

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
und der  
Klinischen Abteilung für Onkologie am LKH – Universitätsklinikum Graz

DISSERTATION

Infektionen und antimikrobielle Therapie in der Palliativmedizin

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska Maria Bachmann

aus Cambridge/GB

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. G. Maschmeyer

2. Prof. Dr. L. Radbruch

3. Prof. Dr. med. H. C. Müller-Busch

Datum der Promotion: 31.07.2008

## Abstract

Patienten mit malignen Erkrankungen erleiden häufig infektiöse Komplikationen, die bei einem großen Teil der Patienten als letztlich unmittelbare Todesursache anzusehen sind. Obwohl Antibiotika neben Schmerzmedikamenten zu den am häufigsten auf Palliativstationen eingesetzten Medikamenten gehören und die höchsten Medikamentenkosten verursachen, fehlt nach wie vor eine klare Datengrundlage für ihren Einsatz.

Vor diesem Hintergrund wurden Patientencharakteristika, Infektionshäufigkeiten und Infektionscharakteristika sowie Indikationsstellung, Durchführungsmerkmale und Ergebnis der antiinfektiven Therapie von 169 in den Jahren 2003 und 2004 auf der Universitären Palliativmedizinischen Abteilung (UPE) am Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz/Österreich antiinfektiv behandelten Patienten retrospektiv analysiert und bewertet. Dabei floss der Einsatz von Antiinfektiva als potentiell lebensverlängernde Maßnahme gleichermaßen wie ihr Einsatz zur Linderung infektionsassoziierter Symptome ein. Um die individuelle Dynamik der Krankheitsverläufe erfassen und bei der Auswertung berücksichtigen zu können, wurden die Patienten für palliativmedizinische Patienten definierten Krankheitsphasen nach Jonen-Thielemann zugeordnet.

153 Patienten (90,5%) wurden ausschließlich antibiotisch, 5 Patienten (2,9%) antimykotisch und 11 Patienten (6,5%) kombiniert antimykotisch und antibiotisch behandelt. Bei 54,5% der Patienten wurde die antimikrobielle Therapie als erfolgreich bewertet. Urogenitale und pulmonale Infektionen machten je ca. 1/3 lokalisierter Infektionen aus und bestimmten Spektrum und Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Antibiotika. Fluorochinolone kamen am häufigsten zum Einsatz (53%), gefolgt von Penicillinen bei 40,2%. Die intravenöse Applikationsform überwog mit 61,6%, sie wurde bei 26,7 % dieser Patienten im Sinne einer Sequenztherapie auf eine orale Medikation umgestellt. Als Indikation für die Therapie einer Infektion wurden bei 78,1% eine erhoffte Lebensverlängerung und bei 61,5% der Patienten eine mögliche Kontrolle infektionsassoziierter Symptome genannt. 20 Patienten (11,8%) verstarben unter laufender antimikrobieller Therapie. Bei 44 Patienten lag ein mikrobiologischer Erregernachweis vor. Das Spektrum der nachgewiesenen Erreger war vom urogenitalen Infektionsfokus dominiert. Enterokokken wurden mit 13 Fällen am häufigsten, gefolgt von *Pseudomonas species* und *Escherichia coli* isoliert. Krankheitsphase und Therapieerfolg zeigten sich als voneinander unabhängig signifikante Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit, wobei sich ein Fortschreiten der Erkrankung deutlicher als letzteres auswirkte.

## Abstract

Durch die Ermittlung unabhängiger Risikofaktoren mittels logistischer Regression konnten die Berücksichtigung von palliativmedizinischer Krankheitsphase (*therapeutischer Misserfolg für Patienten früher vs. fortgeschrittener Krankheitsphase* OR 0,087  $p < 0,001$ , 95%CI [0,04;0,19]), der Versuch einer mikrobiologischen Erregerdiagnostik (*therapeutischer Misserfolg für Patienten ohne vs. mit Erregernachweis* OR 3,08,  $p = 0,014$ , 95%CI [1,25;7,56]) sowie eine Zurückhaltung bei fehlendem Infektionsfokus (*therapeutischer Misserfolg für Patienten ohne vs. mit Fokus* OR 3,75,  $p = 0,002$ , 95%CI [1,59;8,85]) als signifikante Einflussfaktoren identifiziert werden. Die Erhebung laborchemischer Entzündungsparameter sollte auf ein Minimum reduziert werden und die Veranlassung patientenbelastender, invasiver Untersuchungsmethoden zur Fokussuche zurückhaltend erfolgen, da sich für diese Faktoren keine signifikante Korrelation mit dem Therapieerfolg ergab.

Die abgeleiteten Empfehlungen stellen Anhaltspunkte dar, die bei der Erarbeitung von Behandlungsleitlinien von Relevanz sein können und im Rahmen prospektiver Studien evaluiert und weiterentwickelt werden müssen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Grundlagen.....	5
1.1.1 Ursachen erhöhter Infektionsanfälligkeit bei maligner Erkrankung.....	5
1.1.2 Infektionssymptomatik.....	6
1.1.3 Änderung antimikrobieller Therapiestrategien bei weit fortgeschrittener Erkrankung.....	7
1.2 Antimikrobielle Therapie in der Hämatologie/ Onkologie unter antineoplastischer Therapie.....	7
1.2.1 Epidemiologie.....	7
1.3 Prinzipien der antimikrobiellen Therapie in der Neutropenie.....	8
1.3.1 Grundlagen.....	8
1.3.2 Kriterien für den Therapiebeginn.....	9
1.3.3 Empirische Initialtherapie bei neutropenischen Niedrigrisikopatienten.....	10
1.3.4 Empirische Initialtherapie bei Standard- und Hochrisikopatienten.....	10
1.3.5 Modifikation der antimikrobiellen Therapie nach Ansprechverhalten.....	10
1.3.6 Indikationen zur initialen Therapiemodifikation (kalkulierte Therapie).....	10
1.3.7 Therapiedauer.....	11
1.4 Antimikrobielle Therapie in der Palliativmedizin.....	11
1.4.1 Grundzüge der Palliativmedizin.....	11
1.4.1.1 Entwicklung der Palliativmedizin.....	11
1.4.1.2 Definitionen.....	12
1.4.2 Therapieziele der Palliativmedizin.....	13
1.4.3 Forschung in der Palliativmedizin.....	13
1.4.4 Bedeutung von Behandlungsleitlinien.....	14
1.4.5 Therapie von Infektionen in der Palliativmedizin.....	14
1.4.5.1 Prädisposition.....	14
1.4.5.2 Symptomatik und Diagnostik.....	15
1.4.5.3 Antimikrobielle Therapiestrategien.....	15
1.4.5.4 Allgemeine antimikrobielle Therapieempfehlungen bei Harnwegsinfektionen.....	15
1.4.5.5 Empirische Initialtherapie komplizierter Harnwegsinfektionen.....	16
1.4.5.6 Allgemeine antimikrobielle Therapieempfehlungen bei Pneumonie.....	16
1.4.5.7 Kalkulierte Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie.....	17
1.4.5.8 Kalkulierte Therapie der nosokomialen Pneumonie.....	17
1.4.5.9 Praxis antimikrobieller Therapieentscheidungen in der Palliativmedizin und Datenlage.....	18
2 Fragestellungen.....	23
3 Patienten und Methoden.....	24
3.1 Allgemeines.....	24
3.1.1 Datenerfassungsbogen.....	25
3.2 Definitionen.....	25
3.3 Statistische Berechnung.....	27
3.3.1 Varianzanalyse.....	27
3.3.2 Statistische Untersuchungen zur Überlebenswahrscheinlichkeit und zum Einfluss des Alters.....	28
4 Ergebnisse.....	29
4.1 Patientencharakteristika.....	29
4.1.1 Geschlecht/ Alter.....	29
4.1.2 Tumorentität/ Grunderkrankung.....	29

4.1.3	Metastasierung.....	32
4.1.4	Aufnahmegrund.....	32
4.1.5	Krankheitsphase.....	32
4.1.6	Infektionsfokus.....	33
4.2	Ärztliche Indikation zur antimikrobiellen Therapie.....	34
4.3	Symptome bei Therapieeinleitung.....	34
4.4	Qualität der Dokumentation des klinischen Verlaufes.....	35
4.5	Diagnostik.....	35
4.5.1	Labordiagnostik.....	35
4.5.2	Weitere Diagnostik.....	36
4.5.3	Erregernachweis.....	37
4.5.3.1	Bakterieller Erregernachweis.....	37
4.5.3.2	Nachweis von Pilzen.....	39
4.6	Einnahme fiebersenkender Medikamente und Glukokortikoide.....	40
4.7	Antibiotische Therapie.....	40
4.7.1	Spektrum eingesetzter Antibiotika.....	40
4.7.2	Applikationsart.....	41
4.7.3	Umstellung der Antibiotika.....	42
4.8	Antimykotische Therapie.....	42
4.9	Vorzeitiger Abbruch der antimikrobiellen Therapie.....	43
4.10	Nebenwirkungen.....	44
4.11	Ergebnis der antimikrobiellen Therapie.....	44
4.11.1	Erfolgsbeurteilung.....	44
4.11.2	Status am Ende der Therapie.....	45
4.11.3	Auswirkung des Patientenalters auf den Therapieerfolg.....	46
4.11.4	Überlebensanalyse.....	47
4.11.4.1	Kaplan-Meier Methode.....	47
4.11.4.2	Cox-Regressionsanalyse.....	49
4.11.5	Disponierende Faktoren.....	50
4.11.5.1	Kreuztabellen Therapieerfolg.....	50
4.11.5.2	Relevante Ergebnisse weiterer Kreuztabellenanalysen.....	53
4.11.5.3	Logistische Regression.....	54
5	Ergebniszusammenfassung unter Berücksichtigung der Fragestellungen.....	55
6	Diskussion.....	57
6.1	Infektionsassoziierte Klinik palliativmedizinischer Patienten.....	57
6.1.1	Fieber als infektionsassoziiertes Symptom.....	58
6.1.2	Dyspnoe als infektionsassoziiertes Symptom.....	59
6.2	Erregerspektrum bei bakteriellen Infektionen palliativmedizinischer Patienten.....	60
6.2.1	Urogenitaler Infektionsfokus.....	60
6.2.2	Pulmonaler Infektionsfokus.....	62
6.2.3	Infektionen von Venenkathetern.....	62
6.3	Antibiotische Therapie auf der UPE - Graz.....	63
6.3.1	Ärztliche Indikation zur antimikrobiellen Therapie.....	63
6.3.2	Verschreibungsmuster von Antibiotika.....	63
6.3.2.1	Urogenitaler Infektionsfokus.....	65
6.3.2.2	Pulmonaler Infektionsfokus.....	66
6.3.3	Umstellungen während der antibiotischen Therapie.....	66
6.3.4	Applikationsmodus.....	67
6.3.5	Nebenwirkungen.....	68
6.4	Pilzinfektionen.....	69
6.4.1	Oropharyngeale Candidiasis.....	69

---

6.4.2	Soorösophagitis.....	70
6.4.3	Harnwegsinfektionen durch Candida.....	71
6.4.4	Systemische Mykosen.....	71
6.5	Überlebenszeitanalyse.....	72
6.6	Einflussfaktoren und Bewertung des antimikrobiellen Therapieerfolges.....	73
6.6.1	Krankheitsphase.....	73
6.6.2	Aufnahmegrund.....	74
6.6.3	Laborchemische Infektionszeichen.....	75
6.6.4	Erweiterte Diagnostik.....	76
6.6.4.1	Urogenitaler Infektionsfokus.....	77
6.6.4.2	Pulmonaler Infektionsfokus.....	77
6.6.5	Infektionsfokus.....	78
6.6.5.1	Urogenitaler Infektionsfokus.....	78
6.6.5.2	Pulmonaler Infektionsfokus.....	80
6.7	Status am Ende der antimikrobiellen Therapie.....	81
6.7.1	Entlassung nach Hause und stationärer Verbleib.....	81
6.7.2	Vorzeitiger Therapieabbruch.....	81
6.7.3	Antimikrobielle Therapie in der Sterbephase.....	83
7	Zusammenfassung, Schlussfolgerungen und Limitationen.....	85
8	Literaturverzeichnis.....	90
9	Anhang.....	96
10	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	97
	Danksagung.....	98
	Publikationen.....	99
	Lebenslauf.....	100
	Erklärung.....	101

## Abkürzungsverzeichnis

**Abb.** Abbildung

**AGIHO** Arbeitsgemeinschaft Infektionen der DGHO

**AZ** Allgemeinzustand

**bzw.** beziehungsweise

**CI** Konfidenzintervall

**CRP** C-reaktives Protein

**DGHO** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

**EAPC** European Association for Palliative Care

**ggf.** gegebenenfalls

**HWI** Harnwegsinfektion

**IQR** Interquartilendistanz

**JT** Krankheitsphasen nach Jonen-Thielemann

**n** Anzahl

**n.s.** nicht signifikant

**NSAR** Nicht-Steroidale Antirheumatika

**OR** Odds Ratio

**p** Wahrscheinlichkeit

**PTCD** perkutane transhepatische Cholangiodrainage

**SD** Standardabweichung

**ÜL** Überleben

**UPE** Universitäre Palliativmedizinische Einrichtung

**vs.** versus

**WHO** World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen

Infektionsbedingte Komplikationen nehmen im Rahmen der supportiven Behandlung von Patienten mit maligner Grunderkrankung einen großen Stellenwert ein und tragen wesentlich zu deren Mortalität bei.

So zeigte sich in einer Auswertung von Inagaki et al. bei 47% der Patienten mit soliden Tumoren eine Infektion als unmittelbare Todesursache [1] bei hämatologischen Patienten in späteren Untersuchungen sogar bei ca. 70% [2]. Die Bedeutung infektionsbedingter Komplikationen hat sich insgesamt innerhalb der letzten Jahrzehnte nicht wesentlich verändert. Allerdings haben verbesserte antimikrobielle Therapie- und Präventionsstrategien zu einer Zunahme der Patienten geführt, die trotz schwerer Immunsuppression überleben. Durch die breitere Verfügbarkeit differenzierter antineoplastischer Therapiestrategien können gleichzeitig mehr Patienten mit maligner Erkrankung einer spezifischen Therapie zugeführt werden. Damit steigt die Gesamtzahl der Patienten, deren ohnehin eingeschränkte Infektionsabwehr therapiebedingt zusätzlich geschwächt ist [3].

### 1.1.1 Ursachen erhöhter Infektionsanfälligkeit bei maligner Erkrankung

Die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen durch pathogene und opportunistische Erreger liegt in der komplexen krankheits- und therapiebedingten Schädigung verschiedener Komponenten der Infektionsabwehr begründet. Klare Beziehungen bestehen dabei zwischen Art, Ausprägung und Dauer der Immunsuppression und dem dominierenden Erregerspektrum, wobei sich zum Teil deutliche Überschneidungen ergeben [3].

Die größte Bedeutung kommt der Beeinträchtigung des granulozytären Systems zu. Am Beispiel von Patienten mit aplastischer Anämie oder myelodysplastischem Syndrom, die trotz langdauernden Granulozytopenien oft über lange Zeit keine lebensbedrohlichen Infektionen entwickeln, zeigt sich jedoch, dass das Infektionsrisiko entscheidend von der Kombination des Immundefekts bestimmt wird [3].

Eine Granulozytopenie und/ oder Störung der Granulozytenfunktion kann, z.B. infolge von Knochenmarksbeteiligung, durch die maligne Erkrankung selbst bedingt sein. Ursache ausgeprägter Granulozytopenien sind jedoch meist chemo- und strahlentherapeutische Maßnahmen. T-Zell Defekte finden sich häufig bei Lymphomen, zu einer Funktionseinschränkung kann es aber auch beispielsweise durch immunsuppressive Medikamente wie Glukokortikoide, bestimmte Zytostatika und Strahlenbehandlung kommen.

Von einer beeinträchtigten Produktion von Immunglobulinen im Sinne der humoralen Immunität sind vor allem Patienten mit lymphatischen Systemerkrankungen und schwer mangelernährte Patienten betroffen. Neben den genannten klassischen Säulen der Immunantwort finden sich vielfach auch eine gestörte Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten oder prädisponierende Veränderungen anderer anatomischer Strukturen. Dabei spielen Hautläsionen etwa durch Tumorinfiltration, Venenkatheter und andere iatrogene Verletzungen, Druckstellen bei langfristig bettlägerigen Patienten, zytostatische Schädigung der Schleimhäute und damit einhergehende Mukositis, Störung der physiologischen körpereigenen mikrobiellen Flora sowie eine herabgesetzte mukoziliare Aktivität eine Rolle. Auch tumorbedingte Stenosen im Bereich der Atemwege, des Gastrointestinaltraktes und der ableitenden Harnwege begünstigen Infektionen [3].

- Granulozytopenie (Neutropenie)
- Granulozytenfunktionsstörung
- T-Zellsuppression
- Immunglobulinmangel
- Splenektomie oder funktionelle Asplenie
- Hautläsionen, v.a. Venenkatheter und andere iatrogene Wunden
- Schleimhautulzera und Mukositis
- Blutungen/ Hämatome
- Organfunktionsstörungen wie Stenosen, Störungen der Peristaltik oder Harnverhalt
- Zertsörung der körpereigenen mikrobiellen Homöostase, z.B. durch Antibiotika
- Mangelernährung
- Eisenüberlastung
- Immobilisierung
- Endogene (z.B. Zahnwurzelgranulome) und exogene Infektionionsherde (z.B. mikrobiell kontaminierte Nahrung, Inhalation von Aspergillussporen)

*Tabelle 1 Begünstigende Faktoren bei der Entstehung infektiöser Komplikationen nach [4]*

### **1.1.2 Infektionssymptomatik**

Klassische klinische und paraklinische Infektionszeichen Immunkompetenter können bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz oft gänzlich fehlen oder nur diskret in Erscheinung treten. Weil die proinflammatorische Immunantwort unterdrückt ist, kann sich so auch eine lebensbedrohliche Sepsis mit einem klinisch wenig eindrucksvollen Bild und ohne Fieber präsentieren. Gleichzeitig können sonst wenig bedrohliche Infektionen rasch progredient und fulminant verlaufen. Um vor allem bei hochgefährdeten Patienten ein schnelles Handeln zu ermöglichen, sind Verständnis und Erkennung prädisponierender Immundefekte, die begleitend zur kausalen Therapie maligner Erkrankungen auftreten, entscheidend [3].

### **1.1.3 Änderung antimikrobieller Therapiestrategien bei weit fortgeschrittener Erkrankung**

Abhängig von Krankheitsstadium und damit einhergehenden antineoplastischen Therapiestrategien verändert sich das Muster der Abwehrschwäche und damit auch die Gefährdung durch bestimmte Infektionen im Krankheitsverlauf. Bei weit fortgeschrittenen, unheilbaren Erkrankungen ist zudem die therapeutische Zielsetzung different. Eine Berücksichtigung dieser Veränderungen sollte vor allem bei palliativmedizinischen Patienten mit deutlich eingeschränkter Lebenserwartung Eingang in die Entscheidung zur Einleitung diagnostischer Maßnahmen und antimikrobieller Therapie finden.

## **1.2 Antimikrobielle Therapie in der Hämatologie/ Onkologie unter antineoplastischer Therapie**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die Bedeutung der Neutropenie im Rahmen der Immunsuppression zeigt sich bei Patienten unter antineoplastischer Therapie besonders deutlich. Über 60% der hämato-onkologischen Patienten entwickeln in der Neutropenie nach antineoplastischer Chemotherapie eine Infektion. Sie können hier rapide verlaufen und gehen unbehandelt mit einer hohen Mortalität einher, so dass die konsequente Einleitung einer empirischen antimikrobiellen Therapie prognostisch von entscheidender Bedeutung ist [5]. Da die Symptomatik einer beginnenden bakteriellen Infektion in dieser Situation nicht sicher von nicht-infektiösen Ursachen abgegrenzt werden kann, gilt dies sowohl für das Auftreten von Fieber, als oft einzigem Infektionshinweis bei diesen Patienten, aber ebenso für afebrile neutropenische Patienten, bei denen sich andere, eine Infektion anzeigende Symptome zeigen.

Bei ca. 50% neutropenischer Patienten mit Fieber kann kein klinischer oder mikrobiologischer Nachweis einer Infektion erbracht werden. Es wird dann von Fieber unbekannter Genese (»fever of unknown origin«, FUO) gesprochen. Definiert ist dies als neu aufgetretenes Fieber ohne erkennbare Ursache von einmalig (oral)  $\geq 38,3$  °C oder  $\geq 38,0$  °C für mindestens 1 Stunde anhaltend oder zweimal innerhalb von 12 Stunden [6]. Bei ca. einem Drittel aller Patienten gelingt der Erregernachweis während der Initialphase der Infektion. Bei weiteren 20 – 30% gelingt der Nachweis eines Infektionsherdes oder eines relevanten Infektionserregers im weiteren Verlauf, so dass der Anteil klinisch und/oder mikrobiologisch

gesicherter Infektionen schließlich ca. 50% aller febrilen Episoden neutropenischer Patienten ausmacht [4, 7]. Bei Erregernachweis nach mehr als 5 Tagen anhaltendem Fieber handelt es sich zu 30 – 40% um Pilzinfektionen [7].

**Gram-positive Keime:** *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und andere koagulase-negative Streptokokken, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, alpha-hämolyisierende Streptokokken, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*

**Gram-negative Keime:** *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* *Pseudomonas aeruginosa*

**Anaerobier:** *Clostridium difficile*

**Pilze:** *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*

Tabelle 2 Spektrum häufiger Erreger bei Patienten in der Neutropenie nach [3]

## 1.3 Prinzipien der antimikrobiellen Therapie in der Neutropenie

### 1.3.1 Grundlagen

Bodey et al. konnten bereits 1966 zeigen, dass das Risiko für Bakteriämien und schwere Infektionen bei Patienten mit aktuter Leukämie in engem Zusammenhang mit Dauer und Ausprägung der Neutropenie steht und höher ist, wenn die Granulozytenzahl unter 100 pro  $\mu$ l fällt [8]. Seither haben Fachgruppen und Expertengremien auf der Grundlage umfangreicher klinischer Studien evidenzbasierte Leitlinien vorgelegt [5, 7].

Entscheidend für den therapeutischen Erfolg ist nicht nur der frühe Beginn der empirischen antimikrobiellen Therapie, sondern auch die Berücksichtigung klinischer Hinweise auf einen Infektionsfokus, nach denen die Therapie kalkuliert modifiziert werden kann. Zu den diagnostischen Maßnahmen, die daher unbedingt vor antimikrobiellem Therapiebeginn erfolgen sollten, gehört an erster Stelle eine eingehende körperliche Untersuchung.

Desweiteren sollten erfolgen [3]:

- Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in zwei Ebenen, ggf. CT
- Bei abdomineller Symptomatik: Sonographie (ggf. CT oder MRT)
- Bei neu aufgetretenem Herzgeräusch: (transösophageale) Echokardiographie
- Bei möglicher Candidasepsis: Augenhintergrund
- Mikrobiologische Initialdiagnostik  $\geq 1$  Paar (aerob/anaerob) Blutkulturen aus peripheren venösem Blut, bei liegendem Venenkatheter 1 weiteres Paar aus dem Katheter
- Weitere mikrobiologische Diagnostik (nur bei entsprechender Infektionssymptomatik): Urinkultur; Stuhlkultur einschließlich Nachweis von *Clostridium-difficile*-Enterotoxin

bei Verdacht auf Enteritis oder Colitis; Wundabstrich (Nasopharynx, Analregion);  
Liquorkultur (Bakterien, Pilze); Punktionsmaterial

- Klinisch-chemische Diagnostik: Leukozyten, Differentialblutbild, Hämoglobin, Thrombozyten, SGOT, SGPT, LDH, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Bilirubin, Harnsäure, Kreatinin, Natrium, Kalium, Quick, aPTT, C-reaktives Protein; bei Hinweis auf Sepsis: Lactat

Die klassische intravenöse Antibiotikatherapie unter stationären Bedingungen bedeutet eine zusätzliche Belastung für den ohnehin abwehrgeschwächten Patienten. In mehreren prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass bei niedrigem Risiko eines fulminanten Infektionsverlaufes ein Teil der Patienten auch ambulant mit oralen Antibiotika behandelt werden kann [9]. Daher sind Fachgruppen bemüht, risikoadaptierte Konzepte in die empirischen Therapieentscheidungen einzuarbeiten. Diese Einteilung gestaltet sich teilweise problematisch, da die Erfolgsrate einer oralen antibiotischen Therapie bei unerwartet langer Neutropeniedauer stark absinkt. Die bisherigen Definitionen von Risikogruppen sind teilweise unbefriedigend, können jedoch zur Orientierung dienen [7]. Nach Ausmaß und Dauer der Neutropenie werden durch die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie/ Onkologie (DGHO) Niedrigrisiko-, Standardrisiko- und Hochrisikopatienten unterschieden [7].

### 1.3.2 Kriterien für den Therapiebeginn

In den Leitlinien der AGIHO finden sich folgende Kriterien für einen unmittelbaren antimikrobiellen Therapiebeginn.

a) - Granulozytenzahl  $< 500/\mu\text{l}$  oder  $< 1000/\mu\text{l}$  mit erwartetem Abfall auf  $< 500/\mu\text{l}$  und  
- Einmalige orale Temperatur  $> 38.3^\circ\text{C}$  oder  $\geq 38.0^\circ\text{C}$  x 2 innerhalb 12 h oder  $\geq 38.0^\circ\text{C}$  über  $\geq 1$  h und- Keine offensichtlich nicht-infektiöse Ursache, z. B. Reaktion auf Blutprodukte oder Medikamente, oder zusätzlich: mikrobiologisch, klinisch oder radiologisch dokumentierte Infektion

b) Zeichen der Infektion bei afebriler Neutropenie: Symptome oder Hinweise für eine Infektion oder klinische Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schocks (auch ohne Fieber) und neutrophile Granulozyten  $< 500/\mu\text{l}$  oder  $< 1000/\mu\text{l}$  mit zu erwartendem Abfall unter  $500/\mu\text{l}$

**=> Therapieeinleitung innerhalb max. 2 Stunden!**

*Tabelle 3 Indikationen zur Einleitung einer empirischen antimikrobiellen Therapie nach [7]*

### **1.3.3 Empirische Initialtherapie bei neutropenischen Niedrigrisikopatienten**

Bei Patienten mit Niedrigrisiko und Eignung für eine orale antibiotische Therapie wird die Kombination aus Ciprofloxacin plus Amoxicillin-Clavulansäure empfohlen. Diese Therapie eignet sich auch für eine Sequenztherapie nach initialer intravenöser Antibiotikagabe. Weniger gut untersucht ist eine Monotherapie mit Moxifloxacin oder Levofloxacin. Bei Penicillinallergie kann Amoxicillin-Clavulansäure durch Clindamycin, Cefalexin oder Cefuroximaxetil ersetzt werden. Bei Patienten mit ungenügender Compliance oder Kontraindikationen für eine orale Therapie sollen die für Standardrisikopatienten empfohlenen parenteralen Medikamente eingesetzt werden [3, 5, 7, 10].

### **1.3.4 Empirische Initialtherapie bei Standard- und Hochrisikopatienten**

Bei Patienten mit Standard- und Hochrisiko besteht die empirische Initialtherapie aus einem pseudomonaswirksamen  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum [5, 7]. In großen randomisierten Studien haben sich Ceftazidim bzw. Cefepim, Piperacillin-Tazobactam, Imipenem/Cilastatin und Meropenem bewährt. Der Zusatz eines Aminoglykosidantibiotikums ist optional. Die Auswahl des geeigneten Präparates innerhalb der Liste muss jeweils vor Ort anhand der lokalen Epidemiologie und Resistenzsituation erfolgen [3].

### **1.3.5 Modifikation der antimikrobiellen Therapie nach Ansprechverhalten**

Bei Patienten mit Fieber unklarer Ursache (FUO) ist unter dieser Initialtherapie ein komplettes Ansprechen in ca. 65% der Fälle zu erwarten. Eine Evaluation des Ansprechens auf die Initialtherapie erfolgt nach 72 – 96 Stunden [3, 11]. Bei klinischer Notwendigkeit und anhaltend unklarem Fieber wird bei Hochrisikopatienten eine empirische systemische antimykotische Therapie empfohlen [11].

### **1.3.6 Indikationen zur initialen Therapiemodifikation (kalkulierte Therapie)**

Unter den klinisch gesicherten Infektionen neutropenischer Patienten sind Haut- und Venenkatheter-assoziierte Infektionen, Lungeninfiltrate und abdominelle und/oder perianale Infektionen vordergründig bedeutsam. Aufgrund des typischen Erregerspektrums ist hier eine initiale Modifikation der empirischen antimikrobiellen Therapie sinnvoll [3].

### 1.3.7 Therapiedauer

Wie lange die antimikrobielle Therapie immunsupprimierter Patienten sinnvollerweise nach Entfieberung noch fortgeführt werden muss, war bislang nicht Gegenstand prospektiver, randomisierter Studien [3]. Entgegen früherer Annahmen, konnte durch Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft gezeigt werden, dass eine erfolgreiche Therapie nicht bis zur Überwindung der Neutropenie fortgeführt werden muss [12]. Als Kriterium für ein komplettes Ansprechen ist für Patienten mit einer klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierten Infektion neben der Entfieberung eine Beseitigung der anderen infektionsassoziierten Befunde zu fordern. Eine Therapiefortsetzung wird dann bei erneuter Neutrophilenzahl  $> 1000/\mu\text{l}$  für 2 Tage empfohlen, bei anhaltender Neutrophilenzahl unter  $1000/\mu\text{l}$  für 7 Tage.

Für dieses Vorgehen ergeben sich Einschränkungen. Eine prinzipielle Fortsetzung der Therapie bis zum Verschwinden aller radiologischen Anzeichen bei allen Lungeninfiltraten wäre z.B. nicht sinnvoll [13]. Bei pulmonalen Pilzinfektionen wiederum ist über die Dauer der antimikrobiellen Therapie auch nach klinischer Genesung und fehlenden Residuen in der Bildgebung individuell zu entscheiden [14]. Auch der Nachweis von *Candida spp.* oder *Staphylococcus aureus* in der Blutkultur oder eine gesicherte *Pneumocystis-jiroveci (carinii)*-Pneumonien, machen eine längere, gegebenenfalls ambulante Fortsetzung der gezielten antimikrobiellen Therapie erforderlich [7, 13].

## 1.4 Antimikrobielle Therapie in der Palliativmedizin

### 1.4.1 Grundzüge der Palliativmedizin

#### 1.4.1.1 Entwicklung der Palliativmedizin

Das 1967 in London eröffnete *St. Christopher's Hospice* wird als das weltweit erste Hospiz der modernen Hospiz- und Palliativbewegung angesehen [15]. Gegründet wurde es von Cicely Saunders, welche 1977 die Grundsätze der Palliativmedizin wie folgt formulierte [16]:

- Behandlung des Patienten in der Umgebung seiner Wahl
- Beachtung der physischen, psychischen, sozialen und seelsorgerlichen Bedürfnisse von Patienten, Angehörigen und Behandlungsteam
- ‚high person low technology‘
- Individuelle Behandlung jedes Patienten im multidisziplinären Team rund um die Uhr
- Offenheit und Wahrhaftigkeit als Grundlage des Vertrauensverhältnisses unter allen Beteiligten
- Symptomkontrolle durch den Spezialisten
- Fachliche Pflege durch speziell geschulte Pflegekräfte

- Integration von Ehrenamtlichen
- Zentrale Koordination des Teams
- Kontinuierliche Betreuung des Patienten und seiner Angehörigen bis zum Tod bzw. in der Trauerzeit
- Bejahung des Lebens. Akzeptanz von Sterben und Tod als Teil des Lebens. Der Tod wird weder beschleunigt noch hinausgezögert. Aktive Sterbehilfe wird strikt abgelehnt.
- Forschung, Dokumentation und Auswertung der Behandlungsergebnisse
- Unterricht und Ausbildung von Ärzten, Pflegekräften, Sozialarbeitern, Seelsorgern und Ehrenamtlichen

*Tabelle 4 Grundsätze der Palliativmedizin nach C. Saunders 1977*

In Großbritannien entwickelte sich von diesem Zeitpunkt an die Hospizidee und Palliativmedizin rasch weiter [17]. In Deutschland wurde die erste Palliativstation schließlich 1983 in Köln eröffnet [18]. Trotz zwischenzeitlich wachsender Zahl palliativmedizinischer Einrichtungen reicht die Versorgungsstruktur in Deutschland nach wie vor bei weitem nicht aus, um die ca. 15-25% der nicht heilbaren Tumorpatienten zu betreuen, die im Krankheitsverlauf zumindest vorübergehend eine Behandlung auf einer Palliativstation benötigen [17, 19].

#### **1.4.1.2 Definitionen**

Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird Palliativmedizin wie folgt definiert: *„Palliativmedizin ist ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und deren Familien, die mit den Problemen konfrontiert sind, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen, durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen, untadelige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art [20].*

Die European Association for Palliative Care (EAPC) hat diese Definitionen weitgehend übernommen [21].

Inhaltlich vertritt auch die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin dieselbe Position, ihre Definition ist jedoch etwas kürzer [17]: *„Palliativmedizin ist die Behandlung von Patienten mit einer nicht heilbaren, progredienten und weit fortgeschrittenen Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung, für die das Hauptziel der Begleitung die Lebensqualität ist.“*

Definitionsgemäß ist Palliativmedizin damit nicht nur auf die Behandlung unheilbarer Tumorerkrankungen ausgerichtet sondern auch auf die Behandlung von Patienten mit nichtmaligner progredienter Erkrankung wie Amyotropher Lateralsklerose oder Multiinfarktsyndrom. In den meisten Palliativeinrichtungen werden jedoch überwiegend Tumorpatienten betreut [17].

## 1.4.2 Therapieziele der Palliativmedizin

Um die oben definierten Ziele erreichen zu können, müssen im Rahmen der palliativmedizinischen Betreuung physische, psychische, soziale, spirituelle sowie ethisch-rechtliche Aspekte berücksichtigt werden [17]. Unter die physischen Aspekte fällt auch die medikamentöse Symptomkontrolle. Diese umfasst klassisch u.a. die Behandlung von Schmerzen, Luftnot, Übelkeit, Erbrechen, Husten, Obstruktion, Verwirrtheit, Geruchsbildung oder präfinaler Rasselatmung [17]. Die Einordnung antimikrobieller Behandlungsformen in diese symptomorientierte Therapie ist nicht unproblematisch. Antibiotika werden in der Palliativmedizin einerseits tatsächlich zur Linderung belastender infektionsbedingter Symptome wie Atemnot, Geruchsbildung, Verwirrtheit oder Schmerzen eingesetzt. Andererseits bedeutet ihr Einsatz eine potentielle Lebensverlängerung, die sich im Spannungsfeld zwischen einer Verzögerung des Sterbeprozesses mit möglicher Verlängerung von Leid und möglicher Lebensverlängerung mit guter Lebensqualität bewegt.

Die Übergänge von kurativer zu palliativer Therapie sind fließend. Auch die in den Definitionen von Palliativmedizin beschriebenen Patienten befinden sich in einem dynamischen Prozess und durchlaufen mehrere Phasen, die im Rahmen der Behandlungsoptionen berücksichtigt werden müssen. Wichtig ist dabei, sich im Therapieverlauf das unmittelbare Therapieziel immer wieder bewusst zu machen und dieses zu hinterfragen. Eine gebräuchliche Einteilung der Lebensphasen palliativmedizinischer Patienten, die durch die Kölner Palliativmedizinerin Dr. Jonen-Thielemann formuliert wurde, unterscheidet *Rehabilitations-*, *Präterminal-*, *Terminal-* und *Sterbephase* [22]. Die Einordnung erfolgt klinisch nach erwarteter Prognose und Aktivität. Der Schwerpunkt palliativmedizinischer Behandlung liegt in der Rehabilitationsphase. In dieser Phase der letzten Monate - selten Jahre - des Lebens wird ein trotz Fortschreiten der Erkrankung weitgehend normales, aktives Leben angestrebt [17]. Tatsächlich erfolgt die Anbindung an palliativmedizinische Einrichtungen hingegen oft erst in späteren Phasen, so dass Patienten jenseits der Rehabilitationsphase einen erheblichen Teil auf Palliativstationen betreuter Menschen ausmachen.

## 1.4.3 Forschung in der Palliativmedizin

Bis auf die Fragestellungen der Schmerztherapie, die bereits Gegenstand intensiver Forschung waren, existieren zu palliativmedizinischen Fragestellungen nur wenige Daten aus kontrollierten klinischen Studien. Aus diesen Gründen gibt es sowohl für etablierte als auch

neu eingeführte Therapieformen häufig keine überzeugende Evidenz [23]. Auch in Deutschland wurde bisher kaum Forschung auf dem Gebiet der Palliativmedizin betrieben [17]. Eine Barriere mag dabei die Furcht vor zusätzlicher Belastung palliativmedizinischer Patienten in ihrer sensiblen Lebensphase sein. Studienergebnisse aus England konnten jedoch zeigen, dass über 80% palliativmedizinischer Patienten nach ausreichender Aufklärung über bestimmte Forschungsvorhaben zu einer aktiven Teilnahme bereit wären [23].

Die Erfassung der individuellen Dynamik von Krankheitsverläufen mit Hilfe palliativmedizinischer Forschung macht eine Umsetzung relevanter Ergebnisse im klinischen Alltag bzw. die Entwicklung von Behandlungsleitlinien für viele Fragestellungen überhaupt erst möglich. Da eine Differenzierung palliativmedizinischer Patienten zur Gewinnung aussagekräftiger Daten die Rekrutierung noch größerer Patientenzahlen nötig macht, unterbleibt sie jedoch oft. Zudem wird ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse nationaler und internationaler Studien durch das Fehlen einheitlicher Zuordnungsprinzipien zu palliativmedizinischen Krankheitsphasen erschwert.

#### **1.4.4 Bedeutung von Behandlungsleitlinien**

Leitlinien sind nach der Definition des amerikanischen Instituts für Medizin systematisch entwickelte Festlegungen zur Unterstützung von Ärzten und Patienten bei Entscheidungen über angemessene Gesundheitsversorgung für spezifische klinische Umstände [24]. In (idealerweise randomisierten, multizentrischen) Studien erarbeitete Therapiestandards können dabei für bestimmte Erkrankungen nützlicher sein, als für andere. Besondere Bedeutung können sie z.B. in Bereichen haben, die aufgrund von potentiell lebensbedrohlichen Situationen schnelles Handeln erfordern. Auch im Rahmen der Konsensfindung bei ethisch schwierigen Fragestellungen, wie sie sich im palliativmedizinischen Bereich finden, können sie eine wichtige Entscheidungshilfe sein. Ihr Einsatz widerspricht dabei nicht der nötigen Berücksichtigung jeweils individueller Lebens- und Krankheitssituationen dieser Patienten. Leitlinien sind dabei nur wertvoll, wenn sie tatsächlich zu verändertem Verhalten in spezifischen klinischen Situationen führen. Ihre Implementierung ist dementsprechend ebenso bedeutend wie ihre Entwicklung [25].

#### **1.4.5 Therapie von Infektionen in der Palliativmedizin**

##### **1.4.5.1 Prädisposition**

Bei unter kurativer Zielsetzung behandelten hämato-onkologischen Patienten steht die Störung des granulozytären Systems als Teil der Immunsuppression im Vordergrund. Für Patienten, die in einer palliativmedizinischen Einrichtung betreut werden, liegen aggressive

antineoplastische Therapien in der Regel schon eine gewisse Zeit zurück. Hier treten andere Faktoren, die zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit führen, in den Vordergrund. Darunter fallen u.a. Mangelernährung, Asthenie, Vigilanzminderung, Immobilität und Barrierefunktionsstörungen [26-29].

#### **1.4.5.2 Symptomatik und Diagnostik**

Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung sind häufig multimorbide und zeigen sich auch unabhängig von hinzukommenden Infektionen meist polysymptomatisch [26, 28-30]. Häufige Symptome wie Atemnot, Verwirrtheit oder Schmerzen können ebenso gut Ausdruck der fortgeschrittenen Grunderkrankung wie auch einer Infektion sein. Klassische Infektionszeichen wie Leukozytose und CRP-Anstieg oder Fieber können fehlen, bzw. nicht von häufigen anderen Ursachen dieser Veränderungen differenzierbar sein [31, 32]. Um den Patienten belastende Untersuchungen zu ersparen, wird bei palliativmedizinischen Patienten häufig auf umfangreichere Diagnostik verzichtet, so dass zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine antimikrobielle Therapie meist erhebliche differentialdiagnostische Unsicherheiten bestehen.

#### **1.4.5.3 Antimikrobielle Therapiestrategien**

Trotz der angesprochenen speziellen Prädisposition erfolgt die antimikrobielle Behandlung palliativmedizinischer Patienten meist in Anlehnung an allgemeine Therapieempfehlungen unter Berücksichtigung von Infektionsfokus, jeweiligem Erregerspektrum und lokaler Resistenzlage. Zu den beiden häufigsten Infektionslokalisationen palliativmedizinischer Patienten zählen Harnwege und untere Atemwege [27, 33, 34]. Fehlt der Infektionsfokus, was aufgrund der angesprochenen Unsicherheiten bei der Infektionsdiagnostik häufig der Fall ist, sind Behandlungsempfehlungen mangelhaft.

#### **1.4.5.4 Allgemeine antimikrobielle Therapieempfehlungen bei Harnwegsinfektionen**

Die Therapieempfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft richten sich nach einer klinischen Einteilung unter Berücksichtigung von Lokalisation, Beschwerden, funktionellen und mechanischen Faktoren, die zu Störungen im Bereich der ableitenden Harnwege führen, sowie von der Grunderkrankung und zusätzlichen Faktoren wie Diabetes mellitus, Immunsuppression und hohem Alter, welche die Entstehung oder den Unterhalt von Harnwegsinfektionen begünstigen. Harnwegsinfektionen werden danach in unkomplizierte (ohne Risikofaktoren) und komplizierte (mit Risikofaktoren) eingeteilt [35, 36]. Die Behandlung von Harnwegsinfektionen bei palliativmedizinischen Patienten orientiert sich im

klinischen Alltag jenseits von Leitlinien an Behandlungsempfehlungen für komplizierte Harnwegsinfektionen.

Prinzipiell kann die Behandlung einer komplizierten Harnwegsinfektion nur dann tatsächlich kurativ sein, wenn die komplizierenden bzw. auslösenden Faktoren beseitigt werden.

Rezidivierende Harnwegsinfektionen sind dementsprechend bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung ein häufiges Problem. Eine mikrobiologische Diagnostik wird bei komplizierten und insbesondere nosokomialen Harnwegsinfektionen grundsätzlich vor Beginn jeglicher Antibiotikatherapie empfohlen, auch wenn das Ergebnis vor Therapiebeginn nicht abgewartet wird [36].

#### **1.4.5.5 Empirische Initialtherapie komplizierter Harnwegsinfektionen**

Zur empirischen Initialtherapie werden Cefotaxim bzw. Ceftriaxon, Fluorochinolone, Amoxicillin-Clavulansäure bzw. Ampicillin-Sulbactam oder Ertapenem empfohlen. Mit dem Auftreten von selteneren Erregern muss bei Patienten gerechnet werden, die bereits mit Antibiotika vorbehandelt worden sind, bereits für längere Zeit eine Harnableitung haben, schon länger stationär behandelt wurden oder bei denen zuvor bereits ein Therapieversagen aufgetreten ist. Hier sollte z.B. initial ein Pseudomonas-wirksames Antibiotikum eingesetzt werden. Es bieten sich Ceftazidim oder Cefepim, Ciprofloxacin und Imipenem bzw. Meropenem an. Mischinfektionen mit Enterokokken sind besonders häufig bei Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen anzutreffen. Um die bei den zuvor genannten Antibiotika bestehende Enterokokkenlücke zu schließen, sollte hier Piperacillin-Tazobactam eingesetzt werden [36].

Die Therapie sollte in der Regel 3 bis 5 Tage nach Entfieberung bzw. Beseitigung der Ursache fortgesetzt werden. Es liegen aber bisher keine kontrollierten Studien zur optimalen Therapiedauer vor [36].

#### **1.4.5.6 Allgemeine antimikrobielle Therapieempfehlungen bei Pneumonie**

In den Therapieempfehlungen wird zunächst aufgrund der Unterschiede im zu erwartenden Spektrum grundsätzlich zwischen ambulanter und nosokomialer (drei Tage nach stationärer Aufnahme bis sieben Tage nach Entlassung aus stationärer Behandlung) Pneumonie unterschieden. Diese Trennung kann bei mehrfach innerhalb kurzer Zeit hospitalisierten palliativmedizinischen Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung schwierig sein. Die Einteilung des Schweregrades ambulanter Pneumonien nach den Therapieempfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft erfolgt nach klinischen Kriterien, die sich oft mangels

charakteristischer klinischer Zeichen bei palliativmedizinischen Patienten nur bedingt anwenden lassen. Schon die Kriterien, die zur Diagnosestellung einer Pneumonie verlangt werden, können bei palliativmedizinischen Patienten fehlen oder schwer interpretierbar sein. Eine Pneumonie liegt vor, wenn „*neue oder zunehmende Infiltrate im Röntgen Thorax nachgewiesen werden und folgende klinische Zeichen vorliegen: Körpertemperatur >38°C oder <36 °C und/ oder Leukozytose und/oder Linksverschiebung und/oder CRP >5mg/dl und mindestens zwei Kriterien wie produktiver Husten, purulenter Auswurf, Dys- bzw. Tachypnoe, Schüttelfrost, feinblasige Rasselgeräusche oder atemabhängige Thoraxschmerzen*“. Gleiches gilt für die ebenfalls oft verwendete Risikoklassifikation nach Fine [36].

Nosokomiale Pneumonien werden nach Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft weiter in drei Gruppen aufgeteilt, für die sich unterschiedliche Behandlungsstrategien ergeben. Die Risikobeurteilung erfolgt dabei anhand eines Punktesystems in welches Zeitpunkt des Auftretens der Pneumonie, Notwendigkeit einer Beatmung, das Patientenalter, dessen Begleiterkrankungen und eine antimikrobielle Vorbehandlung einfließen [36].

#### **1.4.5.7 Kalkulierte Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie**

Bei älteren Patienten mit Begleiterkrankung oder Patienten aus Pflegeheimen und schwerer bis mittelschwerer Pneumonie wird eine initiale Therapie mit Cefotaxim bzw. Ceftriaxon, Piperacillin-Tazobactam oder Ertapenem jeweils in Kombination mit einem Makrolid empfohlen. Levofloxacin oder Moxifloxacin können alternativ eingesetzt werden. Meist muss initial parenteral behandelt werden [36].

#### **1.4.5.8 Kalkulierte Therapie der nosokomialen Pneumonie**

Das breite Erregerspektrum umfasst hier endogene grampositive Bakterien, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, sowie potentiell muliresistente nosokomiale Erreger wie Oxacillin-resistente *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* oder *Stenotrophomonas maltophilia*.

Zur initialen kalkulierten Therapie bei Risikogruppe I (spontan atmende Patienten mit  $\leq 2$  Risikopunkten) kann Cefuroxim bzw. Cefotiam oder Amoxicillin-Clavulansäure in leichten Fällen ausreichen, bei schwereren Fällen sollte Cefotaxim bzw. Ceftriaxon bevorzugt werden. Bei der initialen kalkulierten Antibiotikatherapie der Risikogruppe II (nicht beatmete Patienten mit oder beatmete Patienten ohne Risikofaktoren, 3 bis 5 Risikopunkte) muss zusätzlich verstärkt mit dem Vorkommen von *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* sowie Pseudomonaden, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* und

Anaerobiern gerechnet werden. Es wird daher der Einsatz von Ceftazidim bzw. Cefepim, Piperacillin-Tazobactam, Imipenem bzw. Meropenem oder Ofloxacin, Ciprofloxacin bzw. Levofloxacin empfohlen [36].

Empfehlungen für Gruppe III beziehen sich auf in der Regel beatmete, intensivmedizinisch behandelte Patienten und haben daher für die weiteren Ausführungen in dieser Arbeit keine Relevanz.

#### **1.4.5.9 Praxis antimikrobieller Therapieentscheidungen in der Palliativmedizin und Datenlage**

Antiiinfektiva können in der Palliativmedizin zur Linderung belastender Symptome und Lebensverlängerung eingesetzt werden. Sie gehören neben Schmerzmedikamenten zu den am häufigsten auf Palliativstationen eingesetzten Medikamenten und verursachen die höchsten Medikamentenkosten. Auch bei symptomatischer Therapieindikation sind sie potentiell lebensverlängernd und eine strikte Trennung beider Indikationen ist kaum möglich. Inwieweit eine antimikrobielle Therapie, wie sie aktuell in palliativmedizinischen Einrichtungen praktiziert wird, die erwünschten Behandlungserfolge zeigt, ist bisher kaum untersucht worden.

Folgend findet sich ein Überblick über wichtige publizierte Evaluationen zu Infektionen und dem Einsatz von Antibiotika in der Palliativmedizin:

- **Pereira et al.** [28] analysierten in ihrer 1998 publizierten Studie retrospektiv Daten von 100 auf einer Palliativstation aufgenommenen Patienten mit dem Ziel, Infektionsfrequenzen, Erregerspektren und das antibiotische Verschreibungsmuster zu erfassen. Im untersuchten Kollektiv waren bei 55 Patienten insgesamt 74 verschiedene Infektionen diagnostiziert worden. In 53 Fällen wurde eine antibiotische Behandlung eingeleitet, die Gründe für die Therapieentscheidung wurden nicht ausgewertet. Die Diagnose einer Infektion war durch das Vorliegen von nicht näher beschriebenen Symptomen, welche durch die behandelnden Ärzte als infektionsbedingt eingeordnet worden waren, definiert. Aufgrund der hohen Infektionsprävalenz und meist komplexer Therapieentscheidungen im untersuchten Kollektiv unterstrichen die Autoren den dringenden Bedarf weiterer Untersuchungen zu dieser Fragestellung.
- **Vitetta et al.** [26] untersuchten in ihrer 2000 publizierten Studie retrospektiv Prävalenz und klinischen Verlauf von Infektionen bei nach Aufnahme auf einer Palliativstation

verstorbenen Patienten und werteten lokalisationspezifische Erregerspektren sowie antibiotische Verschreibungsmuster aus. Bei 37 von 102 berücksichtigten Patienten (36,3%) waren 42 separate Infektionen diagnostiziert und 35 Patienten antibiotisch behandelt worden. Kriterien für die Infektionsdiagnose wurden nicht aufgeschlüsselt. Bei 13 Patienten gelang eine mikrobiologische Erregerisolierung. Die häufigsten Infektionslokalisationen waren ableitende Harnwege (42,5%), Atemwege (22,9%) und Haut bzw. Subkutangewebe (12,5%). Mindestens 15 Patienten (40%) sprachen auf die antibiotische Therapie an und konnten erfolgreich symptomatisch behandelt werden, wobei beides nicht näher definiert wurde. Im Gruppenvergleich mit Patienten ohne Infektion zeigte sich lediglich eine signifikant größere psychische Belastung unter Patienten mit Infektion. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein adäquates Infektionsmanagement zu einer besseren palliativen Symptomkontrolle führt.

- **Homsí et al.** [27] werteten retrospektiv in ihrer ebenfalls 2000 publizierten Analyse Frequenz, Muster und Management von Infektionen von Patienten mit weit fortgeschrittener Krebserkrankung, die auf einer Palliativstation aufgenommen worden waren, aus. Als Infektionsdefinition galt mindestens ein positives mikrobiologisches Kulturergebnis. Von 393 Patienten hatten 115 wenigstens eine positive Kultur und 100 dieser Patienten konnten in der Auswertung berücksichtigt werden. Harnwegsinfektionen traten am häufigsten auf. 82 von 100 auswertbaren Patienten hatten nach Einschätzung der Untersucher „effektive“ Dosen von Antibiotika erhalten. Folgen der antibiotischen Therapie wurden nicht ausgewertet, wenngleich 72 Patienten nach antibiotischer Behandlung nach Hause entlassen werden konnten. Harnwegsinfektionen fanden sich signifikant mit der Einnahme von Kortikosteroiden und Bronchialkarzinome mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für fulminante Infektionen korreliert. Die Autoren bewerteten Infektionen zusammenfassend als häufige und zu selten berücksichtigte Komplikation nicht-neutropenischer Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung, die mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität einhergeht.
- **Oneschuk et al.** [37] verglichen in ihrer 2002 publizierten Studie das antibiotische Verschreibungsmuster für palliativmedizinische Patienten in einem Akutkrankenhaus, einer Palliativstation und in Hospizen. Ausgewertet wurde die letzte Lebenswoche von insgesamt 150 Patienten, von denen 66 antibiotisch behandelt worden waren. Dabei

zeigten sich zum Teil deutliche Unterschiede von Frequenz und Art der Antibiotikaverordnung in den untersuchten Einrichtungen. Begründungen und Folgen der antimikrobiellen Therapieentscheidung wurden nicht ausgewertet. Aus der hohen Rate intravenös verabreichter Antibiotika und großen Anzahl an Patienten, die unter laufender Antibiose verstarben, leiteten die Autoren die Notwendigkeit zu weiterführenden Untersuchungen ab.

- **Clayton et al.** [38] werteten in ihrer 2003 veröffentlichten prospektiven Studie den antimikrobiellen Therapieerfolg von 41 auf einer Palliativstation parenteral antibiotisch behandelten Patienten aus. Der Einsatz der Antibiotika erfolgte am häufigsten aufgrund von Harnwegs- und Atemwegsinfektionen. Die Therapiebeurteilung erfolgte klinisch, wobei „hilfreich“, „nicht hilfreich“ und „übrige“ unterschieden wurde. Die antimikrobielle Therapie wurde als hilfreich interpretiert, wenn sich der Allgemeinzustand des behandelten Patienten und infektionsassoziierte Symptome bzw. klinische Zeichen verbesserten oder sich ein symptomatischer Benefit trotz Verschlechterung des Allgemeinzustandes zeigte. Bei über 60% wurde die antimikrobielle Therapie so als erfolgreich eingeschätzt. Es fand sich dabei ein Zusammenhang mit palliativmedizinischen Krankheitsphasen, wobei die antimikrobielle Therapie später Krankheitsphasen seltener erfolgreich verlief. Zusammenfassend wurde der Einsatz parenteraler Antibiotika in der Palliativmedizin unter Berücksichtigung spezifischer Faktoren als sinnvoll bewertet und die Entwicklung angemessener Behandlungsleitlinien empfohlen.
- **White et al.** [39] untersuchten in ihrer 2003 publizierten prospektiven Studie antibiotische Verschreibungsmuster und Therapieerfolge bei palliativmedizinischen Tumorpatienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von weniger als sechs Monaten. Vor Studienaufnahme konnten sich die Patienten für verschiedene antibiotische Behandlungsoptionen entscheiden. Option A beinhaltete maximale Antibiotikatherapie bei vermuteter oder bestätigter Infektion, wie sie auf regulären akutmedizinischen Stationen üblich ist, Option B Antibiotikatherapie zur Symptomkontrolle und Option C generell keine Antibiotikatherapie. 79,2% der Patienten entschieden sich dabei gegen eine Maximaltherapie, wobei sich ein Einfluss des Patientenalters, von Wunsch nach Symptomkontrolle, der Einstellung zu lebensverlängernden Maßnahmen und des Allgemeinzustand auf die Wahl der Therapieoptionen zeigte. Bei 117 der

aufgenommenen 255 Patienten wurden 129 Infektionen diagnostiziert und weiter ausgewertet. Das Auftreten von Symptomen oder physischen Zeichen, die durch die behandelnden Ärzte als infektionsassoziiert interpretiert wurden, wurde als Diagnosekriterium einer Infektion gewertet. Die häufigsten Infektionslokalisationen waren Harnwege, Atemwege sowie Oropharynx. Eine Symptomkontrolle gelang bei Harnwegsinfektionen wesentlich häufiger als bei anderen Infektionslokalisationen. Die Wahl der antimikrobiellen Therapieoption, Infektionsprävalenz und der tatsächliche Einsatz von Antibiotika wirkte sich nicht signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten aus. Als wichtigste Aussage der Untersuchung bewerteten die Autoren die überwiegende Wahl limitierter antibiotischer Behandlungsoptionen durch die betroffenen Patienten, was bei weiter zu entwickelnden Behandlungsleitlinien berücksichtigt werden sollte.

- **Lam et al.** [34] werteten in ihrer 2005 veröffentlichten retrospektiven Analyse Daten von 120 Infektionsepisoden bei 70 palliativmedizinisch betreuten Patienten mit dem Ziel, antibiotische Verschreibungsmuster und mögliche Einflussfaktoren auf den Krankheits- und Infektionsverlauf zu erfassen, aus. Infektionen der Atemwege wurden mit 52,5% am häufigsten diagnostiziert, gefolgt von Harnwegsinfektionen mit 29,3%. In der Varianzanalyse zeigte sich das Vorliegen von Dyspnoe mit einer schlechten Prognose bei vermuteter Infektion und die gezielte im Vergleich zur empirischen Antibiotikatherapie mit einer Verlängerung der als Erfolgskriterium gewählten Überlebenszeit assoziiert.
- **Reinbolt et al.** [33] untersuchten in ihrer 2005 veröffentlichten prospektiven Analyse die mögliche Linderung infektionsassoziiertes Symptome durch den Einsatz von Antibiotika bei klinisch vermuteter Infektion von ambulant durch einen Hospizdienst betreuten Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung. Bei 1598 Patienten wurden 685 Infektionen diagnostiziert und 633 davon antibiotisch behandelt. Harnwegs- und Atemwegsinfektionen wurden am häufigsten diagnostiziert. In Abhängigkeit vom Infektionsfokus fanden sich Ansprechraten zwischen 0% (Bakteriämie) und 79% (Harnwegsinfektion). Das Auftreten einer Infektion und der Einsatz von Antibiotika wirkte sich nicht signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten aus. Die Autoren schlagen die Entwicklung von Behandlungsleitlinien, in denen individuelle Behandlungswünsche von Patienten und Angehörigen gezielt berücksichtigt werden

sowie Symptomkontrolle als Hauptindikation für die Einleitung einer antimikrobiellen Therapie vor. Patienten und behandelnde Ärzte sollten dabei die begrenzten Möglichkeiten antimikrobieller Therapien im untersuchten Kollektiv vor Augen haben.

Insgesamt wird bei der Betrachtung bisheriger Analysen und Übersichtsarbeiten das Dilemma fehlender überprüfter Therapieindikationen sichtbar [26-28, 32-34, 37-40]. So ist der Grund der Entscheidung zur antimikrobiellen Therapie in den aufgeführten Arbeiten nicht immer erkennbar. Auch variiert die Erfolgsdefinition, was zusätzliche Schwierigkeiten beim Datenvergleich mit sich bringt. Eine Erfolgsdefinition im Sinne eines Überlebensvorteils wird den Konflikten bei der Indikationsstellung nicht gerecht. Lediglich in der Studie von Clayton et al. wurden Krankheitsphasen unterschieden [38]. Die dort verwendete Phasendefinition beinhaltete aber teilweise bereits eine Therapieindikation, was zu einem Selektionsbias führen kann. Definitionsprobleme treten auch z.B. bei der Einordnung und Abgrenzung von Symptomen als „infektionsspezifisch“ auf. Weitere Aspekte der Studiendaten werden im Rahmen der späteren Diskussion unserer Ergebnisse (siehe 6.) zum Teil noch näher kritisch beleuchtet.

## 2 Fragestellungen

Vor dem Hintergrund der defizitären Datenlage bei gleichzeitig breitem Einsatz antimikrobieller Therapien in der Palliativmedizin ergaben sich für vorliegende Auswertung folgende Fragestellungen und Untersuchungsziele:

- Beschreibung von Häufigkeiten, Symptomen und Charakteristika von Patienten auf einer Palliativstation, die aufgrund einer vermuteten Infektion antimikrobiell behandelt wurden sowie die Erfassung von Nebenwirkungen
- Wie begründete sich die Entscheidung zur antimikrobiellen Therapie?
- Wie effektiv sind Antiinfektiva bezüglich Infektionskontrolle, Symptomlinderung und Überlebenszeit?
- Welche Faktoren beeinflussen neben den antimikrobiellen Substanzen den antimikrobiellen Therapieerfolg?
- Wie wirkt sich ein Versagen der antimikrobiellen Therapie unmittelbar auf den weiteren Lebens- und Versorgungsort der Patienten aus?
- Können aus den erhobenen Daten Empfehlungen für die Entscheidung zur antimikrobiellen Therapie abgeleitet werden?
- Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Analyse für künftige Untersuchungen?

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Allgemeines

Bei vorliegender Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse.

In die Studie eingeschlossen wurden alle 498 konsekutiv in die Universitäre Palliativmedizinische Einrichtung (UPE) am Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz/Österreich der Kalenderjahre 2003 und 2004 aufgenommene Patienten.

In der Auswertung betrachtet wurden systemisch antibiotisch oder antimykotisch behandelte Patienten (n=194). Darunter waren 25 Patienten, die im Untersuchungszeitraum wiederholt antimikrobiell in der UPE behandelt worden waren. In diesen Fällen wurde jeweils die letzte antimikrobielle stationäre Behandlung in der UPE ausgewertet, so dass schließlich die Daten von 169 Patienten berücksichtigt wurden.

Die UPE ist Teil der Onkologischen Abteilung und steht unter der Leitung von Chefarzt Prof. Dr. med. H. Samonigg und der leitenden Oberärztin Dr. med. I. Strohscheer. Die stationäre Zuweisung erfolgt über Hausärzte, andere Krankenhäuser, die onkologische und weitere Abteilungen des Universitätsklinikums. Dementsprechend werden in der UPE hauptsächlich Patienten mit maligner Grunderkrankung behandelt. Die Aufnahmekriterien auf die Station richten sich nach der Definition von „*Palliative Care*“ der Weltgesundheitsorganisation WHO [20] und beinhalten das Vorliegen einer unheilbaren, progredienten Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung, das Vorliegen eines behandelbaren Symptoms, eine Aufklärung der Patienten und ihr Einverständnis mit einer palliativmedizinischen Betreuung sowie die Beendigung kausaler Tumortherapien.

Die Kooperation zwischen der UPE in Graz und der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin entstand durch Frau Dr. med. I. Strohscheer, die vor ihrem Wechsel an die UPE in Graz als Stationsärztin auf der Palliativstation der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin tätig war. Ein ursprünglich an der Charité entwickeltes Projekt konnte letztlich nicht realisiert werden, weshalb Frau Dr. med. I. Strohscheer die Idee zur Durchführung vorliegender Auswertung entwickelte. Die weitere wissenschaftliche Betreuung der Arbeit erfolgte durch Frau Dr. med. I. Strohscheer in Graz sowie durch Herrn Prof. Dr. med. G. Maschmeyer als

Doktorvater an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, wo ebenfalls die statistische Auswertung erfolgte.

### 3.1.1 Datenerfassungsbogen

Auf einem Erhebungsbogen wurden folgende Daten aus den Patientenakten erfasst: Patientenspezifische Identifikation, Alter, Geschlecht, Tumorentität bzw. sonstige Grunderkrankung, ggf. Metastasenlokalisierung, Krankheitsphase nach Jonen-Thielemann, Aufnahmegrund (*Schmerzbehandlung, sonstige Symptomlinderung, Terminalpflege, psychosoziale Umstände*), Infektionsfokus, ärztliche Indikation zur antimikrobiellen Therapie, Symptome bei Therapieeinleitung (z.B. Fieber/ Verwirrtheit/ Dyspnoe/ Geruchsbelästigung/ Schmerzen), Symptome im Verlauf Tag 1 bis Tag 3, Labor am Tag 1 der antimikrobiellen Therapie (Leukozyten und C-reaktives Protein), Labor im Verlauf Tag 1 bis Tag 3, weitere wegweisende Diagnostik (Röntgen Thorax, mikrobiologischer Erregernachweis aus Blutkultur/ Abstrich/ Urinkultur, Urinstix), eingesetzte Präparate, Antibiotikawechsel, initiale Applikationsart und Applikationsumstellung, Nebenwirkungen, Vorhandensein von Fremdmaterial wie Katheter, Einnahme fiebersenkender Medikamente (NSAR, Metamizol, Glukokortikoide), Therapieansprechen, ggf. Begründung für Abbruch der antimikrobiellen Therapie, Status am Ende der antimikrobiellen Therapie (Entlassung nach Hause/ Entlassung ins Hospiz/ Entlassung in Pflegeeinrichtung/ Verlegung auf andere Station/ Palliativstation/ Abbruch), Überlebenszeit ab Beginn der antimikrobiellen Therapie (*siehe Anhang 1*).

## 3.2 Definitionen

### Ärztliche Indikation zur antimikrobiellen Therapie

Lebensverlängerung: Bekämpfung einer potentiell lebensverkürzenden Infektion.

Symptomlinderung: Luftnot, Dysurie, Geruchsbelästigung, Fieber, Verwirrtheit und/oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Schmerzen.

Die Zuordnung der antimikrobiellen Therapieindikation erfolgte retrospektiv durch die leitende Oberärztin, der fast alle Patienten bekannt waren.

### Therapieansprechen

Klinisch: Besserung des Allgemeinzustandes des Patienten und/ oder Besserung einer in Zusammenhang mit der vermuteten Infektion bestehenden bestimmten Symptomatik, die auf die antimikrobielle Therapie und nicht auf andere supportive Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr, Schmerztherapie oder die Gabe von Antipyretika zurückzuführen ist.

Labor: Rückgang der Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP), der aufgrund der klinischen Erfahrung der behandelnden Ärzte auf die antimikrobielle Therapie zurückzuführen ist.

### Krankheitsphasen nach Jonen-Thielemann

Die untersuchten Patienten wurden retrospektiv durch die leitende Oberärztin, der fast alle Patienten bekannt waren, nach den von Jonen-Thielemann formulierten Krankheitsphasen vier Gruppen zugeordnet [22].

<b>KRANKHEITSPHASE</b>	<b>AKTIVITÄT</b>	<b>LEBENSERWARTUNG</b>
REHABILITATIONSPHASE	<i>weitgehend normales gesellschaftliches Leben trotz Krankheit</i>	<i>viele Monate, manchmal Jahre – „die letzten Monate/ Jahre“</i>
PRÄTERMINALPHASE	<i>eingeschränkte Möglichkeiten des aktiven Lebens</i>	<i>mehrere Wochen bis Monate – „die letzten Wochen“</i>
TERMINALPHASE	<i>Bettlägrigkeit; oft Rückzug nach Innen oder Ruhelosigkeit</i>	<i>wenige Tage bis Wochen – „die letzten Tage“</i>
STERBEPHASE	<i>Mensch „in extremis“, liegt im Sterben; Bewusstsein in andere Bereiche gerichtet als in die sichtbare Welt</i>	<i>einige Stunden bis ein Tag – „die letzten Stunden“ – Tod</i>

*Tabelle 5 Krankheitsphasen nach Jonen-Thielemann*

### Terminalpflege

Sterbebegleitung/ Versorgung in den letzten Tagen bis Stunden von moribunden Patienten.

### Infektionsfokus

Klinischer und/oder sonstiger diagnostischer Hinweis auf Lokalisation der Infektion und/ oder Erregernachweis.

### Fieber

Dokumentierte Temperatur >38 °C axillär oder oral.

## Entzündungsparameter im Labor

Leukozytose >11,3 G/l, CRP >8 mg /l.

### **3.3 Statistische Berechnung**

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programmsystem SPSS für Windows Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte deskriptiv und im Anschluss konfirmatorisch.

#### **3.3.1 Varianzanalyse**

Zur Ermittlung von Faktoren, welche einen antimikrobiellen Therapieerfolg begünstigen, wurden jeweils einzelne im Rahmen der Auswertung erhobene Merkmale von Patienten mit und ohne Therapieerfolg in Kreuztabellen quantitativ verglichen. Auf die selbe Weise wurde im Gruppenvergleich von Patienten mit und ohne Harnwegsinfektion (HWI) das Vorhandensein von Harnblasenkathetern untersucht, sowie ein Vergleich des Therapieerfolges zwischen der Patientengruppe mit stationärem Verbleib am Ende der antimikrobiellen Therapie und der Gruppe entlassener Patienten unternommen.

Der Einfluss der erhobenen Parameter auf Therapieerfolg, Entwicklung eines HWI oder Status am Therapieende wurde zunächst mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes nach Pearson mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  geprüft. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde wie folgt bewertet:

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung
$p > 0,05$	Statistisch nicht signifikant
$p \leq 0,05$	Signifikanter Unterschied
$p \leq 0,01$	Hochsignifikanter Unterschied

*Tabelle 6 Bewertungsmaßstab der Irrtumswahrscheinlichkeit*

Als Standardkonfidenzintervall wurden 95 % verwendet.

Um eine Aussage über einen Zusammenhang zwischen Exposition und Diagnose (in unserem Fall Therapieerfolg/ HWI/ Status am Ende der Therapie) der jeweiligen Gruppen machen zu können, wurde die Odds Ratio (OR) berechnet. Diese kann bei kleinen Studienpopulationen oder Einflussfaktoren als gute Annäherung an das relative Risiko betrachtet werden und stellt einen Quoten-Quotienten dar.

## Logistische Regression

Diejenigen Variablen, für die sich in Kreuztabellen signifikante Unterschiede ergaben, wurden mittels schrittweiser logistischer Regression zur Ermittlung unabhängiger Einflussfaktoren auf einen Therapieerfolg analysiert. Dieser multivariaten Analyse lagen keine vorher spezifizierten Hypothesen zugrunde, sie hatte damit einen explorativen Charakter.

### **3.3.2 Statistische Untersuchungen zur Überlebenswahrscheinlichkeit und zum Einfluss des Alters**

Die Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs wurde zunächst mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode in Abhängigkeit von Therapieerfolg und Krankheitsphase nach Jone-Thielemann als kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit dargestellt.

Zur Beurteilung der Wirkung mehrerer Kovariaten im selben Modell wurde im Anschluss das Verfahren der Cox-Regression angewandt.

Um den Einfluss des Alters der Patienten auf einen Therapieerfolg bewerten zu können, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse aller 169 konsekutiv auf der UPE in den Kalenderjahren 2003 und 2004 antimikrobiell behandelten Patienten dargestellt.

Prozentangaben in Klammern in der Ergebnisdarstellung beziehen sich fortan, falls nicht anders vermerkt, immer auf diese 169 Fälle.

#### 4.1.1 Geschlecht/ Alter

Die Geschlechterverteilung unter den ausgewerteten Patienten lag bei 89 weiblichen (52,7%) und 80 männlichen (47,3%) Patienten. Bei einer Altersspanne von 29 bis 90 Jahren lag der Mittelwert bei 64,4 Jahren (SD 12,9), der Altersmedian bei 65 Jahren (IQR: 53,4-75,5).

Bei getrennter Betrachtung weiblicher und männlicher Patienten lag der Mittelwert der Frauen bei 65,5 Jahren (SD 1,3) und der Altersmedian bei 66 Jahren (IQR: 55-76 / Altersspanne 39 bis 90 Jahre), der Mittelwert bei den Männern lag bei 63,2 Jahren (SD 1,5) und der Altersmedian bei 63 Jahren (IQR: 53; 73,8/ Altersspanne 29 bis 89 Jahre).

#### 4.1.2 Tumorentität/ Grunderkrankung

Insgesamt hatten 158 der untersuchten Patienten (93,5%) solide Tumoren, sechs Patienten (3,5%) eine hämatologische Neoplasie und sieben Patienten (4,1%) keine maligne Grunderkrankung.

Bei neun Patienten lagen zwei solide Primärtumoren, bei einem Patienten drei solide Primärtumoren und bei zwei Patienten ein solider Primärtumor neben einer zusätzlichen hämatologischen Grunderkrankung vor. Es waren somit 169 solide Tumoren dokumentiert. Der häufigste Primärtumor unter den 169 ausgewerteten Fällen war mit 26 Patientinnen (15,4%) das Mammakarzinom. Mit 23 Patienten (13,6%) lagen kolorektale Tumoren an zweiter Stelle, gefolgt von 20 Patienten (11,8%) mit Pankreaskarzinom und 18 Patienten (10,6%) mit Bronchialkarzinom.

Die häufigsten Primärtumoren unter den weiblichen Patienten waren das Mammakarzinom (n=26; 32,1% der weiblichen Tumorpatienten), Pankreaskarzinom (n=12; 14,8% der weiblichen Tumorpatienten) und kolorektale Tumoren (n=11; 13,6% der weiblichen Tumorpatienten). Unter den männlichen Patienten waren es das Bronchialkarzinom und kolorektale Tumoren (jeweils n=12; 15,6% der männlichen Tumorpatienten), sowie Tumoren der Harnblase und -wege (n=9; 11,7%).

An hämatologischen Grunderkrankungen waren zwei akute myeloische Leukämien (AML), zwei Non Hodgkin Lymphome (NHL) und jeweils eine chronische lymphatische Leukämie (CLL) und chronische myeloische Leukämie (CML) dokumentiert.

Die nicht-malignen Erkrankungen verteilten sich auf zwei Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), zwei Patienten mit cerebralem Multinfarktsyndrom sowie jeweils einen Patienten mit generalisierter Gefäßsklerose, spinaler Paralyse und dekompensierter Leberzirrhose. Eine tabellarische Darstellung der beschriebenen Grunderkrankungen findet sich in Tabelle 7.

	ICD- 10	Patienten	Anteil an ausgewerteten Patienten in % (n=169)
Tumorlokalisation:			
Mamma	C50	26	15,4
Colon/Sigma/Rektum	C18-20	23	13,6
Pankreas	C25	20	11,8
Lunge	C33	18	10,6
Harnblase/-wege	C67/68	10	5,9
Niere	C64-66	8	4,7
Kopf/Hals	C00-14	8	4,7
Gallenblase/-wege	C23/24	8	4,7
Corpus uteri	C54/55	7	4,1
Prostata	C61	6	3,5
Magen	C16	5	2,9
Oesophagus	C15	5	2,9
Leber	C22	4	2,4
Pleuramesotheliom	C45	4	2,4
CUP-Syndrom	C76/80	4	2,4
Nervensystem	C70-72	3	1,8
Weichteilsarkom	C45-49	3	1,8
Ovarien	C56	2	1,2
Hoden	C62	1	0,6

Cervix uteri	C53	1	0,6
Analkanal	C21	1	0,6
Malignes Melanom	C43	1	0,6
Schilddrüse	C73	1	0,6
Hämatologische Erkrankungen:			
AML	C92	2	1,2
NHL	C82-85	2	1,2
CLL	C91	1	0,6
CML	C92	1	0,6
Nicht-maligne Erkrankungen:			
COPD	J44.9	2	1,2
Multiinfarktsyndrom	I 63.9	2	1,2
Generalisierte Gefäßsklerose	I 70.9	1	0,6
Spinale Paralyse	G 83.88	1	0,6
Dekompensierte Leberzirrhose	K74.6	1	0,6

Tabelle 7 Grunderkrankungen

Bei gruppenweiser Zusammenfassung der gastrointestinalen sowie der urogenitalen Tumoren ergibt sich folgende Aufteilung bei Patienten mit onkologischer Grunderkrankung:

- Solide gastrointestinale Tumoren: 66 Patienten
- Solide urogenitale Tumoren: 35 Patienten
- Mammakarzinom: 26 Patientinnen
- Bronchialkarzinom: 18 Patienten
- Übrige: 24 Patienten

Die prozentuale Verteilung onkologischer Grunderkrankungen des untersuchten Kollektivs nach Organgruppen zeigt Abb. 1.

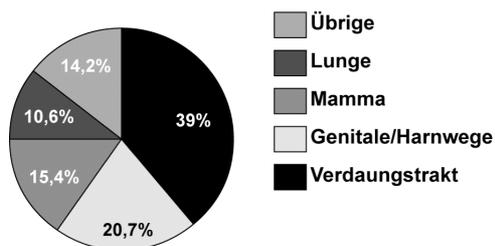


Abb. 1 Tumorlokalisation nach Organgruppen

### 4.1.3 Metastasierung

Wie Tabelle 8 zu entnehmen ist, lag bei 68,3% der 158 onkologischen Patienten (n=108) eine Metastasierung des Primärtumors vor. 55 Patienten hatten eine dokumentierte Lebermetastasierung, sie machten 50,9% der dokumentierten Metastasen aus. 46,3% der Metastasen (n= 50) waren ossär, 41,7% pulmonal (n= 45) und 16,7% cerebral (n= 18).

In 57 Fällen (36,1% der onkologischen Fälle) hatte der Primärtumor in eine Lokalisation gestreut, in 39 Fällen (24,7% der onkologischen Fälle) war es zur Metastasierung in zwei, in 10 Fällen (6,3% der onkologischen Fälle) in drei und in zwei Fällen (1,3% der onkologischen Fälle) in vier Lokalisationen gekommen.

Metastasenlokalisierung	Anzahl der Patienten	Anteil an onkologischen Patienten in % (n=158)	Anteil an Patienten mit Metastasen in % (n=108)
Leber	55	34,8	50,9
Knochen	50	31,6	46,3
Lunge	45	28,5	41,7
ZNS	18	11,4	16,7

Tabelle 8 Metastasenlokalisierung

### 4.1.4 Aufnahmegrund

Hier wurden bis zu drei Gründe notiert. Häufigster Aufnahmegrund war mit 69,8% der Fälle (n=118) *sonstige Symptomlinderung*. *Schmerzbehandlung* wurde davon abgegrenzt bei 54 Patienten (31,9% der Fälle) angegeben. *Psychosoziale Umstände* waren in 9,5% (n=16) und *Terminalpflege* in 5,3% (n=9) der Fälle aufnahmeentscheidend.

### 4.1.5 Krankheitsphase

Innerhalb des hier ausgewerteten Kollektivs waren 84 Patienten ( 49,7%) der Terminalphase zugeordnet. 56 Patienten (33,1%) fielen in die Präterminalphase, 25 Patienten (14,8%) in die Rehabilitationsphase und 4 Patienten (2,4%) in die Sterbephase (Abb. 2).

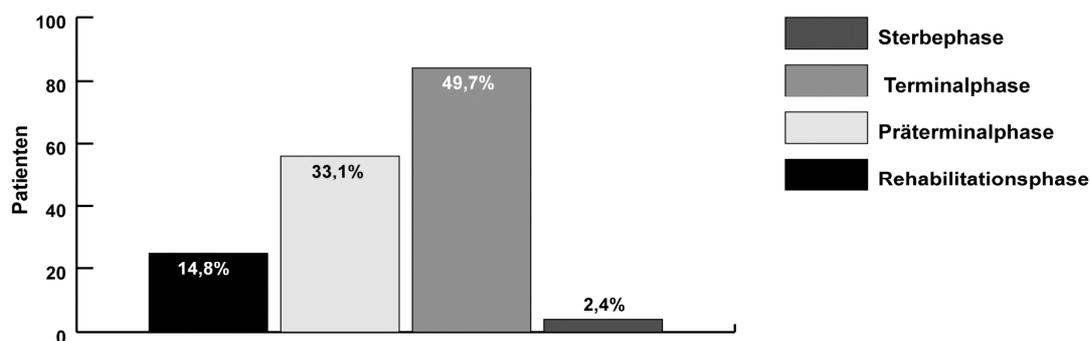


Abb. 2 Verteilung der Krankheitsphasen

#### 4.1.6 Infektionsfokus

Bei 116 Patienten (68,6%) lagen zu Beginn oder im Verlauf der antimikrobiellen Therapie klinische oder diagnostische Befunde vor, die als Anhalt für das Vorliegen eines bestimmten Infektionsfokus gewertet werden konnten, bei 8 dieser Patienten (4,7%) fand sich parallel ein zweiter Infektionsfokus. Für die übrigen 53 antimikrobiell behandelten Patienten (31,4%) konnte ein solcher Infektionsfokus nicht gefunden werden.

Aus Tabelle 9 sind die einzelnen Foci und die Häufigkeiten ihres Auftretens zu entnehmen. Mit 45 Fällen (26,6%) am häufigsten fand sich ein urogenitaler Fokus. In 39 Fällen (23,1%) lag ein pulmonaler Fokus vor, unter den übrigen dominierten abdominelle Infektionen (inklusive Cholangitis) mit 14 Fällen (8,3%) und Infektionen der Haut mit 10 (5,9%). In vier Fällen (2,4%) war ein Fremdkörper als Infektionsfokus dokumentiert.

	Fälle	Anteil der Patienten mit Infektionsfokus in% (n=116)	Anteil an ausgewerteten Patienten in% (n=169)
<b>INFEKTIONSFOKUS</b>			
urogenital	45	38,8	26,6
pulmonal	39	33,6	23,1
Cholangitis	9	7,7	5,3
sonstige abdominell	5	4,3	2,9
Haut	10	8,6	5,9
Pleuraempyem	2	1,7	1,2
Milzabszess	1	0,9	0,6
ZNS-Tumor	1	0,9	0,6

Abszeß	1	0,9	0,6
orale Candidiasis	5	4,3	2,9
Sooroesophagitis	2	1,7	1,2
FREMDKÖRPER ALS DOKUMENTIERTER INFEKTIONSFOKUS			
Venenkatheter	3	2,6	1,8
Port-System	1	0,9	0,6
ZVK	1	0,9	0,6
PEG-Sonde	1	0,9	0,6

Tabelle 9 Infektionsfokus

## 4.2 Ärztliche Indikation zur antimikrobiellen Therapie

Bei 6 Patienten (3,5%) war in der retrospektiven Analyse keine Indikation zur antimikrobiellen Therapie erkennbar. Bei 59 Patienten bestand das Therapieziel in einer Lebensverlängerung (34,9%), bei 31 Patienten in einer erwarteten Symptomlinderung (18,3%) und bei 73 Patienten wurde die antimikrobielle Therapie in Erwartung sowohl einer Lebensverlängerung als auch einer Symptomlinderung eingeleitet (43,2%). Eine erhoffte Symptomlinderung trug damit in 61,5% der Fälle zumindest mit zur antimikrobiellen Therapieentscheidung bei. In 78,1% der Fälle war eine mögliche Lebensverlängerung bei der Therapieindikation mit eingeschlossen.

## 4.3 Symptome bei Therapieeinleitung

Ausgewertet wurden dokumentierte Symptome, die bei Einleitung der antibiotischen Therapie bestanden und die als Hinweis auf eine mögliche bestehende Infektion interpretiert wurden. Schmerzen wurden z.B. nur ausgewertet, wenn sie in direktem Zusammenhang mit einer angenommenen Infektion zu stehen schienen.

Fieber als häufigstes dokumentiertes infektionsassoziiertes Symptom trat bei 49 Patienten auf (29%). Bei 25 dieser Patienten war die Einnahme fiebersenkender Medikamente zum Zeitpunkt des Temperaturanstiegs dokumentiert. Dyspnoe als zweithäufigstes dokumentiertes infektionsassoziiertes Symptom trat bei 26 Patienten (15,4%) auf. Insgesamt fanden sich 99 infektionsassoziierte Symptome bei 81 Patienten (47,9%) dokumentiert (Tabelle 10).

In 2 Fällen (1,2%) waren drei infektionsassoziierte Symptome dokumentiert, in 14 Fällen (8,3%) zwei und in 65 Fällen (38,5%) nur ein Symptom. Bei 88 Patienten (52,1%) fand sich kein infektionsassoziiertes Symptom dokumentiert.

Infektionsassoziiertes Symptom	Patienten	Anteil an ausgewerteten Patienten in% (n=169)
Fieber	49	29
Dyspnoe	26	15,4
Verwirrtheit	11	6,5
Schmerzen	6	3,6
Geruchsbelästigung	3	1,8
Schwellung/ Rötung	2	1,2
Husten	1	0,6
Somnolenz	1	0,6
Keine	88	52,1

*Tabelle 10 Infektionsassoziierte Symptome*

## 4.4 Qualität der Dokumentation des klinischen Verlaufes

Ein Symptomverlauf über drei Tage ab Beginn der antimikrobiellen Therapie war nur bei 25 Patienten dokumentiert. Dies entspricht 30,8% der 81 Patienten mit dokumentierten infektionsassoziierten Symptomen. Fieber war im Verlauf bei 16 Patienten (19,7% der dokumentierten infektionsassoziierten Symptome) und Dyspnoe bei sechs Patienten (7,4% der dokumentierten infektionsassoziierten Symptome) dokumentiert. Verwirrtheit, Schwellung/ Rötung und Husten waren jeweils einmal im Verlauf über drei Tage dokumentiert.

## 4.5 Diagnostik

### 4.5.1 Labordiagnostik

Bei 145 der 169 im Untersuchungszeitraum antimikrobiell behandelten Patienten (85,8%) wurden vor Beginn der antimikrobiellen Therapie Leukozyten und/ oder CRP im Labor bestimmt. 151 Patienten (89,3%) zeigten dabei am Tag 1 oder im weiteren Verlauf am Tag 3 der antimikrobiellen Therapie pathologische Laborbefunde (CRP>8mg/l, Leukozyten>11,3G/l).

Mit einem Minimum von 2 mg/l und Maximum von 479 mg/l wurde als medianer CRP-Wert am Tag 1 der antimikrobiellen Therapie 173 mg/l (IQR: 94,5; 261,5) berechnet. Die bestimmten Leukozytenwerte am Tag 1 der antimikrobiellen Therapie bewegten sich

zwischen 1,3 G/l (Minimum) und 39,7 G/l (Maximum), der mediane Leukozyten-Wert lag bei 12,1 G/l (IQR: 7,7; 17,5).

Bei 142 Patienten (84%) zeigten sich CRP und/ oder die Leukozyten pathologisch im Sinne einer möglichen Infektion initial erhöht (Tabelle 11). Dabei waren in einem Fall lediglich die Leukozyten erhöht, bei 67 Patienten (39,6%) ausschließlich das CRP und bei 74 Patienten (43,8%) sowohl CRP als auch die Leukozyten.

#### 4.5.2 Weitere Diagnostik

Die vor Therapiebeginn eingeleitete Infektionsdiagnostik ergab bei 63 Patienten (37,3%) sowohl pathologische Werte für CRP und/ oder Leukozyten am Tag 1 oder 3 der antimikrobiellen Therapie sowie mindestens einen weiteren wegweisenden Befund. Bei 6 Patienten waren lediglich positive Befunde weiterer Infektionsdiagnostik bei fehlenden Laborauffälligkeiten dokumentiert. Die Befunde der weiteren Infektionsdiagnostik sind in Tabelle 11 dargestellt.

Bei 88 Patienten (52,1%) lagen ausschließlich Laborauffälligkeiten wie eine pathologische Erhöhung der CRP- und/ oder Leukozytenwerte am Tag 1 und/ oder 3 der antimikrobiellen Therapie vor.

Bei 12 Patienten (7,1%) fanden sich weder Laborauffälligkeiten noch apparative Befunde dokumentiert.

Diagnostik	Patienten	Anteil an ausgewerteten Patienten in % (n=169)
Labor	142	84
Blutkulturen	10	5,9
Abstrichkultur	6	3,6
Urinstix	31	18,3
Urinkultur	24	14,2
Kultur von Bronchialsekret/ Sputum	7	4,1
Röntgen-Thorax	16	9,5
CT	1	0,6
Kultur von Pleurapunktat	1	0,6
Keine	12	7,1

Tabelle 11 Initiale Infektionsdiagnostik- positives Labor/ positive weitere Diagnostik

### 4.5.3 Erregernachweis

Ein mikrobiologischer Erregernachweis gelang bei 47 Patienten, das sind 27,8% der innerhalb der Studie erfassten Patienten. Unter diesen wurden in fünf Fällen (2,9%) zwei und in weiteren sechs Fällen (3,5%) drei verschiedene Erreger (aus einer oder mehreren Proben) isoliert.

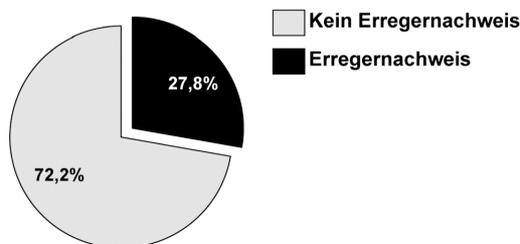


Abb. 3 Erregernachweis ja/nein

#### 4.5.3.1 Bakterieller Erregernachweis

Bei 44 Patienten wurden insgesamt 60 bakterielle Erreger aus mikrobiologischem Untersuchungsmaterial isoliert. Die Häufigkeiten und das jeweilige Material des Untersuchungsnachweises finden sich in Tabelle 12. Die häufigsten nachgewiesenen bakteriellen Erreger waren *Enterokokken* in 13 Fällen (21,7% d. bakteriellen Erreger), *Pseudomonas species* in 9 Fällen (15% d. bakteriellen Erreger), *Escherichia coli* in 8 Fällen (13,3% d. bakteriellen Erreger), *Klebsiellen* in 7 Fällen (11,7% d. bakteriellen Erreger, davon *Klebsiella pneumoniae* in 4 Fällen, 6,7% d. bakteriellen Erreger) und *Koagulase-negative Staphylokokken* in 6 Fällen (10% d. bakteriellen Erreger). In der Urinkultur wurden 29 bakterielle Erreger bei 24 Patienten nachgewiesen. Bei sieben Patienten wurden 12 bakterielle Erreger aus Bronchialsekret/ Sputum und bei vier Patienten acht bakterielle Erreger aus Abstrichen isoliert. In neun Fällen wurden insgesamt 10 bakterielle Erreger in der Blutkultur nachgewiesen. Bei einem Patienten fand sich der bakterielle Erreger im Pleurapunktat.

Nachgewiesener bakterieller Erreger	Anzahl der Patienten	Material des Erregernachweises	Anteil an Patienten mit bakteriellem Keimnachweis in% (n=44)
<i>Enterococcus species</i> <i>n.n.d.</i>	11	Urinkultur	25
	2	Abstrich	4,5
	13		29,5
Gesamt:			

<i>Escherichia coli</i>	3	Urinkultur	6,8
	3	Bronchialsekret/ Sputum	6,8
	1	Blutkultur	2,3
	1	Abstrich	2,3
	Gesamt: 8		18,2
<i>Pseudomonas species n.n.d.</i>	3	Urinkultur	6,8
	2	Bronchialsekret/ Sputum	4,5
	2	Blutkultur	4,5
	1	Abstrich	2,3
	Gesamt: 8		18,2
Klebsiellen	4	Bronchialsekret/ Sputum	9,1
	3	Urinkultur	6,8
	Gesamt: 7		15,9
<i>Koagulase-neg. Staphylokokken</i>	5	Blutkultur	11,4
	1	Pleurapunktat	2,3
	Gesamt: 6		13,6
<i>Enterobacter</i>	3	Urinkultur	6,8
	1	Abstrich	2,3
	Gesamt: 4		9,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	Abstrich	2,3
	1	Urinkultur	2,3
	1	Bronchialsekret/ Sputum	2,3
	Gesamt: 3		6,8
<i>Proteus species n.n.d.</i>	1	Abstrich	2,3
	1	Urinkultur	2,3
	Gesamt: 2		4,5

<i>Serratia species n.n.d.</i>	1	Urinkultur	2,3
	1	Blutkultur	2,3
	2		4,5
Gesamt:			
<i>Morganella morganii</i>	2	Urinkultur	4,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	Bronchialsekret/ Sputum	2,3
<i>Flavimonas oryzihabitans</i>	1	Urinkultur	2,3
B- Streptokokken	1	Abstrich	2,3
<i>Streptococcus species n.n.d.</i>	1	Blutkultur	2,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	Bronchialsekret/ Sputum	2,3

Tabelle 12 Nachgewiesene bakterielle Erreger

#### 4.5.3.2 Nachweis von Pilzen

Die bei vier Patienten (2,4%) mikrobiologisch gesicherten Pilzinfektionen sind in Tabelle 13 dargestellt. Bei einem dieser Patienten (0,6%) bestand die Pilzinfektion neben einer mikrobiologisch gesicherten bakteriellen Infektion.

Nachgewiesener Pilz	Anzahl der Patienten	Material des Pilznachweises	Anteil der Patienten mit Erregernachweis in% (n=47)
<i>Candida tropicalis</i>	1	Urinkultur	2,1
<i>Candida albicans</i>	1	Wundabstrich	2,1
<i>Candida parapsilosis</i>	1	Sekret (PTCD)	2,1
Sprosspilze n.n.d.	1	Sekret (Magensonde)	2,1
Gesamt	4		8,5

Tabelle 13 Nachgewiesene Pilze

## 4.6 Einnahme fiebersenkender Medikamente und Glukokortikoide

91 Patienten (53,8%) erhielten im Rahmen einer dauerhaften Schmerztherapie bereits vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie mindestens ein antipyretisch wirksames Medikament. Am häufigsten war die Gabe von Metamizol (70 Patienten, 41,4%) dokumentiert, NSAR wurden von 21 Patienten (12,4%) regelmäßig eingenommen. Daneben wurden 23 Patienten (13,6%) mit Glukokortikoiden behandelt.

## 4.7 Antibiotische Therapie

### 4.7.1 Spektrum eingesetzter Antibiotika

Die einzelnen eingesetzten Präparate wurden Antibiotikagruppen zugeordnet und als solche ausgewertet (Tabelle 14).

Im Beobachtungszeitraum wurden 164 Patienten antibiotisch behandelt. Bei 159 Patienten (96,4% der antibiotisch behandelten Patienten) wurden die Antibiotika initial als Monotherapie gegeben, nach Umstellung der Therapie wurde bei einem Patienten mit einer Kombinationstherapie behandelt.

Antibiotikagruppe	Patienten	Anteil an antibiotisch behandelten Patienten in % (n= 164)
Fluorochinolone	87	53
Penicilline	66	40,2
Carbapeneme	20	12,2
Makrolide	16	9,8
Cephalosporine	9	5,5
Lincosamide	7	4,3
Sulfonamid + Diaminopyrimidin	7	4,3
Glykopeptid - Antibiotika	5	3
Aminoglykoside	1	0,6

*Tabelle 14 Eingesetzte Antibiotika*

Bei urogenitalem Infektionsfokus wurde in 35 Fällen (77,8% der Patienten mit urogenitalem Infektionsfokus) initial oder im Verlauf mit einem Fluorochinolon behandelt, in 7 Fällen (15,5% der Patienten mit urogenitalem Infektionsfokus) mit einem Penicillin, in 4 Fällen (8,9% der Patienten mit urogenitalem Infektionsfokus) mit einer Kombination aus Sulfonamid und Diaminopyrimidin sowie in 3 Fällen (6,7% der Patienten mit urogenitalem Infektionsfokus) nach Umstellung mit einem Carbapenem.

Bei pulmonalem Infektionsfokus wurden 23 Patienten (59% der Patienten mit pulmonalem Infektionsfokus) initial oder nach Umstellung mit einem Penicillin, 9 Patienten (23,1% der Patienten mit pulmonalem Infektionsfokus) mit einem Fluorochinolon, 7 Patienten mit einem Cephalosporin (17,9% der Patienten mit pulmonalem Infektionsfokus), 6 Patienten (15,4% der Patienten mit pulmonalem Infektionsfokus) mit einem Makrolid, 4 Patienten (10,2% der Patienten mit pulmonalem Infektionsfokus) mit einem Carbapenem sowie 2 Patienten (5,1% der Patienten mit pulmonalem Infektionsfokus) mit einem Glykopeptid behandelt.

Bei fehlendem Infektionsfokus wurden 26 Patienten (49% der Patienten ohne Infektionsfokus) initial mit einem Fluorochinolon behandelt, 19 Patienten mit einem Penicillin (35,8% der Patienten ohne Infektionsfokus), 4 Patienten mit einem Makrolid (7,5% der Patienten ohne Infektionsfokus) und 2 Patienten mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Carbapeneme (3,7% der Patienten ohne Infektionsfokus). 5 der initial mit einem Fluorochinolon behandelten Patienten und 6 der initial mit einem Penicillin behandelten Patienten wurden im weiteren Therapieverlauf auf ein anderes Präparat umgestellt.

#### **4.7.2 Applikationsart**

Die intravenöse Gabe war mit 61,6% (101 Patienten) die häufigste initiale Applikationsart. Eine Umstellung auf eine orale Medikation erfolgte im Verlauf bei 27 dieser Patienten (26,7% der initial i.v. Behandelten), bei den übrigen 74 Patienten (73,3% der initial i.v. Behandelten) wurde die intravenöse Applikation bis zum Ende der antibiotischen Behandlung beibehalten. 11 Patienten starben unter laufender intravenöser und 9 Patienten unter laufender oraler Antibiotikatherapie.

Eine Umstellung auf intravenöse bei initial oraler Antibiotikagabe, wie sie bei 63 Patienten (38,4% der antibiotisch Behandelten) der Fall war, fand in 11 Fällen statt (17,5% der initial oral Behandelten), in den übrigen 52 Fällen (82,5% der initial oral Behandelten) wurde der initiale Applikationsmodus beibehalten.

### 4.7.3 Umstellung der Antibiotika

Bei insgesamt 37 Patienten wurde während der antibiotischen Behandlung auf ein Präparat aus einer anderen Gruppe umgestellt (22,6% der antibiotisch behandelten Patienten).

Ein einmaliger Präparatwechsel fand bei 28 Patienten (75,7% der Umstellungen) statt. In 8 Fällen fand ein zweimaliger (21,6% der Umstellungen) und in einem Fall ein dreimaliger Wechsel statt (2,7% der Umstellungen). Begründet war die antibiotische Umstellung am häufigsten durch Nichtansprechen (27 Patienten/ 73% der Umstellungen; Tabelle 15).

Begründung für Präparatwechsel	Patienten	Anteil an Umstellungen in % (n=37)
Nichtansprechen	27	73
Nach Antibiogramm	5	13,5
Nebenwirkungen	4	10,8
Umstellung i.v. auf oral	2	5,4

Tabelle 15 Umstellung der antibiotischen Therapie

### 4.8 Antimykotische Therapie

Hier wurde die systemisch antimykotische Therapie bei schwerwiegenderen Mykosen untersucht. Lokale antimykotische Behandlung bei Mundsoor wurde nicht ausgewertet. Fünf der 169 antimikrobiell behandelten Patienten (2,9%) wurden ausschließlich antimykotisch behandelt. Bei weiteren 11 Patienten (6,5%) erfolgte die antimykotische parallel zu einer antibiotischen Behandlung, so dass insgesamt eine antimykotische Therapie bei 16 Patienten (9,5%) eingesetzt wurde.

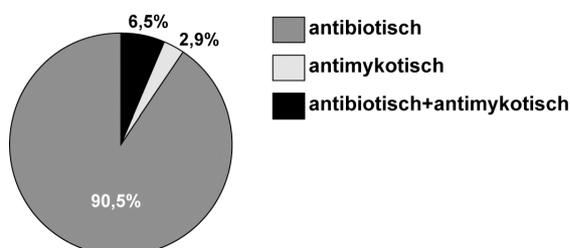


Abb. 4 Verteilung antibiotische/ antimykotische Therapie

Bei 93,7% der antimykotisch behandelten Patienten (n=15) wurde Fluconazol systemisch appliziert, bei einem Patienten Voriconazol.

5 Patienten wurden aufgrund von oropharyngealer Candidiasis, 2 aufgrund von Soorösophagitis und 1 Patient aufgrund einer Harnwegsinfektion systemisch antimykotisch behandelt. Bei den weiteren 8 systemisch antimykotisch Behandelten fand sich kein Infektionsfokus dokumentiert.

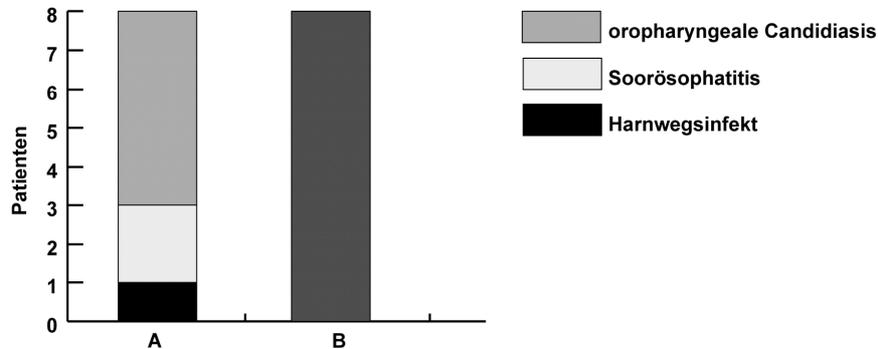


Abb. 5 Systemische antimykotische Therapie mit (A) und ohne (B) Fokus

## 4.9 Vorzeitiger Abbruch der antimikrobiellen Therapie

Zum vorzeitigen Abbruch der antimikrobiellen Therapie kam es bei 74 Patienten (43,8%). Hierfür waren bis zu zwei Ursachen dokumentiert, die in Tabelle 16 dargestellt sind. Als häufigste Ursachen waren *Misserfolg* (34 Patienten) und *Verschlechterung des Allgemeinzustandes aus anderen Gründen* (31 Patienten) dokumentiert. 20 Patienten verstarben unter laufender antimikrobieller Therapie. In acht Fällen wurde bei der Entscheidung zum Abbruch der antimikrobiellen Therapie der Wunsch der Patienten dokumentiert berücksichtigt. In jeweils einem Fall war hierbei noch ein weiterer Abbruchgrund dokumentiert (*AZ Verschlechterung aus anderen Gründen* und *Misserfolg*). Bei sechs Patienten war die Indikation zur antimikrobiellen Therapie im Verlauf der Behandlung unklar und sie wurde daher nicht weitergeführt. In zwei Fällen erfolgte der Abbruch aufgrund von *Toxizität* der antimikrobiellen Behandlung.

Dokumentierte Ursache für vorzeitigen Abbruch der antimikrobiellen Therapie	Patienten	Anteil an vorzeitigen Abbrüchen in % (n=74)	Anteil an ausgewerteten Patienten in % (n=169)
Misserfolg	34	45,9	20,1

Verschlechterung des AZ aus anderen Gründen	31	41,9	18,3
Tod	20	27,0	11,8
Patientenwunsch	8	10,8	4,7
Revision der Indikation	3	4,0	1,8
Toxizität	2	2,7	1,2

Tabelle 16 Ursachen für Abbruch der antimikrobiellen Therapie

## 4.10 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen unter antimikrobieller Therapie wurden in 10 Fällen (5,9%) dokumentiert. Darunter fanden sich drei Fälle von Nephrotoxizität, jeweils zwei Fälle eines allergischen Arzneimittel-exanthems und Diarrhoe und jeweils ein Fall von Hepatotoxizität, Verwirrtheit und Übelkeit.

Das Auftreten von Nebenwirkungen führte in vier Fällen zu einer Umstellung auf ein anderes Präparat und in drei Fällen zum Abbruch der antimikrobiellen Therapie.

Bei den übrigen 159 Patienten (94,1%) waren im Beobachtungszeitraum keine mit der antimikrobiellen Therapie assoziierten Nebenwirkungen vermerkt.

## 4.11 Ergebnis der antimikrobiellen Therapie

### 4.11.1 Erfolgsbeurteilung

Die antimikrobielle Therapie wurde bei insgesamt 92 Patienten (54,4%) als erfolgreich bewertet. Eine rein klinische Erfolgsbewertung war bei 58 Patienten (63% der erfolgreich Therapierten) erfolgt, eine rein labordiagnostische bei 6 Patienten (6,5% der erfolgreich Therapierten). Bei den übrigen 28 Patienten (30,4% der erfolgreich Therapierten) erfolgte die Bewertung unter Berücksichtigung beider Kriterien. Damit wurde die klinische Beurteilung bei der Erfolgsbewertung von 93,5% erfolgreich therapierter Patienten (n=86) berücksichtigt.



Abb. 6 Therapieerfolg

Bei 77 Patienten (45,6%) wurde die antimikrobielle Therapie als erfolglos bewertet und die Erfolgsbewertung nicht weiter aufgeschlüsselt.

In 40 Fällen (43,5% der erfolgreich Therapierten) wurde die Therapie trotz angenommenem Therapieerfolg und in 34 Fällen bei erfolgloser Therapie (44,1% der erfolglos Therapierten) vorzeitig abgebrochen (Abb. 7).

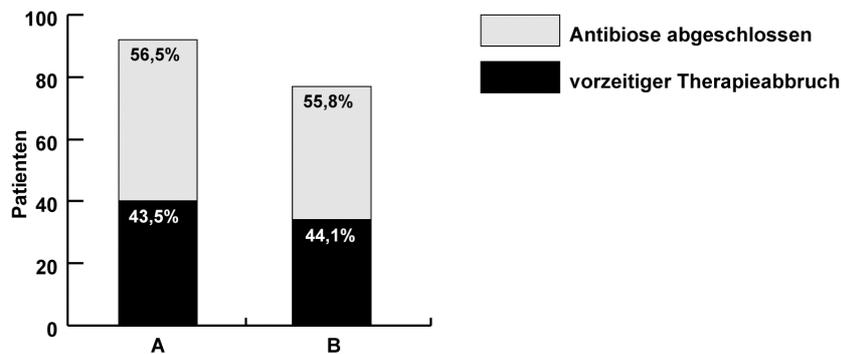


Abb. 7 Vergleich der Abbruchraten erfolgreiche Therapie (A)/ erfolglose Therapie (B)

Von 20 Patienten, die unter laufender antiinfektiver Therapie verstarben, war sie in 17 Fällen als erfolglos bewertet worden. In drei Fällen verstarben Patienten unter laufender antibakterieller Therapie, obwohl diese durch die behandelnden Ärzte als erfolgreich eingestuft worden war. Die Beurteilung des Therapieerfolges war hier bei allen Patienten klinisch und in einem Fall zusätzlich laborchemisch erfolgt. Subjektive Therapieindikation war in allen Fällen die Absicht einer Lebensverlängerung.

#### 4.11.2 Status am Ende der Therapie

Von der Palliativstation entlassen wurden 98 der 169 antimikrobiell behandelten Patienten (58%). 84 antimikrobiell behandelte Patienten (49,7%) wurden nach Hause entlassen. Darunter waren 17 Patienten (20,2% der nach Hause entlassenen Patienten), deren antimikrobielle Behandlung unabhängig vom Behandlungserfolg vorzeitig abgebrochen worden war, 66 Patienten (78,6% der nach Hause entlassenen Patienten), die auf die antimikrobielle Therapie angesprochen hatten und 18 Patienten (21,4% der nach Hause entlassenen Patienten), deren antimikrobielle Therapie erfolglos verlaufen war. Sieben Patienten wurden ins Hospiz entlassen, unter diesen hatten 42,8% auf die antimikrobielle Therapie angesprochen (drei Patienten). Weitere sechs Patienten wurden in eine Pflegeeinrichtung entlassen, diese Patienten hatten alle auf die antimikrobielle Therapie angesprochen. Eine Verlegung auf eine andere Station erfolgte bei einem Patienten, der erfolglos antimikrobiell behandelt worden war.

71 antimikrobiell behandelte Patienten (42%) konnten die Palliativstation nicht mehr verlassen und sind dort verstorben. In 45 Fällen (63,4% der auf der UPE verstorbenen Patienten) war die Therapie unabhängig vom Therapieerfolg vorzeitig abgebrochen worden. 16 Patienten hatten auf die Therapie angesprochen (22,5% der auf der UPE verstorbenen Patienten), 55 Patienten hatten nicht angesprochen (77,5% der auf der UPE verstorbenen Patienten) und bei 45 Patienten (63,4% der auf der UPE verstorbenen Patienten) wurde die antimikrobielle Therapie unabhängig vom Therapieerfolg vorzeitig abgebrochen. Ein Vergleich von nach Hause entlassenen mit auf der Palliativstation verstorbenen antimikrobiell behandelten Patienten findet sich in Abb. 8 veranschaulicht. Die weitere Analyse der Auswirkung des Therapieerfolges auf den Status am Ende der antimikrobiellen Therapie findet sich unter 4.11.5.2.

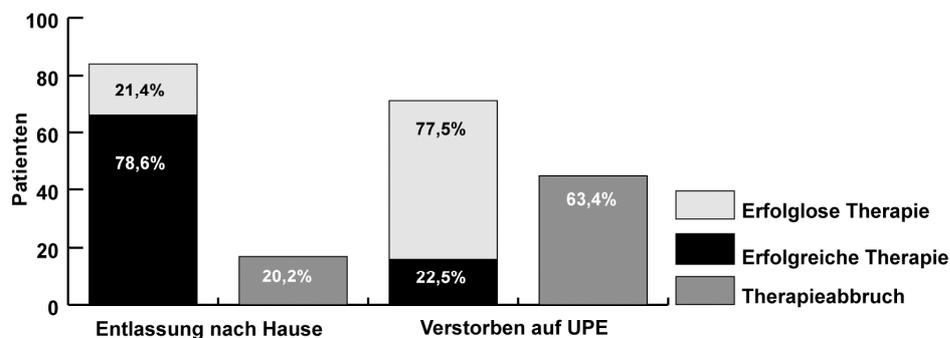


Abb. 8 Vergleich Entlassung nach Hause/ Verstorben auf UPE

### 4.11.3 Auswirkung des Patientenalters auf den Therapieerfolg

Der zur Klärung der Frage nach möglicher Auswirkung des Patientenalters auf den Therapieerfolg eingesetzte t-Test zeigte keinen signifikanten Einfluss. Dieses Ergebnis ist in Abb. 9 dargestellt. Hier wurde das Patientenalter gegen jeweils den kumulativ-prozentuellen Anteil der Patienten mit und ohne erfolgreiche Therapie aufgetragen. Als Ausdruck des fehlenden signifikanten Einflusses des Patientenalters auf den Therapieerfolg verlaufen beide Kurven dabei annähernd parallel.

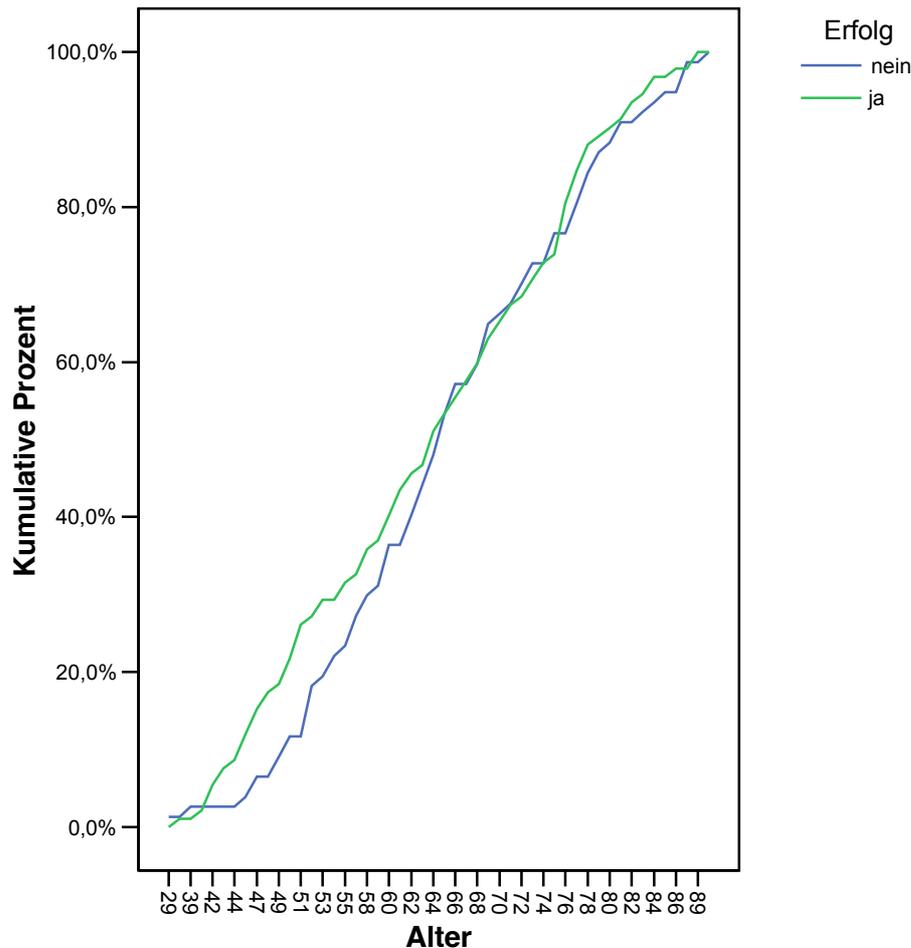


Abb. 9 Einfluss Patientenalter auf Therapieerfolg

## 4.11.4 Überlebensanalyse

### 4.11.4.1 Kaplan-Meier Methode

Mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode wurden zunächst getrennt die kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten bis  $\leq 124$  Tage (4 Monate) ab Beginn der antimikrobiellen Therapie in Abhängigkeit von Therapieerfolg und der Krankheitsphasen beschrieben. Zensiert wurden neun Patienten mit einem Überleben  $>124$  Tage nach Beginn der antimikrobiellen Therapie (da hier die Angaben über die Überlebenszeit lediglich in Monaten erfolgt war), sowie ein Patient, der zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch am Leben war. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden fünf Patienten, bei denen Angaben über die Überlebenszeit in den Akten fehlten. Bei diesen Patienten war die antimikrobielle Therapie in allen Fällen erfolgreich verlaufen. Drei der Patienten waren der Terminalphase zuzuordnen und jeweils ein Patient der Rehabilitations- und der Präterminalphase. In der Auswertung war eine deutliche Abhängigkeit des kumulativen Überlebens von Therapieerfolg und Krankheitsphase zu erkennen (Abb. 10).

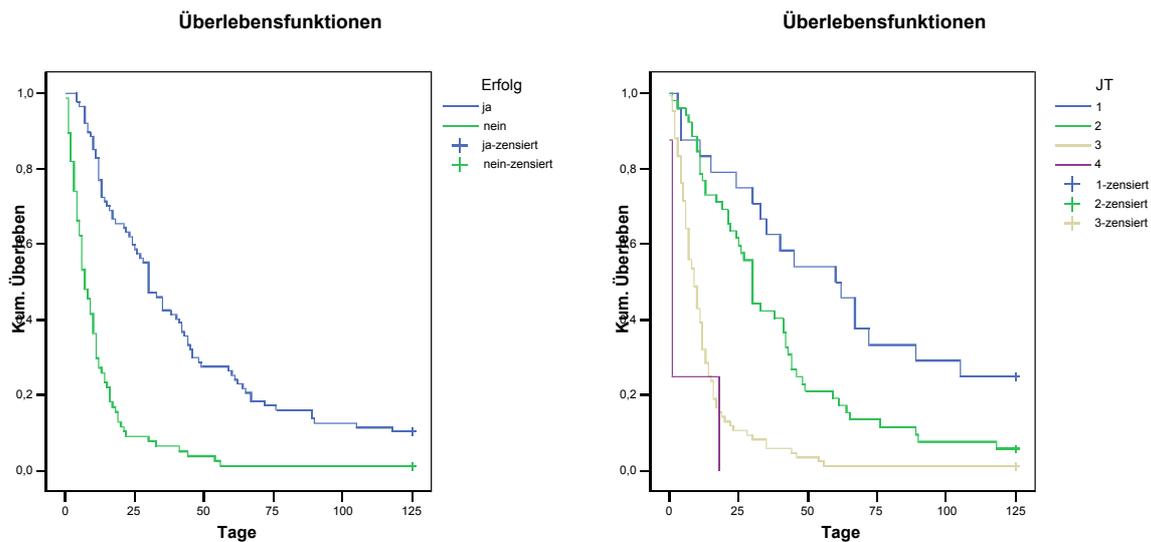


Abb. 10 Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Therapieerfolg bzw. Krankheitsphase nach Kaplan-Meier

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten, die nicht länger als vier Monate nach Beginn der antimikrobiellen Therapie am Leben waren, wird in Abhängigkeit des Therapieerfolges und der Krankheitsphase in Tabelle 18 und Tabelle 17 sowie graphisch in Abb. 11 dargestellt. Die Überlebenszeit betrug bei erfolgreicher Therapie zwischen 18 und 69 Tagen, bei erfolgloser Therapie zwischen einem und 36 Tagen.

Krankheitsphase	Therapieerfolg NEIN				
	ÜL < 4 Monate (bewertete Fälle)	ÜL > 4 Monate (zensierte Fälle)	Mediane Überlebenszeit in Tagen	SE	95% CI
Rehabilitationsphase	3	1	4	4	[0; 12]
Präterminalphase	11	0	21	6	[9;33]
Terminalphase	59	0	7	1	[5;9]
Sterbephase	3	0	1	0	[- : -]

Tabelle 17 Mittlere Überlebenszeit < 4 Monate nach Kaplan-Meier bei erfolgloser Therapie

Krankheitsphase	Therapieerfolg JA				
	ÜL < 4 Monate (bewertete Fälle)	ÜL > 4 Monate (zensierte Fälle)	Mediane Überlebenszeit in Tagen	SE	95% CI
Rehabilitationsphase	15	5	62	5	[52;72]
Präterminalphase	38	3	30	6	[17;43]
Terminalphase	24	1	13	2	[10;16]
Sterbephase	1	0	18	0	[- ; -]

Tabelle 18 Mittlere Überlebenszeit < 4 Monate nach Kaplan-Meier bei erfolgreicher Therapie

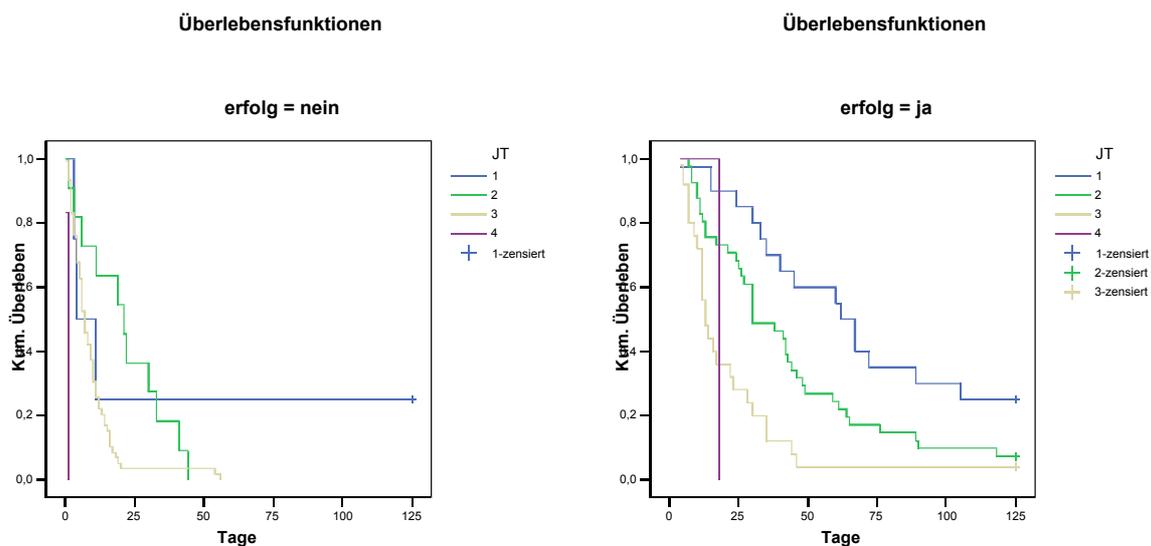


Abb. 11 Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier bei erfolgloser bzw. erfolgreicher Therapie

#### 4.11.4.2 Cox-Regressionsanalyse

Um eine voneinander unabhängige Auswirkung von Therapieerfolg und Krankheitsphase auf die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit beschreiben zu können, wurde in einem zweiten Schritt eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Zensiert wurde wiederum entsprechend dem Vorgehen bei der Kaplan-Meier Methode.

Es zeigte sich hierbei ein jeweils voneinander unabhängiger signifikanter bis hochsignifikanter Einfluss der Faktoren auf das kumulative Überleben. Wie Tabelle 19 zu entnehmen, verringerte sich das Sterberisiko bei Therapieerfolg 0,38 –fach (95% CI

[0,26;0,55]  $p < 0,001$ ). Bei Hinzunahme des Kriteriums Krankheitsphase (1=Rehabilitationsphase, 2=Präterminalphase, 3=Terminalphase, 4=Sterbephase) erhöhte sich das Sterberisiko mit Eintritt in die Präterminalphase 1,9-fach (95% CI [1,08;3,26]  $p < 0,001$ ), mit der Terminalphase 4-fach (95% CI [2,25; 7,09]  $p < 0,001$ ) und mit der Sterbephase 16-fach (95% CI [5,18;49,66]  $p < 0,001$ ).

Sterberisiko				
		p	OR	95% CI
Therapieerfolg				
	ja vs. nein	<0,001	0,38	0,26 – 0,55
Krankheitsphase				
	2 vs. 1	<0,05	1,9	1,08 – 3,26
	3 vs. 2	<0,001	4,0	2,25 – 7,09
	4 vs. 3	<0,001	16	5,18 – 49,66

Tabelle 19 Sterberisiko nach Cox-Regressionsanalyse

## 4.11.5 Disponierende Faktoren

### 4.11.5.1 Kreuztabellen Therapieerfolg

In der Datenanalyse mittels Kreuztabellen ergaben sich die in Tabelle 20 aufgeführten Variablen, die sich hochsignifikant zwischen den 92 Patienten mit erfolgreicher und 77 Patienten mit erfolgloser Therapie unterschieden.

Dabei bedeutet eine Odds-Ratio (OR)  $< 1$  ein herabgesetztes Risiko für das erstgenannte und damit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das alternative Ereignis. Eine OR  $> 1$  bedeutet hingegen ein entsprechend erhöhtes Risiko für das erstgenannte Ereignis.

Bei Patienten ohne Erregernachweis erhöhte sich das Risiko für eine erfolglose Therapie im Vergleich zu Patienten mit Erregernachweis 3,86-fach. Im Vergleich von Patienten ohne Infektionsfokus zu Patienten mit Infektionsfokus erhöhte sich das Risiko für eine erfolglose Therapie 3,68-fach. Für Patienten ohne urogenitalen Fokus war das Risiko für eine erfolglose Therapie im Vergleich zu allen anderen Patienten auf das 4,12-Fache, bei Patienten ohne pulmonalen Fokus auf das 3,29-Fache erhöht.

Ein herabgesetztes Risiko für eine erfolglose Therapie ergab sich beim Vergleich der Gruppe mit positiver weiterer Diagnostik und Labor im Vergleich zu allen anderen untersuchten Patienten (0,36-fach) sowie im Vergleich der Patienten der einzelnen Krankheitsphasen untereinander. Dabei zeigte sich im Vergleich der Patientengruppen in der

Rehabilitationsphase mit der Präterminalphase kein signifikantes Ergebnis. Im Vergleich der Patienten der Präterminal- mit denen der Terminalphase ergab sich ein 0,08-faches Risiko für eine erfolglose Therapie, im Vergleich der Patienten der Terminal- mit denen der Sterbephase ein 0,1-faches. Im Vergleich der Patienten der Rehabilitations- mit denen der Sterbephase ergab sich ein 0,06-faches Risiko für eine erfolglose Therapie und im Vergleich der Patientengruppe der Präterminal- mit denen der Sterbephase eine 0,008-faches.

Bei einer Zusammenfassung der Patienten der Rehabilitations- und Präterminalphase und einem anschließenden Vergleich mit der zusammengefassten Gruppe Terminal- und Sterbephase zeigte sich für die niedrigeren Krankheitsphasen ein 0,09-faches Risiko, erfolglos therapiert zu werden.

	erfolglose antimikrobielle Therapie		erfolgreiche antimikrobielle Therapie		OR	95% CI	p
	n	% = 100	n	% = 100			
Kein Erregernachweis vs. Erregernachweis	66	85,7	56	60,9	3,86	[1,8;8,3]	<0,001
	11	14,3	36	39,1			
Kein Fokus vs. Fokus	35	45,5	17	18,5	3,68	[1,84;7,34]	<0,001
	42	54,5	75	81,5			
Kein Fokus vs. pulmonaler Fokus	35	70	17	41,5	3,29	[1,38;7,84]	0,006
	15	30	24	58,5			
Kein Fokus vs. urogenitaler Fokus	35	70	17	36,2	4,12	[1,76;9,62]	0,001
	15	30	30	63,8			
Positive Diagnostik+ Labor vs. übrige Patienten	19	24,7	44	47,8	0,36	[0,18;0,69]	0,002
	58	75,3	48	52,2			
Kein Fieber vs. Fieber	59	76,6	61	66,3	1,7	[0,84-3,3]	n.s.
	18	23,4	31	33,7			
Rehabilitationsphase vs. Präterminalphase	4	26,7	21	31,8	0,78	[0,2;2,7]	n.s.
	11	73,3	45	68,2			
Rehabilitationsphase vs. Terminalphase	4	6,3	21	45,7	0,08	[0,03;0,26]	<0,001
	59	93,7	25	54,3			
Präterminalphase vs. Terminalphase	11	15,7	45	64,3	0,1	[0,05;0,23]	<0,001
	59	84,3	25	35,7			

Rehabilitationsphase vs. Sterbephase	4	57,1	21	95,5	0,06	[0,005;0,8]	0,01
	3	42,9	1	4,5			
Präterminalphase vs. Sterbephase	11	78,6	45	97,8	0,08	[0,008;0,9]	0,011
	3	21,4	1	2,2			
Terminalphase vs. Sterbephase	59	95,2	25	96,2	0,79	[0,078;7,9]	n.s.
	3	4,8	1	3,8			
Rehabilitations- + Präterminalphase vs. Terminal- + Sterbephase	15	19,5	66	71,7	0,095	[0,046;0,2]	<0,001
	62	80,5	26	28,3			

Tabelle 20 Ergebnisse Varianzanalyse erfolglose/ erfolgreiche Therapie

Unter erfolglos antimikrobiell behandelten Patienten waren bis zu zwei Aufnahmegründe angegeben. Darunter waren alle *Terminalpflege*-Patienten (100% erfolglose Therapie), sieben Patienten mit psychosozialer Aufnahmeindikation (43,8% erfolglose Therapie), 24 Patienten mit Aufnahmegrund *Schmerzbehandlung* (44,4% erfolglose Therapie) und 47 Patienten mit Aufnahmegrund *sonstige Symptomlinderung* (37,3% erfolglose Therapie).

Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich desweiteren zwischen erfolgreicher oder erfolgloser antimikrobieller Therapie und:

- der Geschlechterverteilung
- pathologisch erhöhtem CRP und/ oder Leukozyten alleine
- der zusammengefassten Gruppe von Patienten mit alleiniger positiver weiterer Diagnostik
- dem Auftreten infektionsspezifischer Symptome
- dem Auftreten von Dyspnoe
- dem Auftreten von Fieber
- der Einnahme der einzelnen und zusammengefassten fiebersenkenden Medikamente
- den einzelnen eingesetzten Antibiotika
- dem Versagen der *first-line* Antibiotikatherapie
- der ärztlichen Indikation zur antimikrobiellen Therapie
- einem bestimmten Infektionsfokus

#### 4.11.5.2 Relevante Ergebnisse weiterer Kreuztabellenanalysen

##### Risikofaktor Harnblasenkatheter:

Patienten mit Harnblasenkatheter zeigten ein 4,97- faches höheres Risiko (95%CI [2,34 ; 10,59]  $p < 0,001$ ) für eine Harnwegsinfektion (Tabelle 21).

	Kein Harnblasenkatheter		Harnblasenkatheter		OR	95% CI	p
	n=127	% = 100	n=42	% = 100			
Harnwegsinfektion	23	18,1	22	52,4	4,97	[2,34;10,59]	<0,001

Tabelle 21 Risikofaktor Harnblasenkatheter

##### Risiko für stationären Verbleib:

Patienten mit erfolgreicher Therapie zeigten ein 0,12 – faches Risiko (95%CI [0,06;0,241]) nach Beendigung der antimikrobiellen Therapie nicht mehr nach Hause entlassen werden zu können (Tabelle 22).

	Entlassung nach Hause		stationärer Verbleib		OR	95% CI	p
	n=84	% = 100	n=85	% = 100			
Erfolg	66	78,6	26	30,6	0,12	[0,06;0,24]	<0,001

Tabelle 22 Risiko für stationären Verbleib

##### Dyspnoe:

41% der Patienten mit pulmonalem Infektionsfokus zeigten als infektionsassoziiertes Symptom eine Dyspnoe (n=16). Unter den übrigen untersuchten Patienten trat Dyspnoe bei 7,6% auf (n=10). Das Risiko für die Entwicklung von Dyspnoe bei pulmonalem Infektionsfokus unterschied sich damit hochsignifikant und betrug das 8,3-Fache des Risikos der übrigen Patienten (95% CI [3,4;20,7]  $p < 0,001$ ).

Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen:

- dem Auftreten von Verwirrtheit und einem bestimmten Infektionsfokus
- einem bestimmten Infektionsfokus und der Wahrscheinlichkeit, nach Beendigung der antimikrobiellen Therapie nach Hause entlassen werden zu können
- dem Auftreten von Fieber im Vergleich der einzelnen Infektionsfoci

### 4.11.5.3 Logistische Regression

Im Anschluss an die Datenanalyse mittels Kreuztabellen wurde die Logistische Regression als multivariates Verfahren zur Ermittlung unabhängiger Risikofaktoren für den antimikrobiellen Therapieerfolg angewandt. In die Analyse eingeschlossen wurden Fieber (ja/ nein), Infektionsfokus (vorhanden/ nicht vorhanden), Diagnostik (positive Diagnostik+Labor/ übrige Patienten), Krankheitsphase (Rehabilitations- und Präterminalphase/ Terminal- und Sterbephase) und Erregernachweis (ja/ nein). Als voneinander unabhängige Risikofaktoren für einen Therapieerfolg konnten Infektionsfokus, Erregernachweis und die Krankheitsphasen bestehen. Patienten niedrigerer Krankheitsphasen zeigten auch hier im Vergleich zu Patienten höherer Krankheitsphasen ein verringertes Risiko (0,087-fach) für eine erfolglose Therapie. Ein Erregernachweis und ein vorhandener Infektionsfokus führten jeweils zu einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Therapie (3,08-fach bzw. 3,75-fach).

unabhängige Risikofaktoren	OR	95% CI	p
Krankheitsphase	0,087	[0,04;0,19]	< 0,001
Erregernachweis	3,08	[1,25;7,56]	0,014
Infektionsfokus	3,75	[1,59;8,85]	0,002

*Tabelle 23 Unabhängige Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg*

## 5 Ergebniszusammenfassung unter Berücksichtigung der Fragestellungen

- Im Untersuchungszeitraum wurden 169 vorwiegend onkologische Patienten auf der UPE antimikrobiell behandelt (93,5% solide Tumoren, davon 39% gastrointestinale Tumoren, 20,7% urogenitale Tumoren, 15,4% Mammakarzinome, 10,6% Bronchialkarzinome). 90,5% wurden ausschließlich antibiotisch, 2,9% ausschließlich systemisch antimykotisch und 6,5% kombiniert antibiotisch und systemisch antimykotisch behandelt. Die stationäre Aufnahme erfolgte vorwiegend zur Symptomlinderung, wobei *sonstige Symptomlinderung* bei 118 Patienten (69,8%) und *Schmerzbehandlung* bei 54 Patienten (31,9%) zumindest mitbegründend waren. 49,7% der Patienten waren der Terminalphase, 33,1% der Präterminalphase, 14,8% der Rehabilitationsphase und 2,4% der Sterbephase nach Jonen-Thielemann zugeordnet. Bei 68,6% (n = 116) konnte die Infektion einem bestimmten Fokus zugeordnet werden, am häufigsten waren dabei urogenitale (38,8%), pulmonale (33,6%) und abdominelle (12%) Infektionen. Erhöhte CRP- und/ oder Leukozytenwerte zeigten sich bei 89,3% der Patienten am Tag 1 oder im weiteren Verlauf der antiinfektiven Therapie und bei 40,8% der Patienten lagen weitere wegweisende diagnostische Befunde vor. Bei 7,1% fanden sich weder Laborauffälligkeiten noch apparative Befunde dokumentiert. Ein mikrobiologischer Erregernachweis gelang bei 27,8% der Fälle. Enterokokken wurden dabei mit 21,7% am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von *Pseudomonas spp.* (15%), *Escherichia coli* (13,3%), Klebsiellen (11,7%) und *Koagulase-negative Staphylokokken* (10%). Bei 47,9% der Patienten fanden sich infektionsassoziierte Symptome dokumentiert, darunter am häufigsten Fieber (29%) und Dyspnoe (15,4%).
- Fluorochinolone (53%) und Penicilline (40,2%) kamen am häufigsten zum Einsatz, ein Präparatwechsel fand im Behandlungsverlauf bei 22,6% statt. Die intravenöse Applikationsform überwog mit 61,6%, eine Umstellung auf eine orale Therapie im Sinne einer Sequenztherapie erfolgte bei 26,7%. Durch die antimikrobielle Therapie erklärliche Nebenwirkungen fanden sich bei nur 5,9% der Fälle dokumentiert. 9,5% der Patienten wurden aufgrund schwerwiegenderer Mykosen systemisch antimykotisch mit Fluconazol, bzw. ein Patient mit Voriconazol behandelt.
- Bei 78,1% der Fälle war eine mögliche Lebensverlängerung und bei 61,5% eine erhoffte Symptomlinderung bei der Indikationsstellung der antimikrobiellen Therapie mit eingeschlossen. In 43,8% der Fälle wurde die antimikrobielle Therapie vorzeitig beendet,

wobei mitbegründend *Misserfolg* (45,9%) und *Verschlechterung des Allgemeinzustandes aus anderen Gründen* (41,9%) am häufigsten angegeben waren. Der Patientenwunsch wurde bei 10,8% dokumentiert berücksichtigt.

- Die antiinfektive Therapie wurde bei 54,4% der Patienten als erfolgreich bewertet, wobei die klinische Beurteilung bei 93,5% in die Erfolgsbeurteilung einfluss (63% rein klinische, 6,5% rein labordiagnostische und 30,4% kombiniert klinische und labordiagnostische Erfolgsbewertung). Ein Symptomverlauf über drei Tage ab Beginn der antimikrobiellen Therapie war bei nur 14,8% der untersuchten Patienten dokumentiert (30,8% der Patienten mit dokumentierten infektionsassoziierten Symptomen). Mit der Kaplan-Meier Methode ließ sich jeweils getrennt eine deutliche Abhängigkeit des kumulativen Überlebens von Therapieerfolg und Krankheitsphase darstellen. In der Cox-Regressionsanalyse stellte sich die Unabhängigkeit des signifikanten bis hochsignifikanten Einflusses beider Parameter auf das kumulative Überleben dar.
- 84 Patienten (49,7%) wurden von der Palliativstation nach Hause entlassen, die Therapie war hier zu 78,6% erfolgreich und zu 21,4% erfolglos verlaufen sowie bei 20,2% vorzeitig abgebrochen worden. Unter den 71 auf der Palliativstation verstorbenen Patienten (42%) war die antimikrobielle Therapie bei 22,5% erfolgreich und bei 77,5% erfolglos verlaufen, bei 63,4% war sie vorzeitig abgebrochen worden. 20 (12,2%) Patienten verstarben unter laufender antimikrobieller Therapie auf der Palliativstation, bei 17 dieser Patienten war kein therapeutischer Benefit durch die antimikrobiellen Therapie erkennbar. Eine erfolgreiche antimikrobielle Therapie verringerte das Risiko für das Sterben in einer stationären Einrichtung 0,12-fach.
- Das Patientenalter wirkte sich im t-Test nicht signifikant auf den Therapieerfolg aus. Mittels logistischer Regression konnten als voneinander unabhängige Risikofaktoren für eine erfolglose antimikrobielle Therapie fortgeschrittene palliativmedizinische Krankheitsphase (*therapeutischer Misserfolg für Patienten früher vs. später Krankheitsphasen* OR 0,087  $p < 0,001$ , 95%CI [0,04;0,19]), fehlender mikrobiologischer Erregernachweis (*therapeutischer Misserfolg für Patienten ohne vs. mit Erregernachweis* OR 3,08,  $p = 0,014$ , 95%CI [1,25;7,56]) und fehlender Infektionsfokus (*therapeutischer Misserfolg für Patienten ohne vs. mit Fokus* OR 3,75,  $p = 0,002$ , 95%CI [1,59;8,85]) bestehen. Keine signifikante Korrelation ergab sich (neben weiteren) zwischen Therapieerfolg und Fieber, Dyspnoe, laborchemischen Infektionsparametern, apparativen infektionsdiagnostischen Befunden und ärztlicher Therapieintention.

## 6 Diskussion

### 6.1 Infektionsassoziierte Klinik palliativmedizinischer Patienten

Infektionen von Patienten in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien gehen einerseits nicht immer mit klassischen Infektionszeichen wie Fieber oder einer Erhöhung laborchemischer Entzündungsparameter einher. Gleichzeitig sind palliativmedizinische Patienten häufig multimorbide und entsprechend polysymptomatisch. So können Symptome wie Luftnot, Schmerzen oder Verwirrtheit beispielsweise Ausdruck der weit fortgeschrittenen Grunderkrankung selbst, einer möglichen Infektion oder Folge einer neuen Medikation sein, was ihre Interpretation allgemein erschwert.

Spezifische, also durch eine Infektion durchaus erklärbare Symptome, waren in vorliegender Auswertung bei 81 von 169 Patienten (47,9%) dokumentiert. Dieser Anteil liegt deutlich unter dem in der prospektiven Analyse parenteraler antibakterieller Therapien durch Clayton et al. dokumentierten Anteil von 34 der 43 ausgewerteten Fälle (79%) [38]. Welche Symptome dort genau betrachtet wurden, ist dieser Arbeit allerdings nicht zu entnehmen. In unserer Analyse waren Fieber (n=49, 29%) und Dyspnoe (n=26, 15,4%) die am häufigsten dokumentierten infektionsassoziierten Symptome. An weiteren waren Verwirrtheit (n=11), Schmerz (n=6), Geruchsbelästigung (n=3), Schwellung/ Rötung (n=2), Husten (n=1) und Somnolenz (n=1) erfasst. Eine Übereinstimmung mit der tatsächlichen Symptomprävalenz scheint äußerst fraglich. Auch wenn sich beispielsweise Pneumonien besonders bei schwerkranken und alten Patienten oft klinisch nur wenig spezifisch präsentieren, ist es doch unwahrscheinlich, dass lediglich bei einem der 39 Patienten mit vermuteter Pneumonie Husten auftrat. Auch trug in Diskrepanz zur Anzahl von Patienten, bei denen sich spezifische Symptome dokumentiert fanden (47,9%), eine erhoffte Symptomlinderung bei über 60% der Patienten zur antimikrobiellen Therapieentscheidung bei.

Schwierigkeiten bei der Einordnung einzelner Symptome beeinflussen die Erfassung von Symptomen durch die behandelnden Ärzte und Pflegekräfte, die nicht routinemäßig im Krankenblatt dokumentiert werden. So werden zahlreiche vom Behandlungsteam wahrgenommene Symptome außerhalb prospektiver Studien häufig nicht dokumentiert. Zusätzlich konnte im Rahmen von Validierungsstudien von Patientenfragebögen gezeigt werden, dass sich das Spektrum dokumentierter Symptome durch die behandelnden Ärzte

zum Teil erheblich von dem in Patientenfragebögen erfassten unterscheidet [41]. Eine Bewertung der niedrigen Rate spezifischer Symptome ist, wie auch von Vitetta et al. in ihrer Analyse bakterieller Infektionen bei Hospizpatienten angemerkt, bei retrospektiven Studien also nur bedingt möglich [26]. Die lückenhafte Dokumentation setzt sich beim Symptomverlauf fort. Bei lediglich gut 30% der Patienten mit dokumentierten, spezifischen Symptomen war ein Symptomverlauf über drei Tage in den Patientenakten festgehalten, obwohl eine klinische Verbesserung bei der Hälfte der ausgewerteten Patienten als Kriterium einer erfolgreichen Therapie interpretiert wurde.

Die Erfassung infektionsspezifischer Symptome ist zur besseren Eingrenzbarkeit des Infektionsfokus im Rahmen antimikrobieller Therapieentscheidungen sicher nützlich (siehe auch Kapitel 6.6.5, Behandlungsvorteil bei vorhandenem vs. fehlendem Infektionsfokus). Unsere Analyse ergab jedoch keinen generellen Behandlungsvorteil durch vorhandene (und dokumentierte) infektionsspezifische Symptome. Im klinischen Alltag scheint die Einschätzung des Allgemeinzustandes für die klinische Beurteilung sowohl im Rahmen antimikrobieller Therapieentscheidungen als auch als Verlaufsparemeter bedeutsamer als die Erfassung einzelner infektionsspezifischer Symptome zu sein. Aus vorliegender Auswertung ergeben sich keine Empfehlungen für ein abweichendes Vorgehen außerhalb von Studien.

Vergleichsmöglichkeiten zu anderen Studien, was die Häufigkeit einzelner, von uns als infektionsassoziiert ausgewerteten Symptomen angeht, fehlen. Auch die Angaben von Lam et al., die in ihrer retrospektiven Auswertung 120 Infektionsepisoden bei 84 palliativmedizinischen Patienten analysierten sind nur bedingt vergleichbar, da Fieber z.B. gar nicht, dafür aber andere, nur fraglich als „infektionsspezifisch“ einordenbare Symptome wie *allgemeine Schwäche* und *Angst* als solche bewertet wurden [34].

### **6.1.1 Fieber als infektionsassoziiertes Symptom**

Lediglich 49 Patienten (29%) vorliegender Auswertung entwickelten vor Beginn der antimikrobiellen Therapie als Ausdruck einer möglichen Infektion Fieber. Annähernd die Hälfte dieser Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Dokumentation des Fieberanstiegs fiebersenkende Schmerzmittel und/ oder Glukokortikoide. Unsere Untersuchung konnte die Annahme, dass die Entwicklung von Fieber als möglicher früher Infektionshinweis zu höheren therapeutischen Erfolgsraten durch frühzeitigere Einleitung einer antimikrobiellen Therapie führt, nicht bestätigen. Die Erfolgchancen bei antimikrobieller Therapie unterschieden sich weder signifikant bei fiebernden im Vergleich zu afebrilen Patienten, noch bei Patienten mit antipyretischer im Vergleich zu Patienten ohne fiebersenkende Medikation.

Mit Fieber einhergehende Infektionen verliefen damit in unserer Auswertung auch nicht bedrohlicher, was in schlechteren therapeutischen Erfolgswahrscheinlichkeiten zum Ausdruck gekommen wäre.

Anders als bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Neutropenie [7] ergab sich somit kein Hinweis, der für einen sofortigen Beginn einer antibakteriellen Therapie bei Auftreten von Fieber als einzigem Infektionshinweis spricht.

### **6.1.2 Dyspnoe als infektionsassoziiertes Symptom**

Bei Patienten mit weit fortgeschrittener onkologischer Erkrankung korreliert Dyspnoe in mehreren Analysen alleine, oder in Kombination mit anderen Patientencharakteristika, signifikant mit einer schlechten Überlebensprognose [29, 42-45]. Dies könnte bei der Abschätzung der Lebenserwartung eines Patienten und damit einhergehenden Entscheidungen bei der weiteren Therapieplanung hilfreich sein. In den aufgeführten Studien wurde Dyspnoe allerdings als Symptom verschiedenster Ursachen (z.B. Lungenödem, Herz- oder Nierenversagen) gemeinsam ausgewertet und nicht speziell als infektionsassoziiertes Symptom. Möglicherweise machen jedoch vornehmlich die nicht infektionsbedingten Fälle die schlechte Überlebensprognose in den erwähnten Analysen aus. Ein direkter Vergleich dieser Ergebnisse mit unseren Daten, in denen das generelle Auftreten von Dyspnoe bei hospitalisierten palliativmedizinischen Patienten nicht erfasst ist, bietet sich daher nur bedingt an. Die Ergebnisse sind auch nicht direkt auf unsere Fragestellung nach der prognostischen Bedeutung von infektionsassoziiierter Dyspnoe im Rahmen antimikrobieller Therapieentscheidungen übertragbar. Eine ähnliche Fragestellung findet sich lediglich in der Auswertung von Lam et al., wobei hier im Unterschied zu unserer Auswertung ein antimikrobieller Therapieerfolg mit einer verlängerten Überlebenszeit gleichgesetzt wurde [34].

Das Auftreten von Dyspnoe unterschied sich in unserer Untersuchung nicht signifikant zwischen Patienten mit erfolgreicher und erfolgloser Therapie. Patienten mit und ohne Dyspnoe waren auch zu nahezu gleich großen Teilen auf von der Palliativstation entlassene und dort verstorbene Patienten verteilt. Damit kann unsere Analyse die Ergebnisse der Auswertung von Lam et. al., in der sich Dyspnoe als unabhängiger Prognosefaktor zeigte, nicht bestätigen. In unserer Auswertung war Dyspnoe das einzige dokumentierte, spezifische Symptom, für das sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem bestimmten Infektionsfokus ergab. Sie bestand bei 41% der Patienten mit pulmonalem Infektionsfokus. So entwickelten Patienten mit Pneumonie gut nachvollziehbar achtmal häufiger Atemnot im

Vergleich zu den übrigen antimikrobiell behandelten Patienten, unter denen nur 10 Patienten (6%) Zeichen einer Atemnot zeigten.

Unsere Ergebnisse weisen demnach auf, dass infektionsspezifische Dyspnoe zwar bei der Infektionslokalisierung hilfreich sein kann, jedoch nicht als prognostisches Kriterium im Rahmen der antimikrobiellen Therapieerwägung herangezogen werden kann.

## **6.2 Erregerspektrum bei bakteriellen Infektionen palliativmedizinischer Patienten**

Insgesamt wurden 60 bakterielle Erreger bei 44 Patienten nachgewiesen.

In vorangehenden Untersuchungen zu Infektionen palliativmedizinischer Patienten fanden sich ähnliche Muster an isolierten Erregern [26-28, 33, 38, 39]. In diesen Studien waren die relativen Häufigkeiten der nachgewiesenen Erreger, unabhängig davon, ob es sich um hospitalisierte oder ambulante Patienten handelte, ebenfalls vom urogenitalen Infektionsfokus dominiert und *Escherichia coli* wurde durchweg am häufigsten isoliert. Reinbolt et al. schlossen daraus, dass Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung am Lebensende möglicherweise generell ähnliche Infektionsmuster aufweisen [33].

Unter den 60 nachgewiesenen bakteriellen Erregern in unserer Studie waren jedoch Enterokokken mit 13 Nachweisen die mit Abstand am häufigsten nachgewiesenen Erreger. Es folgten *Pseudomonas species* mit neun, *Escherichia coli* mit acht, *Koagulase-negative Staphylokokken* mit sechs und *Klebsiella pneumoniae* mit vier Nachweisen. Die relativen Häufigkeiten der Erreger werden folgend unter den verschiedenen Infektionsfoci weiter diskutiert.

### **6.2.1 Urogenitaler Infektionsfokus**

Harnwegsinfektionen waren in unserer Auswertung bei 38,8% der Patienten dokumentiert und werden generell für 30-40% aller nosokomialen Infektionen verantwortlich gemacht [46].

Dies erklärt sich vor allem durch das hohe Durchschnittsalter hospitalisierter Patienten, deren Multimorbidität, vermehrte Stuhl- und Harninkontinenz und verstärkte Infektionsdisposition [47].

Unter den hier ausgewerteten Fällen mit urogenitalem Infektionsfokus wurden 29 Erreger bei 24 Patienten isoliert. Auffällig ist die im Vergleich zu anderen Studien in unserer Auswertung insgesamt geringe Nachweisrate von *E. coli* in der Urinkultur bei mikrobiologischem Hinweis auf eine urogenitale Infektion. Zwar ist ein Shift in der Erregerhäufigkeit bei nosokomialen Harnwegsinfektionen hin zu einer zunehmenden Bedeutung von Enterokokken und anderen

Erregern und eine abnehmende Bedeutung der bei einfachen Harnwegsinfektionen in 50 - 80% ursächlichen *E. coli* Bakterien beschrieben [47, 48]. Trotzdem bleibt die dominierende Rolle von *E.coli* auch bei nosokomialen Infektionen und Infektionen von Patienten mit Harnblasenkatheter insgesamt bestehen. Dies scheint auch für palliativmedizinische Einrichtungen zu gelten. Hier machte *E.coli* zwischen 39-42% der in der Urinkultur mikrobiologisch isolierten bakteriellen Erreger aus [27, 32, 38], in unserer Auswertung waren es dagegen lediglich 10,3% (3 Fälle). In der Studie von Homsy et al. [27] wurden dabei nur Patienten mit mindestens einem positiven mikrobiologischen Erregernachweis eingeschlossen, bei Pereira et al. [28] fehlten entsprechende Angaben und in der Studie von Vitetta et al. [26] war bei 70,5% der Harnwegsinfektionen eine Erregerisolierung gelungen. Auch der in unserer Studie geringere Anteil an Harnwegsinfektionen mit isoliertem Erreger (53,5%) vermag die Diskrepanz beim Nachweis von *E.coli* nicht zu erklären. Bei 37,3% der von uns ausgewerteten Fälle (n = 11) und damit am häufigsten, wurden hingegen Enterokokken im Urin nachgewiesen. Nachdem diese im Mittelstrahlurin oft als Kontamination auftreten und in unserer, sowie vergleichbaren Studien, nicht nach der Art der Gewinnung unterschieden wurde, muss diese hohe Anzahl an Nachweisen vorsichtig interpretiert werden. Wenigstens bei zwei Patienten, bei denen keine urogenitalen Fremdkörper dokumentiert waren, der Enterokokkennachweis also höchstwahrscheinlich aus dem Mittelstrahlurin erfolgte und zusätzlich als Mischinfektion nachgewiesen wurde, liegt nahe, dass der Erreger eher kontaminationsbedingt nachgewiesen worden war. Bei vier Patienten mit Harnblasenkatheter und bei zwei Patienten mit Nephrostoma fanden sich die Enterokokken als einziger nachgewiesener Erreger. Hier war der Erregernachweis also eher nicht durch Kontamination bei der Materialgewinnung erklärlich.

Nach aktuellen Leitlinien bzw. Studienergebnissen wird empfohlen, bei der empirischen Therapie von Harnwegsinfektionen das häufigere Auftreten von Enterokokken zumindest bei komplizierten Harnwegsinfektionen und besonders bei liegendem Harnblasenkatheter zu bedenken [36, 48]. Die von uns erhobenen Erregerhäufigkeiten bei urogenitalem Infektfokus sprechen, trotz der erwähnten Einschränkungen, für ein ebensolches Vorgehen bei Harnwegsinfektionen palliativmedizinischer Patienten.

In 3 Fällen (10,3%) und damit ebenso häufig wie *E.coli* wurden *Pseudomonas species* isoliert. Die Bedeutung von Pseudomonaden als Erreger nimmt ebenfalls bei komplizierten Harnwegsinfektionen und katheterisierten Patienten zu. So kann *Pseudomonas aeruginosa* besonders bei älteren oder geschwächten Patienten, deren Immunsystem durch z.B. Diabetes

mellitus, Glukokortikoidmedikation oder antineoplastische Therapien supprimiert ist, zu fulminant septischen Krankheitsverläufen führen [48, 49]. Unsere Analyse erbrachte jedoch keinen Hinweis für eine solche Situation auch bei palliativmedizinischen Patienten. Die urogenitalen Pseudomonasinfektionen konnten hier alle komplikationslos und erfolgreich antibiotisch behandelt werden, so dass sich daraus keine speziellen Behandlungsempfehlungen für unser Kollektiv ergeben.

### 6.2.2 Pulmonaler Infektionsfokus

Ein pulmonaler Infektionsfokus war in unserer Studie der zweithäufigste und bei 39 Patienten, das waren 33,6% der Patienten mit Infektionsfokus, dokumentiert. Bei 7 dieser Patienten wurden insgesamt 12 relevante bakterielle Erreger im Bronchialsekret/ Sputum isoliert, dies entspricht 20% der isolierten Erreger. Ein Erregernachweis gelang damit bei knapp 18% pulmonaler Infektionen, was unter der Nachweisrate von einem Drittel der Fälle unter üblicher klinischer Diagnostik bzw. zwei Drittel der Fälle unter Ausschöpfung aller Möglichkeiten (inklusive Lungenbiopsie) liegt [50]. Invasivere Methoden zur Materialgewinnung wie bronchoalveoläre Lavage oder gar Lungenbiopsien wurden im untersuchten Kollektiv allerdings bei keinem Patienten unternommen, was unter 6.6.4 weiter diskutiert wird. Eine üblich versuchte Erregerisolierung mittels Blutkultur war ebenfalls offenbar in keinem der Fälle erfolgt oder gelungen.

Isoliert wurden in absteigender Reihenfolge *Klebsiellen*, *E.coli*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Ähnliche Erregerspektren sind für multimorbide, immungeschwächte Patienten sowie nosokomiale Pneumonien [13] unabhängig von der Grunderkrankung und auch in vergleichbaren palliativmedizinischen Untersuchungen beschrieben [26-28, 39]. Damit ergibt sich diesbezüglich auch aus unseren Daten keine von den allgemein für ambulante und nosokomiale Pneumonien entwickelten Therapieempfehlungen abweichende Behandlungsempfehlung für pulmonale Infektionen palliativmedizinischer Patienten (siehe 1.4.5.8).

### 6.2.3 Infektionen von Venenkathetern

Venenkatheter-assoziierte Infektionen stellen die häufigste Ursache von Bakteriämien in Krankenhäusern dar [51]. Die Diagnose einer systemischen Katheter-assoziierten Infektion stützt sich maßgeblich auf einen Keimnachweis in der Blutkultur, da alleine durch direkt vom Katheter isolierte Erreger nicht von einer reinen Besiedelung unterschieden werden kann [52]. Im Erhebungszeitraum vorliegender Analyse wurde lediglich je einmal aufgrund einer Infektion eines zentral-venösen Katheters (ZVK), einer Portinfektion und eines peripheren

Venenkatheters antimikrobiell behandelt. In allen von uns ausgewerteten Fällen wurden *Koagulase-negative Staphylokokken* (CNS) in der Blutkultur isoliert, welche trotz breitem Erregerspektrum auch generell als Erreger systemischer Katheter-assoziiierter Infektionen dominieren [53-55]. Die antibiotische Therapie war trotz resistenzgerechter Behandlung lediglich bei der ZVK-Infektion erfolgreich verlaufen, die beiden weiteren Patienten sind an der Infektion verstorben.

Viele als prädisponierend identifizierte Faktoren finden sich auch bei palliativmedizinischen Patienten. Dazu gehören eine lange Verweildauer des Katheters [56, 57], eine hochkalorisch-parenterale Ernährung über den Zugang [58] neben allgemeiner Schwächung des Immunsystems [59, 60]. Trotz der vermuteten Prädisposition nehmen Infektionen von Venenkatheter jedoch nach unseren Ergebnissen keinen größeren Stellenwert bei palliativmedizinischem Kollektiv ein. Dies deckt sich mit Ergebnissen früherer Studien [26, 27, 33, 34, 39]. Die Therapie kann sich daher nach allgemeinen Behandlungsempfehlungen für diesen Infektionsfokus, wie sie z.B. von der *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) formuliert wurden, richten [61].

## **6.3 Antibiotische Therapie auf der UPE - Graz**

### **6.3.1 Ärztliche Indikation zur antimikrobiellen Therapie**

Im Rahmen der Auswertung der Patientenakten wurde retrospektiv die antimikrobielle Therapieindikation zugeordnet. Diese Indikation konnte durch erhoffte Lebensverlängerung, Symptomlinderung oder beides begründet sein. Dabei war in 3,5% der Fälle (n=6) die Indikation in den Patientenakten nicht mehr nachvollziehbar. Insgesamt überwog eine erhoffte Lebensverlängerung als berücksichtigter Faktor (78,1%) eine erhoffte Symptomlinderung (61,5%). Nachdem in unsere Erfolgsdefinition ein Überlebensvorteil bei kurativer Infektionsbehandlung nicht getrennt von einem symptomatischen Benefit einfluss, lässt sich nicht auswerten, in wie weit diese Ziele erreicht werden konnten. Die Varianzanalyse ergab jedenfalls keine statistisch signifikante Auswirkung von subjektiver Therapieindikation auf den antimikrobiellen Therapieerfolg.

### **6.3.2 Verschreibungsmuster von Antibiotika**

Antibiotika aus der Gruppe der Fluorochinolone, insbesondere Ciprofloxacin, waren in unserer Analyse die am häufigsten monotherapeutisch oder in Kombination verwendeten Antibiotika. Sie kamen bei 87 Patienten, das entspricht 53% der hier ausgewerteten antibiotisch behandelten Patienten, zum Einsatz.

Der Einsatz von Präparaten aus der Substanzklasse der Fluorochinolone hat seit ihrer Markteinführung Mitte der 80-er Jahre sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich stetig zugenommen. Gründe dafür sind ihre prinzipiell sehr gute orale Bioverfügbarkeit und ihr breites Wirkspektrum, was vor allem auf neuere Substanzen dieser Wirkstoffklasse zutrifft. Hinsichtlich ihrer Verträglichkeit sind die heute üblichen Fluorochinolone zwar insgesamt ähnlich zu bewerten wie andere übliche Antiinfektiva, es bestehen jedoch einige spezifische Risiken für seltene unerwünschte Nebenwirkungen, die für besondere Patientengruppen beachtet werden müssen [62]. So steigt vor allem das Risiko für zentralnervöse Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Schwindel, psychotische Reaktionen, Krampfanfälle) bei älteren Patienten deutlich an [62-65]. Zusätzlich erhöht sich die Gefahr des Auftretens unerwünschter Wirkungen durch z.T. ausgeprägte Medikamenteninteraktionen. Beispiele für bedeutsame Interaktionen sind die Häufung epileptischer Anfälle und anderer neurotoxischer Nebenwirkungen in Kombination mit der Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika, eine Resorptionshemmung von Chinolonen durch Chelatbildung bei gleichzeitiger Gabe von Antazida, die Hemmung des Metabolismus von anderen Arzneistoffen, die durch die hepatische mischfunktionelle Oxygenase Cytochrom P450 1A2 verstoffwechselt werden (z.B. Theophyllin, Olanzapin, Clozapin, Coffein) oder das Auftreten lebensbedrohlicher Arrhythmien bei gleichzeitiger Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse IA oder III [62, 64, 66-70]. Palliativmedizinische Patienten machen damit ein Kollektiv aus, bei dem diesen Aspekten besondere Beachtung geschenkt werden und der breite Einsatz von Fluorochinolonen nicht unkritisch erfolgen sollte. Auch die parallel zu ihrem vermehrten Einsatz deutlich angestiegenen Resistenzen bei wichtigen Infektionserregern im gram-positiven sowie gram-negativen Bereich müssen beim Einsatz von Fluorochinolonen bedacht werden [71, 72].

Die antibiotischen Verschreibungsmuster vergleichbarer Arbeiten decken sich nur zum Teil. Ein dem unseren ähnliches Ergebnis findet sich in der von Oneschuk et al. veröffentlichten kanadischen Studie [37], in der das Muster antibiotischer Behandlungen in der letzten Lebenswoche eines Akutkrankenhauses, einer Palliativstation und im Hospiz im Erhebungsjahr 1996 miteinander verglichen wurden. Hier war Ciprofloxacin das am häufigsten auf der einbezogenen Palliativstation und im Hospiz verschriebene Präparat, im Akutkrankenhaus war es ein Cephalosporin. Präparate letzterer Gruppe kamen in unserer Auswertung bei lediglich 5,5% zum Einsatz. Bei Reinbolt et al. [33], in deren Studie von 2005 die symptomatische Behandlung ambulant betreuter Hospizpatienten ausgewertet wurde, überwog ebenfalls deutlich der Einsatz von Fluorochinolonen

(Datenerhebungszeitraum 2001-2003). Hauptsächlich wurde hier jedoch das sich durch ein breiteres Wirkspektrum auszeichnende neuere Levofloxacin verabreicht. Unter den weiteren vergleichbaren Studien dominierte jeweils der Einsatz von Cotrimoxazol [26, 28, 38]. Diese Daten waren zwischen 1997 und 2000 erfasst worden, so dass die Unterschiede im Verschreibungsmuster nicht auf die Erhebungszeiträume zurückzuführen sind.

Kombinationen aus Sulfonamid und Diaminopyrimidin kamen bei uns nur selten zum Einsatz (4,3% der antibakteriellen Therapien). Zu weiteren in unserer Auswertung insgesamt häufig eingesetzten Präparaten gehörten Penicilline (40,2% der antibakteriellen Therapien) sowie Carbapeneme und Makrolide, die je rund 10% der antibakteriellen Therapien ausmachten. Die eingesetzten Antibiotika werden folgend in Verbindung mit den beiden häufigsten Infektionslokalisationen weiter betrachtet.

### **6.3.2.1 Urogenitaler Infektionsfokus**

Die Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Präparate insgesamt war in unserer und den weiteren diskutierten Studien hauptsächlich auf die Behandlung des dominierenden urogenitalen Infektionsfokus zurückzuführen [26, 28, 33, 37, 38]. Entsprechend wurden in unserer Studie bei getrennter Betrachtung des Verschreibungsmusters urogenitaler Infektionen ebenfalls Fluorochinolone mit Abstand am häufigsten verschrieben. Sie kamen sowohl bei erfolgreich als auch erfolglos behandelten bakteriellen urogenitalen Infektionen bei jeweils rund 70% zum Einsatz. Der Therapieerfolg war hier also nicht auf Unterschiede im antibiotischen Verschreibungsmuster, sondern plausibler auf die Resistenzsituation der dominierenden Erreger zurückzuführen. Die in unserer Auswertung am häufigsten isolierten Enterokokken weisen bereits eine intrinsische Resistenz gegenüber Ciprofloxacin auf. Zudem liegt der Anteil resistenter Stämme von z.B. *Enterococcus faecalis* bei weit über 20 % [73]. Gut mit der Resistenzlage vereinbar, war die antibakterielle Therapie mit Ciprofloxacin in unserer Auswertung bei alleinigem Enterokokkennachweis nur in der Hälfte der Fälle erfolgreich verlaufen. Die sonst üblicherweise bei Harnwegsinfektionen dominierenden *E.coli* und die übrigen Enterobacteriaceae-Species weisen zwar eine relativ hohe in-vitro Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin auf, allerdings ist eine starke Zunahme resistenter Stämme seit 1990 zu verzeichnen [65, 71, 72]. Wie bereits unter 6.2.1 diskutiert, ist eine Anpassung der empirischen Therapie von Harnwegsinfektionen bei palliativmedizinischen Patienten an diese Ergebnisse zu empfehlen.

### 6.3.2.2 Pulmonaler Infektionsfokus

Bei pulmonalem Infektionsfokus kamen Penicilline unabhängig vom Therapieerfolg am häufigsten zur Anwendung (59%). Unter den erfolglos Therapierten überwog der Einsatz anderer Präparate die Penicillintherapie. Hier wurde in fünf Fällen erfolglos mit einem Cephalosporin therapiert, in zwei Fällen mit einem Fluorochinolon und in jeweils einem Fall mit einem Makrolid und Carbapenem.

Im internationalen Vergleich von Studienergebnissen unterschied sich das Verschreibungsmuster jedoch erheblich. So kam beispielsweise, sowohl in der australischen Studie von Vitetta et al. [26] als auch in der kanadischen Untersuchung von Pereira et al. [28], bei urogenitalem und bei pulmonalem Infektionsfokus Trimethoprim am häufigsten zum Einsatz, bei Vitetta et al. sogar vorwiegend monotherapeutisch ohne kombinierten Beta-Lactamase-Inhibitor. Auch in der Studie von White et al. [39] wurde keiner der 45 Patienten mit Atemwegsinfektion mit einem Penicillin behandelt, hier stand an erster Stelle Levofloxacin (n=13), gefolgt von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (n=6). Lediglich in der Auswertung von Reinbolt et al. [33] überwog ebenfalls der Einsatz eines Penicillins. In diesen beiden US-amerikanischen Studien kam jedoch ebenfalls am zweithäufigsten die in unserer Auswertung in keinem der Fälle eingesetzte und bei pulmonalem Infektionsfokus im deutschsprachigen Raum auch nicht übliche Kombination von Trimethoprim/Sulfamethoxazol zum Einsatz. In allen hier diskutierten Studien wurden die Antibiotika vornehmlich im Sinne einer empirischen Therapie eingesetzt.

Auch in US-amerikanischen Therapieempfehlungen, wie beispielsweise die der *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* und *American Thoracic Society* [74, 75] finden sich keine Empfehlungen zum Einsatz von Trimethoprim/Sulfamethoxazol zur empirischen Therapie bei ambulanten oder nosokomialen Pneumonien, so dass das Verschreibungsmuster in den verglichenen Studien nicht nachvollziehbar ist. Das Muster eingesetzter antibakterieller Therapien unserer Analyse kommt den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft zur kalkulierten Antibiotikatherapie bei ambulanten und nosokomialen Pneumonien nach [35, 76], was auch weiter empfohlen werden kann.

### 6.3.3 Umstellungen während der antibiotischen Therapie

Mit Abstand häufigste Begründung für einen Präparatwechsel, die bei 73% der insgesamt 37 Umstellungen (22,6% der antibiotisch behandelten Patienten) angegeben wurde, war Nichtansprechen auf die antibiotische Therapie. Der Anteil an Umstellungen nach Antibiogramm scheint mit nur 13,5% (n=5) im Vergleich dazu zwar sehr niedrig, bei einer

generellen mikrobiologischen Nachweisrate von knapp 30% in vorliegender Auswertung jedoch plausibel. Ein ebenso geringer Anteil wurde aufgrund von Nebenwirkungen umgestellt (n=4). Die Umstellungsraten bei Pereira et al. waren ähnlich hoch. Hier wurde jedoch hauptsächlich nach Antibiogramm umgestellt und nur bei weniger als 30% empirisch [28]. In immerhin 8 der vorliegend ausgewerteten Fällen erfolgte noch ein zweiter, in einem Fall sogar noch ein dritter Präparatwechsel.

In unserer Untersuchung wirkte sich ein Therapieversagen der initialen antibakteriellen Therapie und damit letztlich die Verzögerung einer suffizienten Infektionsbehandlung nicht signifikant auf den Therapieerfolg aus. Im untersuchten Kollektiv hatte damit eine gezielte antimikrobielle Therapie einen im Vergleich zu einer raschen Infektionsbehandlung größeren Einfluss auf den Therapieerfolg. Diagnostische Befunde bzw. der klinische Verlauf können daher zur besseren Eingrenzbarkeit des Infektgeschehens vor Therapiebeginn eher abgewartet werden.

### **6.3.4 Applikationsmodus**

Bei der Applikationsart dominierte in unserer Auswertung die intravenöse Gabe. Sie erfolgte bei 61,6% und damit 101 Patienten initial und wurde bei 74 Patienten (73,2%) bis zum Therapieende beibehalten. Bei Pereira et al. [28] und Vitetta et al. [26], welche den antibiotischen Applikationsmodus einer Palliativstation bzw. eines Hospiz analysierten, erfolgte hauptsächlich eine orale antimikrobielle Medikation (72-82%). Es fanden sich damit in unserer, sowie in der Auswertung von Homsy et al. [27] nahezu umgekehrte Verhältnisse von oraler zu intravenöser Antibiotikagabe. In der Studie von Oneschuk et al. [37], in welcher der Applikationsmodus in drei Settings palliativmedizinischer Behandlung verglichen wurde, fand sich mit 65% lediglich im Akutkrankenhaus ein dem unseren ähnlich hoher Anteil intravenöser Gaben. Eine Erklärung hierfür wird von den Autoren im möglicherweise aggressiveren Behandlungsansatz in einem Akutkrankenhaus im Vergleich zu einer Palliativstation oder Hospizen, wo die Rate intravenöser Behandlungen am niedrigsten lag, gesucht.

Im Sinne einer antibiotischen Sequenztherapie konnten 26,7% der initial intravenös behandelten Patienten unserer Auswertung im Verlauf auf eine orale Applikationsform umgestellt werden. Wurde eine initial orale Applikationsform gewählt, erfolgte hingegen nur bei 17,5% eine Umstellung.

Prinzipiell ist die orale antibiotische Therapie weniger aufwendig, sowie kostengünstiger und sollte daher nach Möglichkeit angestrebt werden. Dies findet inzwischen auch in den antibiotischen Therapieempfehlungen für hämato-onkologische Patienten in der Neutropenie

Berücksichtigung [7, 9]. Einschränkungen können sich je nach Präparat durch unzureichende Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation sowie Medikamenteninteraktionen ergeben [66, 77]. Palliativmedizinische Patienten leiden außerdem vielfach unter Symptomen wie Erbrechen, Schluckstörungen oder Ileus. In diesen Fällen kommt ein oraler Applikationsmodus nicht in Frage. In unserer Auswertung lag die Erfolgsrate bei Patienten, die rein oder zumindest teilweise intravenös antimikrobiell behandelt wurden mit 60 von 99 Patienten (60,6%) zudem etwas höher als bei oraler Applikation, wo die Therapie bei lediglich 32 von 70 Patienten (45,7%) erfolgreich verlaufen war. Eine mögliche höhere Ansprechrate bei intravenöser Applikationsform wird auch in der Studie von Lam et al. diskutiert [34]. Da in unserer Analyse die Entscheidungsbegründung für die jeweilige Applikationsform nicht ausgewertet werden konnte, kann aus unseren Daten keine generelle Empfehlung für die Wahl der Applikationsform abgeleitet werden. Die Frage nach Rationalen für die Wahl der Applikationsform muss im Rahmen prospektiver Untersuchungen mit dokumentierter Begründung für die Entscheidung weiter geklärt werden. Trotz möglicher Rationalen für einzelne Patienten scheint die hohe Rate intravenöser Applikationen in unserer Auswertung, vor dem Hintergrund der in aller Regel größeren Patientenbelastung, nicht gerechtfertigt.

### **6.3.5 Nebenwirkungen**

Die Anzahl der unter der antimikrobiellen Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen lag mit lediglich 10 dokumentierten Fällen (5,9%) niedriger als von den behandelnden Ärzten erwartet.

Mit drei Fällen am häufigsten war Nephrotoxizität als Nebenwirkung dokumentiert. Vergleichsmöglichkeiten aus anderen Studien fehlen. Jedoch werden schon in der Roten Liste für das in unserer Studie am häufigsten eingesetzte Ciprofloxacin durchschnittliche Nebenwirkungsraten von 5 bis 10% angegeben [78]. Eine höhere Nebenwirkungsrate wäre im untersuchten Kollektiv ohnehin und zusätzlich im Rahmen von Arzneimittelinteraktionen, wie unter 6.3.2 diskutiert, sicherlich anzunehmen. Wie bereits erwähnt, ist das Dokumentationsverhalten von einzelnen, nicht routinemäßig im Krankenblatt erfassten Symptomen durch die behandelnden Ärzte unter anderem durch die Schwierigkeit der Einordnung einzelner Symptome bei polysymptomatischen, multimorbiden Patienten beeinflusst. Die Diskrepanz der Häufigkeit dokumentierter, durch Antibiotika oder Antimykotika erklärlicher Nebenwirkungen, kann aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nur vorsichtig bewertet werden. Die Annahme einer möglichen höheren Inzidenz und damit Relevanz von Nebenwirkungen bei der antimikrobiellen Therapie des untersuchten Kollektivs lediglich durch die hier vorliegenden Daten kann nicht verworfen werden. Eine

Fehlinterpretation bzw. -erfassung vor allem von zentralnervösen Nebenwirkungen scheint beim häufigen Einsatz von Fluorochinolonen im Untersuchungszeitraum und dafür vulnerablen Kollektiv wahrscheinlich.

## 6.4 Pilzinfektionen

Unter den opportunistischen Mykosen, die Haut, Schleimhäute sowie innere Organe betreffen können, kommen Infektionen durch *Candida albicans* am häufigsten vor.

In unserer Analyse wurden nur Mykosen ausgewertet, bei denen nach Ansicht der behandelnden Ärzte eine systemische antimykotische Therapie indiziert war. Übliche lokale antimykotische Behandlung bei einfachem Mundsoor wurde demnach nicht einbezogen. In der Mehrzahl der Fälle (11 von insgesamt 16 Patienten) erfolgte die antimykotische parallel zu einer antibiotischen Therapie. Unter den ausschließlich antimykotisch behandelten Patienten fanden sich drei Patienten mit oropharyngealer Candidiasis und zwei Patienten mit Sooroesophagitis. Bei 8 Patienten, die systemisch antimykotisch therapiert worden waren, fand sich kein Fokus dokumentiert. An Erregern wurden lediglich je einmal *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* und nicht näher differenzierte Sprosspilze isoliert, was unter den folgenden Infektionslokalisationen weiter diskutiert wird.

### 6.4.1 Oropharyngeale Candidiasis

*Candida albicans* lässt sich auch bei 30-55% gesunder Individuen in der Mundhöhle nachweisen [79]. Schon daraus lässt sich folgern, dass ein alleiniger mikrobiologischer Nachweis nicht mit einer Infektion gleichzusetzen ist. Das klinische Bild oropharyngealer Candidiasis reicht von pseudomembranösen und erythematösen Formen zu Zahnfleischentzündungen und anderen Erscheinungsformen [80]. Auch der Leidensdruck betroffener Patienten ist sehr variabel. So kann die Lebensqualität mancher Patienten erheblich eingeschränkt und zusätzlich die orale Nahrungsaufnahme stark reduziert sein [79]. Orale Candidiasis kann auf die Mundhöhle begrenzt bleiben, sich lokal auf den Ösophagus ausbreiten [81], oder sich selten auch zu einer systemischen Infektion ausweiten [79, 82]. Die Prävalenz wird in der Literatur zwischen 8% und 94% angegeben. Die Diskrepanzen sind zumindest teilweise auf unterschiedliche diagnostische Kriterien zurückzuführen. Während in manchen Arbeiten nur Patienten mit dem klinischen Bild einer pseudomembranösen Candidiasis ausgewertet und die Prävalenzangabe damit eher zu niedrig ausfiel, ist eine eher zu hohe Angabe aus denjenigen Studien zu erwarten, deren Diagnose auf unspezifischen mikrobiologischen Untersuchungen oder anderen ausschließlich klinischen Kriterien beruhte

[80]. Davies et al. merken in Ihrer Studie zu oraler Candidiasis bei palliativmedizinischen onkologischen Patienten an, dass das klinische Bild doch relativ unspezifisch sein und daher z.B. mit bakteriellen Infektionen verwechselt werden kann. Die definitive Diagnose einer oropharyngealen Candidiasis in ihrer Studie beruhte daher auf dem Vorliegen sowohl klinischer als auch mikrobiologischer Anzeichen womit sich eine Prävalenz von 30% im untersuchten Kollektiv zeigte [80]. Die drei hier ausgewerteten Patienten mit oropharyngealer Candidiasis als einzigem Infektionsfokus waren, den aktuellen systemischen Therapieempfehlungen für Einrichtungen ohne gehäuftes Vorkommen Fluconazol resistenter Candida Stämme entsprechend, erfolgreich mit Fluconazol behandelt worden [83, 84]. Zwei weitere Patienten wurden neben der systemischen Therapie mit Fluconazol bei oropharyngealer Candidiasis antibiotisch aufgrund einer weiteren Infektion behandelt, an der sie letztlich verstarben. Die Entscheidung zur systemischen antimykotischen Therapie bei oropharyngealer Candidiasis wurde in unserer Auswertung rein aufgrund der Ausprägung des klinischen Erscheinungsbildes getroffen, was sicherlich kritisch betrachtet werden kann. Resistenten Candida Stämmen scheint im untersuchten Kollektiv zwar keine bedeutende Rolle zuzukommen, trotzdem ist aufgrund der geringen Patientenbelastung auch für palliativmedizinische Patienten zumindest die Gewinnung eines Abstrichpräparates zur Erregerdifferenzierung bei entsprechendem klinischen Bild zu fordern.

#### **6.4.2 Soorösophagitis**

Bei den beiden ausgewerteten und als isolierte Infektion aufgetretenen Soorösophagitiden erfolgte die Diagnose in einem Fall rein klinisch und im anderen Fall klinisch und durch mikrobiologischen Nachweis von Sproßpilzen im Abstrichpräparat. Die Behandlung wurde aktuellen Behandlungsempfehlungen entsprechend mit Fluconazol durchgeführt [84]. Klinische Symptome einer Soorösophagitis umfassen Dysphagie und retrosternale Schmerzen, auf deren Besserung auch die Einschätzung der erfolgreichen Therapie beider Patienten beruhte. Für die verlässliche Diagnose einer Candidaösophagitis werden allerdings weitere Kriterien gefordert. Diese umfassen aktuell entweder den histologischen Nachweis in biotischem Material oder ein entsprechendes endoskopisches Bild, da im Abstrichpräparat wiederum nicht von einer einfachen Besiedelung unterschieden werden kann [79]. Die erhebliche Belastung der Patienten durch solch invasive Untersuchungsmethoden rechtfertigt im palliativmedizinischen Bereich jedoch durchaus ein Vorgehen nach klinischen Kriterien und mikrobiologischen Abstrichergebnissen, zumal es sich insgesamt um kein häufiges Krankheitsbild dieser Patientengruppe handelt.

### 6.4.3 Harnwegsinfektionen durch *Candida*

Die Bedeutung von Harnwegsinfektionen durch Candidastämme schien in unserer Auswertung ebenfalls gering zu sein. Im Untersuchungszeitraum wurde lediglich bei einem Patienten mit klinischer Harnwegsinfektion *Candida tropicalis* in der Urinkultur nachgewiesen und daraufhin systemisch mit Fluconazol therapiert. Die antimykotische Behandlung wurde als erfolgreich eingestuft, wobei parallel aufgrund eines weiteren Infektionsfokus antibiotisch behandelt worden war.

Eine Candidurie, über deren generelles Vorliegen im hier untersuchten Kollektiv keine Aussage gemacht werden kann, findet sich unter sonst Gesunden nur sehr selten. Die Prävalenz unter hospitalisierten Patienten ist jedoch deutlich erhöht und ist bei intensivmedizinischen Patienten am höchsten [79]. In einer prospektiven Studie von Kauffman et al. zum Candidanachweis im Urin hospitalisierter Patienten dominierte *Candida albicans* mit ungefähr der Hälfte der Fälle, gefolgt von *Candida glabrata* mit knapp 16% [85]. Ein Candidanachweis im Urin kann jedoch neben einer manifesten Infektion auch durch Kontamination bei der Uringewinnung bedingt oder Ausdruck einer Kolonisation mit *Candida* ohne Krankheitswert sein [86]. Aktuell gibt es keine verlässliche Methode, rein mikrobiologisch zwischen Kolonisation und manifester Infektion zu unterscheiden. Symptomatische Harnwegsinfektionen durch *Candida* sind klinisch nicht von einer bakteriellen Harnwegsinfektion zu unterscheiden. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine asymptomatische Candidurie einerseits nur höchst selten zu invasiver, systemischer Erkrankung führt [85, 87, 88] und eine Eradikation andererseits bei diesen Patienten durch die systemische Gabe von Fluconazol nur kurzfristig gelingt [89]. Eine Behandlung asymptomatischer Candidurie ist daher offenbar nicht indiziert [89, 90] und besonders bei palliativmedizinischen Patienten ohne spezielle Risikofaktoren für systemische Mykosen nicht sinnvoll.

### 6.4.4 Systemische Mykosen

In unserer Auswertung sprach der klinische Verlauf lediglich bei einer Patientin mit akuter myeloischer Leukämie für das Vorliegen einer letztlich trotz systemischer Gabe von Fluconazol fulminanten systemischen Pilzinfektion. Die Letalität von gesicherten systemischen Pilzinfektionen bei *Candida* wird mit 50% und die von *Aspergillus spp.* sogar bis 90% beschrieben [91]. Nachdem früher vornehmlich Patienten in der Neutropenie sowie nach Transplantation zu den Hauptrisikogruppen zählten, steigt nun die Bedeutung bei Patienten auf Intensivstationen [83]. Aufgrund der hohen Letalität wird die antimykotische

Therapie zumeist empirisch begonnen [91]. Bei hämato-onkologischen Patienten wurde die empirische antimykotische Therapie in den 80-er Jahren in die Behandlung eingeführt und gilt inzwischen bei antibiotikarefraktärem Fieber unklarer Genese über 3-5 Tage als fest etabliert [5]. Wie sich auch in unserer Auswertung zeigte, ist das Auftreten systemischer Mykosen bei palliativmedizinischen Patienten insgesamt jedoch nicht relevant, so dass keine Notwendigkeit angepasster Richtlinien für dieses Kollektiv besteht.

## 6.5 Überlebenszeitanalyse

Zunächst wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Krankheitsphase und antimikrobiellem Therapieerfolg getrennt untersucht. Nach dem Verteilungsmuster der Überlebenszeiten der untersuchten Patienten wurde der *cut-off* einbezogener Fälle bei einem Überleben von länger als 4 Monaten (124 Tage) gewählt. Dabei zeichnete sich eine deutliche Abnahme der medianen Überlebenszeit mit steigender Krankheitsphase und bei erfolgloser Therapie ab. Um einen voneinander unabhängigen Einfluss dieser Faktoren auf das kumulative Überleben zu zeigen, wurde in einem weiteren Schritt eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die erwartungsgemäße Übereinstimmung von höherer Krankheitsphase mit kürzerer kumulativer Überlebenszeit fiel dabei ebenfalls sehr klar aus, wobei der mögliche Bias aufgrund der retrospektiven, subjektiven Zuordnung der Krankheitsphasen durch die Studienleitung auch hier bedacht werden muss. Eine erfolgreiche antimikrobielle Therapie verringerte das Sterberisiko der Untersuchungspopulation hochsignifikant. Die Auswirkung der Krankheitsphasen auf das Sterberisiko war vergleichsweise größer, was auch durch die von uns gewählte Definition des Therapieerfolges, die ja eine symptomatische Verbesserung auch ohne Lebensverlängerung beinhaltet, begründet sein kann. Der Therapieerfolg zeigte sich in einer separaten Untersuchung mittels t-Test nicht signifikant durch das Alter der behandelten Patienten beeinflusst. Die erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit bei Therapieerfolg im Sinne einer Lebensverlängerung schien also tatsächlich durch die Therapie und zumindest nicht relevant durch das unterschiedliche Lebensalter der Patienten beeinflusst.

Dieses Ergebnis stellt antimikrobielle Therapie bei palliativmedizinischen Patienten zwar als suffiziente lebensverlängernde Maßnahme dar. Alleine erlaubt es jedoch keine Beurteilung der Praxis antimikrobieller Therapie auf der UPE, da, wie weiter unter Punkt 6.6 diskutiert, ein Überlebensvorteil bei einem palliativmedizinischen Patientenkollektiv nicht mit einer erfolgreichen antimikrobiellen Therapie gleichzusetzen ist.

## 6.6 Einflussfaktoren und Bewertung des antimikrobiellen Therapieerfolges

Antimikrobielle Therapie wird in der Palliativmedizin sowohl zur Linderung belastender Symptome als auch zur Lebensverlängerung bei potentiell lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt. Eine Erfolgsbewertung getrennt von der oft üblich als Erfolgskriterium herangezogenen Überlebenszeit ab Beginn der antimikrobiellen Therapie schien uns daher sinnvoll und wichtig, und das alleinige Kriterium Überlebenszeit nicht mit einem palliativmedizinischen Arbeitskonzept vereinbar. Prospektiv kann dies strukturierter z.B. mit Hilfe validierter Patientenfragebögen erfolgen. Retrospektiv entsteht durch die doch gewissermaßen subjektive Erfolgsbeurteilung durch die behandelnden Ärzte ein Bias, der bei der Ergebnisinterpretation nicht außer Acht gelassen werden darf.

Insgesamt war die antiinfektive Therapie in unserer Auswertung bei 92 Patienten (54,4%) erfolgreich verlaufen. Damit lag die Erfolgsrate ähnlich hoch wie in vergleichbaren Kollektiven, wo ein, allerdings nicht einheitlich definierter, Therapieerfolg mit 40 bis 60% angegeben wurde [26, 33, 38, 39]. Der fehlende therapeutische Nutzen für rund die Hälfte der hier und in den Vergleichsarbeiten antimikrobiell behandelten palliativmedizinischen Patienten verdeutlichen die Notwendigkeit einer differenzierten Indikationsstellung noch einmal.

### 6.6.1 Krankheitsphase

Die ausgewerteten Patienten wurden retrospektiv durch die Studienleitung nach deren klinischer Einschätzung vier von Jonen-Thielemann definierten Krankheitsphasen zugeordnet (siehe 3.2) [22]. Den mit 49,7% der Fälle größten Anteil machten Patienten der Terminalphase aus, gefolgt von Patienten der Präterminalphase (33,1%) und Patienten der Rehabilitationsphase (14,8%). Nur 2,4% der Patienten waren der Sterbephase zugeordnet. Nachdem die Verteilung der Krankheitsphasen nicht antimikrobiell behandelter Patienten im Untersuchungszeitraum nicht ausgewertet wurde, kann keine Aussage über die Prädisposition für stationär behandlungsbedürftige Infektionen in Abhängigkeit der jeweiligen Krankheitsphase abgeleitet werden.

In der Vergleichsliteratur fand eine Zuordnung zu Krankheitsphasen in nur einer weiteren Arbeit statt (siehe 1.4.5.9) [38]. Die Zuordnung erfolgte dort anhand der australischen ‚*National Palliative Care Casemix Classification*‘, in der allerdings mögliche Therapieindikationen teilweise schon enthalten sind [92, 93]. Patienten wurden dabei den

Krankheitsphasen ‚*akut*‘, ‚*stabil*‘, ‚*verschlechternd*‘, und ‚*terminal*‘ zugeordnet, die sich nur bedingt mit unserer Einteilung vergleichen lassen. Mit dem von uns eingesetzten Einteilungsschema wurden Patienten lediglich nach der angenommenen Überlebenszeit entsprechenden Phasen zugeordnet und die Indikation zur antimikrobiellen Therapie getrennt vorgenommen, was hier sinnvoll erscheint.

Mit fortschreitender Erkrankung verringerte sich die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche antimikrobielle Therapie hochsignifikant. Im multivariaten Vergleich der jeweils zusammengefassten beiden früheren und späteren Krankheitsphasen nach Jonen-Thielemann (siehe 3.2) [22] ergab sich für Patienten früherer Krankheitsphasen eine mehr als zehnfach höhere Wahrscheinlichkeit für einen antimikrobiellen Therapieerfolg. In der zuvor erfolgten Varianzanalyse der einzelnen Krankheitsphasen untereinander stieg das Risiko für ein antimikrobielles Therapieversagen dabei lediglich beim Übergang von der *Terminal*- in die *Sterbephase* nicht mehr signifikant an. Das Ergebnis weist die Einbeziehung der Krankheitsphasen klar als nützlichen und gewichtigen Faktor im Entscheidungsprozess der antimikrobiellen Therapieerwägung aus, auch wenn die retrospektiv, klinisch erfolgte Zuordnung zu den Krankheitsphasen bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden muss. Nachdem sich die therapeutischen Erfolgswahrscheinlichkeiten bei symptomatischer und lebensverlängernder Therapieintention nicht signifikant unterschieden, trifft dies sowohl für den Einsatz antiinfektiver Substanzen zur Symptomkontrolle als auch als lebensverlängernde Maßnahme zu.

### 6.6.2 Aufnahmegrund

Die Zuordnung des stationären Aufnahmegrundes (*Schmerzbehandlung*, *sonstige Symptomlinderung*, *Terminalpflege*, *psychosoziale Umstände*) erfolgte ebenfalls retrospektiv durch die Studienleitung, wobei bis zu drei Gründe genannt wurden. Es überwogen deutlich Aufnahmen aufgrund von Symptomlinderung. *Sonstige Symptomlinderung* war dabei in 69,8% der Fälle zumindest mitbegründend für eine stationäre Aufnahme, *Schmerzbehandlung* in 31,9% der Fälle. *Terminalpflege* hingegen spielte bei der Aufnahmeindikation antimikrobiell behandelter Patienten nur in 5,3% der Fälle eine Rolle. Damit war das Verhältnis von Symptomlinderung zu terminaler Pflege im Vergleich zu den Aufnahmegründen parenteral antibiotisch behandelter palliativmedizinischer Patienten in der Auswertung von Clayton et al. deutlich zu Gunsten der Symptomlinderung verschoben. Dort waren 23% der antimikrobiell behandelten Patienten zur terminalen Betreuung aufgenommen worden, wobei die dort verwendete Definition von „terminal“ mit unserer vergleichbar war

[38]. Während Clayton et al. jedoch relativ hohe Ansprechraten bei zur terminalen Betreuung aufgenommenen antimikrobiell behandelten Patienten fanden, verlief die Therapie bei allen aus diesem Grund aufgenommenen Patienten in unserer Studie erfolglos. Nach unseren Ergebnissen kann eine antimikrobielle Therapie von zur terminalen Betreuung aufgenommenen Patienten daher allenfalls in gut begründeten Ausnahmefällen empfohlen werden. Unsere Einschätzung ist dabei mit den Ergebnissen von Clayton et al. durchaus vereinbar, nachdem die Autoren ihr Ergebnis auf eine möglicherweise besonders sorgfältige initiale Abwägung der antimikrobiellen Therapieindikation bei terminalen Patienten ihrer Untersuchung zurückführten.

### **6.6.3 Laborchemische Infektionszeichen**

Eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) bei Tumorpatienten unabhängig von einer akuten Infektion ist hinlänglich bekannt und ein Zusammenhang mit einer schlechten Prognose mehrfach beschrieben [31, 94-97]. Die Verwertbarkeit dieses Parameters in der Infektionsdiagnostik ist damit bei Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung eingeschränkt.

Labordiagnostische Untersuchungen waren in unserer Auswertung bei 84% der Patienten vor Beginn der antimikrobiellen Therapie erfolgt. In fast allen Fällen zeigte sich das CRP alleine oder zusammen mit den Leukozyten pathologisch im Sinne einer möglichen Infektion erhöht, lediglich drei Patienten zeigten unauffällige Infektionsparameter. Bei etwa der Hälfte fand sich lediglich das CRP erhöht, in den übrigen Fällen in Kombination mit den Leukozyten. Eine isolierte Leukozytenerhöhung war mit nur einem Fall nicht relevant. Die CRP-Werte lagen insgesamt vergleichsweise hoch und bewegten sich mit einem Median von 173 mg/l zwischen 2 und 479 mg/l. Wie sehr die behandelnden Ärzte bei ihrer Entscheidung zur antimikrobiellen Therapie durch die Höhe des initialen Labors beeinflusst waren, lässt sich aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht klären. Betrachtet man jedoch die Erfolgsbewertung der antimikrobiellen Therapie, so wurde bei nur 6 erfolgreich antimikrobiell behandelten Patienten der Therapieerfolg ausschließlich anhand abfallender laborchemischer Entzündungsparameter bewertet. In der Varianzanalyse zeigte eine alleinige Erhöhung des initialen Labors als dokumentierter Infektionshinweis keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg, was auch Ausdruck einer möglicherweise fehlenden ursprünglichen antimikrobiellen Therapieindikation sein kann.

Unsere Daten stützen damit die Einschätzung, dass die Erhöhung laborchemischer Infektionsparameter als früher Hinweis klinisch inapparenter Infektionen oder als Zeichen einer suffizienten Infektionsabwehr bei einem palliativmedizinischen Kollektiv nicht hilfreich

ist. Damit fehlt die Rationale für einen antimikrobiellen Therapiebeginn ausschließlich aufgrund laborchemischer Infektionsparameter. Um unnötige, patientenbelastende Blutentnahmen zu vermeiden, muss ihre Bestimmung sowohl im Rahmen der initialen Infektionsdiagnostik als auch zur Verlaufskontrolle auf ein Minimum reduziert werden.

#### **6.6.4 Erweiterte Diagnostik**

An weiterer, im Sinne einer Infektion positiver Diagnostik wurden mikrobielle Erregernachweise, Urinstix, Röntgen-Thorax, sowie in je einem Fall ein CT und ein Pleurapunktat ausgewertet.

Das Vorliegen von im Sinne einer Infektion wegweisenden Befunden der erweiterten Diagnostik ohne weitere Unterscheidung, wirkte sich in unserer Analyse nicht signifikant auf den antimikrobiellen Therapieerfolg aus. In Kombination mit erhöhten laborchemischen Entzündungszeichen fand sich für die zusammengefasste Gruppe von Patienten mit positiver weiterer Diagnostik zwar in der Varianzanalyse mittels Kreuztabelle eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg, in der Multivarianzanalyse mittels logistischer Regression konnte diese Kombination als unabhängiger Faktor für die Einschätzung eines Therapieerfolges jedoch nicht bestehen.

Ein mikrobiologischer Erregernachweis im Rahmen der erweiterten Diagnostik gelang bei knapp 30% der ausgewerteten Patienten. Die Rate an mikrobiologisch gesicherten Infektionen lag damit an der unteren Grenze vergleichbarer Analysen mit Nachweisraten von 30 bis über 70% [26, 28, 33, 34, 39]. Allerdings geht weder aus unserem Datensatz noch aus den Vergleichsarbeiten hervor, bei wie vielen Patienten überhaupt der Versuch einer Erregerisolierung unternommen wurde. Dies ist klar als methodischer Schwachpunkt zu werten. Lediglich in der Analyse von Lam et al. [34] wurde ein therapeutischer Erfolg mit einem mikrobiologischen Erregernachweis mittels Varianzanalyse korreliert. Anders als in unserer Auswertung konnte ein entsprechender Nachweis in der multivariaten Analyse dort nicht als unabhängiger prognostischer Faktor bestehen. Unsere Daten ergaben hingegen eine auch multivariat signifikant beständige, dreifach höhere Wahrscheinlichkeit für einen antimikrobiellen Therapieerfolg bei mikrobiologisch gesicherten Infektionen.

Die Ergebnisse weisen damit zwar keinen generellen Behandlungsvorteil durch eine umfangreich apparative Diagnostik vor antimikrobiellem Therapiebeginn auf. Liegen ausreichend klinische Hinweise für einen Fokus vor, sollte dementsprechend auf die Veranlassung invasiver und patientenbelastender erweiterter diagnostischer Maßnahmen im Rahmen der Fokussuche in der Regel verzichtet werden. Aufgrund des evidenten Therapievorteils bei mikrobiologischem Erregernachweis sollte der Versuch einer

Erregerisolierung hingegen durchaus unternommen werden. Nachdem sich zudem die Verzögerung einer suffizienten antimikrobiellen Therapie z.B. bei Versagen der *first-line* antibakteriellen Therapie nicht signifikant auf den Therapieerfolg auswirkte (siehe 6.3.3), können Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik vor antimikrobieller Indikationsstellung in der Regel abgewartet werden. Zwar ist in unserer Auswertung eine Umstellung der antibakteriellen Therapie nur selten nach Antibiotogramm erfolgt (n=5, 13,5% der Umstellungen), und von einem empirischen Therapiebeginn vor Vorliegen eines Antibiotogramms ist in den allermeisten Fällen auszugehen. Auch könnte der geringere therapeutische Erfolg bei angenommenen Infektionen ohne Erregernachweis ebenso gut durch eine fehlende initiale antimikrobielle Therapieindikation dieser Gruppe bedingt sein. Erlaubt die klinische Situation kein Abwarten des mikrobiologischen Befundes, kann das Ergebnis jedoch bei empirischem Therapiebeginn nach Befunderhalt zumindest zu einer zeitnahen Entscheidung zum Abbruch einer nicht indizierten Medikation beitragen.

#### **6.6.4.1 Urogenitaler Infektionsfokus**

Im Vergleich der einzelnen Infektionsfoci war eine positive weitere Diagnostik absolut am häufigsten bei Patienten mit urogenitalem Infektionsfokus dokumentiert. Hier gelang die Erregerisolierung in der Urinkultur in mehr als der Hälfte der Fälle (53,3%). Bei all diesen Patienten und bei 7 weiteren mit vermutetem urogenitalen Infektionsfokus zeigte sich ein vorab durchgeführter Urinstix im Sinne einer Harnwegsinfektion positiv. Ob bei Patienten ohne Erregernachweis in der Urinkultur und ohne positiven Urinstix diese Ergebnisse negativ ausfielen oder nur nicht dokumentiert waren, kann die vorliegende Auswertung nicht klären. Nachdem zumindest die Durchführung eines Urinstix, gegebenenfalls mit anschließender Urinkultur bei vermuteter Harnwegsinfektion eigentlich diagnostischer Standard auch an der UPE ist, verwundert die Gesamtrate positiver weiterer Diagnostik (ausgenommen laborchemische Parameter) bei Harnwegsinfektion von nur knapp 69%. Eine Unterlassung der genannten erweiterten diagnostischen Maßnahmen bei vermuteter Harnwegsinfektion ist aufgrund der geringen Patientenbelastung durch diese Untersuchungen sicherlich nicht gerechtfertigt. Auch das Ergebnis einer Urinkultur sollte vor Therapiebeginn in der Regel abgewartet werden.

#### **6.6.4.2 Pulmonaler Infektionsfokus**

Bei 17,9% der pulmonalen Infektionen gelang eine Erregerisolierung mittels Kultur von Sputum- oder Bronchialsekret und bei 41% zeigten sich entsprechende Befunde im Röntgen-Thorax. Die niedrige Zahl radiologisch bestätigter Pneumonien muss einerseits kritisch

hinterfragt werden, da ein entsprechend positiver Befund nach wie vor in den aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Pneumonien, auch bei charakteristischem Auskultationsbefund und Klinik, gefordert wird [98]. Weshalb sich die behandelnden Ärzte beispielsweise gegen die Veranlassung einer Röntgenaufnahme des Thorax entschieden, geht aus unseren Daten leider nicht hervor. Palliativmedizinische Patienten lediglich aufgrund des klinischen Befundes unter dem Verdacht einer Pneumonie antibiotisch zu behandeln mag andererseits, um unnötig belastende zusätzliche Untersuchungen zu vermeiden, durchaus berechtigt sein. Unsere Daten stützen, wie bereits aufgeführt, diese Einschätzung.

### **6.6.5 Infektionsfokus**

In rein deskriptiven Auswertungen vergleichbarer Studien, zeigte sich zum Teil eine bessere Behandelbarkeit von Harnwegsinfektionen im Vergleich zu anderen Infektionen [33, 38, 39]. Varianzanalysen waren hier nicht erfolgt. Die mit unseren Daten durchgeführte Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und individuellem Infektionsfokus. Es gab also keinen Fokus, der sich nach unseren Erfolgskriterien besonders gut oder schlecht behandeln ließ. Signifikant unterschied sich jedoch der Therapieerfolg bei Patienten ohne Infektionsfokus im Vergleich zu Patienten, deren Infektion einer Lokalisation zugeordnet werden konnte. Für erstere ergab sich auch in der multivariaten Analyse eine mehr als dreifach höhere Wahrscheinlichkeit für ein Versagen der antimikrobiellen Therapie. Denkbar für die Interpretation des Ergebnisses sind prinzipiell zwei Möglichkeiten. Zum einen könnte es sich um besonders schwere Infektionen gehandelt haben, bei denen die antiinfektive Therapie erschwerend nicht auf einen bestimmten Fokus abgestimmt werden konnte. Der schlechtere Therapieerfolg könnte aber ebenso gut Ausdruck einer ursprünglich fehlenden antimikrobiellen Therapieindikation sein. Unsere Ergebnisse sprechen unabhängig der Erklärungsversuche für das Ergebnis aufgrund der damit einhergehenden hohen Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen gegen die Indikationsstellung ungezielter antiinfektiver Therapien bei palliativmedizinischen Patienten.

#### **6.6.5.1 Urogenitaler Infektionsfokus**

Bei urogenitalem Infektionsfokus wurde bei ähnlichem Patientenkollektiv und Infektionsraten die antibiotische Behandlung in über 83-88% der Fälle als hilfreich bewertet [26, 39]. In unserer Auswertung war dies bei 30 von 45 Patienten der Fall (66,7%) und die Zahl therapeutischer Misserfolge lag mit 33,3% demnach vergleichsweise doppelt so hoch. Dies ist jedoch nicht generell als Versagen der antibiotischen Therapie zu bewerten und die

betreffenden Patienten sind nicht unbedingt an der jeweiligen Infektion verstorben. Vielmehr wäre eine so hohe Anzahl von Todesfällen durch Urosepsis unwahrscheinlich.

Die Unterscheidung einer asymptomatischen Bakteriurie von einer manifesten Harnwegsinfektion bei palliativmedizinischen Patienten kann schwierig sein, da dysurische und andere klassische Symptome z.B. durch eine Schmerzmedikation abgeschwächt sein können. Untersuchungen zur Behandlungsindikation asymptomatischer Bakteriurien dieses Patientenkollektivs fehlen. Die Anzahl tatsächlich behandlungsbedürftiger Harnwegsinfektionen könnte also durchaus von den hier erfassten Fällen abweichen. War die vermeintliche Harnwegsinfektion eigentlich eine asymptomatische, nicht behandlungsbedürftige Bakteriurie, hatte sie auch keinen Einfluss auf Krankheits- oder Symptomverlauf und Überlebenszeit insgesamt. Ebenfalls vorstellbar sind manifeste Harnwegsinfektionen, deren Bedeutung für den Krankheitsverlauf des jeweiligen Patienten hintergründig war. Bagshaw et al. fanden beispielsweise in einer aktuellen Übersichtsarbeit zu nosokomialen Harnwegsinfektionen intensivmedizinischer Patienten zwar eine erhöhte Morbidität, jedoch ohne erhöhte Mortalität durch Harnwegsinfektionen dieses vulnerablen Kollektivs [99].

Eine genaue Unterscheidung der Patienten, die tatsächlich an einer antibiotisch nicht beherrschbaren Harnwegsinfektion, einer anderen Infektion oder unabhängig von einer möglichen Infektion verstorben sind, ist anhand unserer retrospektiven Auswertung letztlich nicht möglich, so dass keine Behandlungsempfehlungen abgeleitet werden können.

80 % der nosokomialen Harnwegsinfektionen sind mit dem Gebrauch von transurethralen Kathetern assoziiert [47]. In unserer Auswertung zeigten Patienten mit transurethralen Kathetern im Vergleich zu den übrigen Patienten ebenfalls ein hochsignifikant höheres Risiko, eine Harnwegsinfektion zu entwickeln. Unter ihnen wurde fast fünfmal häufiger eine angenommene Harnwegsinfektion antibiotisch behandelt. Die Rate erfolgreich therapierter Harnwegsinfektionen lag mit etwas mehr als der Hälfte der Patienten in der Gruppe der katheterisierten Patienten noch deutlich unter der allgemeinen therapeutischen Erfolgsrate bei Harnwegsinfektionen von 66,7% in unserem Kollektiv. Auch für Patienten mit Harnblasenkatheter fand sich damit in unserer Studie keine generell bessere Behandelbarkeit urogenitaler Infektionen, wie sie beispielsweise Clayton et al. in ihrer Studie zu parenteraler antibakterieller Therapie bei Infektionen palliativmedizinischer Patienten beschrieben [38]. Eine mögliche Erklärung unserer vergleichsweise geringen Behandlungserfolge ist ebenfalls in der bereits unter 6.2.1 und 6.3.2.1 diskutierten Enterokokkenlücke bei der auf der UPE üblich praktizierten antibiotischen Therapie von Harnwegsinfektionen zu suchen. Daher sind

eine sorgfältigere Indikationsstellung der antimikrobiellen Therapie bei vermuteter Harnwegsinfektion und wiederholt eine Anpassung der auf der UPE praktizierten empirischen Therapie von Harnwegsinfektionen an das Erregerspektrum zu empfehlen.

### 6.6.5.2 Pulmonaler Infektionsfokus

Pneumonien gehören in westlichen Industrieländern zu den am häufigsten zum Tode führenden Infektionskrankheiten. So sind sie auch oft unmittelbare Todesursache bei Patienten mit weit fortgeschrittener hämato-onkologischer Erkrankung [1]. Dabei kann den behandelnden Ärzten die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen besonders schwer fallen. Noch deutlicher als bei anderen Infektionen zeigt sich das Spannungsfeld zwischen der Infektion als lebensbedrohliche, antimikrobiell behandlungsbedürftige Infektion einerseits und ihrem Verständnis als ‚*old man’s friend*‘, der einem weiteren Leidensweg ein erhofft schmerzloses Ende setzen kann [100, 101]. Vor diesem Hintergrund kann auch die Beurteilung eines Therapieerfolges besonders schwierig sein.

Die Symptomatik ist auch bei pulmonalen Infektionen multimorbider oder alter Patienten oft wenig spezifisch. Sie kann lediglich subfebrile Temperaturen, beschleunigte Atem- und Herzfrequenz oder Verwirrung, ohne klar objektivierbare klinische Veränderungen umfassen [102]. In einer niederländischen Studie über Symptomdistress nach Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie bei dementen Patienten mit Pneumonie konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu anderen Todesursachen bei einer Pneumonie generell deutlich mehr belastende Symptome zum Todeszeitpunkt bestanden [100]. Auch bestanden bei Patienten, denen eine antibiotische Therapie vorenthalten worden war, im Vergleich zu Patienten, die suffizient antibiotisch behandelt worden waren und überlebten, trotz intensivierter weiterer symptomatischer Maßnahmen, deutlich mehr belastende Symptome. Dies spricht klar für die Erwägung einer antibiotischen Therapie bei Pneumonie auch im Rahmen einer symptomatischen Behandlung.

Mit 38,5% der Fälle lag der Anteil an erfolgreich eingestuften antimikrobiell behandelten Infektionen in unserer Auswertung ähnlich hoch wie in der Vergleichsliteratur [26, 33, 38, 39]. Eine antimikrobielle Behandlung ausschließlich zur Symptomlinderung war bei uns in lediglich 7 Fällen erfolgt. Mitentscheidend bei der antimikrobiellen Therapieentscheidung bei pulmonalem Infektionsfokus insgesamt war ein erhoffter symptomatischer Benefit in 25 Fällen und damit nur etwas seltener als eine erwartete Lebensverlängerung (n=28). Wie oft eine antimikrobielle Therapie möglicherweise vor zuvor diskutiertem Hintergrund bei Pneumonie nicht erfolgt war, ist unserer Auswertung nicht zu entnehmen und damit eine Beurteilung der auf der UPE praktizierten Vorgehensweise letztlich nicht möglich.

## **6.7 Status am Ende der antimikrobiellen Therapie**

### **6.7.1 Entlassung nach Hause und stationärer Verbleib**

42% der antimikrobiell behandelten Patienten konnten nicht mehr entlassen werden und sind folglich auf der Palliativstation (UPE) verstorben.

Die Wahrscheinlichkeit, nach Hause entlassen zu werden, lag nach erfolgreicher antimikrobieller Therapie signifikant höher als nach therapeutischem Misserfolg. Im untersuchten Kollektiv bestand nach erfolgloser antiinfektiver Therapie ein achtmal höheres Risiko für ein Versterben im stationären Bereich. Wie groß der Anteil einer insuffizienten antimikrobiellen Therapie an diesem Ergebnis ist, muss zwar offen gelassen werden, da bei Patienten mit kürzerer Überlebenszeit und später Krankheitsphasen schon an sich von einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Versterben im stationären Bereich auszugehen ist und diese Faktoren, wie unter 6.6.1 und 6.5 diskutiert, mit einem Misserfolg der antimikrobiellen Therapie korrelierten. Trotzdem verdeutlicht das Ergebnis die Notwendigkeit gut begründeter antimikrobieller Therapiestrategien in der Palliativmedizin auch unter der Zielsetzung Patienten einen größtmöglichen Anteil ihrer Lebenszeit in häuslicher Umgebung zu ermöglichen. Welchen Patienten beispielsweise durch eine suffiziente antimikrobielle Therapie ein Sterben in häuslicher Umgebung ermöglicht wurde kann unsere Analyse ebenfalls nicht klären, dies könnte jedoch einen wichtigen Aspekt nachfolgender Untersuchungen darstellen.

### **6.7.2 Vorzeitiger Therapieabbruch**

Die Abbruchrate lag sowohl bei erfolgreicher als auch bei erfolgloser antimikrobieller Therapie bei über 40%. Der Abbruch war fast ebenso häufig durch therapeutischen Misserfolg (45,9%) wie durch Verschlechterung des Allgemeinzustandes aus anderen Gründen (41,9%) zumindest mitbegründet. Wie sicher sich in den einzelnen Fällen ein Misserfolg der antimikrobiellen Therapie in unserer Auswertung tatsächlich von einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes aus anderen Gründen abgrenzen ließ, ist jedoch fraglich. Besonders bei Patienten weit fortgeschrittener palliativmedizinischer Krankheitsphasen ist beides auch bei prospektiver Datenerfassung schwer differenzierbar.

Ein weiterer möglicher Bias unserer Analyse, der auch die Ergebnisinterpretation der Abbruchraten einschränkt, ergibt sich aus der fehlenden Erfassung von Charakteristika der behandelnden Ärzte und deren Einfluss auf Therapieentscheidungen. In mehreren diese Fragestellung erörternde Untersuchungen erwiesen sich Charakteristika, wie z.B. Position und

Erfahrung des behandelnden Arztes, durchaus als relevante Einflussfaktoren bei der Indikationsstellung von diagnostischen und möglicherweise lebensverlängernden Maßnahmen [103-106]. Ihre Erfassung sollte daher im Rahmen nachfolgender prospektiver Untersuchungen nicht außer Acht gelassen werden werden.

Betrachtet man weitere aufgeführte Abbruchgründe, so fällt auf, dass lediglich in acht Fällen (10,8% der abgebrochenen Therapien) der Patientenwille bei der Entscheidung zum Therapieabbruch dokumentiert berücksichtigt worden war. Dieser Beobachtung sollte besonders vor dem Hintergrunde der Ergebnisse der Studie von White et al. Beachtung geschenkt werden, in der sich Patienten vor Studienaufnahme entscheiden konnten, wie sie im Falle einer Infektion nach Studienaufnahme behandelt werden wollten (siehe 1.4.5.9) [39]. 31% der in die Studie aufgenommenen Patienten entschieden sich dabei gegen jegliche antibakterielle Therapie. Eine entsprechende Erfassung der Patientenmeinung bezüglich Therapieoptionen war im Untersuchungszeitraum auf der UPE nicht erfolgt. Die Ergebnisse von White et al. legen jedoch nahe, dass eine patientenorientierte Behandlung nur bei entsprechender ärztlicher Beratung und deutlicher Nachfrage nach den Behandlungsvorstellungen des einzelnen Patienten bezüglich antibiotischer Behandlungsoptionen gewährleistet werden kann. Wie beschrieben, bewegt sich in der Palliativmedizin die Entscheidung eine Infektion zu behandeln im Spannungsfeld zwischen potentieller Lebensverlängerung mit gleichzeitiger Verlängerung des Sterbeprozesses und einer Lebensverlängerung mit guter Lebensqualität sowie Symptomlinderung. Die schlechte Datenlage zum sinnvollen Einsatz von antimikrobieller Therapie in der Palliativmedizin trägt sicherlich zu Zurückhaltung bei einer entsprechenden Beratung durch die behandelnden Ärzte bei.

Interessant sind in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse der deutschen Studie von Sahm et al. [107]. Zur Untersuchung möglicher unterschiedlicher Behandlungswünsche von Gesunden und Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen wurden Tumorpatienten und eine gesunde Kontrollgruppe nach ihren Präferenzen bei der medizinischen Behandlung am Lebensende befragt. Teilnehmende konnten vorab ihren Gesundheitszustand selbst einordnen. In der weiteren Auswertung wurden Patienten, die ihren Gesundheitszustand als gut oder sehr gut eingeordnet hatten, von Patienten mit selbst eingeschätzt tolerablem oder schlechtem Gesundheitszustand unterschieden. Erstaunlicherweise wünschten Patienten in gutem, im Vergleich zu solchen in reduziertem Gesundheitszustand signifikant seltener eine antibiotische Behandlung im Rahmen der medizinischen Versorgung am Lebensende.

Unabhängig vom empfundenen Gesundheitszustand waren die einbezogenen Tumorpatienten in Bezug auf eine antibiotische Behandlung unentschlossen. Jeweils ein Drittel gab an, eine antibiotische Behandlung gegebenenfalls einzufordern oder abzulehnen oder zeigte sich unentschlossen. Noch eindrucksvoller war der Unterschied bei der Frage nach der Einstellung zu einer möglichen Chemotherapie oder Dialyse. Hier äußerte die Hälfte der Teilnehmer, die sich gesundheitlich angegriffen fühlten, einen ausgesprochenen Wunsch nach diesen intensiven und belastenden Maßnahmen, Teilnehmer mit selbst empfunden guter und sehr guter Gesundheit nur zu 19,1 bzw. 27,3%. Unter den Tumorpatienten insgesamt gaben 55% an, gegebenenfalls nach diesen Therapien zu verlangen. Diese Ergebnisse stellen in Frage, in wie weit Patienten oder Angehörige überhaupt vorab Entscheidungen zu Therapieoptionen am Lebensende treffen können. Sie werfen desweiteren die Frage danach auf, wie zum Beispiel dem Wunsch von Patienten nach eingreifenden Behandlungsmethoden am Lebensende von ärztlicher Seite her begegnet werden sollte. Eine mögliche Erklärung für das Untersuchungsergebnis könnte Angst bereits ernsthaft erkrankter Patienten davor sein, ab einem gewissen Punkt „medizinisch aufgegeben“ zu werden oder selbst als „Aufgebender“ zu gelten. Wie auch immer man die Ergebnisse von Sahn et al. interpretieren mag, haben viele Patienten eine sich im Verlauf ändernde, individuelle Vorstellung bezüglich ihrer medizinischen Behandlung am Lebensende. Diese fand auch in unserer Untersuchung deutlich zu wenig Eingang in die ärztliche Therapieentscheidung.

### **6.7.3 Antimikrobielle Therapie in der Sterbephase**

Auch wenn Vergleichsmöglichkeiten zu anderen Studien fehlen, scheint die Anzahl von 20 Patienten (12,2%), die unter laufender antimikrobieller Therapie auf der UPE verstarben, hoch. Neun dieser Patienten verstarben unter oraler, 11 Patienten unter intravenöser Antibiotikatherapie. Bei nur 3 dieser Patienten wurde klinisch ein therapeutischer Benefit angenommen. Trotz stark limitierter Überlebenszeit ab Beginn der antimikrobiellen Therapie, schien die antibiotische Behandlung in diesen Fällen also aus Gründen der Symptomkontrolle gerechtfertigt und erfolgreich. Bei den übrigen 17 Patienten war kein entsprechender Grund erkennbar. Zur Vermeidung dieses hohen Anteils an Patienten, die bei fehlendem therapeutischen Nutzen unter laufender antimikrobieller Therapie versterben, bedarf es strukturierter Herangehensweisen, die eine optimale Berücksichtigung von Einflussfaktoren auf einen antimikrobiellen Therapieerfolg bei palliativmedizinischen Patienten und damit einen gezielteren Einsatz von antiinfektiven Therapien in diesem Kollektiv erlauben. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können einen Beitrag dazu leisten und Anhaltspunkte für

---

die Entwicklung dringend nötiger weiterer prospektiver Studien zur Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Therapiestandards liefern.

## 7 Zusammenfassung, Schlussfolgerungen und Limitationen

Patienten mit malignen Erkrankungen erleiden häufig infektiöse Komplikationen, die bei einem großen Teil der Patienten als letztlich unmittelbare Todesursache anzusehen sind. So gehören antimikrobielle Therapeutika auch in der Palliativmedizin zu den am meisten eingesetzten Medikamenten. Während für hämato-onkologische Patienten unter kurativer therapeutischer Zielsetzung, und dabei besonders für Patienten in der Neutropenie, valide, im Rahmen multizentrischer, randomisierter Studien erarbeitete Therapiestandards vorliegen, fehlen entsprechende Leitlinien bzw. deren Grundlage bei palliativer Zielsetzung.

Vor diesem Hintergrund wurden die Patientenakten aller Patienten, die in den Jahren 2003 und 2004 antimikrobiell auf der Universitären Palliativmedizinischen Abteilung (UPE) am Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz/ Österreich behandelt worden waren, ausgewertet. Die UPE ist Teil der onkologischen Abteilung, weshalb dort überwiegend Patienten mit onkologischer Grunderkrankung behandelt werden.

Betrachtet wurden Patientencharakteristika, Infektionshäufigkeiten und –charakteristika sowie Indikationsstellung, Durchführungsmerkmale und Ergebnis der antimikrobiellen Therapie. In die von uns gewählte Erfolgsbeurteilung und Indikationsstellung floss dabei ihr Einsatz sowohl als lebensverlängernde Maßnahme als auch zur Linderung belastender, infektionsassoziierter Symptome ein. Um die individuelle Dynamik der Krankheitsverläufe erfassen und bei der Auswertung berücksichtigen zu können, wurden Patienten im Rahmen der Auswertung retrospektiv nach klinischer Einschätzung der Studienleitung für palliativmedizinische Patienten definierten Krankheitsphasen nach Jonen-Thielemann zugeordnet. Hierbei werden nach erwarteter Prognose und Aktivität eine *Rehabilitations-*, *Präterminal-*, *Terminal-* und *Sterbephase* voneinander unterschieden.

Die Daten wurden mit dem statistischen Programm SPSS ausgewertet und dabei mittels Varianzanalyse auf Einflussfaktoren auf den antimikrobiellen Therapieerfolg und andere erfasste Parameter hin untersucht. Dies geschah zunächst mit Kreuztabellen und im Anschluss mittels logistischer Regression, um als signifikant erhobene Faktoren auf ihre Unabhängigkeit hin zu untersuchen. Die statistischen Berechnungen zu Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgten mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode und Cox-Regressionsanalyse. Desweiteren wurde mittels t-Test der Einfluss des Patientenalters auf den Therapieerfolg untersucht.

169 von 366 Patienten (46,2%) wurden im Untersuchungszeitraum antimikrobiell behandelt. Bei Mehrfachaufnahmen und -behandlungen wurde die jeweils letzte Infektionsepisode ausgewertet. Eine maligne Grunderkrankung lag bei 95,8% vor. Die antimikrobielle Therapie war zu 54,4% erfolgreich verlaufen, wobei der Therapieerfolg bei 93,5% der erfolgreich Therapierten zumindest klinisch mitbegründet und in nur 6,5% erfolgreich Therapierter labordiagnostische Ergebnisse in die Erfolgsbeurteilung einbezogen wurden. Bei 153 Patienten (90,5%) war die antiinfektive Therapie ausschließlich antibiotisch, bei 5 Patienten (2,9%) ausschließlich antimykotisch und bei 11 Patienten (6,5%) wurde kombiniert antibiotisch und antimykotisch behandelt. Urogenitale und pulmonale Infektionsfoci machten jeweils ca. ein Drittel lokalisierter Infektionen aus, desweiteren waren abdominelle, Haut- und Katheter-assoziierte Infektionen dokumentiert. Bei den übrigen 53 Patienten (31,4%) war kein Fokus erkennbar. Unter den ausgewerteten Pilzinfektionen fanden sich 5 Patienten mit oropharyngealer Candidiasis, 2 Soorösophagitiden und eine Harnwegsinfektion, bei weiteren 8 Patienten war kein Fokus dokumentiert.

*Sonstige Symptomlinderung* (69,8%) und *Schmerzbehandlung* (31,9%) überwogen bei der Begründung der stationären Aufnahme. An weiteren Gründen wurden *Terminalpflege* und *psychosoziale Umstände* angegeben. Eine erhoffte Lebensverlängerung wurde mit 78,1% als Indikation für die antimikrobielle Therapie häufiger als eine mögliche Kontrolle infektionsassoziierter Symptome (61,5%) genannt. Es zeigte sich dabei keine signifikante Korrelation zwischen Therapieerfolg und Begründung der antimikrobiellen Therapieindikation. Keiner der Patienten, die durch *Terminalpflege* begründet aufgenommen worden waren, konnte erfolgreich antimikrobiell behandelt werden.

Fieber (29%), Dyspnoe (15,4%) und Verwirrtheit (6,5%) waren die am häufigsten dokumentierten, infektionsassozierten Symptome. Bei 52,1% waren keine derartigen Symptome in den Patientenakten festgehalten. Dyspnoe trat als infektionsassoziertes Symptom hochsignifikant häufiger bei Patienten mit Pneumonie auf. Das Vorliegen von Dyspnoe wirkte sich nicht signifikant auf den antimikrobiellen Therapieerfolg aus.

Sowohl für bakterielle als auch für Pilzinfektionen fiel unabhängig vom Infektionsfokus die Rate an wegweisender apparativer und mikrobiologischer Diagnostik vergleichsweise niedrig aus. Da bei urogenitalen Infektionen die Erregernachweisrate absolut am höchsten war, waren die dort dominierenden Enterokokken (37,3% der dort nachgewiesenen Erreger) auch

insgesamt die häufigsten nachgewiesenen bakteriellen Erreger (n=11, 29,5% der bakteriellen Erreger). Die Nachweisrate von Enterokokken in der Urinkultur war unerwartet hoch. Die Isolierung von *Escherichia coli* bei urogenitalem Infektionsfokus gelang hingegen vergleichsweise selten, ebenso oft wie die von Pseudomonaden (je 3 Fälle). Das Erregerspektrum pulmonaler Infektionen entsprach weitestgehend dem bei nosokomialen Pneumonien und in Vergleichsstudien üblichen Spektrum. Bei allen drei Venenkatheter-assoziierten Infektionen konnten *Koagulase-negative Staphylokokken* in der Blutkultur isoliert werden.

Urogenitale und pulmonale Infektionen bestimmten Spektrum und Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Antibiotika. Fluorochinolone kamen am häufigsten zum Einsatz (53%), gefolgt von Penicillinen (40,2%). Die intravenöse Applikationsform überwog mit 61,6%, sie wurde bei 26,7 % dieser Patienten im Sinne einer Sequenztherapie auf eine orale Medikation umgestellt. Das antibiotische Verschreibungsmuster bei Pneumonien entsprach weitgehend den aktuellen Therapieempfehlungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie bei ambulanten und nosokomialen Pneumonien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, unterschied sich jedoch deutlich im internationalen Vergleich.

Die systemische antimykotische Therapie erfolgte mit Fluconazol, bis auf einen Patienten, der mit Voriconazol behandelt wurde. Lokale antimykotische Therapie wie z.B. bei einfachem Mundsoor wurde nicht ausgewertet.

Die tatsächliche Rate der durch die antimikrobielle Therapie erklärbaren Nebenwirkungen scheint mit lediglich 10 dokumentierten Fällen (5,9%) nicht erfasst.

Krankheitsphase und Therapieerfolg zeigten sich als voneinander unabhängig signifikante Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit, wobei sich ein Fortschreiten der Erkrankung deutlicher als der Therapieerfolg auswirkte.

Bei therapeutischem Misserfolg erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für einen stationären Verbleib um das 8-fache. Insgesamt verstarben 71 antimikrobiell behandelte Patienten (42%) auf der Palliativstation. Unter diesen war die Therapie in 45,1% erfolgreich verlaufen. 20 Patienten (12,2%) verstarben unter laufender antibiotischer Therapie auf der UPE. Die Entscheidung zur Fortsetzung der antimikrobiellen Therapie war bei 17 dieser Patienten nicht nachvollziehbar.

Bei 74 Patienten (43,8%) wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen. Begründet war dies fast ebenso häufig durch Nichtansprechen (n=34) wie Verschlechterung des Allgemeinzustandes aus anderen Gründen (n=31). Der ausdrückliche Wunsch nach einem Therapieabbruch wurde bei nur 8 Patienten (10,8% der vorzeitigen Therapieabbrüche) dokumentiert berücksichtigt. Die Abbruchrate schien nicht signifikant vom antimikrobiellen Therapieerfolg beeinflusst.

Nach den Ergebnissen der Varianzanalyse kann die Berücksichtigung folgender Faktoren bei der Indikationsstellung einer antimikrobiellen Therapie empfohlen werden:

1. Bei fehlendem Infektionsfokus sollte die Therapieindikation zurückhaltend gestellt werden, da ungezielte antimikrobielle Therapien einen signifikant schlechteren Therapieerfolg als Therapien bei lokalisierbaren Infektionen zeigten. Zusätzlich rechtfertigt Fieber als einziger Infektionshinweis, im Gegensatz zur Situation bei Patienten in der Neutropenie, keinen unmittelbaren Therapiebeginn.
2. Die Aussagekraft laborchemischer Infektionsparameter ist insgesamt sehr beschränkt und ihre Bestimmung muss, besonders zur Vermeidung unnötiger Patientenbelastung, auf ein Minimum reduziert werden. Für einen antimikrobiellen Therapiebeginn ausschließlich aufgrund der laborchemischer Parameter ergab sich keine Rationale, da eine Erhöhung der laborchemischen Infektionsparameter CRP und Leukozyten keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg zeigte. Auch die Bedeutung als Verlaufparameter war vernachlässigbar.
3. Eine mikrobiologische Erregerisolierung sollte, so weit die entsprechende Materialgewinnung für den jeweiligen Patienten zumutbar ist, versucht werden, da Patienten mit Erregernachweis signifikant häufiger erfolgreich therapiert werden konnten. Mikrobiologische Ergebnisse können zudem in der Regel vor antimikrobieller Indikationsstellung abgewartet werden, nachdem sich die Verzögerung einer suffizienten antimikrobiellen Therapie z.B. durch Versagen der *first-line* antibakteriellen Therapie nicht signifikant auf den Therapieerfolg auswirkte.
4. Unsere Ergebnisse rechtfertigen Zurückhaltung bei der Veranlassung invasiver und belastender apparativer diagnostischer Maßnahmen im Rahmen der Fokussuche. So ergab sich für Patienten bei denen in der erweiterten Diagnostik Befunde erhoben werden konnten, die neben dem klinischen Bild zusätzlich für eine Infektion sprachen, keine signifikante Auswirkung auf den Therapieerfolg.
5. Für Patienten fortgeschrittener Krankheitsphasen empfiehlt sich Zurückhaltung bei der antimikrobiellen Therapieerwägung, sowohl als lebensverlängernde als auch als

symptomatische Maßnahme, da die therapeutische Erfolgswahrscheinlichkeit beim Vergleich der beiden früheren mit den beiden fortgeschritteneren Krankheitsphasen nach Jonen-Thielemann um mehr als das Zehnfache differierte.

Die maßgeblichen Limitationen dieser Arbeit ergeben sich durch die retrospektive Datenerfassung aus Patientenakten, die stark von der Qualität der medizinischen Dokumentation von Diagnosen, Symptomatik sowie Therapieansprechen und anderen möglichen Endpunkten von Auswertungen abhängig ist. So war beispielsweise die Verwertbarkeit der Auswertung mikrobiologischer Erregerspektren durch die fehlende Erfassung möglicherweise unternommener mikrobiologischer Diagnostik ohne Erregernachweis deutlich eingeschränkt. Desweiteren ist bei multimorbiden, polysymptomatischen Patienten die Einordnung einzelner Symptome als infektionsassoziiert ohnehin problematisch und retrospektiv noch deutlich erschwert. Auch ein aussagekräftiger Vergleich von intravenöser und oraler antimikrobieller Therapieform ist letztlich nur prospektiv im Rahmen von Fall-Kontroll Studien möglich. Da in unsere Erfolgsdefinition, durchaus berechtigt, ein Überlebensvorteil ebenso wie ein symptomatischer Benefit einfluss, ließ sich nicht getrennt bewerten, in wieweit die zur antimikrobiellen Therapieentscheidung beitragenden Therapieziele (Überlebensvorteil und/oder Symptomkontrolle) erreicht werden konnten. Die erhobenen Daten lassen außerdem keinen Vergleich des ausgewerteten Kollektivs mit Patienten mit und ohne Infektion zu, bei denen im Erhebungszeitraum keine antimikrobielle Therapie durchgeführt wurde. Ein weiterer nicht zu vernachlässigender möglicher Bias unserer Auswertung ergab sich dadurch, dass die Zuordnung der Patienten zu den Krankheitsphasen nach Jonen-Thielemann sowie der antimikrobielle Therapieindikation retrospektiv erfolgten.

Trotz dieser Limitationen stellen die abgeleiteten Empfehlungen nützliche Anhaltspunkte dar, die im Rahmen von prospektiven Studien evaluiert und weiterentwickelt werden können. In diesem Sinn kann die vorliegende Studie auch einen Beitrag für die Planung und Entwicklung therapeutischer Leitlinien zum Umgang mit Infektionen palliativmedizinischer Patienten am Lebensende liefern, die einen optimierten und gezielteren Einsatz von Antiinfektiva in diesem Kollektiv erlauben.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Inagaki, J., V. Rodriguez, and G.P. Bodey, *Proceedings: Causes of death in cancer patients*. Cancer, 1974. **33**(2): p. 568-73.
2. Nosari, A., et al., *Infections in haematologic neoplasms: autopsy findings*. Haematologica, 1991. **76**(2): p. 135-40.
3. Maschmeyer, G., *Abwehrschwäche (ohne AIDS) beim Erwachsenen In: Suttorp N., Kiehl W., Mielke M., Stück B. Infektionskrankheiten - verstehen, erkennen, behandeln*. 2003: Georg Thieme Verlag Stuttgart. Kapitel 22.2, 559-571.
4. Maschmeyer, G., *Infektionen bei neutropenischen Patienten In: Paumgartner G., Steinbeck G. Therapie innerer Krankheiten*. 11 ed. 2005: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Kapitel 101, 1672-79.
5. Hughes, W.T., et al., *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis, 2002. **34**(6): p. 730-51.
6. Lode, H. und H. Link, *Fieber unklarer Genese In: Adam D., Doerr W., Link H., Lode H. Die Infektiologie*. 2004: Springer Verlag Heidelberg. Kapitel 6.5, 218-20.
7. Link, H., et al., *Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients-- guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society)*. Ann Hematol, 2003. **82 Suppl 2**: p. S105-17.
8. Bodey, G.P., et al., *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Ann Intern Med, 1966. **64**(2): p. 328-40.
9. Kern, W.V., *Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia*. Curr Opin Infect Dis, 2001. **14**(4): p. 415-22.
10. Cometta, A., et al., *In vitro antimicrobial activity of moxifloxacin against bacterial strains isolated from blood of neutropenic cancer patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006. **25**(8): p. 537-40.
11. Maschmeyer, G., et al., *Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Patienten in der Hämatologie und Onkologie. Leitlinien der Sektion Infektionen in der Hämatologie/ Onkologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V. Chemother J*, 2004. **13**(13): p. 134-41.
12. Link, H., et al., *Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy*. Ann Hematol, 1994. **69**(5): p. 231-43.
13. Lode, H., Höffken, G., *Infektionen der unteren Atemwege - Verlaufs- und Kontrolluntersuchungen In: Adam D., Doerr W., Link H., Lode H. Die Infektiologie*. 2004: Springer Verlag Heidelberg. Kapitel 8.4.10, 267.
14. Ruhnke, M., *Mykosen In: Adam D., Doerr W., Link H., Lode H. Die Infektiologie*. 2004: Springer Verlag Heidelberg. Kapitel 30, 1132-46.
15. Twycross, R.G., *Hospice care -- redressing the balance in medicine*. J R Soc Med, 1980. **73**(7): p. 475-81.
16. Bausewein, C., S. Roller, und R. Voltz, *Konzept der Palliativmedizin In: Leitfaden Palliativmedizin*. 2000: Urban und Fischer Verlag, München - Jena. 3-4.
17. Klaschik, E., et al., *Palliativmedizin - Definitionen und Grundzüge*. Internist (Berl), 2000. **41**(7): p. 606-11.
18. Zech, D., R. Sabatowski, und L. Radbruch, *Hospize und Palliativeinrichtungen in Deutschland - Intensive Patienten- und Angehörigenbetreuung*. Dtsch Ärztebl, 1994. **91**: p. 619-21.

19. Beck, D. und D. Kettler, *Welche Zukunft hat die Palliativmedizin in Deutschland?* Zentralbl Chir, 1998. **123**(6): p. 624-31.
20. WHO, *Definition of Palliative Care, World Health Organisation, Genf 2002.*
21. EAPC, *European Association for Palliative Care Newsletter No.1.* 1989.
22. Jonen-Thielemann, I., *Definition der letzten Lebensphasen In: Aulbert, E., Nauck, F., Radbruch, L. Lehrbuch der Palliativmedizin.* 2 ed 2007: Schattauer Verlag Stuttgart New Yorck. Kapitel 5, 1020-28.
23. Ross, C. and M. Cornbleet, *Attitudes of patients and staff to research in a specialist palliative care unit.* Palliat Med, 2003. **17**(6): p. 491-7.
24. Lorenz, W., *Leitlinien in der Chirurgie: Aus der Sicht der klinischen Forschung.* Langenbecks Arch Chir Suppl 2, 1997: p. 61-7.
25. Lorenz, W., *Leitlinien als Inhalt des Qualitätsmanagements.* Internist (Berl), 2000. **41**(7): p. M163.
26. Vitetta, L., D. Kenner, and A. Sali, *Bacterial infections in terminally ill hospice patients.* J Pain Symptom Manage, 2000. **20**(5): p. 326-34.
27. Homsy, J., et al., *Infectious complications of advanced cancer.* Support Care Cancer, 2000. **8**(6): p. 487-92.
28. Pereira, J., S. Watanabe, and G. Wolch, *A retrospective review of the frequency of infections and patterns of antibiotic utilization on a palliative care unit.* J Pain Symptom Manage, 1998. **16**(6): p. 374-81.
29. Ripamonti, C. and F. Fusco, *Respiratory problems in advanced cancer.* Support Care Cancer, 2002. **10**(3): p. 204-16.
30. Komurcu, S., et al., *Common symptoms in advanced cancer.* Semin Oncol, 2000. **27**(1): p. 24-33.
31. Penel, N., et al., *Causes of fever and value of C-reactive protein and procalcitonin in differentiating infections from paraneoplastic fever.* Support Care Cancer, 2004. **12**(8): p. 593-8.
32. Chen, L.K., et al., *Antibiotic prescription for fever episodes in hospice patients.* Support Care Cancer, 2002. **10**(7): p. 538-41.
33. Reinbolt, R.E., et al., *Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care.* J Pain Symptom Manage, 2005. **30**(2): p. 175-82.
34. Lam, P.T., et al., *Retrospective analysis of antibiotic use and survival in advanced cancer patients with infections.* J Pain Symptom Manage, 2005. **30**(6): p. 536-43.
35. Vogel, F., et al., *Rationaler Einsatz oraler Antibiotika beim Erwachsenen.* Med Monatsschr Pharm, 2002. **25**(6): p. 193-204.
36. Vogel, F., Bodmann, K.F., *Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen.* Chemother J, 2004. **13**(2): p. 46-105.
37. Oneschuk, D., R. Fainsinger, and D. Demoissac, *Antibiotic use in the last week of life in three different palliative care settings.* J Palliat Care, 2002. **18**(1): p. 25-8.
38. Clayton, J., et al., *Parenteral antibiotics in a palliative care unit: prospective analysis of current practice.* Palliat Med, 2003. **17**(1): p. 44-8.
39. White, P.H., et al., *Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care.* J Pain Symptom Manage, 2003. **25**(5): p. 438-43.
40. Nagy-Agren, S. and H. Haley, *Management of infections in palliative care patients with advanced cancer.* J Pain Symptom Manage, 2002. **24**(1): p. 64-70.
41. Stromgren, A.S., et al., *Symptomatology of cancer patients in palliative care: content validation of self-assessment questionnaires against medical records.* Eur J Cancer, 2002. **38**(6): p. 788-94.
42. Geraci, J.M., et al., *Progressive disease in patients with cancer presenting to an emergency room with acute symptoms predicts short-term mortality.* Support Care Cancer, 2006.

43. Palmer, J.L. and M.J. Fisch, *Association between symptom distress and survival in outpatients seen in a palliative care cancer center*. J Pain Symptom Manage, 2005. **29**(6): p. 565-71.
44. Toscani, P., et al., *Predicting survival in terminal cancer patients: clinical observation or quality-of-life evaluation?* Palliat Med, 2005. **19**(3): p. 220-7.
45. Escalante, C.P., et al., *Identifying risk factors for imminent death in cancer patients with acute dyspnea*. J Pain Symptom Manage, 2000. **20**(5): p. 318-25.
46. Krieger, J.N., D.L. Kaiser, and R.P. Wenzel, *Nosocomial urinary tract infections: secular trends, treatment and economics in a university hospital*. J Urol, 1983. **130**(1): p. 102-6.
47. Wagenlehner, J.N., K. Naber, und J. Hacker, *Harnwegsinfektionen In: Adam D., Doerr W., Link H., Lode H. Die Infektiologie*. 2004: Springer Verlag Heidelberg. Kapitel 9, 301-13.
48. Shigemura, K., et al., *Complicated urinary tract infection caused by Pseudomonas aeruginosa in a single institution (1999-2003)*. Int J Urol, 2006. **13**(5): p. 538-42.
49. Gales, A.C., et al., *Characterization of Pseudomonas aeruginosa isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999*. Clin Infect Dis, 2001. **32** Suppl 2: p. S146-55.
50. Lode, H., Höffken, G., *Ambulant erworbene Pneumonie In: Adam D., Doerr W., Link H., Lode H. Die Infektiologie*. 2004: Springer Verlag Heidelberg. Kapitel 8.4, 255-269.
51. Braveny, I. und G. Maschmeyer, *Venenkatheter-assoziierte Infektionen In: Infektionskrankheiten - Diagnostik, Klinik, Therapie*. 2002: medco. 236-237.
52. Fatkenheuer, G., et al., *Central venous catheter (CVC)-related infections in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. Ann Hematol, 2003. **82** Suppl 2: p. S149-57.
53. Darouiche, R.O., *Prevention of vascular catheter-related infections*. Neth J Med, 1999. **55**(3): p. 92-9.
54. Heard, S.O., et al., *Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia*. Arch Intern Med, 1998. **158**(1): p. 81-7.
55. Seifert, H., et al., *Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(1): p. 118-23.
56. Hampton, A.A. and R.J. Sherertz, *Vascular-access infections in hospitalized patients*. Surg Clin North Am, 1988. **68**(1): p. 57-71.
57. Moro, M.L., E.F. Vigano, and A. Cozzi Lepri, *Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. The Central Venous Catheter-Related Infections Study Group*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1994. **15**(4 Pt 1): p. 253-64.
58. Greene, J.N., *Catheter-related complications of cancer therapy*. Infect Dis Clin North Am, 1996. **10**(2): p. 255-95.
59. Howell, P.B., et al., *Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunnelled central venous catheters*. Cancer, 1995. **75**(6): p. 1367-75.
60. Press, O.W., et al., *Hickman catheter infections in patients with malignancies*. Medicine (Baltimore), 1984. **63**(4): p. 189-200.
61. Mermel LA, F.B., Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE; Infectious Diseases Society of America, American College of Critical Care Medicine, Society for

- Healthcare Epidemiology of America., *Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections*. J Intraven Nurs. , 2001. **24**(3): p. 180-205.
62. Stahlmann, R. und K. Riecke, *Clinical toxicological aspects of fluorochinolones*. Toxicol Lett., 2002 Feb 28; 127 (1-3): p. 269-77.
63. Bertino, J., Jr. and D. Fish, *The safety profile of the fluoroquinolones*. Clin Ther, 2000. **22**(7): p. 798-817; discussion 797.
64. Owens, R.C., Jr. and P.G. Ambrose, *Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones*. Clin Infect Dis, 2005. **41 Suppl 2**: p. S144-57.
65. Braveny, I. und G. Maschmeyer, *Fluorchinolone In: Infektionskrankheiten - Diagnostik, Klinik, Therapie*. medco, 2002: p. 58-69.
66. Jetter, A. und U. Fuhr, *Medikamenteninteraktionen mit Chinolonen: Vorsicht bei Methylxanthenen, Antacida oder Warfarin!*. Pharm Unserer Zeit, 2001. **30**(5): p. 429-34.
67. Borcharding, S.M., et al., *Quinolones: a practical review of clinical uses, dosing considerations, and drug interactions*. J Fam Pract, 1996. **42**(1): p. 69-78.
68. Kinzig-Schippers, M., et al., *Interaction of pefloxacin and enoxacin with the human cytochrome P450 enzyme CYP1A2*. Clin Pharmacol Ther, 1999. **65**(3): p. 262-74.
69. Fuhr, U., et al., *Inhibitory potency of quinolone antibacterial agents against cytochrome P450IA2 activity in vivo and in vitro*. Antimicrob Agents Chemother, 1992. **36**(5): p. 942-8.
70. Brouwers, J.R., *Drug interactions with quinolone antibacterials*. Drug Saf, 1992. **7**(4): p. 268-81.
71. Kresken, M. und D. Hafner, *Resistenzsituation gegenüber Chinolonen: Wie schützen sich die Infektionserreger unserer Breiten?* Pharm Unserer Zeit, 2001. **30**(5): p. 436-45.
72. Hooper, D.C., *New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(2): p. 243-54.
73. Kresken, M., *Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa*. Chemother J, 2000. **9**(2): p. 51-86.
74. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(4): p. 388-416.
75. Mandell, L.A., et al., *Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults*. Clin Infect Dis, 2003. **37**(11): p. 1405-33.
76. Lorenz, J., et al., *Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie*. Pneumologie, 2003. **57**(9): p. 532-45.
77. Hessen, M.T. and D. Kaye, *Principles of use of antibacterial agents*. Infect Dis Clin North Am, 2004. **18**(3): p. 435-50, vii.
78. Rote Liste. 2006.
79. Vazquez, J.A. and J.D. Sobel, *Mucosal candidiasis*. Infect Dis Clin North Am, 2002. **16**(4): p. 793-820, v.
80. Davies, A.N., S.R. Brailsford, and D. Beighton, *Oral candidosis in patients with advanced cancer*. Oral Oncol, 2006. **42**(7): p. 698-702.
81. Samonis, G., et al., *Oropharyngeal candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in patients with cancer*. Clin Infect Dis, 1998. **27**(2): p. 283-6.
82. DeGregorio, M.W., W.M. Lee, and C.A. Ries, *Candida infections in patients with acute leukemia: ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis*. Cancer, 1982. **50**(12): p. 2780-4.
83. Kauffman, C.A., *Fungal infections*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(1): p. 35-40.

84. Pappas, P.G., et al., *Guidelines for treatment of candidiasis*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(2): p. 161-89.
85. Kauffman, C.A., et al., *Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(1): p. 14-8.
86. Fisher, J.F., C.L. Newman, and J.D. Sobel, *Yeast in the urine: solutions for a budding problem*. Clin Infect Dis, 1995. **20**(1): p. 183-9.
87. Rivett, A.G., J.A. Perry, and J. Cohen, *Urinary candidiasis: a prospective study in hospital patients*. Urol Res, 1986. **14**(4): p. 183-6.
88. Ang, B.S., et al., *Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance*. Clin Infect Dis, 1993. **17**(4): p. 662-6.
89. Sobel, J.D., et al., *Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(1): p. 19-24.
90. Jacobs, L.G., et al., *Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients*. Clin Infect Dis, 1996. **22**(1): p. 30-5.
91. Karthaus, M., A.J. Ullmann, und O.A. Cornely, *Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie von systemischen Pilzinfektionen bei Krebspatienten*. Wien Med Wochenschr, 2004. **154**(9-10): p. 199-208.
92. Eagar, K., et al., *An Australian casemix classification for palliative care: lessons and policy implications of a national study*. Palliat Med, 2004. **18**(3): p. 227-33.
93. Eagar, K., J. Green, and R. Gordon, *An Australian casemix classification for palliative care: technical development and results*. Palliat Med, 2004. **18**(3): p. 217-26.
94. Engelken, F.J., et al., *Prognostic factors in the palliation of pancreatic cancer*. Eur J Surg Oncol, 2003. **29**(4): p. 368-73.
95. Guillem, P. and J.P. Triboulet, *Elevated serum levels of C-reactive protein are indicative of a poor prognosis in patients with esophageal cancer*. Dis Esophagus, 2005. **18**(3): p. 146-50.
96. Hashimoto, K., et al., *The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma*. Cancer, 2005. **103**(9): p. 1856-64.
97. Nikiteas, N.I., et al., *Serum IL-6, TNFalpha and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: prognostic implications*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(11): p. 1639-43.
98. Höffken, G., et al., *S3-Leitlinie zu ambulant erworbener Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen*. Pneumologie, 2005. **59**(9): p. 612-64.
99. Bagshaw, S.M. and K.B. Laupland, *Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections*. Curr Opin Infect Dis, 2006. **19**(1): p. 67-71.
100. van der Steen, J.T., et al., *Pneumonia: the demented patient's best friend? Discomfort after starting or withholding antibiotic treatment*. J Am Geriatr Soc, 2002. **50**(10): p. 1681-8.
101. Green, K., et al., *Management of nosocomial respiratory tract infections in terminally ill cancer patients*. J Palliat Care, 1994. **10**(4): p. 31-4.
102. Morant, R., *The Management of infections in palliative care*. In: Doyle D., Hanks G., McDonald N. (eds) *Oxford textbook of palliative medicine, 1st edn*. Oxford University Press, Oxford. 1993. 378-383.
103. Hinkka, H., et al., *Decision making in terminal care: a survey of finnish doctors' treatment decisions in end-of-life scenarios involving a terminal cancer and a terminal dementia patient*. Palliat Med, 2002. **16**(3): p. 195-204.

104. Hinkka, H., et al., *Factors affecting physicians' decisions to forgo life-sustaining treatments in terminal care*. J Med Ethics, 2002. **28**(2): p. 109-14.
105. Christakis, N.A. and D.A. Asch, *Biases in how physicians choose to withdraw life support*. Lancet, 1993. **342**(8872): p. 642-6.
106. Mebane, E.W., et al., *The influence of physician race, age, and gender on physician attitudes toward advance care directives and preferences for end-of-life decision-making*. J Am Geriatr Soc, 1999. **47**(5): p. 579-91.
107. Sahm, S., R. Will, and G. Hommel, *What are cancer patients' preferences about treatment at the end of life, and who should start talking about it? A comparison with healthy people and medical staff*. Support Care Cancer, 2005. **13**(4): p. 206-14.

## 9 Anhang

<p><b>PATIENT:</b>  <b>ALTER:</b>..... <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w  <b>TUMORENTITÄT:</b> .....</p> <p><b>METASTASEN:</b>  <input type="checkbox"/> 01 Lunge  <input type="checkbox"/> 02 Leber  <input type="checkbox"/> 03 Knochen  <input type="checkbox"/> 04 ZNS</p> <p><b>FIEBERSENKENDE MEDIKAMENTE:</b>  <input type="checkbox"/> 01 NSAR  <input type="checkbox"/> 02 Metamizol  <input type="checkbox"/> 03 Glukokortikoide</p> <p><b>KRANKHEITSTADIUM (JONEN-THIELEMANN):</b>  <input type="checkbox"/> 01 Rehabilitationsphase  <input type="checkbox"/> 02 Prä-Terminalphase  <input type="checkbox"/> 03 Terminalphase  <input type="checkbox"/> 04 Sterbephase</p> <p><b>AUFNAHMEGRUND:</b>  <input type="checkbox"/> 01 Schmerzbehandlung  <input type="checkbox"/> 02 Sonstige Symptomlinderung  <input type="checkbox"/> 03 Terminalpflege  <input type="checkbox"/> 04 psychosoziale Umstände</p> <p><b>INFEKTIONSFOKUS:</b>  <input type="checkbox"/> 01 urogenital  <input type="checkbox"/> 02 pulmonal  <input type="checkbox"/> 03 abdominell  <input type="checkbox"/> 04 Haut  <input type="checkbox"/> 05 Venenkatheter  <input type="checkbox"/> 06 FUO  <input type="checkbox"/> 07 Sonstiges: .....</p> <p><b>FREMDKÖRPER:</b>  <input type="checkbox"/> 01 Portsystem  <input type="checkbox"/> 02 Harnblasenkatheter  <input type="checkbox"/> 03 Drainagen  <input type="checkbox"/> 04 Sonstiges: .....</p> <p><b>SUBJEKTIVE INDIKATION ZUR ANTIMIKROBIELLEN THERAPIE:</b>  <input type="checkbox"/> 01 Lebensverlängerung  <input type="checkbox"/> 02 Symptomlinderung</p> <p><b>EINGESETZTE PRÄPARATE (Mehrfachnennung mit Suffix 1., 2., 3. etc. mgl.):</b>  <input type="checkbox"/> 01 Penicillinpräparat  <input type="checkbox"/> 02 Vancomycin  <input type="checkbox"/> 03 Fluorochinolon  <input type="checkbox"/> 04 Sulfonamid  <input type="checkbox"/> 05 Makrolid  <input type="checkbox"/> 06 Cephalosporin  <input type="checkbox"/> 07 Clindamycin  <input type="checkbox"/> 08 Imipenem/ Meropenem  <input type="checkbox"/> 09 Aminoglykosid  <input type="checkbox"/> 10 Sonstiges:  <input type="checkbox"/> 11 Fluconazol  <input type="checkbox"/> 12 Acyclovir  <input type="checkbox"/> 13 Antibiotikawechsel? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein          Grund:.....          Wie oft:.....</p> <p><input type="checkbox"/> 14 initiale Applikationsart: <input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral  <input type="checkbox"/> 15 Umstellung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>	<p><b>ÜBERLEBENSZEIT AB THERAPIE IN d:</b> .....</p> <p><b>SYMPTOME BEI THERAPIEINLEITUNG:</b>  <input type="checkbox"/> 01 Fieber (&gt;38°C)  <input type="checkbox"/> 02 Verwirrtheit  <input type="checkbox"/> 03 Dyspnoe  <input type="checkbox"/> 04 Geruchsbelästigung  <input type="checkbox"/> 05 Schmerzen  <input type="checkbox"/> 06 Keine  <input type="checkbox"/> 07 &lt;36 °C  <input type="checkbox"/> 08 Schwellung/ Rötung  <input type="checkbox"/> 09 Husten  <input type="checkbox"/> 10 Somnolenz</p> <p><b>ABBRUCH AUFGRUND VON:</b>  <input type="checkbox"/> 01 Misserfolg  <input type="checkbox"/> 02 Verschlechterung AZ aus anderen Gründen  <input type="checkbox"/> 03 Patientenwunsch  <input type="checkbox"/> 04 Toxizität  <input type="checkbox"/> 05 Tod  <input type="checkbox"/> 06 fehlende Indikation  <input type="checkbox"/> 07 Wunsch d. Angehörigen</p> <p><b>DIAGNOSTIK:</b>  <input type="checkbox"/> 01 Labor: Leuko:.....G/l, CRP.....mg/l  <input type="checkbox"/> 02 Blutkulturen  <input type="checkbox"/> 03 Abstrich  <input type="checkbox"/> 04 Urinstix  <input type="checkbox"/> 05 Urinkultur  <input type="checkbox"/> 06 Bronchialsekret/ Sputum  <input type="checkbox"/> 07 Erreger.....  <input type="checkbox"/> 08 Röntgen  <input type="checkbox"/> 09 CT  <input type="checkbox"/> 20 keine</p> <p><b>THERAPIEANSPRECHEN:</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>d 1</th> <th>d 2</th> <th>d 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/> 01 Fieber</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 02 Verwirrtheit</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 03 Dyspnoe</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 04 Geruchsbel.</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 05 Schmerzen</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 06 CRP</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 07 Leuko</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> <td><input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>STATUS AM ENDE DER ANTIMIKROBIELLEN THERAPIE:</b>  <input type="checkbox"/> 01 Entlassung nach Hause  <input type="checkbox"/> 02 Entlassung ins Hospiz  <input type="checkbox"/> 03 Palliativstation  <input type="checkbox"/> 04 Verlegung auf andere Station  <input type="checkbox"/> 05 Entlassung in Pflegeeinrichtung</p> <p><b>NEBENWEIRKUNGEN:</b>  <input type="checkbox"/> 01 Allergie  <input type="checkbox"/> 02 Hepatotoxizität  <input type="checkbox"/> 03 Nephrotoxizität  <input type="checkbox"/> 04 Verwirrtheit  <input type="checkbox"/> 05 Übelkeit  <input type="checkbox"/> 06 Schwindel  <input type="checkbox"/> 07 lokale Reaktion  <input type="checkbox"/> 08 Diarrhoe  <input type="checkbox"/> 09 Keine</p>		d 1	d 2	d 3	<input type="checkbox"/> 01 Fieber	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> 02 Verwirrtheit	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> 03 Dyspnoe	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> 04 Geruchsbel.	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> 05 Schmerzen	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> 06 CRP	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> 07 Leuko	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N
	d 1	d 2	d 3																														
<input type="checkbox"/> 01 Fieber	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N																														
<input type="checkbox"/> 02 Verwirrtheit	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N																														
<input type="checkbox"/> 03 Dyspnoe	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N																														
<input type="checkbox"/> 04 Geruchsbel.	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N																														
<input type="checkbox"/> 05 Schmerzen	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N																														
<input type="checkbox"/> 06 CRP	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N																														
<input type="checkbox"/> 07 Leuko	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> N																														

## 10 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

### Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1 Begünstigende Faktoren bei der Entstehung infektiöser Komplikationen nach [4]...	6
Tabelle 2 Spektrum häufiger Erreger bei Patienten in der Neutropenie nach [3].....	8
Tabelle 3 Indikationen zur Einleitung einer empirischen antimikrobiellen Therapie nach [7]..	9
Tabelle 4 Grundsätze der Palliativmedizin nach C. Saunders 1977 .....	12
Tabelle 5 Krankheitsphasen nach Jonen-Thielemann.....	26
Tabelle 6 Bewertungsmaßstab der Irrtumswahrscheinlichkeit.....	27
Tabelle 7 Grunderkrankungen .....	31
Tabelle 8 Metastasenlokalisierung.....	32
Tabelle 9 Infektionsfokus .....	34
Tabelle 10 Infektionsassoziierte Symptome.....	35
Tabelle 11 Initiale Infektionsdiagnostik- positives Labor/ positive weitere Diagnostik .....	36
Tabelle 12 Nachgewiesene bakterielle Erreger.....	39
Tabelle 13 Nachgewiesene Pilze.....	39
Tabelle 14 Eingesetzte Antibiotika .....	40
Tabelle 15 Umstellung der antibiotischen Therapie .....	42
Tabelle 16 Ursachen für Abbruch der antimikrobiellen Therapie .....	44
Tabelle 17 Mittlere Überlebenszeit < 4 Monate nach Kaplan-Meier bei erfolgloser Therapie	48
Tabelle 18 Mittlere Überlebenszeit < 4 Monate nach Kaplan-Meier bei erfolgreicher Therapie	49
Tabelle 19 Sterberisiko nach Cox-Regressionsanalyse.....	50
Tabelle 20 Ergebnisse Varianzanalyse erfolglose/ erfolgreiche Therapie .....	52
Tabelle 21 Risikofaktor Harnblasenkatheter .....	53
Tabelle 22 Risiko für stationären Verbleib.....	53
Tabelle 23 Unabhängige Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg .....	54

### Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1 Tumorlokalisierung nach Organgruppen .....	31
Abb. 2 Verteilung der Krankheitsphasen .....	33
Abb. 3 Erregernachweis ja/nein .....	37
Abb. 4 Verteilung antibiotische/ antimykotische Therapie.....	42
Abb. 5 Systemische antimykotische Therapie mit (A) und ohne (B) Fokus.....	43
Abb. 6 Therapieerfolg .....	44
Abb. 7 Vergleich der Abbruchraten erfolgreiche Therapie (A)/ erfolglose Therapie (B) .....	45
Abb. 8 Vergleich Entlassung nach Hause/ Verstorben auf UPE .....	46
Abb. 9 Einfluss Patientenalter auf Therapieerfolg.....	4
Abb. 10 Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Therapieerfolg bzw. Krankheitsphase nach Kaplan-Meier .....	48
Abb. 11 Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier bei erfolgloser bzw. erfolgreicher Therapie	49

## Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit zur Seite gestanden haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Prof. Dr. med. G. Maschmeyer sowie Frau Dr. med. Imke Strohscheer. Frau Dr. med. Imke Strohscheer danke ich dabei vor allem für die Überlassung Ihrer Idee zu diesem Thema, die Ermöglichung der Durchführung der Auswertung und die weitere Betreuung in Graz. Herrn Prof. Dr. med. G. Maschmeyer danke ich besonders für die unkomplizierte und herzliche Übernahme meiner Betreuung in Berlin und die damit verbundenen immer konstruktiven und ermutigenden Vorschläge zur Verbesserung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H. Samonigg danke ich für die Überlassung der Daten seiner Abteilung zur Auswertung. Für alle Unterstützung in Graz danke ich außerdem Dr. med. Julijana Verebes und Daniela Böhm.

Für die statistische Betreuung meiner Arbeit gilt mein großer Dank Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz von der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters am Campus Virchow Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Tobias Schwarz danke ich für die Hilfe bei der Textformatierung, Matti Seifert für das Korrekturlesen. Mattias Kåks danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der Grafiken und Layout und als unmittelbaren Leidtragenden jeglicher Tiefen während der Erstellung dieser Arbeit, für alle Geduld und Liebe. Besonderer Dank gilt außerdem meinen Eltern, die immer noch nicht müde sind, mich auf meinen Wegen auf so viele - und jeweils ganz verschiedene - Weisen zu unterstützen, meinem Vater dabei speziell für Kritik, Auseinandersetzung und Ermutigung und meiner Mutter als allseitiges emotionales Auffangbecken während der Entstehung dieser Arbeit. Nicht zuletzt danke ich meinen Freundinnen und Mitstreiterinnen Siri Roßberg und Julia Hübner und Mina dafür, dass sie da ist und alles relativiert...

## Publikationen

- Strohscheer, I., Bachmann F., Maschmeyer, G., Samonigg, H., *Frequency, causes and outcome of the use of antibiotics in terminal cancer patients* - Abstracts 4th Research Forum of the EAPC 2006; Mai 24-27, 2006; Venedig, Italien
- Strohscheer, I., Bachmann F., Maschmeyer, G., Samonigg, H., *Characteristics and frequency of treatment with antibiotics on a Palliative Care Unit* - Abstracts 31st ESMO Congress.; Sep 29-Okt 03, 2006; Istanbul, Türkei.
- Strohscheer, I., Bachmann F., Maschmeyer, G., Samonigg, H., *Retrospektive Auswertung des Einsatzes von Antibiotika auf einer Palliativstation* - Abstracts 6. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin; Sep 21-23, 2006; Hamburg.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## Erklärung

„Ich, Franziska Maria Bachmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *Infektionen und antimikrobielle Therapie in der Palliativmedizin* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 15.01.2008

Franziska Maria Bachmann