

Aus dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Zentrum der Kinderheilkunde III
(Direktor: Professor Dr. med. Klingebiel)

Infektiöse Komplikationen bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie Analyse der Studie AML-BFM 93

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Domenica Katharina Hildegard Varwig
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main
2005

Dekan: Herr Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent: Herr Prof. Dr. med. T. Lehrnbecher
Korreferent: Herr Prof. Dr. med. V. Brade

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juli 2006

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract und Zusammenfassung.....	6
1.1	Abstract.....	6
1.2	Zusammenfassung	7
2	Einleitung.....	9
2.1	Die akute myeloische Leukämie (AML)	9
2.2	Methoden.....	12
2.2.1	Patienten	12
2.2.2	Therapieoptimierungsstudie	12
2.2.3	Verwendete Medikamente in der AML BFM- 93 Studie	14
2.2.4	In der Arbeit verwendete Definitionen	16
2.2.5	Datenauswertung und statistische Analyse.....	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Patienten	18
3.1.1	Patientenkollektiv	18
3.1.2	Alter der Patienten.....	18
3.1.3	FAB- Klassifizierung der Patienten.....	19
3.1.4	Risikozweige der Patienten.....	19
3.2	Infektiöse Komplikationen	20
3.2.1	Häufigkeit	20
3.2.2	Art der infektiösen Komplikationen.....	21
3.2.3	Verteilung der einzelnen Infektionsarten	21
3.2.4	Infektiöse Komplikationen und Chemotherapieeinheit	27
3.2.5	Infektionsart und Chemotherapieeinheit	30
3.2.6	Infektiöse Komplikationen und Risikozweig.....	35
3.2.7	Infektiöse Komplikationen und Neutrophilenzahl	41
3.2.8	Infektionsarten und Erregerspektrum	44
3.2.9	Einfluss der Prophylaxe auf die infektiösen Komplikationen.....	54
3.3	Antibiotische Therapie.....	56
3.3.1	Initialtherapie	56
3.3.2	Antibiotika Modifikationen	57
3.4	Analyse der Todesfälle	59
4	Diskussion.....	61
4.1	Einleitung.....	61
4.2	Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen und Risikogruppen.....	63
4.3	Einfluss der Chemotherapie auf das Immunsystem.....	64

4.4	Häufigkeit infektiöser Komplikationen.....	65
4.5	Zeitliches Auftreten infektiöser Komplikationen.....	66
4.6	Infektionsarten	67
4.7	Infektiöse Komplikationen und Neutropenie	67
4.8	Bakterielle infektiöse Komplikationen	69
4.9	Infektiöse Komplikationen mit Lungenbeteiligung.....	74
4.10	Virale Infektionen.....	75
4.11	Antibiotische Prophylaxe und Therapie	75
4.12	G-CSF	77
4.13	Sterblichkeit durch infektiöse Komplikationen.....	78
5	Anhang.....	80
5.1	Abbildungsverzeichnis.....	80
5.2	Literaturverzeichnis	82
5.3	Danksagung	100
5.4	Ehrenwörtliche Erklärung.....	101

Abstract und Zusammenfassung

1.1 Abstract

Infections still remain a major cause of therapy-associated morbidity and mortality in children with acute myeloid leukemia (AML). To improve supportive care measurements, detailed information about infectious complications is needed. We therefore analyzed the medical charts of 304 children, treated in 30 hospitals according to the multi-institutional clinical trial AML-BFM 93.

Overall, 855 infectious complications occurred in these 304 patients. Infectious complications were classified as fever without identifiable source (n=530; 62 %), clinically (n=55; 6.4 %) and microbiologically documented infections (n=270; 31.6 %). Overall, 34.5 % of the complications occurred during induction therapy. During this time, 92.1 % of the patients suffered from one or more episodes of infection. In all, 241 pathogens could be isolated: these consisted of 199 gram-positive (82.6 %) and 42 gram-negative organisms. Among the gram-positive pathogens, staphylococci (92), in particular coagulase negative staphylococci (77), were most often isolated, followed by streptococci (78) including the viridans-group (54). Notably, viridans-streptococci were significantly more often isolated after chemotherapy which included high dose Ara-C: 53.7 % of all viridans-streptococci were isolated during and shortly after high dose Ara-C regimen. In 114 out of the 855 infectious episodes (13.3%), pneumonia was radiologically diagnosed.

Neutropenia as an important risk factor for infections was present in 682 (79.8 %) of the infectious episodes. Overall, 85.5 % of the isolates from blood were detected while neutropenia was present.

In all, 20 patients died of infection-associated complications, among them 5 out of 28 patients (17.9%) with Down syndrome.

Most patients (n=11) died during early induction therapy.

Better strategies of supportive care might help to improve overall survival in children undergoing chemotherapy for AML. Therefore, children with AML should be treated in specialized pediatric cancer centers, and there should be a very low threshold of readmitting patients, in particular patients with pulmonary symptoms. In addition, after chemotherapy with high-dose Ara-C, the first line use of glycopeptides in febrile neutropenia has to be considered.

1.2 Zusammenfassung

Infektionen sind eine wichtige Ursache für die Morbidität und Mortalität während der Behandlung von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie (AML). In den letzten 20 Jahren konnte die Lebenserwartung dieser Patientengruppe vor allem durch die Intensivierung der Chemotherapie deutlich verbessert werden, wobei durch diese Intensivierung das Risiko für Infektionen zugenommen hat. In der Literatur existieren wenige Daten zur Inzidenz und Charakteristik der infektiösen Komplikationen unter Chemotherapie für AML. Um die Supportivtherapie jedoch weiter verbessern zu können bedarf es genauer Kenntnis der Häufigkeit, Erreger und Risikofaktoren während der Therapie einer AML.

Die vorliegende Arbeit soll Grundlagen für eine Verbesserung von Prophylaxe und Therapie von infektiösen Komplikationen und möglicherweise auch für die Verbesserung der Gesamtüberlebensrate schaffen.

Mit diesem Ziel wurden die Daten von 304 Kindern, die in 30 pädiatrisch-onkologischen Zentren nach dem Protokoll AML-BFM 93 behandelt wurden, analysiert.

Insgesamt traten bei den 304 Kindern 855 infektiöse Komplikationen auf, die in Fieber unbekannter Ursache (n=530; 62 %), mikrobiologisch (n=270; 31,6 %) und klinisch dokumentierte Infektionen (n=55; 6,4 %) eingeteilt wurden.

34,5 % der Infektionen traten im Rahmen der Induktionstherapie auf, in der insgesamt 92,1 % der Kinder zumindest eine infektiöse Komplikation erlitten.

In 241 Fällen konnten pathogene Keime in der Blutkultur nachgewiesen werden: 199 mal handelte es sich um gram-positive (82,6 %) und 42 mal um gram-negative Keime (17,4 %).

Unter den gram-positiven Keimen stellte die Gruppe der Staphylokokken (92), insbesondere die der koagulase-negativen Staphylokokken (77), die häufigsten Isolate, gefolgt von Streptokokken (78), darunter vor allem die Gruppe der Viridans-Streptokokken (54).

Signifikant häufiger traten Viridans-Streptokokken nach Therapieeinheiten auf, die hochdosiertes Ara-C enthielten.

Während 114 infektiöser Komplikationen (13,3 %) wurden radiologisch Zeichen einer Pneumonie festgestellt.

Eine Neutropenie als wichtigster Einzelrisikofaktor für Infektionen lag bei 682 (79,8 %) der infektiösen Komplikationen vor. Dabei wurden 85,5 % der nachgewiesenen Erreger in einer Phase von Neutropenie isoliert.

Insgesamt starben 20 Kinder an den Folgen infektiöser Komplikationen, darunter fünf von 28 Kindern mit Down-Syndrom (17,9 %). Die meisten infektassoziierten Todesfälle ereigneten sich während der frühen Induktionstherapie (11).

Zur Verbesserung der Überlebensrate der Kinder, die sich einer Chemotherapie aufgrund von AML unterziehen müssen empfiehlt sich die Behandlung in dafür spezialisierten pädiatrisch-onkologischen Zentren. Außerdem sollte die Schwelle zur stationären Wiederaufnahme der Kinder, insbesondere bei pulmonaler Symptomatik sehr niedrig sein. Zusätzlich ist eine frühzeitige Therapie mit Glykopeptiden bei Kindern mit Fieber und Neutropenie insbesondere nach Therapieblöcken, die hoch dosiertes Ara-C enthielten, zu erwägen.

2 Einleitung

2.1 Die akute myeloische Leukämie (AML)

Leukämie entsteht, wenn der normale Reifungsprozess der Leukozyten gestört ist. Die Vorstufen der Leukozyten vermehren sich unkontrolliert, explosionsartig im Knochenmark und werden in das Blut abgegeben. Die Leukozyten sind wesentliche Bestandteile des Abwehrsystems und bestehen aus drei Grundarten, die sich aus einer gemeinsamen Stammzelle differenzieren: den Granulozyten, den Lymphozyten und den Monozyten.

Im Falle der akuten myeloischen Leukämie geht die maligne Erkrankung von den myeloischen Knochenmarkszellvorstufen aus; es handelt sich um eine Ausreifungsstörung der Granulozyten.

Bisher ist die Ätiologie nicht geklärt, es werden verschiedene physikalische, biologische, genetische und chemische Einwirkungen ursächlich diskutiert.

Im Kindesalter ist die akute Leukämie mit 32,8 % aller Malignome bis zum Alter von 15 Jahren die häufigste neoplastische Erkrankung. (*Kinderkrebsregister*)

Unter den akuten Leukämien nimmt die myeloische Form etwa 20 % ein. (*Vor-moor, 1996*)

Auf die akute myeloische Leukämie entfallen somit 4,9 % aller Malignome bei Kindern unter 15 Jahren. Im Jahr 2003 lag die Inzidenz der AML bei 0,7 pro 100.000 Kindern unter 15 Jahren. Jungen und Kinder bis 2 Jahre weisen dabei die höchsten Inzidenzen auf. (*Deutsches Krebsregister, Stand 7/04*)

Ohne Therapie versterben nahezu alle Patienten.

Die Überlebensrate hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich gebessert; ein Erfolg, der hauptsächlich auf die Intensivierung der Chemotherapie zurückgeführt werden kann. Durch Einsatz von Therapieblöcken mit hochdosiertem Cytarabin und durch Anhebung der Anthracyclindosen konnten bei Kindern Überlebensraten von 50- 60 % erreicht werden. (*Creutzig, 2003*)

Mit Einführung der intensiven Induktion mit hochdosiertem Cytarabin und Mitoxantron erhöhte sich die 5-Jahres-Überlebensrate von Hochrisikopatienten (65,8 % aller Patienten) signifikant: Von 31 % in der vorherigen Studie (AML-BMF 87) auf 44 % in der Studie AML-BFM 93 (P= 0,01).

Von den 471 in der Studie AML-BFM 93 behandelten Patienten konnten 387 (82 %) eine komplette Remission erreichen.

Ist ein Kind insgesamt 5 Jahre in Remission, kann mit großer Wahrscheinlichkeit von einer Heilung ausgegangen werden.

Allerdings geht die Intensivierung der Chemotherapie auch mit deutlicheren Nebenwirkungen einher. Durch die Intensivierung der Chemotherapie sterben die Patienten heute noch an Infektionen, da durch die Chemotherapie alle Arme des Immunsystems beeinträchtigt werden. *Lehrnbecher, 1997* Die Granulozytopenie ist insbesondere für bakterielle und bei längerem Bestehen für mykotische Infektionen wichtig. *Bodey, 1966*

Verschiedene Gruppen haben immer wieder auf die hohe Relevanz der Infektionen für Morbidität und Mortalität der AML Patienten unter Chemotherapie hingewiesen. *Creutzig, 2003; Creutzig, 2004; Feusner, 1995*

Durch die Infektionen können die Chemotherapiegaben oftmals nicht planmäßig durchgeführt werden, da die Chemotherapie zurückgestellt und der Patient zunächst wieder in einen stabileren Zustand gebracht werden muss. Daher dauert die Chemotherapie insgesamt länger als der Therapieplan vorsah. Zwar ist noch nicht abschließend geklärt, welchen Einfluss diese Verzögerung auf die Progression der Grundkrankheit und die Remissionsraten hat, aber die Effektivität und somit auch das Therapieergebnis scheinen beeinträchtigt zu sein. *Lehrnbecher, 1997; Pizzo, 1991; Chanoock, 1997; Woods, 1996*

Infektionen bedeuten neben der potentiellen Lebensgefahr für die Patienten auch eine Minderung der Lebensqualität durch die dadurch notwendigen Krankenhausaufenthalte. Diese Krankenhausaufenthalte exponieren die Patienten mit oft resistenten Krankenhauskeimen, so dass das Risiko schwer verlaufender nosokomialer Infektionen höher ist.

Rackoff, 1996; Klastersky, 2000; Talcott, 1994; Talcott, 1992; Freifeld, 1996; Klastersky, 2004

Außerdem besteht die Gefahr der Entwicklung weiterer Resistenzen.

Zinner, 1999; Wisplinghoff, 1999; Ang, 2004; Okamoto, 2003; Okamoto, 2003

Neben diesen Einschränkungen für den Patienten stellen die Infektionen und die notwendige Diagnostik und Therapie erhebliche Kostenfaktoren dar. Dabei ist nur schwer zu ermitteln, welcher vermehrte Kostenaufwand sich durch Infektionen im Einzelnen ergibt. Er setzt sich aus den verschiedenen diagnostischen Verfahren (Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren) und therapeutischen Maßnahmen zusammen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, infektiöse Komplikationen bei Kindern mit AML zu erfassen und zu analysieren, um die Supportivtherapie sowohl präventiv als auch therapeutisch zu verbessern und somit Überlebensraten und Lebensqualität zu erhöhen.

2.2 Methoden

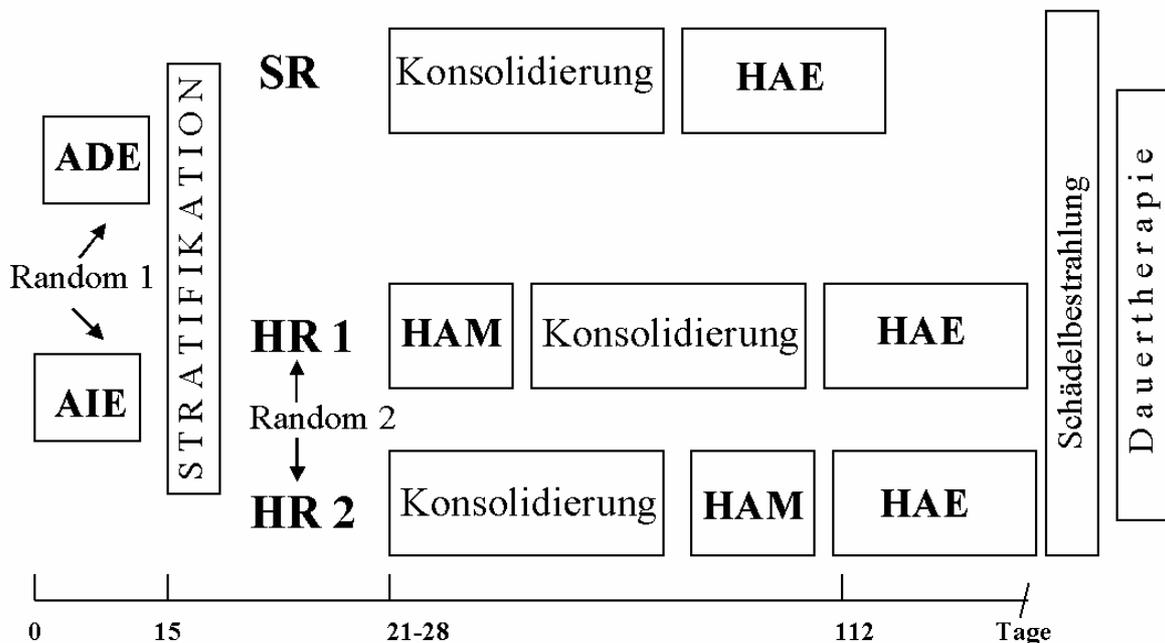
2.2.1 Patienten

In die Studie AML-BMF 93 wurden insgesamt 471 neu diagnostizierte Patienten im Alter von 0-17 Jahren mit AML aufgenommen. Die initiale Diagnose der AML wurde nach der FAB-Klassifikation festgelegt. In dieser Arbeit werden 304 Patientenakten der oben genannten Studie (von Januar 1993 bis Dezember 1998) im Zeitraum von Induktion bis zur Dauertherapie analysiert.

Von diesen 304 Patienten sind 276 offiziell eingeschlossen Patienten (Studienpatienten) und 28 Patienten mit Down Syndrom, die zwar nach dem Protokoll behandelt wurden, aber keine offiziellen Studienpatienten waren (Beobachtungspatienten).

Alle Daten bezüglich der Infektionen wurden von der Verfasserin dieser Arbeit und J. Kaiser, deren Schwerpunkt die Analyse von Diagnostik und Therapie von Pilzinfektionen sind, in den jeweiligen Kliniken, in denen der Patient behandelt wurde, erhoben.

2.2.2 Therapieoptimierungsstudie



SR: FAB M1/M2 Auerstäbchen; M3 alle; M4 Eo, Blasten Tag 15 ≤ 5% (nicht bei M3)
HR: alle anderen Patienten

Abb. 1 Übersicht Therapieplan

Das Protokoll dieser Studie setzte sich aus den folgenden 3 Phasen zusammen, die sich je nach Therapiezweig unterschiedlich gestalten:

2.2.2.1 Induktionsphase

Innerhalb der ersten Therapiewochen, möglicherweise nach einer zytoreduktiven Vorphase wurde eine Remission angestrebt. Diese war definitionsgemäß erreicht, wenn sich bei beginnender hämatopoietischer Regeneration im Knochenmark weniger als 5 % Blasten finden lassen.

Mit Diagnosestellung erfolgte die erste Randomisation: Induktion mit Daunorubicin (Block ADE) versus Induktion mit Idarubicin (Block AIE).

Es folgt die 8-tägige Induktion mit DNR im **ADE**-Block: Ara-C 100 mg/m² kontinuierliche Infusion an den Tagen 1 und 2, gefolgt von 30-Min.-Infusionen alle 12 Stunden an den Tagen 3-8, DNR 30 mg/m² 30-Min.-Infusionen alle 12 Stunden an den Tagen 3,4,5 und Etoposid [VP-16] 150 mg/m² 120-Min.-Infusionen an den Tagen 6,7,8.

Induktion mit IDR im **AIE**-Block: IDR 12 mg/m² 30-Min.-Infusionen alle 24 Std., Tag 3,4,5 anstelle von DNR, Ara-C und Etoposid wie im ADE-Block.

2.2.2.2 Konsolidierung oder HAM

Im Anschluss an die Induktion wurden die Patienten entsprechend einer Einteilung in Hoch- bzw. Standardrisikogruppe weiterbehandelt. Diese Einteilung basierte auf den initialen morphologischen Parametern und der Blastenreduktion im Knochenmark am Tag 15.

Hochrisikopatienten wurden dann erneut randomisiert: HAM gefolgt von Konsolidierung bzw. umgekehrt.

Standardrisikopatienten wurde die Konsolidierung ohne HAM verabreicht.

HR-1 bedeutet Hochrisikozweig 1; nach Randomisierung wurde bei diesen Patienten zunächst HAM und dann die Konsolidierung verabreicht.

HAM: hochdosiertes Cytosin Arabinosid HD-Ara-C 3 mg/m² alle 12 Std. über drei Tage und Mitoxantron 10 mg/m² an den Tagen 4 und 5.

Die sechswöchige **Konsolidierung** bestand aus einer fortführenden Postremissionstherapie ähnlicher Intensität mit sieben verschiedenen, nicht kreuzresistenten Medikamenten: Prednison (40mg/m²/Tag an den Tagen 1-28), 6-Thioguanin (60 mg/m²/Tag oral an den Tagen 1-43), Vincristin (1,5mg/m²/Tag an den Tagen 1;8;15;22), Ara-C (75mg/m²/Tag an den Tagen 3-6, 10-13, 17-

20, 24-27, 31-34, 38-41), intrathekales Ara-C und Cyclophosphamid (500mg/m²/Tag an den Tagen 29 und 43).

2.2.2.3 HAE

Hochdosiertes Cytosin Arabinosid HD-Ara-C (3g/m² alle 12 Stunden über drei Tage) und Etoposid VP-16 (125 mg/ m²/Tag an den Tagen 2-5).

Danach schloß sich eine Schädelbestrahlung mit 18 Gy an (Standarddosis bei Kindern ≥ 3 Jahre). *Creutzig, 2003*

2.2.2.4 Dauertherapie

Täglich Thioguanin 40 mg/m² oral und Ara-C 40 mg/m² subkutan 4 Tage monatlich für eine Gesamttherapiedauer von 18 Monaten. Die allogene Stammzelltransplantation wurde nur für Patienten in 1. Remission empfohlen, die auch HLA identische Geschwistern hatten. Diese Patienten wurden nach einer Stammzelltransplantation in dieser Arbeit nicht weiterverfolgt.

Kinder mit Down Syndrom wurden ebenfalls nach dem Protokoll AML-BFM 93 behandelt, ohne Studienpatienten zu sein. Bis 1996 erhielten fast alle Patienten die gleiche Chemotherapie, wie die Hochrisikopatienten. Im Oktober 1996 allerdings wurde die Intensität der Chemotherapie für Patienten mit Down Syndrom wegen der hohen Toxizität herabgesetzt. Dabei wurde der Block HAM weggelassen und die Anthrazyklindosis auf 60 % der ursprünglichen Dosis reduziert.

2.2.3 Verwendete Medikamente in der AML BFM- 93 Studie

Interkalierende Substanzen: Die Anthrazykline Daunorubicin (DNR) und Idarubicin (IDA).

Nebenwirkungen: Myelosuppression; Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen; Haarausfall und Kardiomyopathie, wobei die Kardiotoxizität von IDA möglicherweise geringer ist als bei DNR.

Cytosin Arabinosid (Ara-C) ist ein Antimetabolit (Pyrimidin Antagonist), es inhibiert kompetitiv die DNA-Polymerase alpha und integriert in die DNA anstelle des (Nukleotids) dCTP. Nebenwirkungen sind u.a. gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Mucositis außerdem Myelosuppression und Leberschädigung.

Etoposid (VP-16) inhibiert den Nukleosidtransporter. Nebenwirkungen: Myelosuppression, Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall.

Anthracenedionderivat Mitoxantron, zur Elimination der Blasten, die auf die vorhergehende Therapie mit Anthrazyklinen resistent waren.

Nebenwirkungen: funktionelle Herzveränderungen einschließlich Kardiomyopathie, Myelosuppression, selten Erbrechen und Stomatitis.

Glukokortikoid: Prednison

Nebenwirkungen: Blutbildveränderungen, wie Anstieg von Hb, Erythrozyten, Neutrophilen und Thrombozyten, Abfall der Lymphozyten.

Cushing-Syndrom, Diabetes mellitus, Natrium- und Kaliumverminderung, Hypertonie, Magengeschwüre, Osteoporose, Myopathie.

6-Thioguanin(TG): Stoffgruppe Antimetabolit (Purinantagonist). Nebenwirkungen: Myelosuppression, Übelkeit und Erbrechen, Stomatitis, Diarrhoe und Leberschädigung.

Vincristin (VCR): Mitoseblocker (Vinka-Alkaloid)

Nebenwirkungen: Myelosuppression, periphere Neuropathie, Obstipation, Gelenkschmerzen.

Cyclophosphamid (CP): alkylierende Substanz.

Nebenwirkungen: Myelosuppression, hämorrhagische Zystitis, Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall.

2.2.4 In der Arbeit verwendete Definitionen

Infektiöse Komplikation:

Als infektiöse Komplikation gilt Fieber, welches einer Antibiotikatherapie bedurfte und/oder Krankheitssymptome im Zusammenhang mit Isolierung eines Erregers bzw. klinischer Nachweis einer Infektion oder der Nachweis einer Infektion in bildgebenden Methoden.

Infektionen wurden als mikrobiologisch, klinisch dokumentiert und Fieber unbekannter Ursache (FUO) kategorisiert.

Fieber wird definiert als axillär gemessene Temperaturerhöhung einmalig über 38,5°C bzw. zwei Messungen über 38°C innerhalb eines 4 Stunden-Intervalls.

Bakteriämie:

Bakteriämie wird definiert als Fieber mit positiver Blutkultur  entweder aus peripherem Blut oder einem zentralen Venenkatheter. Wenn eine Kontamination mit Keimen der Haut möglich war, musste auch ein zentraler Venenkatheter als mögliche Eintrittspforte vorhanden sein.

Katheterinfektion:

Als Katheterinfektion wird ein Keimnachweis bei Abstrich an der Katheterspitze, oder bei Hautabstrich an der Kathetereintrittsstelle nur dann definiert, wenn gleichzeitig klinische Symptome wie Rötung und/oder Exsudat vorlagen.

Pneumonie:

Pneumonie wird definiert über das Vorliegen einer pathologischen Bildgebung – wie Röntgenbild oder CT- wiederum in Verbindung mit klinischen Symptomen, also Zeichen einer unteren Atemwegsinfektion.

GI Infektion:

Zu gastrointestinalen Infektionen zählen klinische Symptome wie Diarrhoe in Verbindung mit Nachweis eines enteropathogenen Keims, oder dessen Toxins (wie z.B. Clostridium difficile Toxin oder Rotavirus). Isolierte Diarrhoe ohne Keimnachweis wird von der Definition ausgeschlossen wegen möglichen Vorliegens einer Mukositis oder Medikamententoxizität.

Mischinfektion:

Nachweis mehrerer Erreger in einer Blutkultur, oder ein Nachweis von verschiedenen Erregern in verschiedenen Blutkulturen innerhalb von 72 h.

Pilzinfektionen:

Pilzinfektionen werden gemäß der Definitionen von Ascioglu definiert. Dabei werden mögliche, wahrscheinliche und nachgewiesene Pilzinfektionen unterschieden. *Ascioglu, CID 2002*

Neutropenie:

Als Neutropenie gelten absolute Neutrophilenzahlen unter 500 / μ l zu Beginn der Infektion bzw. rasch fallende Zellzahlen auf einen zu erwartenden Wert von unter 500 / μ l innerhalb von 72 h nach Infektionsbeginn.

Leukopenie:

Als Leukopenie werden absolute Leukozytenzahlen unter 1000/ μ l zu Beginn der Infektion bzw. rasch fallende Zahlen auf einen zu erwartenden Wert von unter 1000 / μ l innerhalb von 72 h nach Infektionsbeginn definiert.

Chemotherapieeinheit:

Als Chemotherapieeinheit gilt die Therapie vom ersten Tag der Chemotherapie bis zum letzten Tag vor Beginn der nächsten Chemotherapie.

2.2.5 Datenauswertung und statistische Analyse

Die Patientendaten wurden anonymisiert in einer Microsoft Access (Version 2000 für Windows 95/NT) Datenbank gesammelt.

Zum Vergleich verschiedener Gruppen wurden Chi Quadrat Test und Fisher's exact test verwendet.

P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Alle statistischen Berechnungen wurden mittels der statistischen Software BiAS (Version 7.07 für Windows 95/NT) vorgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenkollektiv

Die ausgewerteten 304 Patienten stammen aus 30 pädiatrischen Zentren, mit 4 bis 23 Patienten pro Zentrum. Von diesen Patienten waren 165 Jungen und 139 Mädchen. Die Verteilung gleicht in etwa der aller Studienpatienten. Die 276 Patienten ohne Down Syndrom repräsentierten 58,6 % aller 471 offiziellen Studienpatienten. Bei 28 Kindern (12 Jungen, 16 Mädchen) lag ein Down Syndrom vor. Diese 28 Patienten stellten 51,9 % aller 54 Patienten mit Down Syndrom, die nach dem Protokoll AML-BMF 93 behandelt worden sind. Die Patienten mit Down Syndrom werden jedoch nicht als offizielle Studienpatienten geführt.

3.1.2 Alter der Patienten

Das Alter der Patienten erstreckte sich von 30 Tagen bis zu 17 Jahren 9 Monaten, das mittlere Alter lag bei 5 Jahren und 10 Monaten. Der Median lag bei 75 Monaten, das heißt, die Hälfte der Kinder war zu Beginn der Chemotherapie etwa 2,5 Jahre alt. Das mittlere Alter lag bei 7,8 Jahren (im Bereich von 0 bis 17,8 Jahre). Das mittlere Alter entsprach denen aller Studienpatienten.

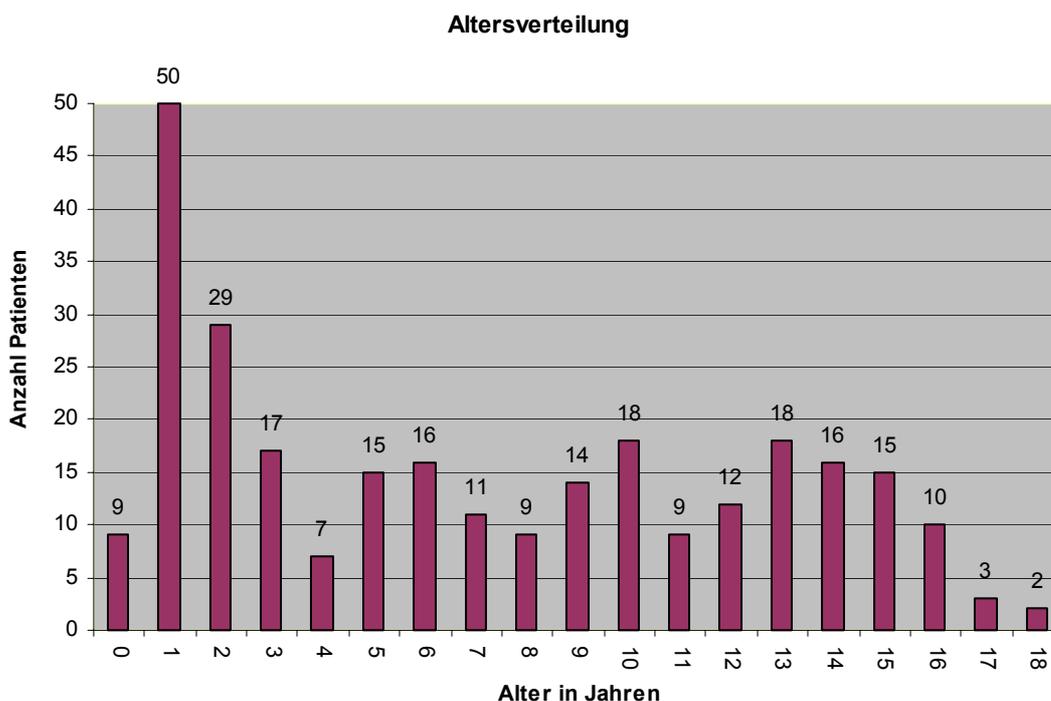


Abb. 2 Altersverteilung (Altersangaben für die Grafik auf Jahre gerundet)

3.1.3 FAB- Klassifizierung der Patienten

Diese Einteilung folgte der Morphologie des Knochenmarks entsprechend der French-American-British (FAB) Einteilung.

Die Patienten wurden wie folgt FAB typisiert: 13 Patienten mit M0, 33 mit M1, 71 mit M2, 15 mit M3, 50 mit M4/M4Eo, 65 mit M5, 14 mit M6 und 41 mit M7; 3 konnten nicht differenziert werden. Patienten mit Down Syndrom: jeweils einer mit M0, M3, M5 und M6; 22 mit M7. Die Patienten mit Down Syndrom stellen somit 55 % der Patienten, die M7 kategorisiert worden sind.

FAB Typ	M0	M1	M2	M3	M4	M4/E0	M5	M6	M7
Anzahl Patienten	13	33	71	15	50	11	65	14	40

Tabelle 1 FAB Klassifizierung der Patienten

Diese Verteilung entspricht - bis auf die durch die Patienten mit Down-Syndrom bedingte Häufung der M7- auch der Verteilung in der gesamten Studie.

3.1.4 Risikozweige der Patienten

184 Patienten wurden im Hochrisikozweig behandelt [HR 1 (65 Patienten) und HR 2 (119 Patienten)] und 90 Patienten erhielten die Therapie des Standardrisikos.

Die hier behandelten Patienten stellen im Hochrisikozweig 59,4 % der gesamten Studienpatienten dar. In dieser Arbeit wurden 59,1 % aller Studienpatienten, die im Hochrisikozweig 1 behandelt wurden, 68 % aller Studienpatienten, die im Hochrisikozweig 2 behandelt wurden und 55,9 % der Studienpatienten, die im Standardrisikozweig behandelt wurden, analysiert.

Die Verteilung auf die Risikozweige des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs entspricht auch in etwa der Verteilung in der gesamten Studie. Der Grund für das Überwiegen des HR2 Zweigs war die Wahlentscheidung zugunsten dieses Zweigs.

3.2 Infektiöse Komplikationen

3.2.1 Häufigkeit

Insgesamt traten während der Intensivtherapie 855 infektiöse Komplikationen bei den 304 Patienten auf. Das waren im Schnitt 2,8 infektiöse Komplikationen pro Patient im Zeitraum der Chemotherapiebehandlung bis zur Dauertherapie.

55 Patienten erlitten eine Infektion, 70 hatten zwei Infektionen, 84 Patienten drei Infektionen, 61 Patienten machten vier infektiöse Komplikationen durch, 24 Patienten fünf Infektionen, 5 Patienten sechs Infektionen und 2 Patienten sieben. Nur 3 Patienten erlitten keine infektiöse Komplikation.

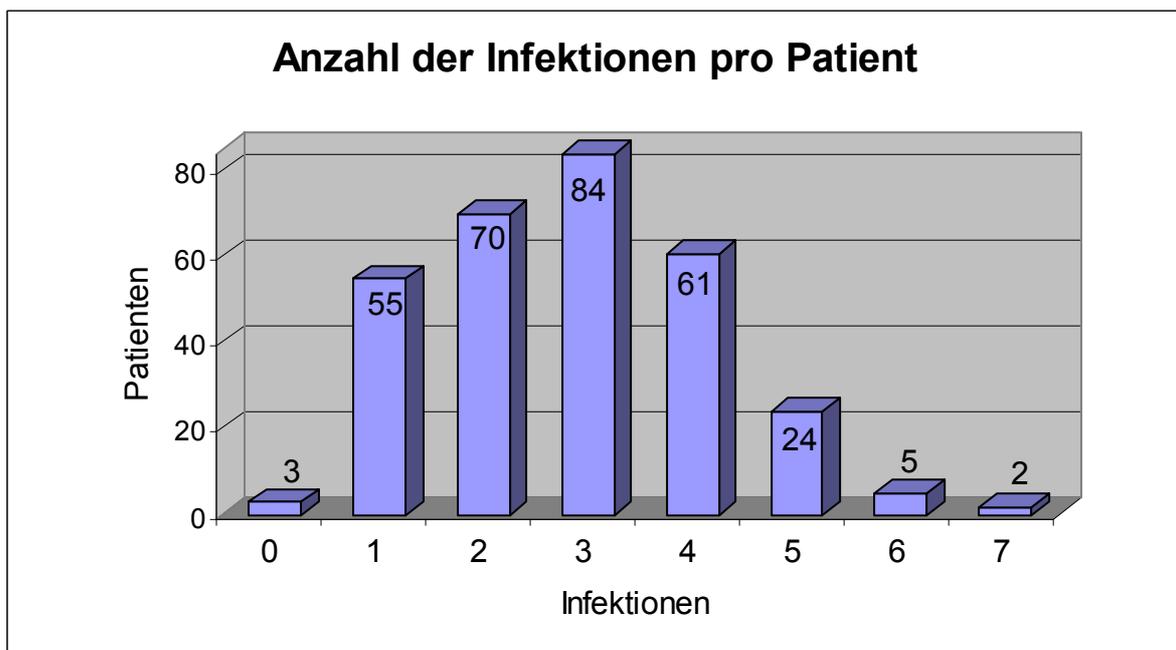


Abb. 3 Anzahl der Infektionen pro Patient

3.2.2 Art der infektiösen Komplikationen

Die Infektionen ließen sich in drei größere Gruppen bzw. Ätiologien einteilen:

1. Fieber unbekannter Ursache (abgekürzt als FUO= fever of unknown origin)
2. Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen. Dazu gehörten klinische Symptomatik mit Nachweis eines dafür typischen Erregers; wie zum Beispiel septisches Erscheinungsbild mit Erregernachweis in der Blutkultur.
3. Klinisch bzw. radiologisch dokumentierte Infektionen.

3.2.3 Verteilung der einzelnen Infektionsarten

Von diesen 855 Infektionen entfielen 530 auf FUO (62 %); 270 Fälle wurden als mikrobiologisch dokumentiert (31,6 %) und 55 wurden als klinisch/radiologisch dokumentiert klassifiziert (6,4 %) (Abb. 4).

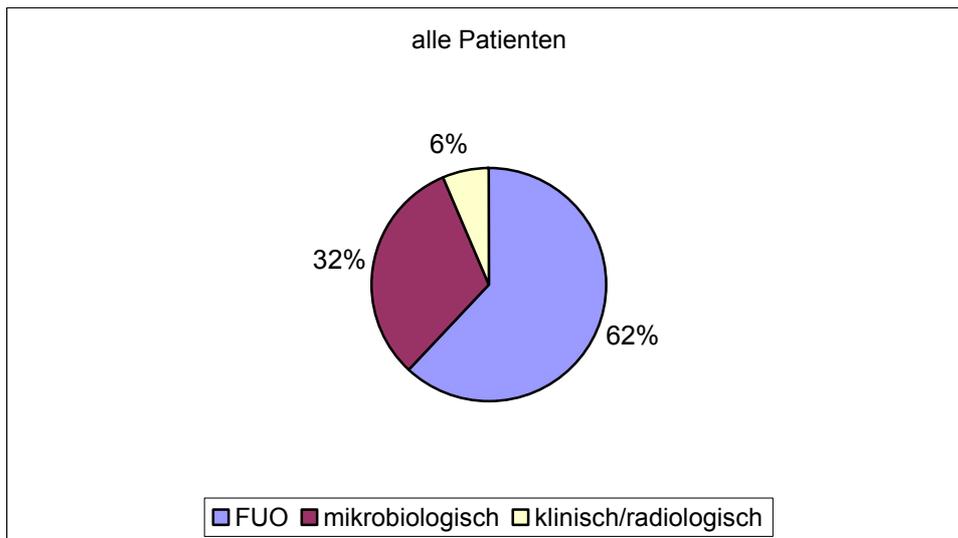


Abb. 4 Aufschlüsselung aller Infektionsarten für alle Patienten

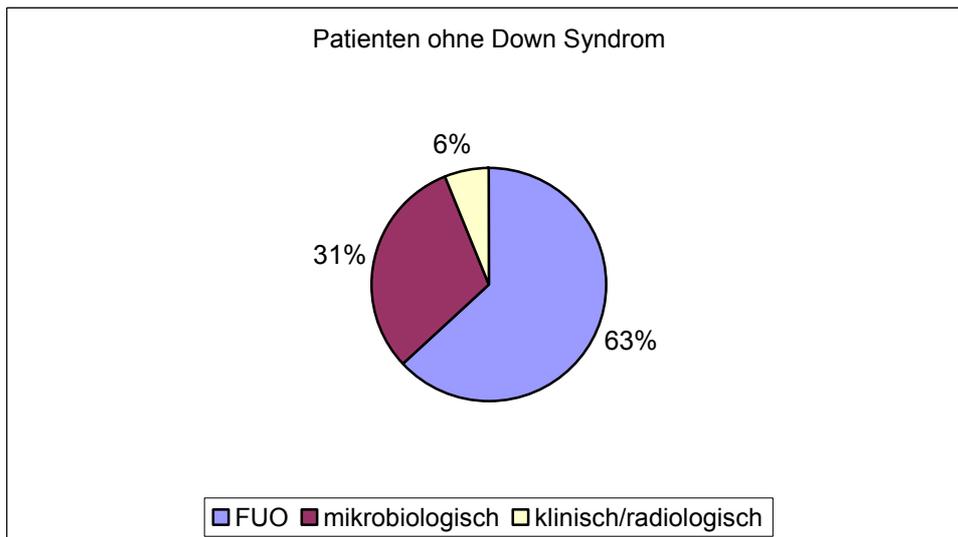


Abb. 5 Aufschlüsselung aller Infektionsarten für Patienten ohne Down Syndrom

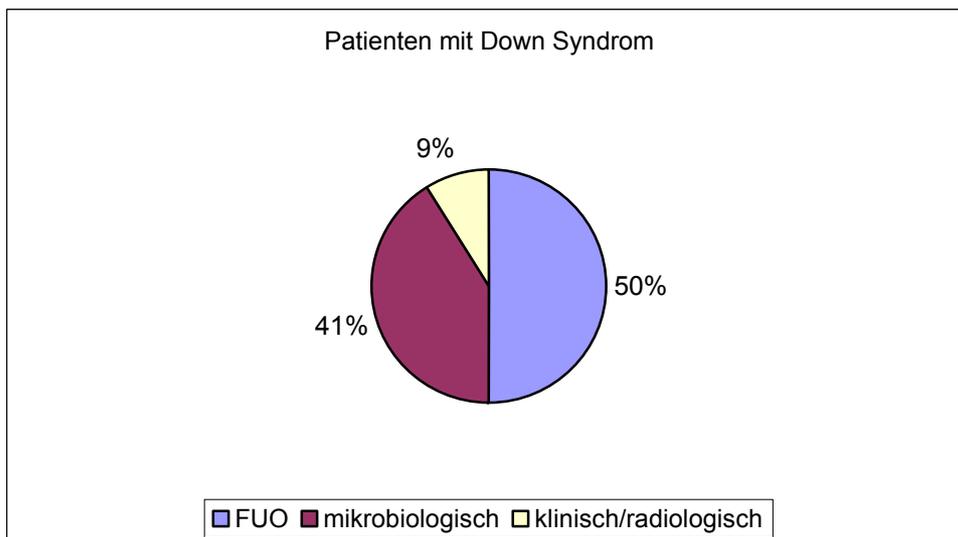


Abb. 6 Aufschlüsselung aller Infektionsarten für Patienten mit Down Syndrom

Down Syndrom

Die zahlenmäßige Verteilung der Infektionen der Patienten mit Down Syndrom unterschied sich nicht signifikant von der der Gesamtpatienten: 28 Patienten mit 68 Infektionen: FOU 34 Fälle (50 %), mikrobiologische Dokumentation in 28 Fällen (41,2 %) und 6 klinisch/radiologisch klassifizierte Fälle (8,8 %). Auf einen Patienten mit Down Syndrom kamen im Mittel 2,4 Infektionen im Zeitraum der Beobachtung (Abb. 6).

3.2.3.1 Verteilung der einzelnen Infektionsarten und Infektionsanzahl
Bei der Analyse der 1., 2., 3. bis 7. Infektion fand sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung auf die verschiedenen Infektionsarten.

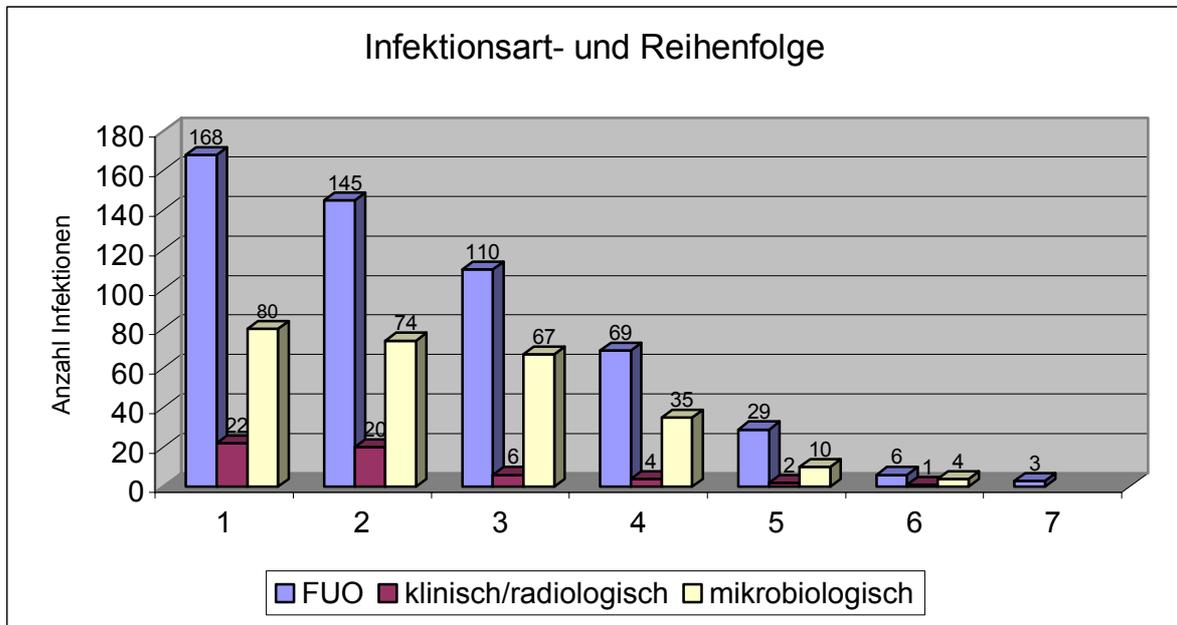


Abb. 7 Infektionsreihenfolge und Infektionsart

3.2.3.2 Verteilung der einzelnen Infektionsarten in den Induktionseinheiten

Auch zwischen den verschiedenen Induktionstherapien (ADE vs. AIE) fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung auf die verschiedenen Arten der Infektion (Abb. 8).

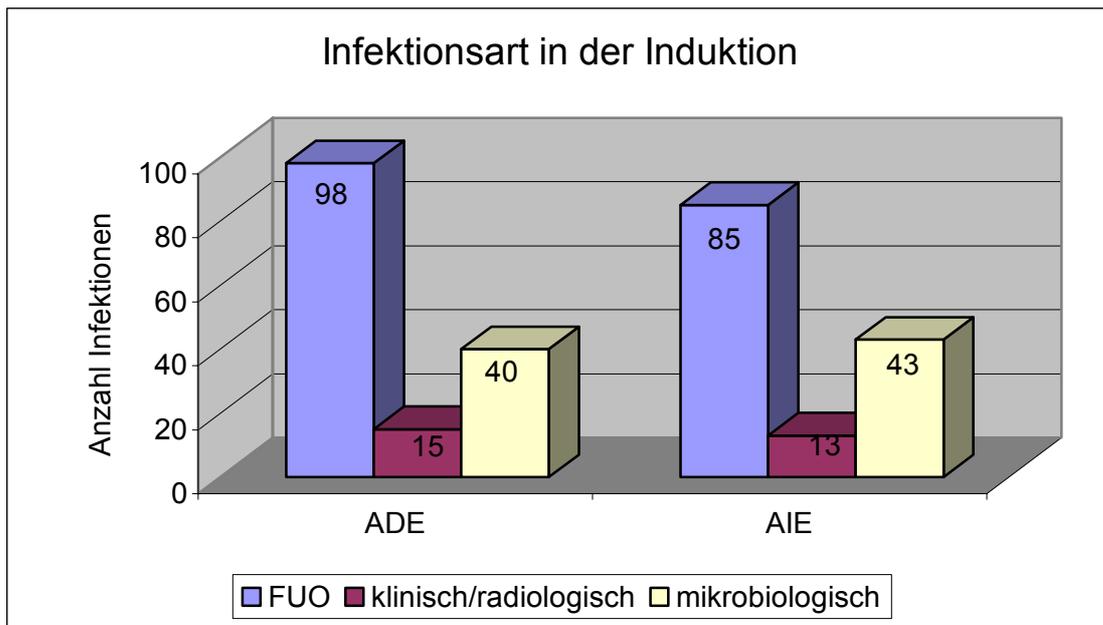


Abb. 8 ADE/AIE und Infektionsart

3.2.3.3 Verteilung der einzelnen Infektionsarten in Abhängigkeit vom Risikozweig

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Standard- und den zwei Hochrisikozweigen bezüglich der Verteilung auf die verschiedenen Arten der Infektion feststellen (Abb. 9).

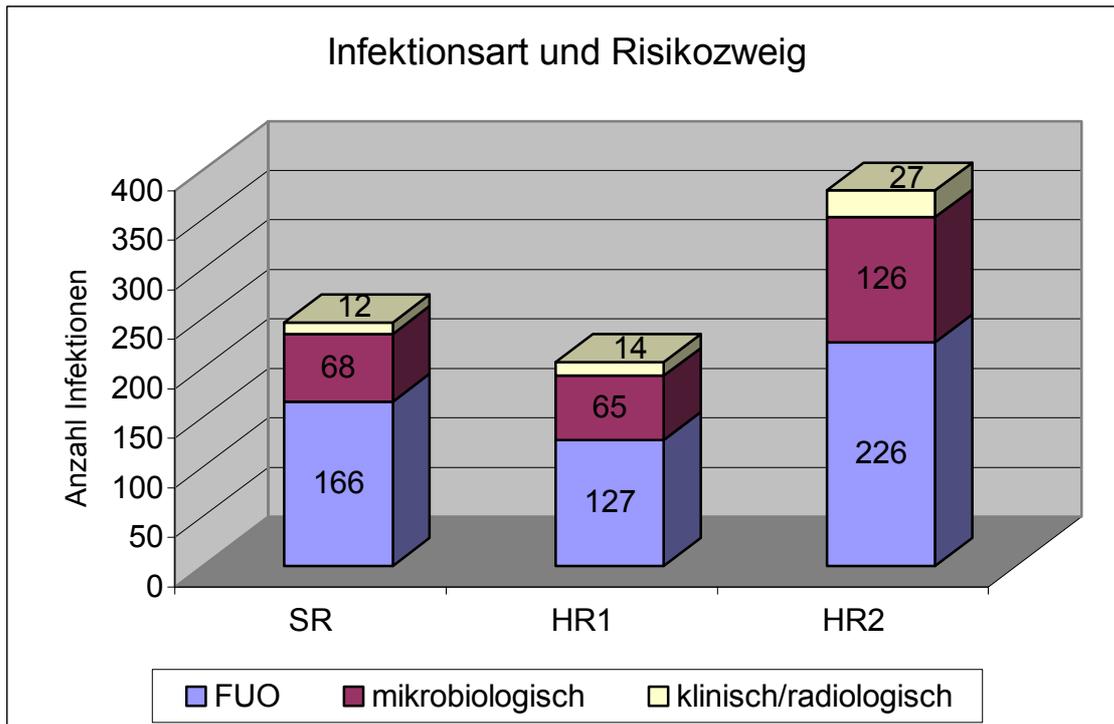


Abb. 9 Infektionsart und Risikozweig

3.2.3.4 Verteilung der einzelnen Infektionsarten in Abhängigkeit von der FAB-Klassifizierung

Hinsichtlich der FAB Gruppen fand sich eine gleichmäßige Verteilung der Inzidenz von infektiösen Komplikationen. In den verschiedenen FAB Gruppen kamen jeweils 2-3 Infektionen auf einen Patienten (Tabelle 2).

FAB Typ	M0	M1	M2	M3	M4	M4/E0	M5	M6	M7
Anzahl Patienten	13	33	71	15	50	11	65	14	40
Anzahl Infektionen	35	102	193	30	116	28	192	38	120
Infektionen pro Pat.	2,7	3	2,7	2	2,3	2,5	2,9	2,7	3

Tabelle 2 FAB-Klassifizierung und Infektionen

Die Verteilung der einzelnen Arten von Infektionen auf die FAB Gruppen glich in etwa der Gesamtverteilung:

FUO dominierte, gefolgt von mikrobiologisch dokumentierten Infektionen und klinisch/radiologisch dokumentierte Infektionen waren am seltensten (Abb. 10).

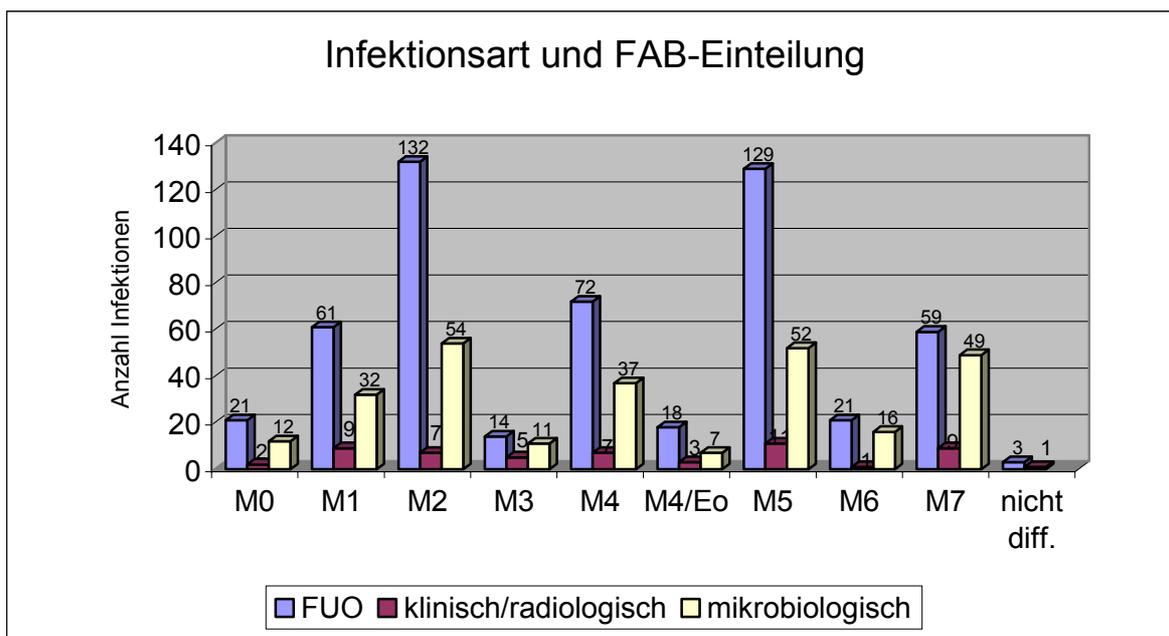


Abb. 10 Aufschlüsselung der Infektionen in Abhängigkeit von der FAB-Klassifizierung

3.2.4 Infektiöse Komplikationen und Chemotherapieeinheit

3.2.4.1 Absolute Häufigkeit

Die 855 infektiösen Komplikationen verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Chemotherapieeinheiten:

Während der Induktionseinheit traten 295 Infektionen (34,5 % aller Infektionen) auf, während der Konsolidierung 249 (29,1 % aller Infektionen), während HAM 144 (16,8 % aller Infektionen) und im Zeitraum der HD-VP-Gabe (HAE) 167 (19,5 % aller Infektionen) (Abb. 11).

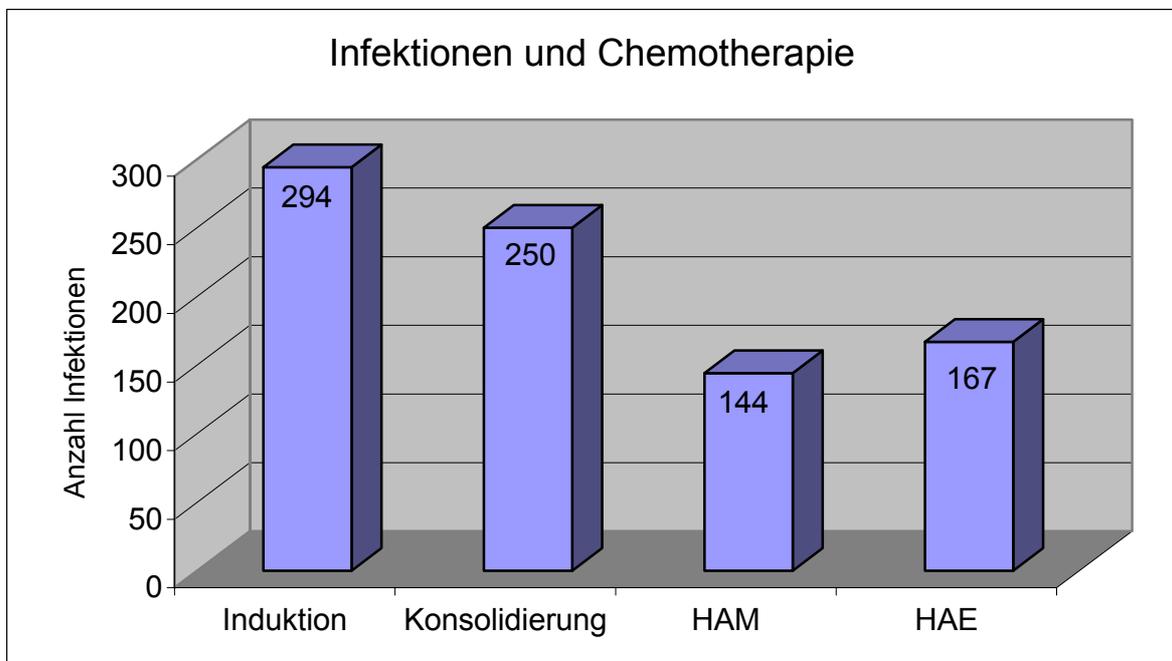


Abb. 11 Anzahl der Infektionen in Abhängigkeit von der Chemotherapieeinheit

Nach der Induktion traten prozentual (im Hinblick auf alle 855 infektiösen Komplikationen) die meisten Infektionen auf (34,5 % aller Infektionen).

3.2.4.2 Prozentuale Häufigkeit

Da nicht alle Kinder jede der Chemotherapieeinheiten bekommen haben, folgt eine weitere Analyse, in der Therapiegaben mit und ohne infektiöse Komplikationen behandelt werden.

Von insgesamt 899 Chemotherapiegaben gingen 732 mit Infektionen einher (81,4 %).

Dabei gingen 258 von 280 (92,1 %) Induktionstherapien mit einer oder mehr Infektion einher.

Die insgesamt 280 Patienten erhielten dabei ADE (150 Patienten mit 153 Infektionen) und AIE (130 Patienten mit 141 Infektionen).

Nur 22 Patienten erlitten in diesem Zeitraum keine Infektion (7,9 %).

Von 150 Induktionen mit Daunorubicin (ADE) gingen 135 mit zumindest einer Infektion einher (90 %). Von 130 Induktionstherapiegaben mit Idarubicin (AIE) gingen 123 mit einer oder mehr Infektionen einher (94,6 %).

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Infektionshäufigkeit in beiden Induktionszweigen feststellen (Abb.12).

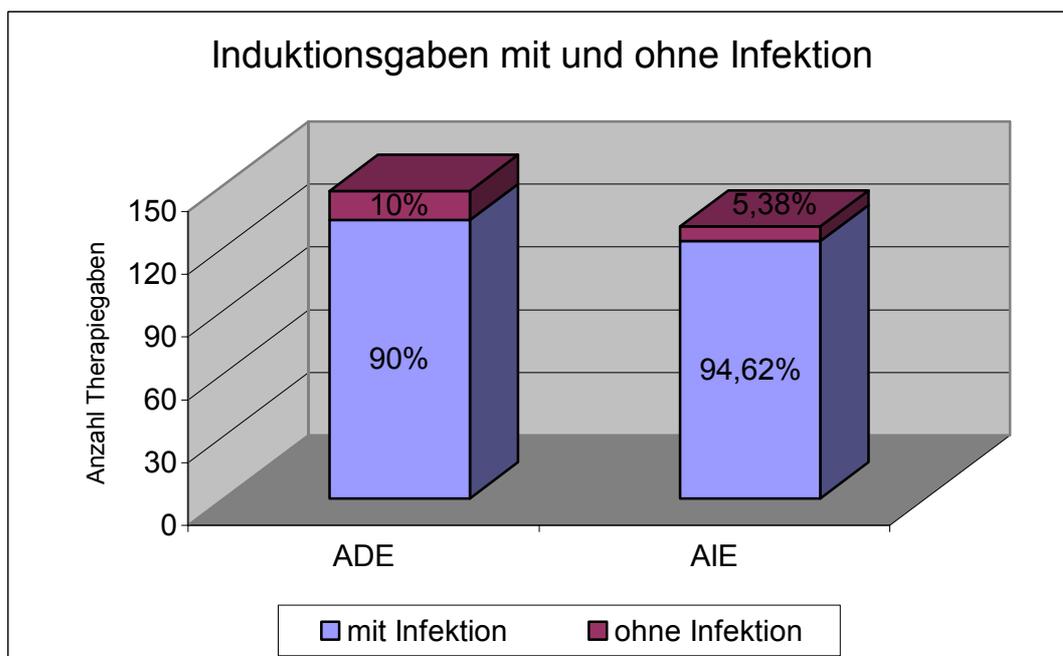


Abb. 12 Induktion ADE vs. AIE mit und ohne Infektion

Von den 262 gegebenen Konsolidierungseinheiten gingen 187 mit infektiösen Komplikationen einher (71,4 %).

Die HAM-Einheit wurde 155-mal verabreicht; von diesen gingen 125 mit infektiösen Komplikationen einher (80,7 %).

162 von 202 HAE-Einheiten gingen mit infektiösen Komplikationen einher (80,2 %).

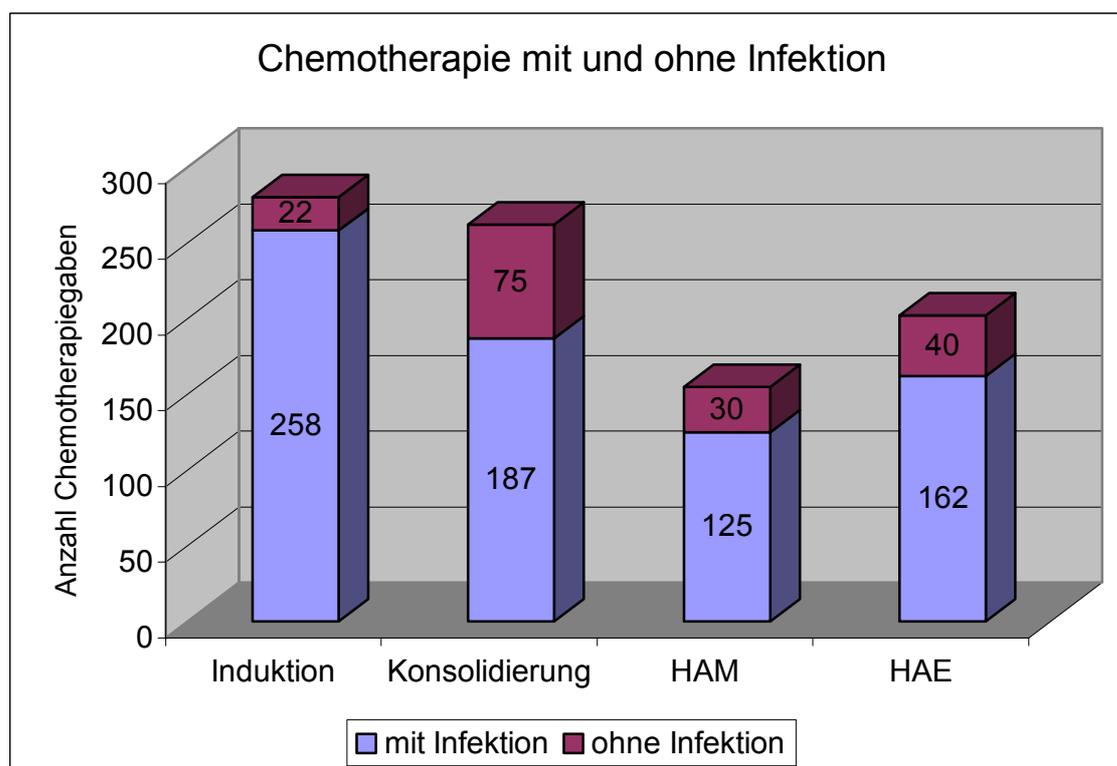


Abb. 13 Chemotherapiegaben mit und ohne Infektion

3.2.4.3 Vergleich der verschiedenen Chemotherapieeinheiten

In der Induktion lag die Anzahl der Therapiegaben, die mit Infektionen einhergehen signifikant über der der anderen Chemotherapieeinheiten ($P=0,001$).

Die Konsolidierung stand zwar an zweiter Stelle bei der allgemeinen prozentualen Häufigkeit von Infektionen (29 % der Infektionen fanden in oder nach der Konsolidierungstherapie statt), allerdings ging die Konsolidierungstherapie nur bei 71,4 % der Patienten mit Infektionen einher.

Damit lag die prozentuale Infektionshäufigkeit während der Konsolidierung signifikant unter der der anderen Therapieeinheiten ($P=0,01$).

3.2.5 Infektionsart und Chemotherapieeinheit

3.2.5.1 Induktion

Die 294 infektiösen Komplikationen, die während der Induktion auftraten, verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Infektionsarten: 184 FUO (62,6 % der Infektionen während der Induktion), 83 (28,2 %) mikrobiologische und 27 klinisch dokumentierte Infektionen (9,2 %) (Abb. 14).

Die Verteilung auf die verschiedenen Infektionsarten während der Induktion im Vergleich zu den anderen Chemotherapieeinheiten wird unter 2.3.3.5 besprochen.

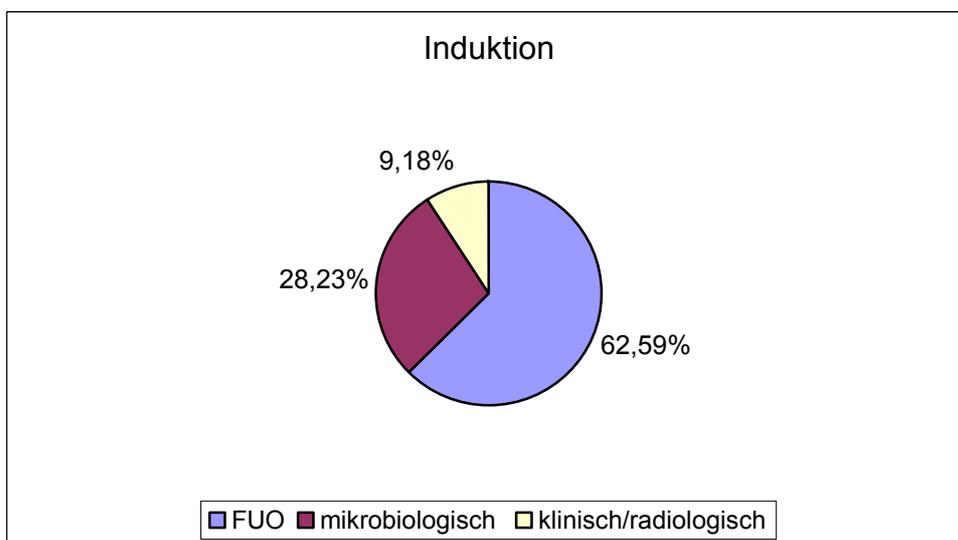


Abb. 14 Aufschlüsselung der Infektionsarten während der Induktion

3.2.5.2 Konsolidierung

Während der Konsolidierung setzten sich die 250 infektiösen Komplikationen aus 151 Episoden FUO (60,4 % der Infektionen während der Konsolidierung), 84 (33,6 %) mikrobiologisch und 15 (6 %) klinisch dokumentierten Infektionen zusammen (Abb. 15).

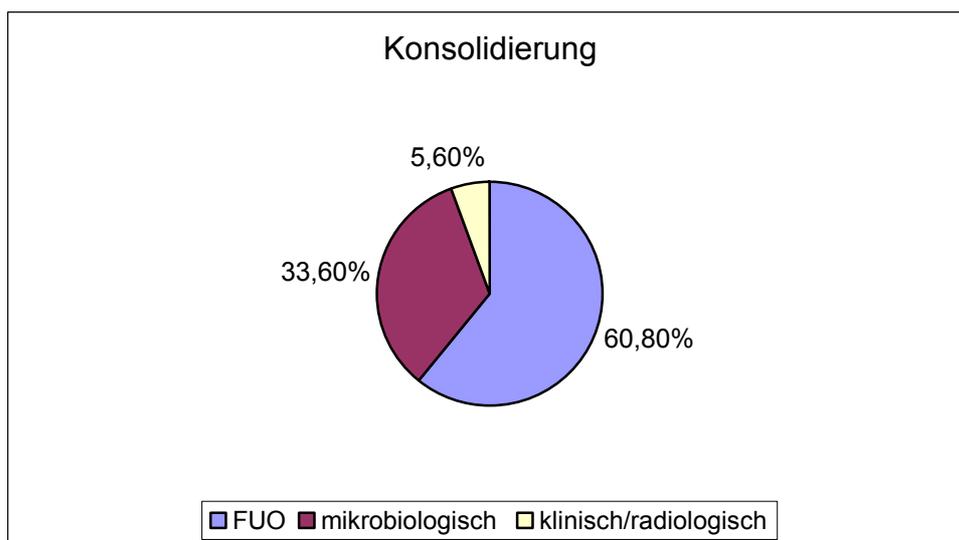


Abb. 15 Aufschlüsselung der Infektionsarten während der Konsolidierung

3.2.5.3 HAM

Von den 155 gegebenen HAM Blöcken verliefen 30 ohne infektiöse Komplikation (19,4 % der Chemotherapiegaben). Umgekehrt betrachtet kam es bei 80,6 % der Chemotherapiegaben zu infektiösen Komplikationen.

Die 144 Infektionen ließen sich in 85 Episoden FUO (59 % der Infektionen während HAM), 53 (36,8 %) mikrobiologisch und 6 (4,2 %) klinisch dokumentierte Infektionen unterteilen (Abb. 16).

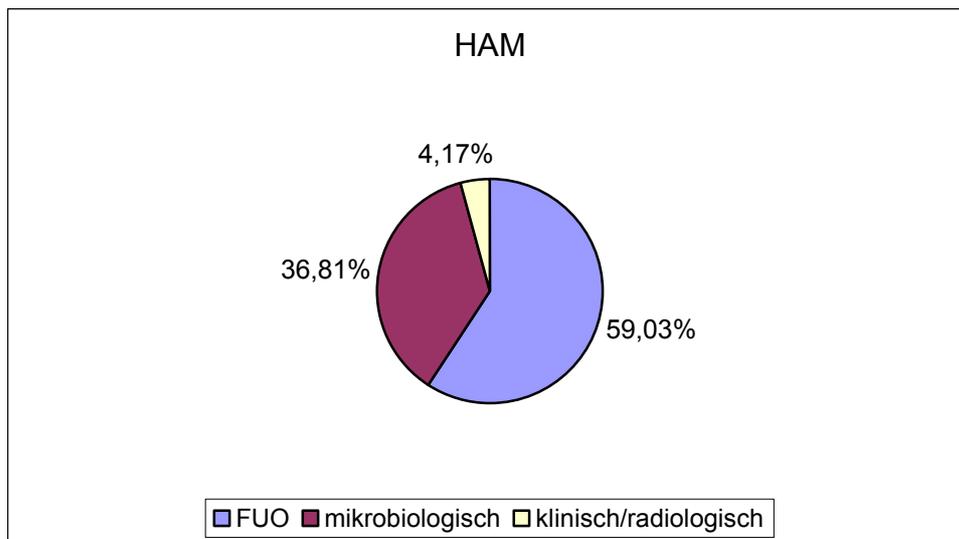


Abb. 16 Aufschlüsselung der Infektionsarten während HAM

3.2.5.4 HAE

Die Chemotherapieeinheit HAE wurde insgesamt 202-mal verabreicht, davon 40-mal ohne infektiöse Komplikationen (19,8 % der Chemotherapiegaben). Umgekehrt betrachtet kam es bei 80,2 % der Chemotherapiegaben zu infektiösen Komplikationen.

Die 167 infektiösen Komplikationen setzten sich aus 109 Episoden FUO (65,3 % der Infektionen während HAE), 50 mikrobiologisch (29,9 %) und 8 (4,8 %) klinisch dokumentierten Infektionen zusammen (Abb.17).

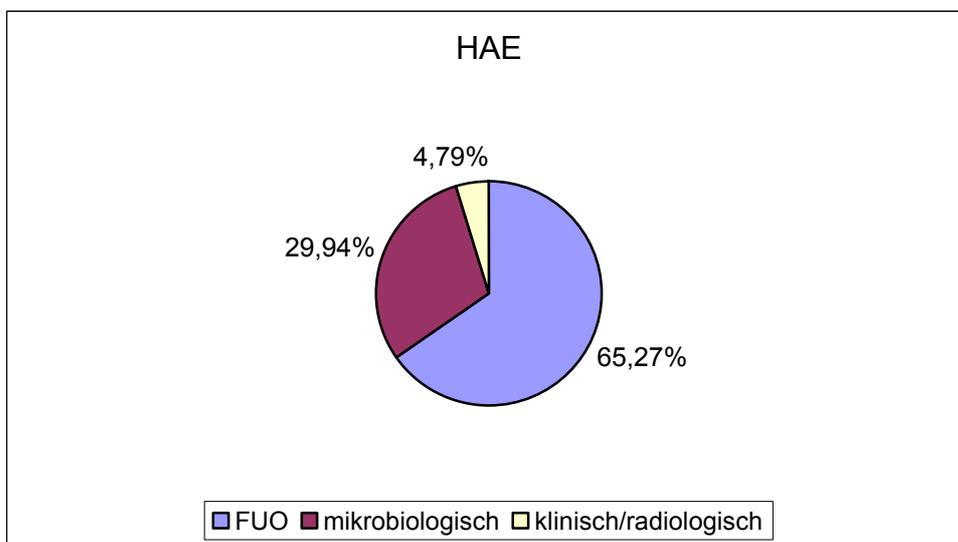


Abb. 17 Aufschlüsselung der Infektionsarten während HAE

3.2.5.5 Vergleich der verschiedenen Chemotherapieeinheiten

Insgesamt unterschied sich die Induktion nicht von den anderen Einheiten, lediglich klinisch dokumentierte Infektionen kamen während der Induktionseinheit häufiger vor als in den anderen Einheiten. (Konsolidierung: 5,6 %; HAM: 4,2 %; HAE: 4,8 %) (Abb. 17).

In der Einheit HAE war FUO mit 65,3 % der Infektionen häufiger als in den anderen Einheiten (Induktion:62,6 %; Konsolidierung:60,8 %; HAM:59 %).

Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

In der Einheit HAM fielen besonders die mikrobiologisch dokumentierten infektiösen Komplikationen mit 36,8 % ins Gewicht (vs. 28,2 % mikrobiologisch dokumentierter Komplikationen in der Induktion, 33,6 % während der Konsolidierung und 29,9 % während HAE). Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

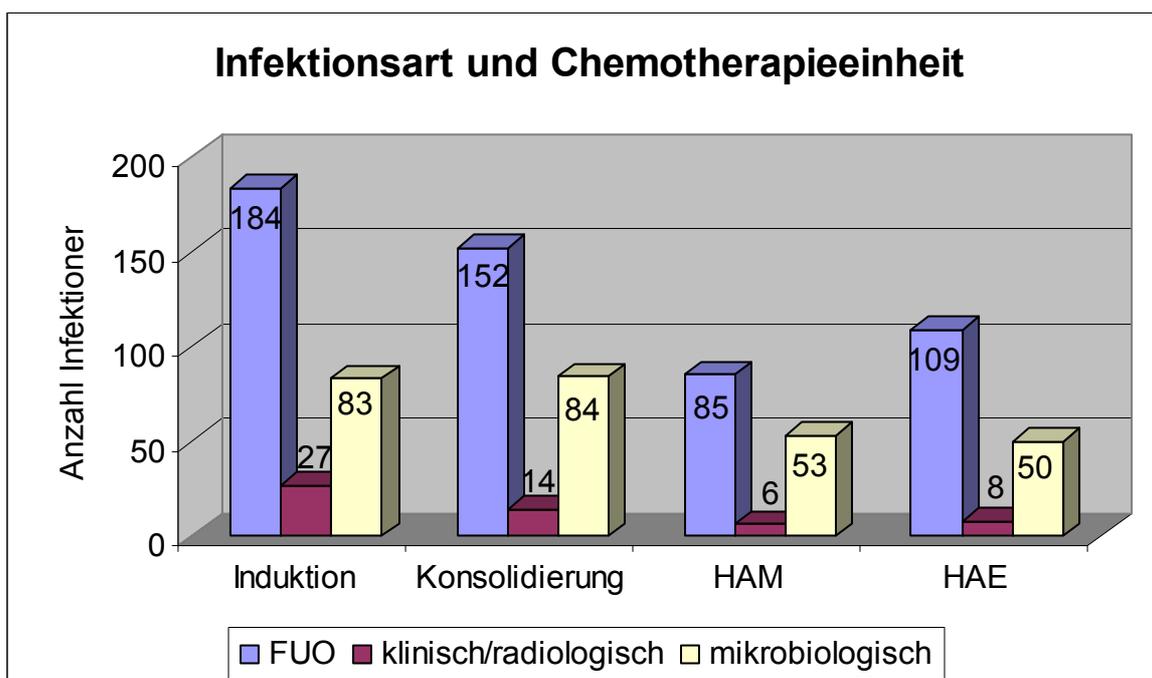


Abb. 18 Verteilung der Infektionsarten auf die jeweilige Chemotherapieeinheit

3.2.6 Infektiöse Komplikationen und Risikozweig

3.2.6.1 Induktion

270 Patienten wurden einem Risikozweig zugeordnet. Von den 65 Patienten im Hochrisikozweig 1, durchliefen alle die Induktion und nur 3 davon erlitten dabei keine infektiöse Komplikation (95, 4 % infektiöse Komplikationen). Im Hochrisikozweig 2 durchliefen 117 von 119 Patienten die Induktion, davon 106 (90,6 %) mit Infektion. Von den 90 Patienten des Standardrisikozweigs erhielten 88 die Induktionstherapie, wovon 78 eine Infektion erlitten (88, 8 %).

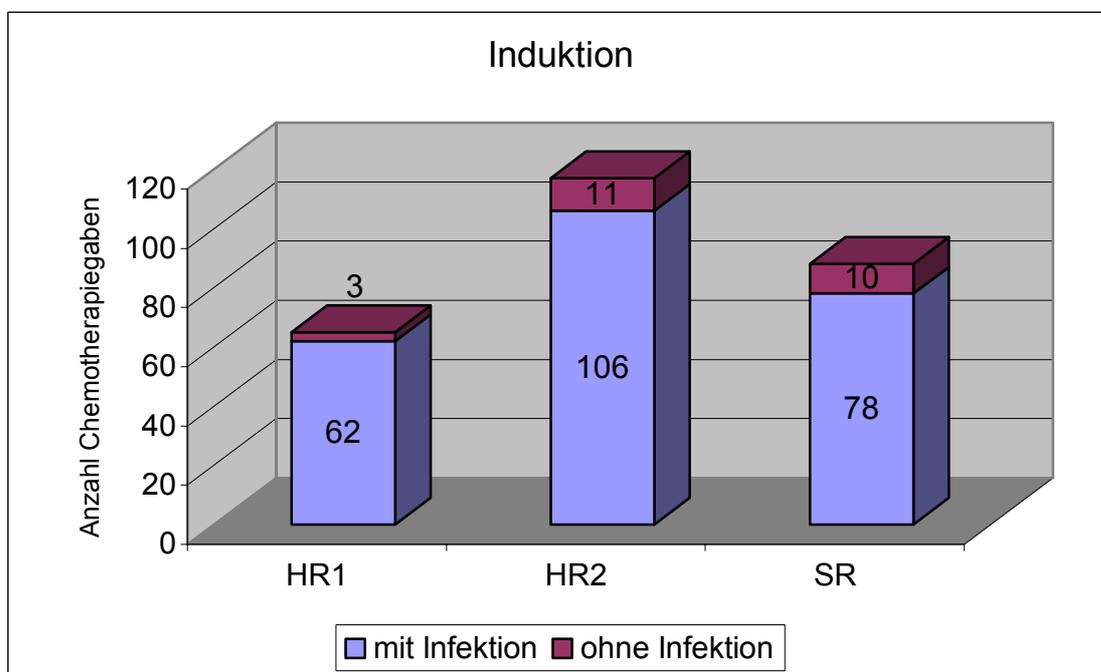


Abb. 19 Induktionsgaben mit und ohne Infektion in Abhängigkeit vom Risikozweig

3.2.6.2 Konsolidierung

Von den 57 Patienten im Hochrisikozweig 1, die alle die Konsolidierung durchliefen, erlitten dabei 15 keine infektiöse Komplikation. Folglich verliefen 73, 7 % der Chemotherapiegaben mit infektiösen Komplikationen. Im Hochrisikozweig 2 traten bei 33 von 116 Chemotherapiegaben keine infektiösen Komplikationen auf. Demnach erfolgten 71, 6 % der Chemotherapiegaben mit infektiösen Komplikationen. Bei den 87 Patienten des Standardrisikozweigs gingen 30 Chemotherapiegaben ohne infektiöse Komplikation einher. Umgekehrt gingen 65,5 % der Chemotherapiegaben mit infektiösen Komplikationen einher.

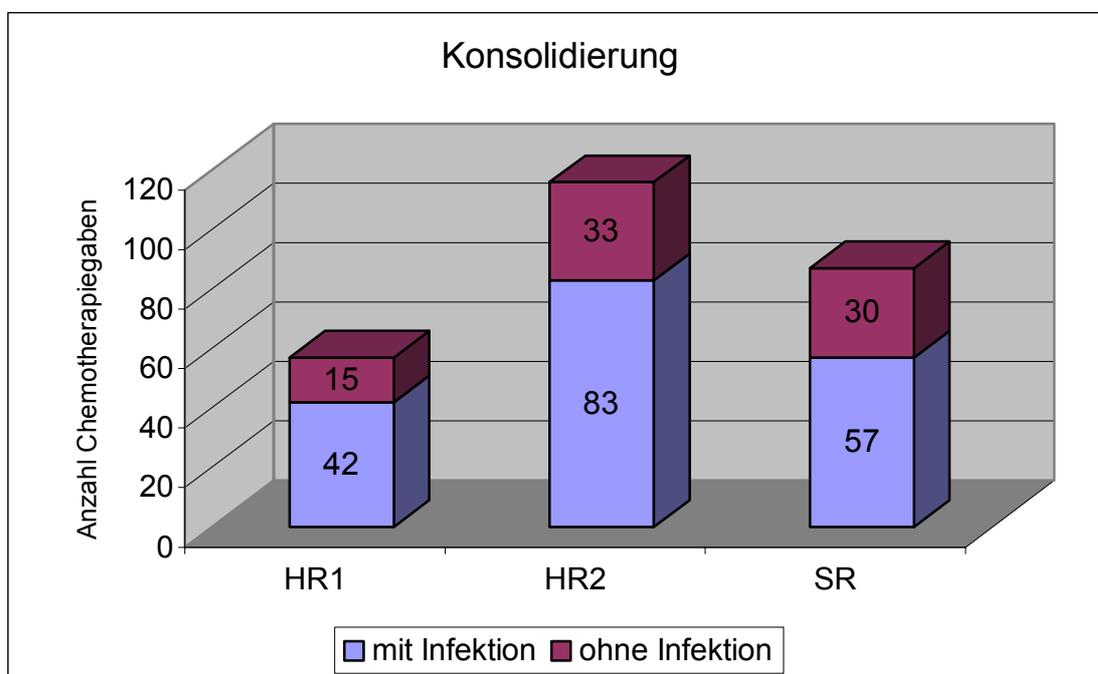


Abb. 20 Konsolidierungsgaben mit und ohne Infektion

3.2.6.3 HAM

150 Patienten wurden einem Risikozweig zugeordnet. Von den 58 Patienten im Hochrisikozweig 1 erlitten 17 keine infektiöse Komplikation, 41 Patienten machten zumindest eine Infektion durch (d.h. bei 70,7 % der Therapiegaben kam es zu infektiösen Komplikationen). Im Hochrisikozweig 2 durchliefen 92 Patienten die HAM-Einheit, davon 81 (88 %) mit Infektion, 11 ohne infektiöse Komplikationen (Abb. 21).

Die Patienten des HR-2 hatten vor der HAM-Einheit schon die Konsolidierungstherapie erhalten.

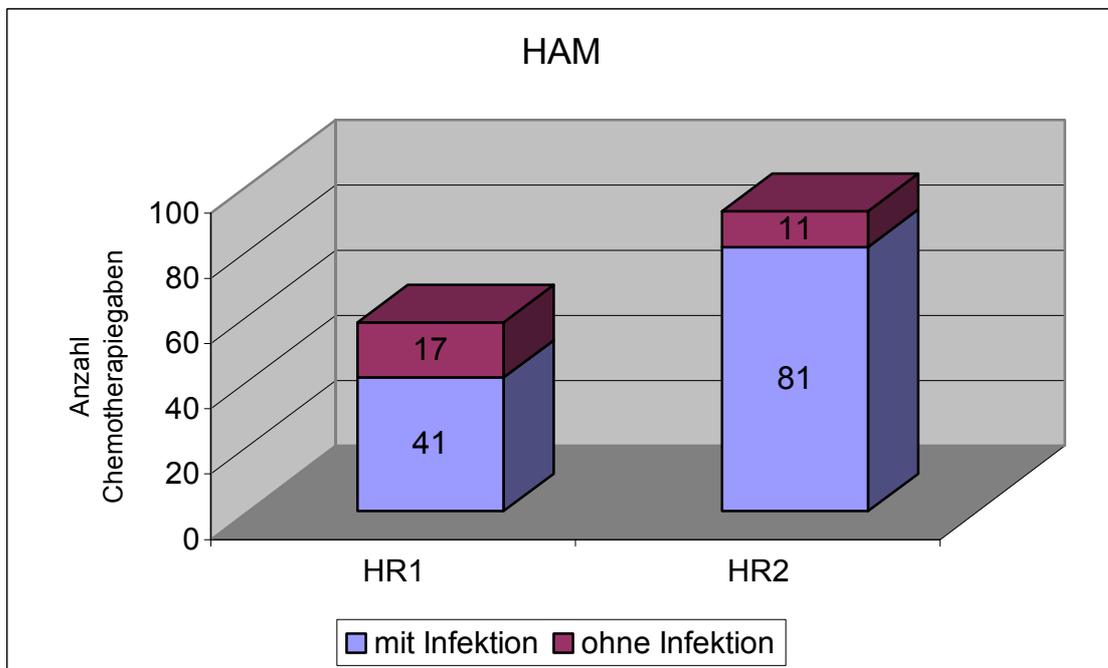


Abb. 21 HAM-Gaben mit und ohne Infektion

3.2.6.4 HAE

Von den 39 Patienten im Hochrisikozweig 1 erlitten dabei 8 (20,5 %) keine infektiöse Komplikation, 31 erlitten zumindest eine infektiöse Komplikation (79,5%). Im Hochrisikozweig 2 durchliefen 83 Patienten die HAE-Einheit, davon 23 (27,7 %) ohne Infektion und 60 (72,3 %) mit Infektion. Von den 80 Patienten des Standardrisikozweigs erlitten 71 eine Infektion (88,8 %) (Abb. 22).

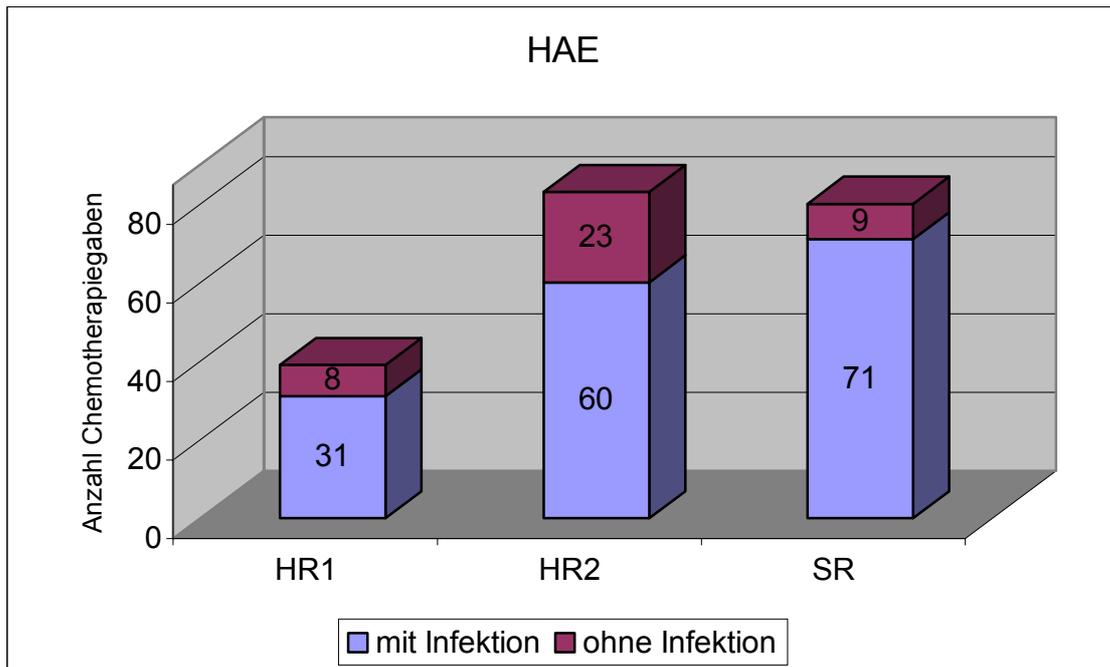


Abb. 22 HAE-Gaben mit und ohne Infektion

3.2.6.5 Zusammenfassung

Über den gesamten Zeitraum von Induktion bis HAE traten im HR1 bei 176 von 219 Chemotherapiegaben infektiöse Komplikationen (80,4 %); im HR2 bei 330 von 388 Chemotherapiegaben infektiöse Komplikationen (85,1 %) im SR bei 206 von 255 Chemotherapiegaben infektiöse Komplikationen auf (80,8 %). Diese Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Die Anzahl der Infektionen verteilte sich wie folgt auf die Chemotherapieeinheiten und die Risikozweige:

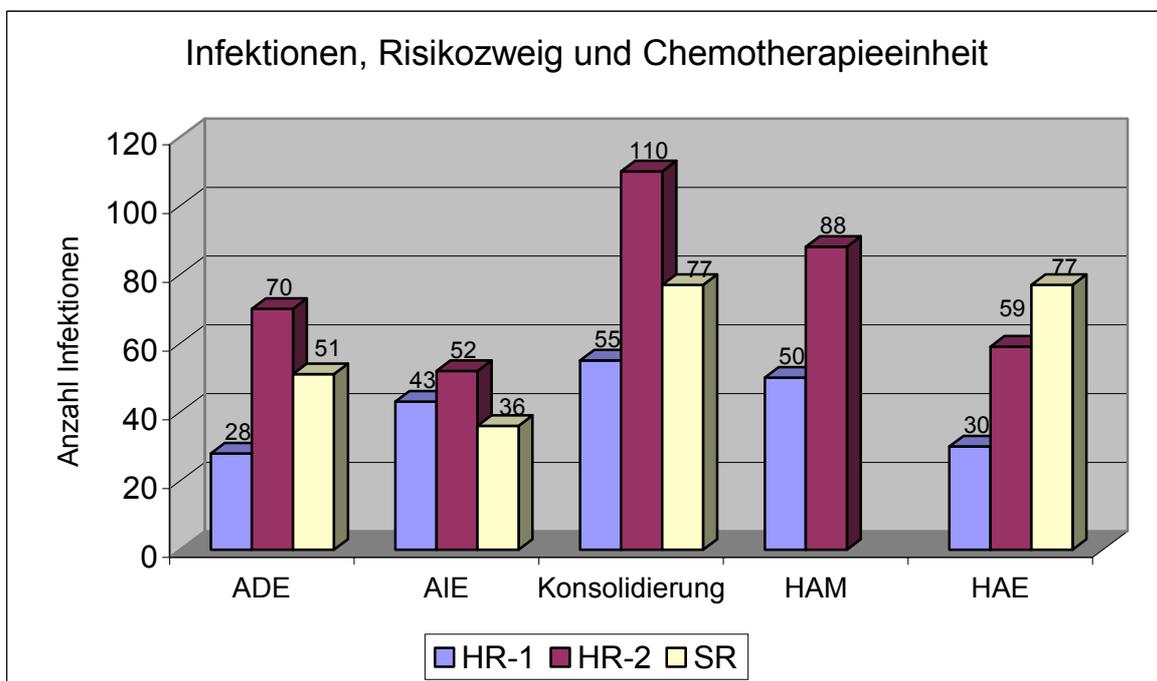


Abb. 23 Verteilung der Infektionen auf die Chemotherapieeinheiten und die Risikozweige

Patienten, die keinem Risikozweig zugeordnet werden konnten sind für die Grafiken weggelassen worden.

Die folgende Grafik (Abb. 24) zeigt wie viele Chemotherapiegaben prozentual mit Infektionen einhergingen in Abhängigkeit vom Risikozweig in den die Patienten eingeteilt wurden:

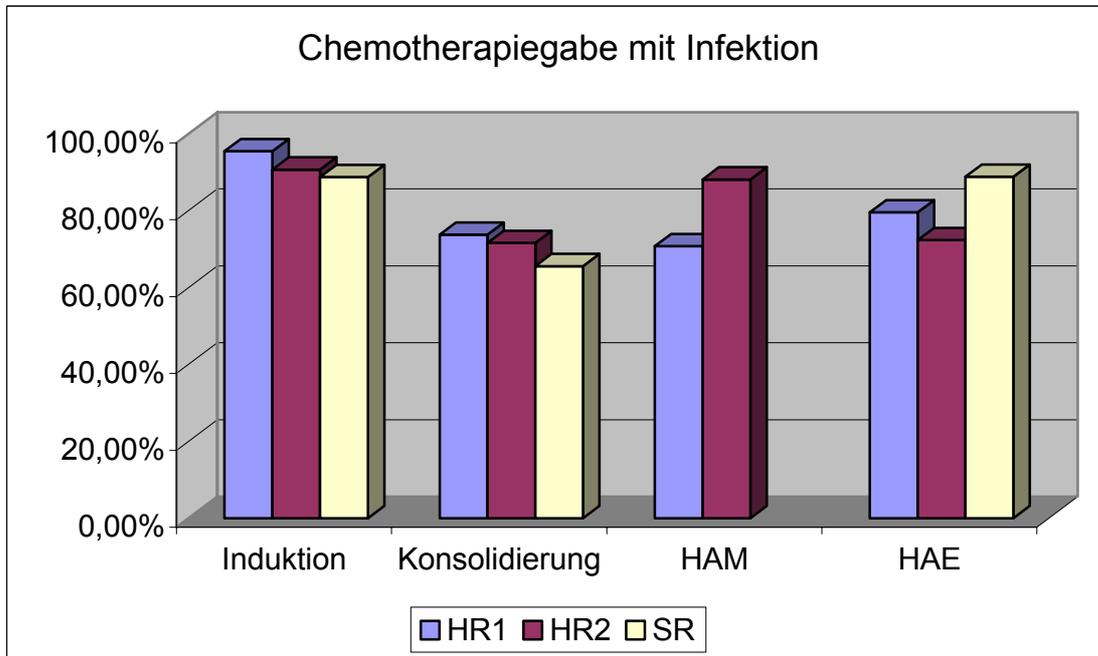


Abb. 24 prozentuale Verteilung der Chemotherapiegaben mit infektiöser Komplikation auf die Risikozweige

Während der HAM-Therapie lag die Anzahl der Therapiegaben die mit einer Infektion einhergingen signifikant niedriger, wenn die HAM- Einheit vor der Konsolidierung verabreicht wurde (HR-1 70, 7 % vs. HR-2 88%). $P=0,01$

In den Chemotherapieeinheiten Induktion, Konsolidierung und HAE gingen allerdings die Therapiegaben der HR-2-Patienten (mit HAM-Einheit nach der Konsolidierung) prozentual mit weniger Infektionen einher.

Die Unterschiede zwischen den beiden Hochrisikozweigen, die in den Einheiten HAM und HAE aufgefallen waren, sind in der Betrachtung über den ganzen Zeitraum (Induktion-HAE) hinweg nahezu ausgeglichen; es besteht kein signifikanter Unterschied mehr.

Die Konsolidierungstherapieeinheit durchliefen mehr Patienten der Hochrisikozweige mit Infektionen, als die Patienten des Standardrisikozweigs.

Die Therapiegaben der HAE-Einheit gingen für die Standardrisikopatienten häufiger mit Infektionen einher, als in den Hochrisikozweigen.

3.2.7 Infektiöse Komplikationen und Neutrophilenzahl

3.2.7.1 Neutropeniedauer und Chemotherapieeinheiten

Die folgende Grafik (Abb. 25) stellt die durchschnittliche Dauer einer Neutropeniepisode in Abhängigkeit von der vorausgehenden Chemotherapie dar:

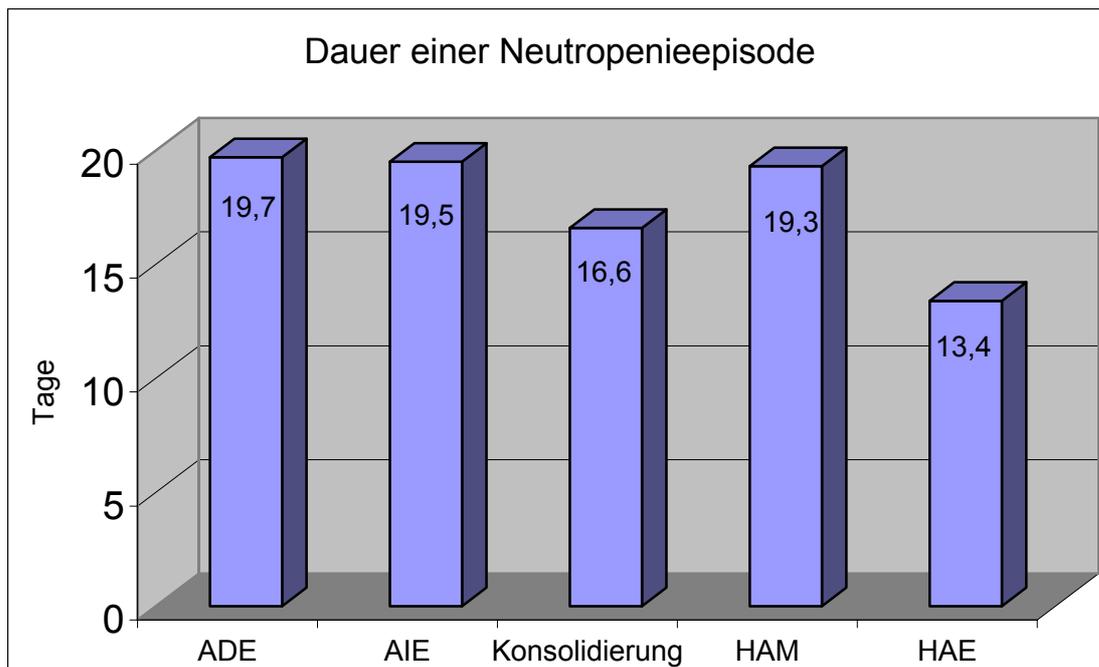


Abb. 25 Dauer einer Neutropeniepisode in Abhängigkeit von der Chemotherapieeinheit

Im Durchschnitt dauerten die Neutropeniepisoden der Induktion und der intensiven Chemotherapieeinheit HAM am längsten.

Am Ende der Intensivtherapie (HAE) war die Dauer einer Neutropeniephase am kürzesten.

3.2.7.2 Inzidenz der Infektionen und Anzahl der Neutropenieepisoden

Die Tendenz der Anzahl Neutropenieepisoden ähnelte der Anzahl der Infektionen im Hinblick auf die Chemotherapieeinheiten, wie man in der folgenden Grafik (Abb. 26) erkennen kann. Allerdings fanden auch infektiöse Komplikationen außerhalb von Neutropenieepisoden statt, oder mehrere infektiöse Komplikationen in einer Episode der Granulozytopenie. Die Anzahl der infektiösen Komplikationen lag mit 855 über der Anzahl der Neutropenieepisoden (672).

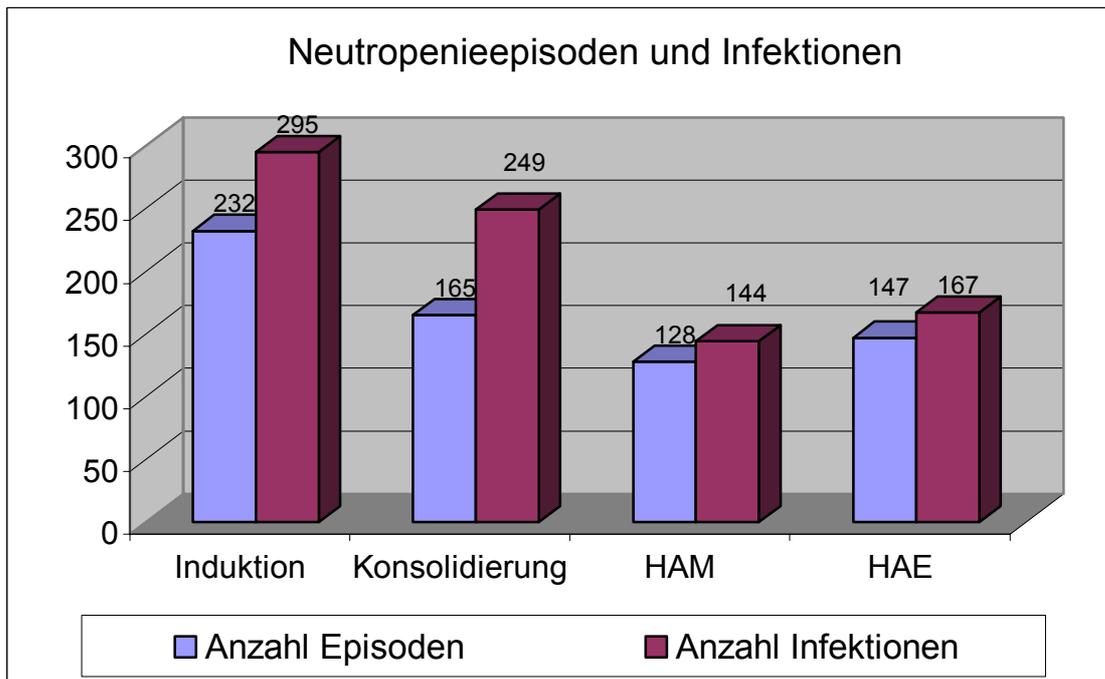


Abb. 26 Anzahl der Neutropenieepisoden und Infektionen in Abhängigkeit von der Chemotherapieeinheit

3.2.7.3 Infektionsart und Neutrophilenzahl

Insgesamt traten mehr infektiöse Komplikationen in Phasen von Neutro- bzw. Leukopenie auf: 682 (79,8 %), im Gegensatz zu 173 Komplikationen ohne Neutropenie. Die prozentuale Verteilung auf die verschiedenen Infektionskategorien (FUO, mikrobiologisch bzw. klinisch/radiologisch dokumentiert) unter Neutropenie unterscheidet sich nicht signifikant von der prozentualen Verteilung der Infektionen ohne Neutropenie. FUO 60,1 % vs. 69,4 %; mikrobiologisch 33,6 % vs. 23,7 %; klinisch/radiologisch 6,3 % vs. 6,9 % (Abb. 27 und 28).

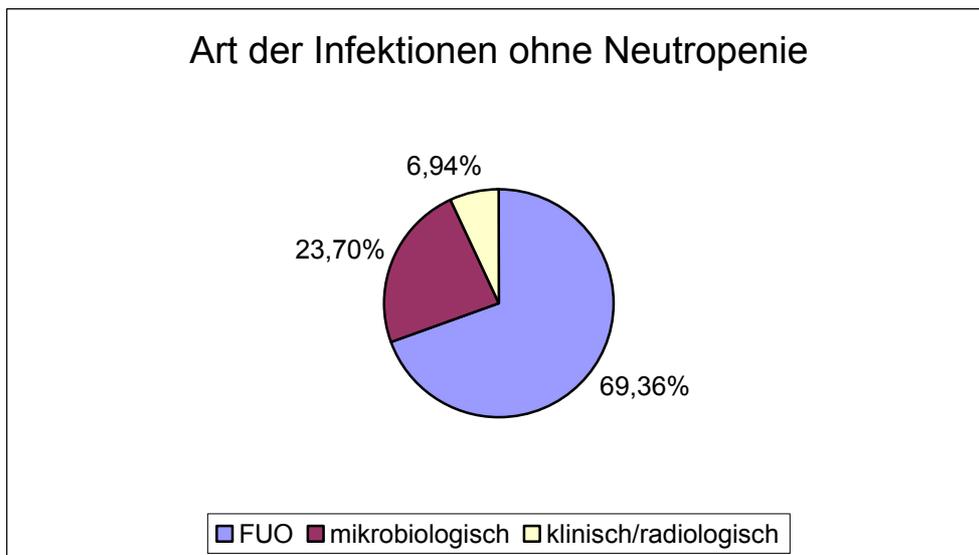


Abb. 27 Art der Infektionen ohne Neutropenie

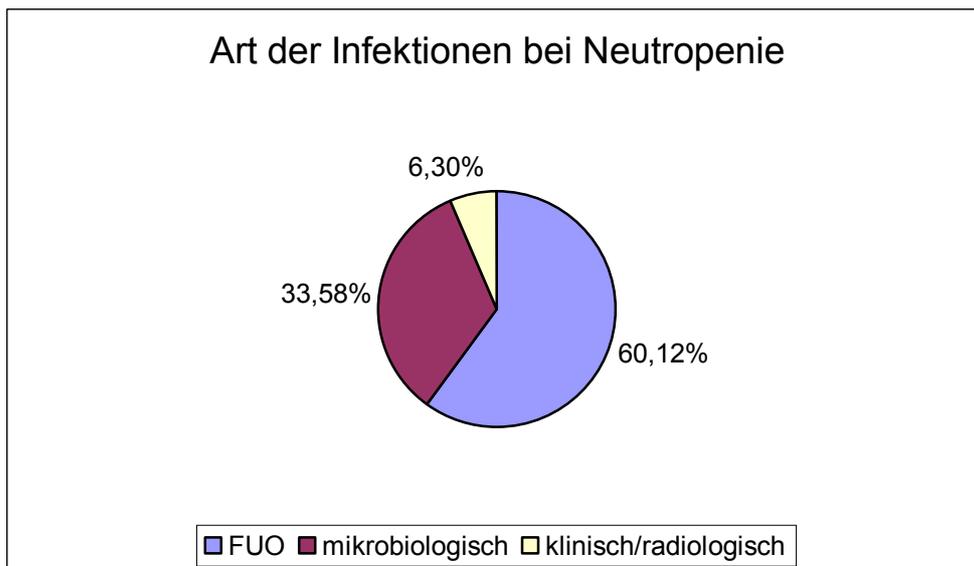


Abb. 28 prozentuale Verteilung der Infektionsarten bei Neutropenie

3.2.8 Infektionsarten und Erregerspektrum

3.2.8.1 allgemein

Bei 855 infektiösen Komplikationen gab es folgende Befunde: im Blut wurden insgesamt 221 mal Erreger nachgewiesen. Eine klinisch/radiologisch dokumentierte Lungenaffektion lag in 114 Fällen vor, in 43 Fällen ließ sich bei gastrointestinaler Symptomatik mikrobiologisch ein Erreger nachweisen. Die Haut war in 9 Fällen betroffen, die Leber in 5 Fällen affiziert, das ZNS in 4 Fällen betroffen und katheterassoziierte Infektionen ließen sich in 12 Fällen nachweisen.

3.2.8.2 Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen

Bakteriämie und Erregerverteilung

Insgesamt konnten 241 Isolate aus Blutkulturen gewonnen werden. 19-mal traten Mischinfektionen auf. In diesen 19 Fällen wurden insgesamt 39 Erreger isoliert. (Tabelle 5)

Bei 199 von 241 Erregernachweisen in der Blutkultur fanden sich gram positive Keime; 78-mal Streptokokken, 92-mal Staphylokokken und 29 andere; auf gram positive Erreger entfielen somit 82,6 % der positiven Blutkulturen. (Abb.29 und 30)

Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) wurden 77-mal isoliert. Sie kamen für 38,7 % der gram positiven und 36 % aller Isolate auf. (Tabelle 3)

Insgesamt wurden in 54 Isolaten Streptokokken der Viridans-Gruppe gefunden (27,1 % der gram positiven und 22,4 % aller Isolate).

Gram negative Erreger traten mit nur 42 Isolaten (17,4 % der Isolate) seltener auf. (Abb.29 und 30)

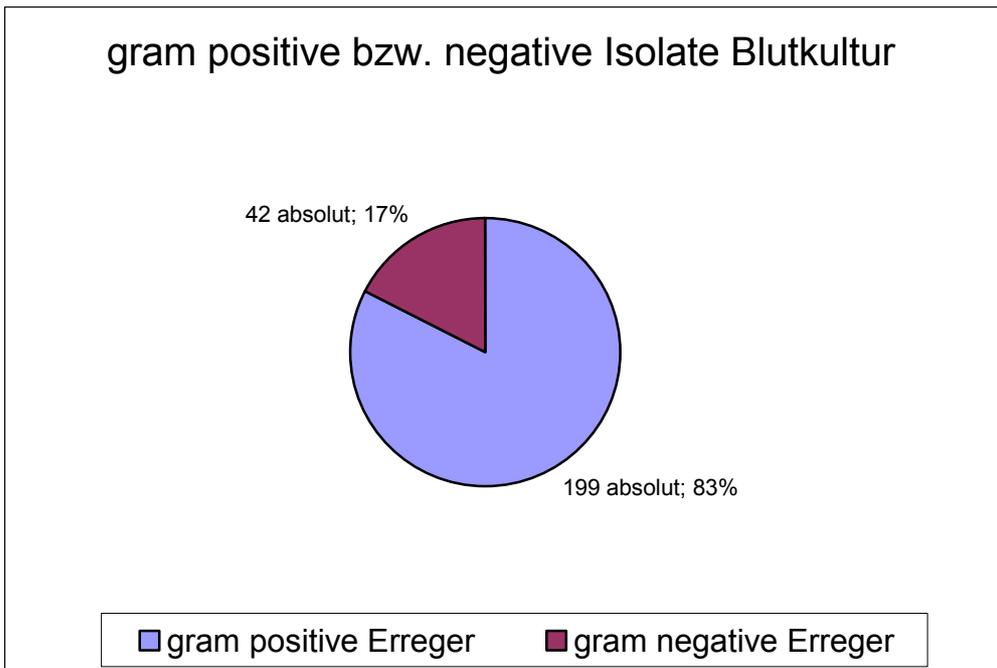


Abb. 29 prozentuale Verteilung der in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger in gram+ bzw. gram-

Die folgende Grafik stellt die prozentuale Verteilung der jeweils häufigsten gram-positiven bzw. -negativen Erreger in der Blutkultur dar:

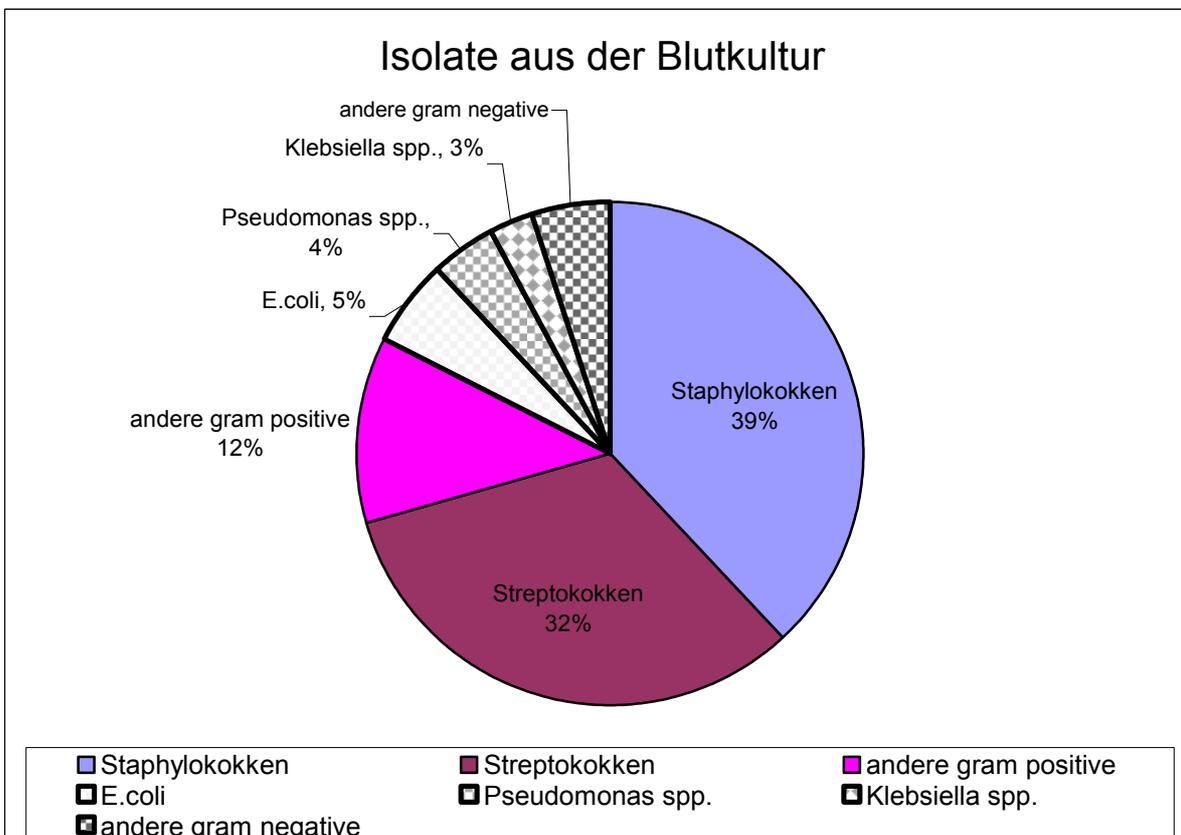


Abb. 30 Verteilung der häufigsten Erreger

Erregerverteilung bei Bakteriämie auf die Chemotherapieeinheiten

gram positive Erreger		Induktion	Konsolidierung	HAM	HAE	gesamt
alle		61	55	47	36	199
Staphylokokken spp.	gesamt	27	35	19	11	92
	Koagulase-negative	20	32	16	9	77
Streptokokken spp.	gesamt	20	15	23	20	78
	VGS	12	13	17	12	54
andere*		14	5	5	5	29

Tabelle 3 gram-positive Erreger in Abhängigkeit von der Chemotherapieeinheit

gram negative Erreger		Induktion	Konsolidierung	HAM	HAE	gesamt
Gesamt		6	15	8	13	42
E.coli		0	4	4	5	13
Pseudomonas spp.		1	5	1	3	10
Klebsiella spp.		1	3	0	3	7
andere*		4	3	3	2	12

Tabelle 4 gram-negative Erreger in Abhängigkeit von der Chemotherapieeinheit

*zu anderen gehören jeweils vereinzelt (darunter auch nicht weiter differenzierte Erreger): gram-positive Stäbchen und Kokken, Enterokokken, Micrococcus luteus, Propionibacterium, Corynebacterium, Bacillus pumilis, Bacillus circulans, Lactococcus cremoris, gram-negative Stäbchen, Enterobacter, Proteus, Morganella, Citrobacter, Fusobacterium, Acinetobacter, Xanthomonas (Stenotrophomonas) maltophilia, aerobe Sporenbildner.

Oben enthalten sind die in der folgenden Tabelle aufgeführten Erreger, die aus Mischinfektionen isoliert wurden:

Erreger		Neutropenie	Jahr	Chemo
CoNS	Pseudomonas sp.	ja	93	Konsolidierung
Enterokokkus sp.	S.mitis	ja	95	AIE
Enterokokkus sp.	Streptokokkus sp.	ja	95	HAM
Gamella morbilli	Streptokokkus sp.	ja	96	Konsolidierung
Gram pos. Kokken	E.coli	ja	95	HAE
Klebsiella sp.	E.coli	ja	95	Konsolidierung
Klebsiella sp.	E.coli	ja	98	HAE
S. aureus	Morganella	ja	94	HAE
S. epidermidis	Bac. Pumilis	ja	95	HAM
S. epidermidis	E.coli	ja	96	HAM
S. epidermidis	Pseudomonas sp.	nein	96	Konsolidierung
S. epidermidis	S. mitis	ja	97	HAM
Staphylokokkus sp.	S. mitis	ja	98	HAM
Staphylokokkus sp.	S. sanguis	nein	96	Konsolidierung
S. salivarius	S. sanguis	ja	94	AIE
S. mitis	S. salivarius S. epidermidis	nein	95	Konsolidierung
S. mitis	S. sanguis	ja	94	HAM
S. viridans sp.	S. epidermidis	ja	93	Konsolidierung
Streptokokkus sp.	S. epidermidis	ja	97	Konsolidierung

Tabelle 5 Erreger in Mischinfektionen

Die Häufigkeit von gram-positiver und gram-negativer Bakteriämie unterschied sich in den verschiedenen Chemotherapieeinheiten nicht signifikant (Abb. 31).

Prozentual fanden sich am meisten gram-positive Erreger während der Induktion. Die Inzidenz von Bakteriämie mit gram-positiven Erregern war während der Induktion mit 91 % aller Isolate am höchsten, gefolgt von dem Zyklus HAM mit 85,5 % aller Isolate, in der Konsolidierung entfielen 78,6 % aller Isolate, und 73,5 % während der Chemotherapieeinheit HAE.

Dahingegen stellten die gram-negativen Erreger während HAM im Vergleich zu den Isolaten in den anderen Therapieeinheiten den höchsten Prozentsatz unter den gram-negativen Erregern (26,5 %). In der Induktion stellten gram-negative Erreger 9 % der Isolate; während Konsolidierung 21,4 % und während HAM 14,6 %.

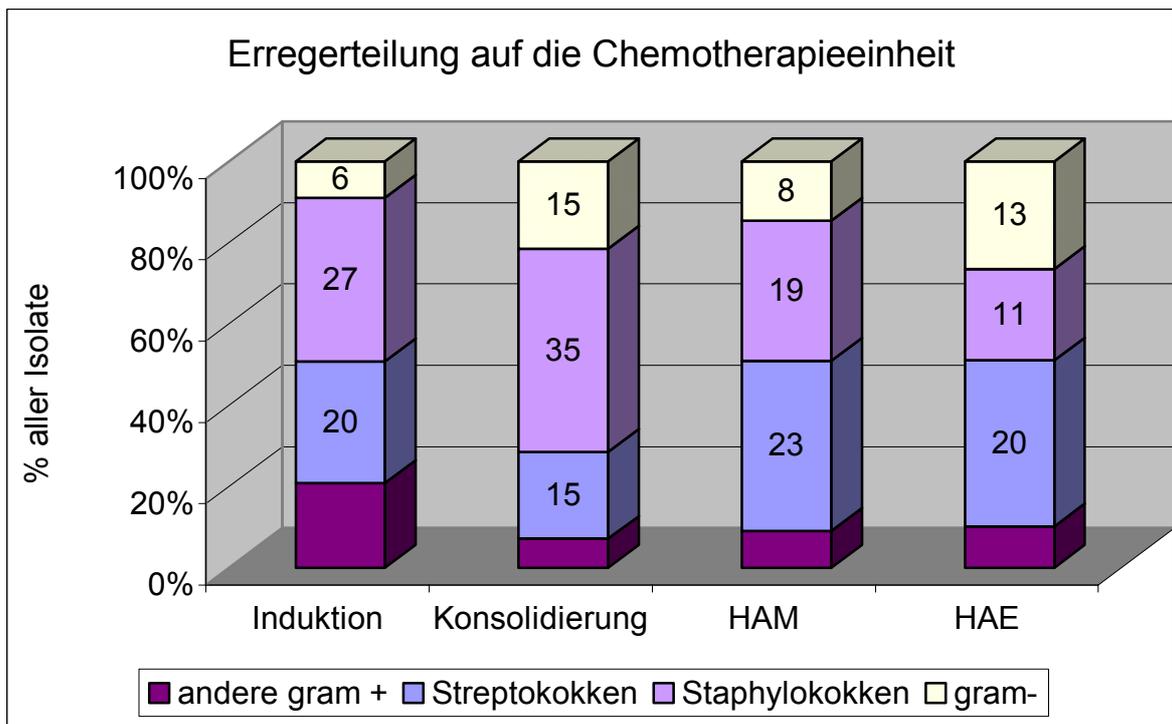


Abb. 31 Verteilung der in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger auf die Chemotherapieeinheiten (Zahlen innerhalb der Säulen stellen die absoluten Werte dar)

Staphylokokken sind in der Konsolidierung mit 63,6 % der gram-positiven Isolate am häufigsten, wobei hier vor allem koagulasenegative Staphylokokken (CoNS) auffallen (32 von 35 Isolaten). CoNS kamen in der Konsolidierung signifikant häufiger vor als andere Erreger und in anderen Therapieeinheiten ($P=0,01$). In der Konsolidierung stellten sie 58,2 % der gram-positiven und 45,7 % aller Isolate dar.

Die Inzidenz von Bakteriämie durch vergrünende Streptokokken (VGS) lag in Chemotherapieeinheiten mit hochdosiertem Cytosin Arabinosid (HAM und HAE) signifikant höher. 17 von insgesamt 54 VGS-Isolaten (31,48 %) entfallen auf HAM, 25,53 % auf HAE. VGS kommen für 17 von 47 (36,17 %) der gram-positiven Isolate und 17 von 55 (30,91 %) aller Isolate während HAM auf.

Während HAE stellen sie 12 von 36 (33,33 %) gram-positiven und von 49 Isolaten insgesamt (24,49 %) dar.

Vergrünende Streptokokken (VGS) fanden sich häufig im Zusammenhang mit Infektionen während HAM und während HAE: 29 VGS verursachte Bakteriämien kamen auf insgesamt 357 HAM bzw. HAE Chemotherapieeinheiten (8,12 %), wohingegen sie in den Einheiten Induktion (12) und Konsolidierung (13) nur zu 4,61 % (25 von 542) auftraten ($P= 0,05$).

Erregerverteilung bei Bakteriämie auf die verschiedenen Jahre

Die Analyse der mikrobiologisch dokumentierten Infektionen zeigte im Zeitraum von 1993 bis 1998 keinen Anhalt für eine signifikante Verschiebung des Erregerspektrums.

Die Inzidenz der durch vergrünende Streptokokken verursachten Bakteriämien schwankt im Zeitraum der Studie zwischen 72,1 % (1994) und 86,2 % (1998) aller Erreger. Die gram-negativen Keime unterlagen Schwankungen mit einem Hoch von 86,7 % (aller positiven Blutkulturen der jeweiligen Jahre) im Jahr 1993 und einem Tief von 72,1 % im Jahr 1994.

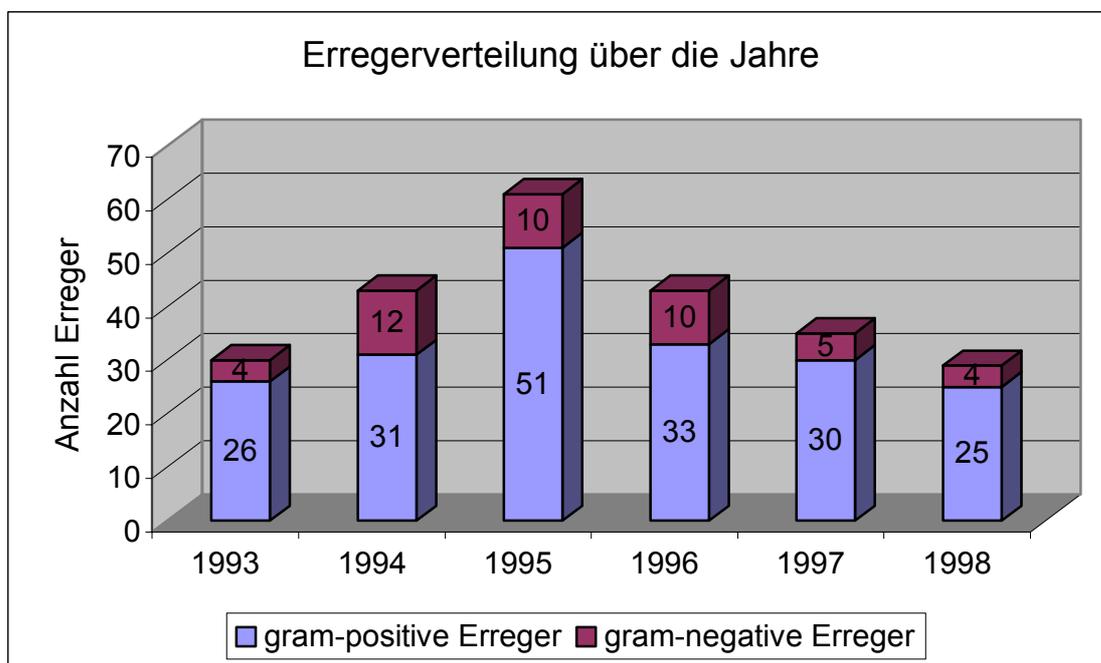


Abb. 32 Aufschlüsselung der in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger auf die Therapiejahre

Erregerverteilung bei Bakteriämie und Neutrophilenzahl

Einfluss der Leukozyten- bzw. Neutrophilenzahl auf Art der infektiösen Komplikationen:

Ein Keimnachweis in der Blutkultur erfolgte 206-mal in Phasen von Neutro- bzw. Leukopenie (85,5 % aller positiven Blutkulturen) und 35-mal ohne gleichzeitige Neutro- bzw. Leukopenie (14,5 % aller positiven Blutkulturen).

170 aller 199 (85,4 %) gram-positiven Keimnachweisen und 36 aller 42 (85,7 %) gram-negativen Keimnachweise wurden in Phasen von Neutropenie beobachtet (Abb. 33).

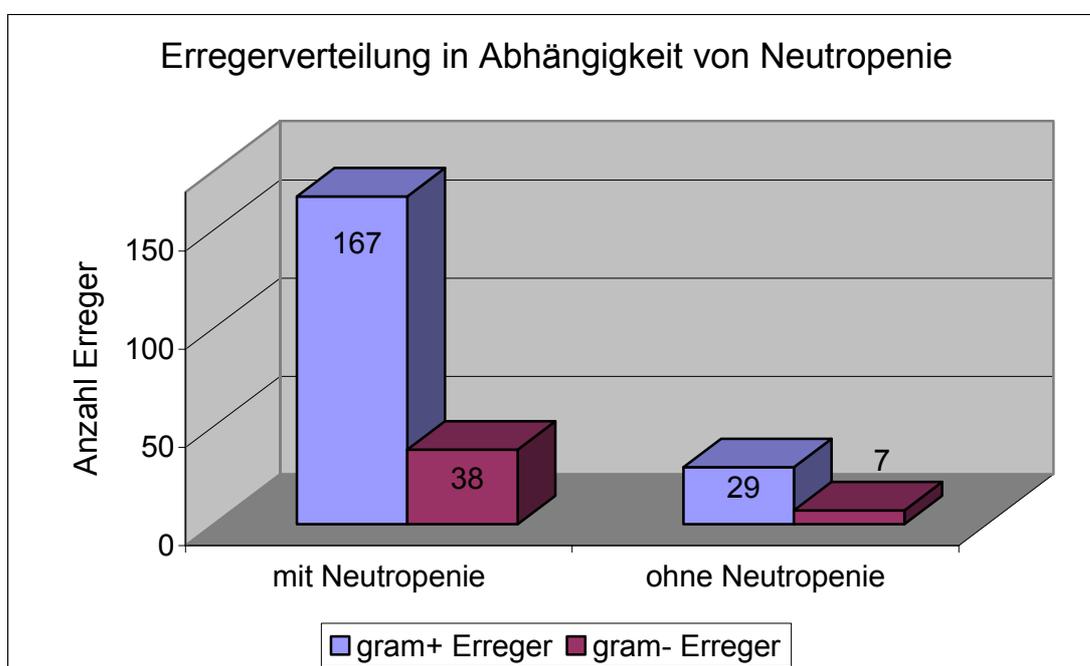


Abb. 33 Aufschlüsselung der gram-pos. und -neg. Erreger nach Neutropenie

In Phasen von Neutro- bzw. Leukopenie erfolgte ein Nachweis von Streptokokken und Staphylokokken insgesamt 143 mal: 72 mal Staphylokokken und 71 mal Streptokokken (davon 47 VGS). Staphylokokken und Streptokokken stellten zusammen 69,4 % der 206 unter Neutro- bzw. Leukopenie nachgewiesenen Keime. In Phasen ohne Neutro- bzw. Leukopenie wurden 7 Streptokokken und 21 Staphylokokken nachgewiesen (80 % der 35 nachgewiesenen Keime in Phasen ohne Neutro- bzw. Leukopenie). Damit lag der prozentuale Anteil der Streptokokken und Staphylokokken in Phasen ohne Neutropenie höher, der Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Von den insgesamt 54 nachgewiesenen Viridans-Streptokokken traten 47 (87 %) in Phasen von Neutropenie auf.

In Phasen von Neutropenie entfallen 22,8 % der Isolate auf VGS.

36 gram-negative Erreger sind in Neutro- bzw. Leukopenie nachgewiesen worden, gegenüber 6 gram-negativen Isolaten bei Patienten mit Neutrophilen- bzw. Leukozytenzahlen im Normbereich.

Die prozentuale Häufigkeit der gram-negativen Isolate mit und ohne Neutropenie unterschied sich nicht: 6 von 35 Isolaten (17,1 %) wurden bei Patienten ohne Neutropenie gegenüber 36 von insgesamt 206 (17,5 %) Isolaten mit Neutropenie gefunden.

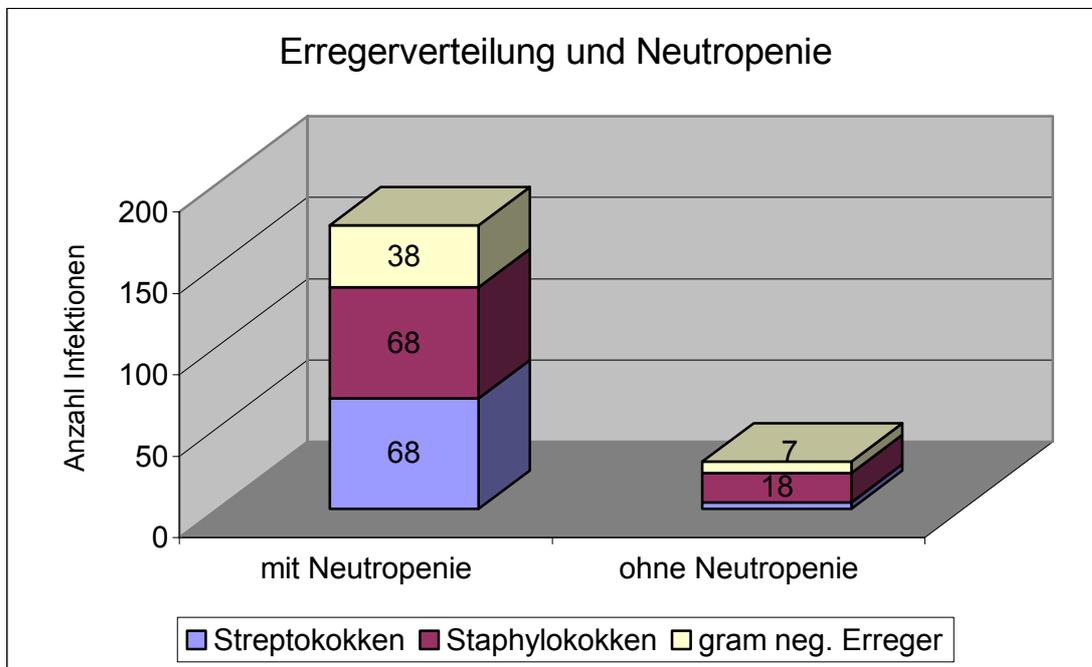


Abb. 34 Aufschlüsselung der Streptokokken, Staphylokokken und gram-neg. Erreger nach Neutropenie

ZNS Infektionen

Im Liquor wurden 4-mal Keime nachgewiesen: 2-mal Propionibakterien (davon einmal mit positivem Stuhl im gleichen Zeitraum), einmal Streptokokkus sanguis und einmal Acinetobacter gleichzeitig mit positivem Stuhl.

Mikrobiologisch dokumentierte gastrointestinale Infektionen

Von den im Stuhl nachgewiesenen Erregern fanden sich in 31 Fällen isoliert nur im Stuhl Keime, 15 mal war im gleichen Zeitraum auch die Blutkultur für einen Erreger positiv und einmal ließ sich auch gleichzeitig Acinetobacter im Liquor nachweisen.

Von den Affektionen des Gastrointestinaltrakts ließen sich 28 auf Clostridium difficile, 12 auf Rotaviren, 5 auf Adenoviren, 1 auf Salmonellen und 2 auf Astrovirus zurückführen.

Unter den in der Stuhlkultur nachgewiesenen Erregern konnte bei den folgenden Erregern auch gleichzeitig ein anderer Erreger aus dem Blut isoliert werden: Clostridien 11, Rotaviren 3 und einmal Astrovirus (in der Stuhlkultur).

Die Erreger, die gleichzeitig mit der positiven Stuhlkultur im Blut nachgewiesen werden konnten verteilen sich wie folgt:

Erreger in der Blutkultur (ein Nachweis gelang 15 mal)	Anzahl aller Nachweise im Blut (15)	Clostridien-Toxin positiv im Stuhl (11)
E.coli	1	1
Klebsiella sp.	2	2
koagulaseneg. Staphylokokken	1	1
Propionibacterium sp.	1	0
S.aureus	1	1
S.epidermidis	5	2
Staphylokokkus sp.	1	1
S.mitis	2	2
S.sanguis	1	1

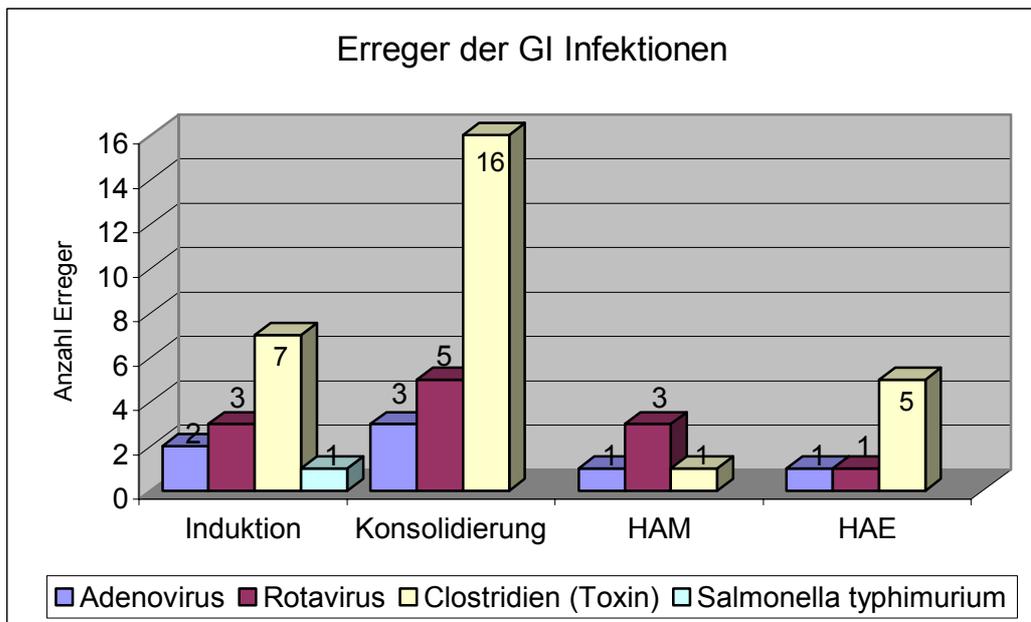


Abb. 35 Häufige Erreger gastrointestinaler Infektionen während der verschiedenen Chemotherapieeinheiten in der Stuhlkultur

3.2.8.3 Klinisch/radiologisch dokumentierte Infektionen

Bei 13,3 % aller Infektionen wurde radiologisch eine Pneumonie festgestellt. Die Häufigkeit der Lungenbeteiligung verteilt sich wie folgt auf die verschiedenen Chemotherapieeinheiten:

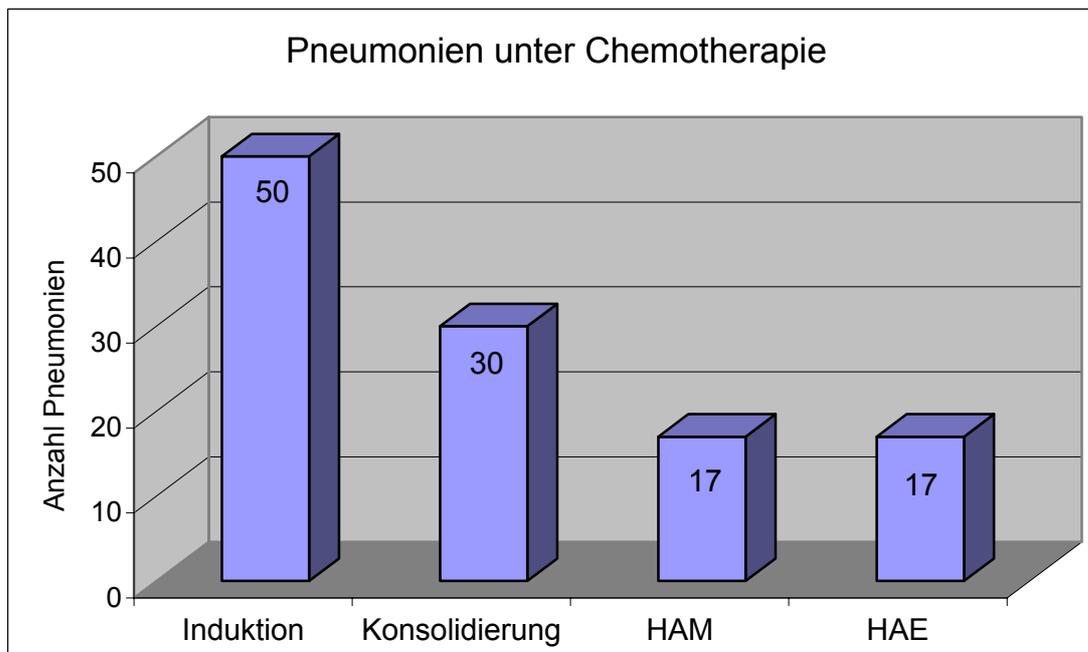


Abb. 36 Chemotherapie und Lungenbeteiligung

Bei der Analyse der radiologisch nachgewiesenen Lungenbeteiligung fiel die Häufigkeit von Lungenaffektionen insbesondere nach der Induktionstherapie auf ($P=0.01$). 50 von 280 Patienten (17,9 %), die die Induktionstherapie erhielten, erlitten währenddessen oder kurz darauf eine Lungeninfektion.

Während der 114 Pneumonien wurde in 41 Fällen gleichzeitig ein Erreger aus der Blutkultur isoliert, davon 4-mal gram-negative Keime, 10-mal koagulase-negative Streptokokken (CoNS), 15-mal vergrünende Streptokokken (VGS). Bei Nachweis von Erregern aus der Blutkultur wurden die Infektionen allerdings als mikrobiologisch dokumentiert eingestuft. 55 der aufgetretenen 114 Pneumonien wurden als klinisch/radiologisch dokumentiert und die restlichen 63 als mikrobiologisch dokumentiert (darunter auch ZNS- und gastrointestinale Infektionen) gewertet.

Bei 23 dieser Patienten war auch eine Sputumprobe für einen möglichen Pneumonieerreger positiv: VGS (9); Staphylokokkus aureus (1); Klebsiella spp. (2);

Enterokokken spp. (2); Enterobakter (4); Hämophilus influenzae (2); Escherichia coli (1) und Respiratory syncytial virus (RSV) (2). Bei 15 Patienten wurde eine Pilzpneumonie nachgewiesen, bzw. als wahrscheinlich eingestuft. Näheres zu infektiösen Komplikationen im Zusammenhang mit Pilzen dieser Studie finden sich in der Arbeit von J. Kaiser.

12 Patienten mit Pneumonie wurden beatmungspflichtig. Bis auf zwei litten alle infektassoziiert-verstorbenen Patienten auch an einer Pneumonie. Die genauere Besprechung der Todesfälle erfolgt unter Abschnitt 2.4.

3.2.9 Einfluss der Prophylaxe auf die infektiösen Komplikationen

3.2.9.1 Prophylaxe mit Colistin/Diarönt

Eine Prophylaxe mit nicht-resorbierbaren Antibiotika wie Colistin und Diarönt wurde je nach behandelnder Klinik einem Teil der Kinder verabreicht.

Es folgt die Auswertung der infektiösen Komplikationen im Hinblick auf vorhergehende, oder gleichzeitige Prophylaxe mit Colistin oder Diarönt.

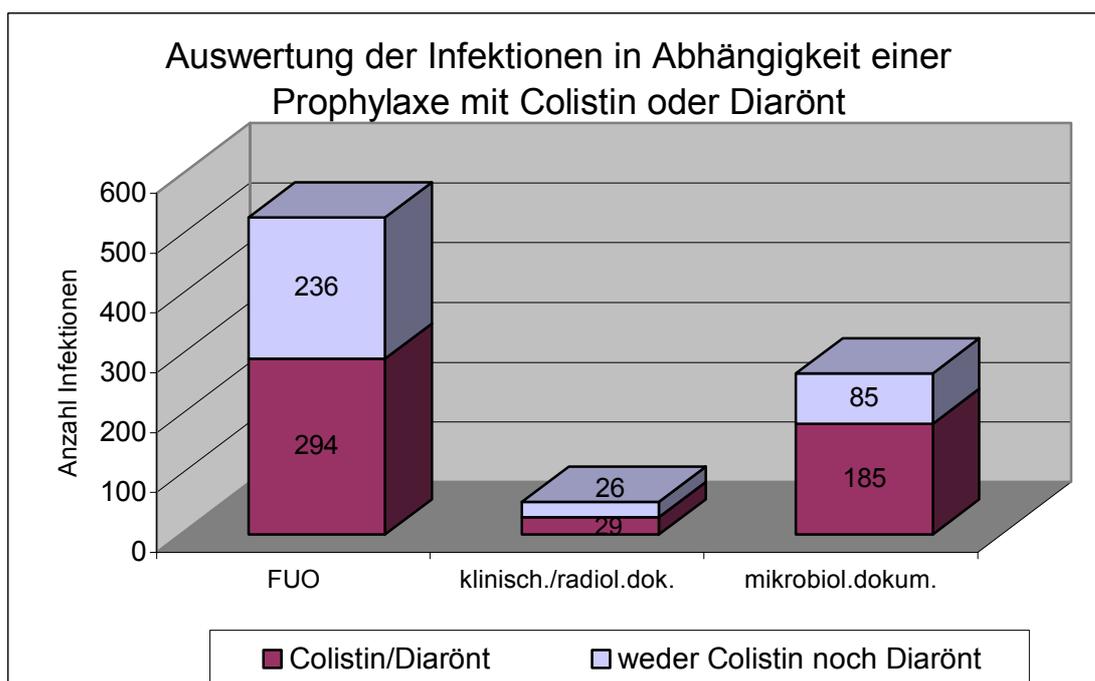


Abb. 37 Art der Infektion in Abhängigkeit einer Prophylaxe mit Colistin oder Diarönt

Prophylaxe mit		Colistin/ Diarönt	weder Colistin noch Diarönt
FUO	530	294 (55,47 %)	236 (44,53 %)
mikrobiologisch dokumentiert	55	29 (52,73 %)	26 (47,27 %)
klinisch/radiologisch dokumentiert	270	185 (68,52 %)	85 (31,48 %)

Tabelle 6 Art der Infektion in Abhängigkeit einer Prophylaxe mit Colistin oder Diarönt

Es fand sich kein spezifischer Unterschied zwischen Kindern mit und ohne Prophylaxe mit Colistin oder Diarönt weder hinsichtlich der Gesamtzahl der Infektionen noch im Hinblick auf die Untergruppen der Infektionsarten.

40,6 % der Infektionen insgesamt ereigneten sich während die Patienten weder Colistin noch Diarönt bekamen.

Auch fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kindern mit, bzw. ohne Colistin/Diarönt-Prophylaxe in Bezug auf die Häufigkeit des Nachweises gram-negativer Erreger aus der Blutkultur. Unter dieser Prophylaxe waren 17,5 % der nachgewiesenen Erreger gram-negativ, ohne Prophylaxe waren es 26,2 %.

3.3 Antibiotische Therapie

3.3.1 Initialtherapie

3.3.1.1 Übersicht

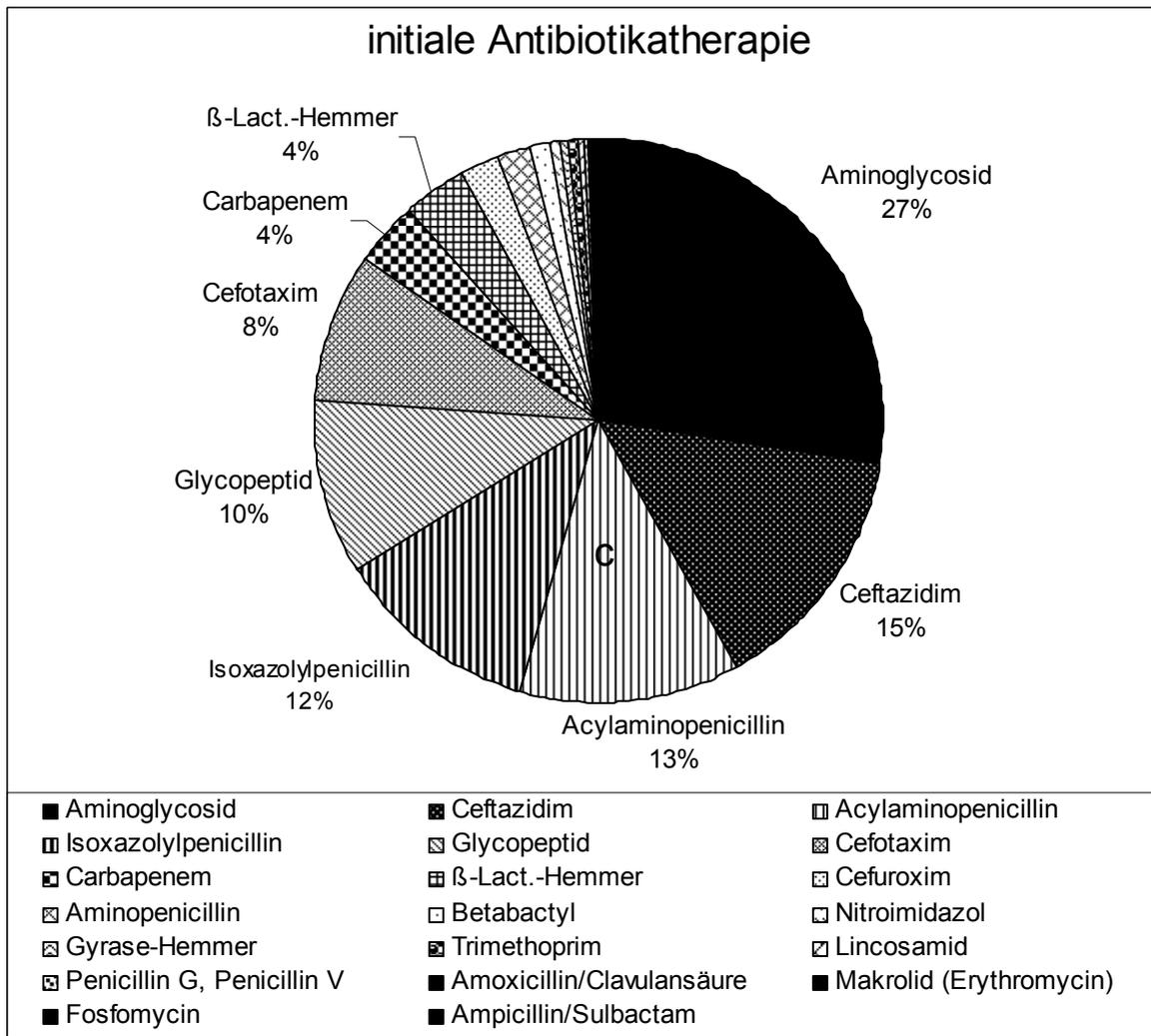


Abb. 38 Initiale Antibiotikatherapie

Die Tabelle enthält eine Auflistung der initial gegebenen Antibiotika. Die jeweiligen Medikamente wurden entweder alleine, oder in Kombinationen mit ein bis zwei weiteren Antibiotika gegeben.

Drei verschiedene Medikamentengruppen, nämlich Aminoglykoside, Ceftazidim und Aminopenicillinen stellten mehr als die Hälfte (55 %) der verabreichten Antibiotika dar. Vier Antibiotikaklassen stellten schon $\frac{2}{3}$ (67 %) und fünf Antibiotikaklassen mehr als $\frac{3}{4}$ (77 %) der Antibiotikagaben (Abb. 39).

Von insgesamt 813 (bei 855 Infektionen) Antibiotikagaben wurde 113-mal eine Monotherapie (13,9 % aller antibiotischen Therapiegaben) verordnet, 407-mal Zweierkombinationen (50,1 % aller antibiotischen Therapiegaben) und 293-mal eine Dreifachtherapie (36 % aller antibiotischen Therapiegaben).

3.3.1.2 Monotherapie

In der Monotherapie war Ceftazidim mit 35 Gaben am häufigsten (30,97 % der Monotherapien), gefolgt von Carbapenemen (23), Cefotaxim (21) und Cefuroxim (8).

3.3.1.3 Kombinationen

Unter den Zweierkombinationen waren die Kombinationen Aminoglykosid + Ceftazidim mit 75 (18,43 % aller Zweierkombinationen) am häufigsten; gefolgt von Ceftazidim + Gykozeptid (55), Acylaminopenicillin + Aminoglykosid (35); Isoxazolympenicillin + Cefotaxim (39) und Cefotaxim + Isoxazolympenicillin (39).

Bei den Dreifachtherapien überwog bei weitem die Kombination aus Acylaminopenicillin + Aminoglykosid + Isoxacylpenicillin mit 113 Gaben (38,4 %); gefolgt von Aminoglykosid + Ceftazidim + Gykozeptid (31) und Aminoglykosid + Acylaminopenicillin + beta-Lactam (26) und Aminoglykosid + Ceftazidim + Isoxazolympenicillin (27).

3.3.2 Antibiotika Modifikationen

3.3.2.1 Modifikationen der initialen Monotherapie

Antibiotische Therapie	Anzahl Gaben	davon modifiziert	Prozent Modifikation
Ceftazidim	35	23	65,71
Cefotaxim	21	13	61,90
Carbapenem	23	12	52,17

Tabelle 7 antibiotische Therapie Monotherapie

Die aufgeführten Medikamente entsprechen 65,4 % der Monotherapiegaben.

3.3.2.2 Modifikationen der initialen Kombinationstherapie

Antibiotische Therapie		Anzahl Gaben	davon modifiziert	Prozent Modifikation
Aminoglykosid	Acylaminopenicillin	35	20	57,1
Aminoglykosid	Cefotaxim	39	21	53,9
Aminoglykosid	Ceftazidim	75	45	60
Glykopeptid	Ceftazidim	55	26	47,3
Glykopeptid	Carbapenem	23	14	60,9
Isoxazolylicillin	Cefotaxim	339	21	53,9

Tabelle 8 antibiotische Therapie Zweifachtherapie

Die aufgeführten Medikamente entsprechen 69,9 % der Zweifachtherapiegaben.

Antibiotische Therapie			Gabe	davon modifiziert	Prozent Modifikation
β-Lactam	Aminoglykosid	Acylaminopenicillin	26	18	69,2
Isoxazolylicillin	Ceftazidim	Aminoglykosid	27	22	81,5
Isoxazolylicillin	Aminoglykosid	Acylaminopenicillin	113	70	62
Glykopeptid	Ceftazidim	Aminoglykosid	31	20	64,5

Tabelle 9 antibiotische Therapie Dreifachtherapie

Die aufgeführten Medikamente entsprechen 67,2 % der Dreifachtherapiegaben.

Es fällt auf, dass in allen Gruppen die initiale antibiotische Therapie sehr häufig umgesetzt wurde.

3.4 Analyse der Todesfälle

Insgesamt verstarben 20 der 304 Patienten, 12 Mädchen und 8 Jungen (6,6 %) im Zusammenhang mit einer infektiösen Komplikation.

Die Patienten waren vor allem in den Hochrisikozweig eingeteilt (4 HR1; 7 HR2), 3 wurden im Standardrisikozweig behandelt. 6 Patienten verstarben in der Induktion (2 ADE, 4 AIE), ohne definierte Zuordnung zu einem Risikozweig.

FAB Typ	M7	M6	M5	M4	M3	M2	M1	M0
Anzahl Patienten	5	1	4	1	3	2	1	2

Tabelle 10 FAB-Klassifizierung der verstorbenen Patienten

Ein Patient nicht FAB differenziert.

14 befanden sich in einer Phase der Leukopenie, 4 erhielten G-CSF (1997/98).

Bei 5 Patienten war ebenfalls ein Down Syndrom bekannt, sie repräsentieren 17,86 % der Todesfälle und 9,21 % der behandelten Patienten. Im Vergleich zu Patienten ohne Down Syndrom traten bei Kindern mit Down Syndrom signifikant häufiger infektassoziierte Todesfälle auf: 5 von 28 (17,9 %) vs. 15 von 276 (5,4 %) ($P = .04$, Fisher's Exact test).

Ein Patient mit Down Syndrom starb kurz nach Diagnosestellung an infektiösen Komplikationen, ohne eine Chemotherapie erhalten zu haben. Vier Patienten mit Down Syndrom hatten je zwei intensive Chemotherapie, bzw. Chemotherapie mit reduzierter Dosis erhalten.

Elf Patienten (55 % der infektassoziierten Todesfälle) verstarben noch innerhalb der ersten 6 Wochen nach Diagnosestellung an infektiösen Komplikationen. 13 Patienten verstarben in der Induktion, 5 im HAM und 4 in der Konsolidierung.

6 von 9 Patienten, die während HAM oder Konsolidierung starben hatten noch keine Vollremission erreicht.

Unter den infektassoziierten Todesfällen wurden 13 als mikrobiologisch und 9 als radiologisch (Pneumonie) dokumentiert. Von den 20 verstorbenen Patienten hatten 18 (90 %) im Rahmen der zum Tode führenden Infektion auch eine Pneumonie. 4-mal ließen sich Aspergillen in der Lunge nachweisen.

Insgesamt ließen sich in Blutkulturen 13 Keime nachweisen, davon 8 gram-positive und 5 gram-negative.

Patient ID	Alter in Jahren	Geschlecht	Down Syndrom	FAB	Chemotherapie	Zeitpunkt des Todes nach Diagnose (Tage)	Neutropenie	Röntgen Thorax	Erreger in der Blutkultur
									Sofern nicht in () anders angegeben
12	1	w	ja	7	AIE	25	ja	Pneumonie	S. viridans
35	18	w	nein	3	ADE	6	nein	Pneumonie	
46	9	w	nein	0	ADE	15-42	ja		E. cloacae
68	10	w	nein	7	ADE	>42	1.Tag	Pneumonie	CoNS
82	2	w	ja	7	individuell	15-42	ja	Pneumonie	
106	1	w	nein	0	AIE	15-42	ja	Pneumonie	
114	3	m	nein	5	AIE	15-42	nein	Pneumonie	Gram-negative Kokken
143	8	m	nein	5	AIE	15-42	?		P. aeruginosa
144	15	m	ja	n.n.	vor Induktion	<15	nein	Pneumonie	
218	1	m	nein	5	AIE	15-42	nach 11 Tagen	Pneumonie	
246	14	w	nein	2	AIE	15-42	ja	Pneumonie	
4	13	w	nein	4	HAM	>42	ja	Pneumonie	
201	4	w	ja	3	HAM	15-42	ja	Pneumonie	CoNS; Aspergillus (Lungenbiopsie)
222	7	m	nein	7	HAM	>42	ja	Pneumonie	Aspergillus spp. (BAL)
232	15	m	nein	6	HAM	>42	ja	Pneumonie	Streptokokken; Aspergillus (Lungenbiopsie)
236	17	m	nein	5	HAM	>42	ja	Pneumonie	S. mitis; Staphylokokken spp.
13	10	w	nein	2	Konsolidierung	38	nach 5 Tagen	Pneumonie	Pseudomonas ae.; Aspergillus spp. (Lunge, Autopsie)
47	3	w	ja	7	Konsolidierung	>42	ja	Pneumonie	Streptokokken spp.; S. epidermidis
105	15	m	nein	1	Konsolidierung	>42	ja	Pneumonie	E. cloacae
253	4	w	nein	3	Konsolidierung	>42	ja	Pneumonie	

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Mit immer intensiveren Chemotherapieregimen versucht man, die Heilungsrate bei Kindern mit malignen Krankheiten zu verbessern. Tatsächlich liegen die Heilungschancen der AML mittlerweile bei 60%. *Creutzig, 2001*

Allerdings führt diese Therapieintensivierung zu Nebenwirkungen, wie u.a. Immunsuppression, die ein hohes Risiko für Infektionen mit sich bringt.

So spielen trotz Verbesserung der Supportivtherapie infektiöse Komplikationen noch eine wichtige Rolle in der Morbidität und Mortalität von Patienten, die sich einer Chemotherapie wegen Krebserkrankungen unterziehen müssen. Einige Autoren sehen hierin einen limitierenden Faktor in der möglichen weiteren Verbesserung der Remissionsraten. *Edmond, 1999; Hathorn, 1993; Madani, 2000; Okamoto, 2003; Gamis, 2000*

Durch die Immunsuppression werden immer wieder fulminante Verläufe von Infektionen beschrieben. So besteht bei abwehrgeschwächten Patienten und verzögertem Behandlungsbeginn die Gefahr eines tödlichen Verlaufs insbesondere bakterieller Infektionen. Daher werden derzeit üblicherweise alle Kinder mit Granulozytopenie und Fieber stationär aufgenommen und empirisch mit intravenösen Antibiotika behandelt. Dieses Vorgehen hat die Mortalitätsrate gegenüber früher deutlich gesenkt. Allerdings bedeutet die stationäre Aufnahme in vielerlei Hinsicht einen Verlust an Lebensqualität für die Patienten.

Hier spielt gerade bei Kindern die Trennung von der Familie und insbesondere den Eltern eine wichtige Rolle.

Weiterhin müssen die Patienten verschiedene Untersuchungen über sich ergehen lassen, die zum Teil schmerzhaft sind, und leiden gegebenenfalls unter den Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie. *(Simon, Hasan: Kinder- und Jugendmedizin, Onkologie 2003)*

Neben den Unannehmlichkeiten die sie für die Patienten teilweise darstellen sind Diagnostik und Therapie hohe Kostenfaktoren. , 2002; *Orudjev, 2002; (Simon, Hasan: Kinder- und Jugendmedizin, Onkologie 2003)*

Zusätzlich steigt mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts auch das Risiko für schwerer therapierbare nosokomiale Infektionen, da mit der häufigen Anwendung von antibiotischer Therapie auch das Risiko für Resistenzen steigt. So wird in Studien von multiresistenten Enterokokken berichtet, die vor allem bei gehäuftem Einsatz von Glykopeptiden auftreten. *Pfaller, 1998; Schaberg, 1991; (Simon, Hasan: Kinder- und Jugendmedizin, Onkologie 2003)*

Außerdem verzögern infektiöse Komplikationen die Chemotherapiegabe, was negativen Einfluss auf Effektivität und somit das Therapieergebnis haben kann. *Lehrnbecher, 1997; Pizzo, 1991; Chanock, 1997; Woods, 1996*

Aus den genannten Gründen werden Studien zur Infektionsrisikostatifizierung  Patientensubgruppen durchgeführt. Hier wird versucht, die Patienten mit niedrigerem Infektionsrisiko zu definieren und somit Diagnostik, Therapie und Krankenhausaufenthalte für diese Gruppe möglichst gering zu halten. Dieses Vorgehen wurde zunächst bei Erwachsenen etabliert. *Klastersky, 2000; Talcott, 1988; Talcott, 1997; Talcott, 1992; Talcott, 1994; Crokaert, 2000; Freifeld, 1996; Hann, 1997; Klastersky, 2000; Klastersky, 2004*

Auch bei Kindern sind schon in bisher allerdings nur retrospektiven Studien Faktoren zur Infektionsrisikoabschätzung beschrieben worden, auf die im nächsten Abschnitt (3.2) näher eingegangen werden soll. *Alexander, 2002; Ammann, 2003; Ammann, 2004; Ammann, 2004; Aquino, 2000; Baorto, 2001; Klaassen, 2000; Lucas, 1996; Orudjev, 2002; Rackoff, 1996; Shenep, 2001*

Die Infektionsrate bei Patienten mit hämatologischen Malignomen ist höher als die bei soliden Tumoren. *Wehl, 1999; Simon, 2001*

Dies liegt sowohl an an der Grundkrankheit als auch an der intensiven Chemotherapie, insbesondere bei Kindern mit AML. Sie zählt zu den intensivsten Chemotherapien in der pädiatrischen Onkologie mit einer medianen Neutropeniedauer in der Induktion von 20 Tagen. *Creutzig, 2004*

4.2 Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen und Risiko- gruppen

Der Zusammenhang zwischen therapieinduzierter Neutropenie und infektiösen Komplikationen bei erwachsenen Patienten ist schon lange bekannt und wurde auch für Kinder bestätigt. *Tobias, 1978*

Insbesondere die Dauer und die Intensität der Neutropenie sind wichtige Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen: mit prolongierter Neutropenie und sehr niedrigen Neutrophilenzahlen steigt die Infektionsrate. *Schimpff, 1971; Schimpff, 1972; Tobias, 1978; Pizzo, 1982; Bodey 1966*

Neutropenie gilt als der wichtigste Risikofaktor für Infektionen durch Bakterien und, bei prolongierter Neutropenie (definitionsgemäß mehr als 10 Tage), auch durch Pilze und wird daher in einem gesonderten Kapitel (3.7) ausführlich behandelt.

Andere Risikofaktoren für Infektionen schließen beispielsweise Haut- und Schleimhautdefekte mit ein, die als mögliche Eintrittspforte für Keime in Frage kommen. Solche Defekte sind beispielsweise bei Mucositis, bei zentralvenösen Kathetern und Hautschädigung durch Blutabnahmen gegeben.

Für die Risikoeinteilung von besonderer Relevanz ist die Bakteriämie und damit insbesondere auch deren Risikofaktoren. Patienten mit Bakteriämie müssen stationär geführt werden. Die Mortalität von Patienten mit unterschiedlichen Malignomen und Bakteriämie wird von Wisplinghoff mit 36 % der Patienten angegeben, wenn diese gleichzeitig unter Neutropenie leiden. *Wisplinghoff, 2003*

In verschiedenen Publikationen werden Anhaltspunkte für das Vorliegen bzw. Hinweise für die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Bakteriämie beschrieben, dazu gehören Wirtsfaktoren wie prolongierte Neutropenie, niedrige Monozytenzahl bei Aufnahme und klinische Faktoren wie hohes Fieber, Schüttelfrost bei Aufnahme, Hypotension oder Schock und vorherige Episoden von Fieber bei Granulozytopenie. *Feld, 1989; Baorto, 2001; Hann, 1997; Lucas, 1996; Madsen, 2002; Rackoff, 1996*

Prädisponierend für Bakteriämie ist auch die Aktivität der Grundkrankheit Leukämie. *Lai, 2003*

4.3 Einfluss der Chemotherapie auf das Immunsystem

In Studien konnte gezeigt werden, dass Leukozyten von Patienten mit AML ohnehin schon gestörte Aktivitäten der Phagozytose aufweisen. *Penny, 1966; Penny, 1966; Holland, 1971; Solberg, 1975; Rosner, 1970; Tornyo, 1967*

Coiffier fand heraus, dass bei Patienten mit AML die Chemotaxis und Phagozytose sowie die bakterizide Kapazität der Zellen behindert waren. *Coiffier et al., 1977*

Die Einflüsse der Chemotherapie auf das Immunsystem sind vielfältig und auch zum Teil unbekannt, daher im Folgenden nur ein kleiner Einblick in den Einfluss verschiedener Therapeutika auf die verschiedenen Arme des Immunsystems.

Durch die Therapie entstehen Defekte in der zell-vermittelten, humoralen und unspezifischen Immunabwehr. Die Defekte der zell-vermittelten Abwehr begünstigen vor allem Infektionen mit Viren und Pilzen; die humorale Abwehr spielt vor allem im Zusammenhang mit spezifischer Immunität bei Impfungen nach Chemotherapie eine wichtige Rolle. *Lehrnbecher, 1997*

Die meisten der in diesem Protokoll verwendeten Medikamente zur Therapie der AML, darunter Anthracycline, Cyclophosphamid, Cytosin Arabinosid, Vincristin, Thioguanin und Mitoxantron verursachen eine schwere und z.T. langanhaltende Myelosuppression und somit auch eine Granulozytopenie. Der Einfluß der chemotherapieinduzierten Granulozytopenie auf das Infektionsrisiko und den Infektionsverlauf wurde bereits im vorangehenden Kapitel behandelt.

Alkaloide wie Vinblastine und Vincristine führen zu gestörter Chemotaxis und Phagozytose der Granulozyten.

Auch Glukosteroide haben supprimierende Effekte auf phagozytierende Zellen. Sie inhibieren in 'in vivo' Versuchen die Chemotaxis der neutrophilen Zellen, behindern die Phagozytose und intrazelluläre antimikrobielle Aktivität. *Wiener, 1975; Handin, 1978* Bei 'in vitro' Versuchen verhindern sie die Granulozytenaggregation und -Adhärenz. *Macgregor, 1974; Oseas, 1982*

Purinanaloga wirken immunsupprimierend und führen zu einer CD4-Zell Depletion. Dadurch wird die Balance der T-Zellsubpopulation gestört, wodurch die Immunantwort gestört sein kann.

Boldt, 1984; Kraut, 1990; Urba, 1989; Cheson, 1995

Die aggressive AML-Therapie mit hochdosiertem Cytosin Arabinosid, Etoposid und Anthrazklinien führt auch zu einer tiefen Hypogammaglobulinämie.

Damit sind die Patienten in verstärktem Maße gegenüber viralen Infektionen anfällig. *Lehrnbecher, 1997*

Außerdem verursachen Anthracycline, Cyclophosphamid, Thioguanin und vor allem Cytosin Arabinosid eine Stomatitis; diese Schleimhautdefekte führen zum einen zu einem erleichterten Eindringen von Krankheitserregern, erschweren zum anderen aber auch die Ernährung der Kinder.

Das Komplementsystem wird wiederum durch Mangelernährung geschwächt.

4.4 Häufigkeit infektiöser Komplikationen

In unserer Studie machen Kinder und jugendliche Patienten während der AML Behandlung im Schnitt 3 Infektionen durch. Dies entspricht auch bei anderen Autoren zu findenden Daten, die allerdings mit Patienten aller Altersgruppen einschließen, oder sich nicht nur auf die Grundkrankheit AML beschränken. Beispielsweise lag das mittlere Alter der von Madani analysierten 42 Patienten mit AML bei 55 Jahren. *Madani, 2000*

Auletta untersuchte zwar ebenfalls Kinder, allerdings mit verschiedenen Malignomen. *Auletta et al., 1999*

In der Studie AML-BFM 93 durchliefen weniger als 3 % der Patienten die Therapie ohne jegliche infektiöse Komplikation.

Tobias beschrieb  Patienten mit AML im Alter von 14-74 Jahren, von denen 2,5 % im Zeitraum der Chemotherapie (in den Jahren 1971-75) afebril blieben. *Tobias et al. 1978.*

Aus welchem Grund bestimmte Kinder bei gegebener hoher Infektionsrate überhaupt keine Infektionen erleiden, lässt sich derzeit nicht aufzeigen. Möglicherweise haben diese Kinder eine besondere genetische Anlagekonstellation aufzuweisen.

In dieser Arbeit gingen von insgesamt 899 Chemotherapiegaben 732 mit Infektionen einher (81,42 %). Einige Chemotherapiezyklen, insbesondere die Konso-

lidierung, gingen mit mehreren Infektionen während einer Therapieeinheit einher. Diese Tatsache lässt sich durch die lange Dauer des Zyklus erklären, der bei der Konsolidierung mindestens 43 Tage beträgt.

Ein Vergleich zu anderen Studien in Bezug auf Häufigkeit von infektiösen Komplikationen pro Chemotherapiezyklen lässt sich aufgrund mangelnder Daten nicht erstellen.

Dass allgemein Chemotherapiegaben mehrheitlich mit infektiösen Komplikationen einhergehen, zeigt sich auch bei Auletta. Er beschrieb eine Infektionshäufigkeit von 83 % bei Kindern mit Krebserkrankung. Das von ihm untersuchte Patientenkollektiv umfasste 51 Patienten, die wegen Leukämie und Lymphomen, und 51 weitere Patienten, die aufgrund solider Tumore behandelt werden mussten. *Auletta et al., 1999*

4.5 Zeitliches Auftreten infektiöser Komplikationen

Während der Induktionseinheit traten 295 Infektionen (34,5% aller Infektionen) auf, während der Konsolidierung 249 (29,12% aller Infektionen), während HAM 144 (16,84% aller Infektionen) und im Zeitraum der HD-VP-Gabe (HAE) 167 (19,53 % aller Infektionen).

Umgekehrt betrachtet gingen 258 von 280 (92,14 %) Induktionstherapien mit einer Infektion einher.

In der Induktion lag damit die Anzahl der Therapieeinheiten mit Infektionen signifikant über der der anderen Chemotherapieeinheiten ($P=0,001$).

Auch Madani beschreibt, dass die meisten Infektionen bei Patienten mit AML nach der Induktion stattfinden. *Madani, 2000*

Ammann zeigte in einer retrospektiven Analyse, dass die Induktionstherapie einer der Risikofaktoren für schwere bakterielle Infektionen bei Kindern mit chemotherapieinduzierter Granulozytopenie ist. *Ammann, 2003*

Eine mögliche Erklärung für das zu Beginn der Therapie verstärkte Auftreten von Infektionen ist die Grunderkrankung selbst, bei der AML also das Vorhandensein von Blasten.

4.6 Infektionsarten

Von den 855 in dieser Arbeit analysierten Infektionen entfallen 530 auf FUO (62%); 270 Fälle wurden als mikrobiologisch dokumentiert (31,6 %) und 55 als klinisch/radiologisch dokumentiert klassifiziert (6,4 %).

Das häufige Auftreten von Fieber, ohne dass ein Erreger nachgewiesen oder ein klinisch/radiologischer Befund erhoben werden konnte, wird auch von anderen Autoren beschrieben. Dieses Ergebnis fand sich unabhängig von Altersklassen und Tumorentität. *Hiddemann, 1997; Palmieri, 2002*

Granowetter untersuchte beispielsweise Kinder mit febriler Neutropenie und verschiedenen Malignomen, dabei konnte bei 63 % der Episoden keine Ursache für das Fieber ermittelt werden. *Granowetter et al., 1988*

Da FUO-Episoden zum größten Teil gut auf die empirische antibakterielle Therapie ansprechen, sind auch bei diesen Episoden bakterielle Erreger oder ihre Toxine als Auslöser wahrscheinlich. *(Simon, Hasan: Kinder- und Jugendmedizin, Onkologie 2003)*

Unterstützt wird diese Vermutung durch die Beobachtung, dass das der IL-6 Spiegel bei Kindern mit FUO unter antibiotischer Therapie sinkt. Diese IL-6-Veränderung kann als Ausdruck eines Therapieansprechens gewertet werden. *Lehrnbecher, 1999*

4.7 Infektiöse Komplikationen und Neutropenie

Bei gesunden Individuen sind etwa 60 % der Leukozyten Granulozyten, die einen Teil der Immunabwehr darstellen. Unter den Granulozyten macht die Untergruppe der Neutrophilen wiederum etwa 60 % aus. Ihre Aufgabe ist es, durch verschiedene Mechanismen, darunter Chemotaxis, Phagozytose, Bakterizidie und 'oxidative burst', an der Erregerabwehr mitzuwirken.

Die Inzidenz der Infektionen korreliert nach Studien in etwa mit der Dauer und der Schwere von Neutropenie. Neutropenie gilt als der wichtigste Einzelrisikofaktor für das Infektionsrisiko; über dieses Risiko korreliert auch das 'outcome' einer Infektion mit der Neutrophilenzahl. *Bodey, 1966; Wehl, 1999; Pizzo 1993 (a)+(b)*

Grundlegende Daten zum Einfluss von Neutropenie auf Infektionswahrscheinlichkeit finden sich bei Bodey: Bei einer Dauer der Granulozytopenie ($< 1000/\text{mm}^3$) über 14 Wochen kam es bei fast 100 % der von Bodey untersuchten Patienten zu Infektionen. Lag die Granulozytenzahl der behandelten

Patienten unter $100/\text{mm}^3$, erlitten schon nach 3 Wochen fast alle Patienten eine Infektionen. Nach 2 Wochen kam es bei ca. 80% der Patienten mit Granulozytenzahlen unter $100/\text{mm}^3$ zu Infektionen und bei ca. 55% der Patienten mit Granulozytenzahlen unter $1000/\text{mm}^3$. Weiterhin konnte er aufzeigen, dass ein Anstieg der Granulozytenzahlen im Verlauf mit einer besseren Prognose der Infektion einherging: Von den Patienten, deren Granulozytenzahlen zu Beginn der Infektion unter $100/\text{mm}^3$ lagen und keinen Anstieg aufwiesen, verliefen 80% der Infektionen tödlich. Lagen die Granulozytenzahlen zu Beginn der Infektion unter $100/\text{mm}^3$, stiegen dann aber über $1000/\text{mm}^3$ an, verliefen nur 27% der Infektionen tödlich. *Bodey, 1966*

Diese bei Erwachsenen erhobenen Daten konnten auch für Kinder bestätigt werden. *Pizzo, 1991*

Van der Meer untersuchte prospektiv 40 Episoden von Neutropenie bei 34 erwachsenen Patienten. Er unterschied zwischen extremer (Granulozytenzahlen unter $100/\text{mm}^3$) und schwerer Neutropenie (Granulozytenzahlen unter $500/\text{mm}^3$) und stellte ebenfalls fest, dass Infektionsrisiko und Mortalität eng mit der Schwere der Neutropenie zusammenhängen. *Van der Meer et al., 1979*

Insbesondere bei der Therapie der AML dauern die Neutropeniephasen lange: in der Induktion im Durchschnitt 20 Tage, im Vergleich zu nur 14 Tagen bei Patienten, die wegen ALL therapiert wurden. *Chessels, 1997*

Aksoylar untersuchte 33 Kinder mit hämatologischen Malignomen, Neutropenie und Fieber und stellte eine mittlere Neutropeniedauer von 9 Tagen fest. *Aksoylar, 2004*

Bei dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektiv traten mehr als $\frac{3}{4}$ (79,77 %) der infektiösen Komplikationen während einer Phase schwerer Neutropenie auf.

Andererseits erlitten auch Patienten Infektionen, ohne dass die Neutrophilenzahlen wesentlich verringert waren: eine Tatsache, die therapieinduzierte Veränderungen anderer Abwehrmechanismen des Immunsystems wahrscheinlich macht. Beispiele hierfür wären Lymphozyten, natürliche Killerzellen oder angeborene Immunität. *Lehrnbecher, 1997*

s wird auch durch Beobachtungen bei Patienten nach Stammzelltransplantation unterstützt. Nach dem sogenannten ‚engraftment‘ treten in der Phase der geschwächten humoralen und zellulären Immunantwort va.a. Infektionen durch Viren und Pilze auf. *Einsele, 2003; Einsele, 2002; Einsele, 1988; Ljungman, 1993*

4.8 Bakterielle infektiöse Komplikationen

31,6 % der beschriebenen infektiösen Komplikationen gingen mit Erregernachweis in der Blutkultur einher. Das stimmt in etwa mit den Ergebnissen von Madani überein. Er untersuchte 42 erwachsene Patienten mit AML, die sich einer Chemotherapie unterzogen, und fand bei 37,9 % der festgestellten Infektionen Erreger in der Blutkultur. *Madani, 2000*

Nicht immer bedeutet der Nachweis eines Erregers, dass dieser auch der Auslöser einer Infektion sein muß. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass im Ergebnisteil dieser Arbeit aus diesem Grund der Nachweis von Erregern im Blut zunächst als Bakteriämie bezeichnet wurde. Das Wort ‚Sepsis‘ wurde gemieden, auch wenn bei dem untersuchten Kollektiv und unter strenger Beobachtung der Klinik, die aus der Blutkultur isolierten Erreger als Ursache für ein septisches Krankheitsbild angenommen werden können.

Historisch wird von einem Überwiegen der gram-negativen Keime berichtet, während sich in den letzten 3 Jahrzehnten das Erregerspektrum in Richtung gram-positiver Keime verschoben hat. *Chanock, 1997; Madani, 2000; Pizzo, 1991; Persson, 2000; Young et al., 1982; Young, 1982; Winston, 1983*

In den 70er Jahren verursachten gram-negative Keime, darunter vor allem *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* etwa 70 % der Bakteriämien. *Bodey, 1975; Funada, 1998; Gonzales-Barca, 1996*

Heute werden vor allem gram-positive Keime isoliert, insbesondere Staphylokokken und Streptokokken. *Wisplinghoff, 2003; Wehl, 1999; Gamis, 2000; JH Feusner CCG-2961; Madani, 2000*

In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Blutkulturen fanden sich zu 82,57 % gram-positive Keime, was in etwa mit vorhergehenden Studien übereinstimmt. *Berner, 1998; Madani, 2000; Wisplinghoff, 2003*

Als Grund für den Erregershift ist die verstärkte antibiotische Prophylaxe mit nicht absorbierbaren Antibiotika, Trimetoprim-Sulfamethoxazol, Gebrauch von zentralvenösen Kathetern und Chemotherapie-induzierte Mucositis anzunehmen  *ing, 1992; Madani, 2000; Lowder, 1982; Menichetti, 1991; Verhoef et al., 1993*

CoNS und VGS machten in dieser Arbeit mehr als die Hälfte der positiven Blutkulturen aus (65,83 %).

Insbesondere diese Keime bedürfen einer kritischen Besprechung im Hinblick auf ihre mögliche Ursächlichkeit für das Auftreten infektiöser Komplikationen.

Wie im Folgenden ausführlicher dargelegt, können diese Erreger insbesondere bei immunkompromittierten Patienten, entsprechender klinischer Symptomatik und dem Vorliegen eines intravasalen Fremdkörpers (Katheter) als Erreger insbesondere von Sepsen fungieren. In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv treffen die o.g. Kriterien zu. Daher muß auch beispielsweise ein Erreger wie *S. epidermidis*, der sonst häufig als Kontaminante gewertet wird in diesem Kollektiv bei entsprechender Symptomatik als möglicher Verursacher des klinischen Erscheinungsbildes aufgeführt werden: in dieser Arbeit zählt auch der Nachweis dieser Erreger zu den mikrobiologisch dokumentierten infektiösen Komplikationen.

Bei den von Madani untersuchten 42 Patienten mit Therapie einer AML, deren mittleres Alter bei 55 Jahren lag, entfielen 75,8 % der Isolate auf gram-positive Mikroorganismen. Obwohl Viridans Streptokokken und koagulase-negative Staphylokokken bei der Untersuchung nur als Krankheitserreger galten, wenn auch klinisch ein Hinweis für eine Infektion vorlag, waren VGS und CoNS zusammen für 57,6 % aller infektassoziierten Isolate verantwortlich. VGS und CoNS stellen in diesem Patientenkollektiv sogar 77,6 % aller gram-positiven Isolate. *Madani, 2000*

Berner analysierte 68 Kinder mit hämatologischen Malignomen und fand unter den Isolaten aus Blutkulturen 72 % gram-positive Erreger, unter denen die Streptokokken der Viridans-Gruppe 35 % aller Isolate ausmachten. *Berner, 1998*

Bei den dieser Arbeit zugrunde liegenden infektiösen Komplikationen wurden in 54 Isolaten Streptokokken der Viridans-Gruppe gefunden, die somit 27,14 % der gram-positiven und 22,4 % aller Isolate ausmachten.

Bei den Untersuchungen von Madani stellten VGS 22,7 % aller in Blutkulturen isolierten Erreger und 30,6 % der gram-positiven Erreger. *Madani, 2000*

Bei den isolierten Streptokokken der Viridans-Gruppe handelte es sich zumeist um *Streptokokkus mitis* und *Streptokokkus sanguis*. Diese waren auch die am häufigsten isolierten Streptokokken in den Untersuchungen anderer Autoren.

Persson, 2000; Dwyer, 1997; Bochud, 1994; Ahmed, 2003

29 VGS-verursachte Bakteriämien kamen auf insgesamt 357 HAM bzw. HAE Chemotherapieeinheiten (8,1 %), wohingegen sie in den Einheiten Induktion (12) und Konsolidierung (13) nur zu 4,6 % (25 von 542) auftraten. Die Inzidenz von VGS lag somit signifikant höher nach Therapieeinheiten, die hochdosiertes Ara-C beinhalteten ($P=0.025$). Diese Häufung fand sich auch bei anderen Autoren: *Tunkel, 2002; Rieske, 1997; Berner, 1998; Ahmed, 2003; Paganini, 2003*

Insbesondere hochdosiertes Cytosin Arabinosid verursacht eine starke Mucositis, Schleimhautdefekte, die für die residente Flora als Eintrittspforte fungieren können. *Persson, 2000; Girmenia, 2003*

Darüber hinaus waren VGS-Bakteriämien häufiger in Phasen der Neutropenie festzustellen; dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Sowohl die Therapie mit Ara-C als auch die Neutropenie zählen zu den prädisponierenden Faktoren für VGS-Bakteriämie. Als weitere Risikofaktoren für VGS-Bakteriämie gelten aber auch Colistingabe und weibliches Geschlecht, die bei unseren Analysen nicht mit einem erhöhten Vorkommen von VGS assoziiert waren. *Tunkel, 2002; Cordonnier, 2003*

Auch Prophylaxe mit Chinolonen wurde als Risikofaktor vermutet. *Classen, 1990; Kern, 1990* Allerdings werden Chinolone emeinen im Kindesalter nicht verabreicht. Gamis beschreibt auch eine höhere Inzidenz von alpha-hämolisierenden Streptokokken (AHS) bei jüngeren Kindern (< 10 J.). Er untersuchte die Daten von 874 Kindern mit AML, die im Rahmen des Children's Cancer Group Protokolls behandelt wurden. *Gamis, 2000*

Außerdem beschreibt er ein höheres Reinfektionsrisiko mit AHS nach vorhergegangener AHS-Infektion sowie höheres Vorkommen in den späteren Therapieeinheiten. Dies ließ sich in den Analysen dieser Arbeit nicht bestätigen.

Bei infektiösen Komplikationen mit vergrünenden Streptokokken sind schwerste septische Krankheitsbilder und pulmonale Probleme nicht selten. *Pittet, 1995; Cometta, 1996*

Laut der bereits oben erwähnten Studie von Gamis sind 59 % der Bakteriämien mit alpha-hämolisierenden Streptokokken mit einer höheren Mortalitätsrate, Schock und respiratorischen Komplikationen verbunden. *Gamis, 2000*

Auch bei anderen Autoren findet sich eine hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei infektiösen Komplikationen mit Streptokokken der Viridans-Gruppe. Berner und Ahmed untersuchten beispielsweise Kinder mit unterschiedlichen Maligno-

men; Villablanca analysierte Patienten nach Knochenmarkstransplantation. *Berner, 1998; Villablanca, 1990; Ahmed, 2003*

Das akute respiratorische Distress Syndrom (ARDS) wurde anderenorts bei 16-28 % der Patienten mit VGS-Bakteriämie gefunden, wohingegen in den dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen nur 4 von 54 Patienten mit VGS (7,41 %) beatmet werden mussten. Bei den von Shenep untersuchten immunsupprimierten Patienten gingen 25% der VGS-Bakteriämien mit ARDS einher. *Shenep, 2000* Bei 4 von 25 (16 %) der von Bochud untersuchten Patienten mit hämatologischen Malignomen und sogar bei 10 der 36 (28 %) von Okamoto untersuchten Patienten mit AML und VGS-Sepsis kam es zu einem akuten respiratorischen Distress Syndrom. *Bochud, 1994; Okamoto, 2003*

Hierin könnte sich die Effektivität einer frühzeitigen, angemessenen Therapie zeigen. Das heißt, dass z.B. Kinder mit klinischen Zeichen einer pulmonalen Beteiligung frühzeitig stationär aufgenommen und behandelt werden. In der Studie AML 98 wurde außerdem eine Penicillinprophylaxe empfohlen, nachdem von verschiedenen Autoren über gute Ergebnisse einer Penicillinprophylaxe insbesondere im Zusammenhang mit alpha-hämolysierenden Streptokokken berichtet worden war. *Gamis, 2000; Persson, 2000*

Bei schweren Krankheitsbildern und bei febriler Granulozytopenie nach Chemotherapie mit hochdosiertem Cytosin Arabinosid sollten, entsprechend der lokalen Resistenzlage gezielt auch Glycopeptide wie Vancomycin in der Primärtherapie bei Kindern mit Granulozytopenie eingesetzt werden.

Allerdings stellt die Resistenzlage zunehmend ein Problem dar, wie beispielsweise Resistenzen gegen Penicilline. *Ang, 2004; Bochud, 1994; Edmond, 1999; Pfaller, 1998; Spanik, 1997*

Im Gegensatz zu anderen Berichten konnten wir keine verstärkte Zunahme von VGS finden, was wahrscheinlich auf die gleichbleibenden Umstände der cytotoxischen und der supportiven Therapie während des Studienzeitraumes zurückzuführen ist. Eine Penicillinprophylaxe wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht routinemäßig empfohlen.

Gram-negative Erreger fanden sich in 42 von 241 positiven Blutkulturen (17,43 %). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen *Feusner et al., 1995*.

Anderen Analysen entsprechend dominieren unter den gram-negativen Erregern nach wie vor *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Klebsiellen spezieis* (63,3 %). *Young, 1982; Funada, 1998*

Infektionen mit gram-negativen Erregern sind wegen der hohen Mortalitätsrate besonders gefürchtet. *Verhoef, 1993; Wisplinghoff, 2003*

Die Mortalitätsrate gram-negativer Bakteriämie wird bei Young -der unterschiedliche Patienten mit Neutropenie untersuchte- mit über 30 % angegeben. *Young et al., 1982* Bei Tobias, der Patienten unterschiedlichen Alters mit AML untersuchte, verliefen die gram-negativen Sepsen sogar in 58 % der Fälle mit tödlichem Ausgang. *Tobias, 1978*

Acht Patienten (der AML-BFM 93 Studie) mit Nachweis eines gram-negativen Keims in der Blutkultur (19 %) bedurften einer Beatmung und/oder erlitten einen septischen Schock, was die hohe Pathogenität dieser Erreger widerspiegelt.

Die absolute Zunahme von gram-positiven Erregern, hat zur relativen Abnahme von gram-negativen Erregern geführt.

Unter anderem hat die selektive Darmdekontamination dafür gesorgt, dass gram-negative Erreger immer mehr zurückgedrängt wurden, auch wenn dadurch die Häufigkeit von Fieberepisoden und die Mortalität nicht gesenkt werden konnten.

In Phasen von Neutropenie werden häufiger Erreger nachgewiesen als in Phasen ohne Neutropenie. Dies gilt für mikrobiologisch dokumentierte Infektionen, von denen 33,6 % (229 von 682) mit Neutropenie einhergingen, gegenüber 23,7 % (41 von 173) infektiösen Komplikationen ohne Neutropenie.

Ein Keimnachweis in der Blutkultur erfolgte vor allem in Phasen von Neutro- bzw. Leukopenie: 206-mal in Phasen von Neutro- bzw. Leukopenie (85,5 % aller positiven Blutkulturen) und 35-mal ohne gleichzeitige Neutro- bzw. Leukopenie (14,5 % aller positiven Blutkulturen).

Ähnlich hohe Anteile von positiven Blutkulturen unter Granulozytopenie finden sich in den Analysen von Persson. Er untersuchte Daten von Patienten unterschiedlichen Alters mit AML und fand 83 % der in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger in Phasen von Granulozytopenie. *Persson, 2000*

Bei derart geschwächter Immunabwehr sind Bakteriämien mit hohen Erregerzahlen wahrscheinlicher und dadurch auch die Erreger leichter nachweisbar.

Von den insgesamt 54 nachgewiesenen Viridans-Streptokokken traten 47 (87,04 %) in Phasen von Neutropenie auf, desgleichen 42 von 49 gramnegativen Erregern (85,7 %).

4.9 Infektiöse Komplikationen mit Lungenbeteiligung

Klinisch/radiologisch dokumentierte Infektionen stellten 6,4 % aller infektiösen Komplikationen. Auffällig ist die häufige pulmonale Beteiligung bei infektiösen Komplikationen.

In 13,3 % der Infektionen wurde radiologisch eine Pneumonie festgestellt.

An dieser Stelle soll noch einmal auf die im Sputum gefundenen Erreger eingegangen werden: Einige der Erreger –wie beispielsweise *Hämophilus influenzae* und RSV können als typische Auslöser einer Lungenentzündung gedeutet werden. Enterokokken zählen in der Regel nicht dazu. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass diese –und auch sonstige Erreger- bei den Patienten dieser Studie eine Lungenentzündung (mit-)bedingt haben. Das Auftreten von Enterokokken im unteren Respirationstrakt bei Patienten mit nosokomialen Infektionen wird u.a. in der Bewertung der NIDEP-Studie beschrieben. *Rüden, 1995* Auch andere Autoren beschreiben Pneumonien im Zusammenhang mit Enterokokken spp..

Bonten, 1993; Cocchi, 1999; Patterson 1995

Ähnlich häufig fanden sich Pneumonien unter anderem auch in der Analyse von Madani, der Erwachsene mit AML untersuchte und in 13,2 % der Fälle Pneumonien als Ursache für das Fieber fand. *Madani, 2000; Neville, 2002; Ewig 1998*

Im Gegensatz zu Kindern mit soliden Tumoren wurde eine hohe Inzidenz von unteren Atemwegsinfekten bei Kindern mit hämatologischen Erkrankungen beobachtet. Zu diesem Ergebnis kamen unter anderem die folgenden Autoren, deren Patientenkollektive sich jedoch etwas unterscheiden:

Auletta untersuchte jeweils 51 Kinder mit Leukämie bzw. Lymphom und soliden Tumoren; Madani und Tobias untersuchten Patienten unterschiedlichen Alters mit AML. *Auletta, 1999; Madani, 2000; Tobias, 1978*

Unklar ist, weshalb Pneumonien signifikant häufiger während der Induktion als in den anderen Chemotherapieeinheiten vorkamen.

4.10 Virale Infektionen

Da bei Kindern, die wegen AML Chemotherapie erhalten, in den meisten Kliniken keine routinemäßige Untersuchung auf virale Infektionen in Phasen von Neutropenie vorgenommen wird, wie üblicherweise bei Knochenmarks- oder Stammzelltransplantationen, ist die geringe Anzahl von viralen Infektionen in dieser Studie nicht verwunderlich.

Virale Infektionen sind typischerweise ein Problem bei Patienten nach Knochenmarkstransplantationen, da hier langfristig die zelluläre Immunität gestört ist. *Wood, 1998; Maltezou, 2000; Lujan-Zilbermann, 2001*

In dieser Arbeit wurden die Patienten aber nur im Zeitraum der Chemotherapie verfolgt, nicht erfaßt wurde der Zeitraum, in dem Patienten eventuell eine Stammzelltransplantation erhielten.

Da in Studien zu infektiösen Komplikationen in der pädiatrischen Onkologie Viren nicht ausreichend erfasst werden, ist die exakte Inzidenz dieses Patientenkollektivs nicht bekannt ist. *Wood, 1998; Lujan-Zilbermann, 2001; Peinemann, 2000; Crokaert, 2000*

Allerdings sind entsprechend älteren und kleineren Untersuchungen, wie bei Kosmidis, der 54 Kinder mit akuter Leukämie untersuchte, virale Infektionen im Allgemeinen nicht mit einer hohen Mortalität verbunden. *Kosmidis et al., 1980*

4.11 Antibiotische Prophylaxe und Therapie

Zur Vermeidung bakterieller Infektionen wurden prophylaktisch resorbierbare und nicht-resorbierbare Antibiotika eingesetzt. Unter den resorbierbaren Antibiotika wurde vor allem Trimethoprim-Sulfamethoxazol, insbesondere zur *Pneumocystis jiroveci* Prophylaxe, eingesetzt.

Nicht-resorbierbare Antibiotika wurden in erster Linie zur selektiven Darmdekontamination eingesetzt. Der Einsatz stellt den Versuch dar, insbesondere die gram-negativen Keime im Gastrointestinaltrakt zu reduzieren, um im Falle einer Mucositis den Übertritt der Standortflora in das Blut einzugrenzen.

Da praktisch alle Kinder TMP Sulfamethoxazol bekamen, bleibt die Rolle dieses Antibiotikums in der Prophylaxe bakterieller Infektionen unklar.

Hingegen traten trotz Prophylaxe mit Colistin oder Diarönt häufig Infektionen auf. Auch hier lässt sich der tatsächliche Einfluss dieser Prophylaxe in dieser Arbeit nicht differenzieren, da fast alle Kinder immer wieder Colistin bzw. Diarönt bekamen. Insgesamt ist es aber zu einer prozentualen Verminderung der gram-negativen Keime gekommen.

Die empirische antibiotische Primärtherapie wurde zu einem großen Prozentsatz modifiziert. Mindestens jede zweite initiale antibiotische Therapie wurde im weiteren Verlauf auf andere Antibiotika umgesetzt. Aufgrund der vielen verschiedenen Regimes lassen sich aber schwer Schlüsse auf die jeweilige Effektivität der einzelnen Antibiotika ableiten, da die Therapie nicht einheitlich erfolgte und sehr von den behandelnden Ärzten und den jeweiligen Zentren abhing. Zudem ist nicht mehr nachvollziehbar welche Kriterien jeweils zu einer Umsetzung der Primärtherapie geführt haben.

Auch wenn es Empfehlungen zur antibiotischen Therapie gab, lagen die Modifikationen im Ermessen des behandelnden Teams.

4.12 G-CSF

Die seit Mitte der 80er Jahre gentechnologisch hergestellten hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, darunter G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), versprachen einen großen Fortschritt in der Supportivtherapie neutropenischer Patienten. G-CSF stimuliert die Proliferation und Reifung der myeloischen Vorläuferzellen und sorgt somit für die Zunahme peripherer neutrophiler Granulozyten. *Lehrnbecher, 2001*

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass G-CSF die Dauer der Neutropenie und somit auch die Aufenthaltsdauer von Kindern mit verschiedenen Krebskrankheiten im Krankenhaus zu senken vermag. *Riikonen, 1994; Mitchell, 1997*

Da die Neutropenie als wichtigster Einzelrisikofaktor für Infektionen gilt, wurde G-CSF in vielen Studien eingesetzt, in der Erwartung, dass durch die Verkürzung der Neutropeniedauer auch die Inzidenz von Infektionen sinke. Der Sinn des Einsatzes von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wird allerdings immer mehr kontrovers diskutiert. G-CSF kann zwar die Dauer der Granulozytopenie verkürzen, durch den Einsatz kann allerdings die Inzidenz von Infektionen oder die Mortalität bei den Patienten auch nicht signifikant gesenkt werden. *Lehrnbecher, 2002; Lehrnbecher, 2001; Sung, 2004*

Gamis untersuchte Infektionen mit alpha-hämolyisierenden Streptokokken bei Patienten mit AML, die im Rahmen des Children's Cancer Group (CCG) Protokolls therapiert wurden. Seinen Daten zufolge kann G-CSF Septitiden mit alpha-hämolyisierenden Streptokokken nicht signifikant vermindern. *Gamis, 2000*

In dieser Arbeit ist der Einfluss von G-CSF nicht sicher zu beurteilen, da es nicht randomisiert eingesetzt und geprüft wurde. Die Effekte der G-CSF-Gabe wurden in der Nachfolgestudie AML BFM '98 erstmals standardisiert geprüft, wobei die endgültigen Ergebnisse noch ausstehen.

Außerdem stellt die Grundkrankheit AML in der Empfehlung des Einsatzes von G-CSF einen Sonderfall dar: Es gibt 'in vitro' Studien, die sich eher gegen den Einsatz von G-CSF aussprechen, da es zu einem Fortschreiten der Grunderkrankung kommen könnte. AML-Blasten tragen oft Rezeptoren für G-CSF. Bei 'in vitro' Studien zeigte sich eine Stimulation der Blasten zur Proliferation.

Fegan, 1995; Griffin, 1986; Lowenberg, 1993; Motoji, 1991

In einer 2002 veröffentlichten, nicht randomisierten Studie ließen sich in Bezug auf Remission nach Induktion, toxische Nebenwirkungen, Infektionen und Überleben keine Unterschiede zwischen Patienten, die G-CSF bekamen, und der Vergleichsgruppe feststellen. G-CSF schien allerdings keinen negativen Einfluss auf die Progression der Grundkrankheit der Kinder mit AML im Rahmen des Children's Cancer Group (CCG) Protokolls zu haben. *Alonzo, 2002*

4.13 Sterblichkeit durch infektiöse Komplikationen

Die gesamte infektionsassoziierte Sterblichkeit des hier analysierten Patientenkollektivs lag mit 6,6 % im Bereich zweier kürzlich veröffentlichter Studien.

Bei den von Riley untersuchten 341 Kindern mit AML starben 22 (6,45 %) der nach 'MRC AML10' behandelten Kinder infektbedingt. *Riley, 1999*

Feusner berichtet, dass 9,4 % der Kinder mit AML, die im Rahmen des CCG-2961 Protokolls behandelt wurden, an den Folgen von Infektionen verstorben seien. *Feusner et al., 2002*

Keine der beiden Studien schloss allerdings Patienten mit Down Syndrom ein, wohingegen in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie Patienten mit Down Syndrom 5 der 20 infektassoziierten Todesfälle ausmachten. *Zubizarreta et al., 1998* berichteten über eine besonders hohe Toxizität der intensiven Chemotherapie für Kinder mit AML und Down Syndrom: 6 von 11 Patienten verstarben an Sepsis oder Atemwegserkrankung.

Da Myeloblasten von Kindern mit Down Syndrom eine 'in vitro' erhöhte Sensibilität gegenüber Cytarabin und Daunorubicin aufweisen, wurden ab Oktober 1996 Patienten mit Down Syndrom entsprechend dem Protokoll AML-BMF 93 mit einer reduzierten Dosis behandelt. Diese Strategie resultierte in einem besseren Ergebnis für Patienten mit Down Syndrom. *Creutzig, 2004*

Insgesamt könnten effektivere Strategien der begleitenden Therapie, zum Beispiel in der Prophylaxe und Therapie von Infektionen, die Überlebensraten der Kinder mit AML verbessern.

Den Ergebnissen der Studie CCG-2961 zufolge verringert die Verbesserung der Infektionsbekämpfung signifikant die nicht leukämiebedingten Todesfälle. *Feusner et al., 2002* Die in dieser Studie eingeführten präventiven Maßnahmen schlossen frühzeitige Aufnahme bei Neutropenie, Fortführung der antibiotischen Therapie bis zum Erreichen von Granulozytenzahlen $> 300/\text{mm}^3$, empirische Gabe von

Vancomycin über 24-48 Stunden und empirische Gabe von Amphotericin B bei Fieberdauer > 72 Stunden mit ein.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass infektassoziierte Morbidität und Mortalität bei Kindern, die sich einer Chemotherapie wegen AML unterziehen müssen, von herausragender Bedeutung sind. In der aktuellen Studie AML BFM 2004 nimmt daher die Prophylaxe und Therapie von infektiösen Komplikationen eine prominente Stellung ein:

Kinder mit AML sollten in spezialisierten, pädiatrisch-onkologischen Zentren mit ausreichender Erfahrung und den notwendigen personellen, räumlichen und logistischen Voraussetzungen behandelt werden.

Da die meisten infektionsassoziierten Todesfälle Patienten vor Erreichen der Remission betreffen, sind für diese Kinder zusätzliche Maßnahmen gerechtfertigt. Diese sollten engmaschige Überwachung, frühzeitige, konsequente Diagnostik und antiinfektiöse Therapie einschließlich sinnvoller Isolations- bzw. intensiver Hygienemaßnahmen beinhalten.

Man sollte weiterhin bei der besonderen Patientengruppe -Kinder mit AML- die Schwelle zur Wiederaufnahme von Patienten nicht nur mit Fieber, sondern auch mit unspezifischen Symptomen insbesondere der Lunge, herabsenken.

Weitere Überlegungen sollten die empirische Gabe von Vancomycin initial in der Therapie bei Kindern mit AML, Fieber und Neutropenie beinhalten.

Tunkel et al., 2002

5 Anhang

5.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Übersicht Therapieplan.....	12
Abb. 2 Altersverteilung (Altersangaben für die Grafik auf Jahre gerundet)	18
Abb. 3 Anzahl der Infektionen pro Patient	20
Abb. 4 Aufschlüsselung aller Infektionsarten für alle Patienten	21
Abb. 5 Aufschlüsselung aller Infektionsarten für Patienten ohne Down Syndrom	22
Abb. 6 Aufschlüsselung aller Infektionsarten für Patienten mit Down Syndrom	22
Abb. 7 Infektionsreihenfolge und Infektionsart.....	23
Abb. 8 ADE/AIE und Infektionsart.....	24
Abb. 9 Infektionsart und Risikozweig.....	25
Abb. 10 Aufschlüsselung der Infektionen in Abhängigkeit von der FAB-Klassifizierung .	26
Abb. 11 Anzahl der Infektionen in Abhängigkeit von der Chemotherapieeinheit	27
Abb. 12 Induktion ADE vs. AIE mit und ohne Infektion	28
Abb. 13 Chemotherapiegaben mit und ohne Infektion.....	29
Abb. 14 Aufschlüsselung der Infektionsarten während der Induktion.....	30
Abb. 15 Aufschlüsselung der Infektionsarten während der Konsolidierung.....	31
Abb. 16 Aufschlüsselung der Infektionsarten während HAM	32
Abb. 17 Aufschlüsselung der Infektionsarten während HAE.....	33
Abb. 18 Verteilung der Infektionsarten auf die jeweilige Chemotherapieeinheit.....	34
Abb. 19 Induktionsgaben mit und ohne Infektion in Abhängigkeit vom Risikozweig	35
Abb. 20 Konsolidierungsgaben mit und ohne Infektion.....	36
Abb. 21 HAM-Gaben mit und ohne Infektion.....	37
Abb. 22 HAE-Gaben mit und ohne Infektion	38
Abb. 23 Verteilung der Infektionen auf die Chemotherapieeinheiten und die Risikozweige	39
Abb. 24 prozentuale Verteilung der Chemotherapiegaben mit infektiöser Komplikation auf die Risikozweige	40
Abb. 25 Dauer einer Neutropenieepisode in Abhängigkeit von der Chemotherapieeinheit	41
Abb. 26 Anzahl der Neutropenieepisoden und Infektionen in Abhängigkeit von der Chemotherapieeinheit	42
Abb. 27 Art der Infektionen ohne Neutropenie	43
Abb. 28 prozentuale Verteilung der Infektionsarten bei Neutropenie	43

Abb. 29	prozentuale Verteilung der in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger in gram positiv bzw. gram negativ	45
Abb. 30	Verteilung der häufigsten Erreger.....	45
Abb. 31	Verteilung der in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger auf die Chemotherapieeinheiten.....	48
Abb. 32	Aufschlüsselung der in Blutkulturen nachgewiesenen Erreger auf die Therapiejahre	49
Abb. 33	Aufschlüsselung der gram-pos. und -neg. Erreger nach Neutropenie	50
Abb. 34	Aufschlüsselung der Streptokokken, Staphylokokken und gram-neg. Erreger nach Neutropenie	51
Abb. 35	Häufige Erreger gastrointestinaler Infektionen während der verschiedenen Chemotherapieeinheiten in der Stuhlkultur.....	52
Abb. 36	Chemotherapie und Lungenbeteiligung	53
Abb. 37	Art der Infektion in Abhängigkeit einer Prophylaxe mit Colistin oder Diarönt..	54
Abb. 38	Initiale Antibiotikatherapie	56

5.2 Literaturverzeichnis

Ahmed, R. et al. "Viridans streptococcus bacteremia in children on chemotherapy for cancer: an underestimated problem."

Pediatr.Hematol.Oncol. 20.6 (2003): 439-44.

Aksoylar, S. et al. "Meropenem plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus netilmicin as empiric therapy for high-risk febrile neutropenia in children."

Pediatr.Hematol.Oncol. 21.2 (2004): 115-23.

Alexander, S. W. et al. "Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer." J.Pediatr.Hematol.Oncol. 24.1 (2002): 38-42.

Alonzo, T. A. et al. "Impact of granulocyte colony stimulating factor use during induction for acute myelogenous leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group." J.Pediatr.Hematol.Oncol. 24.8 (2002): 627-35.

Ammann, R. A. "Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina." Cancer 100.7 (2004): 1547-48.

Ammann, R. A. et al. "Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection." Med.Pediatr.Oncol. 41.5 (2003): 436-43.

- Ammann, R. A. et al. "Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia." Pediatr.Infect.Dis.J. 23.1 (2004): 61-67.
- Ang, J. Y., E. Ezike, and B. I. Asmar. "Antibacterial resistance." Indian J.Pediatr. 71.3 (2004): 229-39.
- Aquino, V. M. et al. "Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer." Cancer 88.7 (2000): 1710-14.
- Ascioglu, S. "Defining opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus." Clin. Infect. Dis. 34:7 (2002): 7-14
- Auletta, J. J., M. A. O'Riordan, and M. L. Nieder. "Infections in children with cancer: a continued need for the comprehensive physical examination." J.Pediatr.Hematol.Oncol. 21.6 (1999): 501-08.
- Baorto, E. P. et al. "Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia." Cancer 92.4 (2001): 909-13.
- Berner, R. et al. "[Bacteremic episodes in pediatric oncologic patients, especially caused by the Streptococcus viridans group]." Klin.Padiatr. 210.4 (1998): 256-60.
- Bochud, P. Y., T. Calandra, and P. Francioli. "Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review." Am.J.Med. 97.3 (1994): 256-64.

- Bochud, P. Y. et al. "Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors." Clin.Infect.Dis. 18.1 (1994): 25-31.
- Bodey, G. P. "Infections in cancer patients." Cancer Treat.Rev. 2.2 (1975): 89-128.
- Bodey, G. P. et al. "Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia." Ann.Intern.Med. 64.2 (1966): 328-40.
- Boldt, D. H. et al. "Effects on human peripheral lymphocytes of in vivo administration of 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine-5'-monophosphate (NSC 312887), a new purine antimetabolite." Cancer Res. 44.10 (1984): 4661-66.
- Bonten MJ, et al. "Enterococcus faecalis pneumonia complicating topical antimicrobial prophylaxis." N Engl J Med. 1993 Jan 21;328(3):209-10
- Chanock, S. J. and P. A. Pizzo. "Infectious complications of patients undergoing therapy for acute leukemia: current status and future prospects." Semin.Oncol. 24.1 (1997): 132-40.
- Cheson, B. D. "Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy." J.Clin.Oncol. 13.9 (1995): 2431-48.
- Chessels, J. M. et al. "Cytogenetics and prognosis in childhood lymphoblastic leukaemia: results of MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia." Br.J.Haematol. 99.1 (1997): 93-100.

- Classen, D. C. et al. "Streptococcus mitis sepsis in bone marrow transplant patients receiving oral antimicrobial prophylaxis." Am.J.Med. 89.4 (1990): 441-46.
- Cocchi L. et al. "[Bacterial pneumonia in HIV-infected patients]" Infez Med. 1999;7(4):231-237.
- Coiffier, B., Y. Frobort, and L. Revol. "Polymorphonuclear function in acute myeloblastic leukemia." Biomedicine. 27.3 (1977): 94-96.
- Cometta, A. et al. "Empirical treatment of fever in neutropenic children: the role of the carbapenems. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Gimema Infection Program." Pediatr.Infect.Dis.J. 15.8 (1996): 744-48.
- Cordonnier, C. et al. "Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy." Clin.Infect.Dis. 36.2 (2003): 149-58.
- Creutzig, U. et al. "[Improved treatment results in children with AML: Results of study AML-BFM 93]." Klin.Padiatr. 213.4 (2001): 175-85.
- Creutzig, U. et al. "Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98." J.Clin.Oncol. 22.21 (2004): 4384-93.
- Creutzig, U. et al. "[Analysis of causes of death during intensive chemotherapy according to treatment protocol AML-BFM 93]." Klin.Padiatr. 215.3 (2003): 151-58.

Crokaert, F. "Febrile neutropenia in children."

Int.J.Antimicrob.Agents 16.2 (2000): 173-76.

Dwyer, R. Et al Viridans streptococci in blood cultures. Can we see any patterns of species related to patient category ? AMPIS (1997): 105: 972-4

Edmond, M. B. et al. "Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis." Clin.Infect.Dis. 29.2 (1999): 239-44.

Einsele, H. "Immunotherapy for CMV infection." Cytotherapy. 4.5 (2002): 435-36.

Einsele, H. "Antigen-specific T cells for the treatment of infections after transplantation." Hematol.J. 4.1 (2003): 10-17.

Einsele, H. et al. "High frequency of graft-versus-host-like syndromes following syngeneic bone marrow transplantation." Transplantation 45.3 (1988): 579-85.

Einsele, H. and K. Hamprecht. "Immunotherapy of cytomegalovirus infection after stem-cell transplantation: a new option?" Lancet 362.9393 (2003): 1343-44.

Einsele, H. et al. "Induction of CMV-specific T-cell lines using Ag-presenting cells pulsed with CMV protein or peptide." Cytotherapy. 4.1 (2002): 49-54.

Elting, L. S., G. P. Bodey, and B. H. Keefe. "Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors." Clin.Infect.Dis. 14.6 (1992): 1201-07.

- Ewig, S. et al. "Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy: outcome and prognostic factors." Chest 114.2 (1998): 444-51.
- Fegan, C. D., D. White, and M. Sweeney. "C-myc amplification, double minutes and homogenous staining regions in a case of AML." Br.J.Haematol. 90.2 (1995): 486-88.
- Feld, R. "The compromised host." Eur.J.Cancer Clin.Oncol. 25 Suppl 2 (1989): S1-S7.
- Feusner, J. H. and C. A. Hastings. "Infections in children with acute myelogenous leukemia. Concepts of management and prevention." J.Pediatr.Hematol.Oncol. 17.3 (1995): 234-47.
- Feusner, J. H. et al. Abstract Blood (2002) 100: 332a
- Freifeld, A. G. and P. A. Pizzo. "The outpatient management of febrile neutropenia in cancer patients." Oncology (Huntingt) 10.4 (1996): 599-2.
- Funada, H. and T. Matsuda. "Changes in the incidence and etiological patterns of bacteremia associated with acute leukemia over a 25-year period." Intern.Med. 37.12 (1998): 1014-18.
- Gamis, A. S. et al. "Alpha hemolytic streptococcal infection during intensive treatment for acute myeloid leukemia: a report from the Children's cancer group study CCG-2891." J.Clin.Oncol. 18.9 (2000): 1845-55.
- Girmenia, C. et al. "Infectious complications in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with the AIDA regimen." Leukemia 17.5 (2003): 925-30.

Granowetter, L., H. Wells, and B. J. Lange. "Ceftazidime with or without vancomycin vs. cephalothin, carbenicillin and gentamicin as the initial therapy of the febrile neutropenic pediatric cancer patient." Pediatr.Infect.Dis.J. 7.3 (1988): 165-70.

Griffin, J. D. et al. "Effects of recombinant human GM-CSF on proliferation of clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia." Blood 67.5 (1986): 1448-53.

Handin, R. I. and T. P. Stossel. "Effect of corticosteroid therapy on the phagocytosis of antibody-coated platelets by human leukocytes." Blood 51.5 (1978): 771-79.

Hann, I. et al. "A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." Br.J.Haematol. 99.3 (1997): 580-88.

Hathorn, J. W. "Critical appraisal of antimicrobials for prevention of infections in immunocompromised hosts." Hematol.Oncol.Clin.North Am. 7.5 (1993): 1051-99.

Hiddemann, W. et al. "[Therapy of infections in patients with acute leukemia]." Med.Klin.(Munich) 92.7 (1997): 406-09.

Holland, J. F., H. Senn, and T. Banerjee. "Quantitative studies of localized leukocyte mobilization in acute leukemia." Blood 37.5 (1971): 499-511.

- Klaassen, R. J., U. Allen, and J. J. Doyle. "Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk with fever and neutropenia." J.Pediatr.Hematol.Oncol. 22.5 (2000): 405-11.
- Klastersky, J. "Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients." Int.J.Antimicrob.Agents 16.2 (2000): 131-33.
- Klastersky, J. "Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications." Clin.Infect.Dis. 39 Suppl 1 (2004): S32-S37.
- Klastersky, J. et al. "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients." J.Clin.Oncol. 18.16 (2000): 3038-51.
- Koh, A. and P. A. Pizzo. "Empirical oral antibiotic therapy for low risk febrile cancer patients with neutropenia." Cancer Invest 20.3 (2002): 420-33.
- Kosmidis, H. V. et al. "Infections in leukemic children: a prospective analysis." J.Pediatr. 96.5 (1980): 814-19.
- Kraut, E. H. et al. "Immunosuppressive effects of pentostatin." J.Clin.Oncol. 8.5 (1990): 848-55.
- Lai, H. P. et al. "Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan." J.Microbiol.Immunol.Infect. 36.3 (2003): 197-202.
- Lehrnbecher, T. and K. Welte. "Haematopoietic growth factors in children with neutropenia." Br.J.Haematol. 116.1 (2002): 28-56.

Lehrnbecher, T. "[Intravenous immunoglobulins in the prevention of infection in children with hematologic-oncologic diseases]."

Klin.Padiatr. 213 Suppl 1 (2001): A103-A105.

Lehrnbecher, T. et al. "Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia." Clin.Infect.Dis. 29.2 (1999): 414-19.

Lehrnbecher, T. et al. "Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer." J.Pediatr.Hematol.Oncol. 19.5 (1997): 399-417.

Ljungman, P. et al. "Cytomegalovirus viraemia and specific T-helper cell responses as predictors of disease after allogeneic marrow transplantation." Br.J.Haematol. 83.1 (1993): 118-24.

Lowder, J. N., H. M. Lazarus, and R. H. Herzig. "Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters: changing spectrum of infection." Arch.Intern.Med. 142.8 (1982): 1456-59.

Lowenberg, B., G. E. de Greef, and J. J. Wielenga. "Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the treatment of hematological malignancies." Anticancer Drugs 4 Suppl 1 (1993): 17-20.

Lucas, K. G. et al. "The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis." Cancer 77.4 (1996): 791-98.

Lujan-Zilbermann, J. et al. "Respiratory virus infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation." Clin.Infect.Dis. 33.7 (2001): 962-68.

- Macgregor, R. R., P. J. Spagnuolo, and A. L. Lentnek. "Inhibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisone, and aspirin, measured with an assay system." N.Engl.J.Med. 291.13 (1974): 642-46.
- Madani, T. A. "Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia." Infection 28.6 (2000): 367-73.
- Madsen, K. et al. "Value of electronic data for model validation and refinement: bacteremia risk in children with fever and neutropenia." J.Pediatr.Hematol.Oncol. 24.4 (2002): 256-62.
- Maltezou, H. C. et al. "Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant." Pediatr.Infect.Dis.J. 19.4 (2000): 307-12.
- Menichetti, F. and A. Del Favero. "The role of gram-positive therapy in the neutropenic patient." J.Antimicrob.Chemother. 27 Suppl B (1991): 51-60.
- Mitchell, P. L. et al. "Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients." J.Clin.Oncol. 15.3 (1997): 1163-70.
- Motoji, T. et al. "Correlation between the proliferative response to granulocyte colony-stimulating factor and the positivity of transferrin receptor in acute myeloblastic leukemia cells." J.Cell Physiol 148.3 (1991): 421-25.
- Motoji, T. et al. "Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) receptors on acute myeloblastic leukaemia cells and their relationship with the proliferative response to G-CSF in clonogenic assay." Br.J.Haematol. 77.1 (1991): 54-59.

- Nachman, J. B. and G. R. Honig. "Fever and neutropenia in children with neoplastic disease: an analysis of 158 episodes." Cancer 45.2 (1980): 407-12.
- Neville, K., J. Renbarger, and Z. Dreyer. "Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patient." Semin.Respir.Infect. 17.1 (2002): 21-32.
- Okamoto, Y. et al. "Viridans streptococcal sepsis: clinical features and complications in childhood acute myeloid leukemia." J.Pediatr.Hematol.Oncol. 25.9 (2003): 696-703.
- Orudjev, E. and B. J. Lange. "Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer." Med.Pediatr.Oncol. 39.2 (2002): 77-85.
- Oseas, R. S. et al. "Mechanism of dexamethasone inhibition of chemotactic factor induced granulocyte aggregation." Blood 59.2 (1982): 265-69.
- Ozer, H. et al. "2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel." J.Clin.Oncol. 18.20 (2000): 3558-85.
- Paganini, H. et al. "Viridans streptococci bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case-control study of predisposing factors." Eur.J.Cancer 39.9 (2003): 1284-89.
- Palmieri, S. et al. "High-dose cytarabine as consolidation treatment for patients with acute myeloid leukemia with t(8;21)." Leuk.Res. 26.6 (2002): 539-43.

- Parsons, S. K. et al. "Growth factor practice patterns among pediatric oncologists: results of a 1998 Pediatric Oncology Group Survey. Economic Evaluation Working Group the Pediatric Oncology Group." J.Pediatr.Hematol.Oncol. 22.3 (2000): 227-41.
- Patterson J. E. et al. "An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome." Medicine(Baltimore). 1995 Jul;74(4):191-200.
- Peinemann, F. et al. "Clinical course and treatment of haemorrhagic cystitis associated with BK type of human polyomavirus in nine paediatric recipients of allogeneic bone marrow transplants." Eur.J.Pediatr. 159.3 (2000): 182-88.
- Penny, R. and D. A. Galton. "Studies on neutrophil function. II. Pathological aspects." Br.J.Haematol. 12.5 (1966): 633-45.
- Penny, R. et al. "Studies on neutrophil function. 1. Physiological and pharmacological aspects." Br.J.Haematol. 12.5 (1966): 623-32.
- Persson, L. et al. "Increased incidence of bacteraemia due to viridans streptococci in an unselected population of patients with acute myeloid leukaemia." Scand.J.Infect.Dis. 32.6 (2000): 615-21.
- Pfaller, M. A. et al. "Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997)." Antimicrob.Agents Chemother. 42.7 (1998): 1762-70.

- Pittet, D. and R. P. Wenzel. "Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths." Arch.Intern.Med. 155.11 (1995): 1177-84.
- Pizzo, P. A. "Approach to the patient with prolonged granulocytopenia." Recent Results Cancer Res. 132 (1993): 57-65. (a)
- Pizzo, P. A. "Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia." N.Engl.J.Med. 328.18 (1993): 1323-32. (b)
- Pizzo, P. A. et al. "Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes." Medicine (Baltimore) 61.3 (1982): 153-65.
- Pizzo, P. A. et al. "The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies." J.Pediatr. 119.5 (1991): 679-94.
- Rackoff, W. R. et al. "Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia." J.Clin.Oncol. 14.3 (1996): 919-24.
- Rieske, K. et al. "[Infection caused by viridans streptococci in children with malignant hematologic diseases]." Klin.Padiatr. 209.6 (1997): 364-72.
- Riikonen, P. et al. "Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children." Pediatr.Infect.Dis.J. 13.3 (1994): 197-202.
- Riley, L. C. et al. "Treatment-related deaths during induction and first remission of acute myeloid leukaemia in children treated on the Tenth Medical Re-

search Council acute myeloid leukaemia trial (MRC AML10). The MCR Childhood Leukaemia Working Party." Br.J.Haematol. 106.2 (1999): 436-44.

Rosner, F. et al. "Leukocyte function in patients with leukemia." Cancer 25.4 (1970): 835-42.

Rüden H, Daschner F, Schumacher M. "Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Erfassung und Prävention; (NIDEP-Studie)" Teil 1: Prävalenz nosokomialer Infektionen; Qualitätssicherung in der Krankenhaushygiene . Das Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.) Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft, Band 56, 1995

Schaberg, D. R., D. H. Culver, and R. P. Gaynes. "Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection." Am.J.Med. 91.3B (1991): 72S-5S.

Schimpff, S. et al. "Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia." N.Engl.J.Med. 284.19 (1971): 1061-65.

Schimpff, S. C. et al. "Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens." Ann.Intern.Med. 77.5 (1972): 707-14.

Shenep, J. L. "Viridans-group streptococcal infections in immunocompromised hosts." Int.J.Antimicrob.Agents 14.2 (2000): 129-35.

Shenep, J. L. et al. "Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer." Clin.Infect.Dis. 32.1 (2001): 36-43.

- Simon, A. and G. Fleischhack. "[Non-pharmacologic strategies to prevent and control infectious complications in pediatric hematology/oncology patients]." Klin.Padiatr. 213 Suppl 1 (2001): A9-A21.
- Simon, A. et al. "[Antimicrobial prophylaxis of bacterial infections in pediatric oncology patients]." Klin.Padiatr. 213 Suppl 1 (2001): A22-A37.
- Solberg, C. O. et al. "Neutrophil granulocyte function in the early diagnosis of acute myelomonocytic and myeloblastic leukaemia." Acta Med.Scand. 197.3 (1975): 147-51.
- Spanik, S. et al. "Viridans streptococcal bacteraemia due to penicillin-resistant and penicillin-sensitive streptococci: analysis of risk factors and outcome in 60 patients from a single cancer centre before and after penicillin is used for prophylaxis." Scand.J.Infect.Dis. 29.3 (1997): 245-49.
- Steinbach, D. et al. "[Improved results in the treatment of acute myeloid leukemia - Results of study AML-BFM-93 in East Germany with comparisons to the preceding studies AML-I-82 and AML-II-87]." Klin.Padiatr. 213.4 (2001): 162-68.
- Sung, L. et al. "Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials." J.Clin.Oncol. 22.16 (2004): 3350-56.
- Talcott, J. A. "Outpatient Management of Febrile Neutropenia: Should We Change the Standard of Care?" Oncologist. 2.6 (1997): 365-73.

- Talcott, J. A. et al. "The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation." Arch.Intern.Med. 148.12 (1988): 2561-68.
- Talcott, J. A. et al. "Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule." J.Clin.Oncol. 10.2 (1992): 316-22.
- Talcott, J. A. et al. "Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule." J.Clin.Oncol. 12.1 (1994): 107-14.
- Tobias, J. S., P. F. Wrigley, and F. O'Grady. "Bacterial infection and acute myeloblastic leukaemia: an analysis of two hundred patients undergoing intensive remission induction therapy." Eur.J.Cancer 14.4 (1978): 383-91.
- Tornyos, K. "Phagocytic activity of cells of the inflammatory exudate in human leukemia." Cancer Res. 27.10 (1967): 1756-60.
- Tunkel, A. R. and K. A. Sepkowitz. "Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia." Clin.Infect.Dis. 34.11 (2002): 1524-29.
- Urba, W. J. et al. "Deoxycoformycin-induced immunosuppression in patients with hairy cell leukemia." Blood 73.1 (1989): 38-46.
- van der Meer, J. W., M. Alleman, and M. Boekhout. "Infectious episodes in severely granulocytopenic patients." Infection 7.4 (1979): 171-75.
- Verhoef, J. "Prevention of infections in the neutropenic patient." Clin.Infect.Dis. 17 Suppl 2 (1993): S359-S367.

- Verhoef, J., E. A. Verhage, and M. R. Visser. "A decade of experience with selective decontamination of the digestive tract as prophylaxis for infections in patients in the intensive care unit: what have we learned?" Clin.Infect.Dis. 17.6 (1993): 1047-54.
- Villablanca, J. G. et al. "The clinical spectrum of infections with viridans streptococci in bone marrow transplant patients." Bone Marrow Transplant. 5.6 (1990): 387-93.
- Vormoor, J. et al. "Therapy of childhood acute myelogenous leukemias." Ann.Hematol. 73.1 (1996): 11-24.
- Wehl, G. et al. "Trends in infection morbidity in a pediatric oncology ward, 1986-1995." Med.Pediatr.Oncol. 32.5 (1999): 336-43.
- Wiener, S. L. et al. "The mechanism of action of a single dose of methylprednisolone on acute inflammation in vivo." J.Clin.Invest 56.3 (1975): 679-89.
- Winston, D. J. et al. "Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy." Arch.Intern.Med. 143.1 (1983): 32-36.
- Wisplinghoff, H. et al. "Molecular relationships and antimicrobial susceptibilities of viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients." J.Clin.Microbiol. 37.6 (1999): 1876-80.
- Wisplinghoff, H. et al. "Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities." Pediatr.Infect.Dis.J. 22.8 (2003): 686-91.

- Wisplinghoff, H. et al. "Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States." Clin.Infect.Dis. 36.9 (2003): 1103-10.
- Wood, M. J. "Viral infections in neutropenia--current problems and chemotherapeutic control." J.Antimicrob.Chemother. 41 Suppl D (1998): 81-93.
- Woods, W. G. et al. "Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group." Blood 87.12 (1996): 4979-89.
- Young, L. S. "Gram-negative bacillary colonization and bacteremia in the compromised host." Infection 10.5 (1982): 319-23.
- Young, L. S., P. Stevens, and B. Kaijser. "Gram-negative pathogens in septicaemic infections." Scand.J.Infect.Dis.Suppl 31 (1982): 78-94.
- Zinner, S. H. "Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria." Clin.Infect.Dis. 29.3 (1999): 490-94.
- Zubizarreta, P. et al. "Acute myelogenous leukemia in Down's syndrome: report of a single pediatric institution using a BFM treatment strategy." Leuk.Res. 22.5 (1998): 465-72.

5.3 Danksagung

Prof. Dr. Lehrnbecher danke ich für die Anregung zur Beschäftigung mit diesem interessanten Thema; er hat mich kompetent beraten und mit zuvorkommender Freundlichkeit betreut.

Danken möchte ich auch allen beteiligten Klinken, die mir die relevanten Akten zur Verfügung gestellt haben, sowie der Kinderkrebshilfe, die finanzielle Mittel zur Verfügung gestellt hat.

Mein Dank gilt auch den Korrekturlesern, die fast alle orthographischen Fehler zielsicher aufgespürt haben, insbesondere Dr. Dr. Peter Kelemen.

Für die Unterstützung in computertechnischen Fragen bedanke ich mich bei Dr. Schwabe, Jörn Schnetz, Florian Gottschling sowie bei meinem Bruder, der mir unermüdlich das Programm Excel näher gebracht hat. Meiner Schwester danke ich für die seelischen Unterstützung und das Bereitstellen unseres Laptops.

Vor allem in der Vorbereitung der mündlichen Prüfung unterstützte mich Dr. Markus Meissner versiert und geduldig.

Prof. Doerr bin ich außerordentlich dankbar für das Verständnis, das angenehme Arbeitsklima und die Förderung, die er mir hat zuteil werden lassen.

Meinen besonderen Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen, die mich jederzeit unterstützt und die Basis für Studium und Promotion geboten haben.

5.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Infektiöse Komplikationen bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie
Analyse der Studie AML-BFM 93

in dem Zentrum für Kinderheilkunde III der J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main unter der Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. T. Lehrnbecher ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde in Auszügen in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U
Infectious complications in pediatric acute myeloid leukaemia: analysis of the prospective multiinstitutional trial AML-BFM 93.
Leukemia 2004; 18: 72-77

Frankfurt am Main, den 21.11.2005

Domenica Varwig

CURRICULUM VITAE

Domenica Varwig
Am Rabenstein
61350 Bad Homburg

1. Mai 1978; Frankfurt Main

SCHULISCHE AUSBILDUNG

1984 – 1989	Ketteler-Francke-Schule (Grundschule) Bad Homburg
1989 – 1998	Humboldt-Gymnasium Bad Homburg
Juni 1998	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

Ab WS 1998	Studium der Medizin, J. W. Goethe-Universität Frankfurt
September 2000	Ärztliche Vorprüfung
August 2001	1. Teil Ärztliche Prüfung
März 2004	2. Teil Ärztliche Prüfung
Mai 2005	3. Teil Ärztliche Prüfung

KLINISCHE AUSBILDUNG

FAMULATUREN

Februar / März 2001	Innere Medizin/Kardiologie, Kliniken des Hochtaunus-Kreises Bad Homburg
Juli / August 2002	Praxis für Kinderheilkunde, Fréjus/Frankreich
August / September 2002	Radiologische Gemeinschaftspraxis Offenbach
März / April 2003	Gastroenterologie, Klinikum der J.W.Goethe-Universität Frankfurt

PRAKTISCHES JAHR

April – August 2004	1. Terial: Innere Medizin, Klinikum der J.W.Goethe-Universität Frankfurt
August – Dezember 2004	2. Terial: Chirurgie, Università degli studi di Padova, Italien
Dezember 2004 -April 2005	3. Terial: Dermatologie, Klinikum der J.W.Goethe-Universität Frankfurt

ABSTRACTS

- Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Groll A, Klingebiel T
Infectious complications in children with AML: Analysis of the AML-BMF 93 Clinical Trial.
Blood 2002; 100 (Suppl): 244b
- Varwig D, Kaiser J, Groll A, Reinhardt D, Lehrnbecher T
Infectious complications in children with AML.
Klinische Pädiatrie 2002; 214: 274
- Kaiser J, Varwig D, Reinhardt D, Groll A, Lehrnbecher T
Variation of diagnostic and therapeutic procedures in suspected invasive fungal infections in children with AML.
Klinische Pädiatrie 2002; 214: 264
- Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Groll A, Reinhardt D
Therapiestudie AML-BFM 93: Analyse infektiöser Komplikationen.
Monatsschrift Kinderheilkunde 2002; 150: 559

MANUSKRIPTE

- Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U
Infectious complications in pediatric acute myeloid leukaemia: analysis of the prospective multiinstitutional trial AML-BFM 93.
Leukemia 2004; 18: 72-77