

Birte Schulze
Dr. med.

Piperacillin/Tazobactam versus Ceftazidim in der Behandlung von neutropenischem Fieber bei Patienten mit akuter Leukämie oder nach autologer peripherer Blutstammzelltransplantation: Eine prospektive randomisierte Studie

Geboren am 03.07.1979 in Aachen
Staatsexamen 26.04.06 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Gerlinde Egerer

Die Bedeutung der Neutropenie als Risiko für schwere Infektionen wurde vor nahezu 30 Jahren bei Patienten erkannt, die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten. Mit dem Ausmaß der Granulozytopenie erhöht sich das Infektionsrisiko. Bei Granulozyten $> 100/\text{nl}$ von mehr als 8 Tagen Dauer entwickeln 85% aller Patienten eine schwere Infektion. Piperacillin war in der PG-Studie I und II die am häufigsten eingesetzte Substanz in Kombination mit einem Aminoglycosid. Durch den Zusatz von Tazobactam wird das Spectrum dieser Substanz erweitert. Ein direkter Vergleich von Ceftazidim und Imipenem wurde in einer randomisierten Studie am National-Cancer-Institute durchgeführt und es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Outcomes. In der Studie, auf der diese Doktorarbeit beruht, wurde die Effektivität einer Monotherapie mit Piperacillin/Tazobactam mit der Monotherapie mit Ceftazidim verglichen.

Das Ziel der Studie bei neutropenischen Patienten mit unklarem Fieber und bei Patienten mit gesicherten Lungeninfiltraten ist zu prüfen, ob bei der initial antibakteriellen Therapie eine Therapieäquivalenz der beiden Monotherapien besteht. Desweiteren soll festgestellt werden, ob durch die Therapie mit Piperacillin/Tazobactam eine Supplementierung mit Glycopeptiden weniger häufig erfolgt als während der Initialtherapie mit Ceftazidim.

Einschlusskriterien:

- Einverständniserklärung des Patienten
- Alter > 18 Jahre
- Patient mit Hochdosis-Chemotherapie, gefolgt von autologer/allogener Blutstammzelltransplantation oder Induktionstherapie einer akuten Leukämie
- Granulozytopenie nach folgenden Kriterien: neutrophile Granulozyten $< 500/\mu\text{l}$, spätestens 48 h nach Einschluss in die Studie
- Fieber $> 38,5^\circ\text{C}$ oder mindestens zweimalig $> 38^\circ\text{C}$ innerhalb 12 Stunden
- Lungeninfiltrate mit Sicherung durch Röntgen oder CT
- kein erkennbarer Zusammenhang des Fiebers mit der Grunderkrankung, der Transfusion von Blutprodukten oder der Gabe von Zytokinen
- stationäre Behandlung

Ausschlusskriterien:

- fehlende Einverständniserklärung
- Alter < 18 Jahre
- Schwangerschaft
- Septischer Schock zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie
- Mikrobiologisch gesicherte Infektion mit Ausnahme von Lungeninfiltrat
- Dialysepflichtiges Nierenversagen bei Eintritt in die Studie
- Parenterale Antibiotikatherapie innerhalb der vorrausgegangenen 14 Tage oder innerhalb der jetzt bestehenden Granulozytopeniephase
- Bekannte Allergie gegen eines in der Studie verwendeten Antibiotikas

- Schwere Leberfunktionsstörung
- Bekannte HIV-Infektion
- Schwere Begleiterkrankung die eine ordnungsgemäße Durchführung der Studie bzw. eine Beurteilung der Studienergebnisse nicht ermöglichen
- Gleichzeitige Teilnahme an einer Studie zur Prüfung immunmodulatorischer Substanzen

Die Patienten erhalten initial entweder eine Monotherapie mit 4,5 g Piperacillin/Tazobactam alle 8 h oder 2 g Ceftriaxon alle 8 h. Die erste Evaluation erfolgt 72 h nach Beginn der Antibiotikatherapie. Bei Entfieberung wird die initiale Therapie beibehalten. Erfolgt keine Entfieberung oder kommt es zu einer Verschlechterung der klinischen Symptome erfolgt die Supplementierung von Vancomycin 2x1 g tgl. Eine erneute Evaluation erfolgt 48 – 72 h später; tritt keine Entfieberung auf, wird die initiale Therapie durch Imipenem/Cilastin 4 x 0,5 g tgl. ersetzt. Gleichzeitig wird mit einer systemischen Amphotericin-B-Behandlung begonnen.

Bei mikrobiologisch gesicherter Therapie erfolgt eine Therapiemodifikation nach Antibiogramm. Neben dem Ansprechen auf die Therapie erfolgt eine Analyse von prognostischen Faktoren sowie eine Erfassung von der Toxizität und unerwünschten Nebeneffekten.