

5. Diskussion

Infektionen sind bei hämatologisch-onkologischen Patienten nach intensiven Chemotherapien eine häufig auftretende Komplikation, die mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (2-4). Die häufigste Infektmanifestation ist ein Fieber unklarer Ursache (FUO). Bei Diagnose von FUO werden die Patienten in der Regel bei Fieberanstieg mit Breitspektrumantibiotika, die eine Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* haben, behandelt. In Unkenntnis des krankheitsauslösenden Erregers kann es hierbei jedoch zur Medikation von Antibiotika kommen, die keine Wirksamkeit gegen den betreffenden Infektionserreger haben. Dieses Problem hat eine besondere Bedeutung unter dem Hintergrund, dass Infektionen durch multiresistente Erreger zunehmend eine Rolle spielen (25).

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob durch „prophylaktisches“ Anlegen von Blutkulturen bei 100 neutropenischen Patienten ein Erregernachweis schon vor klinischer Manifestation möglich ist. Bei etwa der Hälfte der Patienten, bei denen im Zuge einer Infektion Fieber auftrat, wurden Keime in der Blutkultur nachgewiesen. Bei mehr als einem Drittel der Patienten mit Bakteriämien waren die krankheitsverursachenden Erreger schon vor Fiebereintritt nachzuweisen. In Kenntnis des Erregers konnten diese Patienten früh mit einer gerichteten Antibiotikatherapie versorgt werden, was dazu führte, dass ein Großteil der Patienten schon 24 Stunden nach Fieberanstieg wieder fieberfrei war. Auffällig war, dass bei über 90% der eingeschlossenen Patienten im Verlauf der Neutropenie Fieber auftrat. Diese hohe Inzidenz von neutropenischem Fieber ist wahrscheinlich Ausdruck der hochgradigen Immunsuppression (mittlere Neutropeniedauer 18 Tage) im Patientenkollektiv. Bei den meisten Probanden mit negativen Blutkulturergebnissen, jedoch Fieber im Verlauf der Neutropenie, konnte das Fieber auf Ursachen, wie zum Beispiel atypische Pneumonien, Harnwegsinfekte, Graft versus Host Reaktion oder Pilzkrankungen zurückgeführt werden. In diesen Fällen können im Blut der Patienten unter Umständen keine Erreger nachgewiesen werden, weil zum Teil keine Bakteriämie oder nur eine sehr kurzzeitige Bakteriämie besteht. Auf Grund dessen kann im Sinne der Aufgabenstellung nicht sicher zwischen „falsch negative Ergebnissen“ und „richtig negativen Ergebnissen“ unterschieden werden. Mögliche Gründe für eine reduzierte Sensitivität der Blutkultursysteme liegen vor allem in einer nicht adäquaten Entnahme, Lagerung und Verarbeitung der Blutkulturen (falscher Transport oder Lagerung der

Blutkulturen kann zum Absterben der Erreger führen; fehlerhaftes Befüllen der Kulturflaschen; Infektionskeime, die unter den im hier verwandten Testsystem gegebenen Bedingungen nicht wachsen konnten). Gemäß dem Studienprotokoll waren Entnahme, Lagerung, Transport und Verarbeitung der Blutkulturen standardisiert. Bei der Durchführung der Untersuchung wurden mit größtmöglicher Genauigkeit die Vorgehensweisen wie im Studienprotokoll vorgeschrieben eingehalten, sodass die o. g. Fehler praktisch ausgeschlossen werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorliegen von Fieber als Symptom für eine Infektion bewertet. Bei immunsupprimierten Patienten mit Bakteriämien ist Fieber das wichtigste und häufig das einzige klinische Symptom (26-29).

Eine immer wieder geäußerte Kritik an prophylaktischen Blutkulturentnahmen sind falsch positive Erregernachweise, die zu unnötigem Antibiotikaeinsatz und damit hohen Kosten und Nebenwirkungen führen könnten (30-32). In dieser Studie wurden interessanterweise bei nur drei Patienten positive Blutkulturen ohne Auftreten von Fieber beobachtet. Bei zwei von den drei Patienten konnte der nachgewiesene Keim einer systemischen Infektion zugeordnet werden. Daher gehen wir davon aus, dass nur ein Patient der 100 untersuchten Patienten „falsch positive“ Blutkulturergebnisse hatte. Da bei diesem Patienten klinisch kein Anhalt für eine Infektionskrankheit vorlag, wurden jedoch keine Antibiotika gegeben. Daher kann eine ungerechtfertigte Antibiotikatherapie als Folge von „falsch positiven“ Blutkulturen in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Das Keimspektrum der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Blutkulturen zeigt, dass am häufigsten koagulase negative Staphylokokken, gefolgt von *E. coli* und *Enterococcus faecium*, *Actinobacter Iwoffii*, *Staphylococcus aureus*, *Cornebacterium* und *Candidaspezies* gefunden wurden. Dies deckt sich mit Berichten aus der Literatur (7,12), in denen über die letzten 20 Jahre eine Wandlung des Keimspektrums der Infektionen bei neutropenischen Patienten von überwiegend gram negativen Erregern (meistens Enterobakterien) zu überwiegend grampositiven Erregern (z. B. Staphylokokken) beschrieben wird. Als Grund dafür wird die prophylaktische Antibiotikagabe bei neutropenen Patienten gesehen (7,12).

Ein Problem der Wandlung des Keimspektrums hin zu den grampositiven Keimen ist, dass die Standardtherapie mit Breitspektrumantibiotika in der Regel unwirksam gegen koagulase negative Staphylokokken ist (7,12). Unter diesem Hintergrund erscheint die

in dieser Arbeit gefundene Verkürzung der Fieberdauer durch frühe gerichtete Antibiotikatherapie im Vergleich zu der Standardtherapie gut erklärbar.

Da bislang keine prospektive Studie den Wert von prophylaktischen Blutkulturen bei neutropenischen Patienten untersucht hat, kann ein Vergleich zu dem in der vorliegenden Arbeit gefundenem Keimspektrum nur mit Studien anderen Aufbaus durchgeführt werden.

Chizuka et al untersuchten Patienten nach Stammzelltransplantationen. In dieser Studie wurden speziell Patienten untersucht, die mit Kortison therapiert wurden. Kortison wirkt antiinflammatorisch und immunsuppressiv, was zu verspäteten klinischen Manifestation von Infektionen führt. In den Blutkulturen von Patienten unter regelmäßiger Kortisoneinnahme wurden überwiegend Staphylokokken (*Staphylococcus aureus* 11,4% und andere Staphylokokken 22,8%) nachgewiesen. Ferner fand man *Actinobacter Iwoffii* (11,4,%), *Enterococcus faecium* (2,9%), *E. coli* (5,7%) und Candidaspezies (5,7%) (33). Das hier gefundene Keimspektrum ähnelt dem in der hier vorliegenden Arbeit. In einer anderen Studie wurden Blutkulturen von neutropenischen Patienten nach Auftreten von Fieber untersucht. Von insgesamt 282 Fieberepisoden konnte bei 34% eine bakterielle Infektion nachgewiesen werden. Hiervon waren in 41% der Fälle gramnegative und in 40% der Fälle grampositive Erreger zu identifizieren. Interessanterweise wurden in dieser Studie am häufigsten *E. coli* gefunden (34). Eine mögliche Ursache für das, von der hier vorliegenden Studie abweichende Keimspektrum, könnte die Blutentnahmetechnik sein. In der Studie von Sigurdardottir et al erfolgte die Blutabnahme über periphere Venen. Durch den direkten Kontakt zur Haut kann es eventuell zu Kontaminationen kommen. Des Weiteren wäre ein unterschiedliches Krankenhauskeimspektrum denkbar. Serody et al analysierte Blutkulturen nach Fiebereintritt. Die Frequenz des Auftretens von Fieber war mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar.

In der Studie von Serody et al wurden von 196 neutropenischen Patienten (nach Stammzelltransplantation), bei 154 Patienten (78%) Fieber beobachtet. Ferner legten Serody et al Blutkulturen von den Patienten nach Fiebereintritt an und fanden bei 11% positive Ergebnisse bei Eintritt der ersten Fieberperiode, bei 4% positive Ergebnisse nach dem ersten Fiebertag und bei 5,9% positive Ergebnisse nach weiteren Fieberperioden (35). Im Vergleich zu der Anzahl der positiven Blutkulturbefunde nach Fiebereintritt, die in der vorliegenden Arbeit beobachtet wurden, fanden Serody et al ähnliche Ergebnisse.

In Bezug auf den zeitlichen Verlauf und den Zeitraum bis zur Entfieberung konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass der Zeitraum bis zur Entfieberung von Patienten mit positiven Blutkulturen vor Fieberbeginn signifikant kürzer ist, als der von Patienten mit positiven Blutkulturen während und nach Fieberbeginn. Der wahrscheinliche Grund hierfür ist, dass eine antibiogrammgerechte Behandlung der Patienten mit positiven Blutkulturen vor Fieberbeginn schon zum Zeitpunkt des Auftretens des Fiebers möglich ist, da hier der fieberauslösende Keim schon vorher bekannt war. Im Gegensatz hierzu waren die Zeiträume bis zur Entfieberung bei den Patienten mit positiven Blutkulturen während und nach Fieberbeginn länger, da hier erst zu einem späteren Zeitpunkt antibiogrammgerecht behandelt werden konnte.

Weiterhin war beim Vergleich der Patientengruppen mit positiven Blutkulturen vor bzw. während und nach Fieberbeginn auffällig, dass häufiger grampositive Keime vor Fiebereintritt, und häufiger gramnegative Keime bei bereits bestehendem Fieber gefunden wurden. Dies ist wahrscheinlich ein Hinweis auf eine Besiedlung bzw. Infektion des zentralen Venenkatheters. Weiterhin muss in diesem Zusammenhang die höhere Virulenz von gramnegativen Keimen bedacht werden.

Die häufigste Eintrittspforte für grampositive Hautkeime ist ein über längere Zeit liegender ZVK, der bei allen teilnehmenden Patienten vorhanden war. Daher erscheint ein Wechsel des ZVK bei Nachweis von grampositiven Hautkeimen sinnvoll. Neben den koagulase negativen Staphylokokken konnten auch bei einigen Patienten andere Keime vor Fieber nachgewiesen werden. Einige von Ihnen, wie z.B. *Enterococcus faecium* und *Candida albicans*, können zu schweren Erkrankungen mit Sepsis führen. Bei diesen Patienten war man durch die Ergebnisse der „screening“ Blutkulturen früher in der Lage eine gerichtete Antibiotikatherapie durchzuführen, als es beim Standardvorgehen möglich gewesen wäre.

Zusammenfassend ist aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ersichtlich, dass die Anlage prophylaktischer Blutkulturen bei neutropenischen Patienten sinnvoll ist. Dies wird durch die Beobachtung deutlich, dass bei einem großen Teil der Patienten mit Bakteriämien schon vor Fieberanstieg Erreger nachgewiesen werden konnten. Ob eine routinemäßige prophylaktische Blutkulturanlage zur Senkung der Mortalität und Morbidität führen kann, müsste in einer randomisierten Studie überprüft werden, die eine Patientengruppe mit und eine Patientengruppe ohne prophylaktisches Blutkulturscreening vergleicht.