

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik II: Hämatologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr. med. Serve

**Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede
bei febriler Neutropenie von Patienten mit
akuter myeloischer Leukämie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Majid Hamdouchi

Frankfurt am Main 2009

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung	5
2. Patienten und Methoden	7
2.1. Patientenbeschreibung	7
2.2. Definitionen.....	8
2.2.1. Schwere Neutropenie	8
2.2.2. Fieber.....	8
2.2.3. Infektklassifikation.....	8
2.2.4. Erregerspektrum	9
2.2.5. Infektlokalisationen	9
2.2.6. Therapieerfolg.....	10
2.2.7. Statistik	11
3. Ergebnisse	12
3.1. Patientencharakteristika	12
3.2. Infektionsklassifikation.....	15
3.3. Erregerspektrum.....	16
3.4. Antibiotikatherapie	19
3.5. Therapieerfolg	21
4. Diskussion.....	24
5. Zusammenfassung.....	30
5.1. Zusammenfassung Englisch.....	32
6. Literaturverzeichnis	34
7. Danksagung	39
8. Lebenslauf.....	40
9. Eidesstattliche Erklärung.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Patientencharakteristika	13
Tabelle 2 : Infektionsklassifikation	15
Tabelle 3 : Erregeraufteilung	17
Tabelle 4 : Antibiotikatherapie	20
Tabelle 5 : Therapieerfolg	22

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Infektionsklassifikation.....	16
Abbildung 2 : Verteilung der Erregergruppen.....	18
Abbildung 3 : Patienten auf der Intensivstation	23

1. Einleitung

Infektionen stellen eine bedeutende Ursache für Morbidität und Mortalität neutropenischer Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen dar. Grund hierfür ist die Etablierung intensiverer Chemotherapieregimes, zunehmend auch bei älteren Patienten, die zu entsprechend längerer Neutropeniedauer führen. Die Dauer der schweren Neutropenie, definiert als Neutropenie $<500/\mu\text{L}$, stellt hierbei einen der Hauptrisikofaktoren für Infektionen dar (1).

Entscheidend für die Prognose dieser Infektionen ist der frühestmögliche Beginn der antibiotischen Therapie, d.h. noch vor Nachweis eines Erregers oder einer Infektionslokalisation. Da gram-negative Erreger die häufigste Infektursache waren und in manchen Zentren noch sind, besteht die empirische antibiotische Therapie, d.h. die noch vor Erregernachweis begonnene Therapie, aus entsprechend effektiven Substanzen wie z.B. Kombinationen aus Betalactamantibiotika plus Aminoglykosid, wobei sich in den letzten Jahren allerdings die Monotherapien mit Carbapenemen, Piperacillin-Tazobactam, Cefepim oder Ceftazidim durchgesetzt haben (2,3). Aufgrund der geringeren gram-positiven Effektivität dieser Substanzen, im Rahmen einer fast ausschließlich gegen das gram-negative Erregerspektrum gerichteten Prophylaxe sowie den zunehmenden Einsatz von Verweilkathetern (z.B. Portsysteme) haben die gram-positiven Erreger zugenommen. Im Allgemeinen verlaufen diese jedoch weniger schwer.

Eine weitaus größere Bedeutung hat jedoch die steigende Zahl invasiver Pilzinfektionen, die immer noch eine hohe Letalität aufweisen. Der Grund hierfür liegt zum einen an der Zunahme intensiv chemotherapierter Patienten mit längerer Neutropeniedauer und somit höherem Risiko einer Pilzinfektion, zum anderen in der geringeren Frühletalität durch bakterielle Infektionen, da Pilzinfektionen vorwiegend zu einem späteren Zeitpunkt der Neutropenieperiode auftreten. Eine effektive Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen war bisher nur limitiert möglich (4).

Es liegen umfangreiche Analysen und Studien zur Evaluation von Risikofaktoren für Infektionen und deren Verläufe vor. Neben der o.g. Neutropeniedauer sind hier z.B. die CD4-Lymphopenie, zentralvenöse Katheter, Störungen der Mucosabarriere, Antikörpermangel, Granulozytenfunktionsstörungen, Corticosteroidtherapie, Alter und Komorbidität zu nennen.

Dagegen liegen kaum Daten über den Einfluss des Geschlechts auf Infektionsverläufe vor. Im Folgenden soll analysiert werden, ob ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied in Schwere und Ansprechen der Infektionskomplikationen bei neutropenischer Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) nach kurativer Chemotherapie festzustellen ist.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenbeschreibung

In die Analyse aufgenommen wurden adulte Patienten, bei denen aufgrund einer Knochenmarksuntersuchung eine akute myeloische Leukämie (AML) in einem Zeitraum von 1996 - 1999 diagnostiziert worden ist. Hierbei wurden Patienten mit primärer sowie sekundärer AML (meistens hervorgegangen aus einem myelodysplastischen Syndrom) berücksichtigt. Es gingen nur Patienten mit kurativem Therapieziel in die Analyse ein, die Induktions- oder Konsolidierungstherapien im Rahmen der AML-Studienprotokolle AML de novo 02/95 und 01/99 (Ulm) für Patienten < 60 Jahre sowie der Frankfurter Studie für sekundäre AML 2/95 oder studienanalog erhalten hatten. Die Protokolle beinhalteten überwiegend auch den Einsatz eines Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktors (G-CSF). Der Remissionsstand der AML wurde den vorliegenden Knochenmarksbefunden entnommen.

Für die empirische antibiotische Therapie der febrilen Neutropenie (Definition siehe 2.2.) bestand ein festgelegtes Stufenschema:

Die Antibiotikatherapie wurde begonnen, wenn bei bestehender oder in Kürze zu erwartender Neutropenie < 500/ μ l Fieber mutmaßlich infektiöser Genese auftrat.

Als Initialtherapie wurde Imipenem gegeben, bei Nichtentfieberung nach 48-72 Stunden wurde ein Aminoglykosid (Gentamicin) hinzugefügt. Die dritte Stufe der Modifikation bestand aus der Kombination Ceftazidim und Vancomycin. Bei noch weiter persistierendem Fieber unter antibiotischer Therapie oder pulmonalen Infekten wurde eine empirische antimykotische Therapie (konventionelles, später meistens liposomales Amphotericin B) eingesetzt. Bei schweren Mukosiden oder Katheterinfektionen wurde prinzipiell Vancomycin, bei abdominaler Symptomatik Metronidazol hinzugefügt. Zwischenzeitlich festgestellte Erreger wurden gemäß Antibiogramm behandelt.

In die Auswertung eingegangen sind Geschlecht, Alter, der Remissionsstand der AML vor Infektbeginn und im weiteren Verlauf, die antibiotische Prophylaxe, die Dauer der Neutropenie <500/ μ L insgesamt, bis zum ersten Fiebertag und ab Fieberbeginn, der Einsatz von G-CSF, Infektklassifikation und -manifestation,

festgestellte Erreger, intensivstationäre Betreuung, das Ansprechen auf die antibiotische Therapie, die Fieberdauer und letale Verläufe.

2.2. Definitionen

2.2.1. Schwere Neutropenie

Es lag eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten (Neutrophilen) im peripheren Blut von $< 500 / \mu\text{l}$ vor.

2.2.2. Fieber

Es lag eine erhöhte Körpertemperatur (oral gemessen) von $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ohne Hinweis auf eine nichtinfektiöse Genese vor.

2.2.3. Infektklassifikation

Es wurde folgende Einteilung der Infektionstypen vorgenommen:

- **Fieber unklarer Genese (FUO = fever of unknown origin):**

Es fanden sich keine Hinweise auf Erreger oder Infektionslokalisationen.

- **Primäre Bakteriämien**

Es lagen positive Blutkulturen ohne Infektionslokalisationen vor.

- **Pneumonien**

Pulmonale infektverdächtige Infiltrate mit oder ohne gesicherte Erreger wurden als Pneumonie definiert.

- **Sonstige Infektionen**

Hierunter wurden sonstige Infektionslokalisationen mit oder ohne gesicherte Erreger zusammengefasst. Zu dieser Gruppe gehörten klinisch dokumentierte Infektionen außer Pneumonien, wie z.B. Infekte des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Haut, des Urogenitaltraktes oder abdominelle

Infektionen. Hierbei wurden allerdings Diarrhoen, die erst unter Antibiotikatherapie aufgetreten waren, nicht berücksichtigt.

2.2.4. Erregerspektrum

- **Pilzinfektionen**

Es wurden ausschließlich invasive Pilzinfektionen, keine superfiziellen Mykosen berücksichtigt. Die Diagnose "Aspergillose" wurde anhand positiver Befunde aus Biopsien, bronchoalveolärer Lavage und Sputum gestellt, so daß nicht nur nachgewiesene, sondern auch wahrscheinliche Aspergillosen nach den Kriterien der EORTC/MSG in die Analyse einbezogen wurden (5). Für die Diagnose einer invasiven Candidiasis waren positive Kulturen aus primär sterilem Material oder ein entsprechender Biopsiefund erforderlich.

- **Staphylococcus epidermidis-Bakteriämie**

Als Staphylococcus epidermidis (Staph. Epidermidis)-Bakteriämie wurden Infektionen gewertet, wenn mindestens zwei positive Kulturen aus dem peripheren Blut oder eine positive Kultur aus einem ZVK plus eine weitere aus dem peripheren Blut vorlagen.

2.2.5. Infektlokalisationen

- **Abdominelle Infekte**

Wenn der Patient bei Fieberbeginn abdominelle Symptome entwickelte, wie z.B. Bauchschmerzen, Diarrhoen, Peritonismus, Ileus etc., so wurde dies als "abdomineller Infekt" bzw. "Infekt mit abdomineller Symptomatik" bezeichnet. Nach bereits begonnener Antibiotikatherapie aufgetretene abdominelle Symptome gingen aufgrund der schwierigen Abgrenzung zu potentiellen Nebenwirkungen der Antibiotika nicht als abdominelle Infektionen in die Analyse ein.

- **Analinfekte**

Hier wurden nur schwere entzündliche Analläsionen berücksichtigt, die mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Fieberepisode geführt haben.

- **Hautinfektionen**

Unter diesen Infektionen wurden entzündliche Läsionen der Haut, darunter auch von Eintrittspforten zentralvenöser Katheter zusammengefasst.

- **HNO-Infektionen**

Zu den Infektionen des HNO-Trakts wurden alle schweren entzündlichen Veränderungen des HNO-Bereiches gezählt.

2.2.6. Therapieerfolg

Der Erfolg einer antibiotischen Therapie wurde wie folgt definiert:

- **Komplettes Ansprechen:**

Eine stabile Entfieberung mit vollständiger Ausheilung einer Infektionslokalisation (Lunge, Abdomen oder andere), sofern initial vorhanden, entsprach einem kompletten Ansprechen.

- **Partielles Ansprechen:**

Als partielles Ansprechen wurde a) eine stabile Entfieberung mit Teil- oder fehlendem Rückgang der Infektionslokalisation oder b) ein kompletter oder partieller Rückgang der Infektlokalisation bei fehlender Entfieberung definiert.

- **Kein Ansprechen:**

Es wurde weder eine Entfieberung noch ein Rückgang der Infektlokalisation erreicht.

Bei den Pneumonieepisodes wurden nur diejenigen in die Auswertung inkludiert, bei denen eine Verlaufskontrolle des Röntgenbefundes durchgeführt worden war.

2.2.7. Statistik

Neben der klassischen deskriptiven Statistik wurden für Medianwertvergleiche (z.B. Neutropeniedauer, Alter) der U-Test nach Mann und Whitney angewandt, da es sich nicht um normal verteilte Daten handelte (Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov).

Die Therapieerfolgsraten bzw. Therapieversager unter antibiotischer Therapie wurden nach dem Fisher's exact test verglichen.

Bei multiplen Vergleichen wurde die Korrektur nach Bonferroni angewandt. In der Regel, wenn nicht anders erwähnt, wurde eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ gewählt. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe eines personal computers und der Windows soft ware BIAS for Windows 7,06 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 135 (76 weibliche, 59 männliche) Patienten mit insgesamt 402 Episoden (43,5% Männer und 56,5% Frauen), in einem Zeitraum von 1996 bis 1999 ausgewertet. Eine Verteilung der Patientenmerkmale ist in der Tabelle 1 dargestellt.

53% der Infektionsepisoden waren nach erster Remissionsinduktion einer neu diagnostizierten AML, 28,9% nach einer Konsolidierungstherapie (Chemotherapie nach bereits eingetretener Remission der AML) aufgetreten. G-CSF (Neupogen®) wurde in insgesamt 322 Episoden (80% der Männer und 80,2% der Frauen) eingesetzt.

Es lagen keine signifikanten Unterschiede im Alter, im Remissionsstand der Grunderkrankung und in der antibakteriellen Prophylaxe zwischen Männern und Frauen vor.

Die Dauer der Neutropenie $<500/\mu\text{l}$ betrug insgesamt zwischen 1 und 60 Tagen (median: 11 Tage), die Unterschiede zwischen Männern und Frauen waren nicht signifikant. Es lag ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Neutropeniedauer bis und ab Infektbeginn vor.

Tabelle 1 : Patientencharakteristika

Patientencharakteristika			
Episoden	gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)
Total	402 (100)	175 (100)	227 (100)
Alter			
median (range)	46,5 (18-79)	44 (21-74)	51 (18-79)
AML			
de novo	302 (75,1)	130 (74,3)	172 (75,8)
sekundäre AML	100 (24,9)	45 (25,7)	55 (24,2)
Chemotherapie			
erste Remissionsinduktion	213 (53)	91 (52)	122 (53,7)
Konsolidierung	116 (28,9)	57 (32,6)	59 (26)
Rezidivtherapie	73 (18,2)	27 (15,4)	46 (20,3)
Grundkrankheit			
Remission	288 (71,6)	120 (68,6)	168 (74)
Progredienz	65 (16,2)	32 (18,3)	33 (14,5)
nicht beurteilbar	49 (12,2)	23 (13,1)	26 (11,5)
Antibakterielle Prophylaxe			
insgesamt *	385 (95,8)	165 (94,3)	220 (97)
Co-Trimoxazol	201 (50)	80 (45,7)	121 (53,3)
Fluorochinolone	200 (49,8)	89 (50,9)	111 (48,9)

Antimykotische Prophylaxe	gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)
insgesamt *	402 (100)	175 (100)	227 (100)
Itraconazol	191 (47,5)	83 (47,4)	108 (47,6)
AmB oral	309 (77)	130 (74,3)	179 (78,9)
AmB i.v.	9 (2,2)	5 (2,9)	4 (1,8)
AmB Inhalation	165 (41)	70 (40)	95 (42)
Neutropenie < 500/μL			
median (range)			
gesamt	11 (1-60)	13 (2-60)	10 (1-40)
ab Fieberbeginn	6 (1-36)	7 (2-31)	6 (1-36)
bis Fieberbeginn	4 (1-23)	5 (1-21)	4 (1-23)
G-CSF			
ja	322 (80,1)	140 (80)	182 (80,2)
nein	80 (19,9)	35 (20)	45 (19,8)

* inkl. Mehrfachprohylaxe

AmB: Amphotericin B

3.2. Infektionsklassifikation

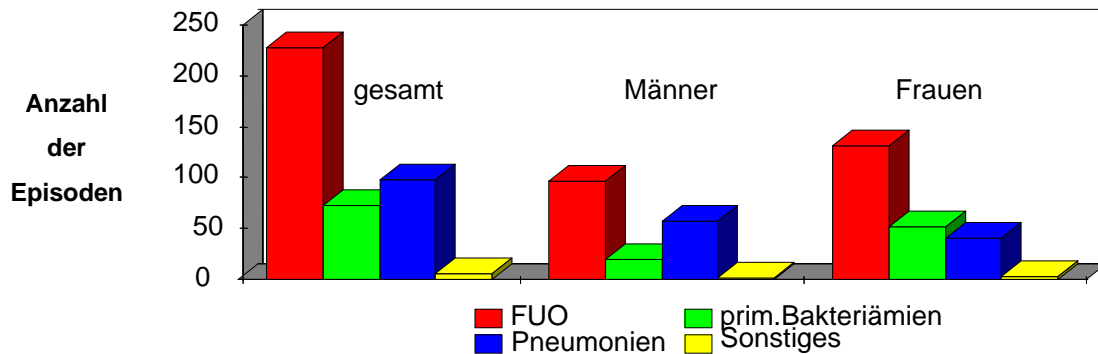
Die dominierende Infektionsklassifikation stellte FUO mit 56,5% der Episoden dar (54,9% der Männer und 57,7% der Frauen), gefolgt von Pneumonien mit 24,4% der Episoden (signifikant häufiger bei männlichen Patienten mit 32,6% vs 18,1%; $p < 0,001$) und primären Bakteriämien mit 17,9% der Episoden (signifikant häufiger bei weiblichen Patienten mit 22,9% vs 11,4%; $p < 0,01$). Die sonstigen Infektionen mit 5 Episoden (1,2%) traten relativ selten auf (siehe Tabelle 2). Letztere Infektionen verteilten sich auf Infektionen der Haut, des HNO-Bereiches, des Urogenitaltraktes und auf Infektionen im Analbereich.

Die Infektlokalisationen wurden zwischen Tag 1 und Tag 4 der Fieberperiode diagnostiziert. Die Pneumonien wurden dabei insgesamt am Tag 3, die sonstigen Infektlokalisationen am Tag 2 nachgewiesen.

Tabelle 2 : Infektionsklassifikation

Episoden	gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)	
Total	402 (100)	175 (100)	227 (100)	
FUO	227 (56,5)	96 (54,9)	131 (57,7)	
Prim. Bakteriämie	72 (17,9)	20 (11,4)	52 (22,9)	$p < 0,01$
Pneumonien	98 (24,4)	57 (32,6)	41 (18,1)	$p < 0,001$
Sonstige Infektlokalisation	5 (1,2)	2 (1,1)	3 (1,3)	

Abbildung 1 : Infektionsklassifikation



3.3. Erregerspektrum

Bei 120 Episoden (30% der Gesamtepisoden) konnten insgesamt 141 Erreger festgestellt werden. Bei den Männern betrug der Anteil der nachgewiesenen Erreger 21,1% und bei den Frauen 36,6% (siehe Tabelle 3).

Eine Verteilung der Erreger ist in der Abbildung 2 aufgelistet. 43,3% der Erreger waren gram-positiv (mit 58,8% vs 37% signifikant häufiger bei männlichen Patienten; $p < 0,05$). Am häufigsten wurden *Staph. spp.* festgestellt mit insgesamt 14,9%, wobei der Anteil bei Männern höher war als bei Frauen (24,4% vs 11%). Weitere häufigere gram-positive Erreger waren *Staph. epidermidis* (11,3%), und *Streptococcus spp.* (8,5%). *Streptococcus viridans*, Enterokokken, *Staph. aureus* und sonstige Erreger kamen seltener vor. Signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten waren nur bei *Staph. spp.* zu finden.

41,8% der Erreger waren gram-negativ (mit 29,3% vs 47%; $p < 0,05$ signifikant seltener bei Männern). Hauptsächlich lagen Infektionen mit *Escherichia coli* mit insgesamt 27,7% vor. Weitere wichtige Erreger im gramnegativen Bereich waren *P. aeruginosa* (9,2%) und *Enterobacter* (3,5%). *Fusobacterium* und Klebsiellen kamen insgesamt jeweils zu 0,7% vor.

In 14,9% der Episoden (12,2% der Männer und 16% der Frauen) bestand eine nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Mykose (*Candida albicans* 9,2%, *Aspergillus spp.* 5,7%). Es fand sich kein Unterschied in der Verteilung bei männlichen und weiblichen Patienten.

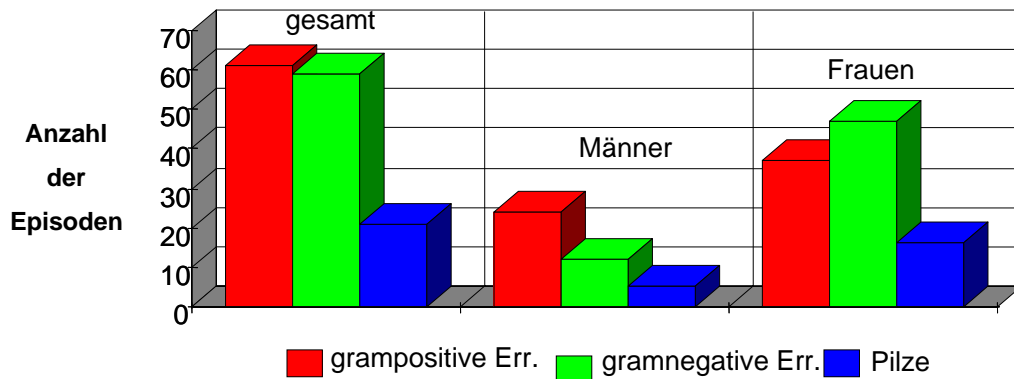
Tabelle 3 : Erregeraufteilung

Erregeraufteilung				
Episoden	gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)	
Total	423	180	243	
mit Erregernachweis	120 (29,9)	37 (21,1)	83 (36,6)	
Erreger gesamt	141 (100)	41 (100)	100 (100)	
Gram-positive Erreger	61 (43,3)	24 (58,5)	37 (37)	p < 0,05
<i>Staph. epidermidis</i>	16 (11,3)	3 (7,3)	13 (13)	
<i>Staph. aureus</i>	4 (2,8)	1 (2,4)	3 (3)	
<i>Staph. spp.</i>	21 (14,9)	10 (24,4)	11 (11)	p < 0,05
<i>Strept. viridans</i>	4 (2,8)	4 (9,8)		
<i>Strept. spp.</i>	12 (8,5)	6 (14,6)	6 (6)	
Enterokokken	2 (1,4)		2 (2)	
<i>Coryne spp.</i>	1 (0,7)		1 (1)	
<i>Bacillus spp.</i>	1 (0,7)		1 (1)	
Gram-negative Erreger	59 (41,8)	12 (29,3)	47 (47)	p < 0,05
<i>P. aeruginosa</i>	13 (9,2)	2 (4,9)	11 (11)	
<i>E. coli</i>	39 (27,7)	9 (22)	30 (30)	
<i>Fusobacterium</i>	1 (0,7)		1 (1)	
<i>Klebsiella</i>	1 (0,7)		1 (1)	
<i>Enterobacter</i>	5 (3,5)	1 (2,4)	4 (4)	

Pilze	21 (14,9)	5 (12,2)	16 (16)
<i>Candida albicans</i>	13 (9,2)	2 (4,9)	11 (11)
<i>Aspergillus spp.</i>	8 (5,7)	3 (7,3)	5 (5)

Die 141 Erreger (61 gram-positive Erreger und 59 gram-negative Erreger) sind in der Regel durch Blutkulturen nachgewiesen worden, und zwar waren sie vorwiegend in den Blutkulturen der ersten beiden Fiebertagen entnommen worden. Bei den 8 Aspergillosen lagen entweder entsprechende Autopsiebefunde oder positive Sputumkulturen vor.

Abbildung 2 : Verteilung der Erregergruppen



3.4. Antibiotikatherapie

Imipenem wurde insgesamt in 98%, intravenöses Vancomycin in 16,2% der Episoden eingesetzt, hierbei waren keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu finden. In ca. 13 % der Fälle wurde zusätzlich Gentamicin (mit 7,4% vs 16,7% signifikant seltener bei Männern) gegeben. Metronidazol kam bei insgesamt 15,4 % der Episoden zum Einsatz (mit 10,9% vs 18,9% ebenfalls signifikant seltener bei Männern), ein ähnlicher Unterschied bestand bei oralem Vancomycin (1,1% vs 10,6%; $p < 0,001$). Der höhere Einsatz von Metronidazol und oralem Vancomycin bei weiblichen Patienten war bedingt durch Diarrhoen, die jedoch zumeist unter bereits laufender antibiotischer Therapie auftraten und somit nicht in der Auswertung der Infektionslokalisationen (siehe Kapitel 2.2.5.) erscheinen.

In der antimykotischen Therapie wurden konventionelles Amphotericin B (ca. 25% der Episoden), liposomales Amphotericin B (8%), und 5-Flucytosin (25,6%) - zumeist in Kombination mit konventionellem Amphotericin B - eingesetzt. Hierbei wurden männliche Patienten signifikant häufiger mit Antimykotika therapiert ($p < 0,05$).

Tabelle 4 : Antibiotikatherapie

Episoden	gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)	
antibakteriell				
Imipenem	395 (98)	170 (97)	225 (99,1)	
Ceftazidim	5 (1,2)	1 (0,6)	4 (1,8)	
Cefepim	8 (2)	4 (2,3)	4 (1,8)	
Gentamicin	51 (12,7)	13 (7,4)	38 (16,7)	p < 0,01
Tobramycin	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,4)	
Vancomycin (i.v.)	65 (16,2)	32 (18,3)	33 (14,5)	
Vancomycin (oral)	26 (6,5)	2 (1,1)	24 (10,6)	p < 0,001
Metronidazol	62 (15,4)	19 (10,9)	43 (18,9)	p < 0,05
Rifampicin	6 (1,5)	4 (2,3)	2 (0,9)	
Erythromycin	7 (1,7)	5 (2,9)	2 (0,9)	
antimykotisch				
konv. AmB	99 (24,6)	51 (29)	48 (21)	p < 0,05
lipos. AmB	32 (8)	20 (11,4)	12 (5,3)	p < 0,05
Flucytosin	103 (25,6)	53 (30,3)	50 (22)	p < 0,05

konv. AmB = konventionelles Amphotericin B

lipos. AmB = liposomales Amphotericin B

3.5. Therapieerfolg

Das Ansprechen der Infektionen auf die antibiotische Therapie ist in Tab. 5 aufgeführt.

Bei insgesamt 95,5% aller Episoden (96,6 % der Männer und 94,7 % der Frauen) trat eine endgültige Entfieberung auf.

Bei den 103 Episoden mit nachgewiesenen Infektionslokalisationen konnte bei 29,1 % (mit 20,3 % vs 41 %) ein komplettes Ansprechen, bei rund 40 % (32,2 % der Männer und 50 % der Frauen) ein partielles Ansprechen nachgewiesen werden. Insgesamt ergab sich hiermit bei signifikant weniger männlichen Patienten ein Rückgang der Infektlokalisation (52,5 % versus 90,9 %; $p < 0,0001$).

Eine intensivstationäre Betreuung war insgesamt bei 12,7 % der Episoden erfolgt (16% der Männer und 10,1% der Frauen), s. Abbildung 3.

In der endgültigen Beurteilung des Therapieerfolgs wurde in 86,8 % aller Episoden, hierbei signifikant weniger bei männlichen Patienten (ca. 79 % vs 93 %; $p < 0,0005$) ein Therapieerfolg erzielt. Bei insgesamt rund 76 % der Episoden war ein komplettes Ansprechen (stabile Entfieberung bei FEO bzw. primären Bakteriämien oder Entfieberung mit vollständigem Rückgang der Infektlokalisation) nachweisbar. Hier lag ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Frauen vor (82,3 % versus 67,4 %, $p < 0,001$). Bei 11 % (11,4 % der Männer und 10,6 % der Frauen) wurde ein partielles Ansprechen (Entfieberung mit noch verbleibender Infektlokalisation), bei 10,7 % der Infektperioden (mit 17% vs 5,7% signifikant häufiger bei männlichen Patienten) ein Therapieversagen (weder Entfieberung noch Rückgang der Infektlokalisation) festgestellt. Insgesamt 2,5 % der Episoden (4 % der Männer und 1,3 % der Frauen) war nicht beurteilbar, da der Patient an der AML verstarb.

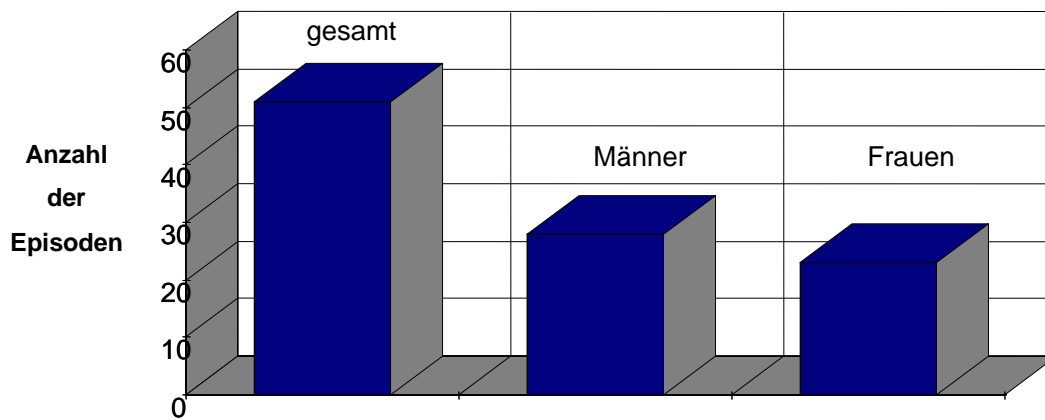
Tabelle 5 : Therapieerfolg

Therapieerfolg				
Episoden	gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)	
Total	402 (100)	175 (100)	227 (100)	
Entfieberung				
ja	384 (95,5)	169 (96,6)	215 (94,7)	
nein	18 (4,5)	6 (3,4)	12 (5,3)	
Tag der Entfieberung	4 (1-75)	5 (1-75)	4 (1-47)	
Infektlokalisation	103 (25,6)	59 (33,7)	44 (19,4)	
Rückgang	71 (69)	31 (52,5)	40 (90,9)	p < 0,0001
komplett	30 (29,1)	12 (20,3)	18 (41)	p < 0,05
partiell	41 (39,8)	19 (32,2)	22 (50)	
kein Rückgang	32 (31)	28 (47,5)	4 (9,1)	p < 0,0001
Intensivstation				
ja	51 (12,7)	28 (16)	23 (10,1)	
nein	351 (87,3)	147 (84)	204 (89,9)	

Endbeurteilung	gesamt (%)	Männer (%)	Frauen (%)	
	402 (100)	175 (100)	227 (100)	
Ansprechen	349 (86,8)	138 (79)	211 (93)	p < 0,0005
komplett	305 (75,9)	118 (67,4)	187 (82,3)	p < 0,001
partiell	44 (11)	20 (11,4)	24 (10,6)	
kein Ansprechen	43 (10,7)	30 (17)	13 (5,7)	p < 0,0005
nicht beurteilbar, da Tod durch GE	10 (2,5)	7 (4)	3 (1,3)	

GE = Grunderkrankung

Abbildung 3 : Patienten auf der Intensivstation



4. Diskussion

Infektionen stellen die dominierende Todesursache von Patienten mit akuter Leukämie dar. Vor allem invasive Pilzinfektionen haben für die Morbidität und Mortalität langdauernd neutropenischer Patienten eine entscheidende Bedeutung. Nachdem diverse Studien bei verschiedensten Erkrankungen auf einen günstigeren Verlauf für das weibliche Geschlecht hinweisen, sollten in der vorliegenden Studie in einem Zeitraum von 1996 bis 1999 geschlechtsspezifische Unterschiede bei febriler Neutropenie bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie analysiert werden.

Die für die Bewertung von Infektionsverläufen wichtigen Parameter der Patientencharakteristika wie Alter, Remissionsstand der Grundkrankheit, antibiotische Prophylaxe oder die Anwendung von G-CSF waren bei männlichen und weiblichen Patienten ähnlich. Vor allem bestand kein Unterschied in der prognostisch besonders bedeutenden Dauer der schweren Neutropenie.

Die Studienergebnisse zeigten insgesamt bei den Infektionsklassifikationen FUO und den "sonstigen" Infektionen keine signifikanten Unterschiede. Primäre Bakteriämien wurden öfter bei weiblichen Patienten gefunden, wobei in höherem Anteil gram-negative, bei Männern mehr gram-positive Erreger vorlagen. Bei den Männern lagen signifikant mehr Pneumonien vor, die als prognostisch besonders ungünstig bekannt sind, da sie häufig durch Fadenpilze verursacht werden (6). Die nachgewiesenen Pilzepisoden verteilten sich jedoch ohne signifikante Unterschiede. Theoretisch hätte man bei den männlichen Patienten einen höheren Anteil an Aspergillosen erwarten können. Aufgrund der bekannt schwierigen Diagnostik bei pulmonalen Aspergillosen ist aber davon auszugehen, dass diese in höherem Maß vorgelegen haben als die Zahl der konkret nachgewiesenen Mykosen in der Studie anzeigt.

Bei der antibakteriellen Initialtherapie mit zumeist Imipenem zeigten sich keine Unterschiede. Auch Ceftazidim und intravenöses Vancomycin, die in der 3. Stufe der antibakteriellen Therapie zum Einsatz kamen, wurden in ähnlichen Anteilen gegeben. Orales Vancomycin und Metronidazol wurden in höherem Maß bei weiblichen Patienten eingesetzt. Dies lässt auf einen höheren Anteil an Diarrhoen schließen, wobei unter Antibiotika aufgetretene Diarrhoen (siehe Kapitel 2.2.5.) in dieser Analyse nicht ausgewertet wurden. Der höhere Gentamicineinsatz bei Patientinnen ist unklar. Gentamicin wurde bei Nichtentfieberung nach der

Initialtherapie hinzugefügt. Eine spätere Entfieberung der Frauen ist allerdings nicht zu verzeichnen. Ein Zusammenhang mit der höheren Quote an gram-negativen Infektionen, deren Therapie gezielt durch Gentamicin ergänzt wurde, ist möglich. Wahrscheinlich ist jedoch der höhere Einsatz von Amphotericin B/5-Flucytosin bei Männern ursächlich, der durch die höhere Rate an Pneumonien (und damit möglichen Aspergillosen) erklärt ist. Unter Vorstellung einer Aspergillose wird häufig auf eine Ausweitung der antibakteriellen Therapie mit Aminoglykosiden im Hinblick auf das Auftreten einer Nephrotoxizität bei Comedikation mit Amphotericin B verzichtet.

Bei der Beurteilung des Therapieerfolges und des Ansprechens der Infektionslokalisationen fiel auf, dass bei Frauen ein vollständiger Rückgang der Infektlokalisation (vorwiegend Pneumonien) signifikant öfter gefunden wurde. Dieser Unterschied wirkte sich auch auf die Endbeurteilung aus, so dass die Rate des kompletten wie des Gesamtansprechens bei weiblichen Patienten signifikant höher waren. Möglicherweise ist dies durch ein häufigeres, aber nicht nachgewiesenes Vorkommen invasiver Mykosen - die meistens auch noch nach Entfieberung zu lang anhaltenden Infiltrationen der Lunge führen können - bei männlichen Patienten zu erklären, während die Pneumonien bei weiblichen Patienten vielleicht eher durch bakterielle Erreger verursacht worden sind. Zur Klärung dieser Frage müsste eine retrospektive Auswertung der radiologischen Befunde erfolgen, da die Interpretation von Infiltrationen im Hinblick auf mögliche Fadenpilzinfektionen der Lunge zwischenzeitlich Fortschritte erzielt hat, vor allem durch die heute routinemäßig durchgeführte hochauflösende Computertomographie.

Günstigere Krankheitsverläufe beim weiblichen Geschlecht im Vergleich zum männlichen sind bei verschiedenen Erkrankungen gezeigt worden.

In einer Studie wurde der Einfluss des Östrogens auf das Überleben von Ratten nach einer Kopfverletzung untersucht (7). Es wurden während des Experiments Blutparameter und die Durchblutung des Gehirns vor und nach einer induzierten Kopfverletzung bei männlichen und weiblichen Ratten verglichen. Hierbei überlebten eindeutig mehr weibliche (100%) als männliche Tiere (72%). Diese Unterschiede wurden vor allem auf den Einfluss des Östrogens zurückgeführt, dem eine wichtige Rolle für den neuroprotektiven Effekt bei der posttraumatischen zerebralen Perfusion zugesprochen wurde.

In einer anderen Studie wurden die wichtigsten Todesursachen in den U.S.A. geschlechtsspezifisch analysiert. Der Liste der Todesursachen wurde angeführt von

den folgenden Erkrankungen und Ereignissen: Herzinfarkt, Krebs, Unfälle und cerebrovaskuläre Erkrankungen. An fünfter Stelle lag die chronische Lungenerkrankung COPD (chronic obstructive pulmonary disease) und an siebter Stelle lagen Pneumonien und Influenza (8).

Aus der Analyse der Geschlechterunterschiede in der Mortalität im Vergleich zwischen Männern und Frauen resultierte, dass in allen Altersstufen Männer die Sterblichkeitslisten anführten.

Im Gesundheitszentrum in Houston (U.S.A.) wurde im Jahre 1999 der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Mortalität in den Krankenhäusern in einer retrospektiven Kohortenstudie untersucht. Dabei wurden 89793 Patienten in 30 Häusern von 1991 bis 1993 untersucht. Das Ergebnis war eindeutig. Die Mortalität war bei den folgenden vier Krankheiten bei den Männern höher: obstruktive Lungenerkrankungen, gastrointestinale Hämorrhagien, akuter Herzinfarkt und Pneumonien. Somit starben mehr Männer in Krankenhäusern an den genannten Erkrankungen als Frauen (9).

Auch auf dem Gebiet der Infektionen liegen Hinweise auf günstigere Verläufe beim weiblichen Geschlecht vor.

Eine Studie über ein Tierexperiment mit Mäusen aus dem Jahre 2002 befasste sich mit der Frage, ob das Geschlecht Einfluß auf den Verlauf von Infektionen mit *Cryptococcus neoformans* auf die Immunantwort der Zytokine hatte (10). Es wurde festgestellt, dass die Expression der Zytokine im Plasma, vor allem des Tumornekrosefaktors, bei den weiblichen Tieren viel stärker war. Die Überlebenszeit im Vergleich zu männlichen Mäusen war länger und die Infektionsbereitschaft geringer.

Eine Studie aus dem Jahr 2001 in der Alabama-Universität in U.S.A. beschäftigte sich mit dem Thema, ob das Geschlecht Einfluss auf die Schwere einer Lungenerkrankung durch *Mycoplasma pneumoniae* bei Mäusen hatte. Aus dieser Studie resultierte, dass das Geschlecht der Tiere der ausschlaggebende Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Erkrankung war. Bei weiblichen Tieren konnte dagegen öfter nur eine akute Infektion gesehen werden. Es konnte dagegen kein geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich der Anzahl der Lungeninfektionen oder einer Mitbeteiligung der Bronchien nachgewiesen werden. Männliche Mäuse zeigten daher eindeutig eine stärkere Disposition für schwere

Lungenerkrankungen und somit für eine Chronifizierung der Infektion als weibliche Mäuse.

Dabei wies die speziell bei Mäusen vorkommende Mykoplasmosose "murine respiratory mycoplasmosis" (MRM) große Ähnlichkeiten mit den pulmonalen Mykoplasmosen bei Menschen auf (11).

Im Gegensatz hierzu stehen Ergebnisse einer kanadischen Studie aus dem Jahr 2002. Im Gesundheitszentrum der McGill-Universität in Quebec wurde der geschlechtsspezifische Unterschied bei der zystischen Fibrose bei zwei Typen von Mäusen, dem Wildtyp und einem Maustyp, bei dem die Funktion des Immunregulators Interleukin-10 unterdrückt worden war, untersucht. Es wurde beobachtet, dass beim Wildtyp mehr weibliche Tiere an Lungeninfekten erkrankten als männliche Mäuse. Es resultierte insgesamt aus dieser Studie, dass beim immunsupprimierten Typ mehr männliche Mäuse die Lungeninfekte überlebten als beim Wildtyp, und dass bei beiden Maustypen mehr Lungeninfekte durch den Erreger *Pseudomonas aeruginosa* beim weiblichen Geschlecht vorlagen (12).

Es liegen nur vereinzelt Studien vor, die geschlechtsspezifische Unterschiede im Infektverlauf bei Menschen untersuchen.

In einer Studie aus dem Jahre 2003 in U.S.A. wurden geschlechtsspezifische Unterschiede bei Infektionen und Sepsis untersucht. Der ungünstigere Verlauf bei Männern wurde auf den hormonellen Einfluss auf die Funktion des Immunsystems während einer Sepsis oder eines hämorrhagischen Schocks zurückgeführt. Faktoren, wie z.B. der unterschiedliche soziale Hintergrund, hatten weniger Einfluss auf das Immunsystem als das Geschlecht (13).

Eine weitere amerikanische Studie aus dem Jahre 2002 untersuchte den Einfluss des Geschlechts und der Rasse auf das akute Lungenversagen bzw. auf das "adult respiratory distress syndrome" (ARDS). Es wurden 333004 Todesfälle in U.S.A. analysiert. Das Ergebnis zeigt, dass die jährliche Mortalität in Bezug auf das Geschlecht bei den Männern eindeutig höher war als bei den Frauen (14).

Im Gesundheitszentrum der Universität von Texas in U.S.A. wurden in einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie (1987 bis 1990) geschlechtsspezifische Unterschiede bei Tuberkulose von Hoch-Risiko-Patienten, vor allem bei HIV-infizierten Patienten mit *Pneumocystis carinii*, untersucht. Die Ergebnisse von 96 Krankenhäusern und von 2174 untersuchten Patienten gingen mit in die Studie ein.

Es zeigte sich, dass eine stärkere Zunahme der Infektionsrate mit Tuberkulose bei Männern vorlag als bei Frauen (15).

Bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen sind geschlechtsspezifische Unterschiede im Infektverlauf bisher nicht in prospektiven Studien gezielt untersucht worden, auch wurden keine Stratifikationen nach dem Geschlecht vorgenommen. Bei großen Multizenterstudien zur Infektprophylaxe und zum Therapieverlauf sind bei der Auswertung von Subgruppenanalysen keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen aufgefallen, in größeren Übersichtsarbeiten werden geschlechtsspezifische Unterschiede nicht genannt (16-29).

Ein Beispiel hierfür ist z.B. die erste Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, in der verschiedene Antibiotikaregimes bei Patienten mit febriler Neutropenie und hämatologischen Grunderkrankungen untersucht worden sind. Auch hier wurde kein Hinweis auf günstigere Verläufe bei weiblichen Patienten gefunden (21). Zahlreiche ähnliche Studien zeigen keine geschlechtsspezifischen Response-Unterschiede (18,19, 22-29).

Zusammenfassend zeigte die Mehrzahl der Studien (7-15), die die Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede bei Infektionen zum Ziel hatte, ungünstigere Verläufe beim männlichen Geschlecht auf. Die Rate der Mortalität und der Morbidität war bei männlichen Patienten bzw. Versuchstieren in den meisten Studien höher. Dies wurde größtenteils als eine stärkere Infektionsbereitschaft bzw. weniger effizientes Immunsystem durch Faktoren wie genetische Disposition, hormoneller Einfluss oder externe Bedingungen (Umgebung, Nahrung, Strahlen oder Stress) interpretiert.

Dagegen konnte in den größeren Studien zur Infektionstherapie bei neutropenischen Patienten in Subgruppenanalysen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nachgewiesen werden.

Die vorliegende Arbeit zeigte im Gegensatz hierzu geschlechtsspezifische Unterschiede im Ansprechen bei vorliegender Infektlokalisation und in der Endbeurteilung aller Infektionsepisoden zugunsten des weiblichen Geschlechts. Bei männlichen Patienten wurde vor allem eine höhere Rate an Pneumonien festgestellt. Letzteres Ergebnis steht wiederum im Einklang mit dem Ergebnis der aufgeführten Studien bei nicht-leukämischen Patienten. Ob ein höherer Anteil von Pilzinfektionen, die nur schwer nachweisbar sind, bei Männern vorlag, bleibt Spekulation.

Um die Bedeutung der einzelnen Faktorenkonstellationen für den Infektverlauf zu differenzieren, sind Multivarianzanalysen erforderlich, die im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt wurden.

5. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Analyse wurden Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, die in der Abteilung Hämatologie in der Universitätsklinik in Frankfurt am Main zwischen 1996 bis 1999 behandelt wurden und im Rahmen dieser Behandlung fieberhafte Infektionen entwickelt hatten, ausgewertet.

Es wurden insgesamt 402 Episoden von 135 Patienten (76 Frauen und 59 Männer) mit AML auf geschlechtsspezifische Unterschiede im Infektionsverlauf untersucht. Hierbei wurde neben den Patientencharakteristika die Inzidenz der verschiedenen Infektionsklassifikationen, das Erregerspektrum (gram-positiv, gram-negativ, Pilzinfektion), die Therapie und das Therapieergebnis analysiert.

Als Erfolgskriterien wurden die Entfieberung, sowie die Rückbildung von Infektionslokalisationen definiert. Die Therapieerfolge wurden eingeteilt in komplettes, partielles und fehlendes Ansprechen.

In der vorliegenden Analyse wurden für den Infektionsverlauf wichtige Faktoren wie der Remissionsstand der Grunderkrankung, antibiotische Prophylaxe, G-CSF und die Neutropeniedauer untersucht, wobei sich hierbei keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Bei den Infektionsklassifikationen fiel auf, dass Männer signifikant mehr Pneumonien hatten und dass bei Frauen häufiger primäre Bakteriämien nachweisbar waren. Gram-positive Erreger traten insgesamt signifikant mehr bei Männern, gram-negative Erreger signifikant mehr bei Frauen auf.

Nachgewiesene invasive Pilzinfektionen waren bei beiden Geschlechtern in ähnlichen Anteilen zu finden. Wegen der höheren Rate an Pneumonien bei männlichen Patienten (32,6 % versus 18,1 %) haben diese mehr Amphotericin B und 5-Flucytosin erhalten, da bei Pneumonien ein hohes Risiko für Fadenpilzinfektionen besteht und dieses entsprechend in der empirischen Therapie berücksichtigt wurde.

Eine endgültige Entfieberung trat bei insgesamt 95,5 % aller Episoden auf, wobei es keinen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten gab.

Der Anteil bei den weiblichen Patienten, die einen Rückgang der Infektlokalisation hatten, war signifikant höher verglichen mit den männlichen (90,9 % versus 52,5 %, $p < 0,0001$). Auch ein kompletter Rückgang der Infektlokalisation war in höherem Anteil bei Frauen als bei Männern zu verzeichnen (41 % vs 20,3 %).

Insgesamt 12,7 % aller Infektepisoden führte zu einer Verlegung auf die Intensivstation, ein geschlechtsspezifischer Unterschied wurde nicht gefunden.

In der Gesamtbeurteilung des Verlaufs der Infektionsepisoden war das komplette Ansprechen (82,3% vs 67,4%; $p < 0,001$) sowie die Ansprechrate insgesamt (komplett und partiell; 93% vs 79%; $p < 0,0005$) bei den weiblichen Patienten signifikant höher.

5.1. Zusammenfassung Englisch

Analysis of gender-specific differences in incidence and outcome of febrile neutropenia in patients with acute myelogenous leukemia (AML)

Purpose: Infections are an important cause for mortality in patients with hematological malignancies. More intensive chemotherapies result in longer neutropenic periods. The duration of severe neutropenia is a main risk factor for severe infections.

In febrile neutropenia an empirical antibiotic treatment which has to be started immediately after onset of fever and before provement of microorganisms or infectious foci is mandatory. In the past infectious complications in neutropenic patients had been predominantly caused by gram-negative organisms, so empirical treatment as well as prophylaxis particularly aim at gram-negative spectrum. Therefore and due to increasing use of indwelling central venous catheters gram-positive infections have meanwhile increased. Invasive fungal infections are a main cause for morbidity and mortality in leukemia patients. They are especially associated with higher intensity of chemotherapy regimens resulting in long-term.

There are only very limited data about the influence of gender on infections in neutropenic patients. This retrospective study analyzed possible gender-specific differences on incidence and course of infections in neutropenic patients with AML after curative chemotherapy.

Patients and Methods: Between 1996 and 1999 59 male and 76 female neutropenic patients with AML developed 402 febrile episodes (175 male, 227 female). The antibiotic treatment regimen included initial therapy with imipenem followed by addition of gentamicin and ceftazidime/vancomycin as a third step in non-responders. In patients with 6 days of unresponsive fever or with pulmonary infiltrates an empirical antimycotic treatment with conventional or liposomal amphotericin B had been started.

The following parameters have been considered in this analysis: gender, age, remission status of underlying disease, duration of neutropenia $<500/\mu\text{l}$ before and after onset of fever, use of G-CSF, infection classifications, spectrum of microorganisms, need of intensive care, antibiotic therapy, duration of fever and outcome of infections.

Results: No significant difference in age, remission status of AML, antibacterial or antifungal prophylaxis, duration of neutropenia and use of G-CSF could be found. The infection classifications showed a significant difference in primary bacteremia, which occurred more frequently in female patients (11,4% vs 22,9%; $p < 0,01$). The occurrence of pulmonary infiltrations however was significantly higher in males (32,6% vs 18,1%; $p < 0,001$). This result is compatible with the significantly higher use of antifungal treatment with amphotericin B and 5-flucytosin due to suspected aspergillus infections in neutropenic patients with pneumonias. Women had significantly more gram-negative, men had more gram-positive infections ($p < 0,05$ each). The higher use of gentamicin in female patients may be caused by need of antibiotic completion due to gram-negative infections and/or the more frequent treatment of male patients with amphotericin B which should not be combined with other nephrotoxic agents. There was no significant gender-specific difference in defervescence and the need for treatment at intensive care unit. Interestingly a higher cure of infectious foci (mainly pneumonias) developed in female patients (90,9% vs 52,5%, $p < 0,0001$) possibly suggesting a higher but unproven rate of fungal infections in males. The final assessment of infection outcome resulting in a superior outcome of infections in women have been influenced by this fact.

Conclusion: In this analysis gender-specific differences in distribution of microorganisms and the cure rate of infectious foci in neutropenic patients with AML could be found. These differences influenced final outcome. The rate of responders among women was significantly higher (79% vs 93%; $p < 0,0005$).

6. Literaturverzeichnis

- 1 G.P. Bodey, M. Buckley, Y.S. Sathe, E.J. Freireich. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukaemia. *Ann Intern Med* 64: 328-340 (1966)
- 2 A. Böhme. Prophylaxe, Therapie und Diagnostik von Infektionskomplikationen. *Onkologe* 4: 820-826 (1998)
- 3 A. Böhme, H. Link, O.A. Cornely, K. Hoffken, O. Kellner, W.V. Kern, R. Mahlberg, G. Maschmeyer, M.R. Nowroussian, H. Ostermann, M. Ruhnke, O. Sezer, X. Schiel, M. Wilhelm, H.W. Auner. 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. *Ann Hematol* 82 (Suppl 2): 105-117 (2003)
- 4 A. Böhme, M. Karthaus, D. Hoelzer. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematologic malignancies: Is there a real benefit? *Chemother* 45: 224-232 (1999)
- 5 S. Ascioglu, J.H. Rex, B. de Pauw, J.E. Bennett, J. Bille, F. Crokaert, D.W. Denning, J.P. Donnelly, J.E. Edwards, Z. Erjavec, D. Fiere, O. Lortholary, J. Maertens, J.F. Meis, T.F. Patterson, J. Ritter, D. Selleslag, P.M. Shah, D.A. Stevens, T.J. Walsh. Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34 (1): 7-14 (2002)

- 6 G. Maschmeyer, H. Link, W. Hiddemann, P. Meyer, M. Helmerking, E. Eisenmann, J. Schmitt, D. Adam. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. *Cancer* 73 (9): 2296-2304 (1994)
- 7 R.L. Roof. Hall. Estrogen-related gender difference in survival rate and cortical blood flow after impact acceleration head injury in rats. Neuroscience Therapeutics, Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, Michigan 48105. *J Neurotrauma* 17 (12): 1155-1169 (2000)
- 8 L. Donna, D. Hoyert, E. Arias, B.L. Smith. Division of vital statistics. Deaths: Final Data for 1999. *Natl Vital Stat Rep* 49 (8): 100-105 (2001)
- 9 H.S. Gordon, G.E. Rosenthal. The relationship of gender and in-hospital death: increased risk of death in men. *Med Care* 37 (3): 318 – 324 (1999)
- 10 O. Lortholary, L. Impovisi, C. Fitting, J.M. Cavillon, F. Dromer. Influence of gender and age on course of infection and cytokine response in mice with disseminated *Cryptococcus neoformans* infection. *Clin Microbiol Infect* 8 (1): 1-31 (2002)
- 11 A.L. Yancey, H.L. Watson, S.C. Catrner, J.W. Simecka. Gender is a major factor in determining the severity of mycoplasma respiratory disease in mice. *Infect Immun* 69 (5): 2865-2871 (2001)
- 12 C. Guilbault, P. Stotland, C. Lachance, M. Tam, A. Keller, L. Thompson-Snipes, E. Cowley, T.A. Hamilton, D.H. Eidelman, M.M. Stevenson, D. Radzioch. Influence of gender and interleukin-10 deficiency on the inflammatory response during lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Immunology* 107 (3): 297-305 (2002)
- 13 T.A. Beery. Sex differences in infection and sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 15: 55-62 (2003)

- 14 M. Moss, D.M. Mannino. Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data. *Crit Care Med* 30 (8): 1907-1909 (2002)
- 15 J. P. Cegielski, M.B. Goetz, J.M. Jacobson, S.E. Cohn, R.A. Weinstein, J.A. De Hovitz, C.L. Bennett. Gender differences in early suspicion of tuberculosis in hospitalized, high-risk patients during 4 epidemic years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18 (4): 237 – 243 (1997)
- 16 G.J. Ossenkuppele, B. van der Holt, G.E.G. Verhoef, S.M.G.J. Daenen, L.F. Verdonck, P. Sonneveld, P.W. Wijermans, J. van der Lelie, W.L.J. van Putten, B. Löwenberg. A randomized study of granulocyte-stimulating factor applied during and after chemotherapy in patients with poor risk myelodysplastic syndromes: a report from the HOVON Cooperative Group. *Leukemia* 13: 1207-1213 (1999)
- 17 A. Böhme, G. Just-Nübling, L. Bergmann, P. M. Shah, W. Stille, D. Hoelzer. Itraconazole for prophylaxis of systemic mycoses in neutropenic patients with hematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 38: 953-961 (1996)
- 18 P. A. Pizzo, J. W. Hathron, J. Hiemenz, M. Browne, J. Commers, D. Cotton, J. Gress, D. Longo, D. Marshall, J. McKnight, M. Rubin, J. Skelton, M. Thaler, R. Wesley. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 315: 552-558 (1986)

- 19 F. Meunier, H. Gaya, T. Calandra, M. Glauser, J. Klastersky, R. Sylvester, S. Zinner (EORTC international antimicrobial therapy cooperative group). Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 86: 668-672 (1989)
- 20 P. K. Peterson. Host defense abnormalities predisposing the patient to infection. *Am J Med* 2-10 (1984)
- 21 G. Maschmeyer, H. Link, W. Hiddemann, P. Meyer, M. Helmerking, E. Eisenmann, J. Schmitt, D. Adam. Empirische antimikrobielle Therapie bei neutropenischen Patienten. *Med Klin* 89 (3): 114-123 (1994)
- 22 S.C. Schimpff, Satterlee, W. Young, V. M. Serpick, Tattersall, J.H.Darrell (EORTC group). Three antibiotic regimes in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 187 (1): 14-29 (1978)
- 23 A. Böhme, G. Just-Nübling, L. Bergmann, P.M. Shah, W. Stille, D. Hoelzer. A randomized study of imipenem compared to cefotaxime plus piperacillin as initial therapy of infections in granulocytopenic patients. *Infection* 23 (6): 349- 355 (1995)
- 24 A. Böhme, P. M. Shah, W. Stille, D. Hoelzer. Prospective randomized study to compare Imipenem 1.5 grams per day vs. 3.0 grams per day in infections of granulocytopenic patients. *J Infect* 36: 35-42 (1998)
- 25 J. Klastersky, S.H. Zinner, T. Calandra, H. Gaya, M.P. Glausner, F. Meunier, M. Rossi, S.C. Schimpff, M. Tattersall, C. Viscoli. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lessons from four EORTC Trials. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24 (Suppl 1): 35-45 (1988)

- 26 A. Cometta, T. Calandra, H. Gaya, S.H. Zinner, R. de Bock, A. del Favero, G. Bucaneve, F. Crokaert, W.V. Kern, J. Klastersky, I. Langenaeken, A. Micozzi, A. Padmos, M. Paesmans, C. Viscoli, M.P. Glauser. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The international antimicrobial therapy cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 40 (5): 1108-1115 (1996)
- 27 A. del Favero, F. Menichette, P. Martino, G. Bucaneve, A. Micozzi, G. Gentile, P. Furno, D. Russo, D. d'Antonio, P. Ricci, B. Martino, F. Mandelli, Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Infection Program. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 33 (8): 1295-1301 (2001)
- 28 V. Fainstein, G. P. Bodey, L. Elting, R. Bolivar, M. J. Keating, K. B. McCredie, M. Valdivieso. A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 12: 101-110 (1983)
- 29 M. Piccart, J. Klastersky, F. Meunier, H. Lagast, Y. Van Laethem, D. Weerts. Single-drug versus combination empirical therapy for gram-negative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 26 (6): 870-875 (1984)

7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Angelika Böhme für die hervorragende Betreuung und Hilfe bei der Verfassung dieser Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. W. Stille möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für die Vergabe eines interessanten Themas.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglichten, und bei meinen Geschwistern Jasmin, Nadia und Badr für ihre große Hilfe bedanken.

Mein spezieller Dank gilt Jasna und meinen Freunden Elham Allahyari-Jam für ihre unaufhörliche Unterstützung, Alla, Vadim und Ian Pryde für ihre positive Energie, Cezary Lewandowski und Markus Sauer für die kreative Gestaltung, Familie Gutzeit für eine hervorragende Zusammenarbeit und all den anderen Freunden (Meriame, Dunia, Alina, Harald, Andreas, Wolfgang), die mich in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

Frankfurt am Main, 20.02.09

Majid Hamdouchi

8. Lebenslauf

29.10.1973	geboren in Ludwigsburg (Baden-Württemberg)
1980-1984	Besuch der Goethe-Grundschule in Asperg
1984-1986	Besuch der Realschule Tamm
1986-1990	Friedrich-List-Gymnasium in Asperg
1990-1993	Robert-Franck-Schule, Wirtschaftsgymnasium in Ludwigsburg
12.05.1993	Allgemeine Hochschulreife
1995-2002	Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
02.10.1997	Ärztliche Vorprüfung in Frankfurt am Main
21.09.1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Frankfurt am Main
09.04.2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Frankfurt am Main
24.06.2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Frankfurt am Main
05.02.2004	Approbation als Arzt
08.02-07.03	Allgemeinmedizin, Praxis T. Bringer
08.03-09.04	Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Knobloch-Reith
10.04-03.05	HNO, Praxis Dr. med. Lindenberger
04.05-10.05	Chirurgie, Bethanien-Krankenhaus, Dr. med. Hulic
11.05-05.06	Gefäßchirurgie, Adickes-Privatklinik, Dr. med. Axt-Manz
06.06-01.07	Nephrologie, Markus-Krankenhaus, Prof. Dr. med. Grützmacher
02.07-01.09	Kardiologie, Höchst-Kliniken, Prof. Dr. med. Sen
seit Feb. 09	Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Kempisty-Zdebik

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede bei febriler Neutropenie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

im Zentrum der Hämatologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter der Leitung von Frau PD Dr. med. A. Böhme und der Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. W. Stille (gestorben am 6. Juni 2004) ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, 20.02.09

Majid Hamdouchi 2009