

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie

Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Haas

STREPTOCOCCUS MITIS
SEPTIKÄMIEN BEI
HOCHDOSIS-CHEMOTHERAPIERTEN
HÄMATOLOGISCHEN PATIENTEN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Yvonne van Dinter

2008

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Colin R. MacKenzie

Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit eigenständig und mit keinen anderen als den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln fertig gestellt zu haben. Zitate habe ich kenntlich gemacht.

Ich habe die Dissertation in der vorgelegten oder in einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht.

Düsseldorf, im November 2008

Yvonne van Dinter

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	3
2	Einleitung	4
3	Zielsetzung	7
4	Methoden.....	8
4.1	Datenerfassung	8
4.2	Blutkultur: Entnahme, Weiterverarbeitung, Befunderhebung und Resistogramm	9
4.3	Statistische Methoden	10
5	Ergebnisse	11
5.1	Klinische Charakteristika	11
5.1.1	Häufigkeit der Streptococcus mitis Sepsis.....	11
5.1.2	Beschreibung der Patientenkollektivs	12
5.1.3	Hämatologische Diagnose	12
5.1.4	Diagnosezeitpunkt	17
5.1.5	Alter.....	19
5.1.6	Geschlecht.....	20
5.1.7	Chemotherapieregime und –dosis	22
5.1.8	Stammzelltransplantation.....	28
5.1.9	Immunsuppressiva	30
5.1.10	Steroidbehandlung.....	31
5.1.11	Mukositis	33
5.1.12	Diarrhö	37
5.1.13	Aplasiedauer, -schwere, -phase	39
5.1.14	Fremdkörper (z.B. Venenverweilkatheter)	43
5.1.15	Spezifische Merkmale für Sepsis mit Streptococcus mitis.....	47
5.2	Mikrobiologische Charakteristika der Streptococcus mitis Sepsis .	47
5.2.1	Zusammenhang zw. applizierten AB und AB-resistenzen	47
5.2.2	Zusammenhänge der Resistenzen bei Mehrfachbekeimung.....	57
5.2.3	Restistogrammbedingter Antibiotikawechsel	59
6	Diskussion.....	60
7	Literaturverzeichnis.....	71
8	Zusammenfassung	73
9	Curriculum vitae	74
10	Danksagung	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Einfluss der Diagnose auf die Komplikationshäufigkeit	16
Tabelle 2 : Einfluss der Therapiephase auf die Komplikationshäufigkeit.....	18
Tabelle 3 : Einfluss des Alters auf die Komplikationshäufigkeit.....	20
Tabelle 4 : Einfluss des Geschlechts auf die Komplikationshäufigkeit	21
Tabelle 5 : Einfluss des Chemotherapieregimes auf die Komplikationshäufigkeit	27
Tabelle 6 : Einfluss einer Stammzelltransplantation auf die Komplikationshäufigkeit	29
Tabelle 7 : Immunsuppressive Therapie.....	31
Tabelle 8 : Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Komplikationshäufigkeit	31
Tabelle 9 : Steroidbehandlung.....	32
Tabelle 10 : Einfluss der Steroidbehandlung auf die Komplikationshäufigkeit	33
Tabelle 11 : Einfluss von Mukositis auf die Komplikationshäufigkeit.....	35
Tabelle 12 : Einfluss von Diarrhö auf die Komplikationshäufigkeit.....	38
Tabelle 13 : Einfluss der Aplasiedauer auf die Komplikationshäufigkeit	42
Tabelle 14 : Einfluss der Leukozytenzahl bei CRP-Abfall auf die Komplikationshäufigkeit	43
Tabelle 15 : Einfluss der Aplasiephase auf die Komplikationshäufigkeit.....	43
Tabelle 16 : Einfluss der Zugangsart auf die Komplikationshäufigkeit	46
Tabelle 17 : OSDD und antibiotische Therapie nach Wirkstoffen	49
Tabelle 18 : OSDD und antibiotische Therapie nach Wirkstoffgruppen	52
Tabelle 19 : Resistogramm bei Penicillin G resistentem Streptococcus mitis	58

1 Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
Ara/Ida	Cytosinarabinosid/Idarubicin
ARDS	Adult respiratory distress syndrome
bzw.	beziehungsweise
CML	chronisch myeloische Leukämie
CSA	Ciclosporin A
CT	Computertomographie
GVHD	Graft versus Host disease
Kompl.	Komplikation
MDS	Myelodysplastische Syndrome
ML	Malignes Lymphom
MM	Multiples Myelom
MUD sible	Stammzelltransplantation mit Stammzellen eines Geschwisters (marched unrelated donor)
o. g.	oben genannt
OSDD	orale selektive Darmdekontamination
Pat	Die Patientenkenning besteht aus 3 bzw. 4 Buchstaben und 2 Zahlen, die sich wie folgt zusammensetzen: z.B. für Paul Be- cker, männlich geboren am 1.1.1990:BPM90. Kommt ein Pati- ent in der Datenbank mehrfach vor (2 Patienten erlitten zweimal eine Sepsis mit Streptococcus mitis), so wird der Patientenken- nung ein A (für ersten Aufenthalt) oder ein B (für zweiten Auf- enthalt) angehängt. Z. B. BPM90A oder BPM90B
Res	Resistenz
STZP	Stammzelltransplantation
vs.	versus

2 Einleitung

Der Streptococcus mitis gehört zu den grampositiven Kokken. Genauer kann man ihn zur Gruppe der Oralstreptokokken zählen. Diese Keime kommen natürlicherweise im Rachenraum vor. Sie weisen alpha-hämolytische Aktivität auf, woher auch der Name „Viridansstreptokokken“ rührt. Viridans bedeutet vergrünend, denn bei der alpha-Hämolyse kommt es infolge der Reduktion des Hämoglobins zu einer biliverdinähnlichen Verbindung und zu einer graugrünen Zone auf der Blutagarplatte. „Mitis“ kommt aus dem Lateinischen und bedeutet soviel wie mild, weich, sanft oder friedlich. Das trifft in sofern zu, als sich bei den meisten Keimträgern der Streptococcus mitis als apathogener Keim präsentiert. Er kann aber auch als Verursacher einer Endokarditis, Sepsis oder Meningitis bei Immunsupprimierten auftreten.

Schon im Jahre 1928 berichtete Alston über die Existenz von Streptococcus mitis im Gastrointestinaltrakt von Menschen und Tieren. Alston asservierte mehrere Streptokokkenspezies und versuchte sie anhand ihrer Lokalisation, Anzüchtbarkeit auf verschiedenen Nährböden und anderer Stoffwechseleigenschaften zu klassifizieren. Er wandte sich hierbei vor allem den Enterokokken zu. (Alston 1928, (1))

In den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts erregte eine deutliche Zunahme der Inzidenz von Streptococcus mitis Septikämien bei Immunsupprimierten die Aufmerksamkeit zahlreicher Wissenschaftler in hämatologischen Zentren. Daraufhin wurden verschiedene Studien zum Thema der Streptococcus mitis Sepsis unter Immunsuppression durchgeführt.

Arning et al. 1990 (2), widmeten sich in einer retrospektiven Studie mit 8 Leukämiepatienten, die eine Streptococcus mitis Septikämie erlitten hatten, der Frage des Einflusses der Grunderkrankung, Wirkstoffwahl bei der OSDD, venösen Zugangsart, Mukositis und der Applikation von Hochdosis Cytarabin Chemotherapien auf die Septikämie mit Streptococcus mitis.

Kern et al. 1990 (6) verglichen 55 Streptokokkenseptikämien (darunter 45 Septikämien mit Viridansstreptokokken) mit Septikämien durch gramnegative

Erreger bei immunsupprimierten Patienten. Sie legten ihr Augenmerk auf Unterschiede bei Ausgangsvariablen wie Alter, Grunderkrankung und Remissionsstatus, auf therapeutische Unterschiede wie die Applikation von Chemotherapeutika sowie Antibiotika zur OSDD. Die klinischen Verläufe wie Dauer von Antibiose, Neutropenie bzw. Fieber wurden in numerische Zusammenhänge gesetzt.

Villablanca et al. (10) veröffentlichten 1990 in „Bone Marrow Transplantation“ die Ergebnisse einer retrospektiven Studie mit 832 allogenen stammzelltransplantierten Patienten. Diese Studie setzte sich mit der Inzidenz von Septikämien, insbesondere von Streptococcus mitis Septikämien, dem klinischen Verlauf, aufgetretenen Komplikationen, Risikofaktoren und dem zeitlichen Zusammenhang der Sepsis zur Stammzelltransplantation auseinander.

Mc Whinney et al. (12) veröffentlichte 1991 in „The Lancet“ einen Artikel über eine prospektive Studie mit 75 neutropenischen Patienten mit Fieber. In dieser Studie wurden Zusammenhänge zwischen verschiedenen Sepsiserregern und der Verwendung unterschiedlicher Wirkstoffe zur OSDD, sowie zwischen der Häufigkeit des Auftretens von ARDS als Komplikation einer Sepsis und den verschiedenen gefundenen Erregern geprüft.

Eine weitere Studie, die von Bochud et al. (3) 1994 veröffentlicht wurde, befasste sich mit der Inzidenz der Streptococcus mitis Sepsis bei Verwendung verschiedener Wirkstoffe zur OSDD, mit möglichen anderen Risikofaktoren für das Auftreten und mit der Häufigkeit spezifischer Komplikationen der Streptococcus mitis Sepsis.

Marron et al. (7) 2000 führten eine prospektive Studie mit 485 neutropenischen Patienten mit septischen Episoden durch. Die Septikämien mit Viridansstreptokokken wurden auf Komplikationshäufigkeit, Antibiotikaresistenz und Risikofaktoren näher untersucht.

Westling et al. (11) 2004 beschäftigten sich mit Viridansstreptokokken, die Resistenzen gegen oral verabreichtes Penicillin aufwiesen. Sie untersuchten die Unterschiede im klinischen Verlauf von malignen hämatologischen Erkrankungen bei Patienten mit penicillinresistenten oder –sensiblen Viridansstreptokokken.

In den folgenden Jahren beschäftigten sich verschiedene Studien vor allem mit der Resistenzentwicklung des Streptococcus mitis gegen viele Antibiotika. 1998 präsentierte eine Forschungsgruppe aus Kanada die Genloki, welche die Resistenzen gegen Ciprofloxazin, Erythromycin und Tetrazykline tragen. (Poutanen et al. 1998, (8))

Die Datenlage gibt Hinweise auf einige Risikofaktoren für das Auftreten einer Streptococcus mitis Sepsis und lässt Rückschlüsse auf die Häufigkeit und Art von Komplikationen zu. Es ist noch unklar, ob weitere Risikofaktoren für eine Streptococcus mitis Sepsis bestehen und welche Rolle die Strategie der antibiotischen Therapie, wie zum Beispiel der frühzeitigen empirischen Therapie ohne Erregernachweis beim Verlauf spielt.

3 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollen anhand einer retrospektiven Datenanalyse Septikämien mit *Streptococcus mitis* bei Patienten, die mit hochdosierter Chemotherapie behandelt wurden, untersucht werden. Eine Einschätzung der Häufigkeit und klinischen Relevanz der Septikämie mit *Streptococcus mitis* soll vorgenommen werden. Das Patientenkollektiv wird auf verschiedene Ausgangsvariablen, wie Alter, Geschlecht, hämatologische Diagnose und Diagnosezeitpunkt, Remissionsgrad und Chemotherapiesanamnese und Aplasieverlauf hin untersucht. Begleitende Faktoren, die möglicherweise Einfluss auf eine spätere Infektion haben konnten, wie eine Stammzelltransplantation, eine Behandlung mit Steroiden, Immunsuppressiva oder Antibiotika zur OSDD, Fremdkörpereinlagen wie ZVKs oder der Sepsis vorausgehende Symptome wie Mukositis oder Diarrhö werden erfasst. Zu den o. g. Eigenschaften soll analysiert werden, ob Risikofaktoren für das Auftreten der Sepsis, ein Einfluss auf den Krankheitsverlauf oder das Outcome der Patienten nachzuweisen ist, und ob bestimmte klinische Symptome oder Komplikationen als Erkennungsmerkmal für Septikämien mit *Streptococcus mitis* spezifisch sind. Die antibiotische Therapie der Sepsis mit *Streptococcus mitis* wird in Kontext mit den für den jeweiligen Patienten ermittelten Resistogrammen gebracht und es soll analysiert werden, ob hieraus Empfehlungen abzuleiten sind.

4 Methoden

4.1 Datenerfassung

Für die retrospektive Analyse der Streptococcus mitis Sepsis wurden die Daten aus den Krankenakten der betroffenen Patienten ausgewertet. Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Körpergröße und Gewicht der Patienten wurden als persönliche Merkmale erfasst. Des Weiteren wurden die hämatologische Diagnose, sowie der Zeitpunkt der Erstdiagnose festgehalten. Es wurde untersucht, ob sich der Patient zum Zeitpunkt der Sepsis in Remission, partieller Remission oder in einem Rezidiv befand, und um welche Phase des Therapieprotokolles (Induktion oder Konsolidierung/Erhaltung) es sich gehandelt hat. Es wurde festgehalten, auf welcher Station und in welchem Zeitraum der Patient behandelt wurde. Die vorangegangene chemotherapeutische Behandlung inklusive der Dosis, sowie die zum Zeitpunkt der Datenerfassung aktuelle Chemotherapie, ob eine Stammzelltransplantation durchgeführt wurde und ebenso adjuvante Therapien wie Immunsuppression, Steroidbehandlung und orale selektive Darmdekontamination wurden herausgearbeitet. Die Verläufe der Leukozytenzahlen und des C-reaktiven Proteins wurden nach den Merkmalen Aplasiebeginn (Leukozyten unter 500/ μ l), Aplasieende, Zeitpunkt des Leukozytenzahlanstiegs nach Aplasie über 1000/ μ l, und Leukozytenzahl bei Abfall des CRP-Wertes auf 2/3 des Spitzenwertes dokumentiert. Alle aus der Dokumentation entnehmbaren klinischen Symptome wurden erfasst. Mukositis, Diarrhö und Fieber (mit Maximalwert) wurden gesondert mit den dazugehörigen Zeiträumen des Auftretens festgehalten. Die antibiotische Therapie wurde beschrieben. Hierbei wurde besonders auf die Wahl der Wirkstoffe und ggf. den Wechsel der Präparate geachtet. Um eine Einschätzung der Komplikationen vornehmen zu können, wurden die Daten bezüglich des Auftretens eines adult respiratory distress syndrome (ARDS) und Lungen-CT-Befunde durchsucht. Die Notwendigkeit und Dauer einer Intensivbehandlung, Beatmung und ggf. Hämodialyse wurde erfasst. Außerdem wurde der Krankheitsverlauf der Patienten, bezüglich des ausgewerteten Krankenhausaufenthaltes, festgehalten.

Die mikrobiologischen Befunde wurden erfasst und es wurde ermittelt, ob noch weitere Keime in den Blutkulturen gefunden wurden. Die Resistogramme wurden mit den verwendeten Antibiotika auf mögliche Zusammenhänge hin untersucht.

4.2 Blutkultur: Entnahme, Weiterverarbeitung, Befunderhebung und Resistogramm

Im Rahmen einer standardisierten Vorgehensweise in der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Düsseldorf wurde bei erhöhter Körpertemperatur ab 38°C durch die zuständigen Ärzte mittels einer Blutkultur der Versuch eines Keimnachweises im Blut durchgeführt. Hierzu wurde nach Hautdesinfektion und Stauung eine venöse Punktion vorgenommen und Blut entnommen. Bei Vorhandensein eines zentralen venösen Zugangs wurde zusätzlich auch hier Blut entnommen und damit eine zusätzliche Blutkultur angelegt. Das Blut wurde in spezielle, mit Nährmedien präparierte Flaschen, gefüllt und in das Institut für Mikrobiologie transportiert. Dort wurden sie in einem Brutschrank bei 35-37°Celsius für 7 Tage bebrütet. Am Boden der Blutkulturflaschen befand sich ein Indikatormaterial, dessen Farbe sich bei Kontakt mit CO₂ veränderte. Dadurch konnten mit Keimen bewachsene Kulturen herausgefiltert werden. Diese bewachsenen Blutkulturen wurden nach einer Gramfärbung mikroskopiert und auf Agarplatten subkultiviert. Von den Subkulturen wurden dann biochemische Differenzierungen mittels eines Systems zur Identifizierung von Streptokokken und verwandten Mikroorganismen durchgeführt (API-20-Strep-system, BioMerieux, Nürtingen, FRG). In diesem System wurden 20 Mikroröhrchen mit Enzymsubstraten zum Nachweis der Enzymaktivität oder Zuckerfermentation mit einer aus einer Reinkultur hergestellten dichten Suspension beimpft. Erfolgte eine biochemische Reaktion, so konnte dies an einem Farbumschlag abgelesen werden, der durch entstandene Stoffwechselprodukte hervorgerufen wurde. Mittels einer Tabelle oder entsprechender Software konnte die betreffende Streptococcus Spezies anhand ihrer Stoffwechseleigenschaften identifiziert werden. Resistenzbestimmungen folgten im Anschluss an die biochemische Differenzierung. Hierzu wurden Agarplatten bebrütet, welche mit antibiotikageprägten

Plättchen präpariert waren. Die Größe der, bei Wirksamkeit des Antibiotikums entstehenden Hemmhöfe, wurde bestimmt und die Resistenzlage mittels Vergleich mit Referenzwerten ermittelt.

4.3 Statistische Methoden

Zu der gegebenen Studienpopulation von 57 Patienten lag keine Kontrollgruppe vor. Deshalb wurden zwecks statistischer Analyse innerhalb der Studienpopulation Subgruppen gebildet, die den Vergleich verschiedener Parameter erlauben. Das Vorkommen bestimmter Eigenschaften innerhalb der Subgruppen wurde in tabellarischer Form derart aufgearbeitet, dass die Angabe prozentualer Häufigkeiten eine statistische Bewertung zulässt. Um eine Signifikanz der Unterschiede zwischen den Subgruppen zu beurteilen, wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson verwendet. Die sich daraus ergebenden p-Werte erscheinen jeweils in den betreffenden Tabellen.

5 Ergebnisse

5.1 Klinische Charakteristika

5.1.1 Häufigkeit der Streptococcus mitis Sepsis

Für die vorliegende Studie wurden 57 Fälle chemotherapierter Patienten mit einer Sepsis durch Streptococcus mitis untersucht, die im Zeitraum von April 1993 bis Februar 2004 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Heinrich Heine Universität aufgetreten waren. Um die Häufigkeit der Streptococcus mitis Sepsis zu beschreiben, wurden lediglich die Daten der auf der Station ME10 behandelten Patienten verwendet. Dort wurden fast ausschließlich Patienten behandelt, die eine intensive Chemotherapie erhalten, während auf den anderen Stationen auch Patienten mit ganz unterschiedlichen Erkrankungen behandelt wurden. Im Zeitraum der Datenerhebung konnten auf der ME10 in 482 Blutkulturflaschen Keime nachgewiesen werden. In 52 Fällen (10,78%) handelte es sich bei dem Keim um Streptococcus mitis. Ein Keimnachweis von koagulase-negativen Staphylokokken (194 Fälle, 40%) wird von mikrobiologischer Seite in circa bis 10% der Fälle als Kontamination der Blutkultur mit Keimen der Hautflora, bedingt durch die Probenentnahmetechnik gewertet. Diese Bewertung ist allerdings nur im klinischen Zusammenhang möglich und vor allem retrospektiv schwer zu verifizieren. Würde man 10% der Keimnachweise mit koagulase-negativen Staphylokokken als Hautkontamination werten, stiege der Anteil der nachgewiesenen Streptococcus mitis Septikämien auf 11,24% an. Nur 41 Patienten der 52 an Streptococcus mitis-Septikämien leidenden Patienten der Station ME10 wurden in die Stichprobe aufgenommen. Bei den übrigen 11 Patienten waren die verfügbaren Daten nicht ausreichend genau für eine Auswertung.

5.1.2 Beschreibung der Patientenkollektivs

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 57 Fälle. Die Hospitalisationsdauer variierte zwischen 20 und 211 Tagen. Im Median wurden die Patienten 41 Tage im Krankenhaus behandelt. Bei dem Patienten KMM34 konnte die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Fieberverlauf nicht genau ermittelt werden. Bei den übrigen Patienten zeigte sich der Fieberverlauf mit einer Dauer zwischen 1 und 33 Tagen (Median: 4 Tage) und einer Maximaltemperatur von 38,1°C bis 41°C (Median: 39,6°C). Die Patientin BIW31 verstarb 7 Tage und die Patientin HKW74 einen Tag nach Fieberbeginn ohne Erreichen der Entfieberung. 8 Patienten (14%) mussten im Rahmen der Sepsis auf der Intensivstation behandelt werden, bei 5 davon lag ein ARDS vor, einer wurde wegen eines Transfusionszwischenfalls behandelt. 2 der Intensivpatienten verstarben. 7 der Intensivpatienten wurden maschinell beatmet, 2 mussten sich einer Hämodialyse unterziehen. 3 weitere Patienten litten während der Sepsis an einem ARDS, wurden jedoch auf der Normalstation weiter betreut. 2 dieser Patienten verstarben. Im gesamten Patientenkollektiv endeten im Rahmen der Sepsis 6 Fälle (10,53%) letal. 4 dieser Patienten verstarben im Rahmen des ARDS, die anderen beiden an einer Pneumonie.

5.1.3 Hämatologische Diagnose

Die Verteilung der Diagnosen war folgendermaßen: 35 (61,4%) der Patienten litten an einer AML, 10 (17,5%) an einer ALL. 6 (10,5%) waren an einem multiplen Myelom erkrankt, 3 (5,3%) an einem hochmalignen Lymphom. Die CML war mit 2 (3,5%) Erkrankungsfällen vertreten und die Myelodysplastischen Syndrome nur mit einem (1,8%) Fall.

Akute myeloische Leukämie

In der Gruppe der 35 AML Patienten variierte die Hospitalisationsdauer von 23 bis 211 Tagen. 15 Patienten (42,9% aller AML Patienten) hatten einen Krankenhausaufenthalt unter 41 Tagen, 19 Patienten (54,3%) waren über 41 Tage hospitalisiert. Bei Patient KMM34 konnte die Hospitalisationsdauer

nicht ermittelt werden. In der Gruppe der 35 AML Patienten dauerte die Fieberperiode zwischen einem bis 33 Tagen an. 14 Patienten wiesen eine kurze Fieberdauer (unter 4 Tagen (Median der Fieberdauer in der Gesamtpopulation)) und 19 Patienten eine lange Fieberdauer (über 4 Tage) auf (die beiden fehlenden Werte stammen von HKM34 und BIW31, wie oben bereits beschrieben). Die maximale Körpertemperatur erstreckte sich über einen Bereich zwischen 38,4°C und 41°C. Die mediane maximale Körpertemperatur während der Sepsis lag im gesamten Patientenkollektiv bei 39,6°C. Bei den AML Patienten lagen 16 Patienten (45,7%) mit ihren Werten darunter, 18 (51,4%) lagen darüber. Von den 35 AML Patienten mussten 3 auf der Intensivstation behandelt werden, 2 dieser Patienten verstarben. Der dritte Patient, bei dem eine Blastenpersistenz vorlag, wurde wegen eines Transfusionszwischenfalls behandelt und konnte wieder auf die Station ME10 zurückverlegt werden. In der Gruppe der 35 AML Patienten gab es 3 (8,6%) letal verlaufende Fälle. Von den an AML leidenden Patienten befanden sich 18 (51,4%) in kompletter Remission, von diesen Patienten verstarben 2 (11,1% der Patienten in CR). Einer dieser Patienten litt unter einem ARDS, wurde aber nicht auf der Intensivstation behandelt. Er litt bis zu seinem Tod 6 Tage lang unter Fieber mit Temperaturen bis 40°C. Der andere Patient verstarb auf der Intensivstation, auf der er wegen pneumonischer Infiltrate behandelt werden musste. Er musste bis zu seinem Tod für 8 Tage mit BIPAP beatmet und fünfmal dialysiert werden. Dieser Patient litt 12 Tage unter Fieber mit Temperaturen bis 39,9°C, war aber vor seinem Tod 5 Tage fieberfrei. 17 (48,6%) der AML-Patienten befanden sich im Stadium der Blastenpersistenz. Von diesen Patienten verstarb einer (5,8% der Patienten mit Blastenpersistenz) nach einem 13tägigen Intensivstationaufenthalt, der wegen einer Aspergilluspneumonie notwendig war. Er musste 8 Tage vor seinem Tod beatmet werden und litt 4 Tage unter Fieber mit Temperaturen bis 39,6° C. Einmalig wurde eine Dialysebehandlung durchgeführt.

Akute lymphatische Leukämie

In der Gruppe der 10 ALL Patienten lag bei 6 Patienten (60% der ALL Patienten) eine komplette Remission vor, bei 4 Patienten (40%) bestand Blastenpersistenz. Die Hospitalisationsdauer lag zwischen 22 und 67 Tagen. 7 Patienten waren unter 41 Tagen hospitalisiert, 3 Patienten hatten einen Aufenthalt über 41 Tage (mediane Hospitalisationsdauer des gesamten Patientenkollektivs: 41 Tage). Die 10 ALL Patienten litten zwischen einem und 10 Tagen unter Fieber, wobei 7 Patienten unter einer Fieberdauer von 4 Tagen, und 3 Patienten darüber lagen (4 Tage betrug die mediane Fieberdauer im gesamten Patientenkollektiv). Die maximale Körpertemperatur während der Sepsis betrug zwischen 38,1°C und 40,7°C. Die mediane maximale Körpertemperatur im gesamten Patientenkollektiv betrug 39,6°C. 5 der ALL Patienten lagen unter dem medianen Wert, 5 litten unter Werten über 39,6°C. Von den 10 ALL Patienten erkrankten 4 Patienten an einem ARDS. 3 dieser Patienten mussten auf der Intensivstation beatmet werden (5 Tage BIPAP; 7 Tage BIPAP dann 34 Tage CPAP; 22 Tage CPAP) die 7 anderen an ALL leidenden Patienten konnten auf der Normalstation betreut werden. Es traten im Zeitrahmen der Sepsis keine Todesfälle unter den ALL Patienten auf. Es wurde niemand einer Dialysebehandlung unterzogen.

Multiplles Myelom

In der Gruppe der 6 Patienten, die an einem multiplen Myelom litten, waren 4 in kompletter Remission und bei Zweien lag ein Rezidiv vor. Die Hospitalisationsdauer lag zwischen 20 und 43 Tagen, wobei nur ein Patient einen Aufenthalt über 41 Tagen, dem Median der Hospitalisationsdauer der gesamten Patientenkollektivs aufwies. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 32 Tagen, und in nur 2 Fällen wurde die mediane Fieberdauer des gesamten Patientenkollektivs überschritten (über 4 Tage Fieberdauer). Bei einem dieser Patienten lag ein Rezidiv vor, er verstarb im Verlauf. Die maximale Körpertemperatur während der Sepsis schwankte bei den an multipllem Myelom Erkrankten zwischen 38,8°C und 40,5°C.

Dabei lagen 3 Patienten mit ihrer maximalen Körpertemperatur über dem medianen Wert des gesamten Patientenkollektivs von 39,6°C. Von den Mye-

lompatienten erlitten 2 während der Sepsis ein ARDS, wovon einer auf der Intensivstation behandelt wurde. Beide am ARDS erkrankten Patienten verstarben im Verlauf. Der auf der Intensivstation behandelte Patient wurde für 12 Tage mit BIPAP beatmet. Eine Dialyse wurde bei keinem der Patienten durchgeführt.

Hochmalignes Lymphom

Bei den 3 an einem hochmalignen Lymphom leidenden Patienten, wies einer ein Rezidiv auf, der Zweite war in partieller und der Dritte befand sich in kompletter Remission. Die Lymphompatienten waren 20 bis 37 Tage hospitalisiert und lagen damit alle unter der medianen Hospitalisationsdauer des gesamten Patientenkollektivs von 41 Tagen. Die Fieberdauer erstreckte sich von 4 bis 10 Tagen, wobei einer der Patienten nach einem Tag Fieber bereits verstarb. So lag nur ein Patient über der medianen Fieberdauer im Patientenkollektiv von 4 Tagen. Die maximalen Körpertemperaturen reichten von 38,7°C bis 39,6°C, womit nur ein Patient an die mediane maximale Körpertemperatur des gesamten Patientenkollektivs von 39,6°C heranreichte. Der als verstorben beschriebene Patient erkrankte einen Tag vor seinem Tod an einem ARDS. Er wurde auf der Intensivstation noch für einen Tag mit BIPAP beatmet. In einem CT des Thorax, 22 Tage vor Ableben des Patienten, wurde eine Verdrängung des Mediastinums durch das Lymphom, mit Kompression der rechten Lunge, malignen Pleuraergüssen und Teilatelektasen der rechten Lunge beschrieben. Die übrigen Lymphompatienten konnten auf der Normalstation geführt werden und überlebten die Streptococcus mitis Sepsis.

Chronische myeloische Leukämie

Von den 2 an CML leidenden Patienten befand sich einer in kompletter Remission, der Zweite im Rezidiv. Die beiden Patienten befanden sich 41 bzw. 44 Tage im Krankenhaus, womit beide am oder über dem Median der Hospitalisationsdauer des Patientenkollektivs von 41 Tagen lagen.

Die Fieberperiode dauerte 1, bzw. 4 Tage, womit einer der Patienten an den medianen Wert der Fieberdauer im Patientenkollektiv von 4 Tagen heranreichte. Die maximalen Körpertemperaturen erreichten bei den Patienten

38,5°C, bzw. 38,6°C. Die mediane maximale Körpertemperatur im Patientenkollektiv lag mit 39,6°C höher. Beide CML Patienten überlebten, bei keinem wurde ein ARDS diagnostiziert oder eine intensivmedizinische Betreuung, Beatmung oder Dialyse nötig.

Myelodysplastisches Syndrom

Der MDS Patient blieb 42 Tage im Krankenhaus und lag damit über dem medianen Wert der Hospitalisationsdauer im Gesamtkollektiv. Er hatte 15 Tage Fieber (mediane Fieberdauer im Gesamtkollektiv: 4 Tage). Die maximale Körpertemperatur während der Sepsis wurde mit 40.1°C (medianer Wert im Gesamtkollektiv: 39,6°C) erreicht. Der Patient überlebte. Er erkrankte nicht an einem ARDS, musste nicht intensivmedizinisch betreut, beatmet oder dialysiert werden.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamt	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
AML, 35 Fälle	54,3%	2,9%	8,6%	8,6%
ALL, 10 Fälle	30,0%	40,0%	30,0%	0,0%
MM, 6 Fälle	33,0%	33,0%	16,0%	33,0%
ML, 3 Fälle	33,0%	33,0%	33,0%	33,0%
CML, 2 Fälle	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
MDS, ein Fall	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
p-Werte AML vs. ALL	0,126	0,001	0,079	0,338

Tabelle 1. Einfluss der Diagnose auf die Komplikationshäufigkeit

Die obige Tabelle verdeutlicht den Einfluss der Diagnose auf die Schwere und Komplikationshäufigkeit der Sepsis. Die Letalität der Patientengruppe mit AML lag mit 8,6% unter der Letalität des gesamten Patientenkollektivs von 10,53%.

Auch bezüglich der Häufigkeit von ARDS und Aufenthalt auf der Intensivstation lagen die AML Patienten unter dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs (ARDS Häufigkeit im Gesamtkollektiv: 14%; ITV-Aufenthalt Häufigkeit im Gesamtkollektiv: 14%). Die Fieberdauer der AML Patienten lag jedoch über der des Gesamtkollektivs (Fieberdauer über 4 Tage im Gesamtkollektiv: 47,4%).

Patienten mit AML als Diagnose scheinen in Bezug auf outcome und Komplikationshäufigkeit günstigere Verläufe aufzuweisen. Für die anderen Diagnosen kann man hierüber keine Aussage treffen, da durch die geringe Fallzahl die Ergebnisse nicht repräsentativ sind.

5.1.4 Diagnosezeitpunkt

Der Zeitraum zwischen Zeitpunkt der Erstdiagnose der hämatologischen Grunderkrankung und der Diagnose von Streptococcus mitis in der Blutkultur wurde für alle 57 Patienten berechnet. Die Patienten, bei denen zwischen Erstdiagnose und Sepsis bis zu 12 Wochen lagen befanden sich noch in der Induktionsphase der Therapie. Dies traf für 14 Patienten zu. Alle Patienten, bei denen zwischen Erstdiagnose und Sepsis mehr als 12 Wochen lagen, wurden als in der Konsolidierungs- bzw. Erhaltungsphase befindlich definiert. In diese Gruppe konnten 43 Patienten eingeordnet werden. 8 der 14 Patienten in der Induktionsphase ihrer Chemotherapie litten an AML, 6 an ALL. Die Patienten in der Induktionsphase waren zwischen 22 und 73 Tagen hospitalisiert, wobei 8 Patienten kürzer und 6 Patienten länger als 41 Tage hospitalisiert waren. Die Fieberdauer der Induktionspatienten betrug zwischen einem und 33 Tagen. Die Patientin BIW31 verstarb nach 6 Tagen Fieber vor Erreichen der Entfieberung. 6 Patienten hatten kürzer und 8 länger als 4 Tage Fieber. Die maximale Körpertemperatur variierte zwischen 38,1°C und 41°C. 7 Patienten hatten Fieber bis 39,6°C, 7 wiesen höhere Maximalwerte als der Median des Patientenkollektivs auf. 2 der Induktionspatienten erlitten im Zeitraum der Sepsis ein ARDS, es wurde jedoch kein Patient auf der Intensivstation betreut. Einer der an ARDS erkrankten Patienten verstarb im Verlauf. Die 43 Patienten, die sich in der Konsolidierungs- bzw. Erhaltungsphase ihres Chemotherapieprotokolls befanden (27 AML, 6 Myelom, 4 ALL, 3 Lymphom, 2 CML, 1 MDS), waren zwischen 20 und 211 Tagen hospitalisiert. 23 Patienten verweilten kürzer als 41 Tage im Krankenhaus, bei den Übrigen lag die Dauer höher. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 32 Tagen. 22 Patienten hatten kürzer als 4 Tage Fieber, 19 Patienten hatten länger als 4 Tage Fieber und bei den verbleibenden zweien war in einem Fall die Fieberdauer unklar und im anderen Fall verstarb die Patientin nach einem

Tag Fieber. Die Maximaltemperaturen reichten von 38,2°C bis 41°C. Bei 22 Patienten lag die Maximaltemperatur unter 39,6°C, bei 20 Patienten lag sie darüber, und bei Patient KMM34 war die Höchsttemperatur unklar. 6 Patienten litten im Zeitrahmen der Streptococcus mitis Septikämie unter einem ARDS, 5 davon wurden auf der Intensivstation beatmet. Von den intensivmedizinisch betreuten Patienten verstarben 2, ebenso der ARDS Patient auf der Normalstation. 3 weitere Patienten, die nicht an einem ARDS litten, benötigten intensivmedizinische Betreuung (Aufnahme Intensivstation wegen: Aspergilluspneumonie, pneumonischer Infiltrate, bzw. narbige interstitielle Lungenveränderungen bei Zustand nach Pilzpneumonie). Von diesen Patienten mussten 2 beatmet werden und verstarben im Verlauf.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamt	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
Induktion (14 Fälle)	57,4%	14,3%	0,0%	7,1%
Konsolidierung / Erhaltung (43 Fälle)	44,2%	14,0%	18,6%	11,6%
p-Werte	0,637	0,975	0,082	0,635

Tabelle 2 : Einfluss der Therapiephase auf die Komplikationshäufigkeit

Beim Vergleich der Häufigkeiten der Komplikationen und Letalität der Gruppen Induktionsphase und Konsolidierung/Erhaltung fällt die stark differierende Gruppengröße auf. Nur 24,6% des Gesamtkollektivs befinden sich in der Induktionsphase Ihrer Therapie. Die Häufigkeit einer Streptococcus mitis Sepsis scheint in der Konsolidierungs- bzw. Erhaltungsphase deutlich höher zu sein. Die Häufigkeit eines ARDS unterscheidet sich in den beiden Gruppen nicht. Die Fieberdauer der Patienten in der Induktionsphase ist gegenüber den Patienten in der Konsolidierungs- bzw. Erhaltungsphase verlängert. Die Häufigkeit von Intensivstationaufenthalten und die Letalität sind in der Konsolidierungs- bzw. Erhaltungsphase deutlich höher.

5.1.5 Alter

Im Median waren die Patienten bei Erleiden der Sepsis 47 Jahre alt. Der Jüngste war 17, der Älteste 67 Jahre alt. In der Gruppe der unter 47 jährigen Patienten variierte die Hospitalisationsdauer von 20 bis 211 Tagen, wobei 17 Patienten kürzer und 12 Patienten länger als die mediane Verweildauer von 41 Tagen im Krankenhaus behandelt werden mussten. Die Fieberdauer in dieser Gruppe reichte von einem bis zu 33 Tagen, wobei bei Patient HKW74 nach einem Tag mit Fieber der Tod eintrat. 15 Patienten lagen unter der medianen Fieberdauer in der Stichprobe von 4 Tagen, 13 Patienten litten länger als 4 Tage unter Fieber. Die maximale Körpertemperatur variierte zwischen 38,2° C und 40,8° C. Dabei lagen 17 Patienten über der medianen maximalen Körpertemperatur von 39, 6° C und 12 darunter. 5 der unter 47 jährigen Patienten litten während der Sepsis unter einem ARDS, 4 dieser Patienten mussten auf der Intensivstation beatmet (3 BIPAP, einmal CPAP) werden, einer verstarb dort die anderen 4 ARDS Patienten überlebten. Dialysiert wurde keiner der 5 ARDS Patienten. In der Gruppe der über 47 jährigen Patienten variierte die Hospitalisationsdauer von 20 bis 56 Tagen. Bei Patient KMM34 konnte die Hospitalisationsdauer nicht valide nachvollzogen werden. 14 Patienten lagen kürzer und 13 Patienten länger als die mediane Verweildauer von 41 Tagen im Krankenhaus. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 32 Tagen, wobei bei Patient KMM34 der Fieberverlauf nicht valide nachvollzogen werden konnte. 13 Patienten lagen unter der medianen Fieberdauer von 4 Tagen, 13 lagen darüber. Die maximale Körpertemperatur variierte von 38,1° C bis 41° C. 12 Patienten lagen unter der medianen maximalen Körpertemperatur, 15 lagen darüber. 3 der über 47 jährigen Patienten erkrankten an einem ARDS. Nur einer dieser Patienten wurde zur Beatmung auf der Intensivstation behandelt, wobei er nicht dialysiert werden musste, die Anderen wurden auf der Normalstation weiter betreut. Alle an ARDS erkrankten Patienten über 47 Jahre verstarben im Verlaufe der Sepsis. 3 Patienten über 47 Jahre mussten aus anderen Gründen als ARDS auf der Intensivstation behandelt werden. 2 von ihnen benötigten Beatmung und Dialyse und verstarben im weiteren Verlauf des Intensivstationaufenthaltes. Bei einem der Patienten lag eine Aspergilluspneumonie (laut CT-Befund) vor,

bei dem anderen Patienten waren im Röntgenbild der Lunge pneumonische Infiltrate aufgefallen. Insgesamt verstarben 5 der über 47 jährigen Patienten.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamt	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
unter 47 jährige (29)	44,8%	17,2%	13,7%	3,4%
über 47 jährige (28)	46,4%	10,7%	14,3%	17,9%
p-Werte	0,793	0,478	0,957	0,076

Tabelle 3 : Einfluss des Alters auf die Komplikationshäufigkeit

Beim Vergleich der Altersgruppen unter bzw. über 47 Jahre fällt auf, dass die jüngeren Patienten häufiger an einem ARDS erkrankt sind, jedoch die Letalität in dieser Gruppe verglichen mit der in der Gruppe der Älteren geringer war. Bei der Fieberdauer unterscheiden sich beide Gruppen nur unwesentlich.

5.1.6 Geschlecht

In der Studienpopulation waren 33 männliche und 24 weibliche Patienten. Bei den männlichen Patienten variierte die Hospitalisationsdauer zwischen minimal 20 und maximal 147 Tagen. Bei Patient KMM34 konnte die Hospitalisationsdauer und der Fieverlauf nicht valide nachvollzogen werden. 19 männliche Patienten waren kürzer, 13 länger als die mediane Verweildauer der Gesamtpopulation hospitalisiert. Die Fieberdauer reichte unter den männlichen Patienten der Population von 1 bis 32 Tagen. Die mediane Fieberdauer von 4 Tagen wurde in 16 Fällen unter- und in 16 Fällen überschritten. Die maximale Körpertemperatur unter der Sepsis reichte von 38,1° C bis 41° C. 16 Patienten lagen hiermit unter der medianen maximalen Körpertemperatur der Gesamtpopulation von 39,6° C und 16 darüber. 6 der männlichen Patienten erlitten während der Sepsis ein ARDS, 4 dieser Patienten mussten auf der Intensivstation beatmet aber nicht dialysiert werden (3 BI-PAP, einer CPAP), wovon einer im Verlauf verstarb, die übrigen 3 wurden auf der Normalstation weiterbetreut. Einer der beiden auf der Normalstation

weiter betreuten an ARDS erkrankten männlichen Patienten verstarb. 3 weitere männliche Patienten mussten während der Sepsis auf die Intensivstation verlegt werden. 2 von ihnen mussten beatmet und dialysiert werden und verstarben an Komplikationen der Atemwege (Aspergilluspneumonie, bzw. pneumonische Infiltrate nicht weiter klassifiziert). Bei den 24 Patientinnen reichte der Krankenhausaufenthalt von 20 bis 211 Tagen. 12 Patientinnen waren kürzer, 12 länger als die mediane Verweildauer von 41 Tagen hospitalisiert. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 33 Tagen, bei HKW74 nahm die Krankengeschichte nach einem Tag Fieber einen letalen Ausgang. 12 Patientinnen litten kürzer als 4 Tage unter Fieber, 11 länger. Die maximale Körpertemperatur erreichte bei den weiblichen Patientinnen Werte zwischen 38,4° C und 40,8° C, wobei 13 Patientinnen unter und 11 über dem medianen Wert der Gesamtpopulation von 39,6° C lagen. 2 der weiblichen Patientinnen erlitten während der Sepsis ein ARDS, wovon eine auf der Intensivstation mit BIPAP beatmet und nicht dialysiert wurde, aber beide im Verlauf verstarben. Bei der beatmeten Patientin (HKW74) verdrängte das Lymphom das Mediastinum und komprimierte die rechte Lunge, außerdem lagen maligne Pleuraergüsse vor und Teilatelektasen rechts (dokumentiert durch CT-Thorax-Befund). Unter den übrigen Patientinnen traten keine Todesfälle auf.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamtkollektiv	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
Männer (33 Fälle)	48,5%	18,2%	21,2%	12,1%
Frauen (24 Fälle)	45,8%	8,3%	4,2%	8,3%
p-Werte	0,743	0,291	0,067	0,645

Tabelle 4 : Einfluss des Geschlechts auf die Komplikationshäufigkeit

Beim Vergleich der Komplikationshäufigkeit und Letalität von Frauen und Männern bezüglich der Streptococcus mitis Sepsis fällt auf, dass sowohl bei Fieberdauer, als auch bei ARDS Häufigkeit, ITV-Aufenthalten und bei der Letalität die männlichen Patienten häufiger betroffen sind, als die Frauen. Besonders groß ist der Unterschied bei der Notwendigkeit von ITV-

Behandlungen, hier sind Männer 5mal häufiger betroffen als Frauen. Bei der ARDS Häufigkeit sind Männer mehr als doppelt so häufig betroffen. Die Letalität lag in der weiblichen Gruppe 1,5fach unter der männlichen Gruppe.

5.1.7 Chemotherapieregime und –dosis

Bei allen untersuchten Streptococcus mitis Septikämien haben sich die betroffenen Patienten vorab einer Chemotherapie unterzogen. Die Dosis des jeweilig verwendeten Präparates wurde nach einer festgeschriebenen Dosis des jeweiligen Therapieprotokolls pro Körperoberfläche für jeden Patient individuell errechnet.

Bei 16 Patienten wurde eine Chemotherapie nach dem **HAM Schema** appliziert. Hierbei wurde eine Kombination aus Cytosinarabinosid und Mitoxantrone verwendet. Von 12 AML Patienten befanden sich 7 und von 4 ALL Patienten 3 im Stadium der kompletten Remission. Die Hospitalisationsdauer, der nach dem HAM Schema therapierten Patienten, variierte zwischen 25 und 73 Tagen. Bei Patient KMM34 konnte die genaue Hospitalisationsdauer und der Fieberverlauf nicht aus den vorhandenen Daten ermittelt werden. 10 Patienten überschritten die mediane Hospitalisationsdauer der Gesamtpopulation von 41 Tagen. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 33 Tagen. 9 Patienten überschritten die mediane Fieberdauer der Gesamtpopulation von 4 Tagen. Die maximalen Werte der Körpertemperatur reichten von 39,1° C bis 41° C. 9 Patienten wiesen Körpertemperaturen über und 6 Patienten unter dem Median der Gesamtpopulation von 39,6° C auf. 2 der mit HAM behandelten Patienten erlitten im Verlauf der Sepsis ein ARDS. Einer von ihnen musste auf der Intensivstation beatmet werden. Beide Patienten überlebten die Sepsis. Ein weiterer Patient musste wegen einer zusätzlich vorliegenden Pneumonie auf der Intensivstation beatmet und dialysiert werden. Dieser Patient verstarb im Verlauf vor Beendigung der Aplasie.

5 von der Streptococcus mitis Sepsis betroffenen Patienten wurden mit einer Chemotherapie nach dem **TAD Schema** behandelt. Hierbei handelte es sich um eine Kombination aus den Präparaten Cytosinarabinosid, Daunorubicin

und Thioguanin. 3 der 5 Patienten befanden sich im Stadium der kompletten Remission einer AML und 2 im Stadium der Blastenpersistenz bei AML. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes variierte zwischen 23 und 55 Tagen. 4 Patienten hielten sich maximal 41 Tage im Krankenhaus auf und nur einer der Gruppe überschritt den medianen Wert der Hospitalisationsdauer der Gesamtpopulation. Die Dauer der Fieberperiode betrug einen bis 14 Tage. 3 Patienten lagen über und 2 Patienten unter der medianen Fieberdauer von 4 Tagen. Die maximal erreichten Körpertemperaturen unter der Sepsis variierten zwischen 39,3° C und 40,8° C. Nur ein Patient erreichte Temperaturen bis 39,6° C, die anderen 4 überschritten die mediane Körpertemperatur der Gesamtpopulation von 39,6° C. Keiner der mit TAD behandelten Patienten erlitt ein ARDS und es musste auch niemand auf der Intensivstation behandelt werden. Alle Patienten überlebten die Sepsis.

2 Patienten wurden dem **Flamsa Protokoll** unterzogen. Hierbei handelt es sich um eine Kombination der Wirkstoffe Amsacrin und Fludarabin. Beide Patienten befanden sich im Stadium der Blastenpersistenz bei AML. Der Krankenhausaufenthalt dauerte bei dem einen Patienten 147 Tage und bei dem Anderen 211 Tage an. Damit überstieg die Hospitalisationsdauer den medianen Wert der Gesamtpopulation von 41 Tagen. Die Fieberperiode dauerte im einen Fall 8 und im anderen Fall 11 Tage an.

Auch hier überschritten beide Patienten die mediane Fieberdauer der Gesamtpopulation von 4 Tagen. Die maximalen Körpertemperaturen reichten von 39,4° C bis 40,8° C. Hier lag also ein Patient unter und einer über dem Median der Gesamtpopulation von 39,6° C. Keiner der beiden Patienten erlitt ein ARDS, keiner benötigte intensivmedizinische Behandlung und beide Patienten überlebten die Sepsis.

2 Patienten, die unter ALL litten wurden nach dem **GM-ALL Protokoll** therapiert. Hierbei wurde bei dem einen Patienten eine Kombination aus Melphalan, Cyclophosphamid und Thiothepa verwendet und bei dem anderen Patienten Adriamycin und Vindesin. Einer der Patienten befand sich in kompletter Remission, bei dem anderen bestand Blastenpersistenz. Die Hospitalisa-

tionsdauer reichte von 34 bis 57 Tagen. Somit überstieg die Hospitalisationsdauer bei einem der Patienten den Median der Gesamtpopulation von 41 Tagen. Die Fieberperiode dauerte bei dem einen Patienten einen und bei dem Anderen 3 Tage an, so dass beide Patienten kürzer als der Median der Gesamtpopulation unter Fieber litten. Die maximale Körpertemperatur blieb bei dem einen Patienten mit 38,2° C unter und bei dem Anderen mit 39,9° C über dem Median mit 39,6° C. Beide Patienten erlitten im Verlauf ein ARDS und mussten auf der Intensivstation beatmet werden. Beide überlebten die Sepsis.

2 Patienten wurden nach dem **B-ALL Protokoll** mit einer Chemotherapeutikakombination aus Cytosinarabinosid, Vincristin, Methotrexat, VM 26 und Holoxan behandelt. Einer der Patienten litt an einem Lymphom in kompletter Remission, der andere unter ALL in Blastenpersistenz. Der ALL Patient verweilte 31, der Lymphompatient 37 Tage im Krankenhaus und somit war die Hospitalisationsdauer kürzer, als die der Gesamtpopulation. Der Lymphompatient litt 4 Tage, der ALL Patient 6 Tage unter Fieber, womit dieser den medianen Wert von 4 Tagen überschritt. Der Lymphompatient erreichte die maximale Körpertemperatur von 39,6° C, welche dem Median der Gesamtpopulation entspricht, während der ALL Patient Temperaturen bis 40,7° C erlangte. Beide Patienten überlebten ohne weitere Komplikationen, wie ARDS oder Intensivpflichtigkeit die Sepsis und die Aplasie.

5 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit **Melphalan**. 4 litten unter einem multiplen Myelom, davon einer im Stadium der Blastenpersistenz und die übrigen in kompletter Remission, der Fünfte litt unter einer ALL in kompletter Remission. Alle Patienten wurden während des Krankenhausaufenthaltes autolog transplantiert. Die Patienten waren 20 bis 26 Tage hospitalisiert und lagen damit alle unter der medianen Verweildauer der Gesamtpopulation. Die Fieberdauer reichte von einem bis 32 Tagen, wobei nur 2 der Patienten über der medianen Fieberdauer der Gesamtpopulation von 4 Tagen lagen. Die maximalen Körpertemperaturen erstreckten sich von 38,8° C bis 39,9° C. 3 Patienten litten hier unter Temperaturen über dem Median von 39,6° C. Einer der 5 Patienten erlitt unter der Sepsis ein ARDS und musste auf der Intensiv-

station beatmet werden. Er verstarb im Verlauf. Bei den übrigen 4 Patienten traten keine wie vorher genannten Komplikationen auf, sie überlebten die Sepsis.

4 Patienten wurden mit einer Kombination aus **Melphalan und Thiothepa** therapiert. 3 litten unter einer AML und einer unter einer ALL. Alle 4 befanden sich im Stadium der kompletten Remission und wurden im gleichen Krankenhausaufenthalt allogenen transplantiert. Die Verweildauer im Krankenhaus variierte zwischen 22 und 43 Tagen. Nur einer der Patienten überschritt die mediane Verweildauer der Gesamtpopulation von 41 Tagen. Die Fieberdauer reichte von einem bis 8 Tagen, wobei auch hier nur einer der Patienten den medianen Wert von 4 Tagen überschritt. Mit maximalen Körpertemperaturen von 38,1° C bis 39,6° C reichte keiner der Patienten über den medianen Wert der Gesamtpopulation von 39,6° C heraus. Keiner der Patienten erlitt unter der Sepsis Komplikationen, alle überlebten.

2 Patienten wurden mit **Busulfan und Cyclophosphamid** therapiert. Sie litten beide unter einer AML in kompletter Remission. Einer der Patienten wurde autolog, der Andere allogenen transplantiert. Der Krankenhausaufenthalt dauerte bei dem einen 30 und bei dem Anderen 43 Tage. Somit lag der eine Patient über dem Median der Gesamtpopulation von 41 Tagen. Beide Patienten litten nur einen Tag unter Fieber und unterschritten somit den Median der Gesamtpopulation von 4 Tagen. Auch bei den maximalen Körpertemperaturen unterschritten die Patienten mit 38,7° C bzw. 38,8° C die mediane maximale Temperatur der Gesamtpopulation von 39,6° C. Beide Patienten überlebten die Sepsis ohne weitere wie oben genannte Komplikationen.

9 Patienten wurden mit einer Kombination aus **Cytosinarabinosid und Idarubicin** therapiert. 8 dieser Patienten litten an einer AML, einer an einem MDS. 6 der AML Patienten befanden sich im Stadium der Blastenpersistenz, bei dem MDS Patient und den übrigen AML Patienten lag eine komplette Remission vor. Die Hospitalisationsdauer reichte von 24 bis 49 Tagen. 6 Patienten verweilten hierbei länger im Krankenhaus, als der Median der Ge-

samtpopulation. Die Dauer der Fieberperiode reichte von 2 bis 28 Tagen, wobei bei BIW31 das Fieber bis zum Tod 7 Tage andauerte. Somit lag bei 6 Patienten inklusive der verstorbenen Patientin die Fieberdauer über dem Median der Gesamtpopulation von 4 Tagen. Die maximalen Körpertemperaturen reichten von 39,2° C bis 41° C und bei 6 der Patienten erreichte das Fieber höhere Temperaturen, als bei dem Median der Gesamtpopulation. Ein Patient erlitt unter der Sepsis ein ARDS und verstarb auf der Normalstation. 2 weitere Patienten, die mit Cytosinarabinosid und Idarubicin behandelt wurden mussten auf der Intensivstation betreut werden. Einer davon verstarb trotz Beatmung und Dialyse im Verlauf, der andere überlebte und benötigte auch keine maschinelle Beatmung oder Hämofiltration.

Die übrigen 10 Patienten wurden mit **verschiedenen Chemotherapiekombinationen** behandelt, die sich nicht einem der obigen Schemata unterordnen lassen. Die Hospitalisationsdauer variierte zwischen 20 und 72 Tagen. 7 Patienten blieben unter der medianen Hospitalisationsdauer. Die Fieberdauer reichte von einem bis zu 20 Tagen, bei Patientin HKW74 nahm die Sepsis nach einem Tag Fieber einen letalen Ausgang. 3 Patienten überschritten damit die mediane Fieberdauer des Patientenkollektivs. Die maximal erreichten Körpertemperaturen unter der Streptococcus mitis Sepsis variierten von 38,4°C bis 40,5°C. 2 Patienten überschritten den Median der maximalen Körpertemperatur des Gesamtkollektivs. In dieser Gruppe von 10 Patienten kam es in 2 Fällen zu ARDS, einer dieser Patienten wurde auf der Intensivstation behandelt, beide verstarben.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamtkollektiv	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
HAM (16)	56,3%	12,5%	12,5%	6,3%
TAD (5)	60,0%	0,0%	0,0%	0,0%
FLAMSA (2)	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
GM-ALL (2)	0,0%	100,0%	100,0%	0,0%
B-ALL (2)	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Melphalan (5)	40,0%	20,0%	20,0%	20,0%
Melphalan/Thiothepa (4)	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Busulfan/Cyclophosphamid (2)	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cytosinarabinosid/Idarubicin (9)	66,7%	11,1%	22,2%	22,2%
Andere Protokolle (10)	30,0%	20,0%	10,0%	20,0%
p-Werte HAM vs. Ara-Ida	0,907	0,918	0,524	0,238

Tabelle 5 : Einfluss des Chemotherapieregimes auf die Komplikationshäufigkeit

Bei der Betrachtung von Komplikationshäufigkeit und Outcome nach Chemotherapieregime fällt auf, dass die Regime sehr unterschiedlich häufig angewendet wurden, was den Vergleich erschwert. Wenn man die häufiger verwendeten Regime (HAM, TAD, Melphalan, Cytosinarabinosid/Idarubicin) vergleicht, fällt eine dem Gesamtkollektiv gegenüber verdoppelte Letalität in der Cytosinarabinosid/Idarubicin Gruppe und der Melphalan-Gruppe auf. In der HAM Gruppe liegt die Letalität unter der des Gesamtkollektivs, in der Patientengruppe, die mit TAD behandelt wurde beträgt die Letalität sogar 0%. Die Häufigkeit der Intensivbehandlungen beträgt bei Cytosinarabinosid/Idarubicin und Melphalan ebenfalls das etwa 1,5 fache des Durchschnitts des Gesamtkollektivs, bei HAM liegt es mit 12,5% leicht darunter, die Patienten mit TAD Regime wurden gar nicht einer Intensivbehandlung unterzogen. Die Häufigkeit von ARDS der betrachteten Gruppen korreliert streng mit der Häufigkeit von Intensivbehandlungen, lediglich in der Cytosinarabinosid/Idarubicin Gruppe liegen nur halb so viele ARDS Fälle wie Intensivbehandlungen vor.

Die Fieberdauer der beschriebenen Gruppen übersteigt im Falle von HAM die durchschnittliche Häufigkeit der Überschreitung der Fieberdauer von 4

Tagen in 9%, bei TAD in 13%, bei Cytosinarabinosid/Idarubicin in 19%. Lediglich bei der Therapie mit Melphalan liegt die Häufigkeit der Überschreitung von 4 Tagen Fieber 7% unter der Häufigkeit im Gesamtkollektiv.

Es ist zu vermuten, dass die Unterschiede der Komplikationshäufigkeiten und des Outcomes bezogen auf die Anwendung unterschiedlicher Chemotherapieregimes auf die Diagnosehäufigkeiten und ihre unterschiedlichen Prognosen zurückzuführen ist. So litten zum Beispiel von 16 mit HAM therapierten Patienten 12 an AML. Die mit Melphalan therapierten Patienten litten alle einem Myelom und die Patienten des Cytosinarabinosid/Idarubicin Protokolls litten fast alle an AML. Auch nimmt das Krankheitsstadium Einfluss auf die Wahl des Chemotherapieregimes. So lag z.B. bei fast allen Patienten mit Cytosinarabinosid/Idarubicin Therapie keine Remission vor. Ein direkter Einfluss des Chemotherapieregimes ist daher nicht zu erkennen.

5.1.8 Stammzelltransplantation

Bei 16 Patienten der Gesamtpopulation wurde vor der Streptococcus mitis Sepsis eine Stammzelltransplantation durchgeführt. 9 Patienten erhielten autologe Stammzellen, 7 Patienten wurden allogenen transplantiert, wobei bei zweien die Stammzellen von Geschwistern stammten.

Die 9 autolog transplantierten Patienten hielten sich zwischen 20 und 34 Tagen im Krankenhaus auf, also lagen alle unter der medianen Hospitalisationsdauer von 41 Tagen. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 32 Tagen, wobei 6 Patienten unter 4 Tagen und 3 Patienten über 4 Tage unter Fieber litten. Die maximalen Körpertemperaturen reichten von 38,2° C bis 40,5° C. 6 Patienten erreichten Temperaturen bis 39,6° C (mediane Körpertemperatur der Gesamtpopulation), 3 litten unter Temperaturen über 39,6° C. 2 der autolog transplantierten Patienten erkrankten an einem ARDS. Sie mussten beide auf der Intensivstation beatmet (BIPAP), aber nicht dialysiert werden, einer davon verstarb im weiteren Verlauf. Die übrigen 7 Patienten überlebten und konnten auch auf der Normalstation ohne Beatmung und Dialyse behandelt werden.

Die 7 allogenen transplantierten Patienten befanden sich zwischen 22 und 44 Tagen im Krankenhaus. 4 Patienten mussten kürzer oder entsprechend und

3 Patienten länger als die mediane Verweildauer der Gesamtpopulation hospitalisiert werden. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 8 Tagen. Nur einer der Patienten hatte länger als 4 Tage (mediane Fieberdauer der Gesamtpopulation) Fieber. Die maximalen Körpertemperaturen erreichten 38,1° C bis 39,2° C. Es lagen also alle Patienten unter bzw. am medianen Wert der maximalen Körpertemperatur von 39,6° C. Alle Patienten dieser Gruppe überlebten, keiner musste im Verlauf dialysiert oder beatmet werden oder erlitt ein ARDS.

Bei den 40 nicht transplantierten Patienten variierte die Hospitalisationsdauer zwischen 23 und 211 Tagen, wobei 17 Patienten kürzer und 22 länger als die mediane Aufenthaltsdauer von 41 Tagen behandelt werden mussten. Bei Patient KMM34 konnte wie schon oben beschrieben die Hospitalisationsdauer und der Fieverlauf nicht bestimmt werden. Die Fieberdauer reichte von einem bis 33 Tagen. Die mediane Fieberdauer wurde in 16 Fällen unter- und in 23 Fällen überschritten. Die maximale Körpertemperatur reichte von 38,4° C bis 41° C, wobei 16 Fälle niedrigere und 23 höhere Temperaturen erreichten, als der Median der Gesamtpopulation. 5 der nicht transplantierten Patienten erlitten ein ARDS. 2 dieser Patienten wurden auf der Intensivstation beatmet, nicht dialysiert und überlebten die Sepsis. Die übrigen 3 Patienten wurden auf der Normalstation ohne Beatmung und Dialyse weiterbetreut. Von diesen Patienten verstarben 2. 3 weitere Patienten mussten aus anderen Gründen intensivmedizinisch versorgt werden. Von Ihnen benötigten 2 maschinelle Beatmung und Dialyse und verstarben im Verlauf.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamtkollektiv	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
Autologe SZTP (9)	33,0%	22,0%	22,0%	11,0%
Allogene SZTP (7)	14,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Keine SZTP (40)	57,5%	12,5%	12,5%	10,0%
p-Werte Autolog vs. Allogen	0,383	0,110	0,110	0,208
p-Werte Allogen vs. Keine	0,034	0,322	0,322	0,382
p-Werte Autolog vs. Keine	0,184	0,177	0,177	0,384

Tabelle 6 : Einfluss einer Stammzelltransplantation auf die Komplikationshäufigkeit

Beim Vergleich der autolog, allogenen und nicht stammzelltransplantierten Patientengruppen fällt auf, dass die Häufigkeit für länger andauerndes Fieber in den stammzelltransplantierten Gruppen geringer war. Diese Feststellung korreliert mit der geringen Häufigkeit von länger andauerndem Fieber bei Patienten mit Melphalan oder Melphalan/Thiothepa Regime, da diese Wirkstoffe bei der myeloablativen Therapie vornehmlich eingesetzt werden. Die Häufigkeit von ARDS ist in der Gruppe der autolog stammzelltransplantierten Patienten 8% höher, als im Gesamtkollektiv. In der Gruppe der nicht Stammzelltransplantierten betrug der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Sepsis mit *Streptococcus mitis* bei 77,5% der Patienten unter ein Jahr. Bei den autolog stammzelltransplantierten lag dieser Anteil nur bei 50%. Hieraus scheint hervorzugehen, dass die autologe Stammzelltransplantation häufig bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien eingesetzt wird, so dass die Patienten bei Beginn der Chemotherapie zur SZTP möglicherweise schon in einem schwächeren Allgemeinzustand sind und daher eine höhere Komplikationsrate vorliegt.

Diese These unterstützt, dass bei 42,8% der allogenen stammzelltransplantierten Patienten die Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und Sepsis mit *Streptococcus mitis* bei unter einem Jahr lag und keiner dieser Patienten eine Komplikation erlitten hat oder im Verlaufe der Sepsis starb. Die Letalität in der Gruppe der autolog transplantierten Patienten ist gegenüber des Gesamtkollektivs und der Patientengruppe ohne SZTP kaum erhöht.

5.1.9 Immunsuppressiva

7 (12,3%) der 8 allogenen transplantierten Patienten erhielten vor Erleiden der *Streptococcus mitis* Sepsis immunsuppressive Medikamente. Das verwendete Arzneimittel war in 6 Fällen Ciclosporin A (CSA). Die verwendeten Kumulativdosen reichten von 1,2g bis 7,6g Ciclosporin A. Nur in 2 Fällen wurden stattdessen Tacrolimus (228mg) und Mycophenolat Mofetil (3g) bzw. Mycophenolat Mofetil (1,2g) und ATG (3,6g) verwendet. Nachfolgende Tabelle schlüsselt verwendete Präparate und applizierte Dosen auf:

Patientenkennung	Immunsuppressivum	Kumulativedosis
RAW58	CSA	1210mg
EMM78	Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil	228mg, 2000mg
HFM52	CSA	2400mg
PBW57	CSA	1750mg
WBM46	CSA	2700mg
WPW60	ATG, CSA	3600mg, 1200mg
WAW49	CSA	7600mg

Tabelle 7 : Immunsuppressive Therapie

Die mit Immunsuppressiva behandelten Patienten befanden sich zwischen 22 und 44 Tagen im Krankenhaus. 3 dieser Patienten waren länger als die mediane Verweildauer von 41 Tagen hospitalisiert, die übrigen 4 wurden früher entlassen. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 8 Tagen wobei nur ein Patient die mediane Fieberdauer der Gesamtpopulation von 4 Tagen überschritt. Die maximale Körpertemperatur reichte von 38,1° C bis 39,6° C, womit alle Patienten unter der medianen maximalen Körpertemperatur von 39,6° C blieben. Alle Patienten dieser Gruppe überlebten die Septikämie und benötigten keine intensivmedizinische Betreuung.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamtkollektiv (57 Fälle)	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
Unter Immunsuppression (7)	14,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Ohne Immunsuppression (50)	54,0%	16,0%	16,0%	12,0%
p-Werte	0,055	0,254	0,254	0,333

Tabelle 8 : Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Komplikationshäufigkeit

Die Komplikationsraten der medikamentös zusätzlich immunsupprimierten Patienten liegen deutlich unter denen des Gesamtkollektivs.

5.1.10 Steroidbehandlung

12 Patienten (21,1%) wurden vor Auftreten der Septikämie mit Steroiden behandelt (im Rahmen von SZTP, Bluttransfusion oder Dyspnoe). Die Behandlungsdauer variierte von Einzelgaben (4 Patienten) bis zu einem maxi-

malen Behandlungszeitraum von 28 Tagen (Median 3,5 Tage). Verwendet wurden Prednison, Prednisolon, 6-Methyl-Prednisolon und Dexamethason, zum Beispiel in Kumulativdosen von 480mg bis 2g 6-Methyl-Prednisolon. Aus der nachfolgenden Tabelle werden das verwendete Steroid und die applizierte Dosis ersichtlich:

Patientenkennung	Immunsuppressivum	Kumulativdosis
WNM53	Dexamethason	108mg
WPW60	6-Methyl-Prednisolon	17,5mg
REM61	6-Methyl-Prednisolon	2000mg
VFM59	6-Methyl-Prednisolon	250mg
GGW40	Prednison	250mg
SHM37	Dexamethason	40mg
RMW58	6-Methyl-Prednisolon	480mg
KKM30	6-Methyl-Prednisolon	480mg
HKW74	Dexamethason	520mg
SJM79	6-Methyl-Prednisolon, Dexamethason	550mg, 90mg

Tabelle 9 : Steroidbehandlung

Die 12 mit Steroiden behandelten Patienten waren zwischen 20 und 55 Tagen hospitalisiert. 4 der Patienten überdauerten die mediane Hospitalisationsdauer von 41 Tagen im Krankenhaus. Die Fieberdauer, der mit Steroiden behandelten Patienten variierte zwischen einem und 20 Tagen. Patientin HKW74 verstarb nach einem Tag Fieber ohne Erreichung der Entfieberung. 6 Patienten lagen unter der medianen Fieberdauer der Gesamtpopulation von 4 Tagen, 5 lagen darüber.

Die maximalen Körpertemperaturen erstreckten sich zwischen 38,7° C und 40.8° C. Die Hälfte der mit Steroiden behandelten Patienten lag unter der medianen maximalen Körpertemperatur der Gesamtpopulation von 39,6° C, die andere Hälfte darunter. 3 der Patienten erlitten ein ARDS während der Sepsis. Einer der an ARDS erkrankten musste auf der Intensivstation BIPAP beatmet aber nicht dialysiert werden und verstarb dort. Von den beiden anderen ARDS Patienten, die auf der Normalstation weiterbehandelt wurden verstarb einer im Verlauf der Sepsis. Ein Patient, der nicht an einem ARDS

erkrankte, musste auf der Intensivstation wegen pneumonischer Infiltrate (dokumentiert durch Röntgen Thorax Befund) BIPAP beatmet werden. Er benötigte im Verlauf auch eine Hämodialysebehandlung und verstarb vor Beendigung der Aplasie. In der Gruppe der mit Steroiden behandelten Patienten verstarben insgesamt 3 Patienten.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamtkollektiv (57 Fälle)	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
Unter Steroidbehandlung (12)	41,6%	25,0%	16,7%	25,0%
Ohne Steroidbehandlung (45)	60,0%	17,8%	17,8%	13,3%
p-Werte	0,841	0,445	0,888	0,180

Tabelle 10 : Einfluss der Steroidbehandlung auf die Komplikationshäufigkeit

Es besteht kaum ein Unterschied zwischen der Fieberdauer über 4 Tage in der Gruppe der Patienten unter Steroidbehandlung und dem Gesamtkollektiv. Auffällig sind jedoch das deutlich häufigere Auftreten von ARDS und die mehr als verdoppelte Letalität in der Steroidgruppe verglichen mit dem Gesamtkollektiv.

5.1.11 Mukositis

20 der untersuchten Patienten litten vor der Sepsis mit Streptococcus mitis unter Mukositis. Der Zeitraum zwischen der ersten Dokumentation von Mukositisläsionen und der Diagnose von Streptococcus mitis in der Blutkultur reichte von 0 bis 14 Tagen. Bei einem Patient trat die Sepsis unmittelbar am selben Tag auf wie die Mukositisläsionen. Bei 5 Patienten lag die Zeitspanne bei einem, bei einem Patienten bei 2 Tagen. 3 Patienten erkrankten 3 Tage und 4 Patienten 4 Tage nach Mukositisbeginn an der Septikämie. 2 Patienten litten 5 Tage, 3 6 Tage und einer 14 Tage vor Eintreten der Sepsis unter Mukositis. Die Mukositisdauer wurde zwischen 1 und 24 Tagen dokumentiert. Die mediane Mukositisdauer lag bei 11 Tagen. 11 Mukositispatienten litten 11 Tage oder kürzer unter Mukositis und bei 9 Patienten dauerte die Mukositis länger an. Die Mukositispatienten mussten 20 bis 47 Tage im Kranken-

haus verbringen. 16 Patienten blieben dabei unter der medianen Verweildauer der Gesamtpopulation von 41 Tagen und 4 lagen darüber. Das Fieber dauerte in dieser Gruppe zwischen einem und 32 Tagen an, wobei bei HKW74 die Entfieberung nicht erreicht wurde und die Patientin nach einem Fiebertag verstarb. 12 Patienten hatten maximal 4 Tage, die übrigen 7 litten länger als 4 Tage unter Fieber. Die maximalen Körpertemperaturen variierten zwischen 38,1° C und 41° C. Hierbei lagen 13 Patienten unter dem medianen maximalen Wert von 39,6° C und 7 Patienten darüber. 3 der Mukositispatienten erlitten im Verlaufe der Sepsis ein ARDS. 2 davon mussten aufgrund dessen auf der Intensivstation beatmet werden. Die Patienten waren beide vorab autolog transplantiert worden, einer von ihnen verstarb. Der weitere ARDS Patient verstarb auf der Normalstation. Keiner der Mukositispatienten benötigte Hämodialyse.

Bei 9 Patienten waren Mukositisläsionen erst nach der Diagnose von Streptococcus mitis in der Blutkultur dokumentiert. Diese Patienten waren zwischen 25 und 67 Tagen hospitalisiert (5 Patienten unter und 4 über dem Median von 41 Tagen). Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 28 Tagen (5 unter und 4 über dem Median von 4 Tagen Fieberdauer). Die maximale Körpertemperatur während der Sepsis reichte von 38,6°C bis 40,6°C.

Hierbei hatten 5 Patienten bis zu 39,6°C Fieber und 4 Patienten darüber. Aus der Patientengruppe derer, die nach der Sepsis unter Mukositis litten erkrankten 3 Patienten an einem ARDS. 2 davon wurden auf der Intensivstation beatmet, einer davon verstarb im weiteren Verlauf. Der dritte von ARDS betroffene Fall wurde auf der Normalstation mit Steroiden behandelt und überlebte die Sepsis. Ein weiterer Patient dieser Gruppe musste wegen eines Transfusionszwischenfalles auf der Intensivstation behandelt werden. Er überlebte die Sepsis.

28 Patienten litten zu keinem Zeitpunkt während des Krankenhausaufenthaltes unter Mukositis. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes variierte zwischen 23 bis 211 Tagen (10 bis zu 41 Tage, 17 darüber). Die Dauer der Fieberperiode reichte zwischen einem und 33 Tagen (11 Patienten unter und 16 über dem Median des Gesamtkollektivs). Die maximale Körpertemperatur betrug 38,7°C bis 41°C. 11 Patienten lagen hierbei mit der Maximaltempera-

tur unter dem Median des Gesamtkollektivs. Bei Patient KMM34 fehlten die Angaben zu Hospitalisationsdauer und Temperaturverlauf. 2 Patienten erkrankten an einem ARDS. Der eine wurde auf der Intensivstation beatmet und überlebte die Sepsis, der andere verstarb auf der Normalstation. 2 weitere Patienten mussten auf der Intensivstation beatmet werden. Beide verstarben. Bei dem einen lag eine Aspergilluspneumonie vor, bei dem Anderen pneumonische Infiltrate.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamtkollektiv (Fallzahl 57)	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
Mukositis vor BK (20)	35,0%	15,0%	10,0%	10,0%
Mukositis nach BK (9)	44,4%	33,3%	33,3%	11,1%
Keine Mukositis (28)	57,1%	7,2%	10,7%	10,7%
p-Werte vor vs. nach	0,700	0,260	0,124	0,982
p-Werte nach vs. keine	0,492	0,046	0,109	0,973
p-Werte vor vs. keine	0,167	0,380	0,936	0,936

Tabelle 11 : Einfluss von Mukositis auf die Komplikationshäufigkeit

Der Annahme, dass chemotherapieinduzierte Mukositis die Sepsis mit Streptococcus mitis begünstigt, widerspricht die aus der Tabelle zu entnehmende Tatsache, dass bei der Mehrzahl der Patienten vor der Feststellung von Streptococcus mitis im Blut keine Mukositisläsionen dokumentiert wurden.

Die Fieberdauer derer, die keine Mukositis aufwiesen überschritt sogar überdurchschnittlich häufig den Median der Gesamtpopulation. Die ARDS und ITV Häufigkeit, sowie die Letalität der Mukositispatienten (vor BK) entsprach der des Gesamtkollektivs. Auffällig war die doppelte Häufigkeit von ARDS und ITV-Bedürftigkeit unter den Patienten, die nach Diagnose der Sepsis unter Mukositis litten. Es lässt vermuten, dass Mukositis ein Anzeichen für einen schlechten Allgemeinzustand gewesen sein könnte. Die Mukositisdauer in dieser Gruppe betrug zwischen 2 und 20 Tagen, wobei nur 3 Patienten über der medianen Dauer des Gesamtkollektivs von 10 Tagen lagen. In der Gruppe der Patienten, die zu keinem Zeitpunkt unter Mukositis litten lagen prozentual nur halb so viele ARDS Fälle wie im Gesamtkollektiv und auch

4% weniger ITV Behandlungen vor. Die Letalität entsprach der des Gesamtkollektivs.

5.1.12 Diarrhö

11 der untersuchten Patienten litten vor der Sepsis unter Diarrhö (wegen Antibiotikatherapie oder GVHD), welche zwischen einem und 24 Tagen andauerte. Die mediane Diarrhödauer in der Gesamtpopulation betrug 2 Tage. 5 Patienten litten bis zu und 6 Patienten über 2 Tage unter Diarrhö. Die Hospitalisationsdauer variierte zwischen 24 und 67 Tagen. Die mediane Hospitalisationsdauer wurde bei 7 Fällen erreicht bzw. unterschritten und bei 4 Patienten überschritten. Die Fieberperiode dauerte bei den Patienten zwischen einem und 20 Tagen an. Bei Patient BIW31 dauerte das Fieber bis zum letalen Ausgang 7 Tage an. 6 Patienten hatten 4 oder weniger Tage Fieber, bei 5 Patienten dauerte die Fieberperiode länger an als die mediane Fieberdauer der Gesamtpopulation von 4 Tagen. Die maximal erreichte Körpertemperatur während der Fieberperiode erstreckte sich zwischen Werten von 38,5° C bis 40,7° C. Hierbei lagen 7 Patienten unter der medianen maximalen Temperatur von 39,6° C und 4 Patienten darüber. 5 der von Diarrhö betroffenen Patienten litten während der Sepsis unter einem ARDS. 2 der ARDS Patienten mussten auf der Intensivstation beatmet werden, einer von ihnen verstarb. Von den restlichen 3 ARDS Patienten verstarben 2 im Verlauf auf der Normalstation. 9 Patienten litten nach Diagnose der Streptococcus mitis Sepsis unter Diarrhö.

6 Patienten dieser Gruppe litten einen Tag unter Diarrhö, 3 Patienten lagen mit der Diarrhödauer über dem Median des Untersuchungskollektiv. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts variierte zwischen 20 und 47 Tagen. 4 Patienten lagen mit der Hospitalisationsdauer unter oder bei dem Median des Patientenkollektivs, und 5 darüber. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 15 Tagen (3 Patienten bis 4 Tage, 6 darüber). Die maximal erreichten Körpertemperaturen reichten von 39,2°C bis 41°C. 4 Patienten lagen mit Ihrer Maximaltemperatur unter oder bei dem Median des Untersuchungskollektiv und 5 darüber. Ein weiterer, der an Diarrhö leidenden Patienten musste wegen einer Aspergilluspneumonie auf der Intensivstation beatmet werden. Im Verlauf war hier auch eine Hämodialysebehandlung nötig, der Patient

verstarb. 37 Patienten litten **zu keinem Zeitpunkt** während des untersuchten Krankenhausaufenthaltes unter Diarrhö. Die Hospitalisationsdauer variierte zwischen 20 und 211 Tagen, 20 Patienten lagen unter der medianen Hospitalisationsdauer der gesamten Untersuchungskollektivs und 17 darüber. Das Fieber dauerte in dieser Gruppe zwischen einem und 33 Tagen an. 19 Patienten hatten bis zu 4 Tagen Fieber und 18 Patienten länger. Die maximalen Körpertemperaturen reichten von 38,1°C bis 41°C. 18 Patienten hatten Fieber bis zu einer Temperatur von 39,6°C, 18 Patienten lagen mit ihren Maximaltemperaturen darüber (bei KMM34 nicht bekannt). 3 Patienten dieser Gruppe litten an einem ARDS und mussten auf der Intensivstation beatmet werden. Einer dieser Patienten verstarb. 2 Patienten mussten aus anderen Gründen auf der Intensivstation behandelt werden. Einer dieser Patienten musste beatmet und dialysiert werden und verstarb im weiteren Verlauf.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamtkollektiv (57 Fälle)	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
Diarrhö vor BK (11)	45,5%	45,5%	18,2%	27,3%
Diarrhö nach BK (9)	66,7%	0,0%	11,0%	11,0%
Keine Diarrhö (37)	48,6%	8,1%	13,5%	5,4%
p-Werte vor vs. nach	0,245	0,020	0,660	0,369
p-Werte nach vs. keine	0,262	0,377	0,848	0,534
p-Werte vor vs. keine	0,748	0,004	0,700	0,037

Tabelle 12 : Einfluss von Diarrhö auf die Komplikationshäufigkeit

Bei der Betrachtung der Komplikationsraten der Patienten mit Diarrhö vor oder nach der Blutkultur, oder zu keinem Zeitpunkt fällt auf, dass die Letalität in der Patientengruppe mit Diarrhö vor Diagnose der Sepsis um den Faktor 2,6 gegenüber dem Gesamtkollektiv erhöht ist. Die ARDS Häufigkeit liegt sogar um den Faktor 3,25 höher. Demgegenüber liegt die Letalität in der Patientengruppe, bei der zu keinem Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes Diarrhöen dokumentiert waren bei der Hälfte der Letalität im Gesamtkollektiv. Aus diesen Beobachtungen erwächst die Hypothese, dass Diarrhöen vor

Auftreten einer Sepsis mit *Streptococcus mitis* das Outcome wesentlich verschlechtern.

5.1.13 Aplasiedauer, -schwere, -phase

55 Patienten der untersuchten Population befanden sich nach der Chemotherapie in Aplasie. Die Aplasiedauer betrug zwischen einem und 75 Tagen. 2 Patienten wiesen nie Leukozytenzahlen unter 100/ μ l auf. 4 Patienten verstarben vor Beendigung der Aplasie. Die Dauer von Aplasiebeginn bis zum Tod betrug hier zwischen 15 und 22 Tagen. Die Hospitalisationsdauer der die Aplasiedauer überlebenden Patienten mit einer Aplasiedauer unter der medianen Aplasiedauer (18 Tage oder weniger, 29 Patienten) variierte zwischen 20 und 67 Tagen. 23 der Patienten waren kürzer, 6 der Patienten länger hospitalisiert als 41 Tage (mediane Verweildauer der Gesamtpopulation). Die Fieberdauer der Patienten mit einer Aplasiedauer unter dem Median variierte zwischen einem und 32 Tagen. Somit lagen 16 Patienten mit der Fieberdauer unter und 13 Patienten über dem medianen Wert der Gesamtpopulation von 4 Tagen. Die maximalen erreichten Körpertemperaturen reichten von 38,1° C bis 40,8° C. Es litten 13 Patienten unter höheren Körpertemperaturen als der mediane Wert der Gesamtpopulation von 39,6° C. 5 der 29 Patienten mit Aplasiedauer unter 18 Tagen erlitten im Verlauf der Sepsis ein ARDS. 3 davon mussten auf der Intensivstation beatmet werden. Diese 3 Patienten überlebten die Sepsis, einer der anderen beiden an ARDS erkrankten Patienten verstarb auf der Normalstation.

In der Gruppe derer, die sich länger als 18 Tage in der Aplasie befanden (22 Patienten) variierte die Hospitalisationsdauer zwischen 23 und 211 Tagen. 4 Patienten waren 41 Tage oder kürzer hospitalisiert, die übrigen 17 Patienten verweilten länger als die mediane Hospitalisationsdauer der Gesamtpopulation von 41 Tagen im Krankenhaus. Bei Patient KMM34 konnte die genaue Hospitalisationsdauer und der Fieverlauf nicht ermittelt werden. Die Fieberperiode dauerte bei den 22 Patienten zwischen einem und 33 Tagen an. 9 Patienten hatten 4 Tage oder kürzer Fieber, 12 Patienten litten länger unter Fieber als der Median der Gesamtpopulation. Die maximal erreichten Körpertemperaturen variierten zwischen 38,5° C und 41° C wobei 10 Patienten

Temperaturen bis 39,6° C aufwiesen und bei den übrigen 11 die Temperatur höher anstieg, als bei dem Median der Gesamtpopulation. In der Gruppe der Patienten mit einer Aplasiedauer über 18 Tagen erkrankte keiner der Patienten im Verlauf an einem ARDS.

2 Patienten mussten aus anderen Gründen auf der Intensivstation behandelt werden. Einer dieser Patienten litt an einer Pilzpneumonie und musste beatmet und dialysiert werden. Er verstarb im Verlauf.

Dokumentiert wurden auch die Leukozytenzahlen zu dem Zeitpunkt, als die Höhe des C-reaktiven Proteins auf $\frac{3}{4}$ des Höchstwerts zu Zeit der Sepsis gefallen war. Hier wurden Werte zwischen 0 und 16000 Leukozyten pro μ l erreicht. Die mediane Leukozytenzahl lag bei 300 Leukozyten pro μ l. Bei 3 Patienten konnte der Wert nicht ermittelt werden. 2 Patienten verstarben vor Absinken des C-reaktiven Proteins, bei dem dritten Patienten trat keine Aplasie auf und die Leukozytenzahl bei Absinken des C-reaktiven Proteins konnte nicht ermittelt werden.

Bei 30 Patienten lag die Leukozytenzahl bei Absinken des C-reaktiven Proteins bei oder unter 300 pro μ l. Bei diesen 30 Patienten variierte die Hospitalisationsdauer zwischen 20 und 211 Tagen. Es lagen 13 Patienten bei oder unter der medianen Hospitalisationsdauer der Gesamtpopulation von 41 Tagen und 17 darüber. Die Fieberdauer in der Patientengruppe unter 300 Leukozyten pro μ l reichte von einem bis zu 33 Tagen. Die mediane Fieberdauer der Gesamtpopulation von 4 Tagen wurde in 15 Fällen erreicht bzw. unterschritten und bei 15 Patienten überschritten. Die maximal erreichten Körpertemperaturen unter der Sepsis variierten zwischen 38,5° C und 41° C. Bei 16 Patienten reicht die maximale Körpertemperatur bis zum medianen Wert der Gesamtpopulation von 39,6° C und bei den übrigen 14 Patienten wurde der mediane Wert überschritten. Das ARDS trat bei 3 Patienten dieser Untergruppe auf. Einer dieser Patienten musste auf der Intensivstation beatmet werden. Er benötigte keine Hämodialyse. Der intensivmedizinisch betreute Patient und ein weiterer ARDS Patient verstarben im Verlauf. 2 weitere Patienten mussten intensivmedizinisch betreut werden. Einer dieser Patienten benötigte bei Vorliegen einer Aspergilluspneumonie eine maschinelle Beat-

mung und wurde einer Hämodialyse unterzogen. Er verstarb im Verlauf dieser Komplikation. Die übrigen 24 Patienten wiesen bei Absinken des C-reaktiven Proteins auf $\frac{3}{4}$ des Höchstwerts unter der Sepsis Leukozytenzahlen über 300 pro μl auf. Bei dieser Untergruppe dauerte der Krankenhausaufenthalt zwischen 20 und 67 Tagen an. Bei Patient KMM34 konnte die Hospitalisationsdauer und der Fieberverlauf nicht aus den Akten entnommen werden. 16 Patienten waren 41 Tage oder kürzer (mediane Hospitalisationsdauer der Gesamtpopulation 41 Tage) und 7 länger hospitalisiert. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 32 Tagen. Bei Patient BIW31 dauerte das Fieber bis zum Tod an (7 Tage). 12 Patienten hatten 4 Tage oder kürzer und 11 Patienten länger als 4 Tage Fieber (mediane Fieberdauer der Gesamtpopulation). Die maximalen Körpertemperaturen unter der Sepsis reichten von $38,1^{\circ}\text{C}$ bis 41°C . Dabei hatten 11 Patienten Temperaturen von $39,6^{\circ}\text{C}$ oder darunter und 12 Patienten höhere Temperaturen als $39,6^{\circ}\text{C}$. In der Gruppe der Patienten, die Leukozytenwerte über 300 pro μl bei Absinken des C-reaktiven Proteins auf $\frac{3}{4}$ des Höchstwertes aufwiesen kamen 4 Fälle von ARDS vor. 3 Patienten mussten auf der Intensivstation beatmet werden, der vierte ARDS-Patient verstarb im Verlauf auf der Normalstation, die übrigen Patienten der Gruppe überlebten.

Im Patientenkollektiv wurde der Zeitraum zwischen Aplasiebeginn und der Diagnose von Streptococcus mitis in der Blutkultur ermittelt. Bei 2 Patienten lag während des Krankenhausaufenthaltes keine Aplasie vor. In den übrigen 55 Fällen variierte der Abstand zwischen Aplasie und positiver Blutkultur zwischen -1 und 43 Tagen. Der mediane Wert betrug 6 Tage. Bei 31 Patienten dauerte der Zeitraum bis zu 6 Tagen, bei 24 länger als 6 Tage zwischen Aplasiebeginn und positiver Blutkultur.

Bei den 31 Patienten, die nach kurzer Aplasie (bis 6 Tage) eine Streptococcus mitis Sepsis erlitten lag die Hospitalisationsdauer zwischen 20 und 211 Tagen. 21 Patienten hielten sich kürzer und 10 länger als die mediane Hospitalisationsdauer von 41 Tagen im Krankenhaus auf. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 32 Tagen Fieber. 15 Patienten lagen unter 4 und 16 über 4 Tagen Fieberdauer. Die maximale Körpertemperatur in diese Gruppe lag zwischen $38,1^{\circ}\text{C}$ und $40,8^{\circ}\text{C}$. 16 Patienten blieben unter der medianen

maximalen Körpertemperatur des Gesamtkollektivs und 15 erreichten höhere Temperaturen. 3 der Patienten mit einer kurzen Aplasiedauer vor Diagnose der Streptococcus mitis Sepsis erlitten im Verlauf ein ARDS. Einer dieser Patienten wurde auf der Intensivstation beatmet und verstarb, und von den Übrigen zwei Patienten, die auf der Normalstation betreut wurden verstarb ebenfalls einer. Zwei weitere Patienten dieser Gruppe verstarben nach einer Intensivmedizinischen Behandlung. Sie litten nicht an einem ARDS. In der Patientengruppe mit einer Aplasiedauer über 6 Tagen bei Diagnose der Streptococcus mitis Sepsis (24 Fälle) lag die Hospitalisationsdauer zwischen 23 und 147 Tagen. Bei 10 Patienten dieser Gruppe lag die Aufenthaltsdauer unter und bei 14 Patienten über dem Median der Gesamtpopulation. Die Fieberdauer reichte von einem bis zu 33 Tagen. Bei 11 Patienten lag die Fieberdauer unter dem Median des Gesamtkollektivs und bei 12 darüber (die verbleibende Patientin ist HKW74, verstorben nach einem Tag Fieber). Die maximalen Körpertemperaturen reichten von 38,2°C bis 41°C. 11 Patienten erreichten Temperaturen bis 39,6°C, bei den Übrigen 13 Patienten waren höhere Temperaturen dokumentiert. 5 Patienten dieser Gruppe litten im Verlaufe der Sepsis an einem ARDS. 4 davon wurden intensivmedizinisch betreut. 2 der ARDS Patienten verstarben, davon einer auf der Intensivstation. Ein weiterer Patient benötigte intensivmedizinische Betreuung wegen eines Transfusionszwischenfalls und konnte im Verlauf wieder auf die Normalstation zurückverlegt werden.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamtkollektiv (57 Fälle)	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
Aplasiedauer bis 18 Tage (29)	44,8%	17,2%	10,3%	3,4%
Aplasiedauer über 18 Tage (22)	54,5%	0,0%	9,0%	4,5%
p-Werte Aplasiedauer	0,390	0,040	0,881	0,842

Tabelle 13 : Einfluss der Aplasiedauer auf die Komplikationshäufigkeit

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamtkollektiv (57 Fälle)	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
Leukozytenzahl bei CRP-Abfall unter 300/µl (30)	50,0%	10,0%	10,0%	10,0%
Leukozytenzahl bei CRP-Abfall über 300/µl (24)	45,8%	16,6%	12,6%	4,1%
p-Werte Leukozytenzahl bei CRP-Abfall	0,746	0,469	0,771	0,416

Tabelle 14 : Einfluss der Leukozytenzahl bei CRP-Abfall auf die Komplikationshäufigkeit

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamtkollektiv	47,5%	14,0%	14,0%	10,5%
Aplasiephase bis 6 Tage (31)	51,0%	9,7%	9,7%	12,9%
Aplasiephase >6Tage (24)	50,0%	20,8%	20,8%	8,3%
p-Werte Aplasiephase	0,366	0,420	0,420	0,762

Tabelle 15 : Einfluss der Aplasiephase auf die Komplikationshäufigkeit

Bei der Betrachtung der obigen Tabelle fallen verschiedene Dinge auf: Die Letalität in den Gruppen, die nach Aplasiedauer gebildet wurden liegt deutlich unter der des Gesamtkollektivs. Dies liegt daran, dass 4 Patienten vor Beendigung der Aplasie verstarben, so dass diese hier nicht eingruppiert wurden. Es ist bemerkenswert, dass in der Gruppe der Patienten mit Aplasiedauer über 18 Tage kein Fall von ARDS aufgetreten ist. Einen deutlichen Einfluss der betrachteten Parameter auf die Komplikationshäufigkeit lässt die Tabelle nicht erkennen. Es lassen sich zwar einige Veränderungen ablesen, aber diese verhalten sich innerhalb einer Gruppe nie in die gleiche Richtung, so dass keine generelle Tendenz zu erkennen ist.

5.1.14 Fremdkörper (z.B. Venenverweilkatheter)

9 der Patienten verfügten über einen ZVK, 2 über einen Port. 30 Patienten wurden über einen Hickmannkatheter versorgt und 7 Patienten über einen Shaldonkatheter. Bei 8 Patienten war ein peripherer Zugang dokumentiert,

bei Patient KMM34 konnte die Art des Zugangs nicht sicher nachvollzogen werden. Bei 28 Patienten war neben einem zentralen Zugang auch ein peripherer Zugang dokumentiert.

Bei den 9 Patienten, die über einen **ZVK** Medikamente erhielten, reichte die Hospitalisationsdauer von 20 bis 211 Tagen. 7 Patienten waren kürzer und 2 länger, als der Median der Gesamtpopulation (41 Tage) hospitalisiert. Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 32 Tagen. Bei BIW31 dauerte das Fieber bis zum letalen Ausgang 7 Tage an. Somit dauerte die Fieberperiode bei 4 Patienten kürzer und bei 5 Patienten länger an, als bei dem Median der Gesamtpopulation (mediane Fieberdauer: 4 Tage). Die maximal erreichten Körpertemperaturen variierten zwischen 38,2° C und 40,8° C. 5 Patienten erreichten hierbei Temperaturen bis 39,6° C (Median der Gesamtpopulation) und 4 Patienten Temperaturen darüber. 2 der Patienten mit ZVK erlitten unter der Sepsis ein ARDS. Einer dieser ARDS Patienten musste auf der Intensivstation beatmet werden und überlebte die Sepsis. Der andere Patient verstarb auf der Normalstation noch während der Fieberperiode.

Die beiden mit einem **Port** versorgten Patienten verweilten 23 bzw. 31 Tage im Krankenhaus und lagen somit unter der medianen Verweildauer der Gesamtpopulation von 41 Tagen. Das Fieber dauerte zwischen 2 und 12 Tagen an (Median: 4 Tage). Die maximal erreichte Körpertemperatur lag bei dem einen Patienten bei 38,4° C, also unter dem Median von 39,6° C und bei dem anderen bei 39,9° C. Es trat bei beiden Patienten kein ARDS auf. Dennoch benötigte einer der Patienten intensivmedizinische Behandlung. Er wurde beatmet und 5 Tage dialysiert und verstarb im Verlauf noch vor Beendigung der Aplasie.

Die 30 Patienten, die über einen **Hickmannkatheter** versorgt wurden, verweilten zwischen 23 und 73 Tagen im Krankenhaus. 13 Patienten waren bis 41 Tage hospitalisiert und 17 länger als 41 Tage (Median der Gesamtpopulation 41 Tage).

Die Fieberdauer variierte zwischen einem und 33 Tagen, wobei die Patientin HKW74 einen Tag nach Fieberbeginn verstarb. 12 Patienten litten kürzer oder entsprechend dem Median der Gesamtpopulation von 4 Tagen und 17 länger unter Fieber. Die maximalen Körpertemperaturen unter der Sepsis

reichten von 38,6° C bis 41° C. Bei 15 Patienten lag hierbei der maximale Temperaturwert bei oder unter dem medianen Wert der Gesamtpopulation von 39,6° C und bei 15 Patienten darüber. Bei 3 Patienten mit Hickmannkatheter trat ein ARDS auf. 2 dieser Patienten mussten auf der Intensivstation beatmet werden, einer verstarb im Verlauf. Der dritte ARDS Patient konnte auf der Normalstation behandelt werden. 2 weitere Patienten mit Hickmannkatheter mussten auf der Intensivstation betreut werden. Einer davon benötigte Beatmung und Hämofiltration und verstarb an einer Aspergilluspneumonie. Der Andere überlebte die Sepsis.

7 Patienten wurden über einen **Shaldonkatheter** behandelt. Die Hospitalisationsdauer in dieser Gruppe betrug 20 bis 67 Tage. 5 Patienten waren kürzer, 2 länger als die medianen 41 Tage des gesamten Patientenkollektivs hospitalisiert. Die Fieberdauer in der betreffenden Gruppe betrug 1 bis 10 Tage. Nur ein Patient überschritt die mediane Fieberdauer des Gesamtkollektivs. Die Höchsttemperaturen unter der Sepsis betrugen 38,1°C bis 41°C. In 3 Fällen lag die Höchsttemperatur unter, und in 4 Fällen über dem Median der Gesamtpopulation. 2 Patienten der Gruppe derer, die über einen Shaldonkatheter behandelt wurden mussten wegen eines ARDS auf der Intensivstation behandelt werden. Einer dieser Fälle endete letal. Dieser Patient wurde 12 Tage auf der Intensivstation behandelt und benötigte über 12 Tage BIPAP ASB Beatmung. Vorab war eine autologe Stammzelltransplantation erfolgt, der Patient war wegen eines Multiplen Myeloms in Behandlung und hatte vor der Sepsis unter Mukositis und Diarrhö gelitten. Der andere Patient verbrachte 26 Tage auf der Intensivstation. Als Ursache für die Intensivpflichtigkeit wurde hier die Aktivität eines bekannten Aspergilloms vermutet.

8 Patienten verfügten ausschließlich über einen **peripheren venösen Zugang**. Die Patienten waren 33 bis 55 Tage hospitalisiert. Bei jeweils 50% der Patienten lag die Hospitalisationsdauer über bzw. unter dem Median des Patientenkollektivs. Die Fieberdauer betrug zwischen einem und 20 Tagen. 5 Patienten hatten bis zu 4 Tagen und 3 Patienten über 4 Tage Fieber. Die Maximaltemperaturen variierten zwischen 38,5°C bis 40°C. 5 Patienten unter- und 3 Patienten überschritten den Median-Maximaltemperatur des Patientenkollektivs von 39,6°C. Keiner der Patienten mit ausschließlich periphe-

rem venösem Zugang musste auf der Intensivstation behandelt werden. In einem Fall wurde ein ARDS diagnostiziert, dieser Patient verstarb im Verlauf 22 Tage nach Diagnose der Sepsis. Ausgangserkrankung war ein Multiples Myelom.

	Fieberdauer >4 Tage	ARDS	ITV	Letalität
Gesamkollektiv (57 Fälle)	47,4%	14,0%	14,0%	10,5%
ZVK (9)	55,5%	22,2%	11,1%	11,1%
Port (2)	50,0%	0,0%	50,0%	50,0%
Hickmannkatheter (30)	56,7%	10,0%	13,3%	6,7%
Shaldonkatheter (7)	14,3%	28,6%	28,6%	14,3%
Peripherer Zugang (8)	37,5%	12,5%	0,0%	12,5%
p-Werte ZVK vs. Hickmann	0,663	0,336	0,861	0,661
p-Werte Hickmann vs. Peripher	0,289	0,838	0,275	0,587
p-Werte ZVK vs. Peripher	0,614	0,600	0,331	0,929

Tabelle 16 : Einfluss der Zugangsart auf die Komplikationshäufigkeit

Bei der Betrachtung der prozentualen Häufigkeiten in der oben angeführten Tabelle fällt zunächst die Häufigkeit des Vorkommens von Hickmannkathetern auf. Diese Zugänge werden bei hämatologischen Erkrankungen häufig wegen ihrer langen Liegedauer verwendet. In dieser Gruppe liegt die Letalität und die ARDS Häufigkeit unter dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs, die Häufigkeit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung ist entsprechend der Häufigkeit im Gesamtkollektiv und die Gruppe derer mit einer Fieberdauer über 4 Tagen ist größer als im Durchschnitt der 57 untersuchten Fälle.

In der Gruppe Patienten mit ZVK lagen Fälle mit Fieberdauer über 4 Tagen und die Häufigkeit von ARDS 8% über dem Durchschnitt aller 57 untersu-

chen Fälle. Die Häufigkeit der intensivmedizinischen Behandlung lag 3% unter und die Letalität war entsprechend der Häufigkeiten im Gesamtkollektiv. Wegen der geringen Fallzahl der Portträger sind Abweichungen nicht verwertbar. Die Patienten mit Shaldonkatheter hatten auffallend häufig kürzer als 4 Tage Fieber (33,1% unter dem prozentualen Anteil des Gesamtkollektivs). Die Häufigkeit von ARDS und intensivmedizinischer Betreuung lag doppelt so hoch wie bei Betrachtung aller 57 Fälle. Die Letalität der Patienten mit ZVK war in etwa entsprechend der des Gesamtkollektivs. In der Gruppe der Patienten mit peripherem Zugang lag die Häufigkeit von über 4 tägigem Fieber 10% unter der des Gesamtkollektivs. ARDS Häufigkeit und Letalität waren etwa entsprechend und eine intensivmedizinische Betreuung kam in der Patientengruppe gar nicht vor.

5.1.15 Spezifische Merkmale für Sepsis mit Streptococcus mitis

Die klinischen Symptome, die im Rahmen der Streptococcus mitis Sepsis dokumentiert waren reichten von Fieber über Mukositis, Diarrhö, Knochenschmerzen, Emesis, Husten, Augenbrennen und Kreislaufschwäche. Es war kein Muster erkennbar, welches für eine Sepsis mit Streptococcus mitis spezifisch sein könnte.

5.2 Mikrobiologische Charakteristika der Streptococcus mitis Sepsis

5.2.1 Zusammenhang zw. applizierten AB und AB-resistenzen

Bestand ein Zusammenhang zwischen vor der Sepsis applizierten Antibiotika zur OSDD und den Antibiotikaresistenzen der später gefundenen Streptococcus mitis Spezies? In der anschließend angeführten Tabelle wurden für jeden betroffenen Patienten (1. Spalte: Patientenkenung) aufgeführt, welche Präparate für die orale selektive Darmdekontamination (2. Spalte) verwendet wurden.

Die nächsten 4 Spalten zeigen an, welche Antibiotika bei Auftreten der Sepsis initial und im Verlauf, bei Persistenz von Fieber, appliziert wurden. Die letzten 3 Spalten führen auf, gegen welche Antibiotika bei der gefundenen Streptococcus mitis Spezies Resistenzen gefunden wurden. Die siebte Spalte

te der Tabelle zeigt an, gegen welche tatsächlich bei dem betreffenden Patienten verwendeten Antibiotika die gefundene Streptococcus mitis Spezies resistent war. Die achte Spalte enthält jene ermittelten Resistenzeigenschaften, welche die Streptococcus mitis Spezies gegen die Antibiotika aufwies, die nicht während des betreffenden Krankenhausaufenthalts verordnet wurden. Die 9. Spalte zeigt die Antibiotika bzw. Wirkstoffgruppen an, gegen welche die gefundenen Keime nur intermediär sensibel waren. Für die Präparate wurden unterhalb der Tabelle aufgeschlüsselte Codes verwendet. In der zweiten angeführten Tabelle sind die o. g. Antibiotika zu Wirkstoffgruppen zusammengefasst worden. Die entsprechenden Codes sind unter der Tabelle aufgeschlüsselt.

Tabelle 1 (Wirkstoffe)

Pat	0	I	II	III	IV	Res I	Res II	Res III
ASW60	C	Pi+S	Pi+S, P			C	G, E, L	
ASM41	C	Pi+T, P	A+S, Ce			C	G, E, L, S+T	
AHM34A	C	A+S, Ce, P	I+C, P, T				G, N	C, O
AHM34B	O	Ct, T,	P			O	C, E, G, S+T	
AVM58	Nb	Ce, T	Ce, P, T				C, E,	G, O, S+T
BIW31	C	A+S, Cp, N				C	O	E
BWM38	L	Pi+T	Ce, P, V	I+C			Cd, C, E, G, O	S+T
BMW36	Co,S+T	A+S, Cp	A+S, Cp, P	M, T		C	O, S+T	G
BRW35A	C	Ce, N, T	Ct, N, P, T			C, N	G, O, S+T	
BRW35B	C	Ct, N, P,	P, V	I+C, P, V		C	Cd, E, G, O	S+T
BNM71	K	Pi+T					C, Cd, E, G, L, N, S+T	
SEM66	C	Pi+S	Ce, V					C, G, L
DGW45	C	Pi+S					G	C, L
ERM46	C	Ce, P, V	Ce, I+C, P, V			C	E, O	G
EMM78	C	Pi+S				C	L, Mx, E	G
EMW61	C	V	Ce			C		G, L
GGW40	C	A+S, Ce	A+S, Ce, P			C	G, O, S+T	
GEW63	C,Co	Cp	A+S, P			C	G, O, S+T	
HAW48	O	Ce, E	E, I+C			O	C, G, N, O, S+T	
HWM37	C	P, T, Ce	E, I+C, P, V				G	S+T
HHM39	C	Cp, P, T	I+C, N, V			C	G, O	
HKW74	K	Cl						C, G, L
HFM52	C	Pi+T				C	S+T	G, L, N
HGW50	C	A+S, Ce					S+T	G
HRM64	C	Pi+S				C	E, L	G
JWM36	C	Ce, Ox, P	I+C, P, T			C	Cd, E, O	G
KKM30	C	A+S, Ce, To	I+C, T			C	G, O	
KMM71	C	F	Ce, F	I+C, P			S+T	C, G, O

Pat	0	I	II	III	IV	Res I	Res II	Res III
KMM34	Nb	nb						
LBM39	C	Pi+S				C	L	G
MPM65	C	Ce, P, V				C	E, L, S+T	G, Mx
MBW55	C	Ce, P	Ct, P			C	E, O, S+T	G
OAW30	C	Ce, Ox, To	Ce, Mz, Ox, To,			C	G, N, O, S+T	
PBW57	K	Mz, Pi+S					C, E, G, L, Mx, S+T	
PWM62	K	Pi+T	Ce, P, T				S+T	C, G, S+T
RMW58	C	Ct, N	Ce, P, V,	Ce, N, P, V	I+C, T	C	E, O	G, N, S+T
RAW58	C	Mz, Pi+T	Mz, Pi+T, P			C	N, L, S+T	
REM61	Co	A+S, Ce, P	A+S, Ce, N, F	Ce, E, N, P, T			C, G, N, O, S+T	
RJM55	C	Pi+T, To,	Ce, T	Ce, P	C+I, P		C, L, S+T	G
RAW75	Co	F, Ce, Cl	Ce, Cl, F, P	P			C, G, O	
SAM40	C	Pi+S	Ce, V			C	E, L	G
SHM37	C	Pi+S	Ce, V	Ce, P, V	Ce, Cl, P, V	C	G, L	
SSW72	C	A+S, Cd, Cp	A+S, Cp, P				Cd, E, G	C, O
SMW41	C	Ct, N	Ce, P, V			C, N	G, O, S+T	
SJM79	Co,C	A+S, Ce, P					E, Tz	C, O
SPM37	C	Ce, E, V				C	G, L, S+T	
SLM72	C	Pi+T	G, P			C	G, L	S+T
SJM59	C	A+S, Ce	A+S, Ce, P			C	G, O, S+T	
THM42	C	A+S, Ce, P	E, M, T			C, E	Cd, O	G, N
TWM44	O,Co	Ce, T	Ce, P, T	I+C, N, P, T,		O	C, G, S+T	
VFM59	C	G, Pi+T	Cl, G, P, Pi+T	Ce, Cl, G, P, Pi+T, V		C	E, L, S+T	G
WCW36	C	A, Ce, V	A, Ce, P, V	P			E, Cd	Tz
WAW49	Co	Pi+T	Ce, V	Ce, P, V			E	C, G, L, S+T
WPW60	Nb	P					G, S+T	C, O
WBM46	C	A, Ce, T	A, Ce, C+I, T, V,				S+T	G
WNM53	C	Ce, Ct, Ox, V				C	G, O	
ZMW66	C, Co, S+T	Ce, P, V	C+I, V				S+T	G

Tabelle 17 : OSDD und antibiotische Therapie nach Wirkstoffen

Abkürzungen:

0	OSDD
I	First-Line-AB-Regime
II	Second-Line-AB-Regime
III	Third-Line-AB-Regime
IV	Fourth-Line-AB-Regime
Res I	Resistenzen gegen tatsächlich verwendete AB
Res II	Resistenzen gegen andere AB
Res III	Intermediär empfindlich für AB

k	kein
nb	nicht bekannt
A	Ampicillin
A+S	Ampicillin+Sulbactam
Cp	Cefepim
Cf	Cefazolin
Cx	Cefuroxim
Ce	Ceftazidim
Ct	Ceftriaxon
C	Ciprofloxacin
Cl	Clarithromycin
Cd	Clindamycin
Co	Colistin
E	Erythromycin
F	Flucoxacillin
G	Gentamicin
I	Imipenem
I+C	Imipenem+Cilastatin
L	Levofloxacin
M	Meropenem
Mz	Metronidazol
Mx	Moxifloxazin
N	Netilmicin
O	Ofloxacin
Ox	Oxacillin
P	Penicillin G
Pi+T	Piperacillin+Tazobactam
Pi+S	Piperacillin+Sulbactam
S+T	Sulfamethoxazol+Trimethoprim
T	Teicoplanin
To	Tobramycin
Tz	Tetrazyklin
V	Vancomycin

Tabelle 2 (Wirkstoffgruppen)

Pat	0	I	II	III	IV	Res I	Res II	Res III
ASW60	Ch	Pip	Pip, Pe			Ch	Ag, Ma, Ch	
ASM41	Ch	Pip, Pe	Ap, Ceph			Ch	Ag, Ma, Ch, S+T	
AHM34A	Ch	Ap, Ceph, Pe	Ca, Pe, Gl				Ag, N	Ch
AHM34B	Ch	Ceph, Gl,	Pe			Ch	Ch, Ma, Ag, S+T	
AVM58	Nb	Ceph, Gl	Ceph, Pe, Gl				Ch, Ma,	Ag, Ch, S+T
BIW31	Ch	Ap, Ceph, N				Ch	Ch	Ma
BWM38	Ch	Pip	Ceph, Pe, Gl	Ca			Cd, Ch, Ma, Ag,	S+T
BMW36	Co,S+T	Ap, Ceph	Ap, Ceph, Pe	Ca, Gl		Ch	Ch, S+T	Ag
BRW35A	Ch	Ceph, N, Gl	Ceph, N, Pe, Gl			Ch, N	Ag, Ch, S+T	
BRW35B	Ch	Ceph, N, Pe,	Pe, Gl	Ca, Pe, Gl		Ch	Cd, Ma, Ag, Ch	S+T
BNM71	K	Pip				Nb	nb	
SEM66	Ch	Pip	Ceph, Gl					Ch, Ag
DGW45	Ch	Pip					Ag	Ch
ERM46	Ch	Ceph, Pe, Gl	Ceph, Ca, Pe, Gl			Ch	Ma, Ch	Ag
EMM78	Ch	Pip				Ch	Ch, Ma	Ag
EMW61	Ch	Gl	Ceph			Ch		Ag, Ch
GGW40	Ch	Ap, Ceph	Ap, Ceph, Pe			Ch	Ag, Ch, S+T	
GEW63	Ch,Co	Ceph	Ag, Pe			Ch	Ag, Ch, S+T	
HAW48	Ch	Ceph, Ma	Ma, Ca			Ch	Ch, Ag, N, S+T	
HWM37	Ch	Pe, Gl, Ceph	Ma, Ca, Pe, Gl				Ag	S+T
HHM39	Ch	Ceph, Pe,Gl	Ca, N, Gl			Ch	Ag, Ch	
HKW74	K	Ma				Nb	nb	nb
HFM52	Ch	Pip				Ch	S+T	Ag, Ch, N
HGW50	Ch	A+S, Ceph					S+T	Ag
HRM64	Ch	Pip				Ch	Ma, Ch	Ag
JWM36	Ch	Ceph, Ip, Pe	Ca, Pe, Gl			Ch	Cd, Ma, Ch	Ag
KKM30	Ch	Ap, Ceph, Ag	Ca, Gl			Ch	Ag, Ch	
KMM71	Ch	Ip	Ceph, Ip	Ca, Pe			S+T	Ch, Ag

Pat	0	I	II	III	IV	Res I	Res II	Res III
KMM34	Nb	nb						Ch
LBM39	Ch	Pip				Ch	Ch	Ag
MPM65	Ch	Ceph, Pe, Gl				Ch	Ma, Ch, S+T	Ag, Ch
MBW55	Ch	Ceph, Pe	Ceph, Pe			Ch	Ma, Ch, S+T	Ag
OAW30	Ch	Ceph, Ip, Ag	Ceph, Mz, Ip, Ag			Ch	Ag, N, Ch, S+T	
PBW57	K	Mz, Pip					Ch, Ma, Ag, S+T	
PWM62	K	Pip	Ceph, Pe, Gl				S+T	Ch, Ag, S+T
RMW58	Ch	Ceph, N	Ceph, Pe, Gl	Ceph, N, Pe	Ca, Gl	Ch	Ma, Ch	Ag, N, S+T
RAW58	Ch	Mz, Pip	Mz, Pip, Pe			Ch	N, Ch, S+T	
REM61	Co	Ap, Ceph, Pe	Ap, Ceph, N, F	Ceph, Ma, N, Pe, Gl			Ch, Ag, N, S+T	
RJM55	Ch	Pip, Ag	Ceph, Gl	Ceph, Pe	Ca, Pe		Ch, S+T	Ag
RAW75	Co	Ip, Ceph, Ma	Ceph, Ma, Ip, f	Pe			Ch, Ag	
SAM40	Ch	Pip	Ceph, Gl			Ch	Ma, Ch	Ag
SHM37	Ch	Pip	Ceph, Gl	Ceph, Pe, Ip	Ceph, Ma, Pe, Gl	Ch	Ag, Ch	
SSW72	Ch	Ap, Cd, Ceph	Ap, Ceph, Pe				Cd, Ma, Ag	Ch
SMW41	Ch	Ceph, N	Ceph, Pe, Gl			Ch, N	Ag, Ch, S+T	
SJM79	Co,Ch	Ap, Ceph, Pe					Ma, Tz	Ch
SPM37	Ch	Ceph, Ma, Gl				Ch	Ag, Ch, S+T	
SLM72	Ch	Pip	Ag, Pe			Ch	Ag, Ch	S+T
SJM59	Ch	Ap, Ceph	Ap, Ceph, Pe			Ch	Ag, Ch, S+T	
THM42	Ch	Ap, Ceph, Pe	Ma, Ca, Gl			Ch, Ma	Cd, Ch	Ag, N
TWM44	Ch,Co	Ceph, Gl	Ceph, Pe, Gl	Ca, N, Pe, Gl		Ch	Ch, Ag, S+T	
VFM59	Ch	Ag, Pip	Ma, Ag, Pe, Pi	Ceph, Ma, Ag, Pe, Pip, Gl		Ch	Ma, Ch, S+T	Ag
WCW36	Ch	Ap, Ceph, Gl	Ap, Ceph, Pe, Pe				Ma, Cd	Tz
WAW49	Co	Pip	Ceph, Gl	Ceph, Pe, Gl			Ma	Ch, Ag, S+T
WPW60	Nb	Pe						
WBM46	Ch	Ap, Ceph, Gl	Ap, Ceph, Ca, Gl				S+T	Ag
WNM53	Ch	Ceph, Ip, Gl				Ch	Ag, Ch	
ZMW66	Ch, Co, S+T	Ceph, Pe, Gl	Ca, Gl				S+T	Ag

Tabelle 18 : OSDD und antibiotische Therapie nach Wirkstoffgruppen

Zu Wirkstoffgruppen zusammengefasste Antibiotika:

Ap	Aminopenicilline	A	A+S			
Ag	Aminoglykoside	G	To			
Ceph	Cephalosporine	Cp	Cf	Cx	Ce	Ct
Ca	Carbapeneme	I	M	I+C		
Cd	Clindamycin	Cd				
Ch	Chinolone	C	O	L	Mx	
Co	Colistin	Co				
Gl	Glykopeptidantibiotika	V	T			
Ip	Isoxazolympenicilline (Staphylokokkenpenicilline)	Ox	F			
Ma	Makrolide	E	Cl			
Mz	Metronidazol	Mz				
N	Netilmicin	N				
Pe	Penicillin	P				
Pip	Acylaminopenicilline	Pi+T	Pi+S			
S+T	Sulfamethoxazol+Trimethoprim	S+T				
Tz	Tetrazykline	Tz				

Zur **oralen selektiven Darmdekontamination** wurden in 46 Fällen Chinolone verwendet. Bei 3 dieser Patienten wurden zu den Chinolonen Colistin appliziert, bei einem der Patienten wurde das Chinolon mit Colistin und Sulfamethoxazol in Kombination mit Trimethoprim verwendet. 3 Patienten erhielten nur Colistin zur oralen selektiven Darmdekontamination. Bei 3 Patienten war keine orale selektive Darmdekontamination aus den Daten zu entnehmen. Ein Patient wurde mit Colistin und Sulfamethoxazol in Kombination mit Trimethoprim behandelt. 4 Patienten erhielten keine orale selektive Darmdekontamination. Es wurde in 34 Fällen eine Resistenz gegenüber Chinolonen, die tatsächlich als OSDD verwendet wurden, getestet. Es zeigte sich eine Resistenz gegenüber Wirkstoffen aus der Gruppe der Chinolone, die aktuell nicht verwendet wurden, in 38 Fällen. In 13 Fällen reagierten die Streptococcus mitis Kolonien nur intermediär sensibel auf die getesteten Chinolone. Folgende Antibiotika wurden zur Therapie der Sepsis verwendet:

Acylaminopenicilline: Zeitnah nach dem Fieberanstieg wurden bei 19 Patienten Acylaminopenicilline angeordnet. Bei 14 dieser Fälle wurden sie als einziges Antibiotikum verwendet, bei den übrigen 5 Patienten wurde das Acylaminopenicillin in Kombination mit einem anderen Antibiotikum verwendet. Als second line regime kamen Acylaminopenicilline bei 3 Patienten zum Einsatz, als third line regime bei einem Patienten. Bei 8 Streptococcus mitis Spezies waren Sulfamethoxazol und Trimethoprim nur noch intermediär sensibel.

Penicillin: Bei 13 Patienten kamen primär Penicilline zum Einsatz. In nur einem Fall wurde Penicillin als einziges Antibiotikum angeordnet. Im second line regime wurde Penicillin in 26 Fällen verwendet und davon bei einem Fall als einziges Antibiotikum. Im third line regime kamen Penicilline bei 11 Patienten, und in 2 Fällen als einziges Antibiotikum zum Einsatz.

Aminopenicilline wurden primär in 13 Fällen, aber nie alleine eingesetzt. Sekundär erhielten 8 Patienten Aminopenicilline, beim third line regime kamen Aminopenicilline nicht zum Einsatz. In 25 Fällen, bei denen Aminopeni-

cilline nicht bei der aktuellen Therapie verwendet worden war, bestand eine Resistenz gegenüber Trimethoprim in Kombination mit Sulfamethoxazol.

Cephalosporine: Cephalosporine wurden bei 32 Patienten in Kombination mit anderen Antibiotika und in einem Fall einzeln verwandt. Im second line regime erhielten 26 Patienten Cephalosporine, davon einer als einziges Antibiotikum. Im third line regime wurden Cephalosporine bei 6 Patienten angewendet.

Glycopeptidantibiotika: Glycopeptidantibiotika erhielten primär 13 Patienten, einer davon als einziges Antibiotikum im first line regime. Im second line regime wurden Glycopeptidantibiotika in 25 Fällen und im third line regime in 7 Fällen verordnet.

Netilmicin: Netilmicin wurde primär bei 5 Patienten verordnet, sekundär kam es bei 2 Patienten zum Einsatz und tertiär bei 3 Patienten. Bei 2 Patienten wurde eine Resistenz gegen das applizierte Netilmicin gefunden. Bei 5 der Patienten lag eine Resistenz gegen Netilmicin vor, wobei bei diesen Patienten Netilmicin in demselben Krankenhausaufenthalt nicht appliziert worden war. Intermediär sensibel auf Netilmicin reagierte eine Streptococcus mitis Spezies.

Makrolide: Makrolide wurden bei 4 Patienten, davon bei einem als einziges Antibiotikum im first line regime appliziert. Second line wurden in 5 Fällen, third line in 3 Fällen, Makrolide verordnet. Eine Streptococcus mitis Kolonie zeigte eine Resistenz für ein verwendetes Makrolid und bei 20 auf Makroliden, die aktuell nicht appliziert worden waren wurden ebenfalls Resistenzen nachgewiesen. In einem Fall bestand eine intermediäre Sensibilität des Keimes auf Makrolide.

Isoxazolympenicilline: Isoxazolympenicilline wurden primär bei 4 Patienten, davon bei einem als einziges Antibiotikum appliziert. Im second line regime kamen Isoxazolympenicilline in 3 Fällen und im third line regime in einem Fall zum Einsatz.

Aminoglykoside: Aminoglykoside kamen primär bei 4 Patienten, aber nur in Kombination mit anderen Präparaten zum Einsatz. Sekundär wurden Aminoglykoside bei 4 Patienten und tertiär bei einem Patienten angewendet. Bei 26 Patienten wurde der gefundene Keim resistent auf Aminoglykoside getestet und in 23 Fällen nur intermediär sensibel.

Metronidazol: Metronidazol wurde primär und sekundär bei jeweils 2 Patienten verordnet.

Clindamycin: Clindamycin wurde im first line regime in einem Fall appliziert. Bei 5 Patienten lag eine Resistenz gegen Clindamycin vor, allerdings wurde in diesen Fällen vorab kein Clindamycin eingesetzt.

Carbamapeneme: Carbamapeneme wurde im first line regime nicht verwendet und kamen im second line regime bei 8 Patienten und im third line regime bei 5 Patienten zum Einsatz.

Tetrazykline: Tetrazykline kamen in keinem Fall zur Behandlung der Sepsis mit Streptococcus mitis zum Einsatz. In einem Fall wurde eine Streptococcus mitis Kolonie resistent für ein Tetrazyklin getestet und in einem weiteren Fall intermediär sensibel.

5.2.2 Zusammenhänge der Resistenzen bei Mehrfachbekeimung

Bestand bei Mehrfachbekeimung der Blutkulturen ein Zusammenhang zwischen den Resistenzen der Streptococcus mitis und den anderen Bakterienpezies? In 12 Fällen (21,1%) konnte neben Streptococcus mitis noch ein weiterer Keim in der Blutkultur kultiviert werden. Hierbei handelte es sich in 11 Fällen um koagulasenegative Staphylokokken, die vom Institut für Mikrobiologie in etwa 10% der Fälle als mögliche abnahmebedingte Kontamination der Blutkultur mit Keimen der Hautflora gewertet werden. In einem Fall wurden neben Streptococcus mitis mikroaerophile Streptokokken gefunden. Die Sepsis des Patienten wurde zunächst mit Flucloxacillin behandelt, dann wurde Ceftazidim hinzugenommen. Im weiteren Verlauf wurde der Patient

mit Imipenem und Cilastatin und Penicillin G behandelt. Nachfolgende Tabelle bringt die Resistogramme mit den tatsächlich applizierten Antibiotikawirkstoffen in Zusammenhang. In der ersten Spalte sind die im Institut für Mikrobiologie getesteten Wirkstoffe aufgeführt. Die zweite und dritte Spalte zeigt das Resistenzverhalten von (1) Streptococcus mitis bzw. (2) mikroaerophile Streptokokken (S=sensibel, R=resistent I=intermediär sensibel). In der vierten Spalte (3) ist durch + bzw. – gekennzeichnet, ob das angegebene Antibiotikum tatsächlich zum gegebenen Zeitpunkt appliziert wurde, oder nicht.

Antibiotikum	1	2	3
Penicillin G	R	S	+
Ampicillin+Sulbactam		S	-
Piperacillin		S	-
Cefazolin		S	-
Imipenem	S	S	+
Gentamicin	I	R	-
Ciprofloxacin	I	R	+
Erythromycin	S	R	-
Vancomycin	S	S	-
Ampicillin		S	-
Amoxicillin+Clavulansäure		S	-
Mezlocillin		S	-
Cefuroxim+Axetil		S	-
Meropenem	S	S	-
Ofloxacin	I	R	-
Co-Trimoxazol	R	R	-
Clindamycin	S	S	-
Teicoplanin	S	S	-

Tabelle 19 : Resistogramm bei Penicillin G resistentem Streptococcus mitis

5.2.3 Resistogrammbedingter Antibiotikawechsel

Wie häufig musste aufgrund des Resistogramms das verwendete Antibiotikum gegen ein anderes Präparat ausgetauscht werden? In 41 Fällen des Gesamtkollektivs wurde die Antibiotikatherapie während der Septikämie mit *Streptococcus mitis*, zum Teil sogar mehrfach, modifiziert. In 2 Fällen war primär und in einem Fall sekundär zur Behandlung der Sepsis ein Antibiotikum verwendet worden, gegen welches die gefundene *Streptococcus mitis* Spezies resistent war. Bei BRW35A sistierte das Fieber nach 5 Tagen, bei SMW41 nach einem Tag. Bei THM42, der das betreffende Antibiotikum im Secondline Regime erhielt, hielt das Fieber 14 Tage an. In allen Fällen wurden zusätzlich andere Präparate in Kombination verwendet.

6 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden anhand einer retrospektiven Analyse der Krankenakten Daten von 55 Patienten und 57 Krankheitsepisoden über den Verlauf der Sepsis mit *Streptococcus mitis* gewonnen. In Ermangelung einer Kontrollgruppe wurden anhand der gefundenen Eigenschaften Subgruppen innerhalb des Patientenkollektivs gebildet, deren Komplikationshäufigkeit und outcome jeweils verglichen werden konnte. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollen in Folgendem mit den Ergebnissen anderer, in der Einleitung bereits angeführter Studien verglichen werden. Die Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse weisen Unterschiede im Verlauf der *Streptococcus mitis* Sepsis in den nach unterschiedlichen Kriterien gebildeten Subgruppen auf. Kausale Zusammenhänge können aufgrund der Datenlage vermutet, jedoch nicht bewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse anderer Studien mit anderem Studiendesign deuten auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Kausalzusammenhangs hin.

Eine Studie der Klinik für Innere Medizin und des Instituts für Mikrobiologie und Virologie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf aus dem Jahre 1990 von Arning et al.(2) beschäftigte sich mit Streptokokkus mitis-Septikämien bei 8 Patienten, die unter akuter lymphatischer oder akuter myeloischer Leukämie litten. Die Letalität betrug hier 37,5%. In dieser Studie konnten keine Korrelationen zwischen dem Auftreten der Septikämie und der Art der Leukämie (62,5% AML, 37,5% ALL), der Wahl des Präparates zur oralen selektiven Darmdekontamination (62,5% Cotrimoxazol/Colistin, 37,5% Chinolone), der Art des venösen Zuganges (75% zentral venöser Zugang, 25% peripher venöser Zugang), oralen Schleimhautläsionen (50%) oder einer Hochdosis Cytarabin-Chemotherapie (50%) gesichert werden. Es zeigte sich, dass das empirische Antibiotika-Regime (nach dem Paul Ehrlich Interventionsprotokoll der Therapie für Infektionen bei Immunkompromitierten Patienten), das bei Fieber in Aplasie appliziert wurde, nicht effektiv auf Streptokokkus mitis-Septikämien wirkte. Aufgrund der gegebenen Datenlage schien eine sofortige Penicillin G-Therapie indiziert, um schwerwiegenden Komplikationen

(62,5% der Studienpatienten litten während der Sepsis unter einem ARDS) der Sepsis entgegenzuwirken. (Arning et al. (2) 2000)

In der vorliegenden Studie lag die Letalität mit 10,53% niedriger als in der Studie von M. Arning. Die Häufigkeit von AML war mit 61,4% vergleichbar zu o.g. Studie, der Anteil ALL Patienten war mit 17,5% geringer. Ein größerer Anteil der Studienpatienten (71%) erhielten zur OSDD Chinolone, nur 11% Colistin, 7% Kombinationen aus Trimethoprim plus Sulfametoxazol, 4% Oxazillin als einziges Antibiotikum zur OSDD, bei 12 Patienten wurde keine OSDD durchgeführt, bzw. das jeweilige Präparat war der Dokumentation nicht zu entnehmen. Zentrale Zugänge lagen in der vorliegenden Studie bei 85% der Patienten vor, periphere bei 15% der Patienten. Diese Anzahl ist mit der Studienpopulation von Arning vergleichbar. Mukositisläsionen waren bei 35% der Patienten dokumentiert worden, verglichen mit 50% bei Arning. 16% hatten vor der Septikämie Cytarabin-Chemotherapien erhalten. Die Vergleichsstudie untersuchte Patienten mit zu 50% Hochdosis-Cytarabin-Therapien. In der vorliegenden Studie kamen bei 50 von 57 Patienten Penicillin G zum Einsatz, wie es als Ergebnis der Vorgängerstudie als notwendig erachtet wurde. Als kausale Ursache der niedrigeren Letalität der vorliegenden Studie kann diese Tatsache jedoch bei unterschiedlicher Zusammensetzung der Studienpopulation und nicht ausreichender Probandenzahl nicht gewertet werden.

Die Forschergruppe um Kern 1990 (6) verglich 55 Streptokokkenseptikämien (darunter 45 Septikämien mit Viridansstreptokokken) mit 36 Septikämien durch gramnegative Erreger bei immunsupprimierten Patienten mit akuter Leukämie bezüglich Ausgangsvariablen und Verläufen. Laut den Ergebnissen dieser Studie hatten die Patienten mit Streptokokkenseptikämien häufiger (17 Tage) hochdosierte Cytosinarabinosid Chemotherapien erhalten als die Patienten mit gram negativer Sepsis (5 Tage). Die Patienten, die an der Streptokokkensepsis litten, wiesen längere Fieberdauern auf als die Kontrollgruppe (11 Tage vs. 7 Tage) und erhielten über einen längeren Zeitraum Antibiotika (15 Tage vs. 12 Tage). 54% der Streptokokkensepsispatienten hatten als OSDD Chinolone erhalten, bei den Kontrollpatienten waren es nur 22%. Kern et al. fanden keine Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich

Alter, Grunderkrankung, Remissionsstatus, Neutropeniedauer oder Anzahl der Superinfektionen. Die Mortalität lag bei den Patienten mit Streptokokkensepsis bei 18% und in der Kontrollgruppe bei 17%.

Die vorliegende Studie wies 16% Hochdosis-Cytosinarabinosid Therapien auf. Die mediane Fieberdauer war mit 4 Tagen kürzer als in der Vergleichsstudie und der Anteil der mit Chinolonen therapierten Patienten zur oralen selektiven Darmdekontamination lag mit 71% höher als bei Kern et al. . Ein kausaler Zusammenhang der in der vorliegenden Studie niedrigeren Letalität lässt sich aus dem Vergleich beider Untersuchungen nicht ableiten.

Die Ergebnisse von Villablanca et al. 1990 (10) bezogen sich auf eine retrospektive Studie mit 832 allogenen stammzelltransplantierten Patienten und zielten darauf ab, Risikofaktoren für das Auftreten der Viridansstreptokokkensepsis und Auffälligkeiten ihrer klinischen Verläufe zu erforschen. Die Inzidenz lag in der Studienpopulation bei 15%, stand bei 78% in einem engen zeitlichen Zusammenhang zur Stammzelltransplantation (78% innerhalb 15 Tage) und trat in der Regel in Nadir auf. Es wurden keine typischen klinischen Symptome, abgesehen von Fieber gefunden. Bei 27 % traten neurologische, pulmonale und/oder kardiovaskuläre Symptome auf. Bei 8% der septischen Patienten kam es zum ARDS mit einer Mortalität von 60%. Es wurde keine Auswirkung der Viridansstreptokokkensepsis auf die Gesamtmortalität oder Hospitalisationsdauer der Studienpopulation festgestellt. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Viridansstreptokokkensepsis fanden Villablanca et al. (10) das Lebensalter unter 18 und die Erstdiagnose einer ALL. Keine Unterschiede fand die Forschergruppe bezüglich Geschlecht, OSDD, allogener oder autologer SZTP und Vorbereitungstechnik des Transplantats und dem Auftreten einer akuten GvHD. Bei der vorliegenden Studie bestand die Studienpopulation nicht nur aus stammzelltransplantierten Patienten. Die Inzidenz von Streptococcus mitis Septikämien lag bei 11%. Das Patientenkollektiv bestand aus erwachsenen Patienten, der Jüngste war in der vorliegenden Studie 17 Jahre alt, das mediane Alter lag bei 47 Jahren. Die Häufigkeit von ARDS lag hier niedriger bei 5,3% mit einer Letalität von 67%. Die Vergleichbarkeit beider Studien ist bei sehr unterschiedlichem Patientenkol-

ektiv und zu erwartender aggravierter Immunsuppression nach Stammzelltransplantation deutlich eingeschränkt.

Mc Whinney et al. (12) veröffentlichte 1991 in The Lancet einen Artikel über eine prospektive Studie mit 75 neutropenischen Patienten mit Fieber. Bei 29 dieser Patienten konnten mittels Blutkulturen Erreger nachgewiesen werden. In 10 Fällen handelte es sich um Streptococcus mitis, in 5 Fällen um andere Viridansstreptokokken. 4 der Streptococcus mitis Patienten erlitten als Komplikation ein ARDS. 73 der Patienten hatten Ciprofloxazin zur OSDD erhalten. Die o.g. Studie belegte eine signifikante Prädisposition für ARDS bei Patienten mit einer Sepsis mit Streptococcus mitis. Das Auftreten eines ARDS stand jedoch in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten von Mukositis. Mukositisläsionen traten bei der untersuchten Population nur bei 4 von 10 Streptococcus mitis Patienten auf. Bei allen gefundenen Septikämien mit anderen Viridansstreptococcae waren Mukositisläsionen obligat. Mc Whinney et al. (12) schlussfolgerten daher, dass Streptococcus mitis einen Virulenzfaktor aufweisen müsse, der mit erhöhter Invasivität sowie Assoziation mit ARDS einhergeht. Aus unveröffentlichten Daten schlussfolgerten Mc Whinney et al. (12), dass Ciprofloxazin in Kombination mit Colistin kein höheres Risiko für eine Streptococcus mitis Sepsis darstellt verglichen mit der Verwendung von Neomycin und Colistin.

In der vorliegenden Studie trat das ARDS mit einer Häufigkeit von 14% auf, verglichen mit 30% bei der Untersuchung von Mc Whinney et al. (12). Hier ist zu bemerken, dass in der vorliegenden Studie 57 Fälle untersucht wurden, verglichen mit 10 Fällen in der Untersuchung von Mc Whinney et al. (12) so dass die Relevanz der Ergebnisse auch anhand der Stichprobengröße gewichtet werden sollte. Die Häufigkeit von Mukositisläsionen war bei den Studien mit 35% des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie und 40% in der Stichprobe der Fremdstudie vergleichbar. Einer erhöhte Invasivität der Streptococcus mitis Bakterien durch die Schleimhaut bei fehlenden Mukositisläsionen, wie von Mc Whinney proklamiert widersprechen die Daten der vorliegenden Studie nicht. Das Ergebnis, dass eine Streptococcus mitis Sepsis für ein ARDS prädisponiert lässt sich dagegen anhand der vorliegenden Daten nicht belegen.

Bochud et al. (3) befassten sich 1994 ebenfalls mit der Frage des Einflusses der Wirkstoffwahl zur OSDD. Sie untersuchten 26 septische Episoden mit Viridansstreptokokken bei 25 hämatologischen, neutropenischen Patienten. Die Autoren führten eine Matched case-control study durch, in der zu den 25 Patienten mit Streptococcus viridans Sepsis 25 Patienten ohne Viridanssepsis gematcht wurden, die alle eine OSDD mit Chinolonen erhalten hatten. Aus dieser Untersuchung ergaben sich laut einer Multivarianzanalyse Hochdosis Cytarabintherapie, Mukositis und das Fehlen parenteraler Antibiose als Risikofaktoren für das Auftreten einer Streptococcus viridans Sepsis. Weitere Studiendaten von Bochud et al. zeigten, dass die Inzidenz der Streptococcus viridans Sepsis bei einer Patientengruppe von 259 Patienten, die zur OSDD Chinolone erhielten bei 8,5% lag, während sie bei 83 Patienten, die zusätzlich zu Chinolonen Penicillin erhielten mit 3,7% geringer ausfiel. Die 3 Streptococcus viridans Septikämien unter Chinolonen und Penicillin wurden durch penicillinresistente Erreger hervorgerufen, weshalb die Autoren die begrenzten Möglichkeiten des Einsatzes von Penicillin zur OSDD wegen rasch zu erwartender Resistenzentwicklung betonten.

Die vorliegende Studie kann bei fehlender Kontrollgruppe keine Risikofaktoren für die Streptococcus mitis Sepsis ermitteln, die Häufigkeit von Mukositis lag hier bei 35%, die Häufigkeit von Hochdosis Cytosin-Arabinosid Chemotherapie lag bei 16%. Die Applikationsform der antibiotischen Therapie wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst. Keiner der Studienpatienten erhielt in Ergänzung zu Chinolonen Penicillin als OSDD. 88% der Studienpatienten erhielten Penicillin als antibiotische Therapie nach Auftreten von Fieber, 23% im first line Regime, 46% im second line Regime und 20% im third line Regime. Bei einem Patient der vorliegenden Studie wurde im Antibiogramm eine Resistenz gegen Penicillin G nachgewiesen. Der Patient hatte initial Flucloxacillin, dann zusätzlich Ceftazidim erhalten und war third line mit Imipenem, Cilastatin und Penicillin G therapiert worden.

Die Forschergruppe um Marron et al. 2000 (7) führte eine prospektive Studie mit 485 neutropenischen Patienten mit septischen Episoden durch. Bei 88 dieser Patienten konnten aus den Blutkulturen Viridansstreptokokken kulti-

viert werden. Bei 10 Patienten traten in zeitlichem Zusammenhang mit der Sepsis Komplikationen auf, wie ARDS und septischer Schock. Bei den 10 komplikationsbehafteten Episoden lag in 7 Fällen Streptococcus mitis vor. In vorliegendem Artikel wurden die 10 Fälle von Viridansstreptokokkensepsis mit Komplikationen Fällen von Viridansstreptokokkensepsis ohne Komplikationen gegenübergestellt. Als Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen ergaben sich das Auftreten von Mukositis, vorangegangene hochdosierte Cyclophosphamidchemotherapie und allogene Knochenmarktransplantation. Das Auftreten von Komplikationen schlug sich in einer erhöhten Mortalität der betroffenen Patienten nieder.

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Patienten, bei denen keine Mukositisläsionen dokumentiert wurden zu der Patientengruppe mit Dokumentation von Mukositis vor Entnahme der Blutkultur mit der Annahme, dass Mukositisläsionen als Eintrittspforte gedient haben könnten. Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von ARDS in den Gruppen von Patienten ohne Mukositisläsionen und von Patienten mit Mukositisläsionen nach Entnahme der Blutkultur lagen vor, jedoch ebenfalls mit nicht ausreichender Signifikanz (7,2% zu 33,3%, $p=0,046$). Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie hatten 2 Patienten Cyclophosphamid Chemotherapien erhalten. In beiden Fällen kam es nicht zu Komplikationen wie ARDS, Notwendigkeit einer intensivstationären Behandlung, oder Tod. Bei den 7 Patienten der Studie, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen traten kein ARDS, Notwendigkeit einer intensivstationären Behandlung oder Todesfälle auf.

Westling et al. 2004 (11) beschäftigten sich mit Viridansstreptokokken, welche Resistenzen gegen oral verabreichtes Penicillin aufwiesen bei Patienten mit neu diagnostizierter akuter Leukämie oder Durchführung einer autologen SZTP. Bei 48 Patienten mit Viridansstreptokokken im Mundraum lagen bei 12 Erregerspezies Resistenzen gegen Penicillin vor. Die Ergebnisse zeigten eine höhere Rate Septikämien und vorausgehende längere Behandlungszeiten mit Trimethoprim und Sulfamethoxazol bei den Patienten mit penicillinresistenten Viridansstreptokokken in der Mundhöhle. In der vorliegenden Studie wurde nur bei einem Resistogramm eine Resistenz gegen Penicillin G

angegeben. Der betroffene Patient mit der Kennung KMM71 hatte initial Flucloxacillin, second line zusätzlich Ceftazidim und anschließend Imipenem plus Cilastatin und Penicillin G erhalten. Bei Ihm traten keine Komplikationen im Sinne von ARDS, Notwendigkeit von intensivstationärer Behandlung oder Tod auf.

Häufigkeit und klinische Relevanz von Streptococcus mitis Septikämien

Bereits in der Studie von Arning et al. (2) aus dem Jahre 1990 wird erwähnt, dass ein deutlicher Anstieg der Häufigkeit von Septikämien mit Streptococcus mitis bei immunkompromitierten Patienten in der Universitätsklinik Düsseldorf, sowie in anderen Krebszentren der Welt zu verzeichnen ist. Die Häufigkeit der Streptococcus mitis Sepsis in der vorliegenden Studie mit 57 betroffenen Patienten zwischen 1993 und 2004 kann mit zwischen 10 und 11,24% angegeben werden, abhängig davon bei wie vielen positiven Blutkulturbefunden mit Staphylococcus epidermidis es sich um tatsächliche Septikämien oder um Kontaminationen der Blutkulturflaschen mit Keimen der Hautflora gehandelt hat. Diese Frage ist leider retrospektiv nicht eindeutig zu klären. In anderen Studien wurde auch eine Häufigkeit in der Größenordnung von ca. 16% ermittelt. Der Anteil der Streptococcus mitis Septikämien ist in jedem Fall außerordentlich groß, so dass wir die große Bedeutung dieses Keims in der Therapie hämatologisch erkrankter Patienten gemäß M. Arning et al. (2) bestätigen können.

Einfluss von Ausgangsvariablen und begleitenden Faktoren

In der vorliegenden Studienpopulation wurde ein auffällig selteneres Auftreten von ARDS in der Gruppe der Patienten festgestellt, die unter AML litten. (AML-Patienten 2,9%, Gesamtkollektiv 14%, alle Patienten außer AML Patienten 32%). Ein Erklärungsansatz für diese Beobachtung liegt in einer zu kleinen Studienpopulation, die möglicherweise zu von der Realität abweichenden Werten führen konnte.

Auffällig ist, dass der Großteil der Patienten der Studie häufig schon mehrfach chemotherapiert wurden (24,6% vs. 78,2%). Das Auftreten von ARDS

ist in beiden Gruppen gleich (14,3% vs. 14%), aber die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung (0% vs 18,6%) sowie die Letalität (7,14% vs. 11,6%) beider Gruppen unterscheidet sich deutlich zugunsten der Patienten, die sich in der Induktionsphase befanden. Die Sepsis ist also im Verlauf der Grunderkrankung häufiger und verläuft schwerer als zu Beginn, möglicherweise weil die Patienten durch wiederholte Chemotherapien so geschwächt sind, dass Septikämien schneller auftreten und schwerere Verläufe nehmen. Bei jüngeren Patienten trat im Verlauf häufiger ein ARDS auf (17,2% vs. 10,7%), die Letalitätsrate war jedoch niedriger als bei älteren Patienten (3,4% vs. 17,9%). Die Datenlage zeigte keine offensichtliche Erklärung für diese Unterschiede. Bei den Frauen der Studienpopulation waren die Komplikationsraten geringer als bei den Männern (ARDS 18,2% vs. 8,3%, ITV 21,2% vs. 4,2%), die Letalitätsrate war bei den Männern 1,5fach gegenüber den Frauen erhöht (12,1% vs. 8,3%). Auch für diese Ergebnisse bieten die vorliegenden Daten keine Erklärung an.

Ein Einfluss auf den Verlauf der Sepsis durch das verwendete Chemotherapieregime war nicht eindeutig erkennbar. Zwar waren die Komplikationshäufigkeit und Letalität bei mit Cytosinarabinosid/Idarubicin behandelten Patienten höher, diese Tatsache korrelierte aber auch mit bestimmten Voraussetzungen, die die Patienten der Cytosinarabinosid/Idarubicin-Gruppe aufwiesen. Bei keinem der Cytosinarabinosid/Idarubicin Patienten lag eine Remission vor. Es ist zu vermuten, dass der Allgemeinzustand der Patienten zum Zeitpunkt der Sepsis durch die Grunderkrankung und vorangegangene Therapien eingeschränkt war. Bis auf einen Patienten befanden sich alle Personen der Cytosinarabinosid/Idarubicin Gruppe in der Konsolidierungsphase ihrer Chemotherapie.

Autolog stammzelltransplantierte Patienten wiesen eine erhöhte Komplikationsrate verglichen mit allogenen Stammzelltransplantierten Patienten und nicht Stammzelltransplantierten auf. Die Letalität war in allen 3 Gruppen etwa gleich.

Erstaunlich war die geringe Komplikationsrate und Letalität bei den mit Immunsuppressiva behandelten Patienten. Eine mögliche Erklärung für die gutartigen Verläufe dieser Fälle ist die außerordentlich gute medizinische und pflegerische Beobachtung, unter der diese Patienten standen, die auch in

den meisten Fällen in speziellen für Stammzelltransplantierte eingerichteten Stationen in mit laminar air flow Systemen ausgestatteten Einzelzimmern behandelt wurden.

Patienten, die vor Auftreten der Septikämie mit Steroiden behandelt wurden litten häufiger unter ARDS und wiesen auch eine höhere Letalität auf.

Die Annahme, dass Mukositisläsionen das Auftreten, oder den Verlauf einer Streptococcus mitis Sepsis aggravieren können, konnte schon durch M. Arning et al.(2) nicht bestätigt werden. Auch die vorliegende Studie zeigt auf, dass die Mehrzahl der von der Sepsis betroffenen Patienten gar nicht unter Mukositis litten und dass die Verläufe derer, bei denen nach Diagnose der Sepsis Mukositisläsionen dokumentiert waren komplikationsreicher waren, als die derer, die vor Diagnose der Streptococcus mitis Sepsis unter Mukositis litten.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fiel auf, dass Diarrhöen vor der Diagnose der Streptococcus mitis Sepsis mit erhöhten Komplikationsraten und häufigerem letalen Ausgang einhergingen.

Die Betrachtung der Ergebnisse nach Aplasiedauer, -schwere und -phase wies auf keinen spezifischen Einfluss der Parameter auf den Verlauf der Streptococcus mitis Sepsis hin.

Einfluss mikrobiologischer Vorgehensweisen

Die Betrachtung der antibiotischen Therapie der Patienten, insbesondere der oralen selektiven Darmdekontamination weist auf einen Selektionseffekt der OSDD hin in dessen Folge es dann zu vermehrten Septikämien kommt. Eine häufige Resistenz von Viridansstreptokokken gegen Flouorchinolone ist beschrieben worden (Han X. Y. et al. 2006 (4)). Die Annahme, dass die auslösenden Keime aus dem Oropharynx bzw. Gastrointestinaltrakt der Patienten selbst stammen, wurde in Studien untersucht. Arning et al. (2) zeigte durch verschiedene biochemische Profile und differente Resistogramme der gefundenen Streptokokkus mitis Stämme, dass eine Autoinfektion anzunehmen sei. Das Vorliegen mehrerer Bakterienstämme sowie das gleichzeitig vermehrte Auftreten von Streptococcus mitis Septikämien in mehreren hämato-

logisch-onkologischen Zentren der Welt deuteten auf die oben genannte Erklärung als Ursache der Häufigkeitszunahme hin.

Schwierigkeiten bei der Bewertung der Ergebnisse bereiten die kleine Fallzahl und der lange Untersuchungszeitraum. Es herrscht eine große Variabilität bezüglich beispielsweise der verwendeten Antibiotika zur OSDD oder zur Behandlung der Sepsis. Hier ist kein einheitliches Schema zu erkennen, so dass eine Beurteilung der Güte eines empirischen Antibiotika-Regimes nicht möglich ist. Bei der Analyse der empirischen antibiotischen Therapie wurde dasjenige Antibiotika Regime als erfolgreich bewertet, bei dem nicht auf eine Zweitlinientherapie gewechselt werden musste. Bei 14 Fällen war bereits die Erstlinientherapie erfolgreich. In 6 Fällen wurde Piperacillin als Monotherapie verwendet, in einem Fall ein Makrolid und in einem weiteren Fall Penicillin G als Monotherapie. In 3 Fällen kam ein Aminopenicillin in Kombination mit einem Cephalosporin, davon in 2 Fällen mit Netilmicin bzw. Penicillin G zum Einsatz. In 2 Fällen wurde ein Cephalosporin mit einem Glycopeptidantibiotikum und in einem Fall Makrolid, im anderen Fall Isoxazolympenicillin kombiniert und ein Patient erhielt Mezlocillin und Piperacillin. In 19 Fällen wurde in der Zweitlinientherapie Penicillin G hinzugefügt oder in Kombination mit anderen vorher nicht verwendeten Antibiotika angeordnet. Eine Drittlinientherapie war dann nur noch bei 13 Patienten notwendig und bei 11 dieser Patienten enthielt das Drittlinien-Regime Penicillin G.

Ein spezifisches Antibiotika-Regime, welches als nicht erfolgreich auffiel gab es in den vorliegenden Daten nicht. Bei den 13 Patienten, die eine mehrfache Umstellung der antibiotischen Medikation benötigten waren in der Erst- und Zweitlinientherapie keine anderen Antibiotika verwendet worden, als bei den bereits in Erstlinientherapie erfolgreich behandelten Patienten. Eine Hinzunahme von Penicillin G zur empirischen Antibiose erscheint sinnvoll und wurde in der vorliegenden Studie zumeist bereits umgesetzt. In der vorliegenden Literatur wird jedoch bereits auf eine fortschreitende Resistenzentwicklung von *Streptococcus mitis* gegen Penicillin G hingewiesen (Huan W.-T. 2006 (5)) und eine Hinzunahme von Vancomycin zur empirischen antibiotischen Therapie empfohlen (Tunkel A. R. 2002 (9)).

Die Dokumentation ärztlicher- und pflegerischerseits wies eine hohe Variabilität auf. Die Einschätzung der Schwere von Mukositisläsionen, Diarrhöen oder anderen Symptomen war nicht standardisiert erfolgt.

Der Vergleich der Resistogramme wird durch den Umstand erschwert, dass für die jeweilig nachgewiesenen Keime unterschiedliche Antibiotika auf Wirksamkeit gegen *Streptococcus mitis* getestet wurden. Beispielsweise wurde bei dem Patienten HWM37 der gefundene *Streptococcus mitis* nicht auf Resistenzen gegen Chinolone getestet, möglicherweise weil diese Resistenz von vornherein anzunehmen war. Die übrigen vorliegenden Resistogramme sind ebenfalls nicht identisch aber größtenteils vergleichbar. Bei Durchsicht der Resistogramme fällt auf, dass alle nachgewiesenen Keime Resistenzen oder eingeschränkte Sensibilität gegenüber Ciprofloxazin aufweisen. Bei einigen Patienten wurden während der septischen Episode mehrfach Blutkulturen entnommen, sodass es zu dem Ergebnis von 49 als resistent und 13 als intermediär sensibel getesteten Erregern gegen Ciprofloxazin kommt. Ebenfalls als nicht wirksam zeigen sich Gentamicin (33 resistent, 29 intermediär sensibel), Levofloxazin (18 resistent, 8 intermediär sensibel), Erythromycin (28 resistent, 1 intermediär sensibel), Cotrimoxazol (34 resistent, 9 intermediär sensibel), Ofloxazin (28 resistent, 6 intermediär sensibel) und Netilmicin (10 resistent, 3 intermediär sensibel).

Die *Streptococcus mitis* Sepsis ist eine wichtige Komplikation bei der Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen. 6 der 57 (10,5%) untersuchten Patienten verstarben im Verlauf der *Streptococcus mitis* Sepsis. Die unspezifische Klinik macht ein frühzeitiges gezieltes Handeln schwierig und weist auf die Bedeutung der empirischen Antibiotikatherapie hin. Weiterführende Studien mit größeren Patientenkollektiven könnten hier wertvolle Daten liefern, die zu weiteren Erkenntnissen führen können.

7 Literaturverzeichnis

1. Alston J M, An investigation of Streptococci isolated from the alimentary tract of man and certain animals
Bacteriology Department, University of Edinburgh 1928
2. Arning M, Gehrt A, Aul C, Runde V, Hadding U, Schneider W
Septicemia due to Streptococcus mitis in neutropenic patients with acute leucemia, Blut 1990, 61: 364-368
3. Bochud P Y, Eggiman P, Calandra T, Van Melle G, Saghafi L, Francioli P, Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors, Clin Infect Dis 1994, 18(1): 25-31
4. Han X. Y., Kamana M., Rolston K. V. I., Viridans Streptococci isolated by culture from blood of cancer patient; clinical and microbiologic analysis of 50 cases, J Clin Microbiology 2006 Jan; 44(1): 160-5
5. Huang W.-T., Chang L.-Y., Hsueh P.-R., Lu C.-L., Shao P.-L., Huang F.-J., Lee P.-I., Chen C.-M., Lee C.-Y., Huang L.-M., Clinical features and complications of viridans streptococci bloodstream infections in pediatric hemato-oncology patients, Microbiol Immunol Infect 2007 Aug; 40(4): 349-54
6. Kern W, Kurrle, E., Schmeiser, T., 1990, Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy. A review of 55 cases, Infection 1990, 18(3): 138-45
7. Marron A, Carratala J, Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F, Serious complications of bacteremia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer, Clin Infect Dis 2000, 31(5): 1126-30
8. Poutanen S M, deAzavedo J, Willey B M, Low D E, MacDonald K S
Molecular Characterization of Multidrug Resistance in Streptococcus mitis
Antimicrob Agents Chemother. 1999 June; 43(6):1505-1507

9. Tunkel A. R., Sepkowitz K. A., Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia, *Clin Infect Dis* 2002 Jun 1; 34(11): 1524-9
10. Villablanca J G, Steiner M, Kersey J, Ramsay N K, Ferrieri P, Haake R, Weisdorf D, The clinical spectrum of infections with viridans streptococci in bone marrow transplant patients, *Bone Marrow Transplant* 1990; 5(6): 387-93
11. Westling K, Julander I, Ljungman P, Heimdahl A, Thalme A, Nord C E, Reduced susceptibility to penicillin of viridans group streptococci in the oral cavity of patients with haematological disease, *Clin Microbiol Infect* 2004, 10(10): 899-903
12. Mc Whinney P H, Gillespie S H, Kibbler C C, Hoffbrand A V, Prentice H G, *Streptococcus mitis* and ARDS in neutropenic patients, *Lancet* 1991; 337(8738): 429

8 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Studie "Streptococcus mitis Sepsiskämien bei Hochdosis-chemotherapierten hämatologischen Patienten" der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten von 57 Fällen chemotherapierter Patienten mit einer Streptococcus mitis Sepsis. Die septischen Episoden ereigneten sich zwischen 1993 und 2004. Aus den Krankenakten wurden Informationen über persönliche Merkmale, die hämatologische Anamnese und vorangegangene und aktuelle Chemotherapie sowie die mikrobiologischen Befunde und klinische Parameter bezüglich des Verlaufs von Aplasie und Sepsis gewonnen. Das Patientenkollektiv bestand aus 35 AML Patienten, aus 10 ALL Patienten, 6 der Patienten litten an einem MM, 3 an einem ML und einer an einem MDS. Es wurde eine Häufigkeit der Streptococcus mitis Sepsis unter allen Septikämien bei chemotherapierten Patienten von 11% gefunden. Diese Häufigkeit liegt unter derer internationaler Vergleichsstudien. Die Letalität des Patientenkollektivs lag bei 11%. Die vorliegende Studie ergab keine charakteristischen klinischen Symptome der untersuchten Sepsis, abgesehen von Fieber. Die Klinik war im Verlauf inhomogen und vielfältig. Bei Patienten, die sich nicht mehr in der Induktionsphase, sondern in Konsolidierungs oder Erhaltungstherapie befanden, bei Patienten nach Behandlung mit Cytosinaraabinosid und Idarubicin oder Steroiden, sowie beim Auftreten von Diarrhöen wurde eine höhere Rate an Komplikationen und eine höhere Letalität festgestellt, als bei den übrigen von der Sepsis betroffenen Patienten. Hingegen konnte bezüglich des Auftretens von Mukositis und unterschiedlichen Verlaufsphasen der Aplasie keine Aggravierung des Sepsisverlaufs nachgewiesen werden. Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt wurden traten, verglichen mit der Reststudienpopulation sogar weniger Komplikationen auf. Die Fallzahl der Studie war im Vergleich zur Literatur nicht klein; die unstandardisierte Dokumentation sowie der lange Untersuchungszeitraum erschweren den Vergleich der Krankheitsverläufe und die Bewertung der gefundenen Resultate. Entsprechende prospektive Folgestudien mit größeren Patientenzahlen könnten die Umstände der Septikämie weiter aufklären.

9 Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: Yvonne van Dinter
Geburtsort: Hilden
Geburtsdatum: 18 Juli 1977
Eltern: Rolf van Dinter
Helga van Dinter, geb. Kroll

Beruflicher Werdegang und Studium:

Seit 2007 Florence Nightingale Krankenhaus,
Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf
Ärztliche Tätigkeit in der Abteilung für Innere Medizin
mit Gastroenterologie und Onkologie
2001 bis 2007 Heinrich Heine Universität, Düsseldorf,
Medizinstudium
2000 - 2006 Kreiskrankenhaus Dormagen,
pfleg. Tätigkeit, 2001 bis 2006 in Teilzeit
1997-2000 Dominikuskrankenhaus, Düsseldorf,
Krankenpflegeausbildung
1997 Georg August Universität, Göttingen,
Medizinstudium
1996 - 1997 Altenpflegeheim St. Barbara, Grevenbroich,
Freiwilliges soziales Jahr

Schulischer Werdegang:

1987 - 1996 Nelly Sachs Gymnasium, Neuss, Abitur
1985 - 1987 Jakobus Grundschule, Grevenbroich-Neukirchen
1983 - 1985 Grundschule Kalstert, Hilden

10 Danksagung

Ich möchte meinen Eltern dafür danken, dass sie mich zu diesem Studiengang ermutigt und mich während der 6 Jahre stetig und nachhaltig unterstützt haben. Professor Dr. Germing danke ich für seine ständige Präsenz, Ansprechbarkeit und geduldige Anleitung, ohne die der Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.