

3. Patienten, Material und Methoden

3.1. Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden 100 Patienten mit hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen untersucht.

Einschlusskriterien waren:

- Patienten über 18 Jahre
- Patienten mit hämatologisch onkologischer Grunderkrankung
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten, nach vorheriger Aufklärung (Abb. 3.1.1. und Abb.3.1.2.)
- Bestehende oder zu erwartende Neutropenie mit einer Dauer von mindestens zehn Tagen

Alle Patienten wurden prophylaktisch, für die Dauer der Neutropenie, antibiotisch mit Levofloxacin behandelt. Zusätzlich erhielten sie oral Amphotericin B Suspension.

3.2. Blutkultursysteme

In der vorliegenden Arbeit wurde zum Anlegen von Blutkulturen das Blutkultursystem BactAlert® der Firma bioMérieux verwendet. Dabei wird bei der Entnahme jeweils eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche (Vital-Flaschen, bioMérieux Deutschland) mit fünf bis zehn Millilitern Blut befüllt.

Mit Hilfe eines Indikatorsystems wird in diesen Blutkulturmedien in 15-minütigen Abständen für 240 Stunden in einem Blutkulturautomaten das Bakterienwachstum geprüft. Im Verlauf des Bakterienwachstums entstehen Kohlenstoffdioxid, Wasserstoffionen und Elektronen, die zu einem Absinken des pH-Wertes und des Redoxpotentials im Kulturmedium führen. Dieser Vorgang wird mit einem Fluoreszenzindikator nachgewiesen. Bei positivem Befund werden die Erreger mit Hilfe mikrobiologischer Standardverfahren (Mikroskopie, Anzucht, biochemische Leistungsprüfung) identifiziert und Empfindlichkeitsprüfungen nach DIN vorgenommen und bewertet. Alle Patientenproben wurden im Institut für Infektionsmedizin, Abteilung für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie, des Campus Benjamin Franklin der

Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. U. B. Göbel (vor dem 1.4.2005 Prof. Dr. H. Hahn) im Rahmen der Routinediagnostik analysiert.

3.3. Blutabnahmetechnik

Die Blutkulturentnahmen sollten an Tag eins der Neutropenie begonnen werden. Ein Tag nach Ende der Neutropenie sollten die Entnahmen beendet werden. Um diesen Zeitraum in etwa einzuhalten, wurden die Entnahmen der Proben nach Erhalt der Chemotherapie, in etwa zum erwarteten Zeitpunkt der Neutropenie begonnen. Zum Teil lag dieser Zeitpunkt einige Tage vor dem Beginn der Neutropenie.

Die Frequenz der Blutentnahme wurde auf dreimal wöchentlich festgelegt. Die Blutentnahme erfolgte über zentrale Venenkathetersysteme, wobei stets auf möglichst steriles Arbeiten Wert gelegt wurde.

Entnahme der Proben für Blutkulturen:

1. Entfernen und Verwerfen der Verschlusskappe von einem Schenkel des ZVK
2. Unterlegen einer sterilen Kompresse
3. Sprühdesinfektion mit alkoholischem Desinfektionsmittel (Einwirkzeit mindestens eine Minute)
4. Anschließen des sterilen Blutentnahmesystems
5. Öffnen des ZVK - Schenkels und Entnahme von 2-3 ml Blut pro Flasche
6. Schließen des ZVK - Schenkels und Aufsetzen einer neuen sterilen Verschlusskappe.

In der Neutropeniephase wurde mindestens einmal täglich die Temperatur gemessen und eine klinische Untersuchung des Patienten durchgeführt. Bei Auftreten von Fieber wurden zusätzlich Blutkulturen aus der peripheren Vene und dem ZVK entnommen.

3.4. Definitionen

- Neutropenie: Als Neutropenie wird ein Absinken der Anzahl der neutrophilen Granulozyten auf $< 500/\text{Mikroliter}$, oder (bei Fehlen eines Differentialblutbildes) der Gesamtleukozyten auf weniger als $1000/\text{Mikroliter}$ bezeichnet.
- Fieber: In der vorliegenden Arbeit wurde Fieber als eine Erhöhung der Körpertemperatur auf mindestens $38,5^\circ\text{C}$ definiert, außerdem wurde das Vorliegen von Fieber als Symptom für eine Infektion bewertet.
- Falsch positive Blutkulturbefunde: Im Sinne der Aufgabenstellung als falsch positive Ergebnisse zu werten, wären Patienten ohne Infektionssymptomatik mit positiven Blutkulturen.
- Richtig positive Blutkulturbefunde: Im Sinne der Aufgabenstellung als richtig positive Ergebnisse zu werten, wären Patienten mit Infektsymptomatik in engem zeitlichen Zusammenhang zum Nachweis von positiven Blutkulturen.
- Falsch negative Blutkulturbefunde: Im Sinne der Aufgabenstellung als falsch negative Ergebnisse zu werten, wären Patienten mit negativen Blutkulturergebnissen und Infektsymptomatik.
- Richtig negative Blutkulturbefunde: Im Sinne der Aufgabenstellung als richtig negative Ergebnisse zu werten, wären Patienten mit negativen Blutkulturergebnissen ohne Infektsymptomatik.

3.5. Erfassung der Daten

Die Patientendaten wurden mit Hilfe eines Dokumentationsbogens (Abb. 3.5.1) erfasst.

3.6. Statistik

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 14 durchgeführt. Die Unterschiede in der Länge der Zeiträume bis zur Entfieberung der Patienten, mit positiven Blutkulturen vor Fieberanstieg und der Gruppe mit positiven Blutkulturen nach Fieberanstieg, wurde mit dem Mann-Whitney U-Test analysiert.

Blutkulturentnahme bei neutropenen hämatologischen und onkologischen Patienten ohne klinische Anzeichen einer systemischen Infektion

Ich bin in schriftlicher und mündlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Patienteninformationsschrift gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte Gelegenheit, die Studie mit meinem Arzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Bei weiteren Fragen kann ich mich jederzeit an Dr. _____ wenden. Ich weiß, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann und mir daraus für meine weitere Behandlung keine Nachteile entstehen.

Ich erkläre, dass ich darüber informiert wurde, dass die bei mir gemessenen Ergebnisse außer in meiner Krankenakte auch auf einem sog. Dokumentationsbogen festgehalten werden, der, anstatt mit meinem Namen, mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Ich bin damit einverstanden, dass ein Vertreter einer zuständigen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesbehörde zusammen mit meinem Arzt die im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnungen von Krankheitsdaten/Studiendaten und deren anonymisierte Weitergabe einsieht und überprüft. Nach dieser Kontrolle werden nur die anonymisierten Daten zur Auswertung herangezogen. Außer den oben genannten Personen wird niemand Einsicht in meine Krankenakte haben, d.h. meine Personalien erfahren. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung und eine Kopie der Patienteninformationsschrift habe ich erhalten.

Name des Patienten

Name des Arztes

Datum, Unterschrift des Patienten

Datum, Unterschrift des Arztes

Blutkulturentnahme bei neutropenen hämatologischen und onkologischen Patienten ohne klinische Anzeichen einer systemischen Infektion

Charité | Campus Benjamin Franklin | 12200 Berlin

Medizinische Klinik III
Hämatologie, Onkologie
und Transfusionsmedizin

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Eckhard Thiel

Tel. 030-8445 2337
Fax 030-8445 4468
haema.cbf@charite.de
www.medizin.fu-berlin.de/haema

PATIENTENINFORMATION

Patienten-Initialien : Geb. datum :

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie über eine Studie informieren, die derzeit in unserer Klinik bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des blutbildenden Systems durchgeführt wird. Wir bitten Sie, diese Information aufmerksam zu lesen und danach über Ihre Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden.

Für Patienten mit bösartigen hämatologischen Erkrankungen ist eine intensive Chemotherapie die Standardbehandlung. Eine Nebenwirkung dieser Therapien ist die Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen, insbesondere der Granulozyten. Diese Blutkörperchen sind für die zur Abwehr von Infektionen nötig, so dass sich aus der Verminderung ihrer Anzahl (sog. Neutropenie) eine erhöhte Infektanfälligkeit ergibt. Da Infekte in dieser Situation sehr gefährlich werden können, beginnt eine Behandlung mit Antibiotika bei dem ersten Anzeichen einer Infektion, z.B. bei Fieber. Ein Problem des bisherigen Vorgehens ist die Tatsache, dass zum Zeitpunkt des Auftretens von klinischen Zeichen wie z.B. Fieber nicht feststeht, welcher Krankheitserreger die Infektion verursacht. Damit ist eine blinde (sog. empirische) Antibiotikatherapie nötig, die nach der Wahrscheinlichkeit des Auftretens verschiedener Erreger gewählt wird. Mit dieser Therapie besteht die Gefahr seltener Erreger nicht zu behandeln, was zum Fortschreiten der Infektion führen würde. Wünschenswert ist somit ein früheres Erkennen des krankheitsverursachenden Mikroorganismus, um eine schnelle, gezielte antimikrobielle Therapie durchführen zu können.

Krankheitsverursachende Mikroorganismen sind in der Phase der Neutropenie häufiger in der Blutbahn von Patienten nachweisbar, als bei Menschen mit normaler Anzahl von Abwehrzellen. Wir möchten Blutmaterial von Patienten in der Neutropenie auf Krankheitserreger untersuchen um Infektionen früher zu erkennen und bei Anzeichen einer Infektion direkt mit einer gezielten antimikrobiellen Therapie beginnen zu können. Das dafür nötige Blutmaterial hat ein Volumen von ca. 4-6 ml pro Blutentnahme, das entspricht etwa dem Volumen eines Schnapsglases. Die Untersuchung wird dreimal wöchentlich durchgeführt, jedoch sind in der Regel keine zusätzlichen Blutentnahmen nötig, da in der Phase der Neutropenie mindestens dreimal wöchentlich die Blutwerte kontrolliert werden.

Mögliche Nebenwirkungen von Blutentnahmen sind lokale Reizungen und Infektionen an der Einstichstelle der Haut. Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Blutarmut falls wiederholt große Mengen Blut entnommen werden.

Da es sich um eine wissenschaftliche Studie handelt, sind die behandelnden Ärzte verpflichtet, den Behandlungsverlauf und die - Ergebnisse auf entsprechend dafür vorbereiteten Dokumentationsbögen zu vermerken. Nach dem von Ihrem Arzt überprüft wurde, dass die Angaben in Ihrer Krankenakte mit den Daten auf den Dokumentationsbögen übereinstimmen, werden die anstatt mit Ihrem Namen nur mit einer anonymen Kennziffer versehenen Dokumentationsbögen an die Studienzentrale zur Auswertung weitergeleitet. Jegliche Information wird streng vertraulich behandelt. Ihr Name oder andere Sie identifizierende Informationen werden in wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die aus dieser Studie entstehen können, nicht genannt werden.

Sollten sie sich zu einer Teilnahme an der Studie entschließen, steht es Ihnen zu jeder Zeit frei, ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zur Studie rückgängig zu machen.

Diese schriftliche Information erfolgte im Zusammenhang mit einer ausführlichen mündlichen Erklärung.

Sollten Sie Fragen haben, so richten Sie diese bitte an Ihren behandelnden Arzt.

Abb. 3.1.2.: Aufklärungsbogen

Dokumentationsbogen für Blutkulturen		
Patient:		
Alter (Jahre):.....		
Geschlecht:	m=1	w=2
Diagnose:	AML=1 ALL=2 Hodgkin=5	NHL=3 Plasmozytom=4 Andere=6
Therapie:	allogene Tx=1	autologe Tx=2 Chemotherapie=3
Tag 1. der Therapie/des Therapiezyklus (Datum):.....		
Neutropenie (Leukos <1/nl od. Gran <500/Mikroliter:		
	Datum des Beginns:.....	
	Dauer der Neutropenie in Tagen:.....	
Ort der Blutentnahme:		
	ZVK/Port=1	
	periphere Vene=2	
Anzeichen einer Infektion (Klinik, RÖ, CT, Pilzinfektion...):		
	wenn ja, welche (evtl. Befundkopie):.....	
	wann.....	
zusätzliche Therapie:		
	Zeitraum:.....	
	Medikament (Antibiotika, Antimykotika):.....	
Blutkulturen		
pos. Blutkulturen:		
	Abnahmedatum:.....	
	Erreger und Resistenztest (Befundkopie).....	
	Anzahl der pos. BKs in Abwesenheit von Fieber:.....	
	Anzahl der pos. BKs bei Fieber:.....	
neg. Blutkulturen:		
	Anzahl der neg. BKs in Abwesenheit von Fieber:.....	
BK-Befund vor Fieber vorhanden:	ja=1	nein=2
Therapiemodifikation daraufhin:	ja=x	nein=y
BK-Befund nach Fieber vorhanden:	ja=1	nein=2
Erfolg der Therapie:	ja=1	nein=2

Abbildung 3.5.1: Dokumentationsbogen