

## 1. Einleitung

### 1.1. Infektionen während der Neutropenie

Zur Therapie hämatologisch-onkologischer Erkrankungen werden intensive Chemotherapien und ggf. Stammzelltransplantationen eingesetzt. Eine Nebenwirkung der Chemotherapie ist die Verminderung der Anzahl der Leukozyten, insbesondere der Granulozyten. Ein Absinken der Anzahl der neutrophilen Granulozyten auf  $< 500/\text{Mikroliter}$ , wird als Neutropenie bezeichnet. Als Folge der Neutropenie tritt eine Immunsuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit auf. Bakteriämien sind hierbei die am häufigsten dokumentierten Infektionen. Etwa 20 - 70 % der Patienten mit akuten Leukämien und intensiven Chemotherapien erleiden eine Bakteriämie (1-4). Die Infektionen sind oft sehr schwer und schnell verlaufend und gehen mit einer hohen Mortalität einher. Eine Senkung der Letalität nach schwerer Infektion durch eine schnelle und wirksame antibiotische Behandlung wurde in vielen Studien belegt (5-11). Um eine Verbesserung der Therapie infektiöser Komplikationen in der Neutropenie zu ermöglichen ist eine frühzeitige Diagnostik zum Zeitpunkt des Auftretens von Infektzeichen, oder besser noch vor klinische Manifestation, wünschenswert.

### 1.2. Erregerspektrum

Während noch vor zwanzig Jahren zwei Drittel der Infektionen durch gramnegative Erreger (z. B. Enterobacteriaceae) verursacht wurden, wandelte sich das Erregerspektrum durch die Therapie mit Antibiotika, und die zunehmende Verwendung von zentralen Venenkathetersystemen (ZVK) hin zu grampositiven Keimen (z. B. koagulase negative Staphylokokken) (7,12). Seltener, aber mit einer erhöhten Letalität einhergehend, sind Bakteriämien und Septikämien mit *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* und anderen Enterobakterien.

### 1.3. Standardtherapie

Die Standardtherapie infektiöser Komplikationen in der Neutropenie ist eine empirische Antibiotikatherapie, da ein unmittelbarer Beginn der antibiotischen Therapie unabdingbar ist. Zu diesem Zeitpunkt ist der Erreger meist unbekannt. Diese initiale, empirische Antibiotikatherapie kann bei Erregernachweis gemäß des Antibiogramms modifiziert werden (9,10,13).

Die empirisch gegebenen Antibiotika sollten eine Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* haben. In Frage kommen Breitspektrumpenizilline, Cephalosporine der vierten Generation oder Carbapeneme. Häufig verabreichte Medikamente sind: Piperacillin/Tazobactam (Tazobac®), Ceftazidim (Fortum®), Imipinem (Zienam®) und Meropenem (Meronem®). Dabei können diese Medikamente als Monotherapie oder in Kombination mit einem Aminoglykosid verabreicht werden (7,11). Zur Wahl des Medikamentes sollte die lokale mikrobielle Epidemiologie beachtet werden (14-16). Bei Nichtansprechen der Initialtherapie erfolgt nach 72 Stunden eine Veränderung der Therapie und ggf. eine erweiterte Diagnostik entsprechend der klinischen Symptomatik (9).

Da nicht alle in Frage kommenden Keime, z.B. multiresistente Erreger, durch die initiale, empirische Antibiotikatherapie abgedeckt werden können, ist eine frühe und gezielte antimikrobielle Therapie wünschenswert (10). Ein weiteres Argument für den gezielten Einsatz von Antibiotika ist die Gefahr der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen der Erreger durch den zunehmenden Einsatz von Breitspektrum-Antiinfektiva (17,18). Infektionen mit resistenten Keimen sind aufgrund der erschwerten Antibiotikatherapie mit einer erhöhten Letalität assoziiert (19-22). Eine Senkung der Mortalität wäre möglicherweise durch eine frühe gerichtete Therapie möglich, die auch multiresistente Erreger erfassen würde. Die Grundvoraussetzung für eine frühe gerichtete Therapie ist ein früher Nachweis des Erregers inklusive des Resistenzprofils. Im Gegensatz zu vielfach durchgeführten Untersuchungen zum Erregernachweis, bei neutropenen Patienten mit Fieber, sind in der Literatur keine Angaben zu Untersuchungen hinsichtlich eines Erregernachweises im Blut vor klinischer Manifestation der Bakteriämie zu finden. Falls ein Nachweis des krankheitsverursachenden Erregers schon vor klinischer Manifestation möglich wäre, könnte bei klinischer Manifestation der Infektion bereits mit einer gezielten antimikrobiellen Therapie begonnen werden.

#### 1.4. Möglichkeiten des Erregernachweises

Ein Problem des bisherigen Vorgehens nach Auftreten einer Infektion ist die Tatsache, dass zum Zeitpunkt des Auftretens von klinischen Zeichen, wie z. B. Fieber, der Erreger nicht feststeht.

Möglichkeiten zur Identifikation der auslösenden Keime sind z.B.:

- Bronchoalveoläre Lavage (BAL)
- Urin- und Stuhlkulturen
- Nasen-, Rachen-, Vaginal- und Wundabstriche
- Blutkulturen

Bei neutropenischen Patienten sind Mikroorganismen in der Blutbahn häufiger nachweisbar als bei Menschen mit normaler Anzahl der Leukozyten (23). Die Kontaminationsgefahr von Blutkulturen ist bei richtiger, steriler Abnahmetechnik geringer als bei Abstrichen oder Mittelstrahl, bzw. Katheterurin.

#### 1.5. Voruntersuchungen

In einer Pilotstudie (23) wurde die Effizienz von prophylaktischen Blutkulturen zur Detektion von Bakteriämien und Fungiämien vor klinischer Manifestation der Infektion untersucht. Zwischen Februar und Juli 2003 wurden zwei Mal wöchentlich Blutkulturen aus den zentralen Venenkathetern von neutropenischen hämatologischen Patienten analysiert.

Bei drei von 45 neutropenischen Episoden, in 39 Patienten, wurden Erreger vor der klinischen Manifestation der Infektsymptomatik gefunden. Die gleichen Erreger zeigten sich dann bei Infektsymptomatik. In Kenntnis des Erregers wurde die weitere Therapie der Patienten modifiziert.

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie zeigen, dass ein Nachweis von Krankheit auslösenden Keimen auch schon vor Auftreten einer Symptomatik möglich ist. Dies legt nahe, die klinische Anwendbarkeit prophylaktischer Blutkulturen näher zu untersuchen.