

**Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Ch. Speer**

**Fieber und Neutropenie bei krebskranken Kindern –  
prognostische Faktoren und Therapie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

**vorgelegt von  
Stanescu, Angela  
aus Gera**

**Würzburg, Januar 2004**

**Referent: Priv.-Doz. Dr.med. Th. Lehrnbecher**

**Koreferent: Prof. Dr. med. P.-G. Schlegel**

**Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl**

**Tag der mündlichen Prüfung: 20. 12. 2004**

**Die Promovendin ist Ärztin.**

## **Inhaltsverzeichnis**

I	Einleitung	1
II	Fragestellungen	5
III	Material und Methoden	6
	1. Patientenauswahl	6
	2. Infektionsprophylaxe	6
	3. Antibiotisches Therapieregime bei Fieber und Neutropenie	7
	4. Untersuchungsmethoden	8
	5. Definitionen	10
	6. Statistische Analysen	11
	7. Ethische Grundlagen und Patientenaufklärung	12
IV	Ergebnisse	13
	1. Diagnostischer Wert der Interleukine-6 und –8 in der Frühphase einer Fieberepisode bei Chemotherapie-bedingter Neutropenie im Vergleich zu dem des C-reaktiven Proteins	13
	1.1 Patientengut	13
	1.2 Diagnostischer Wert des Interleukin-6	16
	1.3 Diagnostischer Wert des Interleukin-8	21
	1.4 Diagnostischer Wert des CrP	26
	1.5 Vergleich der diagnostischen Werte von IL-6, IL-8 und CrP für die Früherkennung schwerwiegender Infektionen	29
	2. Effektivität einer initialen Monotherapie mit Imipenem zur Behandlung von Patienten mit Fieber und Neutropenie im Vergleich zur Effektivität einer initialen Kombinationstherapie mit Ceftazidim plus Teicoplanin	30
	2.1 Patientengut	30
	2.2 Therapieerfolg	31
	2.3 Nebenwirkungen	38
V	Diskussion	39
	1. Diagnostischer Wert der Interleukine-6 und –8 in der Frühphase einer Fieberepisode bei Chemotherapie-bedingter Neutropenie im Vergleich zu dem des C-reaktiven Proteins	39
	2. Effektivität einer initialen Monotherapie mit Imipenem zur Behandlung von Patienten mit Fieber und Neutropenie im Vergleich	44

zur Effektivität einer initialen Kombinationstherapie mit  
Ceftazidim und Teicoplanin

VI Zusammenfassung	48
VII Schlussfolgerung	50
VIII Literaturverzeichnis	51
IX Anhang	61
1. Patienteninformation	61
2. Votum der Ethikkommission	63

## **I Einleitung**

Infektionen sind eine der vital bedrohlichsten Risiken für onkologische Patienten (8,13,34,106). Die wesentliche Ursache für die Schwächung der körpereigenen Abwehr in dieser Patientengruppe ist neben der Grunderkrankung selbst (v.a. bei hämatologischen Grunderkrankungen) die zytotoxische und immunsuppressive Therapie. Bereits seit den 60-er Jahren ist der enge Zusammenhang zwischen dem Ausmaß und der Dauer der Chemotherapie-bedingten Neutropenie und der Morbidität und Letalität durch Infektionen bekannt (8). Der nicht selten fulminante Verlauf von bakteriellen Infektionen (vor allem bei Infektionen durch gram-negative Erreger) verbietet ein Abwarten des mikrobiologischen Kulturergebnisses für eine gezielte Therapie. Bei Patienten mit Chemotherapie-bedingter Neutropenie werden deshalb empirische Therapieregime mit einem breiten Wirkungsspektrum bei ersten klinischen Anzeichen einer Infektion wie z.B. Fieber eingesetzt. Durch dieses Vorgehen konnte die durch Infektionen bedingte Letalität in den letzten Jahrzehnten erheblich gesenkt werden (93). Dennoch sind mit dieser Praxis Risiken und Nachteile verbunden: Die Fähigkeit von Bakterien, Resistenzen gegenüber den eingesetzten Antibiotika zu bilden und diese Eigenschaften untereinander auszutauschen, ist ein bekanntes Problem (50,77). Das Risiko nosokomialer Infektionen, die oft durch multiresistente Keime verursacht werden, steigt mit der Häufigkeit und Dauer stationärer Aufenthalte. Außerdem wird das natürliche Gleichgewicht der körpereigenen Kommensalen durch eine häufige und lang andauernde antibiotische Therapie empfindlich gestört. Neben der durch die zytotoxischen Medikation bedingten Schleimhautschäden und Immunschwäche ist dies eine wesentliche Ursache für das erhöhte Risiko invasiver Mykosen in dieser Patientengruppe. Durch lange stationäre Aufenthalte sind vor allem pädiatrische Patienten und deren Eltern in besonderem Maße belastet. Nicht zu vergessen sind die hohen Kosten einer stationären Behandlung mit den häufig teuren Antibiotika (22).

Die empirische Initialtherapie besteht in vielen Kliniken aus einem pseudomonaswirksamen  $\beta$ -Laktam Antibiotikum in Kombination mit einem aminoglykosidhaltigem Antibiotikum (19,20,54,57,62). In den letzten Dekaden hat sich das Erregerspektrum in dieser Patientengruppe vom gram-negativen zum gram-positiven Bereich verschoben (40,61,89,90). 60-70% der Infektionen werden durch gram-positive Keime verursacht (41) *S.epidermidis* ist der häufigste gram-positive

Erreger, der derzeit bei onkologischen Patienten isoliert wird (109,110).

Glykopeptide wie Teicoplanin und Vancomycin sind Antibiotika, die bei spezifischer Indikation ausschließlich für Infektionen mit gram-positiven Erregern verwendet werden (98). Sie wurden auch hinsichtlich ihres Nutzens für eine empirische Therapie für die Behandlung febriler Neutropenie untersucht (7,48,61,86).

Neben den hohen Kosten und der Toxizität (Nephrotoxizität) ist das Auftreten Vancomycin-resistenter Keime wie Enterokokken (105) aber auch Staphylokokken (39,56,95) ein besonderes Problem, welches durch den ungezielten Einsatz dieser Substanzklasse entstehen kann. Der erfahrungsgemäß selten fulminante Verlauf von Infektionen mit gram-positiven Erregern wie z.B. Koagulase-negativen Staphylokokken könnte rechtfertigen, das Kulturergebnis abzuwarten und Glykopeptide nur gezielt, dem Resistogramm entsprechend einzusetzen (41,71,79,89,93,97).

Die Vorteile einer Kombinationstherapie sind zum einen ein breites Wirkungsspektrum, zum anderen neben einem synergistischen Effekt - wie bei Aminoglycosid-haltigen Antibiotika beobachtet - eine Reduktion von Resistenzbildungen (45,49,93). Die Entwicklung immer breiter wirksamer Antibiotika (v.a. in der Gruppe der  $\beta$ -Laktam Antibiotika) bietet die Alternative einer Monotherapie zu den klassischen Kombinationsschemata. Carbapeneme besitzen ein breites Wirkungsspektrum sowohl im gram-positiven als auch im gram-negativen Bereich (99). In entsprechende Studien konnte deren Effizienz bei febriler Neutropenie bereits gezeigt werden (9,28,35,65,68,69,85,111). Im Vergleich zu aminoglykosidhaltigen Kombinationen (69,85) und Kombinationen aus zwei  $\beta$ -Laktam Antibiotika (9,111) erwies sich eine Imipenem-Monotherapie als ebenso effektiv. Einer Ceftazidim-Monotherapie war Imipenem zum Teil überlegen (28,52,80,85), in einigen Studien ebenbürtig (1,30,68).

Wie lang die Dauer einer antibiotischen Therapie in dieser Patientengruppe sein sollte, wird kontrovers diskutiert. Während einige Autoren wegen des Risikos erneuter Fieberepisoden dafür plädieren, die Behandlung bis zum Ende der Neutropenedauer fortzusetzen (1,9,30,45), gibt es neuere Veröffentlichungen, in denen risikoabhängig eine kürzere, von der Granulopeniedauer unabhängige Therapiedauer empfohlen wird. (4,12,41,66,92).

Die Ätiologie des Fiebers bleibt bei etwa zwei Dritteln der Fieberepisoden onkologischer Patienten ungeklärt (Fever of Unknown Origin=FUO) (75). Außer Infektionen sind auch andere Fieberursachen wie Tumornekrosen, Blutprodukte oder Medikamente denkbar. Bei 5-10% der Fieberepisoden bei Neutropenie werden schwere

Komplikationen als Folge von bakteriellen Infektionen beschrieben (34,106). Bestimmte gram-positive Erreger wie S.aureus, Viridans Streptokokken und Pneumokokken können ebenso wie gram-negative Erreger zu schwerwiegenden Infektionen führen, die, wenn nicht rechtzeitig therapiert, zu ernsthaften Komplikationen bzw. zum Tod des Patienten führen. (6,76,87). Da man zum einen keine Parameter hat, die zu Beginn einer Fieberepisode eine sichere Aussage zur Ätiologie und Prognose zulassen, und es zum anderen wichtig ist, im Falle einer Infektion schnellstmöglich effektiv zu behandeln, werden alle pädiatrischen Patienten mit Fieber bei Neutropenie sofort mit einem empirischen Therapieregime mit breiter Wirksamkeit intravenös behandelt. Man könnte möglicherweise vielen Kindern die oben genannten Risiken und Nachteile einer stationären antibiotischen Therapie ersparen, wenn geeignete Parameter zur Verfügung ständen, anhand derer sich die Ätiologie des Fiebers oder das Risiko schwerwiegenden Infektion initial abschätzen ließe. In einigen Studien wurden klinische Kriterien untersucht, anhand derer sich der Erfolg bzw. Mißerfolg einer kürzeren Therapiedauer mit Antibiotika vorhersagen lässt (55,66,78,81,84,102-104). Dass klinische Daten bei Fieberbeginn eine zuverlässige Risikoabschätzung für eine schwerwiegende Infektion zulassen, aus der eine therapeutische Konsequenz gezogen werden könnte, wurde zwar von einigen Autoren angenommen (4,66,84,103,104), ist aber dennoch insgesamt umstritten (55,75,81,106). Der in einigen Studien beschriebene diagnostische und prognostische Wert des CrP-Wertes am ersten Fiebertag bei febriler Neutropenie wird ebenso unterschiedlich bewertet. Eine sichere Aussage, die therapeutische Konsequenzen zuließe, lässt sich anhand des Blutspiegels dieses Parameters nicht treffen (23,25,26,37,46,53,60,82,88,91). Da der Anstieg des CrP oft erst am zweiten Tag erfolgt (29,67,74), ist der Parameter für die so wichtige Initialdiagnostik nur von begrenztem Wert. Seine Qualität als Verlaufsparemeter und Indikator der Therapieeffektivität wird hingegen weniger kontrovers diskutiert (53,83,88,91).

Cytokine und hier im besonderen die Interleukine-6 und -8 (IL-6 und IL-8) sind wichtige Mediatoren der entzündlichen Reaktion (2,3,10,31,32,36,73). Da sie die Akut-Phase-Reaktion induzieren (31,36), geht der Anstieg dieser Parameter dem des CrP um etwa 12-24 Stunden voraus (23,32,36,37,38,67,83). Der Zusammenhang zwischen den Konzentrationen im Patientenblut mit dem klinischen Verlauf, der Ätiologie und Schwere eines entzündlichen Prozesses bei immunkompetenten Patienten ist in mehreren Studien beschrieben worden (11,15,33,58,67,73,107). In mehreren Studien wurde auch bei Patienten mit Chemotherapie-bedingter Neutropenie und Fieber ein

Zusammenhang zwischen dem Krankheitsverlauf und der Konzentration der beiden Cytokine nahegelegt (24,26,32,37,38,64,72,82,100,108). Es gibt jedoch bisher noch keine Studien zu den für die therapeutische Entscheidung wichtigen Grenzwerten und zum diagnostischen Wert der Interleukinbestimmung für die Differenzierung der Fieberätiologien, aus denen eine therapeutische Konsequenz gezogen werden könnte.

## **II Fragestellung**

Die vorliegende Studie versucht, die beiden folgenden Fragen zu beantworten:

1. Welchen Wert haben die Parameter IL-6, IL-8 und das CrP in der Frühdiagnostik bei pädiatrischen Patienten mit Fieber und Chemotherapie-bedingter Neutropenie?
2. Ist im Rahmen eines empirischen Therapieschemas zur Behandlung von Fieberepisoden bei Chemotherapie-bedingter Neutropenie eine initiale Monotherapie mit Imipenem/Cilastat vorteilhafter als eine initiale Kombinationstherapie mit Ceftazidim und Teicoplanin?

### **III Material und Methoden**

#### 1. Patientenauswahl

In dem Zeitraum vom 1. Januar 1995 bis zum 1. April 1996 wurden in einer prospektiven Studie alle Patienten der onkologischen Station der Würzburger Universitätskinderklinik erfaßt, die bei Chemotherapie-bedingter Neutropenie Fieber entwickelten. Diese wurden ab dem 1. April 1995 initial mit einer Monotherapie mit Imipenem/Cilastat behandelt. Zum Vergleich der antibiotischen Therapieschemata wurden retrospektiv die Daten derjenigen Patienten ausgewertet, die im Jahr vor der Einführung der initialen Monotherapie bei febriler Neutropenie initial mit einer Ceftazidim-Teicoplanin Kombination behandelt wurden. (siehe Abb.1)

Die Therapie der onkologischen Grunderkrankungen aller Patienten erfolgte entsprechend den Richtlinien der Studienprotokolle der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und Behandlung im Kindesalter e.V. (DAL).

Alle Kinder mit Fieber und Neutropenie wurden stationär aufgenommen und bis zum Ende der Fieberepisode betreut.

#### 2. Infektionsprophylaxe

Mit dem Beginn der zytostatischen Therapie wurde bei allen Patienten eine Infektionsprophylaxe durchgeführt. Die Soorprophylaxe wurde mit einer vier- bis sechswöchigen oralen Gabe von Nystatin (Moronal®) eingeleitet und anschließend mit einer Amphotericin B Lösung (Ampho-Moronal®) fortgesetzt. Zeigte sich unter dieser Prophylaxe das Bild einer Mukositis, so wurde hier eine Intensivmundpflege mit Natriumbicarbonat Lösung und Azupanthenol zum Spülen und Schlucken in Kombination mit einer 1%-igen Pyoctanin- und einer Bepanthenlösung zum Pinseln lokal behandelt.

Mit dem Ziel, die Darmflora zu reduzieren, wurde außerdem initial für 4-6 Wochen ein nichtresorbierbares Aminoglycosid-Antibiotikum (Paromomycin®) verabreicht. Vor allem um einer Pneumocystis carinii Infektion vorzubeugen, wurde eine Prophylaxe mit einer Trimethoprim-Sulfamethoxazol Kombination (Eusaprim®) kontinuierlich (5 mg/kg/d Trimethoprimanteil täglich), d.h. auch während der Fieberepisoden

durchgeführt.

### 3. Antibiotisches Therapieregime bei Fieber und Neutropenie

Bei axillär gemessenen Körpertemperaturen über 38,5°C bzw. über 38°C über eine Dauer von mehr als vier Stunden und Neutropenie wurde nach mikrobiologischer Probengewinnung ab dem 01.04.1995 zunächst eine intravenöse Therapie mit Imipenem (Zienam®) (4x10 mg/kg/d) eingeleitet. Diese wurde abgesetzt, sobald die Körpertemperatur über mindestens 24 Stunden unter 37,5°C lag und mindestens 72 Stunden lang therapiert wurde. Bei anhaltendem Fieber und anhaltender Neutropenie wurde die antibiotische Therapie nach erneuter mikrobiologischer Diagnostik am dritten Tag um Teicoplanin (Targocid®) (10 mg/kg/d) erweitert und die Imipenemdosis erhöht (50mg/kg/d in 4 ED, Max. 4g/d). Ab dem fünften Fiebertag wurde außerdem Fluconazol (Diflucan®) verabreicht. Bei Verdacht auf eine schwere Pilzinfektion wurde die antimykotische Therapie mit liposomalem Amphotericin B (AmBisome®) (mit 1 mg/kg/d bis max. 5mg/kg/d) fortgeführt.

Konnte ein Keimnachweis erbracht werden oder zeigte sich eine klinisch definierte Infektion, wurde die Therapie nach dem Antibiogramm bzw. nach der Erregerwahrscheinlichkeit fortgesetzt.

Vor Einführung dieses Therapieregimes wurde bei Fieber und Neutropenie, solange kein gesicherter Keimnachweis gelang, empirisch zunächst Ceftazidim (Fortum®) (150 mg/kg/d) in Kombination mit Teicoplanin (Targocid®) (10 mg/kg/d) eingesetzt. Bei weiter bestehendem Fieber wurde Ceftazidim durch Imipenem (50 mg/kg/d) ersetzt. Bei mehr als fünf Tagen anhaltendem Fieber und Neutropenie wurde, falls klinisch kein Hinweis auf eine invasive Schimmelpilzinfektion bestand, zusätzlich eine empirische antimykotische Therapie mit Fluconazol begonnen. Bei dem Verdacht auf eine Schimmelpilzinfektion wurde sofort mit der Gabe von intravenösem Amphotericin B begonnen.

### Antibiotische Therapie ab dem 01.04.1995

#### Initialtherapie:

Monotherapie: Imipenem/Cilastat 40 mg/kg/d in 4 ED (1 ED max. 1g)

#### Folgetherapie nach 72 Stunden anhaltendem Fieber:

Kombination aus: Imipenem/Cilastat 50 mg/kg/d

+

Teicoplanin Tag 1: 2x10 mg/kg/d

ab Tag 2: 1x10mg/kg/d

### Antibiotische Therapie vor dem 01.04.1995

#### Initialtherapie:

Kombination aus: Teicoplanin Tag 1: 2x10 mg/kg/d

ab Tag 2: 1x10mg/kg/d

+

Ceftazidim 150 mg/kg/d in 3 ED

#### Folgetherapie nach 72 Stunden anhaltendem Fieber:

Kombination aus: Teicoplanin 1x10mg/kg/d

+

Imipenem/Cilastat 50 mg/kg/d in 4 ED (1 ED max. 1g)

Abb. 1: Antibiotische Therapieschemata bei Fieber und Neutropenie

## 4. Untersuchungsmethoden

### 4.1 Untersuchungen bei Auftreten von Fieber (innerhalb von 24 Stunden nach Fieberbeginn)

- gründliche Infektanamnese und körperliche Untersuchung
- großes Blutbild mit mikroskopischem Differentialblutbild
- klinisch-chemische Kontrolle der Elektrolyte sowie der Nieren- und Leberfunktion
- C-reaktives Proteins ( CrP )
- aerobe und anaerobe Blutkulturen aus dem zentralvenösen Zugang (Port / ZVK) und wenn möglich eine zweite aus einem peripheren Zugang

- Urinuntersuchung: Urinstatus und Urinkult

In Abhängigkeit von den klinischen Symptomen gegebenenfalls zusätzliche Diagnostik:

- mikrobiologische Untersuchung des Sputums und Röntgenbild des Thorax bei Husten und

Verdacht auf eine Pneumonie

- Untersuchung des Liquors bei auffälligem neurologischen Status
- Untersuchung des Stuhls bei Diarrhoe oder Verdacht auf eine Enteritis
- mikrobiologische Abstriche von Hautläsionen
- Gerinnungsstatus bei Verdacht auf Blutungsanomalien
- entsprechende mikrobiologische und serologische Diagnostik bei Verdacht auf Parasitosen oder Protozoen- und Virusinfektionen

#### 4.2 Untersuchungen bei anhaltendem Fieber und Persistenz der Neutropenie

- erneute Diagnostik wie zum Zeitpunkt des Fieberbeginns
- Sonographie von Leber, Milz und Nieren
- Röntgen-Thorax
- zusätzliche Diagnostik entsprechend der klinischen Symptomatik (siehe oben)

#### 4.3 Blutproben

Im Rahmen der Routinelaborkontrollen wurde den Patienten sowohl zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik als auch nach 24 und 72 Stunden sowie zum Zeitpunkt des Fieberendes zur Bestimmung von IL-6 und IL-8 Blut entnommen. Innerhalb einer Stunde wurde die jeweilige Blutprobe zentrifugiert und jeweils zwei Aliquots à 0,5 ml EDTA Plasma zur späteren Bestimmung der Interleukinkonzentrationen bei einer Temperatur von -70°C asserviert.

Der Verlauf der Granulozytenzahl sowie der des CrP-Spiegels wurde durch tägliche Bestimmungen meist bis zum Ende der Fieberepisode verfolgt.

#### 4.4 Interleukinbestimmung

Die Interleukinbestimmung wurde mit Hilfe eines ELISA Kit der Firma Dianova Immunotech (Hamburg) entsprechend den angegebenen Instruktionen durchgeführt. Die untere Nachweisgrenze für IL-6 lag bei 3 pg/ml, für IL-8 bei 10 pg/ml.

Von allen Proben erfolgte eine Doppelbestimmung. Differierten die Werte des Paares um mehr als 10%, wurde der Test wiederholt. Die Werte wurden jeweils mit einer Standardkurve, die für jeden Kit neu erstellt wurde, ermittelt. Lagen die Werte oberhalb des höchsten Wertes der Eichgeraden, wurde die Probe entsprechend verdünnt und erneut bestimmt.

Die Finanzierung der ELISA Kit erfolgte durch MSD Sharp und Dohme GmbH München sowie durch die Elterninitiative leukämie- und tumorkrankter Kinder Würzburg e.V.

#### 5. Definitionen

*Fieber:* Erhöhung der Körpertemperatur über 38,5 °C oder über 38°C über eine Dauer von mindestens vier Stunden bei axillärer Messung.

*Neutropenie:* Eine Konzentration der neutrophilen Granulozyten unter 500/ $\mu$ l wurde als Neutropenie bezeichnet. Eine Konzentration von weniger als 1000/ $\mu$ l und ein Abfall der neutrophilen Granulozyten auf weniger als 500/ $\mu$ l innerhalb der ersten 48 Stunden wurde ebenfalls als Neutropenie definiert.

*Vergleichsgruppen:* Die Gruppen wurden retrospektiv entsprechend den klinischen Diagnosen eingeteilt.

*1. Mikrobiologisch gesicherte Infektion:* Ein Erreger konnte mikrobiologisch (Blutkultur, Abstrich, Toxinnachweis o.ä.) nachgewiesen werden; zudem musste plausibel sein, dass der gefundene Erreger für das Fieber bzw. für die Infektion ursächlich war.

Hierbei wurde zwischen Infektionen mit gram-positiven und gram-negativen Bakterien sowie Pilzinfektionen differenziert.

2. *Klinisch dokumentierte Infektion*: Klinische Zeichen und bildgebende Verfahren gaben sichere Hinweise auf das Vorliegen einer Infektion, jedoch konnte kein Erreger nachgewiesen werden.

3. *Fieber unbekannter Ursache*: Mit den oben genannten diagnostischen Bemühungen war es nicht möglich, einen Infektfokus zu lokalisieren bzw. einen Erreger zu identifizieren.

*Therapieerfolg*: Die antibiotische Therapie galt als erfolgreich, wenn sich die klinischen Symptome gebessert hatten, der Patient entfiebert war, sich im Falle einer mikrobiologisch dokumentierten Infektion kein Erreger mehr nachweisen ließ, es noch unter der Therapie bzw. innerhalb einer Woche nach Therapieende zu keinem Rückfall kam und der Patient nicht infolge seiner Infektion verstarb.

Es wurde zwischen einem Therapieerfolg der Initialtherapie (dauerhafte Entfieberung innerhalb von drei Tagen) und einem Therapieerfolg der Folgetherapie unterschieden.

## 6. Statistische Analysen

Für die statistischen Berechnungen wurde das Programm SPSS für Windows verwendet. Da sowohl die CrP- als auch die IL-6- und IL-8-Werte nicht normalverteilt waren, wurde jeweils der Median, das Minimum und das Maximum angegeben. Die Berechnung der statistisch relevanten Signifikanzen von Unterschieden dieser Mediane erfolgte nach dem U-Test nach Mann und Whitney im Vergleich zweier, bzw. dem H-Test nach Kruskal und Wallis im Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben. Von einer Signifikanz gingen wurde ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  ausgegangen. Weiterhin wurde z.T. zwischen signifikant, sehr signifikant ( $p \leq 0,01$ ) und höchst signifikant ( $p \leq 0,001$ ) unterschieden. Die Korrelationen wurden mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman und Kendall beurteilt. Hier wurde wiederum differenziert zwischen sehr geringer ( $r$  bis 0,2), geringer ( $r$  bis 0,5), mittlerer ( $r$  bis 0,7), hoher ( $r$  bis 0,9) und sehr hoher ( $r > 0,9$ ) Korrelation (112). Als Ausreißer wurden diejenigen Werte definiert, die mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert abwichen.

## 7. Ethische Grundlagen und Patientenaufklärung

Die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki und Tokio. Studienprotokoll, Patienteninformation (siehe Anhang) und Einwilligungserklärung wurden der lokalen Ethikkommission in Würzburg zur Begutachtung vorgelegt. Ein zustimmendes Votum wurde am 28.05.1996 nachträglich erteilt (siehe Anhang). Die Ethikkommission war mit der mündlichen Aufklärung und mündlichen Einwilligung einverstanden und verlangte keine nachträgliche schriftliche Einwilligungserklärung.

## **IV Ergebnisse**

1. Diagnostischer Wert der Interleukine-6 und -8 in der Frühphase einer Fieberepisode bei Chemotherapie-bedingter Neutropenie im Vergleich zu dem des C-reaktiven Proteins

### 1.1 Patientengut

Während des Beobachtungszeitraumes, der sich vom Januar 1995 bis zum April 1996 erstreckte, erfüllten 55 Patienten in 128 Fieberepisoden die Kriterien, um zur Frage 1 in die Studie aufgenommen werden zu können. Das Geschlechtsverhältnis der Patienten war annähernd ausgeglichen (51,8% männliche Patienten).

#### 1.1.1 Grunderkrankungen (Tabelle 1)

28 der in die Studie aufgenommenen Patienten wurden aufgrund einer hämatologischen Grunderkrankung, sechs Patienten wurden wegen eines ZNS Tumors zytostatisch behandelt. 21 Patienten waren an einem soliden Tumor außerhalb des ZNS erkrankt. Die meisten Fieberepisoden pro Patient ereigneten sich in der Gruppe der an einem soliden Tumor außerhalb des ZNS erkrankten Patienten, die wenigsten in der Gruppe der Patienten mit ZNS Tumoren. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Grunderkrankung	Anzahl der Patienten	Anzahl der Fieberepisoden	Fieberepisoden pro Patient (Min.-Max.)
<i>Maligne Systemerkrankungen</i>	28	59 (46%)	2,2 (1-5)
ALL	13	23 (17,9%)	1,8 (1-3)
AML	7	16 (12,5%)	2,3 (1-5)
NHL	6	14 ( 10,9%)	2,3 (1-4)
Langerhans-Histiozytose	2	6 ( 4,7%)	3 (1-5)
<i>ZNS Tumoren</i>	6	10 (8%)	1,7 (1-3)
Solide Tumoren außerhalb des ZNS	21	59 (46%)	2,8 (1-11)
	3	5 (3,9%)	1,6 (1-2)
	3	8 (6,2%)	2,6 (1-4)
Nephroblastom	3	3 ( 2,3%)	1
Neuroblastom	2	7 (5,4%)	3,5 (3-4)
Osteosarkom	6	30 (23,4%)	5 (1-11)
Ewing-Sarkom	1	2 (1,6 %)	2
Rhabdomyosarkom			
embryonaler Dottersacktumor	1	1 (0,8%)	1
Plattenepithelzell-Ca der Trachea	1	1 (0,8%)	1
Hepatoblastom	1	2 (1,6%)	2
Synovialzell-Ca			

Tabelle 1: Grunderkrankungen und Anzahl der Fieberepisoden

### 1.1.2 Fieberursachen (Tabelle 2)

Von den 128 Fieberepisoden wurden 95 (74,2%) als FUO, sechs (4,7%) als Infektionen durch gram-negative Bakterien, 19 (14,8 %) als Infektionen durch gram-positive Bakterien, drei (2,3%) als Pilzinfektionen eingestuft. 13 (68,5%) der gram-positiven Erreger waren Staphylokokken der Epidermidis-Gruppe, fünf (26%) gehörten zur Aureus-Gruppe. In einem Fall wurde *Bacillus cereus* isoliert. Der Nachweis aller Streptokokken und Staphylokokken gelang im Blut, *Bacillus cereus* wurde aus einem Pleuraexsudat isoliert. Unter den gram-negativen Bakterien wurde überwiegend *E.coli* nachgewiesen, in zwei Fällen wurden Klebsiellen in der Blutkultur gefunden. Die Pilzinfektionen wurden durch *Aspergillus fumigatus* hervorgerufen. Fünf (3,9%) Fieberepisoden gingen mit klinischen Zeichen einer Infektion (Pneumonie, Bronchitis, Cellulitis, Osteomyelitis) einher, ohne daß ein Erreger mikrobiologisch nachgewiesen werden konnte.

Klinische Diagnose	Anzahl (%)	Erregerspezies , Ort des Erregernachweises
FUO	95 (74,2%)	
gram-negative Erreger	6 (4,7 %)	4 x E. coli, 2 x Klebsiellen, jeweils im Blut
gram-positive Erreger	19 (14,8%)	13 x S. epidermidis, 5 x S. aureus jeweils im Blut, 1 x Bacillus cereus im Pleurapunktat
Pilzinfektion	3 (2,3%)	Aspergillus fumigatus, Bronchialsekret
klin. dokum. Infektion	5 (4%)	Pneumonie, Bronchitis, Cellulitis, Osteomyelitis

Tabelle 2: Fieberursachen

### 1.1.3 Klinischer Verlauf

Alle Fieberepisoden konnten erfolgreich behandelt werden. Eine E.coli Sepsis wurde durch ein Multiorganversagen kompliziert, der Patient wurde auf die Intensivstation verlegt.

### Fieberdauer (Tabelle 3)

Die mediane Fieberdauer von FUO-Episoden und Infektionen mit gram-positiven Erregern und Pilzen betrug drei Tage. Die klinisch dokumentierten Infektionen und die Infektionen mit gram-negativem Erreger waren durch die längste Fieberdauer gekennzeichnet.

Klinische Diagnose	Fieberdauer / Median in Tagen	Minimum in Tagen	Maximum in Tagen
FUO (n=95)	3	1	15
Gram-negativer Erreger (n=6)	7	2	9
Gram-positiver Erreger (n=19)	3	1	9
Pilzinfektion (n=3)	3	1	8
Klin. dokum. Infektion (n=5)	5	1	17

Tabelle 3: Fieberdauer bei Fieberepisoden unterschiedlicher Ursache

## 1.2 Diagnostischer Wert des Interleukin-6

In Abb.2 sind die IL-6 Konzentrationen am 1. Fiebertag bei verschiedenen Fieberursachen dargestellt. Die höchsten Konzentrationen wurden im Rahmen von Infektionen mit gram-negativen Erregern gemessen. Die beiden höchsten Werte (Ausreißer) in der Gruppe der Infektionen mit gram-positiven Erregern wurden bei Patienten mit einer S.aureus Infektion gemessen.

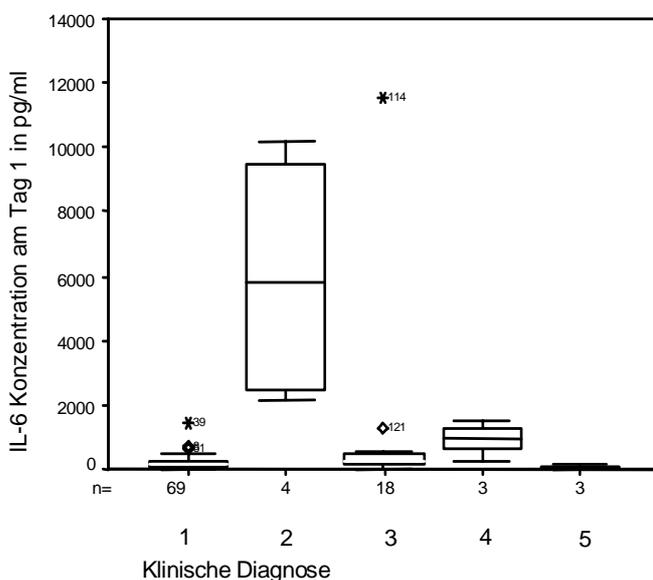


Abb. 2: IL-6 Konzentrationen bei unterschiedlichen Fieberursachen gemessen am 1. Fiebertag  
1=FUO, 2=Infektionen mit gram-negativen Erregern, 3=Infektionen mit gram-positiven Erregern, 4=systemische Mykosen, 5=klinisch dokumentierte Infektionen  
Jede Box wird vom jeweiligen ersten und dritten Quartil (25. bzw. 75. Perzentile) begrenzt. Die innere Linie repräsentiert den Median, die nach oben bzw. unten begrenzenden horizontalen Grenzlinien stellen die größten bzw. kleinsten Werte dar, sofern sie keine Ausreißer (extremen Werte, die um mehr als 1,5 Kastenlängen außerhalb liegen) darstellen. Letztere werden mit einem Kreis (mehr als 1,5 Längen) bzw. Sternchen (mehr als drei Kastenlängen) markiert.

Wie Tabelle 4 zeigt, waren Konzentrationen über 1000 pg/ml am ersten Fiebertag in 7/8 (87,5%) der Fälle mit potentiell schweren Infektionen (Infektionen mit gram-negativen Erregern, S.aureus Infektionen, systemischen Mykosen) assoziiert. Alle Patienten mit Infektionen, die durch gram-negative Erreger verursacht wurden, hatten IL-6 Spiegel über diesem Grenzwert. Die IL-6 Konzentrationen im Rahmen von Infektionen mit gram-positiven Erregern lagen am ersten Fiebertag zu mehr als  $\frac{3}{4}$  unter 500 pg/ml. Die Infektionen in dieser Kategorie mit IL-6 Werten über diesem Grenzwert waren S.aureus Infektionen.

FUO-Episoden provozierten zu über 90% IL-6 Spiegel unter 500 pg/ml. Bei klinisch dokumentierten Infektionen lagen die Konzentrationen in allen Proben unterhalb dieses Levels.

Klin. Diagnose IL-6	< 300 pg/ml	300-500 pg/ml	500-1000 pg/ml	>1000 pg/ml
FUO	53/69 (76,9%)	12/69 (17,4%)	3/69 (4,3%)	1/69 (1,4%)
gram-negative Erreger				4/4
gram-positive Erreger	9/18	5/18	2/18	2/18
Pilzinfektion	1/3		1/3	1/3
klin. dok. Inf.	3/3			

Tabelle 4: IL-6 Konzentrationen am 1. Fiebertag bei unterschiedlichen Fieberursachen

Bei allen Patienten der Studie, bei denen am zweiten Tag Untersuchungsmaterial vorhanden war, ließen sich am Tag 2 niedrigere IL-6 Konzentrationen als am ersten Fiebertag messen (Tabelle 5). Die Untersuchung der Kinetik zeigt bei allen Fieberkategorien einen Abfall der IL-6 Konzentration am zweiten Fiebertag.

	IL-6 in pg/ml am Tag 1 Median (Min.- Max.)	n	IL-6 in pg/ml am Tag 2 Median (Min.- Max.)	n
FUO	136 (0-1439)	69	66 (0-1308)	66
gram-negative Erreger	5818 (2115-10176)	4	722,7 (34-5918)	4
gram-positive Erreger	275,6 (0-11557)	18	126,9 (0-1780)	14
Pilzinfektion	969,4 (233-1547)	3	233 (57,8-1836,7)	3
klin. dok. Infektion	57 (0-130)	3	<3 pg/ml	2

Tabelle 5: IL-6 Mediane (Min.-Max.) in pg/ml an den ersten beiden Fiebertagen

Infektionen mit gram-negativen Erregern und systemische Mykosen unterschieden sich hinsichtlich der IL-6 Konzentrationen bei Aufnahme signifikant von Fieberepisoden unklarer Genese und Infektionen mit gram-positiven Erregern bzw. klinisch dokumentierten Infektionen (Tabelle 6). Infektionen mit gram-positiven Erregern

unterschieden sich ebenfalls signifikant von FUO und klinisch dokumentierten Infektionen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen FUO und klinisch dokumentierten Infektionen, während sich alle übrigen Fieberepisoden signifikant von den Fieberepisoden unklarer Ursache unterschieden. Am zweiten Fiebertag zeigte sich lediglich zwischen FUO und Infektionen mit gram-negativen Erregern ein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

	gram-negative Erreger n=4	gram-positive Erreger n=18	Pilzinfektion n=3	klin. gesicherte Infektion n=3
FUO n=69	Tag 1: *** Tag 2: *	Tag 1: * Tag 2: ns	Tag 1: * Tag 2: ns	Tag 1: ns Tag 2: ns
gram-negative Erreger n=4		Tag 1: ** Tag 2: ns	Tag 1: * Tag 2: ns	Tag 1: * Tag 2: ns
gram-positive Erreger n=18			Tag 1: * Tag 2: ns	Tag 1: * Tag 2: ns
Pilzinfektion n=3				Tag 1: * Tag 2: ns

Tabelle 6: Unterschiede zwischen den IL-6 Konzentrationen bei Fieberepisoden unterschiedlicher Genese  
ns= nicht signifikant, \* = signifikant, \*\* = sehr signifikant, \*\*\*= höchst signifikant

#### Vergleich der IL-6 Konzentrationen bei Patienten mit S.aureus und S.epidermidis Infektionen am ersten Tag (Tabelle 7)

Bei der Analyse der Infektionen mit gram-positiven Erregern zeigt sich, daß Patienten mit S.aureus Infektionen am Aufnahmetag signifikant höhere IL-6 Konzentrationen hatten als Patienten mit S.epidermidis Infektionen (p=0,001). Zwischen S.epidermidis Infektionen und FUO zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p>0,05).

	n	IL-6 Median (Min.-Max.) in pg/ml
S.aureus	5	585 (451-11577)
S.epidermidis	13	193 (0-399)

Tabelle 7: IL-6 Konzentrationen am ersten Fiebertag bei S.aureus und S.epidermidis Infektionen

Vergleich der IL-6 Konzentrationen im Rahmen potentiell schwerwiegender Infektionen (S.aureus, gram-negative Erreger oder systemische Mykosen) mit denen der übrigen Fieberepisoden (Abb. 3)

Die potentiell schwerer verlaufenden Infektionen - hierzu wurden Infektionen mit gram-negativen Bakterien, S.aureus Infektionen sowie systemische Mykosen gezählt – zeigten bei Aufnahme höchst signifikant höhere IL-6 Konzentrationen als FUO-Episoden, S.epidermidis-Infektionen oder klinisch dokumentierte Infektionen ( $p < 0,00001$ ) (siehe Abb.3). Während in Gruppe 1 der Median der IL-6 Konzentration bei 141,5 pg/ml (<3pg/ml-1439 pg/ml) lag, wurde er in Gruppe 2 bei 1413 pg/ml (233-11557 pg/ml) ermittelt.

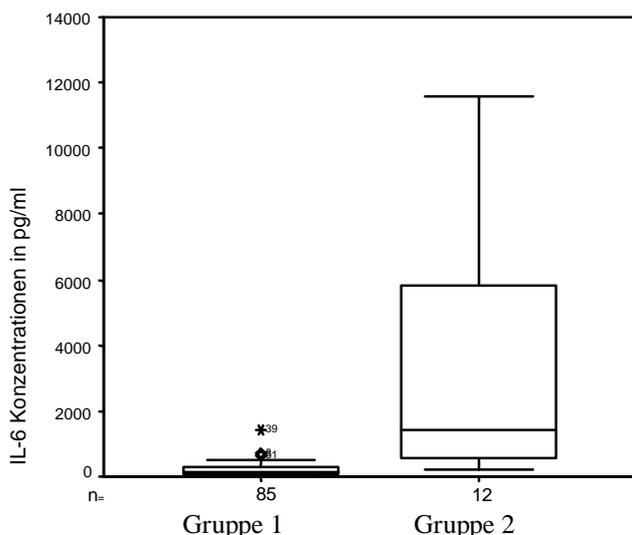


Abb. 3: IL-6 Konzentrationen am ersten Fiebertag bei schwerwiegenden Infektionen im Vergleich zu denen der übrigen Fieberepisoden

Gruppe 1: FUO-Episoden, S.epidermidis Infektionen, klinisch dokumentierte Infektionen

Gruppe 2: Infektionen mit gram-negativen Erregern, S.aureus Infektionen, systemische Mykosen

Diagnostischer Wert des IL-6 für die Früherkennung schwerwiegender Infektionen am ersten Fiebertag (Tabelle 8)

Grenzwert	300 pg/ml	500 pg/ml	1000 pg/ml
Sensitivität	0,92	0,83	0,58
Spezifität	0,67	0,95	0,99
+ Vorhersagewert	0,36	0,71	0,88
- Vorhersagewert	0,76	0,98	0,94

Tabelle 8: Diagnostischer Wert von IL-6 am ersten Fiebertag

Bei einem Grenzwert von 300 pg/ml lässt sich eine schwerwiegende Infektion mit hoher Sensitivität vorhersagen, allerdings mit einem negativen Vorhersagewert von 0,76. Bei einem Grenzwert von 500 pg/ml lässt sich mit einer Sensitivität von 0,83 und einer Spezifität von 0,95 eine schwerwiegende Infektion am ersten Fiebertag erkennen. Hier lag der negative Vorhersagewert bei 0,98.

Eine weitere Bestimmung des IL-6 am zweiten Fiebertag bringt hinsichtlich des diagnostischen Wertes keinen Vorteil (Daten werden nicht gezeigt).

### **IL-6 und CrP**

IL-6 korrelierte schwach, aber signifikant mit dem CrP ( $r=0,4$ ). Die schwache Korrelation erklärt sich durch die unterschiedliche Kinetik der beiden Parameter im Rahmen der systemischen entzündlichen Reaktion.

### **IL-6 und klinische Daten**

Sowohl bei Beginn der Fieberepisode als auch bei den folgenden Bestimmungen korrelierten die IL-6 Konzentrationen nicht mit der Fieberdauer.

Es zeigte sich kein Unterschied der IL-6 Konzentrationen zwischen den verschiedenen Grunderkrankungen, insbesondere auch keiner zwischen hämatologischen Systemerkrankungen und soliden Tumoren. Auch der Erkrankungsstatus hat keinen erkennbaren Einfluß auf die IL-6 Produktion gehabt. (Daten nicht gezeigt)

Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den IL-6 Werten der beiden Geschlechter.

### 1.3 Diagnostischer Wert des Interleukin-8

In Abb.4 sind die IL-8 Konzentrationen am ersten Fiebertag bei Fieberepisoden unterschiedlicher Genese dargestellt. Die höchsten Konzentrationen fanden sich bei Infektionen durch gram-negative Bakterien. Der höchsten Werte in der Gruppe der Infektionen durch gram-positive Erreger wurde im Blut eines Patienten mit einer S.aureus Infektion gemessen.

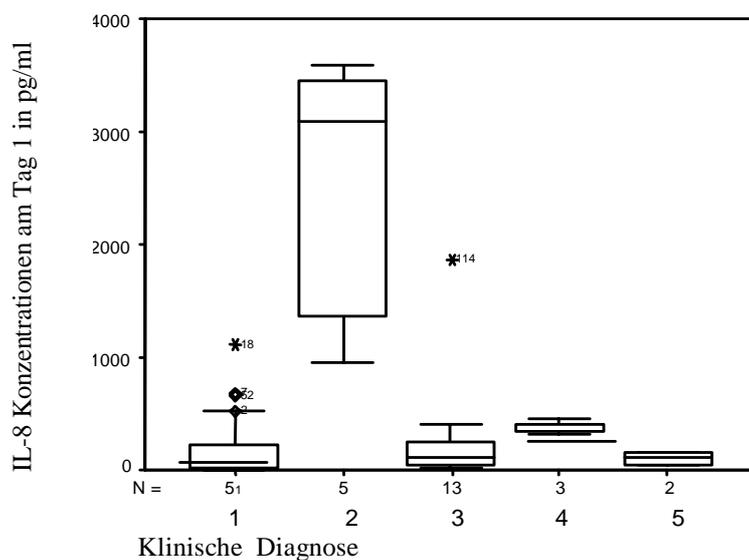


Abb. 4: IL-8 Konzentrationen am ersten Fiebertag bei Fieberepisoden unterschiedlicher Genese. 1=FUO, 2=Infektionen mit gram-negativen Erregern, 3=Infektionen mit gram-positiven Erregern, 4=systemische Mykosen, 5=klinisch dokumentierte Infektionen

Bei der Betrachtung der Tabelle 9 fällt auf, daß in der Gruppe der FUO-episoden und bei Infektionen mit gram-positiven Bakterien über 80% der gemessenen IL-8 Werte in der Kategorie unter 300 pg/ml liegen. Es fallen sogar alle Proben aus den Gruppen der klinisch gesicherten Infektionen in diese Kategorie. Ähnlich wie IL-6 steigt das IL-8 bei Infektionen mit gram-negativen Erregern in den Bereich über 1000 pg/ml, auch in einem Fall einer S.aureus Sepsis wurde am ersten Fiebertag diese Konzentration überschritten.

Klin. Diagnose / IL-6	< 300 pg/ml	>300<500 pg/ml	>500<1000 pg/ml	>1000 pg/ml
FUO	41/51 (80,4%)	5/51 (9,8%)	4/51 (7,8%)	1/51 (2%)
gram-negative Erreger			1/5	4/5
gram-positive Erreger	11/13	1/13		1/13
Pilzinfektion		3/3		
klin. dok. Infektion	2/2			

Tabelle 9: IL-8 Konzentrationen am 1. Fiebertag bei unterschiedlichen Fieberursachen

Es zeigt sich in Tabelle 10 eine dem IL-6 ähnliche Kinetik mit raschem Abfall der initial hohen Konzentrationen. Wiederum finden sich die höchsten Konzentrationen am ersten Tag bei Infektionen mit gram-negativen Erregern.

	IL-8 in pg/ml am Tag 1 Median (Min.-Max.)	n	IL-8 in pg/ml am Tag 2 Median (Min.-Max.)	n
FUO	96,7 (10-1111,0)	51	43,35 (10-433)	50
gram-negative Erreger	3084 (963-3586)	5	399 (119-10000)	4
gram-positive Erreger	124 (23,2-1863)	13	119,9 (10-504)	12
Pilzinfektion	375 (321-460)	3	202 (59,7-565)	3
klin. dok. Infektion	105,5 (47,1-164)	2	78,1	1

Tabelle 10: IL-8 Mediane (Min.-Max.) in pg/ml an den ersten beiden Fiebertagen

In Tabelle 11 werden die Unterschiede zwischen den IL-8 Konzentrationen bei verschiedenen klinischen Diagnosen dargestellt.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der IL-8 Konzentrationen zwischen Infektionen mit gram-negativen Erregern und den übrigen Fieberepisoden. Die Unterschiede zwischen FUO und klinisch dokumentierten Infektionen bzw. Infektionen mit gram-positiven Erregern waren nicht signifikant. Wegen ungenügender Fallzahlen ist ein statistischer Vergleich mit klinisch dokumentierten Infektionen hier nicht möglich. Nur in zwei Fällen reichte hier das asservierte Material für die IL-8 Bestimmung.

	gram-negative Erreger n=5	gram-positive Erreger n=13	Pilzinfektion n=3
FUO n=50	Tag 1: *** Tag 2: **	ns	ns
gram-negative Erreger n=5		Tag 1: ** Tag2: ns	Tag 1: * Tag 2: ns
gram-positive Erreger n=13			ns

Tabelle 11: Unterschiede zwischen den IL-8 Konzentrationen bei Fieberepisoden unterschiedlicher Genese  
ns= nicht signifikant, \*= signifikant, \*\*= sehr signifikant, \*\*\*= höchst signifikant

Vergleich der IL-8 Konzentrationen zwischen S.epidermidis und S.aureus Infektionen am ersten Fiebertag (Tabelle 12)

Die IL-8 Konzentrationen der S.aureus Infektionen waren schwach signifikant höher als die der S.epidermidis Infektionen (p=0,04).

	n	Median (Min.-Max.) in pg/ml
S.aureus	3	401 (138-1863)
S.epidermidis	10	69 (23-289)

Tabelle 12: IL-8 Konzentrationen am ersten Fiebertag bei S.aureus- und S.epidermidis Infektionen

Vergleich der IL-8 Konzentrationen im Rahmen schwerwiegender Infektionen (mit gram-negativen Erregern, mit S.aureus oder systemische Mykosen) mit denen der übrigen Fieberepisoden (Abb. 5)

Wie auch bei IL-6 wurden Patienten mit S.aureus Infektionen, Infektionen mit gram-negativen Erregern oder systemischen Mykosen (Gruppe 2) mit den übrigen Patienten (FUO, S.epidermidis und klinisch dokumentierte Infektionen = Gruppe 1) verglichen. Hierbei zeigte sich ebenfalls, daß die IL-8 Konzentrationen bei schwerwiegenden Infektionen signifikant höher lagen als in den übrigen Fieberepisoden (p<0,001) (Abb.5).

In Gruppe 1 lag der Median der IL-8 Konzentrationen bei 83,1 pg/ml (10-1111 pg/ml), in Gruppe 2 wurde ein Median von 963 pg/ml (813,3-3586 pg/ml) ermittelt.

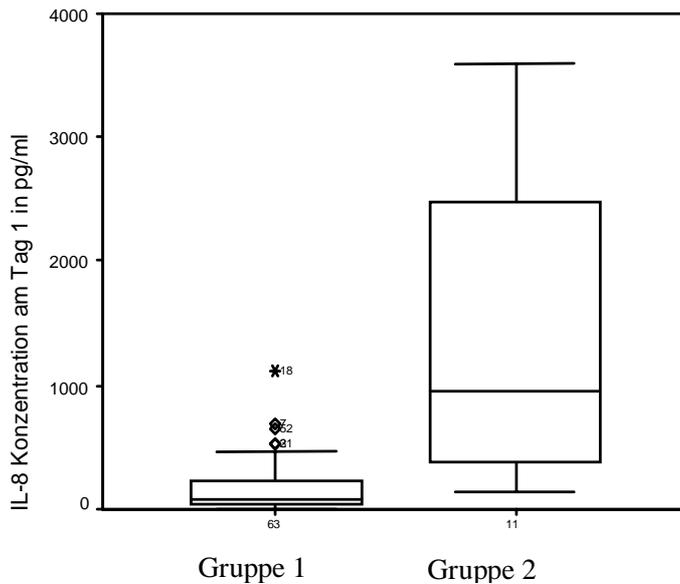


Abb. 5: IL-8 Konzentrationen am 1. Fiebertag bei Infektionen unterschiedlicher Schwere  
 Gruppe 1: Patienten mit FUO, S.epidermidis oder klinisch dokumentierten Infektionen  
 Gruppe 2: Patienten mit nachgewiesenen Infektionen mit gram negativen Erregern, S.aureus oder systemischen Mykosen

Diagnostischer Wert des IL-8 für die Früherkennung schwerwiegender Infektionen am ersten Fiebertag

Grenzwert	300 pg/ml	500 pg/ml	1000 pg/ml
Sensitivität	0,91	0,54	0,46
Spezifität	0,84	0,92	0,98
+ Vorhersagewert	0,50	0,54	0,83
- Vorhersagewert	0,98	0,92	0,92

Tabelle 13: Diagnostischer Wert des IL-8 am ersten Fiebertag

Bei einem Grenzwert von 300 pg/ml wird am ersten Fiebertag eine schwerwiegende Infektion mit einer Sensitivität von 0,91 bei einem negativen Vorhersagewert von 0,98 erkannt.

Auch hier konnte eine weitere Bestimmung am zweiten Fiebertag keinen Vorteil hinsichtlich des diagnostischen Wertes des IL-8 zeigen.

IL-8 und CrP

Die Konzentration des IL-8 am ersten Fiebertag korrelierte schwach ( $r=0,44$ ), aber signifikant mit den CrP-Konzentrationen. Die schwache Korrelation erklärt sich auch hier mit der unterschiedlichen Kinetik der beiden Parameter im Rahmen eines

systemischen entzündlichen Geschehens.

### IL-8 und klinische Daten

Es zeigte sich keine Korrelation der bei Fieberbeginn und im Verlauf gemessenen IL-8 Konzentrationen zur Fieberdauer. Ebenso wie bei IL-6 ließ sich kein Einfluß des Erkrankungsstatus oder des Geschlechts auf die IL-8 Konzentration erkennen.

## 1.4 Diagnostischer Wert des CrP

Die höchsten CrP Konzentrationen wurden am ersten Fiebertag bei Infektionen durch gram-negative Erreger und bei Pilzinfektionen gemessen. Der höchste Wert in der Gruppe der durch gram-positive Erreger verursachten Infektionen bei einer S.aureus, der niedrigste Wert bei einer S.epidermidis Infektion gemessen.

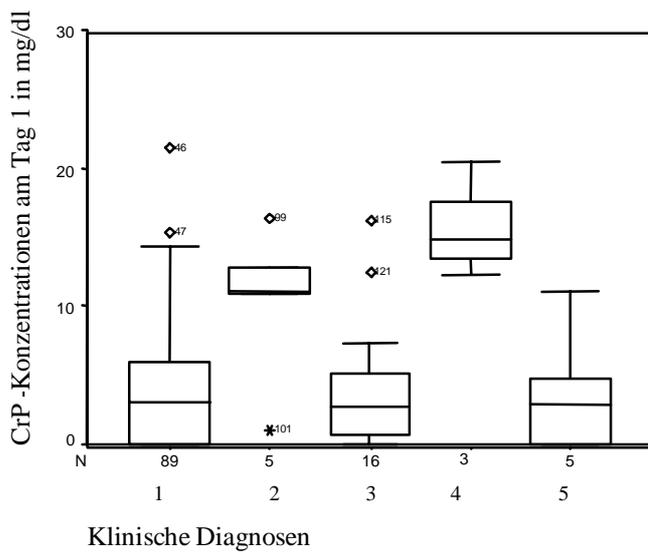


Abb. 6: CrP Konzentrationen am 1. Fiebertag bei Fieberepisoden unterschiedlicher Ursache  
1=FUO, 2=Infektionen mit gram negativen Erregern, 3=Infektionen mit gram positiven Erregern,  
4=Pilzinfektionen, 5=klinisch dokumentierte Infektionen.

Bei den statistischen Analysen (Tabelle 14) zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der an den ersten beiden Fiebertagen gemessenen CrP Konzentrationen zwischen Infektionen mit gram-negativen Erregern bzw. Pilzinfektionen und den übrigen Fieberkategorien (Fieber unbekannter Ursache (FUO), klinisch dokumentierte Infektionen, Infektionen mit gram-positiven Erregern). Infektionen mit gram-positiven Erregern unterschieden sich hinsichtlich der gemessenen CrP Konzentrationen nicht von Fieberepisoden unbekannter Ursache bzw. klinisch gesicherten Infektionen.

Im Gegensatz zu den Interleukinen fand sich innerhalb der Gruppe der Infektionen mit gram-positiven Erregern kein Unterschied zwischen S.aureus und S.epidermidis.

	gram-negative Erreger n=5	gram-positive Erreger n=16	Pilzinfektion n=3	klinisch ges. Infektion n=5
FUO n=89	<b>Tag 1: *</b>	Tag 1: ns Tag 2: ns	Tag 1: * Tag 2: *	Tag 1: ns Tag 2: ns
gram-negative Erreger n=5		Tag 1: * Tag 2: *	Tag 1: ns Tag 2: ns	Tag 1: * Tag 2: *
gram-positive Erreger n=16			Tag 1: * Tag 2: *	Tag 1: ns Tag 2: ns
Pilzinfektion n=3				Tag 1: * Tag 2: ns

Tabelle 14: Unterschiede der CrP Konzentrationen zwischen Fieberepisoden unterschiedlicher Genese  
 ns= nicht signifikant, \*= signifikant, \*\*= sehr signifikant, \*\*\*= höchst signifikant

Diagnostischer Wert des CrP für die Früherkennung schwerer Infektionen (Infektionen mit gram-negativen Erregern, S.aureus Infektionen oder systemischen Mykosen) am ersten Fiebertag (Abb. 7)

Die CrP Konzentrationen am ersten Fiebertag von Patienten mit schwerwiegenden Infektionen, d.h., Infektionen mit gram-negativen Erregern, S.aureus oder Pilzinfektionen wurden mit denen der restlichen Fieberepisoden verglichen. Der Unterschied zwischen schweren Infektionen und den übrigen Fieberepisoden war mit  $p=0,001$  signifikant.

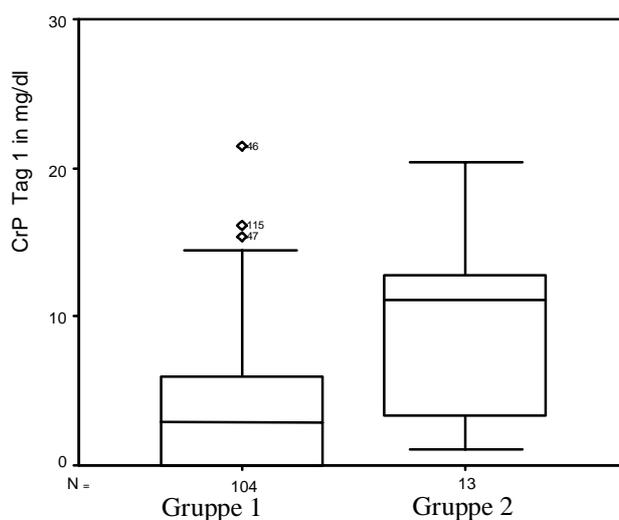


Abb. 7: CrP Konzentrationen am ersten Fiebertag bei Infektionen unterschiedlicher Schwere  
 Gruppe 1: Patienten mit FUO, S.epidermidis- oder klinisch dokumentierten Infektionen  
 Gruppe 2: Patienten mit nachgewiesenen Infektionen mit gram-negativen Erregern, S.aureus oder systemischen Mykosen

Diagnostischer Wert des CrP für die Früherkennung schwerwiegender Infektionen am ersten Fiebertag bei verschiedenen Grenzwerten (Tabelle 15)

Grenzwert	4 mg/dl	10 mg/dl	15 mg/dl
Sensitivität	0,69	0,66	0,15
Spezifität	0,59	0,85	0,85
pos. Vorhersagewert	0,17	0,42	0,40
neg. Vorhersagewert	0,93	0,93	0,90

Tabelle 15: Diagnostischer Wert des CrP

Die Bestimmung der CrP Konzentration zeigt ab einem Grenzwert über 10 mg/dl eine schwerwiegende Infektion mit einer Spezifität von 0,85 an, jedoch ist die Sensitivität in diesem Bereich mit 0,66 niedrig. Aber auch bei niedrigeren Konzentrationen des Grenzwertes werden schwerwiegende Infektionen nur mit einer geringen Sensitivität erfaßt (4 mg/dl: 0,69). Die Spezifität bei einem Grenzwert von 10 mg/dl läßt sich mit einer Erhöhung des Grenzwertes nicht verbessern. Das beste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität erscheint bei den analysierten Daten bei einem Grenzwert von 10 mg/dl (Tabelle 15). Eine weitere Bestimmung des CrP am zweiten Fiebertag brachte keinen Vorteil hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft (Daten werden nicht gezeigt).

CrP und Fieberdauer

Während die Höhe des CrP am ersten Tag noch nicht mit der Fieberdauer korrelierte, zeigte sich ab dem zweiten bis dritten Fiebertag eine schwache ( $r= 0,3$ ) Korrelation zur Fieberdauer. Das heißt, höhere Werte korrelierten schwach mit einer längeren Fieberdauer.

1.5 Vergleich der diagnostischen Wertigkeiten von CrP, IL-6 und IL-8 für die Früherkennung schwerwiegender Infektionen (Tabelle 16)

In der Tabelle 16 ist der diagnostische Wert der einzelnen Parameter noch einmal gegenübergestellt. Es zeigt sich hier, dass sich eine schwerwiegende Infektion zu Beginn einer Fieberepisode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität durch die Bestimmung des IL-6 bei einem Grenzwert von 500 pg/ml und IL-8 bei einem Grenzwert von 300 pg/ml erkennen lässt und diese Parameter dem CrP bei dieser Fragestellung deutlich überlegen sind.

Parameter	Grenzwert 1	Grenzwert 2	Grenzwert 3
<b>CrP</b>			
<i>Grenzwert</i>	<i>4 mg/dl</i>	<i>10 mg/dl</i>	<i>15 mg/dl</i>
Sensitivität	0,69	0,66	0,15
Spezifität	0,59	0,85	0,85
pos. Vorhersagewert	0,17	0,42	0,40
neg. Vorhersagewert	0,93	0,93	0,90
<b>IL-6</b>			
<i>Grenzwert</i>	<i>300 pg/ml</i>	<i>500 pg/ml</i>	<i>1000 pg/ml</i>
Sensitivität	0,92	0,83	0,58
Spezifität	0,67	0,95	0,99
pos. Vorhersagewert	0,36	0,71	0,88
neg. Vorhersagewert	0,76	0,98	0,94
<b>IL-8</b>			
<i>Grenzwert</i>	<i>300 pg/ml</i>	<i>500 pg/ml</i>	<i>1000 pg/ml</i>
Sensitivität	0,91	0,54	0,46
Spezifität	0,84	0,92	0,98
pos. Vorhersagewert	0,50	0,54	0,83
neg. Vorhersagewert	0,98	0,92	0,92

Tabelle 16: Diagnostische Wertigkeiten von IL-6, IL-8 und CRP am ersten Fiebertag

## 2. Effektivität einer initialen Monotherapie mit Imipenem zur Behandlung von Patienten mit Fieber und Neutropenie im Vergleich zur Effektivität einer initialen Kombinationstherapie mit Ceftazidim und Teicoplanin

### 2.1 Patientengut

In insgesamt 106 der 128 dokumentierten Fieberepisoden, die für die Therapiestudie erfasst wurden, kam eines der beiden zu vergleichenden Therapieregime zum Einsatz. Die Patienten beider Therapiegruppen unterschieden sich weder hinsichtlich der Grunderkrankung, des Geschlechts noch hinsichtlich der Altersverteilung oder Granulopeniedauer signifikant voneinander. (siehe Tabelle 17)

	initiale Imipenem-Monotherapie	initiale Ceftazidim/Teicoplanin Kombinationstherapie	Unterschiede
Anzahl der Fieberepisoden	54	52	ns
Anzahl der Patienten	29	27	ns
Durchschnittsalter (Altersspanne)	9 (2-17) Jahre	7,5 (1-18) Jahre	ns
Geschlecht	52% männl. Patienten	66% männl. Patienten	ns
Grunderkrankung			
solide Tumoren	54%	40%	ns
Leukämie/Lymphom	46%	60%	ns
mittlere Granulopeniedauer (Spanne)	9,4 (2-40) Tage	10,5 (2-39) Tage	ns

Tabelle 17: Patientengut ( ns=nicht signifikant)

Bei 84 der 106 Fieberepisoden konnte kein Erreger gefunden werden bzw. zeigten sich außer dem Fieber keine klinischen Zeichen einer Infektion; diese wurden als Fieber unklarer Genese klassifiziert (FUO). In 41 dieser Fälle wurde initial Imipenem, in 43 Fällen die Ceftazidim/Teicoplanin Kombination eingesetzt. Während der Studie wurden sechs Infektionen mit gram-negativen Erregern erfaßt; alle wurden initial mit Imipenem behandelt. Fünf der neun Infektionen mit gram-positiven Erregern wurden initial mit Imipenem, vier mit der Kombination aus Ceftazidim und Teicoplanin behandelt. Von den sieben klinisch dokumentierten Infektionen wurden fünf initial mit der Kombination, zwei mit Imipenem behandelt. (siehe Tabelle 18)

Klinische Diagnose	initiale Monotherapie	initiale Kombinationstherapie	gesamt
FUO	41	43	84 (79,2%)
gr.negative Erreger	6	0	6 (5,7%)
gr.positive Erreger	5	4	9 (8,5%)
Klinisch dok. Infektion	2	5	7 (6,6%)
gesamt	54 (51%)	52 (49%)	106

Tabelle 18: Fieberursachen in beiden Therapiegruppen

## 2.2 Therapieerfolg

Insgesamt wurden von den 106 Fieberepisoden dieser Studie 54 (51%) initial mit einer Imipenemmonotherapie behandelt, 52 mal (49%) wurde eine Ceftazidim/Teicoplanin Kombination eingesetzt. Die Erfolgsrate der initialen Monotherapie betrug insgesamt 50% (Abb.8), die der initialen Kombinationstherapie 53,9% (Abb. 9). Das bedeutet, daß 50- bzw. 53,9% der behandelten Patienten innerhalb von drei Tagen mit der Initialtherapie ohne Therapiemodifikation dauerhaft entfieberten. Der Unterschied zwischen den Erfolgsraten der beiden Initialtherapien ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,1$ ). Die Erfolgsrate des gesamten Therapieregimes, das heißt die Erfolgsrate der Initialtherapie, der fortgesetzten Initialtherapie und der Folgetherapie betrug in der Imipenemgruppe 88,9%, in der Kombinationstherapiegruppe 90,4% (siehe Tabelle 19). Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant. Es gibt ebenso keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Fieber- und Therapiedauer zwischen den beiden Therapiegruppen. (siehe Tabelle 19)

### *Modifikationen der Therapieregime:*

Die initiale Imipenem-Monotherapie wurde bei einem Patienten mit einer S.aureus Infektion bereits ab dem zweiten Therapietag um Teicoplanin ergänzt. In vier Fieberepisoden entfieberten die Patienten unter einer modifizierten Folgetherapie. In zwei Fällen handelte es sich um eine E.coli, in einem um eine Klebsiellen Infektion. (siehe Tabelle 19) Bei einer anderen Patientin mit den klinischen und radiologischen Zeichen einer Pneumonie wurde die Therapie ab dem vierten Fiebertag um Amphotericin B und Flucytosin ergänzt, da Aspergillus fumigatus im Sputum nachgewiesen wurde. Sie entfieberte nach 17 Tagen unter dieser modifizierten Folgetherapie (siehe Tabelle 23).

In der Gruppe der initial mit der Ceftazidim/Teicoplanin Kombination behandelten Patienten wurde die Initialtherapie bei einer Patientin mit einer Osteomyelitis

modifiziert. Zwei Patientinnen mit den klinischen und radiologischen Zeichen einer Pneumonie wurden empirisch mit Breitspektrumantibiotika behandelt (siehe Tabelle 23). Eine der beiden Patientinnen, die initial mit der Ceftazidim/Teicoplanin Kombination behandelt wurde, entfieberte unter einer Imipenem-Monotherapie. Die andere Patientin, bei der im Bronchialsekret der mikrobiologische Nachweis von *Aspergillus fumigatus* gelang, entfieberte unter der Initialtherapie in Kombination mit Amphotericin B.

*Rezidive (Therapieversager):*

Nach initialer Monotherapie fieberte eine Patientin mit FUO unter der Folgetherapie wieder auf. Nach Umsetzen der Therapie auf eine Amikacin/Cefotaxim/Teicoplanin Kombination entfieberte sie innerhalb von zwei Tagen. Ein Erreger konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abb.8).

Nach Entfieberung unter einer fortgesetzten Initialtherapie mit der Ceftazidim/Teicoplanin Kombinationstherapie fieberte ein Patient mit FUO unter der Behandlung wieder auf. Der Patient entfieberte unter einer Kombination aus Cefotaxim plus Amikacin mit Amphotericin B. Ein weiterer Patient mit FUO entfieberte unter der Ceftazidim/Teicoplanin Kombination und fieberte zwei Tage nach Absetzen der Therapie wieder auf. Eine erneute Therapie mit der Kombination aus Imipenem plus Teicoplanin plus Fluconazol führte zur dauerhaften Entfieberung (siehe Abb.9). Auch bei den beiden letztgenannten Patienten gelang kein mikrobiologischer Erregernachweis.

Initialtherapie	Imipenem-Monotherapie	Ceftazidim/Teicoplanin Kombinationstherapie	Unterschied
Erfolgsrate Initialtherapie	50%	53,9%	ns
Erfolgsrate Therapieregime*	88,9%	90,4%	ns
antimykotische Therapie	5 mal	6 mal	ns
Mediane Fieberdauer	3 Tage	3 Tage	ns
Mediane Therapiedauer	5 Tage	6 Tage	ns
Anzahl der Modifikationen	5	3	ns
Rückfälle innerhalb 1 Woche	0	2	ns
Rückfälle noch unter Therapie	1	0	ns

Tabelle 19: Vergleich der Effektivität der beiden Therapieschemata. \* Entfieberung ohne Rezidiv, ohne Modifikation des Therapieregimes

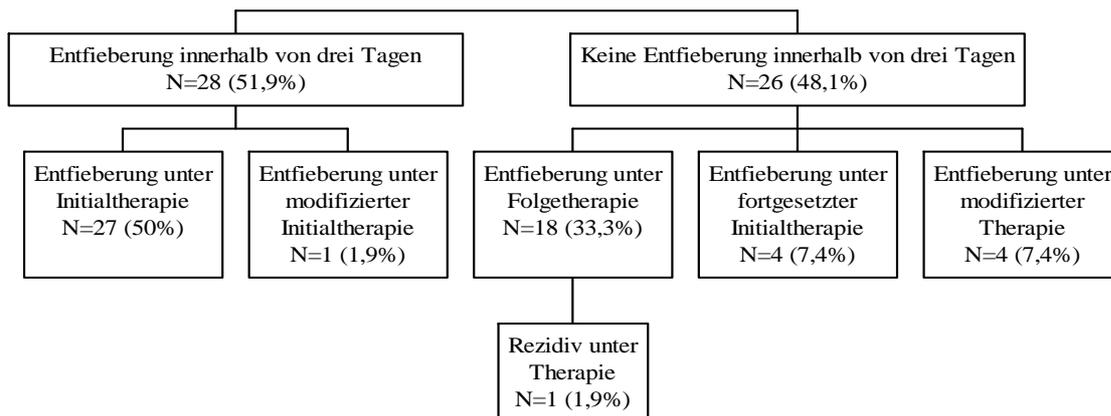


Abb.8: Verlauf nach initialer Imipenem-Monotherapie (N=54)

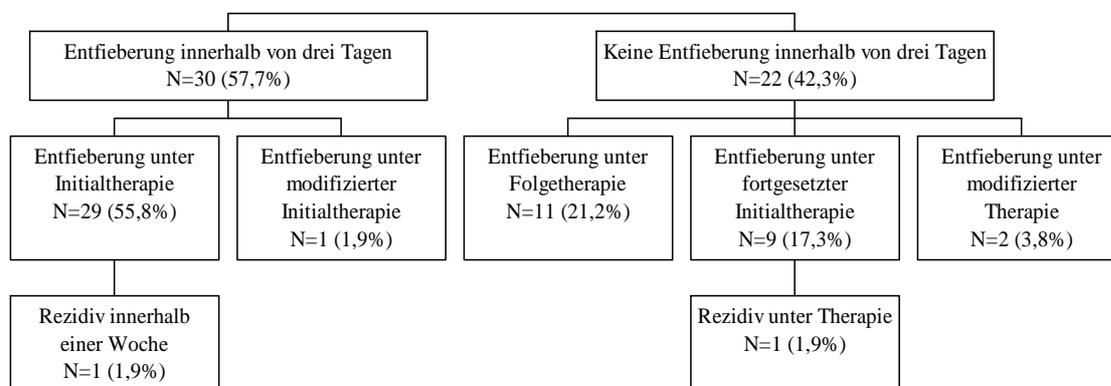


Abb.9: Verlauf nach initialer Ceftazidim/Teicoplanin Kombinationstherapie (N=52)

### Therapieerfolg bei FUO (Tabelle 20)

In 84 der 95 FUO-Episoden, die in die Studie aufgenommen wurden, wurde nach einem der beiden Therapieschemata behandelt.

Die Monotherapie wurde in 41 (48,8%) der 84 Fieberepisoden unklarer Genese eingesetzt. Die Patienten entfieberten in 24 (58,5%) Episoden innerhalb von drei Tagen unter der Initialtherapie (Erfolgsrate der Initialtherapie). Drei mal (7,3%) entfieberten sie nach der Frist von drei Tagen unter fortgesetzter Initialtherapie, 13 mal (31,7%) entfieberten sie dauerhaft unter der Folgetherapie. Eine Patientin, die unter der Folgetherapie zunächst fieberfrei war, fieberte unter der laufenden Behandlung wieder auf. Die Erfolgsrate des gesamten Therapieregimes in der Behandlung von FUO betrug 97,6%. Die mediane Fieberdauer betrug drei Tage (Spanne: 1-12 Tage), (siehe Tabelle 20, Abb. 10).

Das Antibiotikaregime mit der Ceftazidim/Teicoplanin Kombination wurde in 43 FUO-Episoden eingesetzt. In 23 (53,5%) der Episoden entfieberten die Patienten dauerhaft unter der Initialtherapie innerhalb von drei Tagen, in acht (18,6%) unter fortgesetzter Initialtherapie nach der Frist von drei Tagen. Elf Patienten (25,6%) entfieberten nach Beginn der Folgetherapie. Ein Patient fieberte unter einer über die Dreitagesfrist hinaus fortgesetzten Initialtherapie wieder auf, ein anderer Patient innerhalb einer Woche nach Absetzen der Initialtherapie. Die Erfolgsrate des gesamten Therapieschemas bei FUO betrug demnach 95,3%, die der Initialtherapie 53,5%.

Die mediane Fieberdauer betrug auch hier 3 Tage (Spanne: 1-17 Tage), (siehe Tabelle 20, Abb. 11).

Die Unterschiede zwischen den Erfolgsraten der beiden Therapiegruppen waren nicht signifikant. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Fieber- und Therapiedauer.

	Imipenem	Ceftazidim/Teicoplanin	Unterschied
Erfolgsrate der Initialtherapie	24 von 41 (58,5%)	23 von 43 (53,5%)	ns
Erfolgsrate des Therapieregimes	40 von 41 (97,6%)	41 von 43 (95,3%)	ns
Rückfälle noch unter Therapie	1 (2,4%)	1 (2,3%)	ns
Rückfälle innerhalb einer Woche	0	1 (2,3%)	ns
mediane Therapiedauer (Min.-Max.)	5 (3-13) Tage	4 (3-18) Tage	ns
mediane Fieberdauer (Min.-Max.)	3 (1-12) Tage	3 (1-17) Tage	ns

Tabelle 20: Effektivität der beiden Therapieschemata bei FUO (ns= nicht signifikant)

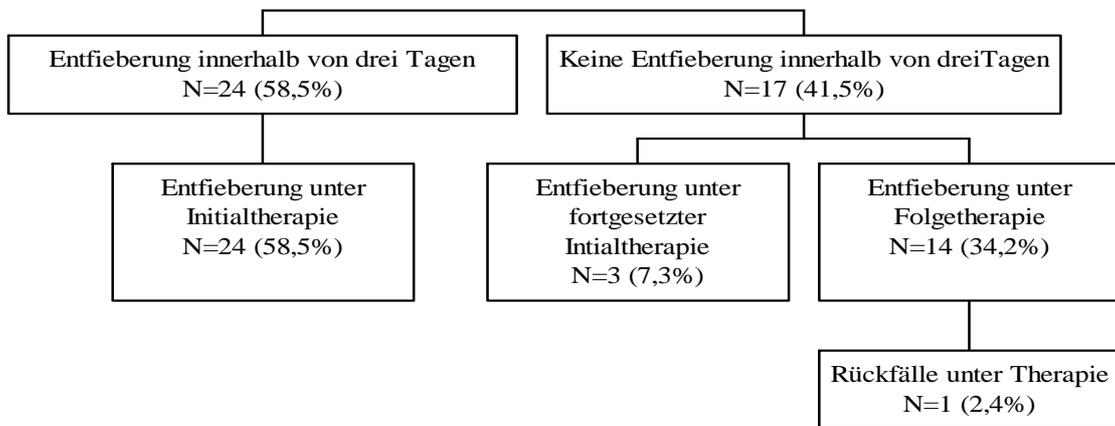


Abb. 10: Verlauf der FUO-Episoden nach initialer Monotherapie mit Imipenem (N=41)

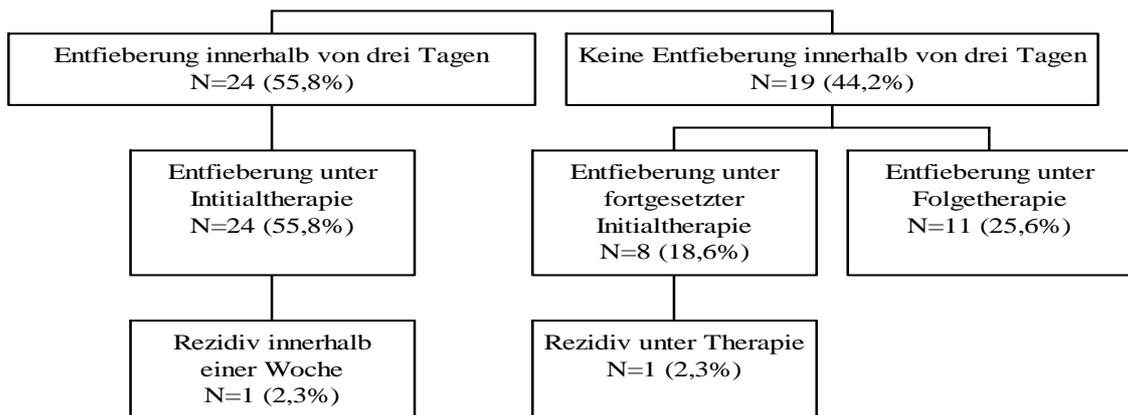


Abb. 11: Verlauf der FUO-Episoden nach initialer Kombinationstherapie mit Ceftazidim und Teicoplanin (N=43)

### Therapieerfolg bei Infektionen mit gram-negativen Erregern (Tabelle 21)

Alle Infektionen mit gram-negativen Erregern wurden nach dem "neuen" Regime initial mit Imipenem therapiert. Dabei kam es in zwei Fällen noch unter der Initialtherapie zur Entfieberung (Erfolgsrate der Initialtherapie: 33,3%). In drei Fällen entfiebernten die Patienten unter einer modifizierten Therapie, ein Patient entfiebernte am ersten Tag der Folgetherapie. Alle gram-negativen Bakterien reagierten auf Imipenem sensibel. Alle Infektionen konnten erfolgreich behandelt werden. Die mediane Fieberdauer betrug sieben Tage. Die mediane Therapiedauer betrug 10 Tage (Spanne: 7-25 Tage).

Erreger	Initialtherapie	Folgetherapie/ Therapiemodifikation	Fieberdauer in Tagen
E.coli	Imipenem	ab Tag 8 + Gentamicin	8
E.coli	Imipenem	ab Tag 3 Ceftazidim+Teicoplanin	7
E.coli	Imipenem	ab Tag 4 Cefotaxim+Amikacin	2
E.coli	Imipenem	ab Tag 3 + Teicoplanin	3
Klebsiellen	Imipenem	keine	3
Klebsiellen	Imipenem	ab Tag 4 Ceftazidim+Tobramycin	9

Tabelle 21: Effektivität der antibiotischen Therapie bei Infektionen mit gram-negativen Bakterien

### Therapieerfolg bei mikrobiologisch gesicherten Infektionen mit gram-positiven Erregern (Tabelle 22)

Die Erfolgsrate der initialen Monotherapie bei Infektionen mit gram-positiven Erregern betrug 20%, die der initialen Kombinationstherapie (Ceftazidim/Teicoplanin) 100%. Der Unterschied ist signifikant ( $p=0,01$ ). Insgesamt waren beide Therapieregime (d.h. Initialtherapie plus Folgetherapie) zu 100% erfolgreich. Die mediane Fieberdauer nach initialer Monotherapie betrug drei, nach initialer Kombinationstherapie zwei Tage. Der Unterschied ist ebenfalls schwach signifikant ( $p=0,05$ ). Auch erwies sich die mediane Therapiedauer nach initialer Kombinationstherapie als signifikant kürzer (3 (2-5) Tage) als nach initialer Monotherapie (6 (4-14) Tage) ( $p=0,04$ ). Die gram-positiven Erreger wurden nicht auf ihre Sensibilität gegenüber den eingesetzten Antibiotika untersucht.

Erreger	Initialtherapie	Folgetherapie/ Therapiemodifikation	Fieberdauer
S.epidermidis	Imipenem/Cilastat	+ Teicoplanin (Tag 3)	3
S.epidermidis	Imipenem/Cilastat	+ Teicoplanin (Tag 3)	5
S.epidermidis	Imipenem/Cilastat	keine	2
S.epidermidis	Imipenem/Cilastat	+ Teicoplanin (Tag 3)	3
S.epidermidis	Ceftazidim/Teicoplanin	keine	2
S.epidermidis	Ceftazidim/Teicoplanin	keine	1
S.epidermidis	Ceftazidim/Teicoplanin	keine	3
S.aureus	Imipenem/Cilastat	+ Teicoplanin (Tag 2)	5
S.aureus	Ceftazidim/Teicoplanin	keine	2
Bacillus cereus	Cefotaxim/Piperacillin	keine	3

Tabelle 22: Effektivität der antibiotischen Therapie bei Infektionen mit gram-positiven Bakterien.

### Effektivität der antibiotischen Therapie bei klinisch dokumentierten Infektionen

(Tabelle 23)

Ab dem Zeitpunkt des Einsatzes des "neuen" empirischen Behandlungsregimes wurden nur zwei klinisch dokumentierte Infektionen beobachtet. Ein statistischer Vergleich ist daher nicht möglich. Alle klinischen Infektionen wurden erfolgreich behandelt. Zwei Patienten, von denen jeweils einer initial mit Imipenem-Monotherapie bzw. mit der Kombinationstherapie behandelt wurde, wurden aufgrund des Verdachtes auf eine Infektion mit Aspergillus auch antimykotisch behandelt (siehe Tabelle 23).

Infektion	Initialtherapie	Folgetherapie/ Therapiemodifikation	Fieberdauer in Tagen
Pneumonie	Imipenem/Cilastat	keine	7
Pneumonie	Imipenem/Cilastat	ab Tag 3 plus Teicoplanin und Flucytosin und Amphotericin B	17
Pneumonie	Ceftazidim/Teicoplanin	keine	2
Pneumonie	Ceftazidim/Teicoplanin	ab Tag 5 Imipenemmonotherapie	7
Pneumonie	Ceftazidim/Teicoplanin	ab Tag 4 + Amphotericin B	3
Osteo- myelitis	Ceftazidim/Teicoplanin	ab Tag 2 + Cefotaxim, ab Tag 4 Clindamycinmonotherapie	4
Cellulitis	Ceftazidim/Teicoplanin	keine	1

Tabelle 23: Effektivität der beiden Therapieregime bei klinisch dokumentierten Infektionen

### 2.3 Nebenwirkungen

Unter keinem der beiden Therapieregime mußte die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen oder Sekundärinfektionen modifiziert werden. Insbesondere konnte durch langsames Infundieren des Medikamentes die Übelkeit auf ein verträgliches Ausmaß reduziert werden. Unter der hier verwendeten Imipenemdosierung (max. 2g/d) kam es zu keinen Krampfanfällen oder anderen zentralnervösen Störungen. Auch wurden keine Clostridien assoziierte Diarrhoen festgestellt.

## V Diskussion

### 1. Diagnostischer Wert der Interleukine-6 und -8 in der Frühphase einer Fieberepisode bei Chemotherapie-bedingter Neutropenie im Vergleich zu dem des C-reaktiven Proteins

Die Chemotherapie-bedingte Neutropenie und die damit assoziierte erhöhte Morbidität und Letalität durch Infektionen ist eines der größten Probleme der onkologischen Patienten in der Pädiatrie (8,13,34,106). Der Verlauf einer neutropenen Phase wird oft durch Fieberepisoden kompliziert. Da sich Patienten mit Fieber und Neutropenie, die eine schwere Infektion haben und einer intensiven Behandlung bedürfen, bei Fieberbeginn weder durch die klinische Symptomatik noch durch laborchemische Parameter von Patienten unterscheiden lassen, die lediglich einer kurzzeitigen ambulanten oder möglicherweise gar keiner antibiotischen Therapie bedürften, ist es derzeit Standard, alle pädiatrischen Patienten mit Fieber und Neutropenie stationär aufzunehmen und mit intravenösen Antibiotikagaben zu behandeln (41). Diese Vorgehensweise hat die Mortalität bei febriler Neutropenie drastisch senken können. Aufgrund der Nachteile und Risiken (wie z.B. Belastung der Patienten und deren Familien durch lange stationäre Aufenthalte, Risiko der Resistenzbildung und Toxizität sowie hohe Kosten) wäre eine risikoadaptierte und differenzierte Therapie wünschenswert.

Die von einigen Autoren unternommenen Versuche, onkologische Patienten anhand klinischer Kriterien in Risikogruppen einzuteilen, geben Hinweise auf das Risiko, während einer Chemotherapie eine Infektion zu erleiden. Sie helfen jedoch nicht bei der Klärung der Fieberätiologie in der konkreten Situation, wenn sich der Patient mit Fieber und Neutropenie vorstellt (55,66,102-104).

Ein derzeit im Klinikalltag wichtiger diagnostischer Laborparameter im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen ist das C-reaktive Protein (CrP). Die maximale CrP-Konzentration im Verlauf einer entzündlichen Reaktion kann 24-48 Stunden nach deren Beginn gemessen werden (29,67,74). Die Interleukine-6 und -8 induzieren die Akut-Phase-Reaktion und damit unter anderem die Produktion des C-reaktiven Proteins (31,36). Dies erklärt, warum die maximale Konzentration der beiden Cytokine bereits zu Beginn der Fieberepisode, 12-24 Stunden vor dem CrP-Maximum, gemessen werden kann (23,32,37,38,67,82). Die Frage ist, ob beide Interleukine in der so wichtigen

Frühdiagnostik bei Fieber und Neutropenie hilfreiche Parameter sein könnten und dem CrP eventuell sogar überlegen sind. In einigen Studien, vor allem an erwachsenen Patienten mit Fieber und Neutropenie, wurden bereits Zusammenhänge zwischen der Fieberätiologie bzw. dem klinischen Verlauf und dem Interleukin-6 beschrieben (5,18,24,26,29,37,72,100,101). Weniger Studien haben sich bisher mit dem diagnostischen Wert des IL-8 bei dieser Fragestellung beschäftigt (18,23,24,29,44,47,72,108).

In der vorliegenden Untersuchung konnten die höchsten Interleukinkonzentrationen am Aufnahmetag bei Infektionen mit gram-negativen Erregern, bei S.aureus Infektionen und bei systemischen Mykosen gemessen werden (siehe Abb. 3 und 5). Die Konzentrationen von IL-6 und IL-8 im Rahmen dieser Infektionen unterschieden sich höchst signifikant von denen bei anderen Fieberepisoden, wie FUO, S.epidermidis Infektionen, klinisch dokumentierte Infektionen.

Entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Studie wurden in den meisten dazu bisher veröffentlichten Studien signifikant höhere IL-6 Konzentrationen bei Infektionen mit gram-negativen Erregern als bei solchen mit gram-positiven gemessen (18,24,32,37,47). Möglicherweise liegt die Erklärung dafür darin, dass gram-positive und gram-negative Erreger über jeweils verschiedene Mechanismen zur Induktion der IL-6 Freisetzung führen. Während gram-negative Bakterien Endotoxine aus der Zellwand freisetzen, die über den CD14 Rezeptor der Monozyten direkt zur Freisetzung des Interleukins führen, wird die IL-6 Freisetzung bei gram-positiven Erregern erst durch die bei Neutropenie meist ebenfalls stark verminderten Lymphozyten vermittelt (51,59,63,94). In einer Studie mit immunkompetenten Patienten konnte hinsichtlich der IL-6 Konzentrationen kein Unterschied zwischen Infektionen mit gram-negativen und Infektionen mit gram-positiven Erregern gefunden werden (33). Allerdings gilt es zu bedenken, daß in der genannten Studie (33) alle Patienten unter schweren septischen Infektionen litten. Die mit niedrigeren Interleukinkonzentrationen assoziierten, bei onkologische Patienten häufigen S.epidermidis Infektionen waren in der Studie nicht ursächlich für den septischen Verlauf.

Sowohl in der vorliegenden Studie als auch in anderen veröffentlichten Untersuchungen (18,23,29,37,43) an neutropenen Patienten fanden sich immer wieder auch bei Infektionen mit gram-positiven Erregern IL-6 Spiegel, die im Bereich der bei Infektionen mit gram-negativen Erregern vorkommenden Konzentrationen lagen, ohne dass jedoch eine genaue Angabe zur Taxonomie gemacht wurde. Steinmetz (100)

beschreibt sogar höhere Konzentrationen bei gram-positiven Erregern als bei gram-negativen und assoziierte außerdem höhere Konzentrationen mit einer höheren Letalität. Allerdings hat Steinmetz die IL-6 Konzentrationen nicht den einzelnen Erregern zugeordnet, so dass nicht klar ist, ob es sich dabei zum Beispiel um *S.epidermidis* oder *S.aureus* Infektionen handelte. Auch Fleischhack beschreibt in ihrer Studie (29) eine niedrige Sensitivität der beiden Interleukine für die Erkennung von Infektionen mit gram-negativen Erregern. Die IL-8 Konzentrationen lagen in dieser Studie bei Infektionen mit gram-positiven Erregern sogar über denen mit gram-negativen Erregern, die IL-6 Konzentrationen bei gram-negativem Isolat nur wenig höher als bei gram-positiven. Auch in dieser Studie wurden keine Angaben zur Taxonomie der gram-positiven Erreger bzw. zum klinischen Verlauf der Fieberepisoden gemacht. Interessanterweise wurden fast nur halb so viele gram-positive Erreger wie gram-negative isoliert. In unserer Studie wurden in der Gruppe der Infektionen mit gram-positiven Erregern ausschließlich bei *S.aureus* Infektionen IL-6- und IL-8 Konzentrationen gefunden, die denen bei Infektionen mit gram-negativen Bakterien entsprachen. Die naheliegendste Erklärung dafür ist, daß die Interleukinkonzentration nicht von der Familie des Erregers abhängt, sondern vielmehr mit dem Ausmaß der entzündlichen Reaktion korreliert. *S.aureus* Infektionen sind ebenso wie Infektionen mit gram-negativen Erregern und systemische Mykosen mit einem schwereren Krankheitsbild verbunden als *S.epidermidis* Infektionen.

Bei Fieberepisoden unklarer Genese ließen sich in der überwiegenden Zahl der Fälle leicht erhöhte Interleukinkonzentrationen (weniger als 300 pg/ml) messen, die sich nicht signifikant von den Konzentrationen bei *S.epidermidis* Infektionen unterschieden. Möglicherweise handelt es sich auch bei FOU um mikrobiologisch nicht nachgewiesene Infektionen mit ähnlichen Keimen. Eine weitere plausible Erklärung für die erhöhten Interleukinwerte bei FOU wäre, dass gram-negative Bakterien durch Mukosadefekte eine Eintrittspforte finden und Endotoxine in der Blutbahn freisetzen. Vor allem die erste Hypothese würde durch die Beobachtung, daß nach dem Beginn der antibiotischen Therapie am zweiten Fiebertag niedrigere Interleukinspiegel als am Tag 1 gemessen wurden, gestützt.

Ob der Abfall der Interleukinkonzentration, der in der vorliegenden Studie bei allen Fieberepisoden zu beobachten war, einen prognostischen Wert hat, läßt sich anhand dieser Untersuchung nicht feststellen. Alle Infektionen konnten erfolgreich behandelt werden. Zwischen der Fieberdauer und den jeweiligen Interleukinkonzentrationen an

den ersten beiden Fiebertagen ließ sich keine Korrelation finden. In mehreren Studien wurde ein positiver Zusammenhang zwischen hohen Interleukin-6-Konzentrationen und einer erhöhten Letalität bei immunkompetenten (3,11,33,107) und neutropenen Patienten (23,38,43,72) gezeigt. Auch zwischen hohen IL-8 Konzentrationen und der Prognose einer Infektionserkrankung wurde bereits ein Zusammenhang beschrieben (23,72). Bei einem einzigen Patienten unserer Studie mit einer schweren E.coli Sepsis, der kreislaufinstabil wurde, ging die initial stark erhöhte Cytokinkonzentration bereits am zweiten Tag trotz des schlechten Allgemeinzustandes deutlich zurück. Auch bei persistierendem Endotoxinschock wurde –wie in unserer Studie bei einem Patienten mit Multiorganversagen im Rahmen einer Infektion beobachtet- über fallende Interleukinkonzentrationen berichtet (33). Die prognostische Relevanz der Interleukine muß daher in zukünftigen Arbeiten noch weiter untersucht werden.

Der diagnostische Wert des CrP in der Frühphase von febrilen Episoden bei Neutropenie ist sehr umstritten. Der gegenüber den Interleukinen um ca. 12-24 Stunden verzögerte Anstieg des CrP (29,67,74) macht verständlich, daß der von Santolaya beschriebene hohe diagnostische Wert (91) in der Frühphase der Fieberepisode in weiteren Studien nicht reproduzierbar war (23,26,32,38,46,81).

Auch in der vorliegenden Untersuchung war der diagnostische Wert des CrP dem der Interleukine am ersten Fiebertag unterlegen. Der Unterschied zwischen den CrP Konzentrationen am ersten Fiebertag bei schweren Infektionen und denen der übrigen Fieberepisoden war auf einem niedrigeren Niveau signifikant als der zwischen den Interleukinkonzentrationen. Schwere Infektionen konnten mit einer deutlich niedrigeren Sensitivität und einem deutlich niedrigeren positiven Vorhersagewert von den übrigen Fieberepisoden differenziert werden. In dieser Studie ließ sich die höchste Validität bei der Erfassung schwerer Infektionen mit der Bestimmung der Interleukine, und hier vor allem des IL-6 bei einem Grenzwert von 500 pg/ml berechnen. Fleischhack (29) setzt einen wesentlich niedrigeren Grenzwert (20 pg/ml) an, um z.B. Infektionen mit gram-negativen Erregern von den anderen Fieberepisoden zu differenzieren, während Kern (47) einen Grenzwert von 2000 pg/ml vorschlägt. Hierfür sind sicherlich unterschiedliche Qualitäten der eingesetzten Assays verantwortlich.

Der Unterschied zwischen den IL-8 Konzentrationen bei Infektionen mit gram-negativen Erregern und denen mit gram-positiven Erregern war in dieser Studie nicht signifikant.

Bevor man anhand der IL-6 oder IL-8 Werte therapeutische Konsequenzen zieht, ist es

jedoch unbedingt nötig, in großen, prospektiven multizentrischen Studien die hier gefundenen Daten zu validieren. Auch die Normierung der Assays zur Bestimmung der Interleukine erscheint für einen Vergleich der Grenzwerte unerlässlich (24,29,100).

## 2. Effektivität einer initialen Monotherapie mit Imipenem zur Behandlung von Patienten mit Fieber und Neutropenie im Vergleich zur Effektivität einer initialen Kombinationstherapie mit Ceftazidim und Teicoplanin

In der vorliegenden Studie wurde die Effektivität einer initialen Imipenem-Monotherapie im Rahmen eines Therapieregimes zur Behandlung febriler Neutropenie untersucht und mit der Effektivität einer initialen Ceftazidim/Teicoplanin-Kombinationstherapie verglichen (siehe Abb.1). Die Untersuchung erfolgte an einem pädiatrischen Patientengut mit einem breiten Spektrum onkologischer Grunderkrankungen. Von insgesamt 106 auswertbaren Fieberepisoden wurde initial 54 mal mit Imipenem, 52 mal mit der Kombination behandelt. In beiden Gruppen waren sowohl die FUO-Episoden als auch die Infektionen mit gram-positiven Bakterien etwa gleich häufig repräsentiert. Dagegen wurden alle Infektionen, die durch gram-negative Erreger hervorgerufen wurden, initial mit Imipenem, fünf der sieben klinisch dokumentierten Infektionen initial mit der Kombinationstherapie behandelt. Die ungleiche Verteilung der Fieberkategorien (siehe Tabelle 18) erklärt sich aus der Tatsache, dass beide Therapieschemata in zwei aufeinanderfolgenden Zeitabschnitten zum Einsatz kamen und demzufolge keine Randomisierung in Therapiegruppen erfolgte. Während des Beobachtungszeitraumes wurden alle Fieberepisoden erfolgreich behandelt, d.h. es gab keinen Todesfall infolge einer Infektion. Die Gesamteffektivität beider Therapieregime, das heißt die Anzahl der dauerhaften Entfieberungen ohne Modifikation des vorgegebenen Therapieregimes war vergleichbar gut (88,9% nach initialer Imipenemtherapie, 90,4% nach initialer Kombinationstherapie).

Die Erfolgsrate der Initialtherapie, das heißt die Anzahl der Fieberepisoden, in denen es zu einer dauerhaften Entfieberung innerhalb von drei Tagen ohne Therapiemodifikation kam, betrug nach initialer Monotherapie 50%, nach initialer Kombinationstherapie 53,9%. Dieses Ergebnis lässt sich mit den dazu im Verhältnis wesentlich besseren Erfolgsraten anderer Studien von 69-93% für Imipenem (1,7,30,42,52,65,68,69,80,111) und von 60-63,5% für die Ceftazidim/Teicoplanin Kombination (14,70) nur schwer vergleichen. Dies liegt vor allem an der unterschiedlichen Definition des Begriffes Erfolg, der in den oben aufgeführten Studien z.B. an keine bestimmte Zeitspanne, innerhalb der die Patienten entfiebert sein sollten, gebunden war. Meist wurde bereits das Überleben der Fieberepisode als Erfolg gewertet, unabhängig davon, ob die Therapie ergänzt oder modifiziert werden musste (1,7,42,65,80,111). Hinsichtlich der

Dosierung bestanden keine Unterschiede zu unserer Studie.

Wenn auch nicht signifikant, so war die Erfolgsrate der initialen Kombinationstherapie tendenziell besser als die der initialen Monotherapie. Dieser Unterschied erklärt sich mit der besseren Wirksamkeit des Glykopeptids im gram-positiven Bereich. Alle initial kombiniert behandelten Patienten, bei denen ein gram-positiver Erreger nachgewiesen werden konnte, entfieberten noch unter der Initialtherapie, während vier der fünf initial mit Imipenem behandelten Patienten mit Infektionen mit gram-positiven Erregern erst nach Zugabe von Teicoplanin entfieberten. Eine initial mit Imipenem behandelte S.epidermidis Infektion konnte bereits mit der initialen Therapie erfolgreich behandelt werden. Somit waren sowohl die Fieber- als auch die Therapiedauer bei den initial kombiniert behandelten Patienten mit Infektionen mit gram-positiven Erregern signifikant kürzer als nach initialer Monotherapie. Alle Infektionen mit gram-negativen Keimen wurden mit Imipenem effektiv behandelt. Allerdings wurde die Therapie bei vier Patienten um Aminoglycoside erweitert, um die Gefahr einer Resistenzbildung weiter zu verringern. Die prozentual häufigsten Fieberepisoden bei Patienten mit Chemotherapie-bedingter Neutropenie, die FUO Episoden wurden mit beiden Therapieschemata gleich effektiv behandelt. Aus den oben genannten Gründen läßt die Studie keinen Vergleich hinsichtlich anderer Fieberursachen zu.

Die gute Wirksamkeit einer Imipenem-Monotherapie bei der Behandlung febriler Neutropenie ist bereits mehrfach beschrieben worden (1,9,30,42,52,54,65,68,69,96,111). Auch in unserer Studie sind fast die Hälfte der Patienten unter dieser Therapie allein innerhalb von drei Tagen entfiebert. Im Vergleich mit einer Ceftazidim-Monotherapie war Imipenem in allen hierzu veröffentlichten Studien etwa gleich wirksam (1,30,52,68,80,85). Dennoch besitzen beide Antibiotika therapeutische Lücken, die vor allem im gram-positiven Bereich liegen (40,99). Koagulase negative Staphylokokken, oxacillin-resistente S.aureus und S.epidermidis sowie Enterokokken, Penicillin-resistente Pneumokokken und Viridans-Streptokokken werden durch die Antibiotika beispielsweise nicht sicher erfaßt. In den letzten Dekaden hat sich das Erregerspektrum bei onkologischen Patienten mit bakteriellen Infektionen vom gram-negativen zum gram-positiven Bereich verschoben. Mögliche Ursachen sind in der Verwendung von zentralvenösen Dauerkathetern oder der antibiotische Prophylaxe gegen gram-negative Bakterien zu sehen. 60-70% der mikrobiologisch isolierten Erreger sind gram-positiv (12,40,61,89,110). Um dieser Tendenz gerecht zu werden, wurden Glykopeptide in vielen Zentren in die Therapieschemata als Elemente

der Initialtherapie aufgenommen (7,48,61,86). Wie erwartet, konnte dadurch die Effektivität der Initialtherapie gesteigert werden (27,62,97). Auch anhand der Ergebnisse dieser Studie läßt sich dies nachvollziehen.

Der ungezielte Einsatz der Glykopeptide als Element der Initialtherapie birgt jedoch mehrere Nachteile und Risiken. Vancomycin und Teicoplanin gelten als Reserveantibiotika für den gram-positiven Bereich (41,98). Durch den häufigen Gebrauch dieser Antibiotika leistet man der gefährlichen Tendenz zur Resistenzbildung (Enterokokken, S.aureus) Vorschub (16,17,50,77). Da onkologische Patienten durch eine große Menge und Vielzahl von Medikamenten belastet sind, ist das Bestreben, medikamentenassoziierte Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, besonders ernst zu nehmen. Mögliche unerwünschte Wirkungen einer Teicoplanintherapie sind z.B. Übelkeit, allergische Reaktionen, Nephrotoxizität, Hör- und Gleichgewichtsstörungen (86,98). Darüber hinaus ist eine mögliche Ersparnis im Kosten- und Personalaufwand kein unwesentliches Argument für die Monotherapie.

Mehrere Autoren haben zeigen können, daß Teicoplanin als Element der Initialtherapie die Letalität infolge von Infektionen nicht beeinflussen konnte und auch dessen Einsatz als „second-line“ Antibiotikum noch zu guten Erfolgen führte (14,57,62,70). Ohne die empirische initiale Teicoplanintherapie wurde jedoch eine etwas längere Fieberdauer beobachtet bzw. mußten die Therapieregime häufiger modifiziert werden. Auch mit den Ergebnissen unserer Untersuchung wird diese Beobachtung unterstützt. Alle Infektionen mit gram-positiven Erregern ließen sich auch nach Bekanntwerden des mikrobiologischen Ergebnisses durch die Erweiterung der Therapie mit Teicoplanin noch gut behandeln.

Die Frage, wie lange die antibiotische Therapie nach der Entfieberung bei Patienten mit Neutropenie fortgesetzt werden sollte, wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren empfehlen eine Fortsetzung der antibiotischen Therapie bis zum Ende der Neutropeniedauer oder zumindest für weitere fünf Tage nach der Entfieberung (1,9,30,80). Andere schlagen vor, die antibiotische Therapie zu beenden, wenn der Patient 24 Stunden fieberfrei ist und sich eine Tendenz zur Erholung des Knochenmarks zeigt (66,4). In unserer Studie wurde die antibiotische Therapie bei Patienten mit FUO unabhängig von der Granulozytenzahl 24 Stunden nach Entfieberung bzw. nach mindestens 72-stündiger Therapie beendet, wenn sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand befand. Nach Beginn der antibiotischen Therapie mit Imipenem kam es zu keinem Rückfall des Fiebers nach Beendigung der antibiotischen Therapie,

während es in der Gruppe der initial mit der Ceftazidim/Teicoplanin Kombination behandelten Patienten in einem einzigen Fall zwei Tage nach Therapieende erneut zum Fieberanstieg kam. Aufgrund dieser positiven Erfahrungen wurde die frühzeitige Beendigung der antibiotischen Therapie unter den oben genannten Voraussetzungen als Standard beibehalten. Zu einem ähnlichen Ergebnis ist man in zwei Studien bei Kindern mit insgesamt 76 Fieberepisoden während Chemotherapie-bedingter Neutropenie gekommen, in denen der Therapieerfolg einer kurzzeitigen intravenösen antibiotischen Therapie bei Kindern mit Fieber und Chemotherapie-bedingter Neutropenie untersucht wurde (12,109). In einer Studie wurden die Patienten in den ersten 48 Stunden nach Entlassung ambulant untersucht und das Blutbild täglich bis zur Erholung des Knochenmarks kontrolliert (109). Vier der Patienten mussten wegen eines erneuten Fieberanstieges erneut stationär aufgenommen und antibiotisch behandelt werden. Alle Patienten wurden erfolgreich therapiert und keiner verstarb an den Folgen einer Infektion. Santolaya fand in einer Studie, in der 36 FUO-Episoden untersucht wurden, keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Therapieerfolg bei Patienten, die bis zum Ende der Neutropenie und denen, die nur kurzzeitig behandelt wurden (91).

Hinsichtlich der Nebenwirkungsrate gab es keine Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen. Insbesondere konnten die andernorts (26,68,69) bei gleicher Dosierung beschriebenen gravierenden Nebenwirkungen des Imipenems, wie zentralnervöse Störungen und Clostridium difficile assoziierte Diarrhoen, hier nicht beobachtet werden. Durch langsames Infundieren (über eine halbe bis eine Stunde) wurde die Übelkeit auf ein erträgliches Ausmaß reduziert, so dass insgesamt keine Imipenemtherapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte.

Die Imipenemmonotherapie als Initialtherapie im Rahmen eines empirischen Therapieregimes stellt damit eine gute therapeutische Option bei Patienten mit febriler Neutropenie dar. Der erfahrungsgemäß selten fulminante Verlauf von Infektionen mit gram-positiven Erregern scheint einen verzögerten Einsatz von Teicoplanin bzw. Glykopeptiden zu rechtfertigen.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich jedoch nur bedingt für andere pädiatrisch onkologische Abteilungen verwenden, da sich die Auswahl der Antibiotika für ein empirisches Therapieregime immer an der epidemiologischen Situation der entsprechenden Klinik bzw. Abteilung richten muß.

## VI Zusammenfassung

Onkologische Patienten sind während der Phase der Chemotherapie-bedingten Knochenmarkdepression besonders durch Infektionen bedroht. Da bisher keine Parameter bekannt sind, die eine schwerwiegende bakterielle Infektion zu Beginn einer Fieberepisode von anderen Fieberursachen sicher differenziert, werden diese Patienten bei Fieber und Neutropenie trotz der damit verbundenen Nachteile und Risiken, wie z.B. mögliche Resistenzbildung, Toxizität der Antibiotika, Risiko nosokomialer Infektionen, psychische Belastung der kleinen Patienten und deren Eltern, sofort stationär aufgenommen und intravenös mit Antibiotika behandelt. In der vorliegenden Studie wurde der diagnostische Wert der Interleukine 6 und –8 für die Früherkennung schwerer Infektionen bei pädiatrischen Patienten mit Fieber und Chemotherapie-bedingter Neutropenie untersucht und mit dem diagnostischen Wert des CrP verglichen. In einem Beobachtungszeitraum von 15 Monaten wurden in 128 Fieberepisoden bei 55 Patienten mit einem breiten Spektrum onkologischer Grunderkrankungen die Konzentrationen der Parameter an den ersten Fiebertagen bestimmt. Neben 95 FUO-Episoden wurden sechs bakterielle Infektionen mit gram-negativem Erreger, 19 bakterielle Infektionen mit gram-positivem Erreger, drei Pilzinfektionen und fünf klinisch dokumentierte Infektionen behandelt. Es zeigten sich signifikant höhere IL-6 und IL-8 Konzentrationen am ersten Fiebertag bei Infektionen mit gram-negativen Bakterien, S.aureus und Pilzen, also bei potentiell schwerer verlaufenden Infektionen als bei FUO, S.epidermidis- und klinisch dokumentierten Infektionen. Schwere Infektionen konnten mit einer deutlich höheren Sensitivität und Spezifität von anderen Fieberursachen durch die Interleukine als durch das CrP unterschieden werden. Die Interleukine-6 und –8 könnten im Gegensatz zum CrP eine wertvolle Hilfe in der Frühdiagnostik von schwerwiegenden Infektionen bei pädiatrischen Patienten mit chemotherapiebedingter Neutropenie und Fieber sein. Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse müssen jedoch vor einem routinemäßigen Einsatz im Klinikalltag in großen, prospektiven Studien validiert werden.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war, den Therapieerfolg einer initialen Monotherapie mit Imipenem/Cilastat zur Behandlung von Kindern mit Fieber und Chemotherapie-bedingter Neutropenie zu untersuchen und mit dem Therapieerfolg einer initialen Therapie mit einer Ceftazidim/Teicoplanin Kombination zu vergleichen. In insgesamt

106 auswertbaren Fieberepisoden wurde 54 mal initial mit der Monotherapie und 52 mal initial mit der Kombinationstherapie behandelt. Die antibiotische Therapie wurde nach einer Mindestdauer von 72 Stunden beendet, wenn der Patient 24 Stunden fieberfrei war und die Kriterien für FUO erfüllt waren, d.h., kein Erreger nachgewiesen werden konnte und keine weiteren klinischen Zeichen einer Infektion bestanden. Keiner der Patienten verstarb infolge einer Infektion. Rund die Hälfte der Patienten entfieberten in beiden Therapiegruppen innerhalb von drei Tagen unter der Initialtherapie. Beide Therapiegruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Therapiedauer, der Fieberdauer und hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit und waren damit gleich effektiv. Lediglich bei den Infektionen mit gram-positiven Erregern zeigte sich erwartungsgemäß, dass die initiale Kombinationstherapie aufgrund des Teicoplaninanteils zu einer rascheren Entfieberung führte. Alle Patienten, die initial mit der Imipenemmonotherapie behandelt wurden, konnten nach Eintreffen des Antibiotogramms erfolgreich behandelt werden.

Glykopeptide sind Reserveantibiotika, die möglichst gezielt und sparsam eingesetzt werden sollten, um einer Resistenzbildung vorzubeugen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass auch der verzögerte Einsatz von Teicoplanin in der Folgetherapie bzw. in Kenntnis des Antibiotogramms den Therapieerfolg nicht signifikant vermindert und dadurch keine bedrohliche Situation für einen Patienten entstand. Vorteile einer Monotherapie sind außerdem eine potentiell geringere Toxizität, und ein potentiell geringerer Kosten- und Personalaufwand. Wir ziehen aus den genannten Gründen eine initiale Monotherapie mit Imipenem einer initialen Therapie mit einer Ceftazidim/Teicoplanin Kombination vor.

Nach frühzeitiger Beendigung der antibiotischen Therapie bei Patienten mit FUO unabhängig von der Granulozytenzahl im Blutbild kam es zu keiner Häufung von Rezidiven. Mit dieser Praxis könnte sich nicht nur das Risiko einer Resistenzbildung senken lassen. Ein verkürzter stationärer Aufenthalt verbessert die Lebensqualität der Patienten, nicht zuletzt bedeutet dies auch einen geringeren Kosten- und Personalaufwand.

## VII Schlussfolgerungen

1. Die Cytokine IL-6 und IL-8 sind möglicherweise wertvolle Parameter in der Frühdiagnostik bei Kindern mit Fieber und Chemotherapie-bedingter Neutropenie. Die Aussagekraft durch die beiden Parameter für die Erkennung schwerwiegender Infektionen, die einer intensiven Therapie bedürfen, ist der des CrP überlegen. Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse müssen jedoch vor einem routinemäßigen Einsatz im Klinikalltag in großen, prospektiven Studien validiert werden.

2. Für pädiatrische Patienten mit Fieber bei Chemotherapie-bedingter Neutropenie ist eine initiale Monotherapie mit Imipenem geeignet. Eine Beendigung der antibiotischen Therapie nach mindestens 72-stündiger Behandlungsdauer und 24 Stunden Fieberfreiheit bei gutem Allgemeinzustand unabhängig von der Anzahl der Granulozyten im peripheren Blutbild führte zu keiner Häufung von Rezidiven. Die Patienten konnten frühzeitig entlassen werden. Durch diese Praxis können möglicherweise Risiken der Resistenzbildung, nosokomialer Infektionen und Toxizität reduziert werden. Außerdem verbindet sich hiermit eine Verbesserung der Lebensqualität bei geringerem Kosten- und Personalaufwand. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich jedoch nur bedingt für andere pädiatrisch onkologische Abteilungen verwenden, da sich die Auswahl der Antibiotika für ein empirisches Therapieregime immer an der epidemiologischen Situation der entsprechenden Klinik bzw. Abteilung richten muß.

## VIII Literaturverzeichnis

1. Aparicio J., Oltra A., Llorca C., Montalar J., Herranz C. et al. Randomised comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996;32a:1739-43
2. Baggiolini M., Clark Lewis I., Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *Federation of European Biochemical Societies* 1992;307:97-101
3. Barriere S.L., Lowry S.F., An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Medicine* 1995;23:376-93
4. Bash R.O., Katz J.A., Cash J.V., Buchanan R.N., Buchanan G.R., Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994;74:189-96
5. Bayer L., Schontube M., Dorffel W. C-reactive protein, IL-6 and procalcitonin as infection parameters in children with oncologic diseases. *Klin Padiar* 2000; 212:326-31
6. Bochud P.Y., Calandra T., Fancioli P., Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97:256-64
7. Bodey G.P. Abi-Said D., Rolston K., Raad I., Whimbey E., Imipenem or Cefoperazone-Sulbactam combined with vancomycin for therapy of presumed or proven infection in neutropenic cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:625-34
8. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-49
9. Böhme A., Just-Nübling G., Bergmann L., Shah P.M., Stille W., Hoelzer D., A randomized study of imipenem compared to cefotaxime plus piperacillin as initial therapy of infections in granulocytopenic patients. *Infection* 1995;23:349-55
10. Bone R.C., The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-69
11. Calandra, T., Gerain, J., Heumann, D., Baumgartner J.-D., Glauser M., High circulating levels of interleukin 6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med* 1991;91:23-29
12. Cohen K.J., Leamer K., Odom L., Greffe B., Stork L., Cessation of antibiotics regardless of ANC is safe in children with febrile neutropenia. A preliminary prospective trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:325-30

13. Celkan T., Ozkan A., Apak H., Diren A., Cam G., et al., Bacteremia in childhood cancer. *J Trop Pediatr* 2002; 48(6):373-77
14. Cony-Makhoul P., Brossard G., Marit G., Pellegrin J., Texier-Maugein J., Reiffers J., A prospective study comparing vancomycin and teicoplanin as second line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1990;76 (Suppl 2):35-40
15. Danner R.L., Suffredini A.F., van Dervort A.L., Detection of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) during septic shock in humans. *Clin Res* 1990;38:352A
16. Davies J.M., A review of the use of teicoplanin in haematological malignancy. *Eur J Haematol* 1998;59(Suppl.62):2-5
17. Davies J.M., A survey of the use of teicoplanin in patients with haematological malignancies and solid tumors. *Infection* 1998;26:389-95
18. De Bont E.S., Vallenga E. Swaanenburg J.C., Fidler V., Visser van Brummen P.J., Kamps W.A., Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicaemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Hematol* 1999; 107(2):375-80
19. De Jace P., Klastersky J., Comparative review of combination therapy: two beta-lactams versus beta-lactam plus aminoglycoside. *Am J Med* 1988;80 (Suppl. 6b):29-38
20. De Jongh C.A., Joshi J.H., Thompson B.W., Newman D.A., Finley R.S. et al. A double beta-lactam combination versus an aminoglycoside containing regimen as empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80(Suppl.5c):101-11
21. Detmers P.A., Lo S.K., Olsen-Egbert E., Walz A., Baggiolini M., Cohn Z.A., Neutrophil-activating protein 1/ Interleukin-8 stimulates the binding activity of the leukocyte adhesion receptor CD 11b/CD 18 on human neutrophils. *J Exp Med* 1990;171:1155-62
22. Elting L.S., Cantor S.B., Outcomes and costs of febrile neutropenia: adventures in the science and art of treatment choices. *Support Care Cancer* 2002; 10(3):189-96
23. Engel A., Mack E., Kern P. Kern W.V., An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1995;26:215-21
24. Engel A., Kern W.V., Mürdter G., Kern P., Kinetics and correlation with body-temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia. *Infection* 1994;22:160-64

25. Engervall P., Anderson B., Björkholm M., Clinical significance of serum cytokine patterns during start of fever in patients with neutropenia. *Br J Haematol* 1995;91:838-45
26. Engervall P., Granström, M., Andersson, B. and Björkholm, M., Monitoring of endotoxin, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations in neutropenic patients with fever. *Eur J Haematol* 1995;54:226-34
27. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, Vancomycin added to empirical combination therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163:951-58
28. Fleischhack G., Hartmann C., Simon, Wulff B., Javers W. et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(6): 841-53
29. Fleischhack G., Kambeck I., Dubravka C., Hasan C., Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Hematol* 2000; 111:1093-1102
30. Freifeld A.G., Walsh T., Marshall D., Gress J., Steinberg S.M. et al., Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomised trial of ceftazidim versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76
31. Gauldie J., Northemann W., Fey G.H., IL-6 functions as an exocrine hormone in inflammation. *J Immunol* 1990;144:3804-08
32. Günther, G., Garlund, B., Hast, R., Kimby, E., Nordin, M., Wertlind, B., Endotoxaemia and inflammatory mediators in febrile patients with haematological disease. *J Int Med* 1995;237:27-33
33. Hack C.E., De Groot, E., Felt-Bersma R.J.F., Increased plasma levels of interleukin 6 in sepsis. *Blood* 1989;74:1704-10
34. Hann L., Viscoli C., Paesmans M., Gaya H. & Glauser M., A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. *Br J Hematol* 1997;99:580-88
35. Hauer C., Urban C., Slavec I., Gamillscheg A., Lackner H., Imipenem – antibiotic monotherapy in juvenile cancer patients with neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:229-41

36. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T., Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-636
37. Heney, D., Lewis, I.J., Evans, S.W., Banks, R., Bailey, C.C., Whicher, J.T., Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992;165:886-90
38. Herrmann, J.L., Blanchard, H. Brunengo, P., Lagrange, P.H., TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein kinetic values. *Infection* 1994;22:309-315
39. Hiramatsu K., Aritaka N., Hanaki H., Kawasaki S., Hosoda Y. et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350:1670-73
40. Hughes W.T., D., Brown A.E., Edwards J.E., Pizzo P.A., Rolston K.V.I., Young L.S., Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25(3):551-73
41. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. Brown A.E., Edwards J.E. et al., Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51
42. Huijgens P.C., Ossenkoppele G.J., Weijers T.F., van Loenen A.C., Simoons-Smit A.M. et al. Imipenem-cilastatin for empirical therapy in neutropenic patients with fever: an open study in patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 1991;46:42-46
43. Hynninen M., Valtonen M., Vaara M., Markkanen H., Kuusela P. Plasma endotoxin and cytotoxin levels in neutropenic and non neutropenic bacteremic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;4:1039-45
44. Hynninen M., Valtonen M., Vaara M., Markkanen H., Kuusela P. et al. Plasma interleukin-8, interleukin-10, and E-selectin levels in neutropenic and non-neutropenic bacteremic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:587-91
45. Jadeja L., Bolivar R., Fainstein V. Keating M., Mac Credie K. et al., Piperacillin plus vancomycin in the therapy of febrile episodes in cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:295-99
46. Katz J.A, Mustafa M.M., Bash R.O., Cash J.V., Buchanan G.R., Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:708-11

47. Kern W.V., Heiss M., Steinbach G. Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:832-35
48. Klastersky J., Management of infection in granulocytopenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1983;12:102-04
49. Klastersky J., Zinner S. H., Synergistic combination of antibiotics in gram negative bacillary infections. *Rev Infect Dis* 1982; 4:294-301
50. Krcmery V., Trupl J., Drgona L., Lacka J., Kukuckova E., Oracova E., Nosocomial bacteraemia due to vancomycin resistant *Staphylococcus epidermidis* in four patients with cancer, neutropenia and previous treatment with vancomycin. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1996;15:259-61
51. Lehrnbecher T., Foster C., Vazquez N., Mackall C.L., Chanock S.J., Therapy induced alterations in host defense in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;20:185-92,
52. Liang R., Yung R., Chiu E., Chau P.Y., Chan T.K. et al., Ceftazidim versus imipenem/cilastin as initial monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1336-41
53. Ligtenberg, P.C., Hoepelman I.M., Oude Sogtoen F.A., Dekker, A.W., van der Tweel, I. et al., C-reactive protein in the diagnosis and management of infections in granulocytopenic and non-granulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:25-31
54. Liu C., Wang F. A comparative study of ceftriaxone plus amikacin, ceftazidim plus amikacin and imipenem/cilastatin in the empiric therapy of febrile granulocytopenic cancer patients, *Chemother* 1989;35: (Suppl. 2):16-22
55. Lucas K.G., Brown A.E., Armstrong D., Chapman D., Heller G., The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996;77:791-98
56. Mainardi J., Shlaes D.M., Goering R.V., Shlaes J.M., Acar J.F. et al., Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of *staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1995; 171:1646-50
57. Martino P., Micozzi A., Gentile G., Racciah R., Girmenia C., Mandelli F., Piperacillin plus amikacin vs piperacillin plus amikacin plus teicoplanin for empirical

treatment of febrile episodes in neutropenic patients receiving quinolone prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1992;15:290-94

58. Marty C., Misset B., Tamion F., Fitting C., Carlet J., Cavaillon J.-M., Circulating interleukin-8 concentration in patients with multiple organ failure of septic and non septic origin. *Crit Care Med* 1994;22:673-79

59. Mackall C., Fleisher T., Brown M., Magrath I., Shad A. et al., Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood* 1994;84:2221-08;

60. Mackie P.H., Crockson R.A., Stuart J., C-reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1979;32:1253-56

61. Menichetti F., Martino P., Bucaneve G., Gentile G., D'Antonio Det al., Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic disorders. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2041-46

62. Micozzi A., Nucci M., Venditti M., Gentile M., Girmenia C. et al. Piperacillin/tazobactam/amikacin versus piperacillin/amikacin/teicoplanin in the empirical treatment of neutropenic patients. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1993;12:1-8

63. Miethke T., Wahl C., Heeg K., Echtenacher B., Krammer P.H. et al., T cell-mediated lethal shock triggered in mice by the superantigen staphylococcal enterotoxin B: critical role of tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1992;175:91-98;

64. Minamishima, I., Ohga, S., Ishii E., Matsuzaki A., Kai T. et al., Serum interleukin 6 and fever at diagnosis in children with acute leukemia. *Am J Ped Hematol Oncol* 1993;15:239-44

65. Mortimer J., Miller S., Black D., Kwok K., Kirby W.M., Comparison of cefoperazone and mezlocillin with imipenem as empiric therapy in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1988; 85 (Suppl 1a): 17-20

66. Mullen C.A., Buchanan G.R., Early discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990;8:1998-2004

67. Nijsten M.W., De Groot E.R., Ten Duis H.J. Klasen H.J., Jack C.E., Aarden L.A., Levels of interleukin 6 and acute phase response. *Lancet* 1987;ii:921-22

68. Norrby S.R., Finch R.G., Glauser M., Monotherapy in severe hospital acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastin. *J Antimicrob Chemother*, 1993;31:927-37
69. Norrby S.R., Vandercam B., Louie T., Runde V., Norberg B. et al., Imipenem-cilastin versus amikacin plus piperacillin in the treatment of infections in neutropenic patients: a prospective multi-clinic study. *Scand J Infect Dis* 1987;52:65-78
70. Novakova L., Donnelly J.P., de Pauw B.E., Ceftazidime as monotherapy or combined with teicoplanin for initial empiric treatment of presumed bacteremia in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:672-78
71. Nucci M., Landau M., Silveira F., Spector N., Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(10):651-53
72. Ostermann, H., Rothenburger, M., Mesters, R.M., van de Loo, J., Kienast, J., Cytokine response to infection in patients with acute myelogenous leukaemia following intensive chemotherapy. *Br J Haematol* 1994; 88:332-37
73. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P., The pathophysiologic role of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127-37
74. Pepys M.B., C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;i:653-57
75. Pizzo P.A Infectious complications in the child with cancer. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J Pediatr*. 1981;153-65
76. Pizzo P.A., Ladisch S., Robichaud K., Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 1980; 45:206-07
77. Plessis P., Lamy T., Donnio P.Y., Autuly F., Grulois I. et al., Epidemiologic analysis of glykopeptide-resistant Enterococcus strains in neutropenic patients receiving prolonged vancomycin administration. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995,14:959-63
78. Rackoff W.R., Gonin R., Robinson C., Kreissman S.G., Breitfeld P.P., Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14:919-24
79. Ramphal R., Bolger M., Oblon D.J., Sheretz R.J., Malone J.D., Rand K.H. et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for

- febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1062-67
80. Riikonen P., Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:18-23
81. Riikonen P., Jalanko H., Hovi L., Saarinen U.M., Fever and neutropenia in children with cancer: diagnostic parameters at presentation. *Acta Paediatr* 1993;82:271-75
82. Rintala E., Pulkki K., Mertsola J., Nevalainen T., Nikoskelainen J., Endotoxin, interleukin-6 and phospholipase-A2 as markers of sepsis in patients with hematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 1995;27(1):39-43
83. Rintala, E.K., Irjala, K., Nikoskelainen, J., Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:973-78
84. Roguin M., Kasis K., Arush M.W., Sharon R., Berant M., Fever and neutropenia in children with malignant disease. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13:503-10
85. Rolston K.V., Berkey D., Bodey G.P., Anaissii E.J., Khardori N.M. et al., A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992;152:283-91
86. Rolston K.V., Nguyen H., Amos G., Elting L., Fainstein V., Bodey G.P., A randomized double-blind trial of vancomycin versus teicoplanin treatment of gram-positive bacteremia in patients with cancer. *J Infect Dis* 1994; 169:350-55
87. Rolston K.V., Rarrand J.J., *Pseudomonas aeruginosa* – still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999; 29:463-64
88. Rose P.E., Johnston S.A., Meakin M., Mackie P.H., Stuart J., Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1981;34:263-66
89. Rubin M., Hathorn J.W., Marshall D., Gress J., Steinberg S.M., Pizzo P.A., Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Int Med* 1988; 108:30-35
90. Rubio M., Palau L., Vivas J., del Potro E., Diaz-Mediavilla J. et al. Predominance of gram-positive microorganisms is a cause of septicaemia in patients with haematological malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:101-04

91. Santolaya M.E., Cofre J., Beresi V., C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994; 18:589-95
92. Santolaya M.E., Villarroel M., Avendano L.F., Cofre J., Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997;25:92-7
93. Schimpff, S.C., Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl.5c): 13-20
94. Schumann R.R., Function of lipopolysaccharide (LPS)-binding protein (LBP) and CD14, the receptor for LPS/LBP complexes: a short review. *Res Immunol* 1992;143:11-15
95. Schwalbe R.S., Stapleton J.T., Giligan P.H., Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Engl J Med* 1987; 316:927-31
96. Shah P.M., Stille W., Monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastin for febrile episodes in neutropenic patients. *Infection* 1996;24:480-84
97. Shenep J.L., Hughes W.T., Roberson P.K., Blakenship K.R., Baker D.K. Meyer W.H., et al., Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988;319:1053-58
98. Simon C., Stille W., *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*, Schattauer Verlag Stuttgart/New York 1997, S.178ff.
99. Simon C., Stille W., *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*, Schattauer Verlag Stuttgart/New-York 1997, S.114
100. Steinmetz H.T., Herberitz A., Bertram M., Diehl V., Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 1995;171:225-28
101. Steinshamn, S. Brekke, O-L, Waage, A., Soluble tumor necrosis factor receptors, tumor necrosis factor and interleukin 6 in serum in granulocytopenic patients with fever, *Br J Haematol* 1995,89:719-24
102. Talcott J.A., Finberg R., Mayer F.J., Goldman L., The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-68

103. Talcott J.A., Siegel R.D., Finberg R., Goldman L., Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22
104. Talcott J.A., Whalen A., Clark J., Rieker P., Finberg R., 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* 1994;12:107-114
105. Uttley A.H., George R.C., Naidoo J., Woodford N., Johnson A.P. et al., High level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidem Infect* 1989; 103:173-81
106. Viscoli C., Bruzzi P., Castgnola E., Boni L., Calandra T., Gaya H. et al. IATCG, EORTC, Factors associated with bacteriemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer*, 1994;4:430-37
107. Waage A., Brandtzaeg P., Halstensen A., Kierunlf P., Espevik, T., The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1 and fatal outcome. *J Exp Med* 1989;169:333-39
108. Waage, A., Remick, D., Steinshamn, S., Deforge, L., Lamvik, J., Interleukin 8 in serum in granulocytopenic patients with infections. *Br J Haematol* 1994;86:36-40
109. Wacker P., Halperin D.S., Wyss M., Humbert J., Early hospital discharge of children with fever and neutropenia: a prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:208-11
110. Wade J.C., Schimpff S.C., Newman K.A., Wiernik P.H., *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med.* 1982; 97:503-08
111. Winston D.J., Ho W.G., Bruckner D.A., Champlin R.E., Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. *Ann Int Med* 1991; 115:849-59
112. Zöfel P., Bühl A., *SPSS für Windows Version 6. Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse*, Bonn/Paris 1994

Ich danke meinen lieben Eltern.

## Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name: S t a n e s c u, Angela  
Gebrurtsdatum/-Ort: 20.05.1971 in Gera  
Familienstand: verheiratet  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Eltern: Dr. med. Gisela Stanescu, geb. Kaczmarek  
Mihai Stanescu  
Kinder: Lea Stanescu

### **Schulbildung:**

1977-80 24. Oberschule in Gera  
1980-85 9. Oberschule in Berlin-Pankow  
1985-87 Hermann - Ehlers - Gymnasium in Berlin Steglitz  
1987-90 Fürst - Johann - Ludwig - Gymnasium in Hadamar  
Juni 1990 Abschluß mit dem Abitur

### **Universitätsstudium:**

WS 90-SS 92 Vorklinik an der Philipps-Universität in Marburg  
August `92 Physikum  
WS 92/93 Studium generale  
SS 93-SS 96 Bayrische Julius Maximilians-Universität Würzburg  
März `94 1. Staatsexamen in Würzburg  
September `96 2. Staatsexamen in Würzburg  
WS 96-WS 97 Praktisches Jahr an der Albertus-Magnus-Universität in Köln  
Dezember `97 3. Staatsexamen in Köln

Lebenslauf – S t a n e s c u, Angela, geb. am 20.05.1971

**Beruflicher Werdegang:**

01/98-12/00

Ärztin im Praktikum in der Kinderklinik Siegen  
unterbrochen von 1 ½ Jahren Mutterschutz bzw.  
Erziehungsurlaub für meine am 27.11.1998 geborene  
Tochter Lea Stanescu

Seit 6/01

Facharztweiterbildung in der Kinderklinik des Klinikums  
Bad Hersfeld