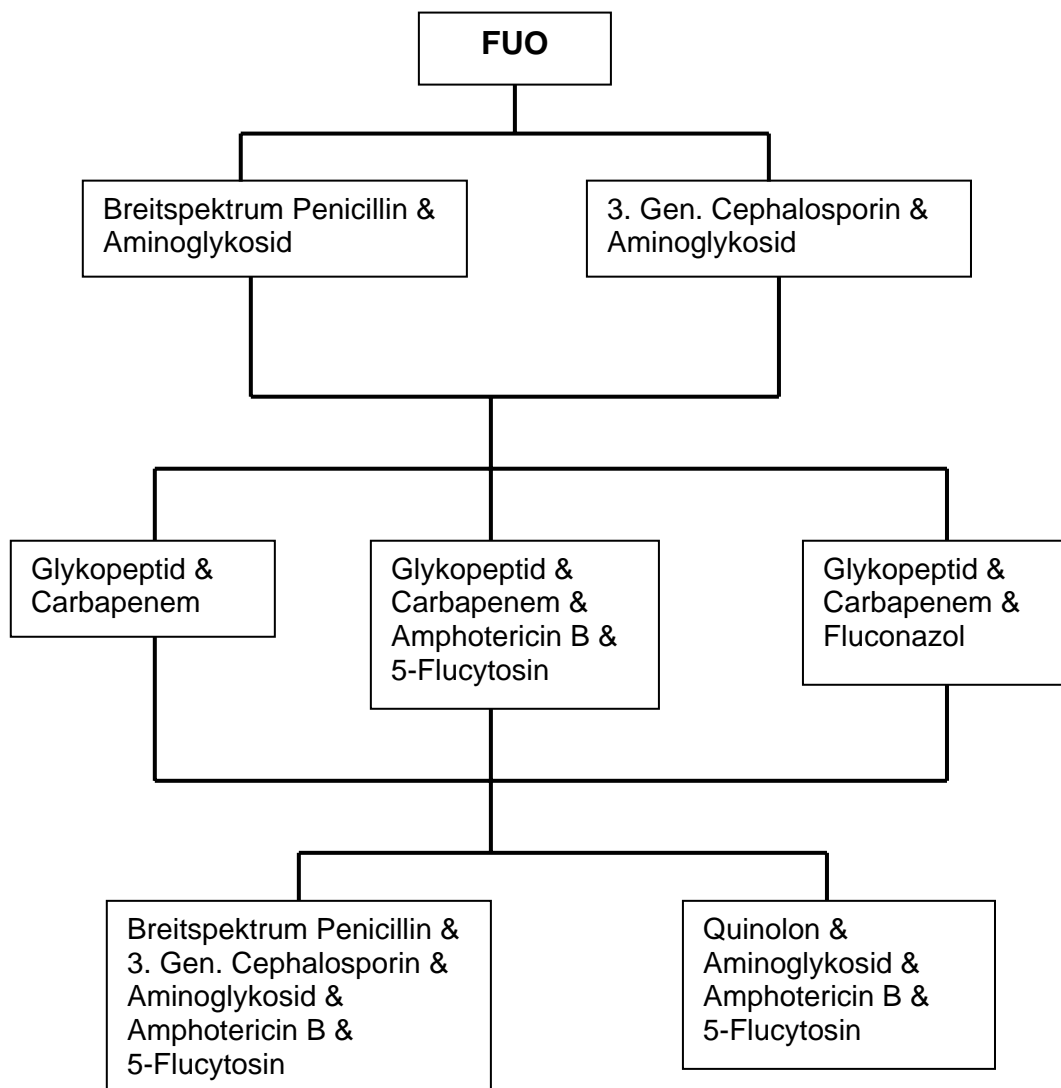
Bei weiterhin fehlendem Ansprechen (Fieberfreiheit) innerhalb von 72 Stunden erfolgt eine weitere Randomisation auf verschiedene Therapiearme in der Stufe 3.

Stufe 3: Penicillin, Cephalosporin, Aminoglykosid, Amphotericin B und 5 Flucytosin oder Quinolon, Aminoglykosid, Amphotericin B und 5 Flucytosin

Im Falle einer Pneumonie erfolgte eine Therapie mit Amphotericin B mit oder ohne 5 Flucytosin.

⁴⁶ Acute Leukemias VII, Experimental Approaches and Novel Therapies, Hiddemann et al., Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998

Diagramm 34 Flowchart zur Eskalationstherapie bei FEO im Rahmen der PEG Studie



3.4.1.2 Patientendaten

Insgesamt wurden von 1991 bis 1996 1041 Patienten in die PEG II Studie randomisiert. Von diesen Patienten konnten insgesamt 934 Patienten ausgewertet werden. Die Altersspanne lag von 17 bis 92 Jahren. Der Altersmedian lag bei 45,3 Jahren. Die Verteilung zwischen Männern und Frauen lag bei 59,4 % Männern und 40,6 % Frauen.

Diagramm 35 Diagnoseverteilung der eingeschlossenen Patienten der PEG II Studie

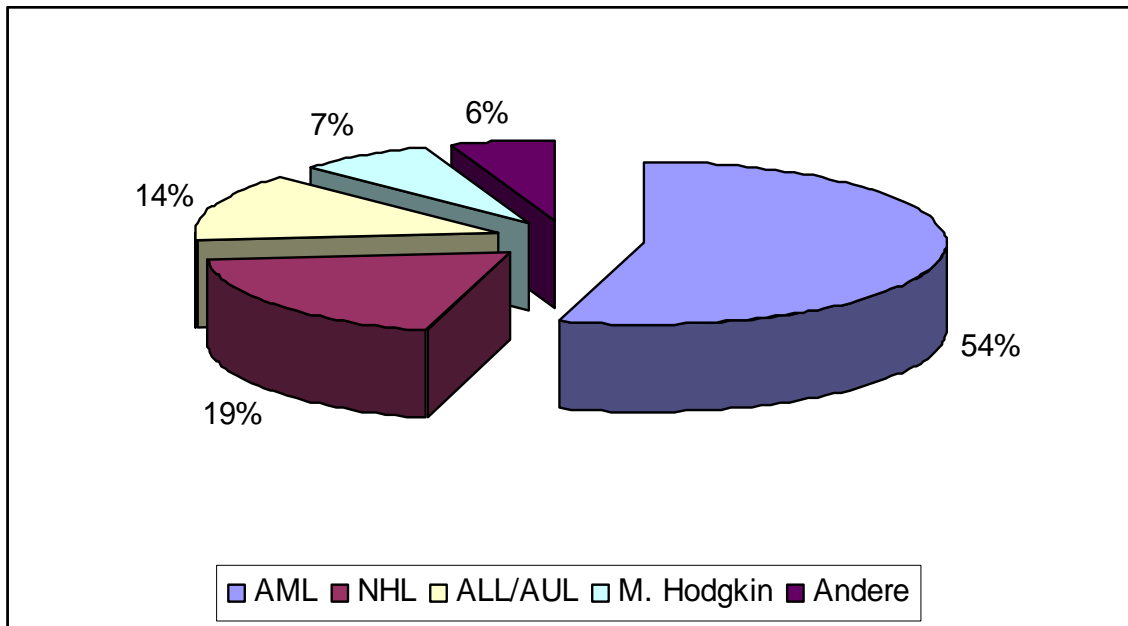
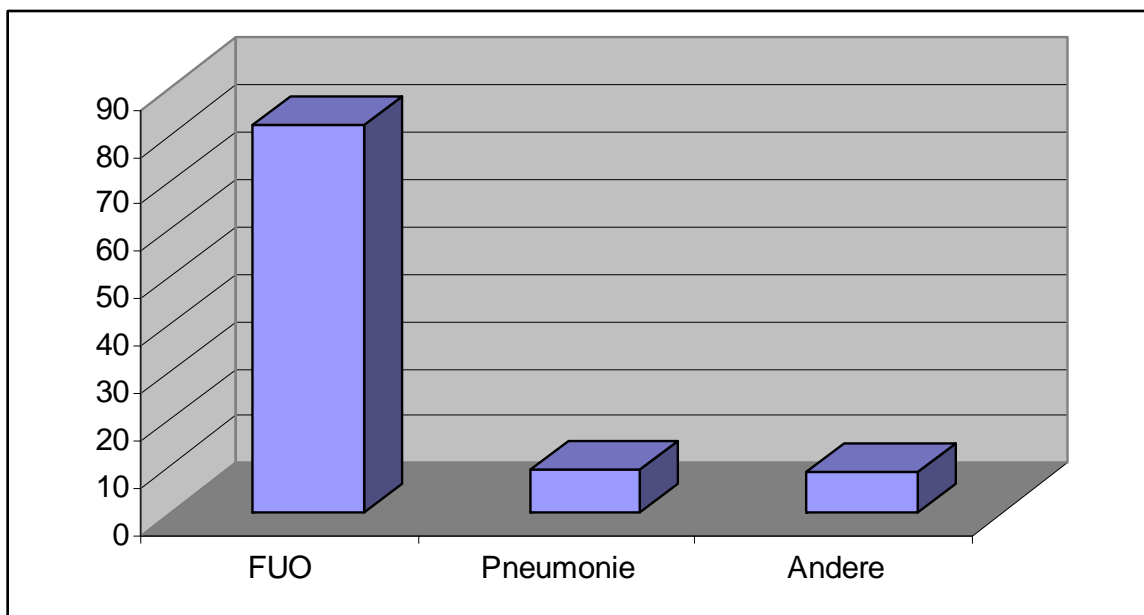


Diagramm 36 Verteilung der Infektionsarten der eingeschlossenen Patienten der PEG II Studie



3.4.1.3 Ansprechraten auf die Therapie

Für die Therapie von Patienten mit FUO wurden die Ansprechraten innerhalb der PEG II Studie veröffentlicht. Es muss zwischen den drei Stufen der Therapieeskalation unterschieden werden. In Tabelle 76 sind die Daten zusammengefasst.

Tabelle 76 Ansprechraten der Patienten mit FUO innerhalb der PEG II Studie

Therapiestufe	Ansprechrate	Sterberate	Rate nicht auswertbarer Patienten
Stufe 1	51,80%	2,10%	6,50%
Stufe 2	59,10%	1,20%	8,80%
Stufe 3	52,20%	4,30%	26,10%

Zusammenfassend lag die gesamt Ansprechrate für die Patienten mit FUO nach allen Therapiemodifikationen bei 97,7%.

3.4.2 Vergleich der Daten

3.4.2.1 Vergleichen der Therapiestandards

Die vorgegebenen Therapiestandards für die PEG II Studie wie im Diagramm Flowchart zur Eskalationstherapie bei FUO im Rahmen der PEG Studie sind vergleichbar mit den vorgegebenen Therapiestandards bei unseren Patienten, die sich an den Empfehlungen der DGHO orientieren, soweit diese gemäß den Therapieepisoden vorgegeben waren. In der PEG II Studie kamen in den unterschiedlichen Therapiestufen folgenden Medikamente zum Einsatz:

Stufe 1: Breitspektrum Penicillin oder Breitspektrum Cephalosporin in Kombination mit einem Aminoglykosid.

Stufe 2: Imipenem und ein Glykopeptid oder Imipenem, Glykopeptid und Fluconazol oder Imipenem, Glykopeptid, Amphotericin B und 5 Flucytosin

Stufe 3: Penicillin, Cephalosporin, Aminoglykosid, Amphotericin B und 5 Flucytosin oder Quinolon, Aminoglykosid, Amphotericin B und 5 Flucytosin

Gemäß den Empfehlungen der DGHO wurde gemäß einer Risiko Stratifikation (Hochrisiko, Standardrisiko) folgende Therapie gewählt:

Initialtherapie: Breitspektrum Penicillin oder Dritt- Viertgenerations-Cephalosporin in Kombination mit einem Aminoglykosid oder eine Monotherapie mit Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin mit Tazobactam oder ein Carbapenem

In der Standardrisikogruppe:

Erste Modifikation: Carbapenem, Glykopeptid oder Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin mit Tazobactam in Kombination mit einem Aminoglykosid oder nach Vortherapie mit einem Carbapenem eine Kombination aus Glykopeptid und Chinolon

Zweite Modifikation: Carbapenem, Glykopeptid, Fluconazol oder Amphotericin B oder nach eine Vortherapie mit einem Carbapenem Glykopeptid, Chinolon, Fluconazol oder Amphotericin B

In der Hochrisikogruppe:

Erste Modifikation: Carbapenem, Glykopeptid, Fluconazol oder Carbapenem, Glykopeptid, Amphotericin B oder nach Vortherapie mit einem Carbapenem Glykopeptid, Chinolon, Fluconazol oder Amphotericin B

Folgende Unterschiede sind jedoch vor allem herauszustellen. Die Empfehlungen der PEG II Studie beziehen sich in den veröffentlichten Daten auf die Therapie bei FUO. Es fehlt eine Risikostratifikation bezogen auf die erwartete Aplasiedauer. Dabei besteht kein Unterschied in der durchgeführten Therapie.

3.4.2.2 Vergleichen der Patientendaten

Die Patienten, die in unserem Haus behandelt wurden waren im Durchschnitt älter als in der PEG II Studie. Zwar lag die Altersspanne nur zwischen 16 und 74 Jahren (PEG II Studie 17 bis 92 Jahren), jedoch war der Altersmedian mit 55 Jahren bei einem Gesamaltersdurchschnitt von 51,3 Jahren deutlich höher als in der PEG II Studie (45,3 Jahre). Der Anteil an Männern lag in der PEG II Studie deutlich höher als bei unseren Patienten. In der PEG II Studie waren fast 60% der eingeschlossenen Patienten Männer, während bei unseren Patienten das Verhältnis fast ausgeglichen war (Anteil Männer 52,08%).

Die Verteilung der Diagnosen ist ähnlich. Den höchsten Anteil machten Patienten mit einer AML aus (PEG II: 54% gegenüber 53%). Der Anteil an Patienten mit einem NHL oder einem M. Hodgkin lag ebenfalls relativ eng beieinander (PEG II: 19% NHL und 7% M. Hodgkin gegenüber 14% NHL und 9% M. Hodgkin). Der Anteil an ALL Patienten war in der PEG II Studie höher als bei uns (PEG II: 14% gegenüber 6%). In unserer Untersuchung spielten Patienten mit einem Plasmozytom eine größere Rolle (8%) und Patienten mit seltenen Erkrankungen machten immerhin 10% der Patienten aus, während bei der PEG II Studie diese Gruppe lediglich 6% ausmachte.

Der Anteil an Patienten mit FUO lag in unserer Gruppe deutlich niedriger als in der PEG II Studie. Zu Beginn der PEG II Studie hatten 82,2% der Patienten ein FUO, während bei uns nur 23,96% der Patienten mit einer Infektion ein FUO durchlebten.

3.4.2.3 Vergleichen der Therapieergebnisse

Bei der PEG II Studie wurden die Therapieergebnisse bei der Behandlung von Patienten mit FUO ausgewertet. Hier werden also nun die Ergebnisse der Patienten mit FUO aus unserer Klinik mit denen der PEG II Studie verglichen.

In der PEG II Studie zeigten sich folgenden Ansprechraten auf die Therapie für Patienten mit

FUO:

Die Initialtherapie führte bei 51,8% zu einem Therapieansprechen. In der ersten Modifikationsstufe erfolgte ein Ansprechen auf die Therapie von 59,1% und in der zweiten Modifikationsstufe erfolgte ein Ansprechen bei 12 von 23 Patienten (52,2%). Insgesamt kam es damit zu einem Ansprechen von 97,7%. Innerhalb der Ersttherapie verstarben 16 Patienten (2,1%). Nach der ersten Modifikation verstarben noch weitere 2 Patienten (2,1%). Nach der zweiten Modifikation verstarb noch ein weiterer Patient (4,3%).

Insgesamt verstarben 6,5% der Patienten innerhalb der Studienepisode.

Der Anteil an Patienten mit FUO lag bei uns deutlich niedriger als in der PEG II Studie. Insgesamt kam bei den untersuchten Chemotherapiezyklen in 23 Fällen als Infektion ein FUO vor. Die durchschnittliche Aplasiedauer bei diesen

Patienten lag dabei bei 17,3 Tagen, lag also im Hochrisikobereich für diese Patienten. Keiner dieser Patienten ist dabei verstorben. Bei 8 der 23 Patienten war bereits die Antibiotische Ersttherapie erfolgreich (Ansprechrate: 34,8%). Bei den Patienten bei denen eine Umstellung notwendig wurde waren im Durchschnitt 1,8 Umstellungen notwendig (1 bis 4 Umstellungen). Bei den Patienten bei denen eine Umstellung notwendig wurde lag die Durchschnitts Aplasiezeit bei 19,7 Tagen, also höher als bei den Patienten, bei denen die Ersttherapie bereits wirksam war.

Bei der Ersttherapie wurde in 5 von 8 Fällen der vorgegebene Therapiestandard eingehalten. Bei den Therapieumstellungen wurde in einem Fall der Therapiestandard nicht eingehalten, in den restlichen Fällen wurde entweder der Therapiestandard eingehalten, oder es gab zum Untersuchungszeitpunkt noch keinen vorgegebenen Therapiestandard.

Für die Untergruppe von Patienten mit FUO zeigt sich also nach allen Therapiemodifikationen eine 100% Ansprechrate der Infektion bei einer Sterberate von 0%, obwohl die Ansprechrate auf die Ersttherapie mit 34,8% deutlich niedriger ausfällt als bei der PEG II Studie mit 59,1%.

Insgesamt verstarben 6,5% der Patienten innerhalb der PEG II Studie. Bei uns lag die Sterberate bezogen auf alle Chemotherapiezyklen mit einer Infektion bei 10,4%, wobei jedoch das Risikoprofil bezogen auf die durchlebten Infektionen (insbesondere hoher Anteil an Pneumonien) in unserem Patientengut deutlich ungünstiger ausfiel. Bezogen auf die Sterberate für die Untergruppe an Patienten mit FUO lag unser Ergebnis mit 0% besser als in der PEG II Studie, wobei jedoch auch die relativ kleine Fallzahl bei unserer Untersuchung berücksichtigt werden muss.

4 Diskussion

4.1 Patientendaten

4.1.1 Altersstruktur

Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um, auch im Vergleich zu anderen Gruppen, eine Gruppe mit höheren Risiken. So lag das Alter im Median um 10 Jahre höher als z. B. in der PEG II Studie (45 Jahre vs. 55 Jahre), obwohl die Altersspanne mit 16 bis 74 Jahre niedriger liegt als in der PEG Studie mit 17 bis 92 Jahren. Dieses zeigt einen höheren Anteil an älteren Patienten in unserer Gruppe an. Auch über die Therapiejahre verteilt lag der Altersdurchschnitt in unterschiedlichen Bereichen. So schwankte das Durchschnittsalter zwischen 62,6 Jahren in 1996 und 42,6 Jahren in 1997. In den Jahren mit den meisten Patienten, die in unsere Untersuchung eingeschlossen wurden lag das Durchschnittsalter bei 47,5 (2000) bzw. 57,6 (2001) Jahren.

Die Geschlechtsverteilung ist in unserer Gruppe fast ausgeglichen (Anteil der Männer 52,08%).

Insgesamt stellt sich die Altersstruktur also ungünstiger als z.B. in der PEG II Studie dar, da der Altersdurchschnitt höher liegt, was als prognostisch ungünstig zu werten ist.

4.1.2 Diagnosestruktur

Anhand der Verteilung der Diagnosen, zeigt sich ebenfalls ein höheres Risiko für unsere Patienten im Vergleich zur PEG II Studie. Zwar sind die Anteile der Patienten mit AML (53% gegenüber 54%), NHL (14% gegenüber 19%) und M. Hodgkin (9% gegenüber 7%) vergleichbar, der Anteil an ALL (6% gegenüber 14%) Patienten war jedoch in der PEG II Studie höher als in unserer Untersuchung, in der Patienten mit Plasmozytom (8%) und anderen Erkrankungen (10%) deutlich häufiger als in der PEG II Studie (3%) vorkamen. Da Patienten mit einer ALL in der Regel jünger sind als Patienten mit einem Plasmozytom, und die Patienten mit seltenen Grundkrankheiten häufig solide Tumoren hatten (z. B. Bronchialkarzinom, Ovarialkarzinom, Liposarkom), die sich schlechter behandeln lassen, liegt hier, neben dem höheren Alter, ein

zusätzliches Risiko in der Diagnosestruktur unserer Patienten, insbesondere auch gegenüber der PEG II Studie.

Betrachtet man die Diagnosestruktur im Zeitablauf unserer Untersuchung, so zeigt sich, dass insbesondere die absolute Anzahl an Patienten mit AML stark angestiegen ist. In den beiden ersten Jahren lag dabei der Anteil an AML Patienten bei 100%, wobei jedoch auch nur 3 bzw. 5 Patienten in unsere Untersuchung aufgenommen wurden. Erst ab 1998 wurden verstärkt auch Patienten mit anderen Erkrankungen in unserem Haus mit aplasieogenen Chemotherapien behandelt.

4.2 Aplasiedaten

4.2.1 Effekt der Aplasiedauer auf die Infektionsrate

Für die gesamte Gruppe lag die durchschnittliche Aplasiezeit bei 13,4 Tagen, also über 10 Tagen, und entspricht somit einer Hochrisikogruppe. Dabei lag die Infektionsrate für alle untersuchten Chemotherapiezyklen bei 52,2%. Dabei ist die Infektionsrate für die Standardrisiko Patienten mit 25,3% deutlich niedriger als für die Hochrisikopatienten mit 78,5%. Dieses zeigt deutlich, dass mit steigender Aplasiezeit die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion zunimmt.

In den einzelnen Therapiejahren schwankt die Durchschnitts Aplasiezeit zwischen 9,15 und 21,3 Tagen, wobei jedoch auch zu berücksichtigen ist, dass in den Jahren 1996 bis 1998 nur relativ wenige Patienten in die Untersuchung eingeschlossen wurden, und somit auch nur relativ wenige Chemotherapiezyklen zur Auswertung zur Verfügung standen. In den Jahren 2000 und 2001 war die Chemotherapiezyklen Anzahl am höchsten (41 bzw. 44 Zyklen) und die Aplasiezeit lag in etwa im gesamt Durchschnitt (12,8 bzw. 13,4 gegenüber 13,4 Tagen). Vergleicht man nun die Infektionsraten für die einzelnen Jahre so fällt auf, dass zu Beginn der Untersuchung (1996 bis 1998) die Infektionsraten höher lagen (über 60%), als in den darauf folgenden Jahren (33,34% bis 56,82%). Eine Ausnahme bildet das Jahr 2003 mit einer Infektionsrate von 76,92%.

In den Jahren 1996 bis 1998 lag die durchschnittliche Aplasiedauer höher als in den Jahren 1999 bis 2002. Dieses lag vor allem an einer Zunahme von

Patienten aus der Standardrisikogruppe. Es zeigte sich jedoch auch zusätzlich eine Zunahme an Hochrisikopatienten. So lag in 2002 trotz einer durchschnittlichen Aplasiezeit von 11,6 Tagen die Infektionsrate mit 33,34% unter der von 1999, obwohl die durchschnittliche Aplasiezeit mit 9,15 Tagen in diesem Jahr am niedrigsten lag.

Zusätzlich fällt auf, dass in den Jahren, in denen die durchschnittliche Aplasiezeit über 13 Tagen liegt, die Infektionsrate immer über 50% ist.

Es stellt sich nun die Frage, warum die Infektionsrate in 2003 höher liegt als in den Jahren 1999 bis 2002. Betrachtet man hier die einzelnen Gruppen genau, so zeigt sich, dass zum einen die Aplasiedauer mit 14,6 Tagen relativ hoch liegt, zum anderen das Durchschnittsalter mit 53,1 Jahren und einem Median von 60 ebenfalls sehr hoch liegt und zusätzlich der Anteil an Patienten mit einer AML höher ist. Dieses ist noch einmal in Tabelle 77 für die einzelnen Therapiejahre zusammengestellt.

Tabelle 77 Therapiejahr mit durchschnittlicher Aplasiedauer, Altersstruktur und Anteil an AML Patienten

Therapie-jahr	Durchschnitts Aplasiedauer	Alters- durchschnitt	Alters- median	Anteil AML/ALL Patienten (%)	Infektions- rate (%)
1996	14,8	62,6	64	100	66,67
1997	16,5	42,6	37	100	61,54
1998	21,3	54,3	56,5	83	80
1999	9,15	42,7	44	44	35
2000	12,8	47,5	49,5	40	39,02
2001	13,4	57,6	62	59	56,82
2002	11,6	50,4	52	46	33,34
2003	14,6	53,1	60	68	76,92

Anhand dieser Tabelle kann man sehr gut erkennen, dass in den Jahren 1996 bis 1998, 2001 und 2003 die Risikostruktur besonders ungünstig war. So lagen in diesen Jahren die durchschnittliche Aplasiedauer, der Altersdurchschnitt, der

Altersmedian und der Anteil an Patienten mit akuter Leukämie besonders hoch. Neben der Aplasiedauer als einem wesentlichen Faktor für die Infektionsrate sind also auch das Alter und die Diagnosestruktur Risikofaktoren für eine erhöhte Infektionsrate.

4.2.2 Effekt einer Isolation im Aplasiebereich auf die Infektionsrate

Zwischen 2000 und 2001 wurde ein Aplasiebereich mit entsprechender Schleuse und 2-Bett Zimmern errichtet. Parallel dazu wurden Schulungen des Personals und Fachqualifikationen durchgeführt. Alle Patienten, die bis einschließlich zum Jahr 2000 behandelt wurden, werden in die Gruppe vor Errichtung des Aplasiebereiches zugeordnet, alle Patienten, die danach behandelt wurden werden in die Gruppe nach Errichtung des Aplasiebereiches zugeordnet.

Für die Infektionsrate zeigt sich beim Vergleich dieser beiden Gruppen ein Anstieg der Infektionsrate von 47,8% auf 56,38% für die Gesamtgruppe. Unterteilt auf die Risikogruppen stellt sich ein etwas anderes Bild dar. Hier steigt die Infektionsrate in der Standardrisikogruppe von 19,05% auf 27,14% und in der Hochrisikogruppe fällt die Infektionsrate von 82,14% auf 76,92%.

Um den Effekt der verbesserten Isolation beurteilen zu können muss anhand der herausgearbeiteten Risikofaktoren (Aplasiedauer, Alter, Diagnosestruktur) eine Risikobeurteilung stattfinden. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Patienten, die nach der Errichtung des Aplasiebereiches behandelt wurden auch tatsächlich im Aplasiebereich behandelt wurden, sondern teilweise noch immer auf der Allgemeinstation behandelt wurden.

In Tabelle 78 erfolgt die Darstellung der Risikoadjustierung.

Tabelle 78 Darstellung der Risikofaktoren bezogen auf die Errichtung des Aplasiebereiches

Zeitraum	Durchschnittliche Aplasiedauer	Durchschnittliches Alter	Anteil an Leukämie Patienten
Vor Errichtung Aplasiebereich	13,62 Tage	47,95 Jahre	57,78%
Nach Errichtung Aplasiebereich	13,26 Tage	54,3 Jahre	58,82%

Gemäß den Risikofaktoren zeigt sich für die Patienten nach Errichtung des Aplasiebereiches ein höheres Risiko. Die durchschnittliche Aplasiedauer liegt zwar etwa auf einem Niveau, das Alter ist jedoch im Durchschnitt deutlich höher, und der Anteil an Leukämiepatienten liegt ebenfalls leicht höher, so dass hierdurch eine höhere Infektionsrate zu erklären ist.

Betrachtet man nur die Patienten, die auch tatsächlich im Aplasiebereich behandelt wurden, so kann man erkennen, dass es sich hier um ein besonderes Risikoklientel handelt. Das Durchschnittsalter liegt bei 52,9 Jahren, der Anteil an Leukämiepatienten liegt bei 85% und die durchschnittliche Aplasiedauer liegt bei 16,6 Tagen. Für diese Patienten liegt die Infektionsrate insgesamt bei 70,73%. Bezogen auf die Hochrisikogruppe liegt die Infektionsrate trotz höherer Risikoindikatoren deutlich unter den 78,5%.

Insgesamt konnte also durch Errichtung des Aplasiebereiches unter Berücksichtigung der Risikoadjustierung eine Reduktion der Infektionsrate erreicht werden.

In der Literatur werden für Patienten mit Neutropenie (bei Neutropenie Grad IV mit Neutrophilen Werten unter $0,5 \times 10^9 /l$) zwischen 10-20% und über 50% angegeben.⁴⁷ Berücksichtigt man das Risikoprofil der bei uns behandelten Patienten, so zeigt sich eine vergleichbare Infektionsrate zwischen unseren

⁴⁷ Bow, E.J. Infection Risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regime in patients with lymphoma and solid tissue malignancies Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1998; 41: 1-5

Patienten (ca. 20% in der Standardrisikogruppe und ca. 80% in der Hochrisikogruppe) und den Angaben in der Literatur.

4.2.3 Effekt der Aplasiedauer auf den Erfolg der Ersttherapie und die Sterberate
Insgesamt kam es während der Untersuchung bei 96 Chemotherapiezyklen zu einer Infektion. 23 Infektionen kamen dabei in der Standardrisikogruppe vor und 73 Infektionen in der Hochrisikogruppe. Dabei konnte in der Standardrisikogruppe bei den kurzen Aplasiedauern (5 bzw. 6 Tage) immer ein Erfolg der Ersttherapie verzeichnet werden. Erst ab einer Aplasiedauer von mindestens 7 Tagen waren Therapieumstellungen überhaupt notwendig. Für die Standardrisikogruppe konnte somit eine Erfolgsrate der Ersttherapie von 65,2% erreicht werden.

Für die Hochrisikogruppe lag die Erfolgsrate der Ersttherapie lediglich bei 15,1%, wobei ab einer Aplasiezeit von 26 Tagen immer eine Therapieumstellung notwendig war.

Neben der höheren Infektionsrate bei langer Aplasie zeigt sich also auch, dass bei längerer Aplasiezeit die Therapie einer auftretenden Infektion immer schwieriger wird. Als wesentlicher Faktor muss hierbei der fehlende Anstieg der Leukozyten gesehen werden, um die Infektion erfolgreich zu überstehen. Aus diesem Blickwinkel gesehen, muss dann die Dauer der Aplasiezeit auch Auswirkungen auf die Sterberate haben.

Bei den 96 Infektionen sind insgesamt in 10 Fällen die Patienten verstorben (Gesamtsterblichkeit bezogen auf die Chemozyklen mit Infektion: 10,4%). Dabei lag die durchschnittliche Aplasiezeit mit 22,3 Tagen deutlich über der der Gesamtgruppe. Die Spannweite lag dabei zwischen 11 und 15 Tagen. In Tabelle 47 ist dargestellt, wie sich die Situation in den einzelnen Therapieepisoden darstellt. Dabei fällt auf, dass obwohl die Anzahl an Chemotherapiezyklen in der ersten Episode bis 1999 niedriger lag als in den anderen Episoden, in dieser Zeit genauso viele Patienten verstarben wie in den beiden nachfolgenden Therapieepisoden. Dabei lag die durchschnittliche Aplasiezeit als ein wesentlicher Risikofaktor in der Therapieepisode ab 2001 mit

24 Tagen für die verstorbenen Patienten sogar noch über der von den Patienten bis 1999.

Ein wesentlicher Risikofaktor für das Versterben eines Patienten ist eine Aplasiezeit im Hochrisikobereich (über 10 Tage), wobei eine Aplasiezeit von mehr als 20 Tagen einen kritischen Punkt zu markieren scheint.

4.2.4 Effekt der Infektionsart auf den Erfolg der Ersttherapie und die Sterberate
Neben der Aplasiedauer hat auch die Infektionsart einen Effekt auf den Erfolg einer antibiotischen Ersttherapie und die Sterberate. Dieses lässt sich gut aus den Diagrammen 9, 10 und 15 erkennen, in denen die Infektionsarten für eine erfolgreiche Ersttherapie, eine nicht erfolgreiche Ersttherapie und die Infektionsarten für die verstorbenen Patienten dargestellt sind. In diesen Diagrammen zeigen sich dabei erhebliche Unterschiede. Bei einer erfolgreichen Ersttherapie sind Pneumonien und Sepsis Fälle deutlich seltener vertreten als bei nicht erfolgreicher Ersttherapie. Dafür ist der Anteil an Fällen mit FUO deutlich höher als in der Gruppe mit nicht erfolgreicher Ersttherapie. Ansonsten spielen in der Gruppe mit erfolgreicher Ersttherapie vorwiegend seltener Infektionen (Angina, H. zoster, Zystitis) eine relativ große Rolle. In der Gruppe mit nicht erfolgreicher Ersttherapie fällt vor allem der hohe Anteil an Fällen mit Pneumonie und Sepsis auf. Diese Infektionen lassen sich in Aplasie offensichtlich nicht besonders gut behandeln. Dieses zeigt sich auch in der Literatur. So wird die Sterblichkeit eines respiratorischen Versagens mit zusätzlicher Beatmung mit 82% angegeben.⁴⁸ Bei Patienten mit unklaren Lungeninfiltraten wird die Sterblichkeit abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung und ob eine Infektion gesichert wurde mit 62% bis zu 100% angegeben.⁴⁹ Patienten mit einer Pneumonie bzw. dem V. a. eine Pneumonie haben also ein hohes Risiko im Rahmen einer Neutropenie an dieser Pneumonie zu versterben. Fälle mit FUO spielen zwar auch eine größere Rolle, jedoch liegt der Anteil dieser Fälle niedriger als in der Gruppe mit

⁴⁸ Peters S. G., Meadows J. A., Gracey D. R. Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy. Chest 1988; 94: 99-102

⁴⁹ Canham E. M., Kennedy T. C., Merrick T.A. Unexplained pulmonary infiltrates in the compromised patient. An invasive investigation in a consecutive series. Cancer 1983; 52: 325-329

erfolgreicher Ersttherapie. Das besondere Risiko von Fällen mit Pneumonie und Sepsis zeigt sich aber vor allem in Diagramm 15. 60% der Patienten die verstarben, verstarben an einer Pneumonie und 20% der Patienten die verstarben, verstarben an einer Sepsis.

Hieraus lässt sich auch erkennen, dass Patienten, die eine Pneumonie erleiden und bei denen die Ersttherapie nicht anspricht, ein besonderes Risiko haben an der Pneumonie zu versterben.

4.3 Therapiedaten

4.3.1 Effekt der Prophylaxeformen

Bei fast allen Chemotherapiezyklen wurde eine Prophylaxe durchgeführt. Lediglich bei 8 der 184 untersuchten Chemotherapiezyklen (4%) wurde gar keine Prophylaxe durchgeführt. Bei diesen Patienten handelt es sich im Durchschnitt um Standardrisiko Patienten mit einer durchschnittlichen Aplasiezeit von 8,75 Tagen. Für diese Patienten lag dabei die Infektionsrate bei 37,5%, was, insbesondere bezogen auf die relativ kurzen Aplasiezeiten, ein hoher Wert ist.

In Tabelle 34 sind für die einzelnen Prophylaxeformen die Infektionsraten mit Unterteilung auf die Risikogruppen dargestellt. Um die Infektionsrate für die unterschiedlichen Prophylaxeformen in ihrer Wirksamkeit beurteilen zu können muss zusätzlich noch Tabelle 35 berücksichtigt werden, in der für die einzelnen Gruppen die durchschnittliche Aplasiedauer dargestellt ist, da die Aplasiedauer ein wesentlicher Risikofaktor für eine Infektion darstellt.

Für die Standardrisikogruppe zeigt sich beim Vergleich der durchschnittlichen Aplasiedauern bei den Chemotherapiezyklen mit Infektion ein höherer Wert als bei den Chemotherapiezyklen ohne Infektion (6,8 gegenüber 7,8 Tage). Dabei ist die durchschnittliche Aplasiedauer für die Standardrisikogruppe mit Infektion und mit vollständiger Prophylaxe mit 8,5 Tagen überdurchschnittlich hoch. Insgesamt liegt die Infektionsrate für Patienten in der Standardrisikogruppe mit vollständiger Prophylaxe mit 30,6% höher als in den restlichen Prophylaxe Gruppen. Analysiert man die restlichen Prophylaxe Gruppen, so fällt insbesondere auf, dass bei fehlender antibiotischer Prophylaxe die

Infektionsrate bei 100% lag. Dabei konnte auch in der Literatur gezeigt werden, dass eine antimikrobielle Prophylaxe in der Lage ist, die Rate an Infektionen und Phasen mit Fieber zu senken, ohne jedoch die Sterblichkeit zu beeinflussen.⁵⁰ Hier sind jedoch lediglich 2 Chemotherapiezyklen überhaupt betroffen, so dass hier durchaus auch ein zufälliger Effekt eine Rolle spielen kann. In der Gruppe in der lediglich eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt wurde lag die Infektionsrate (bei immerhin 7 Chemotherapiezyklen) bei 0%. Die antibiotische Prophylaxe scheint also in der Standardrisikogruppe besonders wichtig zu sein, während Bactrim und Amphoteronal für die Infektionsrate nur eine untergeordnete Rolle spielen, wobei jedoch im Rahmen dieser Untersuchung keine sicher nachweisbare PcP Pneumonie vorlag.

Auch in der Hochrisikogruppe liegt die durchschnittliche Aplasiedauer für die Chemotherapiezyklen mit Infektion deutlich höher als für die Chemotherapiezyklen ohne Infektion (15,1 Tage gegenüber 20,9 Tage). Die Infektionsrate für die Patienten mit vollständiger Prophylaxe lag dabei bei 78,4%, während sie in der Gruppe mit nicht vollständiger Prophylaxe bei 80% lag, bei jedoch lediglich 5 Chemotherapiezyklen. Für den einen Zyklus ohne Infektion lag dabei die Aplasiezeit bei 13 Tagen, was für diese Gruppe als niedrig einzustufen ist. Für die 4 Chemotherapiezyklen mit Infektion und ohne vollständige Prophylaxe lagen die durchschnittlichen Aplasiedauern bei 17 bzw. 15 Tagen, also auch unterdurchschnittlich. Trotz dieser relativ kurzen Aplasiezeiten lag die Infektionsrate höher als in der Gruppe mit vollständiger Prophylaxe. In der Hochrisikogruppe ist somit eine vollständige Prophylaxe in der Lage die Infektionsrate trotz höherer durchschnittlicher Aplasiezeit zu senken.

4.3.2 Effekt der leitlinienorientierten Therapie

Insgesamt wurde in 70,8% aller Fälle die antibiotische Ersttherapie Leitlinien gerecht appliziert. Dabei lag die Rate in der ersten Therapieepisode mit 30% besonders niedrig und in den nachfolgenden Therapieepisoden mit 83,3 bzw.

⁵⁰ Engels E.A., Lau J. and Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a metaanalysis. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, 1179-1187

78,6% deutlich höher. Insgesamt zeigt sich dabei ein Vorteil für die Gruppe in der die jeweiligen Therapiestandards eingehalten wurden. In der Gruppe mit erfolgreicher Ersttherapie lag die Rate der Einhaltung der Therapiestandards bei 76,9% während in der Gruppe mit nicht erfolgreicher Ersttherapie die Einhaltung der Therapiestandards bei lediglich 68,6% lag. Für Patienten bei denen der vorgegebene Therapiestandard eingehalten wurde, war die Ersttherapie also häufiger erfolgreich.

Bei den Therapieumstellungen ist die Analyse schwieriger. In der Therapieepisode von 1996 bis 1998 gab es keinen Standard. In den restlichen beiden Episoden gab es nur für die ersten Therapieumstellungen einen Standard. Dieser wurde in der Episode von 1999 bis 2001 in 82% der Fälle eingehalten und in der Episode von 2002 bis 2003 in 65% der Fälle eingehalten.

Betrachtet man die verstorbenen Patienten so zeigt sich für die Ersttherapie ein Episodenbezogenes Bild. In der Therapieepisode von 1996 bis 1998 wurden die verstorbenen Patienten in der Ersttherapie nicht Leitlinien gerecht behandelt. In den beiden nachfolgenden Episoden wurde bei den verstorbenen Patienten in der Ersttherapie immer eine Leitliniengerechte Therapie gewählt. Bei den Therapieumstellungen war in der ersten Therapieepisode kein Standard vorgegeben. In den beiden nachfolgenden Therapieepisoden wurde in 4 von 5 Fällen eine Leitliniengerechte Therapieumstellung durchgeführt. Lediglich einmal wurde in der Episode von 2002 bis 2003 keine Leitlinien gerechte Therapieumstellung durchgeführt.

Demnach scheint eine Leitliniengerechte Therapie in der antibiotischen Ersttherapie mit einer höheren Erfolgsquote versehen zu sein, während bei den Therapieumstellungen eine an die individuelle Situation angepasste Therapie von Vorteil zu sein scheint. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass weiterhin Studien zur Optimierung der Therapieumstellungen notwendig sind, bzw. eine feinere Differenzierung für bestimmte Risikosituationen (Länge der Aplasiezeit, V. a. Pilzinfektion).

4.3.3 Beherrschung einer wahrscheinlichen Pilzinfektion mit antimykotischer Therapie

In der untersuchten Gruppe konnte bei lediglich 3 Patienten eine Pilzinfektion gesichert werden. In dieser Patientengruppe lag die Aplasiedauer besonders hoch. Bei den Patienten mit Verdacht auf eine Pilzinfektion lag die durchschnittliche Aplasiedauer ebenfalls deutlich höher als in der Gruppe ohne Verdacht auf eine Pilzinfektion (siehe auch Diagramm 19).

Betrachtet man die Verteilung der Pilzinfektionen nach Risikogruppen verteilt auf die Therapieepisoden (Tabelle 56), so fällt auf, dass in der Standardrisiko Gruppe eine gesicherte Pilzinfektion auftrat. Es handelte sich hierbei jedoch lediglich um eine gesicherte Candidastomatitis (Aplasiezeit 6 Tage), die erfolgreich behandelt wurde. Aufgrund der insgesamt ohnehin kleinen Zahl an gesicherten Pilzinfektionen kann hier keine exakte Analyse erfolgen.

Betrachtet man die Verdachtsfälle, so ergibt sich eine Steigerung, insbesondere im Vergleich zur ersten Therapieepisode von 1996 bis 1998. Diese Steigerung ist jedoch am ehesten auf eine verbesserte Diagnostik, insbesondere im CT, zurückzuführen. Es wurde im Verlauf der Untersuchung immer häufiger gezielt nach entsprechenden Verdachtsfällen gesucht. Dabei fällt jedoch auf, dass in der letzten Therapieepisode wieder ein geringer Abfall der Rate an Pilzinfektion von insgesamt 37,5% auf 35,7% zu verzeichnen war, wobei die durchschnittliche Aplasiedauer bei 17,1 Tagen (1999 bis 2001) und 17,4 Tagen (2002 bis 2003) vergleichbar war (siehe Tabelle 58). Dieser Rückgang korreliert mit einem Anstieg der Rate an durchgeführten Itraconazol Prophylaxen von 29,5% auf 40% (siehe Tabelle 59).

Diese Analyse bezieht sich auf alle Patienten mit einer Infektion. Analysiert man die Rate an Pilzinfektionen mit und ohne Itraconazol Prophylaxe nach Therapieepisode unterteilt nach Risikogruppen (Tabelle 60), so ergibt sich auf den ersten Blick ein unerwartetes Bild in der Hochrisikogruppe. In der Standardrisikogruppe ergibt sich erwartungsgemäß mit Itraconazol Prophylaxe eine niedrigere Rate an Pilzinfektionen als ohne Itraconazol Prophylaxe. In der Hochrisikogruppe ergibt sich für die Patienten mit einer Itraconazol Prophylaxe eine höhere Rate an Pilzinfektion als ohne. Betrachtet man jedoch die

durchschnittliche Aplasiedauer, so ergibt sich für die Patienten mit einer Itraconazol Prophylaxe eine höhere durchschnittliche Aplasiedauer von 21,1 Tagen gegenüber 18,7 Tagen (siehe Tabelle 61).

Zusätzlich sind die Patienten mit einer Itraconazol Prophylaxe im Durchschnitt älter als die Patienten ohne Itraconazol Prophylaxe (59,7 Jahre versus 47,3 Jahre bezogen auf die Gesamtgruppe).

In der Untergruppe für AML Patienten (Diagramm 21 und 22) ergibt sich ebenfalls ein auf den ersten Blick ungewöhnliches Bild. So liegt die Rate an Pilzinfektionen in der Episode von 2002 bis 2003 mit 40% unabhängig von der Itraconazol Prophylaxe gleich hoch, wobei die durchschnittliche Aplasiezeit in der Gruppe ohne Itraconazol Prophylaxe höher liegt als in der Gruppe mit Itraconazolprophylaxe. Da die Gruppe ohne Itraconazolprophylaxe jedoch mit 5 Chemotherapiezyklen nur sehr klein ist, spielen hier wohl Zufälligkeiten eine Rolle. Insgesamt ergibt sich jedenfalls ein Vorteil für die Patienten, bei denen eine Itraconazol Prophylaxe durchgeführt wurde.

Betrachtet man die Sterblichkeit in der Gruppe mit v. a. Pilzinfektionen bzw. mit sicherer Pilzinfektion, so zeigt sich im Ablauf der Jahre eine Verbesserung des Therapieergebnisses. In der ersten Therapieepisode lag die Sterblichkeit noch bei 33%, während sie in den beiden folgenden Therapieepisoden bei 0% bzw. 20%, also deutlich niedriger lag (Tabelle 66). Dabei lag der wesentliche Unterschied in der Therapie in der therapeutischen Nutzung von Sempera und in der letzten Therapieepisode von 2002 bis 2003 in der Einführung neuer Antimykotika (Caspofungin).

4.3.4 Effekt der Kulturergebnisse auf den Therapieerfolg

Insgesamt konnte bei 30 von 96 Chemotherapiezyklen mit Infektion ein Erreger nachgewiesen werden (31,25%). Dabei gelang der Keimnachweis bei nicht erfolgreicher Ersttherapie häufiger als bei erfolgreicher Ersttherapie.

Bei bestimmten Formen der Infektion war dabei die Wahrscheinlichkeit eines Erregernachweises deutlich niedriger als bei anderen Infektion. So gelang z. B. bei den Fällen mit Mukositis nur in einem von insgesamt 8 Fällen ein Keimnachweis und bei den Pneumonien in 3 von insgesamt 33 Fällen. Bei

Fällen mit Sepsis gelang der Keimnachweis immer. In den Fällen, in denen ein Keimnachweis gelungen ist, kamen vorwiegend Staphylokokken vor. Andere nachgewiesenen Erreger waren z. B. Klebsiella Pneumoniae, Pseudomonas und E. coli.

In Tabelle 70 ist die durchschnittliche Aplasiedauer für die Fälle mit und ohne Keimnachweis dargestellt. Dabei fällt auf, dass in der ersten Therapieepisode die Fälle mit gelungenem Keimnachweis eine niedrigere durchschnittliche Aplasiedauer hatten, als die Fälle ohne gelungenen Keimnachweis. Dieses ändert sich in den darauf folgenden Therapieepisoden. Es gelang durch die zunehmend verbesserte Diagnostik, insbesondere bei Patienten mit längeren Aplasiphasen den Keimnachweis häufiger zu führen. Betrachtet man alle Patienten so differiert die Aplasiedauer praktisch nicht (17,9 gegenüber 17,8 Tagen). Dieses wird noch deutlicher, wenn man den Anteil an Chemotherapiezyklen mit Keimnachweis sieht (Tabelle 71 und Diagramm 25). In der ersten Therapieepisode gelang in 25% der Fälle ein Keimnachweis, während in der letzten Therapieepisode von 2002 bis 2003 in 42,86% der Fälle ein Keimnachweis gelang, also insgesamt die Rate an Keimnachweisen annähernd verdoppelt werden konnte. Dieses spricht für eine verbesserte Diagnostik und trägt einen Teil zum guten Therapieergebnis bei. Dabei konnte insbesondere in der Hochrisikogruppe häufiger ein Keimnachweis geführt werden (Tabelle 72 und Diagramm 26).

In den Diagrammen 27 und 28 ist noch einmal detailliert dargestellt, bei welchen Infektionen der Keimnachweis in der Regel gelang, und bei welchen Infektionen der Keimnachweis besonders schwierig war. Dabei zeigt sich, dass bei Fällen mit Sepsis und sonstigen (seltenen) Infektionen relativ häufig ein Keimnachweis gelang, während insbesondere bei Fällen mit Pneumonie und Mukositis nur relativ selten ein Keimnachweis gelang. Die Fälle mit FUO machen mit 35% (bei den Fällen ohne Keimnachweis) die zweitgrößte Gruppe aus. Daraus folgt für die Zukunft, dass insbesondere im Bereich der Diagnostik von Pneumonie bezogen auf den Keimnachweis eine Verbesserung angestrebt werden sollte.

In Tabelle 73 ist dargestellt, wie sich die Häufigkeit einer erfolgreichen Therapie bezogen auf den Keimnachweis verhält. Dabei fällt auf, dass in 40% der Fälle mit nichterfolgreicher Therapie der Keimnachweis gelang. Es war also bezogen auf die Sterblichkeit kein Vorteil, wenn der Keimnachweis gelang. Dieses hängt unter anderem damit zusammen, dass Fälle mit FUO konsequent behandelt wurden, und damit zum guten Ergebnis der Fälle ohne Keimnachweis beigetragen haben und zeigt ebenfalls, dass insbesondere bei den schwerkranken Patienten die Diagnostik bezogen auf den Keimnachweis konsequent fortgeführt wurde, um die durchgeführte Therapie über ein Antibiogramm abzusichern.

Von allen Methoden war dabei die Blutkultur am erfolgreichsten. Mit ihr gelang am häufigsten der Keimnachweis, auch wenn man unterstellt, dass z. B. in Fällen von FUO eine unentdeckte Bakteriämie vorliegen kann (Diagramm 29, Tabelle 74 und Diagramm 30). Mithilfe der Sputumdiagnostik gelang bei Fällen mit Pneumonie deutlich seltener der Keimnachweis. Hier gibt es sicher noch ein Verbesserungspotential. Eine Überlegung, die angestellt werden sollte, ist das Einführen von invasiveren Maßnahmen (z. B. Bronchoskopie) zur Diagnostik, um den Anteil an Patienten mit gesichertem Keimnachweis bei Pneumonie zu erhöhen, und hier evtl. das bisher relativ schlechte Therapieergebnis bei Patienten mit Pneumonie zu verbessern.

Insgesamt konnte im Verlauf der Untersuchung die Sterblichkeit an einer Infektion deutlich von 25% Gesamtsterberate in der ersten Therapieepisode gesenkt werden auf 10,71% Gesamtsterberate in der letzten Therapieepisode. Dabei war die Sterblichkeit bei gelungenem Keimnachweis höher als ohne einen Erregernachweis, was jedoch zumindest teilweise auf die guten Therapieerfolge bei FUO, mit einer Sterblichkeit von 0%, zurückzuführen ist. Klammert man die Fälle mit FUO aus, so liegt die Sterblichkeit fast gleichauf (bei ca. 13%) mit einem geringen Vorteil für Patienten mit Erregernachweis.

Dabei zeigt sich insbesondere eine Verbesserung bei der Sterblichkeit der Pilzpneumonie. Betrachtet man die Sterblichkeit für Fälle mit bzw. mit V. a. eine Pilzpneumonie so konnte die Sterblichkeit von der ersten Therapieepisode bis zur letzten Therapieepisode ebenfalls deutlich gesenkt werden, wobei in der

Therapieepisode von 1999 bis 2001 kein entsprechender Patient verstarb, was zum Teil auf das niedrigere Risikoprofil dieser Gruppe zurückzuführen ist. Dieses drückt sich insbesondere im Diagramm 33 aus. Hier lässt sich für die Patienten mit einer Leukämie (als wesentliche Risikogruppe für eine Pilzpneumonie) zeigen, dass in der ersten Therapieepisode die durchschnittliche Aplasiedauer, bei gleichzeitig hoher Sterblichkeit, insbesondere im Vergleich zur zweiten Therapieepisode, ebenfalls sehr hoch liegt. In der zweiten Therapieepisode liegen sowohl die Sterblichkeit als auch die Aplasiezeit relativ niedrig, während in der letzten Therapieepisode die Durchschnittsaplasiezeit am höchsten liegt bei gleichzeitig relativ niedriger Sterblichkeit, so dass die Verbesserung der Sterblichkeit insbesondere in dieser Gruppe in hohem Maße auf die verbesserte Therapie (z. B. durch neue Antimykotika) und die verbesserte Versorgung im Aplasiebereich zurückzuführen ist.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollten als wesentliche Punkte herausgearbeitet werden, wie häufig Infektionen bei Patienten mit hochdosierter Chemotherapie auftraten, ob eine Leitlinien gerechte Therapie dieser Infektionen erfolgte, wie erfolgreich die Therapie umgesetzt wurde (im Vergleich zu anderen, bereits publizierten Daten) und in welcher Häufigkeit ein Erregernachweis gelang und welche Konsequenzen dieses für die Therapie hatte.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass in unserer Klinik ein Hochrisikoklientel in diesem Bereich therapiert wurde. Berücksichtigt man als Referenz die PEG II Daten, so waren unsere Patienten im Durchschnitt älter (51,3 gegenüber 45,3 Jahren) und durchlebten die schwerwiegenderen Infektionen (insbesondere hoher Anteil an Pneumonie bei relativ geringem Anteil an Patienten mit FUO) bei durch die Verteilung der Diagnosen in etwa vergleichbarem Risikoprofil. Dabei konnte zwar auf die Gesamtgruppe bezogen nicht ganz die Sterblichkeitsrate der PEG II Daten erreicht werden, insbesondere aber bezogen auf die Patienten mit FUO war unser Ergebnis deutlich besser als in der PEG II Studie.

Bezogen auf eine Leitliniengerechte Therapie wurde bei 70% der Patienten der Therapiestandard bei der Antibiotika Therapie eingehalten. Dabei wurde der Anteil an Leitlinien gerechter Therapie im Laufe der Zeit erhöht und erreichte zum Schluss ca. 80%. Dabei zeigte sich jedoch nur bei dem Anteil an erfolgreicher Ersttherapie ein relevanter Vorteil. Bei den Therapieumstellungen ergab sich ein gemischtes Bild und es scheint so zu sein, dass eine an die individuelle Situation des Patienten angepasste Umstellung der weiteren Therapie notwendig ist. Ziel zukünftiger Studien sollte es deshalb sein neben einer möglichen weiteren Verbesserung der Ersttherapie, für Patienten, bei denen eine Ersttherapie nicht erfolgreich war, Risikofaktoren (Mukositis, Pneumonie) herauszuarbeiten, die ein individuelles Vorgehen bei der Umstellung der Antibiotikatherapie erlauben.

Betrachtet man die Gesamtgruppe, so konnte in fast einem Drittel der Fälle ein Erregernachweis erfolgen. Dabei war die Diagnostik insbesondere bei Fällen mit Sepsis besonders erfolgreich. Bei Patienten mit Pneumonie gelang

hingegen der Keimnachweis nur sehr selten. Hier sollte im weiteren untersucht werden, ob eine aggressivere Diagnostik zum Keimnachweis bei Pneumonien für diese, mit einer besonders hohen Sterblichkeit behaftete Gruppe, zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse führt, dieses insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Patienten, bei denen ein Keimnachweis gelang, kein echter Vorteil in dieser Arbeit gezeigt werden konnte. Hier muss jedoch zusätzlich berücksichtigt werden, dass der Anteil an Fällen mit FUO in der Gruppe ohne Keimnachweis, bei 0% Sterblichkeit in dieser Gruppe, einen wesentlichen Teil des verbesserten Überlebens ausmacht, und es muss berücksichtigt werden, dass die Aplasiedauer bei den Patienten mit positivem Keimnachweis höher lag als in der Gruppe ohne Keimnachweis.

Ein wesentliches Ergebnis der Arbeit ist, dass die Dauer der Aplasie, neben möglichen Begleitkrankheiten (Alter), der wesentliche Risikofaktor sowohl für das Risiko eine Infektion zu erleiden, als auch für das Risiko zu versterben ist. Je kürzer die Aplasiedauer, umso geringer ist das Risiko eine Infektion zu erleiden. Gelingt es dann, die Zeit bis zum Ansteigen der Leukozyten mittels Antibiose zu überbrücken, so überleben die Patienten auch ihre Infektion. Interessant wäre hierbei sicherlich die Untersuchung der Frage, inwieweit eine Infektion das Ansteigen (z. B. über einen Verbrauch) der Leukozyten verhindert, bzw. inwieweit es möglich ist, auch mit Hilfe einer Antibiose diesen Effekt zu unterdrücken, um so ebenfalls ein besseres Ergebnis zu erzielen.

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren, hat sich gezeigt, dass mit Hilfe der Einführung eines Aplasiebereiches in unserer Klinik, ein wesentlicher Fortschritt bei Patienten mit hochdosierter Chemotherapie und nachfolgender Aplasie von mehr als 5 Tagen erreicht werden konnte. Unter Berücksichtigung der Risikoadjustierung (Alter, Aplasiedauer) konnte im Verlauf der Therapieperiode eine Verbesserung bei der Infektionsrate und dem Erfolg einer antibiotischen / antimykotischen Therapie erreicht werden. Neben der Einführung neuer Medikamente zur Therapie, insbesondere von Pilzinfektionen, waren die Optimierung der Therapiestandards und die verbesserte Versorgung in einer zentralen Einheit, die wesentlichen Erfolgsfaktoren für ein verbessertes Outcome der Patienten.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Buchheidt, D., A. Böhme, O. Cornely, G. Fätkenheuer: Dokumentierte Infektionen bei Hämatologischen und Onkologischen Patienten-Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.
- 2 Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever, *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25: 551-73
- 3 H. Link, K. Blumenstengel, A. Böhme, O. Cornely, O. Kellner, M. R. Nowroussian, H. Ostermann, X. Schiel, M. Wilhelm: Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber in Neutropenie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 124, Suppl 1 (1999), S3-S8
- 4 Edwards, J. E., J. P. Bodey, R. E. Bowden, T. Büchner, J. E. de Pauw, S. G. Fuler, M. A. Channoum, M. Glauser, R. Herbrecht, C. A. Kauffmann, S. Kohuo, P. Martino, F. Meunier, T. Mori, M. A. Pfaller, J. H. Reu, T. R. Rogers, R. H. Rubin, J. Solomkin, C. Visoli, T. J. Walsh, M. White: International Conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis*, 28 (1997), 43-59
- 5 Adal, K. A., B. M. Farr: Central venous catheter-related infections: a review. *Nutrition*. 12 (1996), 208-213
2. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part II. Recommendations for the prevention of nosocomial intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 24 (1996), 277-293
- 6 Wenzel, R. P., M. B. Edmond: The evolving technology of venous access. *N Engl J Med*. 340 (1999), 48-50
- 7 Karthaus, M., T. Doellmann, T. Klimsch, S. Weber, G. Heil, A. Ganser. Incidence of central venous catheter (CVC)-associated blood stream infections in patients treated for acute leukaemia (AL), 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1999.
- 8 Raad, I.: Intravascular-catheter-related infections. *Lancet*. 351 (1998), 893-898
- 9 Sherertz, R. J. Pathogenesis of Vascular Catheter-Related Infections. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, eds. *Catheter-Related Infections*. New York: Marcel Dekker, 1997: 1-29.
- 10 Link, H., K. Blumenstengel, A. Böhme, O. Cornely, O. Kellner, M. R. Nowroussian, H. Ostermann, X. Schiel, M. Wilhelm: Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr.* 124, Suppl.1 (1999), S3-S8
- 11 Opie, J. C.: Contamination of internal jugular lines. Incidence in patients undergoing open-heart surgery. *Anaesthesia*. 35 (1980), 1060-1065
- 12 Dugdale, D. C., P. G. Ramsey: Staphylokokkus aureus bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med*. 89 (1990), 137-141

- 13 Marr K. A., D. J. Sexton, P. J. Conlon, G. R. Corey, S. J. Schwab, K. B. Kirkland: Catheter-related bacteraemia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing haemodialysis. *Ann Intern Med.* 127 (1997), 275-280
- 14 Benezra, D., T. E. Kiehn, J. W. Gold, A. E. Brown, A. D. Turnbull, D. Armstrong: Prospective Study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med.* 85 (1988), 495-498
- 15 Severien, C., J. D. Nelson: Frequency of infections associated with implanted systems vs. cuffed, tunneled Silastic venous catheters in patients with acute leukaemia. *Am J Dis Child.* 145 (1991), 1433-1438
- 16 Link H., G. Maschmeyer, P. Meyer, W. Hiddemann, W. Stille, M. Helmerking, D. Adam: Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol.* 69 (1994), 231-243
- 17 Raad, II, M. F. Sabbagh: Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis.* 14 (1992), 75-82
- 18 Link H., G. Maschmeyer, P. Meyer, W. Hiddemann, W. Stille, M. Helmerking, D. Adam, For the Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy: Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol.* 69 (1994), 231-243
- 19 Rossini F., Verga M., Pioltelli P., Giltri G., Sancassani V., Pogliani E.M., Corneo G.: Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukaemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica* 2000, 85: 1255-1260
- 20 Peters S. G., J. A. Meadows III, D. R. Gracey: Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy. *Chest* 94 (1988): 99-102
- 21 Canham E. M., T. C. Kennedy, T. A. Merrick: Unexplained pulmonary infiltrates in the compromised patient. An invasive investigation in a consecutive series. *Cancer* 52 (1983): 325-329
- 22 Link H., H. Hiddemann, G. Maschmeyer, D. Buchheidt, B. Glass, O. Cornely, M. Wilhelm, M. Helmerking, D. Adam and the PEG Study Group: Antimicrobial therapy in neutropenic Patients with unexplained fever, PEG Study II. *Proceedings 37th ICAAC* (1997): 372-373
- 23 Heussel C. P., H. U. Kauczor, G. Heussel, B. Fischer, P. Mildemberger, M. Thelen: Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *Am J Roentgenol* 169 (1997): 1347-1353
- 24 Böhme A., M. Karthaus, H. Einsele, M. Ruhnke, T. Südhoff, D. Buchheidt, R. Enzensberger, H. Szelenyi, A. Glasmacher, G. Just-Nübling, H. Gumbel: Diagnostik systemischer Pilzinfektionen in der Hämatologie. *Dtsch Med Wschr* 124 (1999): S24-30
- 25 Edwards J. E. Jr., G. P. Bodey, R. A. Bowden et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* 1997 25: 43-59
- 26 Denning D. W. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-805

- 27 Tedder M., J. A. Spratt, M. P. Anstadt, S. S. Hedge, S. D. Tedder, J. E. Lowe. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1044-1050
- 28 Bow E. J. Infection risk and cancer chemotherapy: The impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (D); 1-5
- 29 Russell J. A., M. C. Poon, A. R. Jones et al., Allogenic bone marrow transplantation without protective isolation in adults with malignant disease. *Lancet* 1992; 339: 38-40
- 30 Young L. S. Antimicrobial prophylaxis in the neutropenic host: Lessons of the past and perspectives for the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 93-97
- 31 Engels E., J. Lau, M. Barza. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179-1187
- 32 Bergmann O. J., S. C. Mogensen, S. Ellermann-Eriksen, J. Ellegaard. Acyclovir prophylaxis and fever during remission-induction therapy of patients with acute myeloid leukemia: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2269-2274
- 33 Elliot T. S., M. H. Faroqui, R. F. Armstrong, G. C. Hanson. Guidelines for good practice in central venous catheterization. *J Hosp Infect* 1994; 28: 163-176
- 34 Marr K. A.. Empirical antifungal therapy new-options, new tradeoffs. 2002; *N Engl J Med* 2002; 346: 278-280
- 35 Glasmacher A., C. Hahn, E. Molitor, G. Marklein, T. Sauerbruch, I.G.H. Schmidt-Wolf. Itraconazol trough concentrations in antifungal prophylaxis with six different dosing regimens using hydroxypropyl-b-cyclodextrin oral solution or coated-pellet capsules. *Mycoses* 1999; 42: 591-600
- 36 Ascioğlu S., J.H. Rex, B. De-Pauw, J. E. Bennett, J. Bille, F. Crokaert, D. W. Denning, J. P. Donnelly, J. E. Edwards, Z. Erjavec, D. Fiere, O. Lortholary, J. Maertens, J. F. Meis, T. F. Patterson, J. Ritter, D. Selleslag, P. M. Shah, D. A. Stevens, T. J. Walsh. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
- 37 Denning D. W., C. C. Kibbler, R. A. Barnes. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *The Lancet Infectious Diseases* 2003; 3: 230-240
- 38 Reimer L. G., M. L. Wilson, M. P. Weinstein. Update on detection of bacteraemia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444-465
- 39 Mitsutake K., T. Miyazaki, T. Tashiro, Y. Yammamoto, H. Kakeya, T. Otsubo, S. Kawamura, M. A. Hossain, T. Noda, Y. Hirakata, S. Kohno. Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen and beta-glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1918-1921
- 40 Machetti M., M. Feasi, N. Mordini, M. T. Van-Lint, A. Bacigalupo, J. P. Latge, J. Sarfati, C. Viscoli. Comparison of an enzyme immunoassay and a latex agglutination system for the diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 917-921

- 41 Maertens J., J. Verhaegen, K. Lagrou, J. Van-Eldere, M. Boogaerts. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-1610
- 42 Caillot D., O. Casasnovas, A. Bernard, J. F. Couaillier, C. Durand, B. Cisenier, E. Solary, F. Piard, T. Petrella, A. Bonnin, G. Couillault, M. Dumas, H. Guy. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-147
- 43 Karthaus M., G. Hübner, R. G. Geissler, G. Heil, A. Ganser. Hepatic lesions of chronic disseminated systemic candidiasis in leukemia patients may become visible during neutropenia: value of serial ultrasound examinations. *Blood* 1998; 91: 3087-3309
- 44 Hohenadel I. A., M. Kiworr, R. Genitsariotis, D. Zeidler, J. Lorenz. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax* 2001; 56: 115-120
- 45 Einsele H., H. Hebart, G. Roller, J. Löffler, I. Rothenhöfer, C. A. Müller, R. A. Bowden, J. A. van Burik, D. Engelhardt, L. Kanz, U. Schumacher. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1353-1360
- 46 Acute Leukemias VII Experimental Approaches and Novel Therapies, Hiddemann et al., Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998
- 47 Bow, E.J. Infection Risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regime in patients with lymphoma and solid tissue malignancies *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 41: 1-5
- 48 Peters S. G., Meadows J. A., Gracey D. R. Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy *Chest* 1988; 94: 99-102
- 49 Canham E. M., Kennedy T. C., Merrick T.A. Unexplained pulmonary infiltrates in the compromised patient. An invasive investigation in a consecutive series. *Cancer* 1983; 52: 325-329
- 50 Engels E.A., Lau J. and Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a metaanalysis. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 16, 1179-1187

7. Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch sortiert)

ABCD	Amphotericin B kolloidale Dispersion
ABL	Amphotericin B Lipid Komplex
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämato Onkologie
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
Ampho-B	Amphotericin B
Amphom.	Amphomoronal (orales Amphotericin B)
AUL	Akute Undifferenzierte Leukämie
BAL	Broncho Alveoläre Lavage
BC	Bronchial Karzinom
B-CLL	B-Zellige Chronisch Lymphatische Leukämie
Bzw.	Beziehungsweise
C.	Candida
ca.	circa
cAmB	konventionelles Amphotericin B
CD	Cluster of Differentiation
CDI	Clinical Detected Infection
Cl.	Clostridium
CT	Computertomographie
d	Tag (dies)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämato Onkologie
DNA	Desoxy Nuclein Acid
E. coli	Escherichia Coli
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	Enzym Linked Immuno Sorbend Assay
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Et al.	und andere
Evtl.	eventuell
FUO	Fever of unknown origin (Fieber unklarer Genese)
Gen.	Generation

Ggf.	Gegebenenfalls
h	Stunde
H. zoster	Herpes zoster
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HNO	Hals Nasen Ohren
HR	Hoch Risiko Gruppe
HRCT	High Resolution Computertomographie
HSV	Herpes Simplex Virus
i. v.	intra venös
IFI	Invasive Fungal Infection
IFICG	Invasive Fungal Infections Cooperative Group
Incl.	Inklusive
Itra.	Itraconazol
KMT	Knochenmark Transplantation
L-AmB	Liposomales Amphotericin B
M. Hodgkin	Morbus Hodgkin
MDI	Mikrobiologic Detected Infection
Mind.	Mindestens
MSG	Mycoses Study Group
N=	Patientenzahl
NaCl	Natrium Chlorid
Neg.	Negativ
NHL	Non Hodgkin Lymphom
NV	Nicht Vorhanden
Odonto. Inf.	Odontogen Infektion
PAS	Period acid Schiff Reaction
PcP	Pneumocystis Carinii Pneumonie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Paul Ehrlich Gesellschaft
Pen-Ceph-resist.	Penicillin Cephalosporin Resistent
PNET	Primitiver Neuroektodermaler Tumor
Proph.	Prophylaxe

Pseudom.	Pseudomembranös
S. und Staph.	Staphylokokkus
SGOT	Serum Glutamat Oxalazetat Transaminase
SGPT	Serum Glutamat Pyruvat Transaminase
Spp.	Species
SR	Standard Risiko Gruppe
SZT	Stammzelltherapie
tgl.	täglich
Tons.	Tonsilaris
V.	Vena
V. a.	Verdacht auf
Vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nerven System
ZVK	Zentraler Venen Katheter
y-GT	Gamma Glutamyl Transpeptidase

Verwendete Chemotherapieprotokolle:

MAV

MAMAC

DA

I-MAC

H-MAC

S-HAI

HAM

Cytosin Arabinosid

Mito Flag

EORTC Protokoll

BEACOPP

Dexa Beam

Hochdosiert Cyclophosphamid

CHOEP gesteigert (Stufe 4)

VIDE

VIP-E

EVAIA

Danksagungen

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Clemens für die zur Verfügung Stellung des Themas und die Betreuung während der Erstellung der Arbeit. Zusätzliche bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Oberarzt Dr. med. Mahlberg für die wertvollen Anregungen, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Für die menschliche Unterstützung und die notwendige Geduld möchte ich mich bei meiner Mutter Helma Eckhardt und meiner Freundin Stephanie Tapprich bedanken. Ihre Unterstützung war wichtig für mich, um die Kraft und Zeit zur Fertigstellung zu finden.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name:	Markus Eckhardt
Geburtsdatum und –ort:	14.01.1971 in Dortmund
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Schulbildung	
08.1977 – 07.1981	Lieberfeld-Grundschule
08.1981 – 07.1990	Goethe-Gymnasium in Dortmund
18.05.1990	Abitur
Bundeswehr	
07.1990 – 06.1991	Wehrdienst als Sanitäter
Studium	
08.1993	Physikum
08.1994	1. Staatsexamen mit der Note sehr gut
08.1996	2. Staatsexamen mit der Note gut
20.11.1997	3. Staatsexamen mit der Note gut
Berufsausbildung	
03.1998 - 08.1999	Arbeit als AIP in der Inneren Medizin bei Prof. Clemens im Mutterhaus Trier
09.1999 – 06.2004	Arbeit als Assistenzarzt in der Inneren Medizin bei Prof. Clemens im Mutterhaus Trier
Seit 07.2004	Leiter des Medizin Controllings im Mutterhaus Trier
06.07.2004	Erlangung der Facharztbezeichnung für Innere Medizin