

Aus der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Göbel

Infektionsbedingte Komplikationen bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie und T-Zell-Lymphomen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Bianka Kohlmüller

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. D. Häussinger

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. D. Körholz

Korreferent: PD. Dr. med. U. Germing

„In der Erfüllung von Gottes Wille ist die Stärke der menschlichen Seele.“

Peter Danov

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	2
1.1. Leukämie: Historie, Subtypen, Risikofaktoren, Behandlungsergebnisse.....	2
1.2. Infektionen bei Leukämiepatienten	6
1.3. Fragestellungen.....	11
2. PATIENTEN UND METHODEN	12
2.1. Patienten	12
2.2. Datenerfassung	22
2.3. Statistische Datenauswertung.....	25
3. ERGEBNISSE	27
3.1. Unterschiede zwischen dem High- und Low-risk-Kollektiv	27
3.2. Infektionscharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	29
3.3. Infektionscharakteristika im Verlauf des Chemotherapieprotokolls	30
3.4. Einfluß individueller Faktoren	43
3.5. Einfluß von Infektionen auf die Rezidivhäufigkeit	45
3.6. Keimspektrum	46
4. DISKUSSION	50
4.1. Infektionshäufigkeit bei akuter lymphatischer Leukämie	50
4.2. Infektionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	51
4.3. Bedeutung der Aplasiedauer für die Infektionen bei Leukämiepatienten	52
4.4. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Infektion bei Leukämiepatienten	53
4.5. Bedeutung der genetischen Disposition für die Entstehung von Infektionen.....	54
4.6. Nachweis mikrobiologischer Erreger	56
4.7. Bedeutung von Infektionen für den onkologischen Therapieerfolg	58
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	59
6. LITERATURVERZEICHNIS	60
7. LEBENS LAUF	79
8. DANKSAGUNG	80

1. EINLEITUNG

1.1. Leukämie: Historie, Subtypen, Risikofaktoren, Behandlungsergebnisse

Der Fall von Velpeau aus dem Jahre 1827 wird in der medizinhistorischen Forschung als erste akkurate Beschreibung einer Leukämie angesehen (Gunz et Baikje 1974). Rudolf Ludwig Karl Virchow beschrieb im November 1845 seinen ersten Leukämiefall mit dem Begriff „Weisses Blut“ (Brüssow 1995), den Begriff „Leukhaemia“ prägte er dabei erst 1847 (Piller 2001). Seit dieser Zeit sind sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie der Leukämien große Fortschritte gemacht worden. Noch Mitte der siebziger Jahre verstarben die Patienten nach der Diagnosestellung einer Leukämie innerhalb weniger Monate. Heute werden bei bestimmten Formen Heilungsraten von bis zu 80 % erreicht (Harms et Janka-Schaub 2000, Winkler et al. 1983). Dabei bleiben Infektionen jedoch auch weiterhin eine wesentliche Ursache therapieassoziiertes Morbidität und Mortalität (Hann 2000, Lex et al. 2001).

Akute Leukämien treten in allen Altersgruppen auf. Im Kindesalter stellen akute Leukämien ca. ein Drittel aller malignen Erkrankungen dar (Fink et Gadner 1991). Dabei handelt es sich zu ca. 80 % überwiegend um akute lymphatische Leukämien (Bühling et al. 1995), gefolgt von akuten myeloischen Leukämien mit ca. 15 %. Wesentlich seltener sind chronisch myeloische Leukämien (ca. 3 %), während chronisch lymphatische Leukämien im Kindesalter nahezu nicht auftreten (Hope et al. 1998).

Die Symptome einer leukämischen Erkrankung im Kindesalter zeigen in der Regel einen akuten Beginn. Dies kann durch die Knochenmarkinsuffizienz erklärt werden, wodurch es zu einem Mangel an funktionstüchtigen Granulozyten kommt (Karp et al. 1990). Bedingt dadurch sind die Patienten oft müde und schwach, und weisen Hämatome oder petechiale Schleimhautblutungen auf (Fink et al. 1991, Bühling et al. 1995, Hope et al. 1998, Weinberger 1995). In einigen Fällen wird die Diagnose einer Leukämie auch erst dadurch gestellt, daß die Kinder, bedingt durch den Mangel an funktionstüchtigen Granulozyten, an Infektionen erkranken (Renz-Polster et al. 2001). Ho et al. (1986) beschreiben die Granulozytopenie als den wichtigsten Risikofaktor für die Infektionsentstehung bei Patienten mit akuter Leukämie. Weitere klinische Symptome wie eine Gingivahypertrophie, Knochenschmerzen, leukämische Hautinfiltrate oder eine Meningeosis leucaemica sind dagegen eher seltene Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Renz-Polster et al. 2001).

Bei der Diagnosestellung geht es heutzutage nicht nur um die sichere Zuordnung zu bestimmten Leukämieuntergruppen, sondern auch um die Erfassung prognostisch relevanter Risikofaktoren. Daher werden neben der morphologischen Knochenmarkbeurteilung auch eine Immunphänotypisierung der Leukämiezellen mittels durchflußzytometrischer Analysen bestimmter Zelloberflächenantigene, sowie die Erfassung verschiedener molekulargenetischer Aberrationen durchgeführt (Wiemels et al. 2001, Paredes et al. 2001, Mhaweck et al. 2001, Fink et al. 1991).

In Deutschland werden die akuten lymphoblastischen Leukämien nach zwei unterschiedlichen Protokollen behandelt: der CoALL Studie und der ALL-BFM-Studie. Während die Behandlung der Patienten der CoALL-Studie durch den Nachweis des Common-ALL-Antigens, das Alter, die

Leukozytenzahl bei Diagnosestellung und die in vitro Zytostatikasensitivitätstestung gesteuert wird (CoALL-05-97 Therapiestudie), erfolgt in der BFM-Studie die Risikoordnung durch den Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD, minimal residual disease) (van Dongen et al. 1998).

In der CoALL-Studie sprechen der Nachweis des Common-ALL-Antigens, ein Alter zwischen 1 und 10 Jahren und eine Leukozytenzahl unter 25/nl für ein niedrigeres Rückfallrisiko (Winkler et al. 1983). Seit neuerem wird auch das Ansprechen der Leukämiezellen auf die Zytostatika in der Zellkultur mit der klinischen Prognose der Patienten korreliert. Hierbei wird die Wirkung der Medikamente Vincristin, Prednison und Asparaginase auf die Leukämiezellen getestet, wobei die Chemotherapeutika einen Einfluß auf das Enzymsystem von Leukozyten zeigen (Orzechowska-Juzwenko 1980). Demgegenüber ist der molekulargenetische Nachweis des Philadelphia-Chromosoms der Leukämiezellen im Knochenmark mit einer schlechten Prognose und einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (Laatiri et al. 2001, Amaki et al. 1986, Schrappe et al. 2000). Diese Patienten erhalten daher in erster Remission eine allogene Stammzelltransplantation. Uderzo et al. (2000) betrachten hierbei eine allogene Stammzelltransplantation beim ersten Rezidiv als beste therapeutische Option. Alternativen, u.a. beim Nachweis des Philadelphia-Chromosoms, stellen der Einsatz von Interferon- α und G-CSF (granulocyte-colony-stimulating factor) dar (Kawakubo et al. 1994, Inukai et al. 2000, Peschel et al. 1994). Ein weiterer wesentlicher klinischer Risikofaktor ist das Erreichen der Remission nach vierwöchiger Induktionstherapie. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht in Remission sind (ca. 5 % der Patienten), haben Heilungsaussichten von unter 20 %. Daher wird auch bei diesen Patienten nach Erreichen der Remission eine Transplantation in erster Remission angestrebt.

Im Gegensatz zur CoALL-Studie werden die Patienten der ALL-BFM-Studie nach dem Nachweis von minimaler Resterkrankung stratifiziert, wobei es auch hier einen prognostischen Zusammenhang zu den Heilungsaussichten gibt (Eckert et al. 2001, Matsumura et al. 1999). Das Fehlen einer minimalen Resterkrankung ist hierbei mit einer niedrigeren Rezidivrate assoziiert (van Dongen et al. 1998). Patienten, bei denen die minimale Resterkrankung nach der Induktionstherapie des Protokolls I unter $10E-4$ liegt, haben Heilungsaussichten von mehr als 80 %. Demgegenüber liegen die Heilungsaussichten für Patienten mit einer minimalen Resterkrankung über $10E-3$ deutlich unter 20 %. Daher wird bei diesen Patienten die Therapie bereits zu diesem frühen Zeitpunkt intensiviert.

Das Ziel der Ermittlung von Risikofaktoren ist eine Individualisierung der Behandlung des einzelnen Patienten. Die Chemotherapie soll dabei bei Patienten mit guter Prognose und CCR Wahrscheinlichkeit (continuous complete remission) größer 90 % reduziert werden, um Nebenwirkungen und Spätkomplikationen zu vermindern. Die Therapie für Patienten mit einer Prognose unter 50 % soll hingegen deutlich intensiviert werden, um eine höhere CCR-Rate zu erzielen.

1.2. Infektionen bei Leukämiepatienten

Die erfolgreiche Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter mit Heilungsraten zwischen 60 % und 70 % wurde in den letzten Jahrzehnten vor allem durch die Einführung intensiver Therapieprotokolle möglich (ALL-BFM-Studie, CoALL-05-92-Studie). Bei einer solch intensiven Therapie ist natürlich auch die Erfassung von Therapiekomplikationen wesentlich. Infektionen stellen einen der Hauptgründe für die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit malignen Systemerkrankungen dar (Jones et al. 1994). Möglicherweise führen Infektionen dabei auch zu einem erhöhten Rezidivrisiko, da es im Therapieverlauf zu einer Verzögerung der antineoplastischen Therapie kommen kann.

Die Neutropenie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Infektionen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten (Pizzo 1993; Freifeld et Pizzo 1996). Hierbei scheinen Intensität und Dauer der Neutropenie mit der Inzidenz von bakteriellen Infekten zu korrelieren. Bodey et al. (1996) stellen fest, daß Patienten mit einer Neutropenie von mindestens 3 Wochen Dauer in nahezu 100 % der Fälle an einer bakteriellen Infektion erkranken. Weiterhin zeigen Göbel et al. (1987) einen Zusammenhang von Fieber und Leukozytopenie durch das Auftreten von Fieberepisoden in 60 % aller leukopenischen Phasen. Die Wahrscheinlichkeit für Fieber und bakterielle Infektionen unter Leukozytopenie ist hier bei soliden Tumoren mit der von malignen systemischen Erkrankungen zu vergleichen. Lediglich die Gruppe der akuten myeloischen Leukämien zeigt eine verstärkte Anfälligkeit und hohe Letalität bezüglich septischer Komplikationen, und stellt somit ein besonderes Risiko dar. Barson et Brady (1987) bezeichneten 85 von 100 Infektionen bei neutropenischen Patienten als Infektionen bakteriellen Ursprungs, die eine schnelle und adäquate antibiotische Therapie forderten. Bei den restlichen 15 % der

Patienten lagen als Infektionsquelle überwiegend Pilzerreger zugrunde. Diese stellen eine weitere wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität bei Leukämiepatienten mit anhaltendem Fieber und Granulozytopenie dar (Albano et Pizzo 1988). Pagano et al. (2001) beschreiben Pilzinfektionen als eine lebensbedrohliche Komplikation bei neutropenischen Patienten, von denen die Hälfte trotz adäquater Therapie an den Folgen der Erkrankung verstirbt. Der Gebrauch von Glukokortikoiden und eine Durchbrechung der Neutropenie seien hierbei die wichtigsten prognostischen Faktoren. Wissend um diese therapeutische Relevanz wird von einigen Autoren die Möglichkeit der Durchführung einer prospektiven panfungaler PCR (polymerase chain reaction) einmal wöchentlich empfohlen, um eine bessere Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für invasive Pilzinfektionen zu ermöglichen (Hebart et al. 2000). Amphotericin B – oder die prophylaktische Gabe von Fluconazol (Takatsuka et al. 1999) - hat sich als Standard in der Behandlung von Pilzinfektionen bewährt. Sandler et al. (2000) sprechen dabei der kolloidalen Dispersion von Amphotericin eine bessere Wirkung zu als dem herkömmlichen Amphotericin B. Entscheidend für die Überlebensrate ist jedoch ein früher Therapiebeginn (Gozdasoglu et al. 1999).

Da die Bedeutung der Neutropenie für die Entstehung von Infektionen klar erkannt wurde, wird seit Mitte der 90er Jahre versucht, durch die Gabe von G-CSF die Dauer der Neutropenie zu verkürzen, und damit die Anzahl der Infektionen zu vermindern (Chen et al. 1998, Ohno 1998, Pizzo et al. 1991, Vose et Armitage 1995). Dabei könnte G-CSF im Plasma zu einer immunmodulatorischen, und im Knochenmark zu einer die Granulopoese stimulierenden Wirkung beitragen (Welte et al. 1996, Hannen et al. 1999, Ganser et Karthaus 1996, Price et al. 2000). Neueren Studien zufolge kann durch die Gabe von G-CSF desweiteren die Dosis-Intensität der Chemotherapie erhöht, und gleichzeitig ihre hämatologische Toxizität reduziert

werden (Michel et al. 2000, Clarke et al. 1999). Diese Studien zeigen, daß durch G-CSF die Dauer aplastischer Phasen verkürzt, und damit die Zahl der Infektionen vermindert wird (Gadner 1994, Demetri et Antman 1992, Burdach et al. 1995). Allerdings scheint die Zahl schwerer Infektionen unbeeinflusst zu sein. Im Gegensatz zur prophylaktischen Gabe des G-CSF zeigt die interventionelle G-CSF Gabe bei Patienten mit bestehender Neutropenie und Infektion nur einen geringen Erfolg. Ein Grund hierfür könnte die hohe endogene G-CSF Produktion bei diesen Patienten sein (Bönig et al. 1999).

Weitere Risikofaktoren der Infektionsentstehung bei onkologischen Patienten sind möglicherweise durch spezifische Nebenwirkungen spezieller Chemotherapeutika, die über die allgemeine Reduktion der zellulären Immunität hinausgehen, bedingt. Hierzu gehören insbesondere Läsionen der Haut und Schleimhäute (Powell et al. 1986; Blay et al. 1996; Esber et al. 1976). So ist z.B. eine Enterokokkensepsis bei diesen Patienten oftmals durch Schrankenstörungen im Rahmen der Darmmucositis hervorgerufen (Venditti et al. 1993). Unter diesem Blickwinkel betrachtet scheinen insbesondere Cytarabin und MTX für diesen Weg der Infektionsentstehung bedeutsam zu sein (Morland et Shaw 1996, Rieske et al. 1997, Lauer et al. 1993). Auch der Einsatz unterschiedlicher Glukokortikoide scheint hier von Bedeutung zu sein (Ehninger et al. 2000). So konnte in amerikanischen Studiengruppen nach dem Austausch von Prednisolon durch Dexamethason ein signifikanter Anstieg der septischen Komplikationen beobachtet werden (Lauten et al. 2001; Hurwitz et al. 2000).

Zunehmende Bedeutung gewinnt auch die Erkenntnis über eine individuelle Prädisposition bei der Infektionsentstehung. Vor einigen Jahren wurde erstmalig eine individuelle genetische Disposition als Risikofaktor für die Entwicklung von Infektionen bei Patienten auf einer

Intensivstation beschrieben (Stüber et al. 1996). Platzer et al. (1995) beschrieben in ihrer Studie für den Verlauf von Infektionen eine bedeutende Rolle des TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor- α) durch die Hoch-Regulation des IL-10 (Interleukin-10). Hiermit assoziiert war ein individuell unterschiedlich stark ausgeprägter antiinflammatorischer Einfluß. Untersuchungen über die Bedeutung einer genetischen Prädisposition für die Infektionsentstehung bei Patienten mit malignen Erkrankungen wurden bisher vernachlässigt, und sollten in Zukunft Gegenstand intensiver Forschung sein.

Neben der Behandlung akuter Infektionen spielt auch die Prophylaxe opportunistischer Infektionen eine große Rolle. Die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie ist die häufigste parasitäre Erkrankung, die den immungeschwächten Patienten ereilt (Pizzo et al. 1991). Das Vorkommen ist dabei höher als bisher angenommen, und war früher oft mit einem fatalen Verlauf assoziiert (Ettinger et al. 1982). Daher gewinnen zusätzliche Antibiotika wie z.B. Sulfamethoxazol und Trimethoprim (SMX/TMP) zur Pneumozystenprophylaxe im Therapieregime bei onkologischen Patienten zunehmend an Bedeutung. Unter Verwendung dieser Antibiotika konnte in den letzten Jahren ein Rückgang der Infektionen beobachtet werden. Hughes et al. (1987) zeigten hier einen geringen Vorteil der intermittierenden gegenüber der kontinuierlichen Infektionsprophylaxe, verbunden mit einem Rückgang der Infektionszahl und einer Kosteneinsparung in der Behandlung. Sollte die herkömmliche Prophylaxe mit SMX/TMP nicht möglich sein, wird von einigen Autoren eine Pentamidin-Aerosol-Applikation empfohlen (O'Sullivan et Spaulding 1994, Weinthal et al. 1994).

Die höhere Inzidenz von *Pneumocystis carinii*-Pneumonien im High-risk-Kollektiv nach Beendigung der Therapie mit SMX/TMP zeigt die eventuell länger andauernde T-Zell-Suppression in der Konsolidierungstherapie dieser Behandlungsgruppe (Poulsen et al. 2001).

Bemerkenswert hierbei ist, daß eine DNA von *Pneumocystis carinii* oft auch bei gesunden Kindern im Nasen-Rachen-Abstrich nachgewiesen werden kann. Dies wirft die Hypothese auf, daß es ein Infektionsreservoir von *Pneumocystis carinii* in der Bevölkerung gibt (Vargas et al. 2001). Auch in der Bekämpfung der widerstandsfähigen Listeriose ist die Gabe von TMP/SMX aufgrund der extra- und intrazellulären Aktivität und der guten ZNS-Penetration von großer Bedeutung (Wacker et al. 2000).

1.3. Fragestellungen

Die bisherige Literatur weist sehr gute Behandlungsergebnisse bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie auf. Wichtige Komplikationen und limitierende Faktoren stellen Infektionen dar, die z.T auch heute noch tödlich verlaufen. In der vorliegenden Dissertation sollte im Rahmen einer monoinstitutionellen Auswertung evaluiert werden, welche Faktoren bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, die nach dem CoALL Protokoll behandelt werden, an der Entstehung von Infektionen unter intensiver Chemotherapie beteiligt sein könnten. Im einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen Dauer und Schwere der Neutropenie und dem Infektionsrisiko bei Patienten, die nach dem CoALL-Protokoll behandelt werden?
2. Welche Bedeutung hat die applizierte Chemotherapie für die Entstehung von Infektionen bei Patienten, die nach dem CoALL-Protokoll behandelt werden?
3. Gibt es eine individuelle Prädisposition für die Entstehung von Infektionen bei diesen Patienten?
4. Haben die Infektionen einen Einfluß auf das onkologische Therapieergebnis?

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Patienten

Von Juli 1992 bis Februar 1998 wurden in der Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Universitätskinderklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 120 Kinder mit neu diagnostizierter ALL oder T-Zell-Lymphomen (non-B-ALL oder non-B-NHL) nach dem CoALL-05-92-Protokoll behandelt.

Für die retrospektive Analyse infektbedingter Komplikationen wurden Daten von 112 der 120 therapierten Kindern ausgewertet. Acht Patienten wurden aufgrund inkompletter Behandlungsberichte (n=5) oder eines modifizierten Therapieprotokolls (n=3) aus der Studie ausgeschlossen.

Zur risikoadaptierten Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) des Kindesalters werden folgende traditionell festgelegte (Risiko-)Faktoren herangezogen (Janka-Schaub et al. 1999):

Alter und Geschlecht: Das durchschnittliche Alter der 112 Patienten betrug 6,6 Jahre (Standardabweichung 1 bis 16 Jahre). 51 (46 %) der 112 Kinder waren weiblich, 61 (54 %) männlich. Patienten mit einem Lebensalter von unter einem Jahr wurden aus dem CoALL-05-92-Protokoll ausgeschlossen, und Patienten, die älter als 10 Jahre waren, wurden der Hoch-Risikogruppe zugeordnet.

Immunologische Klassifikation: Nach immunologischer Klassifizierung hatten 9 Patienten (8 %) eine T-Zell-Leukämie, 38 Patienten (34 %) eine early prä-B-ALL; 44 Patienten (39 %) erkrankten an einer prä-B-ALL, 5 (5 %) an einer prä-prä-B-ALL und 16 Kinder (14 %) an einem T-Zell-Lymphom. Alle Patienten ohne Nachweis des Common-ALL-Antigens gehörten zur Hoch-Risikogruppe.

Risikogruppe: Aufgrund der folgenden Kriterien wurden die Patienten in Gruppen mit einem geringen (Low-risk) oder hohen (High-risk) Rezidivrisiko eingeteilt. Die Kriterien für die High-risk-Gruppe waren folgendermaßen:

Alter > 10 Jahre, Leukozytenzahl bei Diagnosestellung $\geq 25/\text{nl}$, non-CALLA-positive Leukämie und T-Zell-Leukämie, sowie fehlende Remission am 28. Tag der Therapie.

62 (55 %) Patienten wurden der High-risk-Gruppe, 50 Patienten (45 %) der Low-risk-Gruppe zugeordnet.

Nachbeobachtung: Bis zum 31. Dezember 1999 (Mittelwert der Nachbeobachtungszeit 5 Monate, Standardabweichung 5 bis 94 Monate) erlitten 18 der 112 Kinder (16 %) ein Rezidiv (7 Low-risk- und 11 High-risk-Patienten). Ein High-risk-Patient starb 5 Monate nach Diagnosestellung aufgrund einer gramnegativen Sepsis an einem Multiorganversagen.

Alle 112 Patienten wurden nach dem CoALL-05-92-Protokoll mit einer Kombination verschiedener Chemotherapeutika behandelt, wobei in jedem Behandlungszyklus 2 bis 5 Therapeutika angewandt wurden.

Das intensivierete Poly-Chemotherapie-Protokoll für die High- und Low-risk-Patienten inklusive der Dosierungen wird in den Abbildungen 1a und 1b und 2a und 2b dargestellt, eine genauere

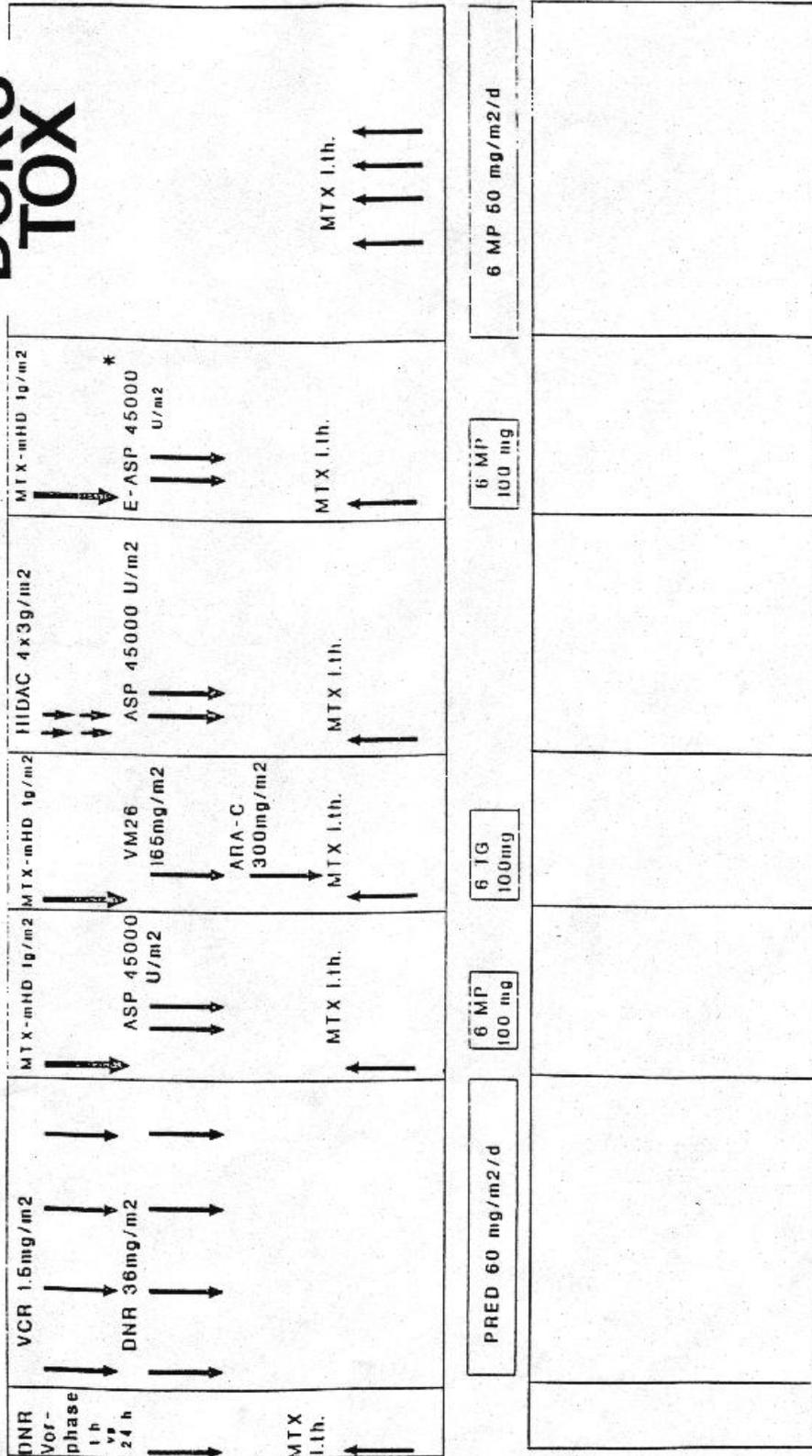
Aufschlüsselung über die Dosisintensität zeigt Tabelle 1. Im Unterschied zur Low-risk-Gruppe wurde in der High-risk-Gruppe während der Induktionstherapie zusätzlich Cyclophosphamid verabreicht. Die Chemotherapeutika dieses Blockes wurden im High-risk-Kollektiv im Gegensatz zum Low-risk-Kollektiv nach einmaliger Gabe erneut appliziert. Auch der folgende Zyklus mit VM 26 und ARA-C wurde in der Gruppe der High-risk-Patienten zweimalig gegeben, in der Low-risk-Gruppe hingegen nur einmal. Gleichermaßen verhielt es sich im folgenden Therapieblock mit HIDAC und ASP, den die High-risk-Patienten zweimalig erhielten.

Als weiteres wesentliches Unterscheidungsmerkmal zwischen den beiden Behandlungsgruppen erhielten alle High-risk-Patienten zusätzlich zur intrathekalen MTX-Gabe eine prophylaktische ZNS-Bestrahlung mit 18 Gy, ausgenommen den early prä-B-ALL-Patienten mit einer Leukozytenzahl $< 25/\text{nl}$ bei Aufnahme. In der Reinduktion erhielten die High-risk-Patienten im Unterschied zu den Low-risk-Patienten zweimalig die folgende Therapie mit VCR und ADR/ASP, ebenso den letzten Therapieblock mit Cyc/ARA-C. Nach intensivierter Poly-Chemotherapie folgte in beiden Behandlungsgruppen eine ambulante Erhaltungstherapie, die solange durchgeführt wurde, bis insgesamt eine Therapiedauer von zwei Jahren erreicht worden war. Die Erhaltungstherapie bestand aus oral appliziertem 6-Mercaptopurin oder 6-Thioguanin täglich, sowie Methotrexat wöchentlich, wobei ein konstanter Leukozytenwert zwischen 2 und 3 Leukozyten/nl angestrebt wurde. Die Dauer der Chemotherapie, die sich aus intensivierter Chemotherapie und Erhaltungstherapie zusammensetzte, war im High- und Low-risk-Kollektiv gleich. Verzögerungen im Therapiebeginn führten zu keiner Verlängerung der gesamten Behandlungszeit. Patienten mit rezidivierenden Infektionen und Therapieverzögerung erhielten somit insgesamt weniger Chemotherapie.

Die folgenden Abbildungen der Chemotherapiepläne für Patienten des High- und Low-risk-Kollektives (Abbildungen 1a und 1b und 2a und 2b) sind dem Therapieprotokoll der multizentrischen Therapiestudie zur Behandlung von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie - CoALL-05-92 - der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie entnommen (Fassung: 1. Februar 1992, Laufzeit der Studie: 5 Jahre).

COALL-05-92 LOW RISK - PROTOKOLL

DOKU TOX

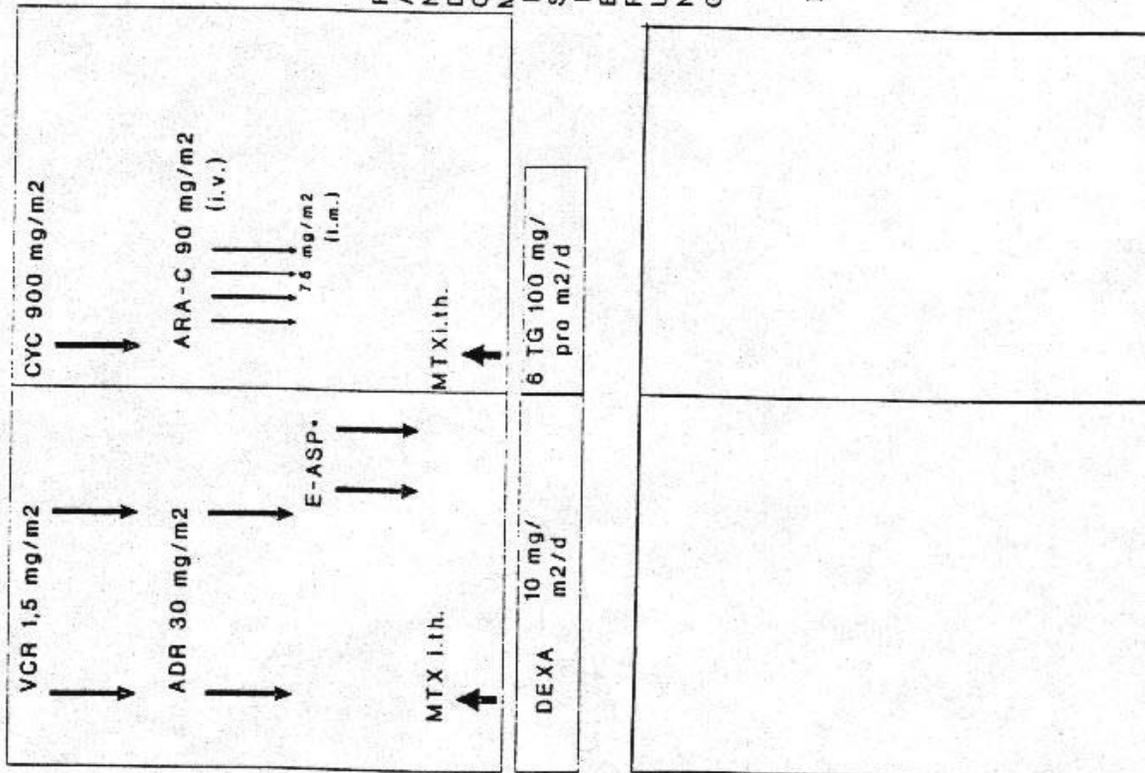


DOKUMENTATION DER TOXIZITÄT: BITTE PRO BLOCK SCHWERE KOMPLIKATIONEN EINTRAGEN!

Sepsis	Fieber > 3 T. ohne	Thrombose/Infarkt	Insulinpflicht. Diabetes	Kardiomyopathie
Pneumonie	Erregernachw. (F.UO)	Enzephalopathie	Schwere Pankreatitis	Schwere Stomat.
Abszeß/Phlegm.	Meningitis	Krampfanfall	Nierenversagen	GPT > 500 U/l

Abbildung 1a: Chemotherapieprotokoll Low-risk Teil 1

COALL - 05 - 92 LOW-RISK-PROTOKOLL REINDUKTION



ZNS-Therapie

3, 6 und 9 Monate nach Abschluß der Reinduktion jeweils 2 i.th MTX-Gaben im Abstand von 14 Tagen

DOKU TOX

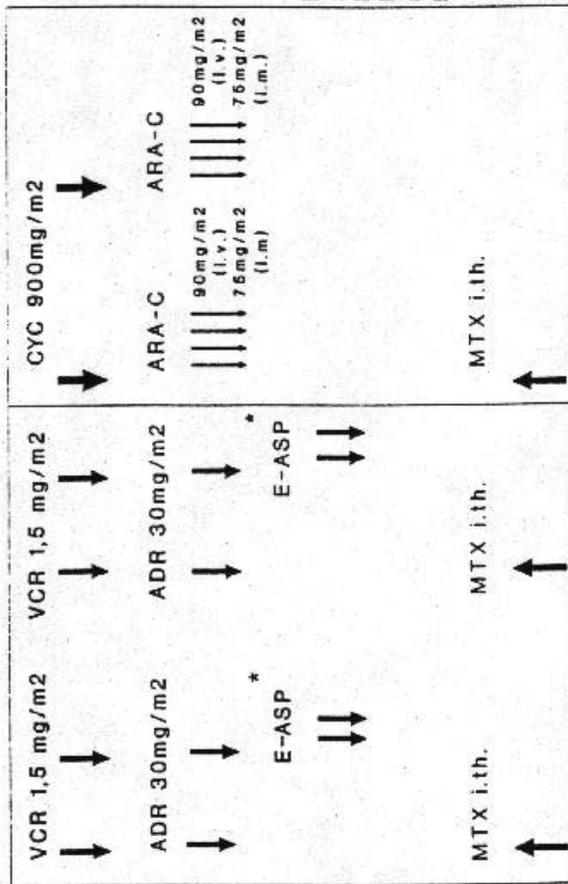
DOKUMENTATION DER TOXIZITÄT
 BITTE PRO BLOCK SCHWERE KOMPLIKAT. EINTRAGEN!

- Sepsis
- Pneumonie
- Abszeß/Phlegm.
- Fieber > 3 T. ohne Erregernachw. (FUO)
- Meningitis
- Thrombose/Infarkt
- Enzephalopathie
- Krampfanfall
- Insulinpflicht. Diabet.
- Schwere Pankreatitis
- Nierenversagen

Kardiomyopathie
 Schwere Schilddrüsenerkrankung

Abbildung 1b: Chemotherapieprotokoll Low-risk Teil 2

COALL - 05 - 92 HIGH-RISK-PROTOKOLL REINDUKTION



R A N D O M I S I E R U N G

ZNS Therapie für nicht bestrahlte Patienten :

3. 6 und 9 Monate nach Ablauf der Reinduktion jeweils 2 i.th. MTX-Gaben im Abstand von 14 Tagen

6 MP + MTX bis Woche 104

6 TG + MTX bis Woche 104

DOKU TOX

DOKUMENTATION DER TOXIZITÄT
BITTE PRO BLOCK SCHWERE KOMPLIKAT. EINTRAGEN!

- | | |
|---------------------|-------------------------|
| Sepsis | Thrombose/Infarkt |
| Pneumonie | Enzephalopathie |
| Abszeß/Phlegm. | Krampfanfall |
| Fieber > 3 T. ohne | Insulinpflicht. Diabet. |
| Erregernachw. (FÜO) | Schwere Pankreatitis |
| Meningitis | Nierenversagen |
| | Kardiomyopathie |
| | Schwere Stomatitis |
| | GPT > 500 U/l |

Abbildung 2b: Chemotherapieprotokoll High-risk Teil 2

Tabelle 1: Therapieschema CoALL-05-92 im High- und Low-risk-Kollektiv

Zyklus	Tag(e)	Abk.	Medikation	Dosierung
A, a	1+8+15+22 1+7+8+15+22 1-28	VCR DNR PDN	Vincristin Daunorubicin Methylprednisolon	1.5 mg/m ² i.v. 36 mg/m ² 24-h inf. 60 mg/m ² p.o.
B1	1 2 4	CYC MTX ASP	Cyclophosphamid Methotrexat Asparaginase	900 mg/m ² 1-h inf. 1000 mg/m ² 24-h inf. + CFR 45000 U/ 2-h inf.
B2	1 2 4 1-7	CYC MTX ASP 6-MP	Cyclophosphamid Methotrexat Asparaginase 6-Mercaptopurin	900 mg/m ² 1-h inf. 1000 mg/m ² 24-h inf. + CFR 45000 U/m ² 2-h inf. 100 mg/m ² p.o.
b	1 3 1-7	MTX ASP 6-MP	Methotrexat Asparaginase 6-Mercaptopurin	1000 mg/m ² 24-h inf. + CFR 45000 U/m ² 2-h inf. 100 mg/m ² p.o.
C1	1 3 3 1-7	MTX VM 26 ARA-C 6-MP	Methotrexat Teniposid Cytarabin 6-Mercaptopurin	1000 mg/m ² 24-h inf. + CFR 165 mg/m ² 1-h inf. 300 mg/m ² 1-h inf. 100 mg/m ² p.o.
C2, c	1 3 3 1-7	MTX VM 26 ARA-C 6-TG	Methotrexat Teniposid Cytarabin 6-Thioguanin	1000 mg/m ² 24-h inf. + CFR 165 mg/m ² 1-h inf. 300 mg/m ² 1-h inf. 100 mg/m ² p.o.
D, d	1-2 3	HIDAC ASP	Hoch-Dosis-Cytarabin Asparaginase	3000 mg/m ² 3-h inf. 45000 U/m ² 2-h inf.
E, e	1-28	6-MP	6-Mercaptopurin	50 mg/m ² p.o.
F, f	1 1 1-7	VCR ADR DEXA	Vincristin Adriamycin Dexamethason	1,5 mg/m ² i.v. 30 mg/m ² 1-h inf 10 mg/m ² p.o.
G, g	1 1 3 1-7	VCR ADR ASP DEXA	Vincristin Adriamycin Asparaginase Dexamethason	1.5 mg/m ² i.v. 30 mg/m ² 1-h inf 45000 U/m ² 2-h inf. 10 mg/m ² p.o.
H, h	1 2-5 1-7	CYC ARA-C 6-TG	Cyclophosphamid Cytarabin 6-Thioguanin	900 mg/m ² 1-h inf. 300 mg/m ² 1-h inf. 100 mg/m ² p.o.

Legende zu Tabelle 1:

CFR: Citrovorin factor rescue 15 mg/m² in Stunde 48 und 54

Methotrexat wurde auch i.th. appliziert in Zyklen mit A, a, B1, B2, b, C1, C2, c, E, e, F, f, H, h

Der Zeitplan der Chemotherapie ist schematisch dargestellt. Für ähnliche oder identische Zyklen wurden dieselben Buchstaben verwandt. Die verschiedenen Chemotherapeutika sind mit Abkürzungen, Dosierung und Zeitpunkt der Applikation dargestellt. Die Großbuchstaben kennzeichnen die High-risk-Therapie, die kleinen Buchstaben die Low-risk-Therapie.

Zur Prophylaxe einer Infektion mit *Pneumocystis carinii* und Pilzen erhielten alle Patienten Trimethoprim-Sulfamethoxazol (5 mg/kg/d p.o. in 2 Dosen) und Nystatin (100 000-400 000 IE 6x täglich p.o.). Bei einer Leukozytenzahl $\leq 1/nl$ erhielten die Patienten zusätzlich Colistinsulfat (100 000 IE/kg/d p.o.). Zur Therapie von febrilen Episoden unter einer Leukopenie wurde in unserer Klinik ein standardisiertes Antibiotika-Regime von Cefotaxim und Oxacillin (150 mg/kg/d i.v. in 3 Dosen) verabreicht. Änderungen der antibiotischen Behandlung, meist aufgrund persistierender Infektionsparameter, erfolgten nach Antibiogrammen oder empirischen Protokollen intensivierter antibiotischer Therapie.

2.2. Datenerfassung

Das Chemotherapieprotokoll für High- und Low-risk-Patienten wurde in einzelne konsekutive Chemotherapiezyklen unterteilt. Jeder Zyklus repräsentiert eine zugrundeliegende Evaluationsperiode und ist definiert als Zeitraum zwischen dem ersten Tag eines Zyklus und dem letzten Tag vor Beginn des nächsten Behandlungszyklus. Insgesamt analysierten wir retrospektiv 1307 Chemotherapiezyklen von 112 Kindern. 4 Patienten (3 High-risk-Patienten, 1 Low-risk-Patient) führten das geplante Therapieprotokoll aufgrund nicht zu tolerierender Nebenwirkungen des vorherigen Zyklus (n=3) oder aufgrund von Komplikationen mit Todesfolge (n=1) nicht bis zum Ende durch. Sechs Patienten erhielten in jeweils einem Zyklus hämatopoetische Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF). Da die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren nicht prophylaktisch, sondern therapeutisch bei schon länger bestehender Leukopenie gegeben worden waren, wurden die Daten dieser 6 Zyklen mit ausgewertet.

In die Datenerhebung einbezogen wurden Alter, Geschlecht, immunologischer Phänotyp der Leukämie/des Lymphoms, Status der High- und Low-risk-Therapie, Auftreten von Rezidiven, sowie die individuelle Verzögerung der Poly-Chemotherapie. Desweiteren wurden die Leukozytenzahlen, die CRP-Werte und die Werte der Körpertemperatur ausgewertet.

Die folgenden Definitionen wurden verwandt:

Aplasie:

Als Aplasie wurde derjenige Zeitraum im Therapieverlauf definiert, in dem die Leukozytenzahl unter $1/nl$ sank. Die Zahl der peripheren Leukozyten wurde mindestens einmal wöchentlich bestimmt, während der Aplasiphasen häufiger. Die Dauer der Aplasie wurde bei jedem Patienten als Zeitraum zwischen dem ersten und letzten dokumentierten Tag mit einer Leukozytenzahl $\leq 1/nl$ definiert. Stieg der Leukozytenwert zwischen zwei dokumentierten Werten über $1/nl$ an oder fiel darunter ab, so wurde der erste oder der letzte Tag der Aplasie retrospektiv durch lineare Interpolation ermittelt.

Therapieverzögerung:

Eine Verzögerung der Therapie wurde definiert als Differenz zwischen der planmäßigen und der tatsächlichen Dauer der Therapie. Die Dauer wurde dabei definiert als Zeitraum zwischen dem ersten und letzten Tag des intensiven Poly-Chemotherapie-Protokolls.

Fieber/Keimspektrum:

Fieber wurde definiert als eine einmalige Temperaturerhöhung über $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ein einzelner Fieberschub wurde dann nicht gewertet, wenn Ursachen wie Bluttransfusionen oder Hoch-Dosis-Cytarabin dafür verantwortlich gemacht werden konnten. In Anlehnung an die „European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)“ klassifizierten wir febrile Episoden desweiteren wie folgt:

Infektionen:

Klinisch dokumentierte Infektionen (clinical documented infections, CDI)

Klinisch dokumentierte Infektionen wurden als Fieberepisoden definiert, denen eine klinisch bewiesene Infektionsquelle ohne spezielle Keimidentifizierung zugrunde lag.

Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen (microbiologic documented infections, MDI)

Die Diagnose einer mikrobiologisch dokumentierten Infektion wurde zum einen durch Fieber, und zum anderen durch den Nachweis einer positiven Kultur in einer klinisch dokumentierten Infektion gestellt (z.B. der Nachweis von Keimen in Körperabstrichen, Stuhl oder in den Blutkulturen).

Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen mit Bakteriämie oder Fungämie

Eine Bakteriämie oder Fungämie wurde definiert als Fieber mit dem Nachweis positiver Blutkulturen mit Bakterien oder Pilzen, unabhängig davon, ob sie von Symptomen einer Sepsis begleitet wurde oder nicht.

Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin, FUO)

Fieberepisoden, für die ursächlich keine mikrobiologisch oder klinisch dokumentierten Infektionen verantwortlich gemacht werden konnten, wurden als Fieber unklarer Ursache bezeichnet.

Schweregrad der Infektion:

Eine febrile Episode wurde als leichte Infektion angesehen, wenn der maximale CRP-Wert < 10 mg/dl lag, als schwere Infektion hingegen, wenn der maximale CRP-Wert ≥ 10 mg/dl betrug.

2.3. Statistische Datenauswertung

Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe der ANOVA (Varianzanalyse) für metrische und des Pearson χ^2 -Tests und des exakten Fischer-Tests für non-metrische Evaluationen durchgeführt. Alle Auswertungen wurden mit der SPSS-Version für Windows 7.5 vorgenommen (SPSS für Windows: Base System User's Guide Release 7,5/SPSS Inc. Chicago 1997).

Interindividuelles Risiko

Das unterschiedliche interindividuelle Risiko für die Entwicklung einer Infektion wurde mit Hilfe der folgenden Methode analysiert:

Die Verteilung der Anzahl febriler Episoden wurde mit ihrer theoretischen Verteilung verglichen, unter der Annahme, daß alle Episoden unabhängig voneinander sind. Der Unterschied wurde durch den χ^2 -Test unter Verwendung der Yate's Korrektur überprüft:

$\sum ((\max(0, |O-E|-0.5))^2 / E)$, O = beobachtet, E = erwartet. Die theoretischen Wahrscheinlichkeiten wurden wie üblich durch die Randgrößen p_i bei Patienten mit Fieber in Periode i gewertet.

Theoretische Wahrscheinlichkeit

Unter der Hypothese der Unabhängigkeit wurde die Wahrscheinlichkeit von Fieber oder normaler Körpertemperatur während jeder Episode durch das Produkt von p_i , folgend von $(1-p_i)$ bewertet. War die Episode i fiebrhaft, wurde p gewählt, falls nicht, $(1-p_i)$. Das Ergebnis verläuft über alle Perioden i. Die theoretische Wahrscheinlichkeit, daß k febrile Episoden auftreten, wird durch die Gesamtheit aller Wahrscheinlichkeiten von Fällen mit k febrilen Episoden berechnet. Obwohl es,

aufgrund der Bewertung von Randwahrscheinlichkeiten p , einen Verlust von Freiheitsgraden in der Verteilung von elementaren Fiebermodellen gab, zeigte die χ^2 -Statistik keinen Verlust in den Freiheitsgraden. Die Einzigartigkeit in der Verteilung elementarer Fiebermuster wurde durch Aggregation maskiert.

Die Ereignis-freie-Überlebensrate (EFS) wurde durch die Kaplan-Meier Methode bestimmt (Kaplan et Meier 1958). Ein Ereignis wurde als Rezidiv oder als Tod in kompletter Remission während der Nachbehandlung definiert.

3. ERGEBNISSE

In einer retrospektiven Analyse wurden Daten von 112 Kindern mit einer ALL oder einem T-Zell-Lymphom erhoben, die eine Therapie nach dem CoALL-05-92-Protokoll erhielten. 62 Kinder (55 %) wurden in die High-risk-Gruppe, 50 (45 %) in die Low-risk-Gruppe mit unterschiedlichem therapeutischen Regime eingestuft. Eine Gesamtzahl von 1307 Chemotherapieblöcken wurde ausgewertet.

3.1. Unterschiede zwischen dem High- und Low-risk-Kollektiv

Schwere Infektionen traten unter chemotherapeutischer Behandlung selten auf. Die infektassoziierte Mortalität betrug weniger als 1 %, ein High-risk-Patient starb aufgrund einer Sepsis während der Reinduktion.

In 313 der 1307 analysierten Chemotherapieblöcke (24 %) entwickelten die Patienten Fieber. 64 dieser 313 febrilen Episoden wurden bei einem maximalen CRP-Wert ≥ 10 mg/dl den schweren Infektionen zugeordnet. Die übrigen 249 Episoden mit auftretendem Fieber und maximalen CRP-Werten ≤ 10 mg/dl wurden in die Gruppe der leichten Infektionen eingeteilt. Keine Anzeichen einer Infektion fanden sich hingegen während und nach 994 von 1307 (76 %) Chemotherapieblöcken (Tabelle 2). Es bestand zwischen beiden Risikogruppen in der Behandlung kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit schwerer Infektionen.

Tabelle 2: Infektionen bei High- und Low-risk-ALL-Patienten

Parameter	gesamt	High-risk	Low-risk
	n	n	n
keine Infektion	994	669	325
leichte Infektion	249	147	102
schwere Infektion	64	42	22
Gesamtzahl	1307	858	449

Die Infektionshäufigkeiten waren im High- und Low-risk-Kollektiv im χ^2 -Test nicht signifikant verschieden.

3.2. Infektionscharakteristika zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Um nun diejenigen Faktoren erfassen zu können, die der Entwicklung einer Infektion ursächlich zugrunde liegen könnten, entstand die Notwendigkeit einer detaillierteren Analyse. Hierfür wurde das Infektionsrisiko in beiden Behandlungsgruppen und zu unterschiedlichen Zeiträumen des Chemotherapie-Protokolls getrennt voneinander untersucht.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten Patienten des Low-risk-Kollektives signifikant häufiger Infektionen als High-risk-Patienten (21/50 der Low-risk-Patienten vs. 9/60 der High-risk-Patienten, χ^2 -Test, $p = 0,001$). Trotzdem bestand zwischen beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit schwerer Infektionen. Auch das Alter bei Diagnosestellung, sowie der immunologische Phänotyp der ALL zeigten keinen signifikanten Einfluß auf die Infektionshäufigkeit. Hingegen war eine Leukozytenzahl unter 25/nl bei Diagnosestellung signifikant häufiger mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Infektionen assoziiert. 27 von 83 Patienten (33 %) mit einem initialen Leukozytenwert $< 25/nl$ und nur 3 von 25 Patienten (12 %) mit einem initialen Leukozytenwert $\geq 25/nl$ litten zu Beginn der Chemotherapie an Fieber (χ^2 -Test, $p = 0,045$).

3.3. Infektionscharakteristika im Verlauf des Chemotherapieprotokolls

Chemotherapie:

Unter Chemotherapie mit VCR, DNR und PDN in den Therapieblöcken (siehe Protokoll) waren Episoden mit schweren Infektionen eher selten, traten jedoch signifikant häufiger in der Low-risk-Gruppe auf. In 5 der 50 Low-risk-Zyklen (10 %) und in keinem der High-risk-Zyklen waren schwere Infektionen zu verzeichnen (exakter Fischer-Test, $p = 0,016$).

Während Chemotherapie in den Blöcken mit B-H/b-h traten schwere Infektionen in einigen Therapiezyklen häufiger auf als in anderen. Im Low-risk-Kollektiv zeigte sich die größte Häufigkeit schwerer Infektionen während der Behandlung mit HIDAC/ASP, VCR/ADR/ASP/DEXA und CYC/ARA-C/6-TG. In 17 aller 150 der oben genannten Low-risk-Zyklen (11 %) kam es zu schweren Infektionen, während diese nur in 2 (0,8 %) der übrigen 250 Zyklen mit anderer Chemotherapie-Kombination auftraten (Abbildung 3a und 3b).

High-risk Kollektiv

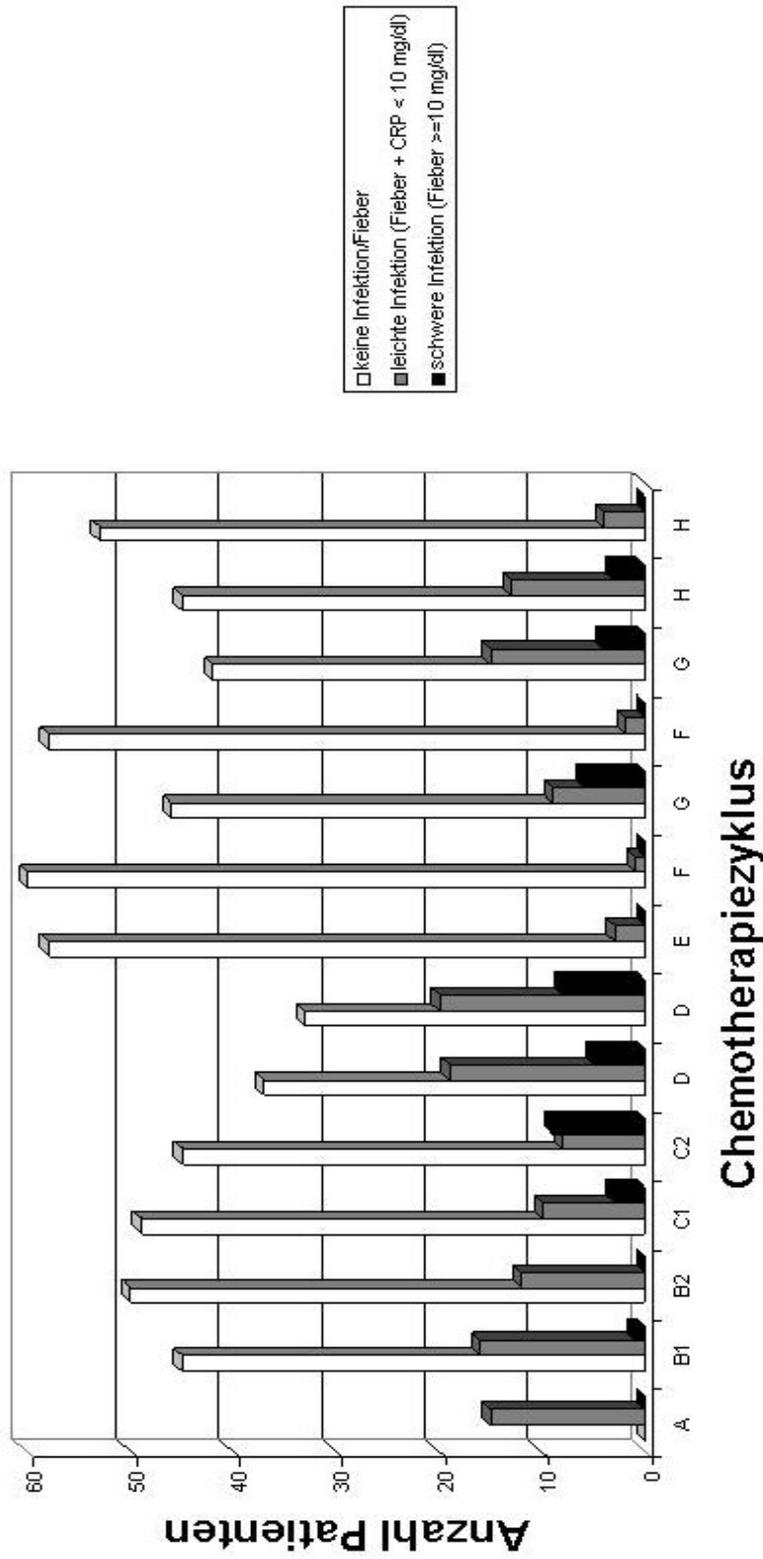


Abbildung 3a: Anzahl schwerer und leichter Infektionen im High-risk Kollektiv

Low-risk Kollektiv

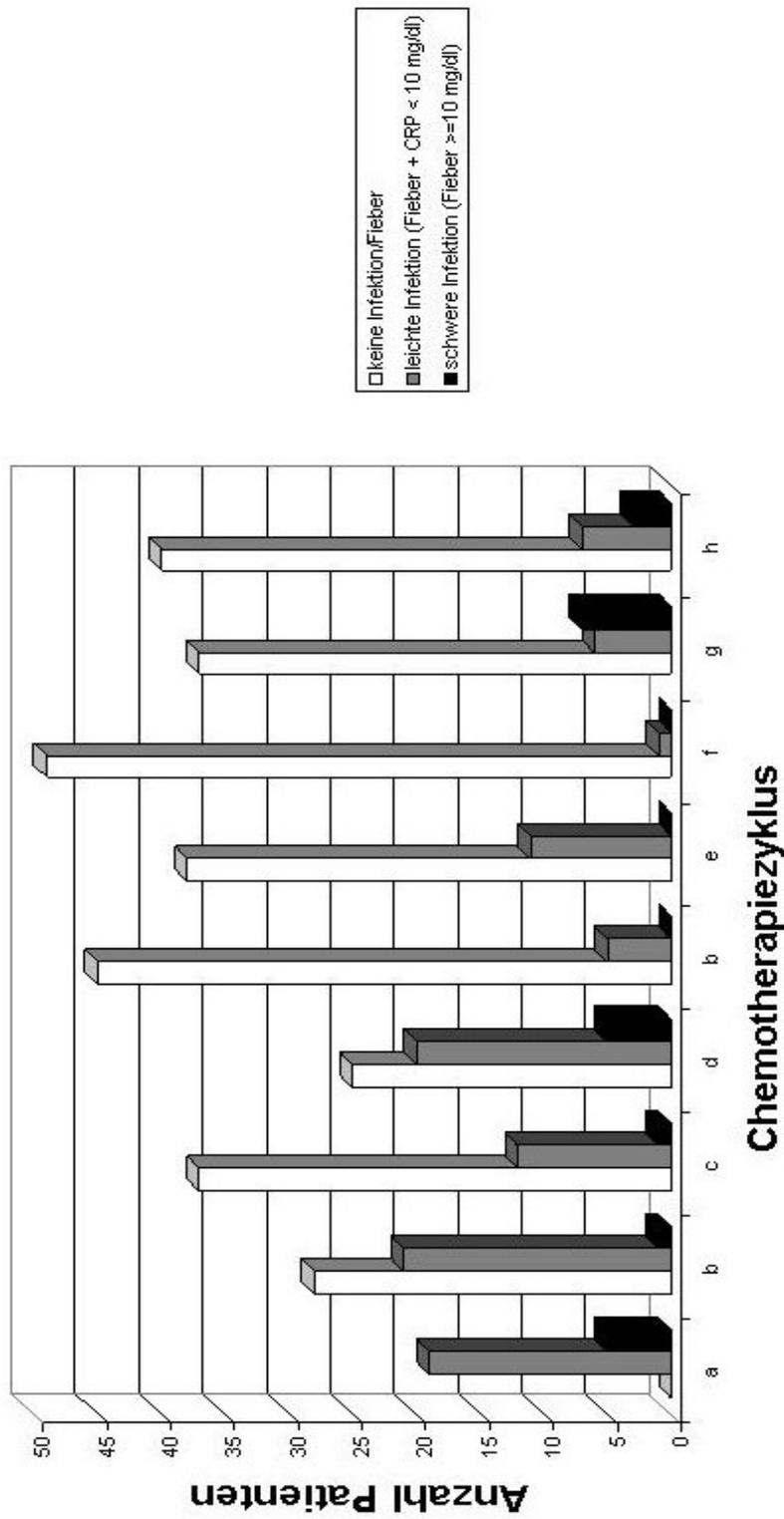


Abbildung 3b: Anzahl schwerer und leichter Infektionen im Low-risk Kollektiv

Legende Abbildung 3a und 3b: Therapieblöcke und applizierte Chemotherapeutika

High-risk:

A= VCR/DNR/PDN
B1= Cyc/MTX/Asp
B2= Cyc/MTX/Asp/6-MP
C1= MTX/VM 26/ARA-C/6-MP
C2= MTX/VM 26/ARA-C/6-TG
D= HIDAC/Asp
D= HIDAC/Asp
E= 6-MP (Dauertherapie)
F= VCR/ADR/DEXA
G= VCR/ADR/Asp/DEXA
F= VCR/ADR/DEXA
G= VCR/ADR/Asp/DEXA
H= Cyc/ARA-C/6-TG
H= Cyc/ARA-C/6-TG

Low-risk:

a= VCR/DNR/PDN
b= MTX/Asp/6-MP
c= MTX/VM 26/ARA-C/6-TG
d= HIDAC/Asp
b= MTX/Asp/6-MP
e= 6-MP (Dauertherapie)
f= VCR/ADR/DEXA
g= VCR/ADR/Asp/DEXA
h= Cyc/ARA-C/6-TG

Die oben aufgeführten Abbildungen zeigen die Anzahl schwerer und leichter Infektionen in den unterschiedlichen Therapieblöcken. Hierbei wurde zwischen der Infektionshäufigkeit im High- und Low-risk-Kollektiv unterschieden. Die applizierten Chemotherapeutika in den einzelnen Blöcken wurden mit Buchstaben versehen, und auf der Abszisse aufgetragen, die Legende benutzt hierbei für die unterschiedlichen Chemotherapeutika die Abkürzungen aus Tabelle 1. Auf der Ordinate wurde die Anzahl an Infektionen jedes einzelnen Therapiezyklus aufgetragen, die Balken zeigen die Häufigkeit an. Dabei wird, wie die abgestufte Grauskala verdeutlicht, zwischen dem Schweregrad und der Häufigkeit der Infektionen getrennt für jeden einzelnen Chemotherapieblock und getrennt für die High- und Low-risk-Gruppe unterschieden.

Um zu klären, ob die o.g. Ereignisse im wesentlichen durch die Aplasiedauer bedingt waren, untersuchte ich, welchen Einfluß die Aplasiedauer unter Chemotherapie auf ein hohes und niedriges Infektionsrisiko ausübte.

Unter Therapie mit HIDAC/Asp, VCR/ADR/Asp/DEXA oder CYC/ARA-C/6-TG lag die durchschnittliche Dauer der Aplasiphasen im Low-risk-Kollektiv zwischen 1,8 und 2,7 Tagen, hingegen nach anderen Chemotherapiezyklen bei $\leq 0,7$ Tagen (Tabelle 3).

Im High-risk-Kollektiv fand sich die längste mittlere Aplasiedauer mit 7,7 bzw. 6,9 Tagen unter Therapie mit HIDAC/Asp, gefolgt von 6,7 bzw. 5,6 Tagen Aplasie unter Therapie mit Cyc/ARA-C/6-TG. Die kürzesten Aplasiphasen zeigten sich mit durchschnittlich 0,25 Tagen unter VCR/ADR/DEXA-Therapie.

Die Abbildungen 4a und 4b veranschaulichen nochmals graphisch die mittlere Aplasiedauer im Verlauf des Chemotherapieprotokolles für die High- und Low-risk-Gruppe.

Tabelle 3: Aplasiedauer (in Tagen) in Relation zu der Art der Chemotherapie in der High- und Low-risk-ALL-Gruppe

Zyklus	Medikation	Aplasiedauer [Tage]	
		High-risk	Low-risk
A, a	VCR/DNR/PDN	3.58 ± 6.54	3.18 ± 5.27
B1	CYC/MTX/Asp	1.25 ± 2.86	
B2	CYC/MTX/Asp/6-MP	2.29 ± 3.85	
b	MTX/Asp/6-MP		0.32 ± 2.12 0.20 ± 0.83
C1	MTX/VM 26/ARA-C/6-MP	3.06 ± 3.76	
C2, c	MTX/VM 26/ARA-C/6-TG	3.47 ± 4.67	0.54 ± 1.80
D, d	HIDAC/Asp	6.90 ± 5.03 7.66 ± 5.28	2.72 ± 3.81
E, e	6-MP	0.51 ± 1.69	0.04 ± 0.28
F, f	VCR/ADR/DEXA	0.48 ± 1.95 0.03 ± 0.18	0.70 ± 2.64
G, g	VCR/ADR/Asp/DEXA	4.63 ± 4.16 2.75 ± 4.05	1.82 ± 2.26
H, h	CYC/ARA-C/6-TG	5.57 ± 4.61 6.66 ± 4.53	2.18 ± 3.43

Details zur Chemotherapie siehe Legende zu Tabelle 1

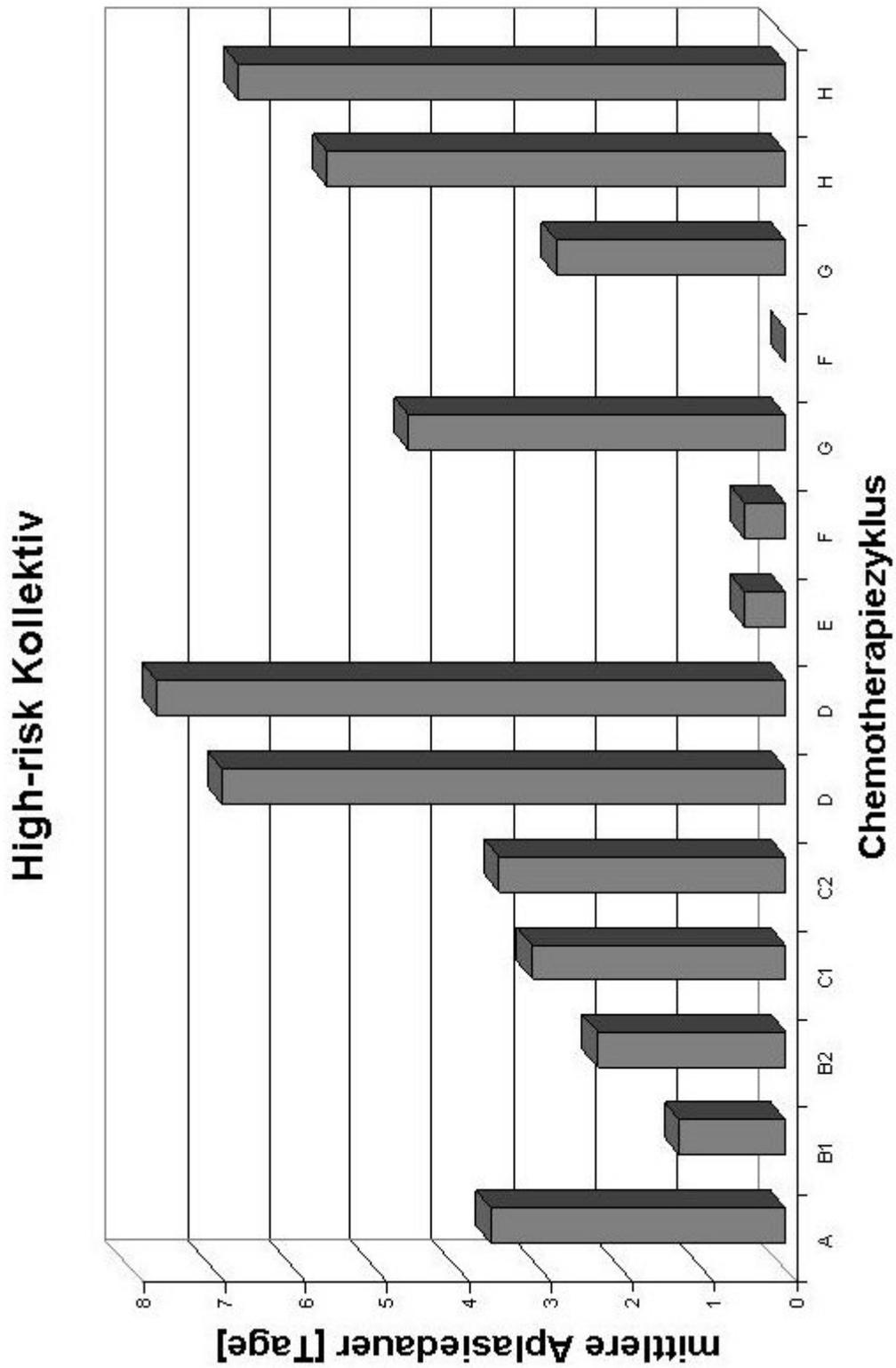


Abbildung 4a: Mittlere Aplasiedauer (in Tagen) im Therapieverlauf des High-risk Kollektivs

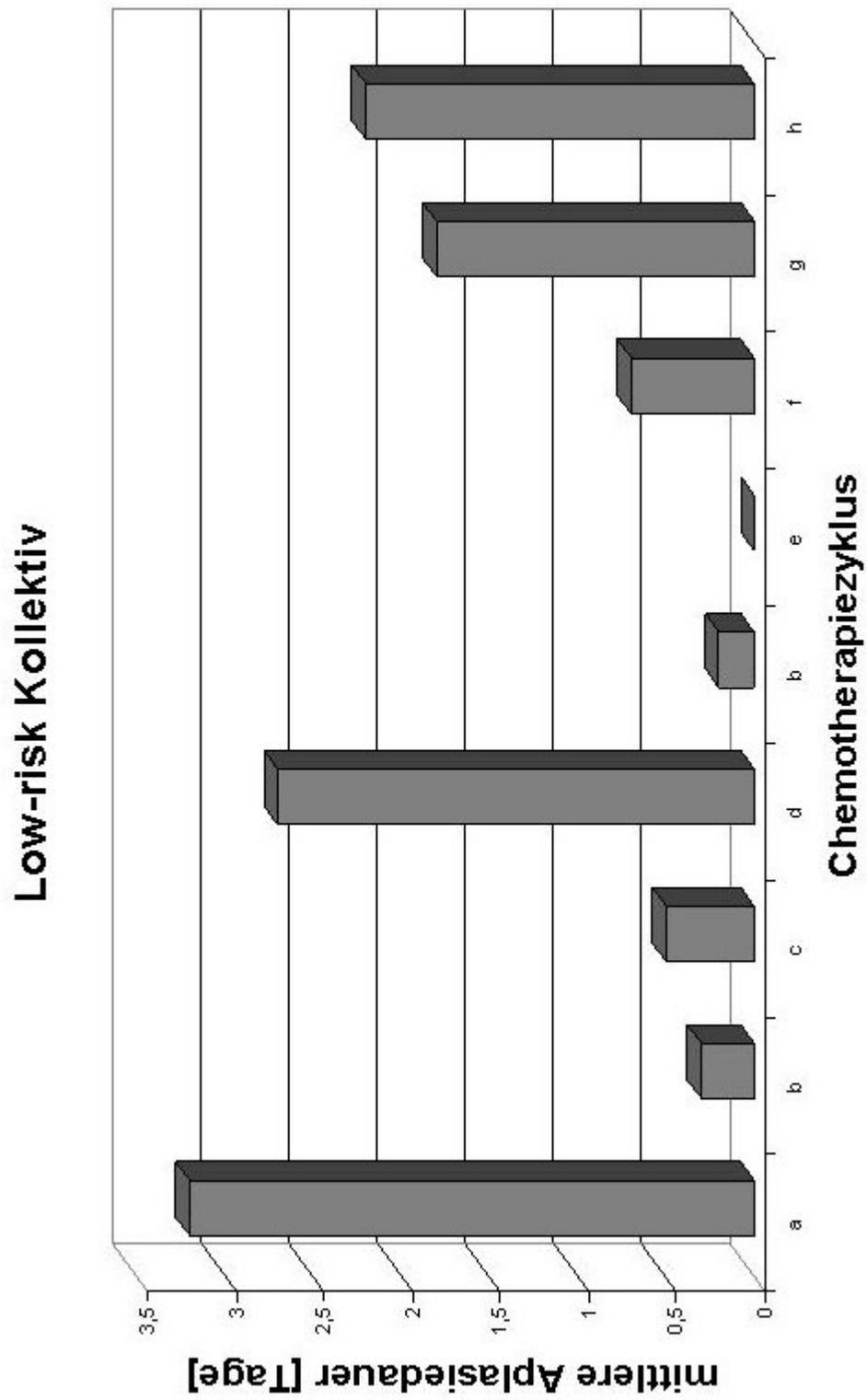


Abbildung 4b: Mittlere Aplasiedauer (in Tagen) im Therapieverlauf des Low-risk Kollektivs

Legende Abbildung 4a und 4b: Therapieblöcke und applizierte Chemotherapeutika

High-risk:

A= VCR/DNR/PDN
B1= Cyc/MTX/Asp
B2= Cyc/MTX/Asp/6-MP
C1= MTX/VM 26/ARA-C/6-MP
C2= MTX/VM 26/ARA-C/6-TG
D= HIDAC/Asp
D= HIDAC/Asp
E= 6-MP (Dauertherapie)
F= VCR/ADR/DEXA
G= VCR/ADR/Asp/DEXA
F= VCR/ADR/DEXA
G= VCR/ADR/Asp/DEXA
H= Cyc/ARA-C/6-TG
H= Cyc/ARA-C/6-TG

Low-risk:

a= VCR/DNR/PDN
b= MTX/Asp/6-MP
c= MTX/VM 26/ARA-C/6-TG
d= HIDAC/Asp
b= MTX/Asp/6-MP
e= 6-MP (Dauertherapie)
f= VCR/ADR/DEXA
g= VCR/ADR/Asp/DEXA
h= Cyc/ARA-C/6-TG

Die oben aufgeführten Abbildungen zeigen die mittlere Aplasiedauer (in Tagen) im Therapieverlauf getrennt für die High- und Low-risk-Gruppe. Die applizierten Chemotherapeutika in den einzelnen Blöcken wurden mit Buchstaben versehen, und auf der Abszisse aufgetragen. Die Legende benutzt hierbei für die unterschiedlichen Chemotherapeutika die Abkürzungen aus Tabelle 1. Auf der Ordinate wurde die mittlere Aplasiedauer in Tagen für jeden einzelnen Therapieblock aufgetragen.

Betrachtet man nun erneut die Einteilung in schwere und leichte Infektionen unter Berücksichtigung der Aplasiedauer, so erlitten High-risk-Patienten schwere Infektionen meist unter Therapie mit MTX/VM 26/ARA-C, HIDAC/Asp, VCR/ADR/Asp/DEXA und CYC/ARA-C/6-TG. Nach 41 von 489 (8,4 %) dieser Blöcke wurden schwere Infektionen dokumentiert, bei den anderen Therapieblöcken war es nur 1 von 369 (0,3 %) Infektionen dieser Art. Während die mittlere Aplasiedauer nach Therapie mit MTX/VM 26/ARA-C/6-MP, HIDAC/Asp, VCR/ADR/Asp/DEXA und CYC/ARA-C/6-TG zwischen 2,8 und 7,7 Tagen lag, betrug sie nach

anderer Chemotherapie nur 0,3 bis 2,3 Tage. Nach anderen Chemotherapieblöcken mit nahezu der gleichen Aplasiedauer (z.B. CYC/ARA-C/6-TG: $6,1 \pm 4,6$ Tage) war die Infektionshäufigkeit signifikant niedriger (Fieber in 53/123 Therapiezyklen mit HIDAC/Asp vs. Fieber in 22/120 Therapiezyklen mit CYC/ARA-C/6-TG, χ^2 -Test, $p = 0.000$). Anhand dieser Zahlen soll unterstrichen werden, daß neben der Aplasie(-dauer) noch weitere Faktoren für das Auftreten von Infektionen existieren.

Somit gibt es Hinweise dafür, daß die Aplasie nicht den einzig verantwortlichen Faktor für das Auftreten von Infektionen darstellt. Die Abbildungen 5a und 5b zeigen unabhängig von ihrer Dauer und Schwere die Verläufe von Aplasie und Infektion marginal nebeneinander.

High-risk-Patienten erlitten Infektionen gehäuft z.B. unter Therapie mit Cyc/MTX/Asp, Cyc/MTX/Asp/6-MP und VCR/ADR/Asp/DEXA. Eine Aplasie wurde am häufigsten in den Blöcken mit MTX/VM 26/ARA-C, VCR/ADR/Asp/DEXA und vor allem HIDAC/Asp beschrieben, Infektionen und Aplasie gleichzeitig meist unter Therapie mit HIDAC/Asp, MTX/VM 26/ARA-C und Cyc/ARA-C. Im Low-risk-Kollektiv zeigte sich Aplasie vermehrt unter Therapie mit VCR/ADR/Asp/DEXA, Cyc/ARA-C und HIDAC/Asp, Infektionen unter Therapie mit MTX/Asp/6-MP, der Dauertherapie, HIDAC/Asp und MTX/VM 26/ARA-C. Ein gleichzeitiges Auftreten von Aplasie und Infektion wurde in der Low-risk-Gruppe meist in den Blöcken mit HIDAC/Asp, VCR/ADR/Asp/DEXA und Cyc/ARA-C dokumentiert.

Betrachtet man zusammenfassend o.g. Therapieverläufe, so gibt es Blöcke mit einem gehäuften gemeinschaftlichen Auftreten von Aplasie und Infektion. Demgegenüber stehen Blöcke mit Infektionen ohne entsprechend gehäuften Aplasieereignisse. Dies legt die Vermutung nahe, daß eine Aplasie einen wichtigen, jedoch nicht den einzigen verantwortlichen Faktor für das Auftreten von Infektionen darstellt (Abbildungen 5a und 5b).

High-risk Kollektiv

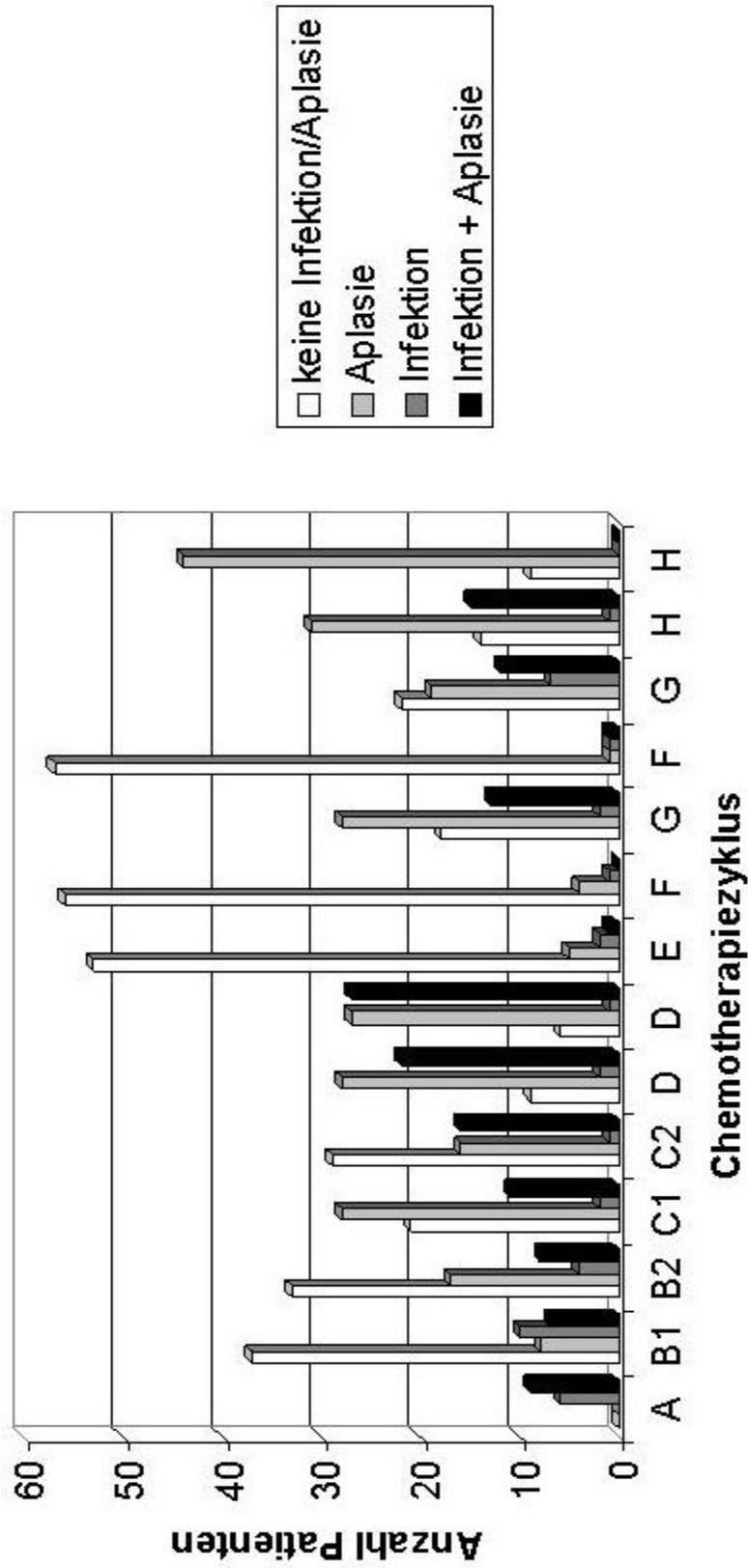


Abbildung 5a: Aplasie und Infektion unter Chemotherapie im High-risk Kollektiv

Low-risk Kollektiv

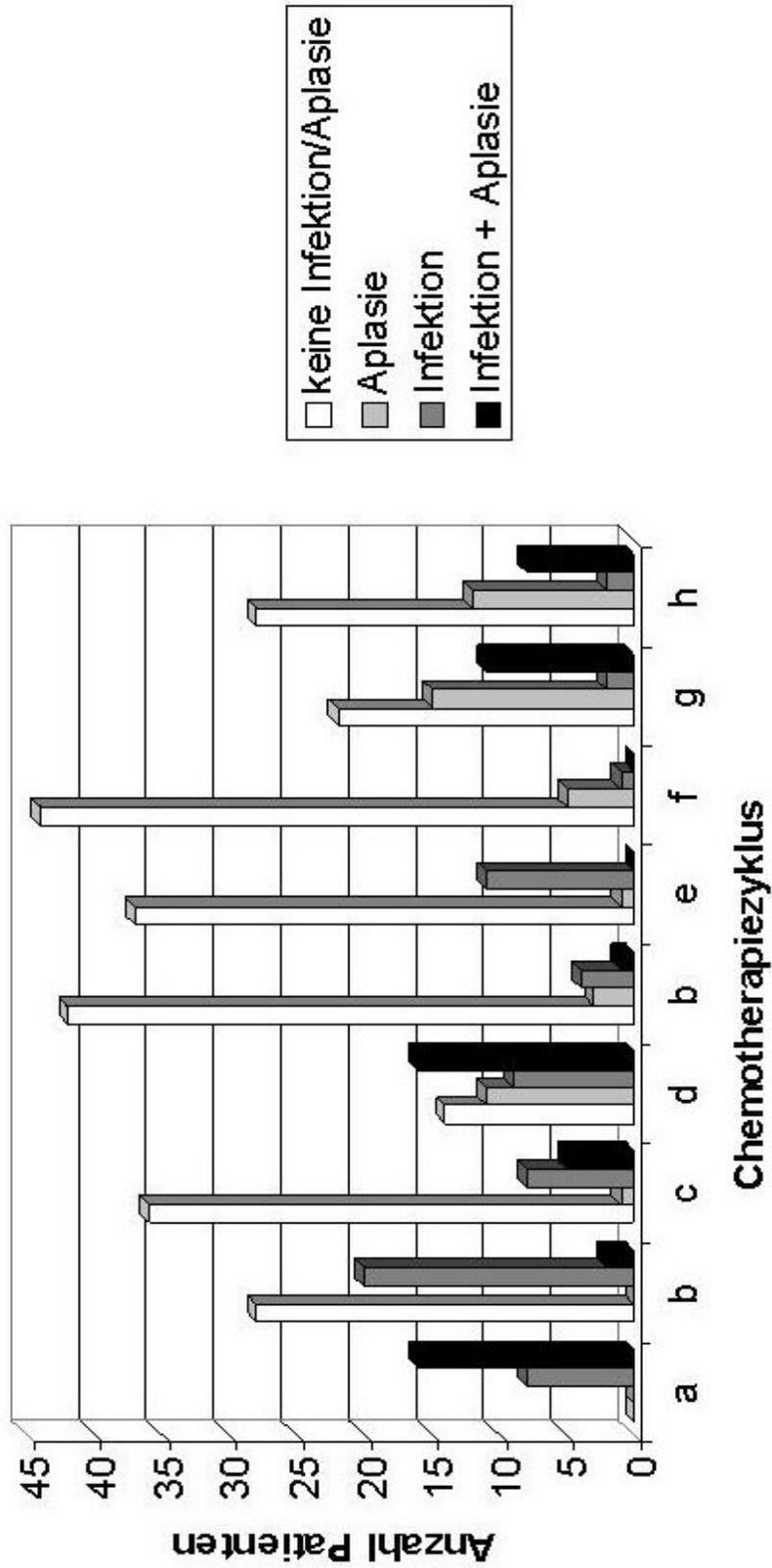


Abbildung 5b: Aplasia und Infektion unter Chemotherapie im Low-risk Kollektiv

Legende Abbildung 5a und 5b: Therapieblöcke und applizierte Chemotherapeutika

High-risk:

A= VCR/DNR/PDN
B1= Cyc/MTX/Asp
B2= Cyc/MTX/Asp/6-MP
C1= MTX/VM 26/ARA-C/6-MP
C2= MTX/VM 26/ARA-C/6-TG
D= HIDAC/Asp
D= HIDAC/Asp
E= 6-MP (Dauertherapie)
F= VCR/ADR/DEXA
G= VCR/ADR/Asp/DEXA
F= VCR/ADR/DEXA
G= VCR/ADR/Asp/DEXA
H= Cyc/ARA-C/6-TG
H= Cyc/ARA-C/6-TG

Low-risk:

a= VCR/DNR/PDN
b= MTX/Asp/6-MP
c= MTX/VM 26/ARA-C/6-TG
d= HIDAC/Asp
b= MTX/Asp/6-MP
e= 6-MP (Dauertherapie)
f= VCR/ADR/DEXA
g= VCR/ADR/Asp/DEXA
h= Cyc/ARA-C/6-TG

Die oben aufgeführten Abbildungen zeigen die Verläufe von Aplasie und Infekt unter Chemotherapie marginal nebeneinander. Hierbei wurde zwischen Zyklen mit Aplasie und/oder Infekt und Zyklen ohne Aplasie und Infekt im High- und Low-risk-Kollektiv unterschieden. Die applizierten Chemotherapeutika in den einzelnen Blöcken wurden mit Buchstaben versehen, und auf der Abszisse aufgetragen. Die Legende benutzt hierbei für die unterschiedlichen Chemotherapeutika die Abkürzungen aus Tabelle 1. Auf der Ordinate wurde die Anzahl der Episoden jedes einzelnen Therapiezyklus aufgetragen, die Balken zeigen die Häufigkeiten an. Dabei wird, wie die abgestufte Grauskala verdeutlicht, zwischen der Anzahl an Episoden ohne Aplasie und Infektion, mit Aplasie und Infektion unabhängig nebeneinander und mit Aplasie und Infektion gemeinsam getrennt für jeden einzelnen Chemotherapieblock und getrennt für die High- und Low-risk-Gruppe unterschieden.

3.4. Einfluß individueller Faktoren

Ein zusätzlicher für Infektionen verantwortlicher Parameter liegt möglicherweise in einer individuellen, evtl. genetischen Disposition des Patienten. Der Mittelwert febriler Episoden über alle verschiedenen Chemotherapiezyklen betrug 2,5 Episoden für Low-risk-, und 3 Episoden für High-risk-Patienten. Trotzdem gab es eine Untergruppe Patienten, die nach fast jedem zweiten Chemotherapiezyklus fieberten. Die Verteilung der Anzahl febriler Episoden wurde somit mit ihrer theoretischen Verteilung verglichen, unter der Annahme, daß alle Episoden unabhängig voneinander sind. Der Unterschied wurde durch den χ^2 -Test unter Verwendung der Yate's Korrektur überprüft. Hierbei zeigte sich, daß in beiden Patientengruppen die Anzahl der Kinder ohne oder mit nur einer febrilen Episode höher war als erwartet. Gleichzeitig war hierbei jedoch auch die Anzahl der Kinder mit rezidivierenden febrilen Episoden höher als erwartet. Im High-risk-Kollektiv war die Differenz zwischen erwarteter und beobachteter Infektionshäufigkeit statistisch signifikant (Tabelle 4, χ^2 -Test mit Yate's Korrektur, $p = 0,003$).

Tabelle 4: Anzahl febriler Episoden jedes Patienten während intensiver Therapie

(Korrelation zwischen tatsächlicher und erwarteter Infektionshäufigkeit)

Febrile Episoden	Low-risk*		High-risk**	
	beobachtete Häufigkeit	erwartete Häufigkeit	beobachtete Häufigkeit	Erwartete Häufigkeit
0	2	2.1	5	1.6
1	11	8.7	10	7.1
2	11	14.8	16	13.7
3	12	13.5	8	15.7
4	12	7.2	4	11.7
5	1	2.3	6	6.1
6	0	0.4	5	2.3
7	0	0.0	4	0.6
8	0	0.0	1	0.1
≥ 9	0	0.0	0	0.0

Legende zu Tabelle 4:

1 Low-risk-Patient und 3 High-risk-Patienten wurden aufgrund eines unvollständig dokumentierten Therapiezyklus nicht mit in die Wertung einbezogen,

* χ^2 -Test mit Yate's Korrektur (Low-risk-Patienten): $\chi^2 = 4.04$, $p = 0.85$.

** χ^2 -Test mit Yate's Korrektur (High-risk-Patienten): $\chi^2 = 31.05$, $p = 0.003$.

3.5. Einfluß von Infektionen auf die Rezidivhäufigkeit

Um den Einfluß von Infektionen auf die Rezidivhäufigkeit zu ermitteln, korrelierten wir die Rezidivhäufigkeit der einzelnen Patienten mit der Anzahl febriler Episoden, der Aplasiedauer (in Tagen), der Anzahl an Episoden mit Aplasiphasen und der Verzögerung der regulären Chemotherapie. Während der Nachbeobachtungsphase erlitten 18 Patienten ein Rezidiv (7 Low-risk- und 11 High-risk-Patienten). Betrachtet man nun gesondert o.g. Ergebnisse und einen Todesfall aufgrund von Komplikationen, so betrug die Ereignis-freie-Überlebensrate (EFS) in unserer Studie insgesamt $0,82 \pm 0,04$. Patienten mit einem Rezidiv hatten gegenüber rezidivfreien Patienten durchschnittlich kein signifikant höheres Risiko für eine Infektion. Die durchschnittliche Therapieverzögerung war bei Patienten mit Rezidiven im Vergleich zu solchen ohne Rezidive leicht erhöht, wobei dieser Unterschied jedoch nicht signifikant war ((Low-risk: 9 ± 12 Tage bei rezidivfreien Patienten vs. 10 ± 17 Tage bei Patienten mit Rezidiven (ANOVA, $p = 0,30$); High-risk: 32 ± 23 vs. 38 ± 15 (ANOVA, $p = 0,43$)).

Rezidivhäufigkeit in Bezug auf die Aplasiedauer

Bei Low-risk-Patienten mit Rezidiven betrug die mittlere Aplasiedauer 15 Tage (Standardabweichung 20 Tage), bei rezidivfreien Low-risk-Patienten 11 Tage (Standardabweichung 10 Tage). Dieser Unterschied war nicht signifikant (ANOVA, $p = 0,45$). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in der High-risk-Gruppe mit 49 ± 25 Tagen Aplasiedauer bei rezidivfreien Patienten vs. 48 ± 20 Tagen Aplasie bei Patienten mit Rezidiven (ANOVA, $p = 0,85$).

3.6. Keimspektrum

In dieser Studie wurden mögliche Krankheitserreger gesucht, die sich in Abstrichen aus dem HNO-Bereich, dem Gastrointestinaltrakt, dem Urogenitaltrakt, der Haut (incl. des zentralen Verweilkatheters) und an sonstigen nicht näher bezeichneten Orten fanden (Tabelle 5).

Ergänzend soll hier noch erwähnt werden, daß in den peripheren Abstrichen (bei Episoden ohne Fieber) im HNO-Bereich die Viridans-Streptokokken dominierten, im Urogenital- und Gastrointestinaltrakt die Gruppe der Enterokokken, an der Haut incl. der Katheterspitze die koagulase-negative Staphylokokken. Eine genauere Aufschlüsselung darüber zeigt Tabelle 6.

In 60 % aller Fälle wurden in den febrilen Episoden mikrobiologische oder klinisch dokumentierte Infektionen verzeichnet. Die übrigen 40 % repräsentierten Fieber unklarer Genese (Tabelle 7).

In den positiven Blutkulturen waren in dieser Studie gram-positive Erreger (hauptsächlich koagulase-negative Staphylokokken, aerobe Sporenbildner und Streptokokken) in einer weitaus höheren Anzahl als gram-negative Erreger (z.B. E.coli, Proteus mirabilis) oder Pilze für Infektionen verantwortlich. Pseudomonas-Spezies wurden dabei insgesamt in nur 12 von 313 febrilen Episoden dokumentiert (4 %).

Tabelle 5: Erreger mikrobiologischer Infektionen

(Anzahl der Chemotherapiezyklen = n, die Prozentangabe bezieht sich auf insgesamt 168 Chemotherapiezyklen mit mikrobiologisch dokumentierten Infektionen)

	Infektionen mit 1 Erreger n (%)	Gemischte Infektionen n (%)
Gram-positive Erreger	65 (39 %)	54 (32 %)
Gram-negative Erreger	23 (14 %)	38 (23 %)
Pilze	8 (5 %)	40 (24 %)
Mycoplasmen	1 (1 %)	0 (0 %)
Viren	0 (0 %)	1 (1 %)

Infektionen mit nur einem Erreger beschreiben alle Fälle, in denen nur eine Art eines pathogenen Keimes gefunden wurde; gemischte Infektionen sind durch das gemeinsame Vorkommen unterschiedlicher pathogener Keime charakterisiert.

Tabelle 6: Erreger in den peripheren Kulturen (Körperabstrich, Urin, Stuhl, Liquor)

Art des Erregers	Abstrich: HNO	Abstrich: gastrointest.	Abstrich: urogenital	Abstrich: Haut	Abstrich: Sonstige
Escherichia coli	2	26	54	1	
Enterokokkus faecium	1	33	3		
Enterokokkus specc.	5	60	65	1	1
Viridans-Streptokokken	49	9	13	3	2
Staph. aureus	9		2	1	1
koag.-neg. Staph.	20	15	61	23	10
Proteus specc.	1	5	10	1	
Pseudomonas cepacia	1		1		
Haemophilus parainfl.	2				
Corynebakt. specc.	3	1	12	6	1
Klebsiella specc.	2	5	4		
Candida albicans	45	31	9		1
Aspergillus fulmigatus			1		
Enterobakter specc.	2	1	5	1	
Clostridium specc.		18	1		
Candida specc.	8	14	6	1	1
Streptokokkus specc.	8	1			2
Haemophilus specc.	12				
Sonstige Erreger	18	28	18	3	6

Tabelle 7: Dokumentation von Infektionen bei High- und Low-risk-Patienten

(Anzahl der Chemotherapiezyklen = n)

	High-risk n (%)	Low-risk n (%)
MDI mit Bakteriämie	18 (10 %)	12 (10 %)
MDI ohne Bakteriämie	81 (43 %)	57 (46 %)
CDI	13 (6 %)	7 (5 %)
FUO	77 (41 %)	48 (39 %)
Gesamt	189 (100 %)	124 (100 %)

Legende zu Tabelle 7:

MDI, mikrobiologisch dokumentierte Infektionen

CDI, klinisch dokumentierte Infektionen

FUO, Fieber unklaren Ursprungs

(Erläuterung hierzu siehe unter Abschnitt 2.2. Datenerfassung)

4. DISKUSSION

4.1. Infektionshäufigkeit bei akuter lymphatischer Leukämie

Das Ziel der vorliegenden Studie ist, Risikofaktoren für infektbedingte Komplikationen bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) und T-Zell-Lymphomen unter einem Standard-Chemotherapie-Protokoll an einem einzigen medizinischen Zentrum zu ermitteln (CoALL-05-92, Janka-Schaub et al. 1991). Ähnliche Untersuchungen sind auch in anderen Studien publiziert. Diese Ergebnisse dienen der internen Qualitätskontrolle und der Analyse über die Machbarkeit von Therapieprotokollen zur Behandlung maligner Erkrankungen (Mahmood et al. 1996, Morland et Shaw 1996, Rahiala et al. 1998, Hirotsu et Akatsuka 1991, Wheeler et al. 1996, Rieske et al. 1997, Welte et al. 1996).

Bei den in Düsseldorf behandelten Patienten war das Infektionsrisiko insgesamt sehr gering. Fieberepisoden wurden in etwa 24 % aller Chemotherapiezyklen beobachtet, mit einem Mittelwert von 2,8 febrilen Episoden pro Patient. Die Infektionshäufigkeit korrelierte insgesamt vergleichbar mit der früher durchgeführter Studien anderer Abteilungen (Mahmood et al. 1996, Rahiala et al. 1998, Welte et al. 1996). Die Mortalität lag bei 0,8 %. Dies steht in Übereinstimmung zu anderen Studien, wo Todesfälle mit einer Häufigkeit von 0,3 bis 3,6 % der therapierten Patienten beschrieben wurden (Janka-Schaub et al. 1991, Wheeler et al. 1996, Lauer et al. 1993).

4.2. Infektionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, also noch vor Therapiebeginn, litten Low-risk-Patienten signifikant häufiger an Infektionen als High-risk-Patienten. Dieses ist assoziiert mit einer erniedrigten Leukozytenzahl, nicht aber mit dem Immunphänotyp und dem Alter der Patienten (Kinder jünger als 12 Monate haben jedoch eine schlechte Prognose (Clavell et al. 1986), diese werden der High-risk-Gruppe zugeordnet).

Eine mögliche Erklärung für die höhere Infektionshäufigkeit der Low-risk-Patienten bei Diagnosestellung könnte die geringere Progredienz der Erkrankung darstellen. Diese führt dazu, daß bis zur endgültigen Diagnose der Leukämie ein längerer Zeitraum vergeht. Allerdings ist bekannt, daß Leukämiepatienten zum Diagnosezeitpunkt eine gestörte immunologische Abwehr aufweisen. So konnten Göbel et al. (1987) zeigen, daß bei Leukämiepatienten zum Diagnosezeitpunkt die Hauttestung mit Recallantigenen fehlt. Eine gestörte Immunantwort gepaart mit einem längeren Zeitraum bis zur Diagnosestellung könnte somit eine gute Erklärung für die insgesamt erhöhte Infektionswahrscheinlichkeit bei diesen Patienten darstellen.

4.3. Bedeutung der Aplasiedauer für die Infektionen bei Leukämiepatienten

Der Bedeutung der Aplasiedauer für die Infektionshäufigkeit muß zweifelsohne eine wichtige Rolle zugesprochen werden. In der vorliegenden Studie konnte durch meine Auswertungen gezeigt werden, daß in der High-risk-Gruppe mehr schwere Infektionen zu verzeichnen waren als im Low-risk-Kollektiv. Hier fand sich eine ebenfalls längere Aplasiedauer, wodurch eine Korrelation von Aplasiedauer und der Anzahl an Infektionen gezeigt werden konnte. Einige Autoren beschrieben für Patienten mit einer Neutropeniedauer unter 7 Tagen ein geringeres Infektionsrisiko als für die übrigen Patienten, sowie ein erhöhtes Risiko für Septikämien bei medikamentös induzierter Aplasie (Talcott et al. 1992, Cheze et al. 1994).

Allerdings zeigt meine Studie auch, daß in der Low-risk-Gruppe ebenfalls Infektionen auftreten, obwohl hier die Aplasiedauer wesentlich geringer ist. Auch werden Infektionen ebenfalls nach solchen Chemotherapiezyklen beobachtet, die mit einer kurzen Aplasiedauer assoziiert sind. Somit ist die Aplasiedauer zwar ein wichtiger, jedoch nicht der einzige Faktor, der zur Infektionsentstehung der Patienten beiträgt. Diese Erkenntnis wird auch durch die Beobachtung gestützt, daß durch die Gabe von G-CSF, welches die Dauer der Aplasie verkürzt, zwar die Zahl der Infektionen vermindert werden kann, die Zahl der schweren Infektionen jedoch nicht beeinflußt wird. So zeigen Pui et al. (1997) Vorteile einer G-CSF-Therapie in der Induktion, jedoch keine Reduktion der stationären Aufnahmen und desweiteren keine Erhöhung der Überlebensrate während febriler neutropenischer Phasen.

4.4. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Infektion bei Leukämiepatienten

Neben der Aplasiedauer scheint aber auch die Art der Chemotherapie für das Auftreten von Infektionen von Bedeutungen zu sein. In beiden Patientengruppen (High- und Low-risk) traten die meisten Infektionen unter Therapie mit HIDAC/Asp, VCR/ADR/Asp/DEXA und CYC/ARA-C/6-TG auf. Bei den High-risk-Patienten traten Infektionen auch nach Therapie mit MTX/VM 26/ARA-C relativ häufig auf. Andere Studien stellten einen ähnlichen Zusammenhang zwischen Infektionen und der Kombination bestimmter Medikamente heraus, wobei Cytosin-Arabinosid (HIDAC, ARA-C) häufig als eine therapeutische Komponente unter anderen beschrieben wurde (Morland et Shaw 1996, Rieske et al. 1997, Lauer et al. 1993). Cytosin-Arabinosid, besonders HIDAC, ist für seine prolongierte Neutropeniedauer bekannt. Trotzdem könnten zusätzlich zur Neutropenie noch andere Faktoren zu einem erhöhten Infektionsrisiko nach der Applikation bestimmter Chemotherapiekombinationen beitragen. So ist z.B. eine Enterokokkensepsis bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen eher durch die zytotoxischen Einflüsse der Medikation auf die intestinale Mucosa mit Schleimhautläsion und somit einer Schrankenstörung zu verstehen, als durch eine echte invasive Infektion selbst (Venditti et al. 1993). Die Studien einiger Autoren zeigen dabei einen (begünstigenden) Zusammenhang zwischen der (Speichel-) Konzentration von Methotrexat und der Entstehung einer oralen Mucositis bei Kindern mit einer akuten lymphatischen Leukämie (Albertioni et al. 1997, Ishii et al. 1989, Rask et al. 1996).

Als weitere wichtige Faktoren bei der Infektionsentstehung werden daher auch Störungen der Infektionsabwehr durch Inhibition der zellulären Immunität (Hitzig et al. 1976, Abrahamsson et al. 1995), Intaktheit der Mucosabbarrieren (Kern et al. 1990) und eine genetische Disposition diskutiert (Esber et al. 1976, Chung et al. 1977).

4.5. Bedeutung der genetischen Disposition für die Entstehung von Infektionen

In der vorliegenden Studie betrug die erwartete Infektionshäufigkeit ca. 0,5 pro Chemotherapiezyklus. Die beobachtete Infektionshäufigkeit jedoch zeigte, daß einige Patienten gegenüber anderen eine erhöhte Infektionsneigung im Verlauf der Chemotherapie aufwiesen. Diese Beobachtung wirft die Frage nach dem Vorhandensein individueller, zu Infektionen prädisponierender Faktoren auf.

Zu solchen Faktoren gehören zum einen Systeme, die für die Verarbeitung der Zytostatika verantwortlich sind, wie z.B. das Detoxifikationsenzym Cytochrom P 450 2 D6 Isozym (Relling et al. 1989, Lennard et al. 1990). Gaynon (1995) setzt als möglichen weiteren Behandlungsansatz das Ergebnis chemotherapierter Patienten in Relation zu ihrer intrazellulären Akkumulation von 6-Thioguanin-Nukleotiden. Eine herabgesetzte Funktion dieser Systeme könnte auch zu stärkeren Wirkungen der Zytostatika und damit zu einem höheren Infektionsrisiko führen.

Desweiteren wird der vermehrten Produktion der Interleukine IL-6 und IL-8 als frühe Indikatoren für lebensbedrohliche Infektionen eine wachsende Bedeutung zugewiesen; so sei z.B. ihr Vorkommen bei Bakteriämien mit gram-negativen Erregern erhöht (Lehrnbecher et al. 1999).

Ein weiterer Grund für eine reduzierte Aktivität dieser Enzyme kann auch die patienteneigene endogene bakterielle Flora sein. So konnten Shedlowsky et al. (1994) zeigen, daß bestimmte bakterielle Endotoxine die Medikamenten-Metabolisation durch das hepatische Cytochrom P 450 inhibieren.

Neben Faktoren, die das Angehen von Infektionen begünstigen, gibt es aber auch Faktoren, die für die Infektionsverarbeitung relevant sind. Hierzu gehören insbesondere Polymorphismen von Zytokinen. Als Beispiel hierfür soll eine Untersuchung von Patienten mit schwerer Sepsis auf der Intensivstation gelten: Stüber et al. (1996) zeigten, daß für das TNF- α -Allel-B2 homozygote Patienten eine höhere Mortalitätsrate zeigten als heterozygote Patienten. Bei homozygoten Patienten korrelierten höhere TNF- α Serumwerte mit einer erhöhten Anzahl an Multiorganversagen. In ähnlicher Weise fanden Westendorp et al. (1997) heraus, daß für Patienten mit genetisch determiniert erhöhter Produktion des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 ein erhöhtes Risiko fulminanter Meningokokken-Bakteriämien bestand. Cassatella et al. (1993) beschreiben IL-10 als potenten Inhibitor von TNF- α mit folgender Suppression der inflammatorischen Antwort des Organismus. TNF- α und PGE 2 (Prostaglandin E 2) sind dabei Schlüssel-moleküle in der Induktion von IL-10 in Monozyten. IL-10 spielt hierbei mittels Runter-Regulation der Produktion von proinflammatorischen Molekülen incl. TNF- α und PGE 2 eine entscheidende Rolle in der Beendigung der inflammatorischen Kaskade (Niho et al. 1998).

4.6. Nachweis mikrobiologischer Erreger

In dieser Studie wurde weiterhin näher auf das mikrobiologische Spektrum der Blut- und Körperkulturen unserer Patienten eingegangen, wobei die ausgewerteten Ergebnisse weitestgehend mit denen früherer Studien unserer Abteilung übereinstimmten.

In ca. 60 % aller Fieberepisoden konnten ursächlich mikrobiologisch oder klinisch dokumentierte Krankheitserreger verantwortlich gemacht werden, bei den übrigen 40 % war das Fieber unklarer Genese. Wie auch in vorangegangenen und in neueren Studien (Muis et al. 1996, Hess et al. 1998, Bodmann et Vogel 2001) findet sich hier ein Überwiegen gram-positiver Erreger (koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylokokkus aureus*) bei chemotherapierten Kindern mit malignen Erkrankungen.

Pizzo et Bethesda (1981) fanden heraus, daß 86 % der Infektionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen als Ursprung die endogene Flora haben, welche durch Antibiotika- und Chemotherapeutika in ihrem Gleichgewicht gestört sein kann. Die am häufigsten isolierten Erreger dieser nosokomialen Infektionen waren hier *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Candida albicans*.

Gram-negativer Erreger oder Pilze wurden in der vorliegenden Studie weitaus seltener für Infektionen verantwortlich gemacht, *Pseudomonas* nur in 12 von 313 febrilen Episoden (4 %). Trotz des Wechsels des Erregerspektrums in Richtung der gram-positiven Keime bleibt *Pseudomonas aeruginosa* jedoch ein wichtiger Erreger bei der Berücksichtigung der Wahl der initialen antibiotischen Therapie und Infektionsprophylaxe unter Neutropenie (Funada et Matsuda

1998), und stellt desweiteren einen limitierenden Faktor in der erfolgreichen Behandlung der akuten Leukämien dar (Funada et al. 1992).

Dabei stellten jedoch Pseudomonasinfektionen kein wesentliches Problem in unserer Abteilung dar, wie schon in früheren Studien aus unserer Klinik berichtet wurde (Gobrecht et al. 1992).

4.7. Bedeutung von Infektionen für den onkologischen Therapieerfolg

Da schwere Infektionen auch zu einer Verzögerung der onkologischen Therapie führen können, untersuchten wir, ob eine Korrelation zwischen Infektionen und der Rezidivwahrscheinlichkeit bestand. Ein weiterer Grund für ein erhöhtes Rezidivrisiko könnte in der Tatsache liegen, daß Patienten mit Infektionen in der Neutropenie eine erhöhte endogene G-CSF Produktion aufweisen (Bönig et al. 1999). Hierdurch könnte es zu einer Verstärkung der Proliferation von Blasten kommen. Bei unseren Patienten war das Rezidivrisiko im Vergleich zu anderen Studien wie eingangs erwähnt sehr gering. Ein Zusammenhang zwischen Infektionen und Rezidiven bestand nicht. Eine Erklärung hierfür könnte jedoch sein, daß auch bei Patienten mit Rezidiven keine wesentliche Therapieverzögerung eingetreten ist. Dies ist sicherlich auch dadurch bedingt, daß die Infektionen bei den meisten Patienten leichter Natur waren.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, daß zu den Risikofaktoren für Infektionen bei Leukämiepatienten u.a. eine lange Zeitspanne zwischen Entstehung der Leukämie und der Diagnosestellung, die verlängerte Aplasiedauer, die Art der Chemotherapie und eine genetische Prädisposition gehören. Das Erkennen dieser Risikofaktoren kann zu gezielteren Interventionen führen. Hierzu gehören zum einen die Reduktion der Therapieintensität, sofern dieses nicht mit den Zielen der onkologischen Behandlung interferiert. Zusätzlich könnte auch das Erkennen prädisponierender Faktoren künftig dazu führen, Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko schon vor Therapiebeginn zu charakterisieren. Bei diesen Patienten stellt sich die Frage, ob durch die Intensivierung der supportiven Therapie eine Verminderung der Therapiemorbidity erzielt werden könnte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Patienten mit malignen Systemerkrankungen stellen Infektionen einen der Hauptgründe für therapieassoziierte Morbidität und Mortalität dar. Um das Risiko schwerwiegender Infektionen durch supportive Maßnahmen zu reduzieren, untersuchten wir die Infektionscharakteristika bei 112 Kindern mit einer ALL oder einem T-Zell-Lymphom, die nach dem CoALL-05-92-Protokoll chemotherapiert wurden. Bei Diagnosestellung zeigten Low-risk-Patienten häufiger febrile Episoden als High-risk-Patienten. Dieser Unterschied war mit einer niedrigeren Leukozytenzahl zum Diagnosezeitpunkt assoziiert. Insgesamt entwickelten die Patienten in 313 (24 %) von 1307 Chemotherapiezyklen Fieber. In 60 % der Fälle waren die Infektionen mit mikrobiologischen oder klinisch dokumentierten Infektionen assoziiert. Weiterhin korrelierte die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen mit der Kombination bestimmter Chemotherapeutika: schwere Infektionen fanden sich meist nach Hoch-Dosis-Cytarabin- und Asparaginasetherapie. Weitere Risikofaktoren für Infektionen waren die Aplasiedauer, aber auch eine genetische Prädisposition, die am Unterschied zwischen tatsächlicher und erwarteter Infektionshäufigkeit erkennbar war. Auf die Entstehung eines Rezidives hatten weder die Infektionen, noch hieraus resultierende mögliche Therapieverzögerungen einen Einfluß. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse muß überlegt werden, ob Therapiezyklen mit besonders hohem Infektionsrisiko in der Intensität reduziert werden sollten. Darüberhinaus sollten in künftigen Studien insbesondere diejenigen Aspekte analysiert werden, die Auskunft über mögliche genetisch prädisponierende Faktoren bei der Infektionsentstehung geben.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abrahamsson J, Marky I, Mellander L.
Immunglobulin levels and lymphocyte response to mitogenic stimulation in children with malignant disease during treatment and follow-up.
Acta Paediatr 1995; 84:177-82.
2. Albano A, Edythe, MD, Pizzo A, Philip, MD.
Infectious Complications in Childhood Acute Leukemias.
Pediatric Clinics of North America – Vol. 35, No. 4, August 1988.
3. Albertioni F, Rask C, Schroeder H, Peterson C.
Monitoring of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in saliva from children with acute lymphoblastic leukemia receiving high-dose consolidation treatment: relation to oral mucositis.
Anticancer Drugs 1997 Feb; 8(2):119-24.
4. Amaki I, Ohshima T, Takeo H, Takeuchi J, Horikoshi A, Hayakawa Y, Murakami J, Sakurai T, Kawamura M.
Relapsing process in FAB subtypes of adult acute leukemia and its relationship to treatment regimes.
Tohoku J Exp Med 1986 Apr; 148(4):449-58.
5. Barson WJ, MD, Brady MT, MD.
Management of Infections in Children with Cancer.
Hematology/Oncology Clinics of North America – Vol. 1, No. 4, December 1987.
6. Blay JY, Chauvin F, LeCesne AL, Anglaret B, Bouhour D, Lasset C, Freyer G, Philip T, Biron P.
Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia.
J Clin Oncol 1996; 14:636-43.

7. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ.
Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia.
Ann int med 1996; 64:328-40.
8. Bodmann KF, Vogel F.
Antimikrobielle Therapie der Sepsis.
Empfehlung einer Arbeitsgruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
Chemotherapie-Journal 2001; 2: 43-54.
9. Bönig H, Hannen M, Lex C, Wölfel S, Banning U, Nürnberger W.
Additive effects of infection and neutropenia on the induction of granulocytopoietic activity in vivo.
Cancer 1999; 86:340-8.
10. Brüssow L.
VIRCHOWs Beschreibung der Leukämie und Leukozytose.
Medizinische Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1995.
11. Bühling KJ, Lepenies J, Witt K (Hrsg.).
Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie. 1. Aufl.
Urban und Schwarzenberg, München, 1995.
12. Burdach SEG, Müschenich M, Josephs W, Frisch H, Schulz G, Jürgens H, Göbel U.
Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor for prevention of neutropenia and infection in children and adolescents with solid tumors.
Cancer 1995; 76:510-6.

13. Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G.
Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide.
J Exp Med 1993 Dec 1; 178(6):2207-11.
14. Chen SH, Liang DC, Lin HC.
High-dose cytarabine-containing chemotherapy with or without granulocyte colony-stimulating factor for children with acute leukemia.
Am J Hematol 1998 May; 58(1):20-23.
15. Cheze S, Levaltier X, Reman O, Vergnaud M, Boutard P, Troussard X, Leporrier M.
[Clostridium perfringens septicemia in drug-induced aplasia].
Rev Med Interne 1994; 15(9):597-600.
16. Chung HS, Higgins GR, Siegel SE, Seeger RG.
Abnormalities of the immune system in children with neuroblastoma related to the neoplasm and chemotherapy.
J Pediatr 1977; 90:548-54.
17. Clarke V, Dunstan FD, Webb DK.
Granulocyte colony-stimulating factor ameliorates toxicity of intensification chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia.
Med Pediatr Oncol 1999 May; 32(5):331-335.
18. Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Cassady J, Tarebell NJ, Blattner SR, Tantravahi R, Leavitt P, Sallan SE.
Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.
N Engl J Med 315:657-663, 1986.

19. CoALL-05-92 Therapieprotokoll.
Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie.
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, 1. Februar 1992.
20. Dameshek W, Gunz F, Baikie AG (Hrsg.).
William Dameshek and Frederick Gunz's leukemia. 3. Auflage
Grune und Stratton, New York, 1974.
21. Demetri GD, Antman KH.
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): preclinical and clinical investigations.
Semin Oncol 1992 Aug; 19(4):362-85.
22. Ehninger G, Schäkel U, Thiede Ch, Seidel J, Schuler U.
Leukämien.
Akt. Onkol., Vol. 110, pp 158-173, 2000.
23. Eckert C, Biondi A, Seeger K, Cazzaniga G, Hartmann R, Beyermann B, Pogodda M, Proba J, Henze G.
Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia.
Lancet 2001 Oct 13; 358(9289):1239-41.
24. Esber E, DiNicola W, Movassaghi N, Leihin S.
T and B lymphocytes in leukemia therapy.
Am J Hematol 1976; 1:211-8.

25. Ettinger LJ, Torrisi J, Wood BP, Anderson VM.
Spontaneous improvement of *Pneumocystis carinii* pneumonia in childhood acute lymphocytic leukemia.
Med Pediatr Oncol 1982; 10(5):477-481.
26. Fink FM, Gadner H.
[Acute leukemia in childhood].
Wien Med Wochenschr 1991; 141(9-10):190-5.
27. Freifeld AG, Pizzo PA.
The outpatient management of febrile neutropenia in cancer.
Oncology 1996; 10:599-606.
28. Funada H, Machi T, Matsuda T.
Changing patterns of blood culture isolates from patients with acute leukemia: a review of twenty years experience.
Kansenshogaku Zasshi 1992 Aug; 66(8):1022-1029.
29. Funada H, Matsuda T.
Changes in the incidence and etiological patterns of bacteremia associated with acute leukemia over a 25-year period.
Intern Med 1998 Dec; 37(12):1014-1018.
30. Gadner H.
[Clinical applications of cytokines in pediatrics].
Klin Padiatr 1994 Jan-Feb; 206(1):2-11.
31. Ganser A, Karthaus M.
Clinical use of hematopoietic growth factors.
Curr Opin Oncol 1996 Jul; 8(4):265-9.

32. Gaynon PS.
Acute leukemia in children.
Curr Opin Hematol 1995; 2(4):240-246.
33. Gobrecht O, Göbel U, Graubner U, Gutjahr P, Schöck V, Spaar HJ, Janka-Schaub GE.
Einfluß der Dosisintensität und therapiebedingter Leukozytopenie in der Intensivtherapie auf die Prognose bei akuter lymphatischer Leukämie im Kindesalter.
Klin Padiatr 1992; 204:230-5.
34. Göbel U, Körholz D, Janssen G, Schwamborn D, Jürgens H.
[Cellular immunity using skin tests in children with malignant diseases at the time of diagnosis and after therapy].
Onkologie 1987 Jun; 10 (3 Suppl):4-7.
35. Göbel V, Jürgens H, Thomas L, Schwammborn D, Rosin H, Göbel U.
Microbial spectrum of blood and body cultures in febrile episodes of children under chemotherapy for treatment of malignant diseases.
Pediater Hematol Oncol 1987, 4:7-13.
36. Gozdasoglu S, Ertem M, Buyukkececi Z, Yavuzdemir S, Bengisun S, Ozenci H, Tacyildiz N, Unal E, Yavuz G, Deda G, Aysev D.
Fungal colonization and infection in children with acute leukemia and lymphoma during induction therapy.
Med Pediatr Oncol 1999 May; 32(5):344-348.
37. Hann IM.
Management of infection in children with bone marrow failure.
Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000 Sep; 13(3):441-56.

38. Hannen M, Banning U, Bönig H, Kim Y-M, Shin D-I, Lorenz I, Seeger K & Körholz D.
Cytokine-Mediated Regulation of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Production.
Scand. J. Immunol. 50, 461-468, 1999.
39. Harms DO, Janka-Schaub GE.
Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (CoALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92.
Leukemia 2000 Dec; 14(12):2234-9.
40. Hebart H, Löffler J, Reitze H, Engel A, Schumacher U, Klingebiel T, Bader P, Böhme A, Martin H, Bunjes D, Kern WV, Kauz L, Einsele H.
Prospective screening by a panfungal polymerase chain reaction assay in patients at risk for fungal infections: implications for the management of febrile neutropenia.
Br J Haematol 2000 Nov; 111(2):635-640.
41. Hess U, Böhme Ch, Senn HJ, Kantonsspital, St. Gallen.
Randomisierte Studie mit Piperacillin/Tazobactam (Arm A) vs Ceftazidim + Amikacin (Arm B) bei neutropenischen Patienten mit Fieber.
Infektiologie/Infectiologie P336, 1998.
42. Hirotsu T, Akatsuka J.
Infectious complications in childhood leukemia.
Acta Paediatr Jpn 1991, 33:564-72.
43. Hitzig W, Pluss H, Joller P, Pilgrim U, Tacier-Eugster H, Jakob M.
Studies on the immune status of children with acute lymphoblastic leukemia.
Clin Exp Immunol 1976; 26:414-8.
44. Ho WG, Winston DJ.
Infection and transfusion therapy in acute leukaemia.
Clin Haematol 1986 Aug; 15(3):873-904.

45. Hope RA, Longmore JM, McManus SK, Wood-Allum CA (Hrsg.).
Oxford Handbook of Clinical Medicine. 4. Aufl.
Oxford University Press, Oxford, 1998
46. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L.
Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis Carinii* pneumonitis.
N Engl J Med 316:1627-1632, 1987.
47. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, Gelber RD,
Sallan SE.
Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children
with acute lymphoblastic leukemia.
Cancer 88:1964-1969, 2000.
48. Inukai T, Sugita K, Mitsui K, Iijima K, Goi K, Tezuka T, Kojika S, Kagami K, Mori T,
Kinoshita A, Suzuki T, Okazaki-Koyama T, Nakazawa S.
Participation of granulocyte colony-stimulating factor in the growth regulation of leukemia
cells from Philadelphia chromosome-positive acute leukemia and blast crisis of chronic
myeloid leukemia.
Leukemia 2000 Aug; 14(8):1386-95.
49. Ishii E, Yamada S, Higuchi S, Honjo T, Igarashi H, Kanemitsu S, Kai T, Ueda K.
Oral mucositis and salivary methotrexate concentration in intermediate-dose methotrexate
therapy for children with acute lymphoblastic leukemia.
Med Pediatr Oncol 1989; 17(5):429-32.

50. Janka-Schaub GE, Harms DO, den Boer ML, Veerman AJP, Pieters R für die CoALL Studiengruppe.
Die In-vitro-Zytostatika-Resistenz als unabhängiger prognostischer Faktor in Studie CoALL-05-92 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter: Basis für eine Doppelstratifizierung nach traditionellen Risikokriterien und Resistenzprofil in Studie CoALL-06-97.
Klin. Padiatr. 211 (1999) 233-238.
51. Janka-Schaub GE, Stührk H, Kortüm B, Graubner U, Jürgens H, Spaar HJ, Schöck V, Dohrn B, Bahr R, Winkler K.
[Initial response to therapy as an important prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood. CoALL study group].
Klin Padiatr 1991 Jul-Aug; 203(4):231-5.
52. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Gold SH, Cooper HA, Wells RJ.
Risk factors for recurrent fever after discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition.
J Pediatr 1994; 124:703-8.
53. Kaplan EL, Meier P.
Nonparametric estimation from incomplete observations.
J Am Stat Ass 1958; 53:457-81.
54. Karp JE, Merz WG, Dick JD, Saral R, Burke PJ.
Management of infectious complications of acute leukemia and antileukemia therapy.
Oncology (Huntingt) 1990 Jul; 4(7):45-53; discussion 53-4.
55. Kawakubo K, Ohyashiki JH, Ohyashiki K, Toyama K.
[Molecular diagnosis and therapeutic strategy for Philadelphia chromosome-positive acute leukemia].
Rinsho Ketsueki 1994 Mar; 35(3):261-6.

56. Kern W, Kurle E, Schmeiser T.
Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy.
Infection 1990; 18:138-45.
57. Laatiri MA, Chehata S, Amouri A, Sendi HS, Saad A, Ennabli S.
[Acute lymphoblastic leukemia with Philadelphia chromosome: eight case reports].
Tunis Med 2001; 79(1):38-41.
58. Lauer SJ, Camitta BM, Leventhal BG, Mahoney DH, Shuster JJ, Adair S, Casper JT, Civin CI, Graham M, Kiefer G.
Intensive alternating drug pairs for treatment of high-risk-childhood acute lymphoblastic leukemia.
Cancer 1993; 71:2854-61.
59. Lauten M, Stanulla M, Zimmermann M, Welte K, Riehm H, Schrappe M.
Therapieergebnis bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie und initialen peripheren Blastenzahlen von weniger als 1000 pro Mikroliter.
Klin. Padiatr. 2001 Aug; 213(4):169-174.
60. Lehrbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock SJ, Kuhl J.
Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia.
Clin Infect Dis 1999 Aug; 29(2):414-9.
61. Lennard L, Lilleyman JS, Van-Loon J, Weinshilboum RM.
Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukemia.
Lancet 1990; 336:225-9.

62. Lex C, Körholz D, Kohlmüller B, Bönig H, Willers R, Kramm CM, Göbel U.
Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma – a rationale for tailored supportive care.
Support Care Cancer. 2001 Oct; 9(7):514-21.
63. Mahmood S, Revesz T, Mpofo C.
Febrile episodes in children with cancer in the united Arab Emirates.
Pediatr Hematol Oncol 1996; 13:135-42.
64. Matsumura T, Kami M, Saito T, Sakamaki H, Hirai H.
Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood.
Lancet 1999 Feb 27; 353(9154):752-3.
65. Mhaweche P, Buffone GJ, Khan SP, Gresik MV.
Cytochemical staining and Flow Cytometry Methods Applied to the Diagnosis of Acute Leukemia in the Pediatric Population: An Assessment of Relative Usefulness.
Am J Pediatr Hematol Oncol 2001 Feb; 23(2):89-92.
66. Michel G, Landman-Parker J, Auclerc MF, Mathey C, Leblanc T, Legall E, Bordigoni P, Lamagnere JP, Demeocq F, Perel Y, Auvrignon A, Berthou C, Bauduer F, Pautard B, Schneider P, Schaison G, Leverger G, Baruchel A.
Use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to increase chemotherapy dose-intensity: a randomized trial in very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia.
J Clin Oncol 2000 Apr; 18(7):1517-1524.
67. Morland BJ, Shaw PJ.
Induction toxicity of a modified memorial Sloan-Kettering-New York II Protocol in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia: a single institution study.
Med Pediatr Oncol 1996, 27:139-44.

68. Muis N, Kamps WA, Dankert J.
Prevention of infection in children with acute leukaemia.
No major difference between total and selective bowel decontamination.
Support Care Cancer (1996) 4:200-206.
69. Niho Y, Niiro H, Tanaka Y, Nakashima H, Otsuka T.
Role of IL-10 in the crossregulation of prostaglandins and cytokines in monocytes.
Acta Haematol 1998; 99(3):165-70.
70. Ohno R.
Granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and macrophage colony-stimulating factor in the treatment of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia.
Leuk Res 1998 Dec; 22(12):1143-1154.
71. Orzechowska-Juzwenko K.
Influence of chemotherapy on some cytochemical reactions in patients with acute leukemia.
Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 1980; 28(3):475-501.
72. O'Sullivan BP, Spaulding R.
The use of aerosolized pentamidine for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children with leukemia.
Pediatr Pulmonol 1994 Oct; 18(4):228-23.

73. Pagano L, Girmenia C, Mele L, Ricci P, Tosti ME, Nosari A, Buelli M, Picardi M, Allione B, Corvatta L, D'Antonio D, Montillo M, Melillo L, Chierichini A, Cenacchi A, Tonso A, Cudillo L, Candoni A, Savignano C, Bonini A, Martino P, Del Favero A.
Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program.
Haematologica 2001 Aug;86(8):862-870.
74. Paredes Aguilera R, Romero Guzman L, Lopez-Santiago N, Burbano-Ceron L, Camacho-Del Monte O, Nieto-Martinez S.
Flow cytometric analysis of cell-surface and intracellular antigens in the diagnosis of acute leukemia.
Am J Hematol 2001 Oct; 68(2):69-74.
75. Peschel C, Huber C, Aulitzky WE.
Clinical applications of cytokines.
Presse Med 1994 Jun 18; 23(23):1083-91.
76. Piller GJ.
Leukaemia – a brief historical review from ancient times to 1950.
British Journal of Haematology, 2001, 112, 282-292.
77. Pizzo PA, MD.
Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia.
N Engl J Med 1993; 328:1323-32.
78. Pizzo PA, M.D, Bethesda, Md.
Infectious complications in the child with cancer.
Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient.
The Journal of Pediatrics March 1981 Volume 98 Number 3.

79. Pizzo PA, MD, Rubin M, MD, Freifeld A, MD, Walsh TJ, MD.
The child with cancer and infection.
I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies.
The Journal of Pediatrics, November 1991, Volume 119, Number 5.
80. Pizzo PA, MD, Rubin M, MD, Freifeld A, MD, Walsh TJ, MD.
The child with cancer and infection.
II. Nonbacterial infections.
The Journal of Pediatrics, December 1991, Volume 119, Number 6.
81. Platzer C, Meisel C, Vogt K, Platzer M, Volk HD.
Up-regulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs.
Int Immunol 1995 Apr; 7(4):517-23.
82. Poulsen A, Demeny AK, Bang Plum C, Gjerum Nielsen K, Schmiegelow K.
Pneumocystis carinii pneumonia during maintenance treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.
Med Pediatr Oncol 2001 Jul; 37(1):20-23.
83. Powell B, Albrantz P, Bicket D, Bass DA.
Altered oxidative product formation in neutrophils of patients recovering from therapy for acute leukemia.
Blood 1986; 67:1624-30.
84. Price TH, Bowden RA, Boeckh M, Bux J, Nelson K, Liles WC, Dale DC.
Phase I/II trial of neutrophil transfusions from donors stimulated with G-CSF and dexamethasone for treatment of patients with infections in hematopoietic stem cell transplantation.
Blood 2000 Jun 1; 95(11):3302-3309.

85. Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Synold T, Relling MV, Ribeiro RC, Crist WM, Evans WE.
Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia.
N Engl J Med 1997 Jun 19; 336(25):1781-1787.
86. Rahiala J, Perkkiö M, Riikonen P.
Infections occurring during the courses of anticancer chemotherapy in children with ALL: A retrospective analysis of 59 patients.
Pediatr Hematol Oncol 1998; 15:165-74.
87. Rask C, Albertioni F, Schroder H, Peterson C.
Oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia after high-dose methotrexate treatment without delayed elimination of methotrexate: relation to pharmacokinetic parameters of methotrexate.
Pediatr Hematol Oncol 1996 Jul-Aug; 13(4):359-67.
88. Relling MV, Evans WE, Fonne-Pfister R, Meyer UA.
Anticancer drugs as inhibitors of two polymorphic cytochrome p450 enzymes, debrisoquin and mephenytoin hydroxylase, in human liver microsomes.
Cancer Res 1989; 49:68-71.
89. Renz-Polster H, Braun J (Hrsg.).
Basislehrbuch Innere Medizin. 2. Aufl.
Urban und Fischer, München, 2001.
90. Rieske K, Handrick W, Spencker FB, Günther E.
Sepsis durch vergrünende Streptokokken bei Kindern mit malignen hämatologischen Erkrankungen.
Klin Padiatr 1997; 209: 364-72.

91. Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, Graham ML, Morrison VA, Green M, Trigg M, Abbond M, Aquino VM, Gurwith M, Pietrelli L.
Use of amphotericin B colloidal dispersion in children.
J Pediatr Hematol Oncol 2000 May; 22(3):242-246.
92. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H.
Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster.
Leukemia 2000 Dec; 14(12):2205-22.
93. Shedlowsky S, Israel BC, McClain CJ, Hill DB, Blouin RA.
Endotoxin administration to humans inhibits hepatic cytochrome p450-mediated drug metabolism.
J Clin Invest 1994; 94:2209-14.
94. SPSS for Windows: Base System User's Guide Release 7.5
SPSS Inc., Chicago, 1997.
95. Stüber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U.
A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor- α concentrations and outcome of patients with severe sepsis.
Crit Care Med 1996; 24:381-4.
96. Takatsuka H, Takemoto Y, Okamoto T, Fujimori Y, Tamura S, Wada H, Okada M, Kanamaru A, Kakishita E.
Fluconazole versus amphotericin B for the prevention of fungal infection in neutropenic patients with hematologic malignancy.
Drugs Exp Clin Res 1999; 25(4):193-200.

97. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L.
Risk Assessment in Cancer Patients With Fever and Neutropenia: A Prospective, Two-Center Validation of a Prediction Rule.
Journal of Clinical Oncology, Vol 10, No 2 (February), 1992: pp 316-322.
98. Uderzo C, Dini G, Locatelli F, Miniero R, Tamaro P.
Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies.
Haematologica 2000 Nov; 85 (11 Suppl):47-53.
99. van Dongen JJ, Serin T, Panzer-Grumayer ER, Biondi A, Pongers-Willemsse MJ, Corral L, Stolz F, Schrappe M, Masera G, Kamps WA, Gadner H, van Wering ER, Ludwig WD, Basso D, de Bruijn MA, Cazzaniga G, Hettinger K, van der Does – van den Bergh A, Hop WC, Riehm H, Bartram CR.
Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood.
Lancet 1998 Nov 28; 352(9142): 1731-8.
100. Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, Ulloa AV, Ponce CA, Cabrera CE, Cumsille F, Gigliotti F.
Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal healthy infants.
Clin Infect Dis 2001 Mar 15; 32(6):855-861.
101. Venditti M, Tarasi A, Visco Comandini U, Gentile G, Girmenia C, Micozzi A, Martino P.
Enterococcal septicemia in patients with hematological malignancies.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993 Apr; 12(4):241-247.

102. Vose JM, Armitage JO.
Clinical applications of hematopoietic growth factors.
J Clin Oncol 1995 Apr; 13(4):1023-35.
103. Wacker P, Ozsahin H, Groll AH, Gervaix A, Reinhard L, Humbert J.
Trimethoprim-sulfamethoxazole salvage for refractory listeriosis during maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia.
J Pediatr Hematol Oncol 2000 Jul; 22(4):340-343.
104. Weinberger BB.
Acute myelogenous leukemia: review and update on therapy for the primary care physician.
J La State Med Soc 1995 Jul; 147(7):297-300.
105. Weinthal J, Frost JD, Briones G, Cairo MS.
Successful *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis using aerosolized pentamidine in children with acute leukemia.
J Clin Oncol 1994 Jan; 12(1):136-140.
106. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, Riehm H
on behalf of the Berlin-Frankfurt-Münster-Study group.
A randomized phase-III Study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia.
Blood 1996; 87:3143-50.
107. Westendorp RGJ, Langermans JAM, Huizinga TWJ, Elouali AH, Verweji CL, Boomsma DI, Vandenbroucke JP.
Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease.
Lancet 1997; 349:170-3.

108. Wheeler K, Chessells JM, Bailays CC, Richards SM on behalf of the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukemia.
Treatment related deaths during induction and in first remission in acute lymphoblastic leukemia: MRC UKALL X.
Arch Dis Child 1996; 74:101-7.
109. Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF; United Kingdom Childhood Cancer Study investigators.
Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia.
Proc Natl Acad Sci USA 2001 Mar 27; 98(7):4004-9.
110. Winkler K, Beron G, Erttmann R, Jürgens H, Göbel U, Gutjahr P, Kabisch H, Kuhn N, Spaar HJ, Drescher J, Thomas P, Landbeck G.
[CoALL-80 therapy in the management of acute lymphoblastic leukemia in childhood—an interim report].
Klin Padiatr 1983 May-Jun; 195(3):161-7.
111. Winkler K, Beron G, Thone I, Jürgens H, Goebel U, Gutjahr P, Spaar HJ, Drescher J, Thomas P, Müller-Wickup J, Landbeck G.
[Therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood. Multicenter prospective therapy study CoALL-80].
Onkologie 1983 Feb; 6(1):26-32.

7. LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Name: Bianka Kohlmüller

Geburtsort: Sofia, Bulgarien

Geburtsdatum: 5.03.1975

Eltern: Rolf Kohlmüller

Raika Kohlmüller

schulischer Werdegang:

1981-1985: Grundschule, Dormagen

1985-1994: Besuch des Leibniz-Gymnasium Dormagen, Abitur

Studium:

1994-1999: Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

10/1999: Wechsel an die Universität zu Köln

1999-2000: Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Dormagen

Klinischer Werdegang:

2000-2002: Ärztin im Praktikum, Abteilung für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus
Dormagen

2002 bis dato: Assistenzärztin, Abteilung für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Dormagen

8. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Göbel für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Körholz für die hervorragende Betreuung und Übernahme des Referates, sowie Herrn PD Dr. med. Ulrich Germing für die Übernahme des Korreferates.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. med. Christiane Lex für die ausgezeichnete Betreuung und ihre wertvolle Unterstützung danken, sowie Herrn Dr. Willers für die Beratung zur medizinischen Statistik.

Mein Dank soll an dieser Stelle auch meiner Familie und all denjenigen gelten, die hier keine namentliche Erwähnung finden, mir jedoch stets mit Ruhe und Tatkraft zur Seite standen.