

Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP) als Infektionsparameter bei onkologischen
Patienten im Kindes- und Jugendalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von: Charlotte Bettina Amann
aus: Bonn

Erscheinungsjahr: 2007

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Bode
2. Gutachter: Prof. Dr. Schmidt-Wolf

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.04.2007

Aus der Abteilung für pädiatrische Hämatologie/Onkologie des Zentrums für
Kinderheilkunde der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Udo Bode

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Infektionen bei neutropenischen Patienten	6
1.1.1. Risikofaktoren für eine Infektion bei neutropenischen Patienten	6
1.1.2. Infektionserreger bei neutropenischen Patienten	7
1.1.3. Therapie der febrilen Neutropenie	8
1.2. Infektionsparameter in der pädiatrischen Onkologie	10
1.2.1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)	11
1.2.2. Leukozytenzahl und Differenzialblutbild	11
1.2.3. Zytokine	12
1.2.3.1. Interleukin-6 (IL-6)	12
1.2.3.2. Interleukin-8 (IL-8)	13
1.2.3.3. Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)	13
1.2.4. Lösliche Zytokinrezeptoren	13
1.2.4.1. Löslicher Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R)	14
1.2.4.2. Löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptor II (sTNFRII)	14
1.2.5. Akut-Phase-Proteine	14
1.2.5.1. C-reaktives Protein (CRP)	15
1.2.6. Procalcitonin (PCT)	16
1.2.7. Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP)	18
1.2.7.1. Struktur	18
1.2.7.2. Synthese und Kinetik der Freisetzung	19
1.2.7.3. Funktionen	19
1.2.7.4. LBP als Infektionsparameter	21
2. Problemstellung	23
3. Patienten, Material und Methoden	25
3.1. Patienten	25
3.1.1. Patienten zum Zeitpunkt onkologischer Neu-/Rezidivdiagnose	25
3.1.2. Patienten mit febrilen Episoden in der Myelosuppression nach konventioneller Chemotherapie	28
3.1.3. Patienten mit Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer	31

Stammzelltransplantation bei onkologischer Grunderkrankung	
3.2. Material und Methoden	36
3.2.1. Probensammlung und -asservierung	36
3.2.2. Methoden	36
3.2.2.1. LBP-Bestimmung	36
3.2.2.2. CRP- und PCT-Bestimmung	37
3.2.3. Toxizitätsbeurteilung der zytostatischen Therapie	38
3.2.4. Biometrische Auswertung	38
4. Ergebnisse	39
4.1. LBP bei onkologischer Neu-/Rezidivdiagnose	39
4.1.1. LBP in Abhängigkeit von der Temperatur bei Aufnahme	39
4.1.2. LBP in Abhängigkeit von verschiedenen Patientencharakteristika	40
4.1.3. LBP in Abhängigkeit von der Fieberursache	41
4.1.4. LBP in Abhängigkeit von der Art der dokumentierten Infektion	41
4.1.5. Korrelation zwischen LBP und anderen Parametern	42
4.2. LBP bei afebrilen granulozytopenischen Kontrollen	43
4.3. LBP bei Patienten mit febrilen Episoden in der Myelosuppression nach konventioneller Chemotherapie	43
4.3.1. LBP in der Initialdiagnostik von Fieberepisoden	43
4.3.2. LBP im Verlauf der Fieberepisode	44
4.3.3. LBP in Abhängigkeit von der Art der Infektion	45
4.3.4. LBP in Abhängigkeit von der Infektionsschwere	48
4.3.5. LBP in Abhängigkeit von Fieverlauf und Fieberdauer	49
4.3.6. LBP in Abhängigkeit von der Zahl der neutrophilen Granulozyten	50
4.3.7. LBP in Abhängigkeit vom Grad der chemotherapie-induzierten Mukositis	51
4.3.8. Korrelation zwischen LBP und anderen Parametern	51
4.3.9. Diagnostische Wertigkeit von LBP in der Differenzierung von Infektionen unterschiedlicher Ätiologie	54
4.4. LBP bei Patienten nach Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer Stammzelltransplantation bei onkologischer Grunderkrankung	57
4.4.1. LBP in Abhängigkeit von der Art der Infektion	58

4.4.2. LBP in Abhängigkeit von Schwere und Verlauf der Infektion	61
4.4.3. LBP in Abhängigkeit vom Grad der chemotherapie-induzierten Mukositis	62
4.4.4. Korrelationen zwischen LBP-, CRP- und PCT-Werten	62
4.4.5. Diagnostische Wertigkeit von LBP in der Differenzierung von Infektionen unterschiedlicher Art und Schwere	63
4.4.6. LBP bei Patienten mit mykotischen Infektionen	65
5. Diskussion	66
6. Zusammenfassung	79
7. Anhang	81
8. Abkürzungsverzeichnis	82
9. Literaturverzeichnis	84
10. Danksagung	97
11. Lebenslauf	98

1. Einleitung

1.1. Infektionen bei neutropenischen Patienten

1.1.1. Risikofaktoren für eine Infektion bei neutropenischen Patienten

Bei einem neutropenischen Patienten stellt die schwere Neutropenie, definiert als ANC $<500/\mu\text{l}$, den Hauptrisikofaktor für eine Infektion dar (9). Sowohl die Schwere der Neutropenie als auch ihr Länge beeinflussen den Krankheitsverlauf eines Patienten und steigern das Risiko für eine Infektion (14). 22% der febrilen neutropenischen Kinder und 24% der febrilen neutropenischen Erwachsenen leiden hierbei unter einer Bakteriämie (41). Während der Urogenitaltrakt bei immunkompetenten Patienten die häufigste Lokalisation für Infektionen darstellt, finden sich bei immunsupprimierten Patienten ohne Katheter die häufigsten dokumentierten Infektionen im Bereich der Atemwege (25%). Klinische Zeichen für eine Infektion fehlen auf Grund der abgeschwächten Immunantwort hierbei oft, so dass Fieber meist der einzige, jedoch unspezifische Hinweis auf eine mögliche Infektion ist. Ein zweiter wichtiger Risikofaktor stellt die Zerstörung der Schleimhautbarriere sowohl im respiratorischen System als auch im Gastrointestinaltrakt dar. Zytotoxisch wirkende Chemotherapeutika sowie Entzündungen der Schleimhäute zerstören deren Integrität und begünstigen die Invasion von Mikroorganismen (14). Dies erklärt auch, warum der Grossteil an Infektionen bei dieser Patientengruppe durch Keime der physiologischen Schleimhautflora im gastrointestinalen und respiratorischen System hervorgerufen wird (64). Eine andere Eintrittspforte für Erreger stellen intravenöse Katheter dar, an deren Oberfläche besonders die Keime der physiologischen Hautflora (v. a. koagulase-negative Staphylokokken, aber auch Staphylokokkus aureus, Korynebakterien und gram-negative Bakterien) haften und das Entstehen einer Infektion begünstigen.

Des Weiteren führen auch die maligne Grunderkrankung sowie die damit einhergehende zytotoxische Therapie zu einer Abschwächung des Immunsystems. Humorale und zelluläre Abwehrmechanismen wie beispielsweise die Phagozytenfunktion sind hiervon betroffen. Der stationäre Aufenthalt stellt ebenso einen nicht unbedeutenden Risikofaktor dar, da er einhergeht mit einem hohen Risiko für den Erwerb nosokomialer Infektionen mit z. T. multiresistenten Keimen (Tab. 1).

Tabelle 1: Risikofaktoren für Infektionen bei neutropenischen Patienten (27)

Individuelle Risikofaktoren	Therapiebedingte Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Quantitativer und qualitativer Immundefekt bedingt durch Malignom oder nichtmaligne Grunderkrankung ➤ Hohe Tumorlast oder systemisches Malignom ➤ Rezidiv oder therapieresistentes Malignom ➤ Hohe Komorbidität 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Intensive und hochdosierte Chemotherapie ➤ Starke haut- und schleimhauttoxische Chemotherapie ➤ Simultane Radio- und Chemotherapie ➤ Zentralvenöse Katheter, Ommaya-/Rickham-Reservoir, Wunden ➤ Häufige und lang andauernde Antibiotikatherapie ➤ Bluttransfusionen ➤ Häufige und lang andauernde Hospitalisierung

1.1.2. Infektionserreger bei neutropenischen Patienten

Der Großteil der Infektionen bei neutropenischen Patienten ist durch Mikroorganismen bedingt, die der endogenen Flora des Patienten entstammen (76). Das Erregerspektrum von Infektionen bei neutropenischen Patienten hat sich in den letzten Jahren verändert. In den 60er und 70er Jahren waren Infektionen bei neutropenischen Patienten führend durch gram-negative Bakterien bedingt (z.B. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Diese Keime fanden auch deshalb Beachtung, da sie unbehandelt mit einer hohen Mortalitätsrate einhergingen. In den letzten 25 Jahren hat sich das Erregerspektrum zu den gram-positiven Keimen hin verschoben mit einem Schwerpunkt bei den koagulase-negativen Staphylokokken (2, 41, 95). Mögliche Erklärungen für diesen Wandel sind, dass der prophylaktische Einsatz oraler Antibiotika, wie beispielsweise die selektive Darmdekontamination, zu einer Reduktion der gram-negativen Flora des Gastrointestinaltraktes geführt hat (95). Durch die zunehmende Anwendung von intravenösen Kathetern und deren Besiedlung durch schleimbildende Bakterien der Hautflora steigt ebenso die Rate an gram-positiven Infektionen (54, 88). Daneben finden sich gehäuft Infektionen durch mykotische Erreger, führend durch *Candida albicans*, *Aspergillus species.* und *Pneumocystis jiroveci* (14). Virale Infektionen sind vor allem durch Viren der Herpesgruppe bedingt (Herpes simplex Virus, Zytomegalievirus, Varizella-Zoster Virus und Epstein-Barr Virus) (14) (Tab. 2).

Tabelle 2: Erregerspektrum bei Fieberepisoden neutropenischer Patienten (27)

Art des Erregers	Weitere Unterteilung	Konkreter Erreger
Bakterien	aerob, gram-negativ	E.coli, Pseudomonas species, Klebsiella species, Enterobacteriaceae
	aerob, gram-positiv	Koagulase-negative Staphylokokken, Staphylokokkus aureus, Streptokokkus species (v.a. orale Streptokokken), Corynebakterien
	anaerob, gram-positiv	Clostridium difficile
	atypische	Mykoplasmen
Viren	Herpesviren	Herpes-simplex-Virus, Varizella-Zoster-Virus, Ebstein-Barr-Virus, Zytomegalie-Virus
		Respiratory-Syncytial-Virus, Rotaviren, Noroviren, Parvovirus B19, Hepatitis-Viren, Influenza-Viren, Adenoviren
Pilze		Candida species, Aspergillus species, Pneumocystis jiroveci
Protozoen		Toxoplasma gondii

1.1.3. Therapie der febrilen Neutropenie

Der Therapiestandard für Patienten, die im Rahmen einer schweren Neutropenie fiebern, besteht aus einer stationär verabreichten intravenösen Antibiotika-Breitspektrum-Therapie. Indikationen für eine antimikrobielle Therapie sind ein Abfall der neutrophilen Granulozyten $<500/\mu\text{l}$ (bzw. $<1000/\mu\text{l}$ mit zu erwartendem Abfall auf $<500/\mu\text{l}$), der Anstieg der oralen oder rektalen Temperatur auf einmalig $\geq 39^\circ\text{C}$ (beim Erwachsenen $\geq 38,3^\circ\text{C}$) oder ein Anstieg auf $\geq 38,5^\circ\text{C}$ über >4 Stunden anhaltend und kein sicherer Anhalt für eine nicht-infektiöse Genese des Fiebers (Blutprodukte, Zytokine, andere Medikamente). Die aktuellen Therapieempfehlungen für Breitspektrumantibiotika bzw. Antibiotikakombinationen, die in der empirischen Initialtherapie der febrilen Neutropenie zum Einsatz kommen, sind in Tabelle 50 (s. Anhang) dargestellt. Die Produktion von Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark kann durch die Gabe eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (z.B. Neupogen[®] oder Granocyte[®]) angeregt werden. Granulopoetische

Wachstumsfaktoren dienen der supportiven Therapie, um neutropenische Infektionen zu vermeiden, zu lindern bzw. zu verkürzen.

Die empirische Antibiotikagabe hat zu einer drastischen Reduktion der infektionsassoziierten Mortalität bei Kindern von 60-70% in den 70er Jahren auf 0,4-1% heutzutage geführt (41, 47). Nachteilig ist dabei, dass ein Teil der Patienten hierdurch falsch bzw. übertherapiert wird, insbesondere dann, wenn das Fieber bei einem neutropenischen Patienten durch einen anderen als einen bakteriellen Erreger bedingt ist. Fieber kann durch virale Erreger hervorgerufen werden, medikamenten-induziert sein und durch die Grunderkrankung sowie die damit einhergehende zytotoxische Therapie bedingt sein. Hann und Mitarbeiter fanden heraus, dass bei 49% aller pädiatrischen neutropenischen Patienten, die wegen eines Temperaturanstieges eine Antibiotikatherapie erhielten, keine mikrobiologisch oder klinisch dokumentierte Infektion vorlag (41). Weitere Nachteile der ungezielten Antibiotikatherapie sind das erhöhte Risiko für die wachsende Ausbildung von Resistenzen der Erreger, für sekundäre Superinfektionen (58) sowie eine längere Hospitalisierung mit dem Risiko nosokomialer Infektionen und einem damit einhergehenden massiven Kostenanstieg. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Beendigung der intravenösen Antibiotikatherapie und die dadurch mögliche frühzeitige Entlassung bei Kindern mit FUO-Episoden unabhängig vom ANC möglich ist, vorausgesetzt die Therapie wurde über mindestens 72 Stunden verabreicht und die Patienten sind für mindestens 24 Stunden afebril (52). In anderen Studien wurde die Möglichkeit untersucht, an Hand ausgewählter Kriterien, Patienten zu selektieren, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine bakterielle Genese für das Fieber vorliegt und welche somit eine Antibiotikatherapie erhalten sollten. Hierzu werden sowohl klinische Eigenschaften wie Alter des Patienten, Vitalparameter oder begleitende Erkrankungen mit biochemischen Parametern kombiniert. Könnte man eine so genannte Niedrig-Risikogruppe an Patienten von einer Hoch-Risikogruppe für schwere infektiöse Komplikationen abgrenzen und bei der Niedrig-Risikogruppe auf eine Antibiotikatherapie verzichten bzw. sie auf eine orale Gabe reduzieren, wäre dies hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie (Veränderungen der physiologischen Keimflora, Resistenzentwicklungen von Mikroorganismen) ein Vorteil für alle Patienten und würde darüber hinaus zu einer erheblichen Kostenreduktion führen (47, 88).

Tabelle 3: Charakteristika von Infektionen bei neutropenischen Patienten (27)

-
- Häufig endogene, selten exogene Infektionen
 - Häufig nosokomial
 - Erregerspektrum anders als bei Immunkompetenten
 - Meist vorhersagbar, aber nur bedingt vermeidbar
 - Fieber oft einziges Symptom
 - Schnelle, am besten kalkulierte und risikoadaptierte Antibiotikatherapie nötig
-

1.2. Infektionsparameter in der pädiatrischen Onkologie

An serologische Infektionsparameter in der pädiatrischen Onkologie werden folgende Anforderungen gestellt:

1. Eine schnelle Bestimmung der Parameter sollte möglich sein, die dem Untersucher 24 Stunden am Tag zur Verfügung steht und variabel wiederholbar ist. Optimal wäre die Möglichkeit der bettseitigen Bestimmung mit geringen Probenvolumina.
2. Die Messung sowie die Gewinnung, der Transport und die Lagerung des Probenmaterials sollten wenig aufwendig und einfach durchführbar sein. Des Weiteren ist eine kostengünstige Messung wünschenswert.
3. Der Parameter sollte eine hohe Spezifität sowie Sensitivität für folgende Indikationen besitzen:
 - Diagnostik einer Infektion (Nachweis einer Infektion, Früherkennung in den ersten Stunden einer Infektion, Beurteilung der Infektionsschwere)
 - Erfolgskontrolle einer Therapie (Beurteilung des Infektionsverlaufes, z.B. Abfall des Parameterspiegels im Blut als Zeichen einer suffizienten antimikrobiellen Therapie)
4. Der Parameter sollte so wenig wie möglich durch die maligne Grunderkrankung oder die antineoplastische Therapie beeinflusst werden.

Tabelle 4: Bekannte Infektionsparameter im peripheren Blut

➤ BSG

- **Leukozyten:** Leukozytenzahl, Differenzialblutbild, Linksverschiebung der Granulopoese
 - **Zytokine:** IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α
 - **Lösliche Zytokinrezeptoren:** sIL-2R, sTNFRII
 - **Akut-Phase-Proteine:** CRP, SAA*, AGP*, AAT*, ACT*, Haptoglobin, Coeruloplasmin, Fibrinogen
 - **Lösliche Faktoren:** LPS, Neopterin, PLA2*, Elastase, PCT, LBP
 - **Adhäsionsmoleküle:** Selektine, PAF*, Integrine, ICAM*
 - **HLA-Moleküle:** HLA-DR auf Monozyten
-

*Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis (S. 82) erläutert

1.2.1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Die BSG ist ein einfach bestimmbarer und sensitiver Marker für eine Entzündungsreaktion. Der Senkungswert von Blut in einem Sedimentationsröhrchen wird in mm nach Westergren angegeben, die Bestimmung erfolgt nach 1 bzw. 2 Stunden. Als Referenzwerte für den 1-Stundenwert gilt für Männer ein Wert <15mm, für Frauen <20mm (18). Die BSG wird durch den Hämatokrit, die Erythrozytenform und -ladung, die Plasmazusammensetzung (insbesondere den Proteingehalt) und die Temperatur beeinflusst. Entzündungsreaktionen und Tumorerkrankungen führen zu einem Anstieg der BSG. Somit ist die BSG ein unspezifischer Entzündungsmarker, der bei Patienten mit maligner Grunderkrankung nur einen eingeschränkten Aussagewert besitzt.

1.2.2. Leukozytenzahl und Differenzialblutbild

Die reaktive Erhöhung der Leukozyten im Blut wird als Leukozytose bezeichnet. Leukozyten, die durch Phagozytose und lysosomalen Abbau die Zerstörung von Mikroorganismen bewirken, werden bei einer Infektion bzw. einem Entzündungsprozess vermehrt aus dem Knochenmark freigesetzt (18). Virale Entzündungen gehen meist mit einem Anstieg der Lymphozyten einher. Eine Leukozytose mit neutrophiler Granulozytose sowie eine Linksverschiebung der neutrophilen Granulozyten im Differenzialblutbild sind meist Zeichen einer bakteriellen Infektion. Da eine Leukozytose jedoch auch durch ein fortgeschrittenes Malignom hervorgerufen werden kann und andererseits eine Chemotherapie meist zu einer Leukopenie mit Neutropenie und

Lymphopenie führt, ist die Leukozytenzahl in der Diagnostik von Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Grunderkrankungen nur bedingt bzw. nicht geeignet.

1.2.3. Zytokine

Zytokine stellen eine heterogene Gruppe von Signalproteinen dar, die als Mediatoren der inflammatorischen Antwort fungieren. Sie werden von Zellen des Immunsystems wie z.B. den Leukozyten gebildet. Sie spielen eine Rolle bei der Induktion der angeborenen Immunantwort und bei der Heilung von Wunden. Sie beeinflussen die Hämatopoese und lösen spezifische Reaktionen des Immunsystems aus. Zytokine können in zwei Gruppen unterteilt werden: pro-inflammatorische Zytokine (TNF- α , IL-1, IL-6 und IL-8) und anti-inflammatorische Zytokine (IL-10).

1.2.3.1. Interleukin-6 (IL-6)

Die Synthese von IL-6 wird durch LPS, IL-1 und TNF- α stimuliert. Bereits 48-72 Stunden vor dem Anstieg des CRP finden sich erhöhte Werte für das IL-6, maximale Spiegel treten ungefähr 3-4 Stunden nach einem adäquaten Stimulus auf. Die IL-6-Werte bleiben für etwa 14 Stunden maximal erhöht, danach fallen sie sehr schnell wieder ab (10). Dieser schnelle IL-6-Anstieg im Serum gestattet bei Immunkompetenten die frühzeitige Erkennung systemischer Infektionen und schließt die Lücke zwischen beginnender Entzündungsreaktion und noch fehlendem CRP-Anstieg. Da die Serumwerte bei Immunkompetenten mit dem Ausmaß der Infektion korrelieren, sind sie zur Beurteilung der Infektionsschwere geeignet (48). In Studien konnte gezeigt werden, dass IL-6 und andere Zytokine frühe und sensitive Marker für schwere Infektionen sind (19, 42). Eine Differenzierung zwischen gram-negativer und gram-positiver systemischer Infektion ist ebenfalls durch IL-6 möglich, da sich die gram-negativen Bakteriämien durch signifikant höhere IL-6 Werte abheben (42, 84). Für immunsupprimierte Patienten eignet sich das IL-6 nur bedingt als Infektionsparameter, da der schnelle Anstieg und Abfall im Serum nur ein kleines Zeitfenster für die Diagnostik bietet, welches in der Frühphase einer Infektion liegt und bei Aufnahme eines granulozytopenischen fiebernden Patienten bereits vorüber sein kann. Außerdem reagiert dieser Parameter auch auf Stimuli wie autoimmune Erkrankungen (11), operatives Trauma (70), virale und

bakterielle Infektionen (35) und kann mitunter trotz Erregerpersistenz fallende Werte aufweisen (69).

1.2.3.2. Interleukin-8 (IL-8)

Die Stimulation der IL-8-Produktion unterliegt ähnlichen Faktoren wie die der IL-6-Sekretion. IL-8 reagiert auf einen infektiösen Stimulus bereits nach 6 Stunden, 48-72 Stunden bevor ein Anstieg des CRP-Spiegels beobachtet werden kann. Durch seine HWZ von 6 Stunden fällt es bereits nach 24 Stunden wieder ab und dient somit wie das IL-6 der Erkennung einer Infektion in der Frühphase (60). Besonders hohe Spiegel zeigten sich bei systemischen gram-negativen und gram-positiven Infektionen und auch eine Differenzierung zwischen gram-negativen und gram-positiven Bakteriämien ist an Hand des IL-8 Spiegels möglich. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass IL-8 in der Vorhersage einer gram-negativen Bakteriämie bei Patienten mit febriler Neutropenie eine bessere diagnostische Verfügbarkeit besitzt als CRP und IL-6 (20). Trotzdem ist die diagnostische Wertigkeit des IL-8 eingeschränkt auf Grund der teuren Bestimmung sowie durch das begrenzte diagnostische Zeitfenster zu Beginn der Infektion.

1.2.3.3. Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)

Der Anstieg des TNF- α erfolgt innerhalb der ersten Stunden nach Infektionsbeginn. Bedingt durch die kurze HWZ von 5 Minuten fällt der Spiegel jedoch bereits innerhalb weniger Stunden nach dem infektiösen Stimulus wieder ab (15). Eine genaue Verlaufskontrolle einer Infektion ist mittels dieses Wertes somit nicht möglich. Ein Test zur routinemäßigen, schnellen und kostengünstigen Bestimmung liegt nicht vor. Ein weiterer Nachteil dieses Infektionsparameters ist, dass sich auch nach Operationen erhöhte Serumwerte finden und TNF- α daher nicht zur postoperativen Verlaufskontrolle verwendet werden kann (70).

1.2.4. Lösliche Zytokinrezeptoren

Die Serumkonzentrationen der löslichen Zytokinrezeptoren stehen in einem Zusammenhang mit der Aktivität verschiedener Erkrankungen und Infektionen, so dass sie ebenfalls in der Infektionsdiagnostik zum Einsatz kommen.

1.2.4.1. Löslicher Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R)

Der membranständige Rezeptor ist hauptsächlich auf der Oberfläche von T-Zellen lokalisiert. Die Alpha-Untereinheit des Rezeptors wird nur nach Aktivierung synthetisiert; löst sich der extrazelluläre Teil der Untereinheit ab, kann er im Blut als löslicher IL-2R gemessen werden. Die Bestimmung erlaubt somit eine Aussage über den Aktivierungsgrad der T-Zellen. Erhöhte Serum-Werte sind als Zeichen der Immunaktivierung bei zahlreichen Situationen nachweisbar (NHL, Hodgkin-Lymphome, solide Tumore, Autoimmunerkrankungen, Tuberkulose, EBV-Infektion, u.a.) (24). Als Routineparameter in der Diagnostik von Entzündungen bei febriler Neutropenie kommt er nicht zum Einsatz, da erhöhte Werte immer nur unter Berücksichtigung der Art und Aktivität der Grunderkrankung und den Ausgangswerten vor der Fieberepisode beurteilt werden können (25).

1.2.4.2. Löslicher Tumornekrosefaktor-Rezeptor II (sTNFRII)

Eine deutliche Erhöhung des sTNFRII wird bei einer Sepsis und einer Pneumonie gefunden. Die Höhe der Konzentration korreliert mit der Schwere der Infektion und der Mortalität (28). Jedoch bleibt eine hohe Konzentration auch bei klinischer Besserung bestehen. Im Vergleich zu dem sIL-2R wird dieser Rezeptor weniger von der Grunderkrankung beeinflusst. Durch große Streubreiten bei Untersuchungen an febrilen, neutropenischen Patienten hat er sich jedoch auch nicht zur Abgrenzung verschiedener Fieberursachen bewährt (25). Insgesamt kann durch lösliche Zytokinrezeptoren wie sIL-2R und sTNFRII keine ausreichende diagnostische Sicherheit in der Initial- und Verlaufsdagnostik der febrilen Neutropenie gewonnen werden.

1.2.5. Akut-Phase-Proteine (APP)

Die Akut-Phase-Reaktion ist eine unspezifische Allgemeinreaktion des Organismus auf eine Infektion, ein Trauma, eine Neoplasie oder chemische Noxen, die mit einer vermehrten Produktion spezifischer Serumproteine einhergeht, den so genannten Akut-Phase-Proteinen (49, 79). Es kommt zu Fieber, Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände, Leukozytose mit Linksverschiebung und Thrombozytose (4). Die in den Hepatozyten der Leber stattfindende Synthese von APP wird durch Zytokine stimuliert. Je nachdem welches Zytokin den Hauptstimulus darstellt, werden die APP in zwei

Gruppen gegliedert. Klasse 1 APP werden durch IL-6 Stimulus und die synergistische Wirkung von IL-1 gebildet. Zu dieser Gruppe zählen z.B. das C-reaktive Protein, das Serum-Amyloid-A, die Komplementkomponente C3 und das Lipopolysaccharid-bindende Protein. Die Synthese der Klasse 2 APP wird lediglich durch IL-6 stimuliert; in diese Gruppe fallen unter anderem das Haptoglobin sowie das Fibrinogen (4). Die verschiedenen Funktionen, die diese Proteine erfüllen, haben zum Ziel, den Organismus unabhängig von der Ursache gegen den eingetretenen Schaden zu schützen.

1.2.5.1. C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP ist ein klassischer Infektionsparameter bei Immunkompetenten und besitzt somit für den Kliniker den Vorteil der standardisierten Messung und der breiten Verfügbarkeit. Es bindet an Rezeptoren, die vermehrt auf der Oberfläche von Bakterien, Pilzen, Parasiten jedoch auch an Oberflächen von zerstörten Zellen und Gewebe vorkommen. CRP induziert die Chemotaxis, aktiviert über den klassischen Weg die Komplementreaktion, stimuliert die Synthese von IL-1 und TNF- α , verstärkt die phagozytierenden Eigenschaften von neutrophilen Granulozyten und Monozyten sowie die zytotoxische Aktivität von T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen (6). Die Synthese von CRP in den Hepatozyten wird vor allem durch IL-6 stimuliert. Mit einem deutlichen Konzentrationsanstieg von CRP ist ca. 14-18 Stunden nach einem infektiösen Stimulus zu rechnen (17), der maximale Anstieg wird ca. 48-72 Stunden nach Beginn des Infektionsgeschehens beobachtet (48). Mit einem Abfall der CRP-Konzentration in Referenzbereiche ist ca. 3-7 Tage nach Ende einer Infektion zu rechnen (45). Der Normwert für CRP liegt beim Gesunden zwischen 0-10 mg/l. Bei schweren, vor allem bakteriellen, parasitären und Pilzinfektionen wie Sepsis, Meningitis, Pyelonephritis und bakterieller Pneumonie werden beim Immunkompetenten Spitzenwerte im Serum über 100 mg/l erreicht (45). Virusinfektionen bewirken in der Regel keinen oder nur einen geringen CRP-Anstieg (18). Bei immunkompetenten Patienten korreliert der CRP-Serum-Spiegel mit der Schwere einer Infektion (45). Obwohl CRP eine hohe Sensitivität für bakterielle Infektionen besitzt ist die diagnostische Wertigkeit durch seine geringe Spezifität sowie den verzögerten Anstieg in der Frühphase einer Infektion eingeschränkt (55, 86). Auch operative Eingriffe, Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen sowie Autoimmunerkrankungen können

zu einer deutlichen Erhöhung des CRP führen (45). Bei onkologischen sowie granulozytopenischen Patienten hat sich die Interpretation erhöhter CRP-Werte als problematisch erwiesen. Durch die Tumorerkrankung selbst oder durch den chemotherapie-induzierten Gewebeschaden kann es zu einer erhöhten Zytokinfreisetzung kommen, wodurch unabhängig von einem Infektionsgeschehen Fieber und erhöhte CRP-Werte auftreten können. Insofern werden CRP-Serumspiegel durch die Tumormasse und die therapiebedingten Gewebsschädigungen (z.B. Mukositis, Leberschädigung) beeinflusst (5, 25, 42). CRP besitzt eine geringe Spezifität in der Beurteilung von Fieber bei neutropenischen Patienten (22, 94). Riikonen und Mitarbeiter zeigten, dass CRP in der Diagnostik der febrilen Neutropenie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung nicht zur Differenzierung zwischen Bakteriämie, FEO-Episode, lokaler Infektion und nicht-bakterieller Infektion beitragen kann, da es lediglich zu einem unspezifischen Anstieg ohne Korrelation zur Ätiologie kommt (71). Eine eingeschränkte diagnostische Wertigkeit für CRP besteht auch bei der Beurteilung der Infektionsschwere: Heney und Mitarbeiter fanden bei der seriellen CRP-Bestimmung steigende Werte trotz klinischer Besserung bei neutropenischen Kindern mit gram-negativer Bakteriämie (42, 51). Ebenso ist die Aussagekraft einzelner und vor allem initialer CRP-Spiegel bei der Vorhersage und Früherkennung bakterieller Infektionen bei febrilen neutropenischen Patienten eingeschränkt (20, 42, 51, 72). Wenn jedoch bei einer seriellen Messung an einem immunsupprimierten Patienten maximale CRP-Werte über 50-100mg/l auftreten, ist dies meist ein Hinweis für eine bakterielle Fieberursache (25, 72). Zusammenfassend ist CRP beim immunsupprimierten Patienten ein sensitiver jedoch unspezifischer Infektparameter, der vor allem seine Bedeutung in der seriellen Bestimmung im Verlauf einer Infektion hat.

1.2.6. Procalcitonin (PCT)

PCT wird als ein Polypeptid bestehend aus 116 Aminosäuren von den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und sezerniert. Neben dem LPS als wichtigstem Stimulus tragen Exotoxine und der TNF- α zur Synthesesteigerung bei. In mehreren Syntheseschritten wird aus dem Vorläuferpeptid Preprocalcitonin durch spezifische Proteolyse zunächst Procalcitonin und anschließend Calcitonin gebildet. Nach heutigen Kenntnissen stammt die Hauptmenge des im Blut zirkulierenden PCT bei einer schweren systemischen

Infektion jedoch nicht aus der Schilddrüse. Verschiedene neuroendokrine Zellen (Lunge, Leber, Gastrointestinaltrakt), periphere weiße Blutzellen sowie die Hepatozyten werden als potentielle Syntheseorte diskutiert (56). Nach einmaliger Belastung des Organismus mit LPS, IL1 β , TNF- α , IL-2 oder IL-6 findet sich der erste deutliche PCT-Anstieg nach 3-4 Stunden, welcher somit ca. 12-24 Stunden vor dem Anstieg des CRP auftritt und nach 12-24 Stunden sein Maximum erreicht (10, 15). PCT besitzt eine HWZ von 25-30 Stunden (15). 2-3 Tage nach ausbleibendem Stimulus befindet sich das PCT wieder in Normbereich. Dieser liegt beim Gesunden bei <0,5 $\mu\text{g/l}$. Schwere bakterielle Infektionen, Sepsis sowie Multiorganversagen können zu PCT-Werten zwischen 10-1000 $\mu\text{g/l}$ führen. Für die diagnostische Wertigkeit bei immunkompetenten Patienten hat sich gezeigt, dass PCT ein sensitiver und spezifischer Parameter für eine bakterielle Infektion ist (3, 34, 36, 92). Bei lokalisierten oder viralen Infektionen finden sich normale oder lediglich leicht erhöhte Werte (3, 36), so dass sich das PCT besonders für die Differenzialdiagnose zwischen bakterieller und viraler Infektionsursache eignet (16, 37). Ein operatives Trauma führt nach bisherigen Untersuchungen zu keinem signifikanten PCT-Anstieg (67). PCT-Serumspiegel korrelieren mit der Schwere einer Infektion (3, 37): Hohe Werte treten bei schwerwiegenden Entzündungen auf, Höchstwerte bei septischem Schock oder Multi-Organ-Versagen (1). Gleichzeitig spiegeln abfallende PCT-Werte im Blut den Erfolg einer antimikrobiellen Therapie wieder und gehen in der Regel mit der klinischen Besserung eines Patienten einher (3, 25, 73, 93). Ähnlich wie beim CRP ist auch hier die Beurteilung einer seriellen Messung aussagekräftiger als ein einzelner Wert (48). Es liegen uneinheitliche Forschungsergebnisse bezüglich der PCT-Produktion bei neutropenischen Patienten vor. Einige Autoren beschreiben eine eingeschränkte Produktion (5, 75), andere Studien zeigen jedoch, dass PCT auch bei neutropenischen Patienten durch einen bakteriellen Stimulus adäquat (21) oder sogar verstärkt sezerniert wird. In diesen Studien konnte ebenso gezeigt werden, dass die zytotoxischen Gewebsschäden durch die Chemotherapie sowie die maligne Erkrankung keinen Einfluss auf den PCT-Spiegel haben (25). Es existieren weitere Vorteile, die PCT gegenüber anderen Parametern wie dem CRP besitzt: Bei Fieberbeginn konnte mit Hilfe von PCT am Besten zwischen einer milden (FUO-Episode, lokalisierte Infektion) und einer schweren Infektion (Sepsis oder tiefe Atemwegsinfektion) unterschieden werden. Bei den gram-negativen Bakteriämien waren die PCT-Spiegel signifikant höher als bei

den gram-positiven Bakteriämien, sowohl zu Beginn als auch im Verlauf einer Infektion (25). Infektios-bedingtes Fieber bei hämato-onkologischen Patienten führte zu signifikant höheren PCT-Werten als beispielsweise medikamentös- oder tumor-bedingtes Fieber (82). Auch bei immunsupprimierten Patienten zeigten PCT-Spiegel einen deutlichen Zusammenhang mit der Klinik des Patienten: Bei seriellen Messungen ging ein Abfall in der PCT-Konzentration stets einher mit einer klinischen Besserung bzw. der Entfieberung (25). Zusammenfassend gesagt ist PCT ein besserer Marker in der Diagnostik von febrilen Episoden bei immunsupprimierten Kindern, da es im Vergleich zum CRP schneller ansteigt, eine kürzere HWZ sowie eine höhere diagnostische Aussagekraft in der Vorhersage einer gram-negativen Bakteriämie besitzt. Die serielle Bestimmung ermöglicht es, den Zustand des Patienten zu überwachen um rechtzeitig eine Verschlechterung bzw. Verbesserung feststellen zu können. Obwohl sich PCT als Parameter in der Beurteilung von Infektionen bei neutropenischen Kindern als sensitiver und spezifischer gegenüber anderen Parametern wie CRP, IL-6, IL-1 und den löslichen Interleukin-Rezeptoren s-IL-2R und TNFRII erwiesen hat, hat es auf Grund seiner bisher noch sehr aufwendigen und kostspieligen Bestimmung, die auch nicht in allen Laboren zur Verfügung steht, noch keinen weit verbreiteten, routinemäßigen Einsatz gefunden.

1.2.7. Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP)

Das Lipopolysaccharid-bindende Protein (LBP) ist ein Glykoprotein, das durch seine Zugehörigkeit zu der Klasse 1 der Akut-Phase-Proteine eine zentrale Rolle in der Abwehr von Infektionen spielt. Das LBP wurde erstmalig im Jahre 1986 beschrieben und aus dem Akut-Phase Serum von Hasen isoliert (89).

1.2.7.1. Struktur

LBP ist ein 60kD großes Glykoprotein (79). Das Gen für LBP wurde auf Chromosom 20 zwischen q11.23 und q12 lokalisiert (85). LBP ähnelt in seiner Struktur dem Bactericidal permeability increased protein (BPI) (80). BPI, welches in den Granula von neutrophilen Granulozyten gespeichert wird, gehört zusammen mit dem LBP einer Familie von lipidbindenden Proteinen an, zu der auch das Phospholipidtransferprotein (PLTP) und das Cholesterol ester transfer protein (CETP) gezählt werden (79). Alle vier Proteine weisen untereinander Sequenzhomologien auf, zwischen BPI und LBP besteht eine

Homologie von 45% (79). LBP besteht aus zwei Hälften, denen verschiedene Aufgaben zugeordnet werden. Die aminoternale Hälfte (25kD) ist die Bindungsstelle für das Lipopolysaccharid, dem Endotoxin in der Zellwand von gram-negativen Bakterien. Die Interaktion mit CD14, einem Membranantigen auf der Oberfläche von Monozyten und Granulozyten, findet im Bereich der carboxyterminalen Hälfte statt (40).

1.2.7.2. Synthese und Kinetik der Freisetzung

LBP wird von den Hepatozyten in der Leber als 50kD großes Polypeptid synthetisiert. Nach Glykosylierung wird es als 60kD Glykopeptid in den Blutstrom sezerniert (78, 89, 91). Neben der Leber als dominierendes Syntheseorgan tragen auch die Epithelzellen der Lunge und des Gastrointestinaltraktes zur Synthese bei (100). LBP wird kontinuierlich in den Blutstrom sezerniert und liegt beim Gesunden im Serum in einer Konzentration von 3-15 µg/ml vor (29, 59, 100). Hauptstimuli der Synthese sind das LPS und die Zytokine IL-6 und IL-1, welche von Makrophagen sezerniert werden. Grube und Mitarbeiter zeigten in einer HepG2-Zellkultur, einer humanen Hepatozyten-Kultur, dass die LBP-Synthese durch die Anwesenheit von IL-6 hochreguliert wird (38). IL-1, Glukokortikoide, Katecholamine und TNF- α wirken synergistisch mit IL-6. Der Anstieg der Konzentration findet sich meist schon 15-30 Minuten nach Stimulation (66), signifikant erhöhte Werte im Blut finden sich ca. 2-6 Stunden nach einem adäquaten Stimulus. Somit erfolgt der Anstieg 12-24 Stunden vor dem CRP. Maximale LBP Serumspiegel finden sich 24-48 Stunden nach Zytokinstimulus (29). Im septischen Schock können die Werte bei immunkompetenten erwachsenen Patienten auf 40-60 µg/ml ansteigen (31).

1.2.7.3. Funktionen

LBP verdankt seinen Namen dem Lipopolysaccharid (LPS). LPS besitzt starke toxische Eigenschaften. Wird LPS aus der bakteriellen Zellwand freigesetzt, bildet es auf Grund seiner lipophilen Eigenschaften Micellen, die nicht immunstimulierend sind (83). LBP bindet mit hoher Affinität an die Lipid-A-Untereinheit des LPS und monomerisiert LPS-Multimere (23). Die Sensitivität von Zellen gegenüber LPS wird dadurch erhöht. LBP transportiert in einem weiteren Schritt LPS zur Zellmembran von Monozyten, Makrophagen und Granulozyten (6). Dort katalysiert und beschleunigt LBP die Bindung

von LPS an seinen membranständigen Oberflächenrezeptor, das mCD14 Antigen. CD14 ist ein Glykolipid welches membranständig (mCD14) und frei zirkulierend als gelöste Form (sCD14) vorkommt (39). Zellen, die mCD14 nicht auf ihrer Oberfläche tragen, wie z.B. Epithel- oder Endothelzellen, können über den löslichen Rezeptor durch LPS aktiviert werden. Das mCD14 ist durch einen Glykosylinositol-Anker mit der Zellmembran verbunden und besitzt somit keine durchgängige Membran-Domäne. Das Signal, welches die LPS-Bindung auslöst, wird durch einen Toll-like Rezeptor übertragen, vermutlich den TLR4 (43). Es kommt zu einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (NF-kappa-B und AP-1). Die aktivierte Zelle schüttet zahlreiche proinflammatorische Mediatoren wie z.B. TNF- α , IL-1, IL-6 und IL-8 aus (81). Diese Mediatoren wirken dann rückwirkend verstärkend auf die Synthese von LBP in der Leber. Sie lösen außerdem eine Immunantwort aus, die der Abwehr gegen den eingedrungenen Erreger dient, jedoch auch zu einer systemischen Reaktion mit Ausbildung einer SIRS führen kann. Bei einer Infektion mit gram-positiven Bakterien, die kein LPS in ihrer Zellwand tragen, reagiert LBP mit den Zellwandbestandteilen Peptidoglycan (PGN), Teichoidsäure (TA) und Lipoteichoidsäure (LTA). Bei Borrelien bindet LBP an triacetylierte Lipoproteine und bei Mykoplasmen an diacyetylierten Lipoproteine (12, 77, 101). Dies erklärt, warum auch bei Infektionen, die nicht durch gram-negative Bakterien ausgelöst werden, erhöhte LBP-Konzentrationen auftreten (7). Mit welchen Bestandteilen von Pilzen LBP reagiert, ist noch unklar. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass auch schwere Pilzinfektionen mit einem erhöhten LBP-Serumspiegel einhergehen können (8). Bei viralen Infektionen wurden keine erhöhten LBP-Serumspiegel beobachtet (46).

Die Art der LPS-Wirkung ist abhängig von der LBP-Konzentration im Serum: In niedrigen Konzentrationen transportiert LBP LPS-Moleküle zu deren Zellrezeptoren und verstärkt dadurch die Zytokinausschüttung von Monozyten um den Faktor 100-1000. In Gegenwart von LBP sind hierfür LPS-Konzentrationen von 1 ng/ml ausreichend. LBP verstärkt somit die Reaktion des Immunsystems auf LPS, auch wenn dieses nur in kleinsten Mengen vorliegt (91) und beschleunigt die Immunantwort durch seine Funktion als Katalysator (39). Neben der LPS-verstärkenden Wirkung besitzt LBP in hohen Konzentrationen einen protektiven Effekt, in dem es die LPS-abhängige Stimulation von CD14-tragenden Zellen inhibiert. In einem Sepsis-Mausmodell von Lamping und

Mitarbeitern konnte eine durch LPS als auch eine durch intakte Bakterien ausgelöste Sepsis durch LBP unterdrückt werden (50). Ebenso wurden verminderte systemische Konzentrationen von Zytokinen gefunden. Dieser Effekt ist möglicherweise durch die Eigenschaft von LBP erklärbar, LPS in HDL zu transferieren und dadurch zu detoxifizieren (23). Dies verläuft in zwei Schritten: LPS wird zu CD14 transportiert und dann von HDL internalisiert. Verschiedene Studien konnten beweisen, dass der entscheidende Faktor im Serum, welches diese Interaktion ermöglicht, das LBP ist (90, 99). Diese Lipidtransferfunktion erklärt sich unter anderem durch die hohen Sequenzhomologien zwischen LBP und den verschiedenen Lipidtransferproteinen. Somit ist das LBP in Abhängigkeit von seiner Konzentration in der Lage, LPS-Effekte zu verstärken oder abzuschwächen.

1.2.7.4. LBP als Infektionsparameter

In mehreren Studien wurde LBP auf seine Bedeutung als Infektionsparameter bei immunkompetenten Erwachsenen hin untersucht. Der LBP-Spiegel steigt durch Injektion von Endotoxin bei gesunden Probanden signifikant an (97). Die Interaktion zwischen hohen Endotoxinspiegeln und LBP führt unbehandelt zum Bild des septischen Schocks (98). Eine Endotoxinämie ist mit erhöhten LBP-Spiegeln assoziiert (30, 59). Signifikant erhöhte LBP-Werte finden sich bei erwachsenen Patienten mit bakterieller Sepsis und septischem Schock (8, 29, 31, 59) sowie bei Patienten mit SIRS (57) und MODS (74). LBP ist nicht nur signifikant erhöht bei Patienten mit gram-negativer Bakteriämie (29, 33) sondern auch bei systemischen Infektionen durch gram-positive (7, 8, 29, 46, 59, 96, 100), sowie mykotische Erreger (8). Virale systemische Infektionen führen nach bisherigen Studienergebnissen zu keiner signifikanten LBP-Produktion (46). Da LPS Hauptstimulus für die LBP-Synthese ist, wurde in verschiedenen Studien untersucht, in wie weit der Erreger einer Infektion Einfluss auf die Höhe des LBP-Spiegels hat. In den meisten Studien zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den medianen LBP-Werten bei Patienten mit gram-negativen, gram-positiven oder mykotischen Infektionen (8, 29, 32, 100). Zu gegenteiligen Befunden kamen Oude Nijhuis und Mitarbeitern deren Ergebnisse zeigten, dass zu Beginn einer febrilen Neutropenie bei onkologischen Patienten mit gram-negativer Bakteriämie, LBP

signifikant höher war als bei Patienten mit FEO-Episoden oder gram-positiven Bakteriämien (62).

In der Pädiatrie zeigten sich erhöhte LBP-Spiegel bei Neugeborenen mit „early-onset“ Sepsis (7) sowie bei älteren Kindern mit schwerer bakterieller Sepsis (63). Oude Nijhuis und Mitarbeiter wiesen nach, dass auch bei Kindern und Erwachsenen mit onkologischer Grunderkrankung LBP im Rahmen einer febrilen Neutropenie suffizient produziert wird und somit auch als Infektionsparameter bei immunsupprimierten Patienten verwendet werden kann (62). Neben der bakteriell ausgelösten Akut-Phase-Reaktion (80) können auch Traumata, Neoplasien, schwere Verbrennungen sowie immunologische Reaktionen Stimuli der Akut-Phase-Reaktion sein und somit zu einem LBP-Anstieg führen (79). Auch die hämorrhagische Colitis, das hämolytisch-urämische Syndrom (65) und die Kawasaki Krankheit (87) gehen mit erhöhten LBP-Werten einher. Die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises bzw. der Kollagenosen wie beispielsweise die rheumatoide Arthritis oder der Lupus erythematodes führen nach bisherigen Untersuchungen zu keinem signifikanten Anstieg (13).

2. Problemstellung

Ziel dieser Untersuchungen war es, in einer retrospektiven Analyse die diagnostische Wertigkeit von LBP als Infektionsparameter bei onkologischen Patienten im Kindes- und Jugendalter an Hand folgender Fragestellungen zu evaluieren:

1. Diagnostische Wertigkeit von LBP als Infektionsparameter bei onkologischer Neudiagnose/Rezidivdiagnose
 - Wie verhält sich das LBP bei afebrilen neudiagnostizierten onkologischen Patienten, gibt es eine Korrelation zur Art der Grunderkrankung (systemische Malignome vs. solide Tumore), Tumorstadium (lokalisiert vs. metastasiert) bzw. zum Diagnosezeitpunkt (Erst- vs. Rezidivdiagnose)?
 - Wie verhält sich das LBP bei febrilen neudiagnostizierten onkologischen Patienten, gibt es eine Korrelation zur Fieberhöhe und zur Art der möglichen Infektion (FUO, dokumentierte Infektion)?
 - Wie verhält sich das LBP bei wahrscheinlichem oder gesichertem Tumorfieber bzw. ist LBP geeignet zur Differenzierung zwischen schwerer Infektion und Tumorfieber?
 - Wie verhält sich das LBP im Vergleich zu anderen Parametern (Leukozyten und deren Untergruppen im Blut, Ferritin, BSG, CRP, PCT, unspezifischen und spezifischen Tumormarkern)?

2. Diagnostische Wertigkeit von LBP in der Frühdiagnostik und Verlaufsbeurteilung von Fieberepisoden bei Patienten mit kurzzeitiger Neutropenie (<7 Tage <1000 Neutrophile/ μ l, nach konventioneller Chemotherapie) bzw. mit schwerer, langandauernder Neutropenie (>7 Tage <1000 Neutrophile/ μ l, nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation)
 - Ist LBP als früher Entzündungsparameter in der Initialdiagnostik (Tag 1) von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten geeignet?
 - Gibt es eine Beziehung zwischen der Höhe des LBP und dem Grad der Leukopenie (WBC), dem Grad der Neutropenie (ANC), der Lymphozyten- und Monozytenzahl im peripheren Blut bzw. der Körpertemperatur oder dem Grad der chemotherapie-induzierten Mukositis?

- Ist LBP für die Differenzierung verschiedener Infektionsursachen (FUO, mikrobiologisch dokumentierte Infektion, klinisch/radiologisch dokumentierte Infektion) sowie verschiedener Infektionsausbreitungen (FUO, systemische Infektion, Pneumonie, lokalisierte Infektion) geeignet?
- Gestattet LBP in der Initialdiagnostik der Fieberepisoden eine Differenzierung hinsichtlich der Schwere der febrilen Episoden (leichte, moderate, schwere, lebensbedrohliche Infektion)?
- Wie ist die diagnostische Wertigkeit des LBP im Vergleich zum CRP und PCT bei verschiedenen Grenzwerten hinsichtlich der Differenzierung zwischen systemischer Infektion (Bakteriämie) und den anderen Fieberepisoden bzw. gram-negativer Bakteriämie und den anderen Fieberepisoden bei Beginn der Episode?
- Ist LBP in der Verlaufsbeurteilung von Fieberepisoden bei neutropenischen Patienten geeignet?
 - Korrelieren Höhe und Verlauf der LBP-Werte mit der klinischen Schwere der Infektion bzw. deren Verlauf sowie dem Fieberverlauf (Fieberdauer, maximale Temperatur, Fieberabfall)
 - Wie ist die diagnostische Wertigkeit von LBP im Vergleich zum CRP und PCT bei verschiedenen Grenzwerten hinsichtlich der Differenzierung zwischen systemischer Infektion (Bakteriämie) und den anderen Fieberepisoden bzw. gram-negativer Bakteriämie und den anderen Fieberepisoden am zweiten Tag der Episode?

3. Patienten, Material und Methoden

3.1. Patienten

Der Patientenstamm wurde in drei diagnostische Gruppen unterteilt:

1. Patienten zum Zeitpunkt der onkologischen Neu-/Rezidivdiagnose (n=177)
2. Patienten mit febrilen Episoden in der Myelosuppression nach konventioneller Chemotherapie (n=348)
3. Patienten mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation bei onkologischer Grunderkrankung (n=48)

3.1.1. Patienten zum Zeitpunkt onkologischer Neu-/Rezidivdiagnose (n=177)

Diese Gruppe umfasst Patienten, denen im Zeitraum von Januar 1995 bis November 2000 eine einzelne Blutprobe im Rahmen der Diagnose ihrer onkologischen neudiagnostizierten Erkrankung (144 Fälle) bzw. ihres onkologischen Rezidivs (33 Fälle) entnommen wurde. Die Kinder waren zum Diagnosezeitpunkt zwischen 5 Monaten und 36 Jahren alt, im Median lag das Alter bei 108 Monaten (=9 Jahre).

Bei 78 Fällen lag ein solider Tumor vor, bei 99 Fällen eine systemische maligne Erkrankung. Die häufigste maligne Erkrankung stellte die akute lymphatische Leukämie (ALL) dar (53 Fälle, 29,9%). Als zweit- und dritthäufigste Erkrankungen fanden sich mit gleicher Häufigkeit Knochen- und Hirntumore [26 Fälle (14,7%) bzw. 25 Fälle (15,1%)] sowie die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (20 Fälle, 11,3%) (Abb. 1).

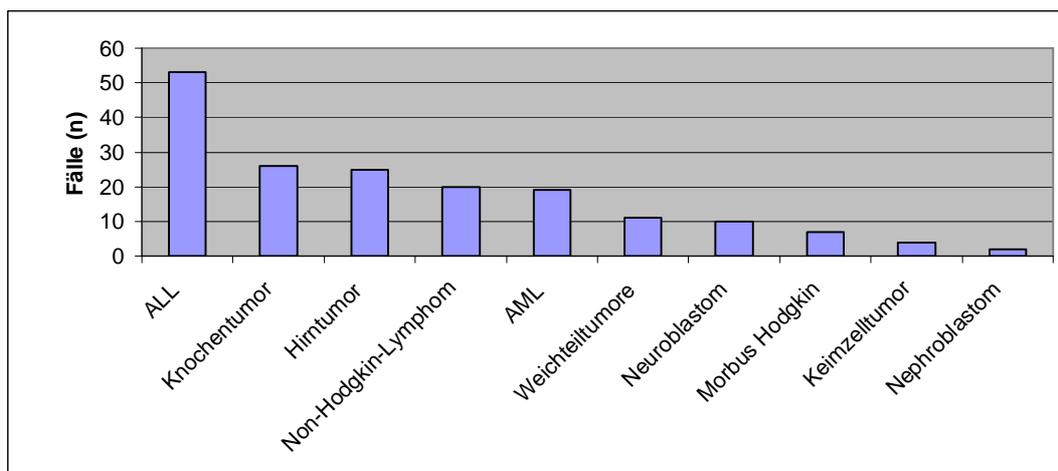


Abbildung 1: Onkologische Grunderkrankungen bei Neu-/Rezidivdiagnose

An Hand der Temperatur bei Aufnahme wurden die Patienten unterteilt in:

1. Patienten mit Fieber bei Aufnahme ($>37,5^{\circ}\text{C}$) (n=88)
2. Patienten ohne Fieber bei Aufnahme ($\leq 37,5^{\circ}\text{C}$) (n=89)

Tabelle 5 zeigt einzelne Charakteristika der zwei Untergruppen.

Tabelle 5: Charakteristika der Patienten mit Neu-/Rezidivdiagnose

		Gesamtkollektiv (n=177)	Febrile Patienten (n=88)	Afebrile Patienten (n=89)
Alter (Jahre)	Median	9	6,1	11,3
	Streubreite	0,5-36,6	0,5-32,3	0,5-36,6
Geschlecht	Männlich	101 (57,1%)	52 (59,1%)	49 (55,1%)
	Weiblich	76 (42,9%)	36 (40,9%)	40 (44,9%)
Erkrankung	Primärerkrankung	144 (81,4%)	76 (86,4%)	68 (76,4%)
	Rezidiv	33 (18,6%)	12 (13,6%)	21 (23,6%)
Grunderkrankung	Solider Tumor	78 (44,1%)	23 (26,1%)	55 (61,8%)
	Systemisches Malignom	99 (55,9%)	65 (73,9%)	34 (38,2%)
Metastasierung bei Patienten mit soliden Tumoren	Lokal (N1)	16	3	13
	Fern (M1)	26	14	12
	Keine	36	6	30
	Metastasen			
Operation von Patienten mit soliden Tumoren	Total	10	2	8
	Subtotal	16	7	9
	Teil	2	1	1
	Biopsie	25	6	19
	Keine Operation	25	7	18

Die febrilen Patienten fieberten im Median über drei Tage (Streubreite: 1-28 Tage).

50 der febrilen Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Diagnose eine antibiotische Therapie. Der Median der Antibiotikadage lag bei 5 Tagen (Streubreite: 1-25 Tage). 11 der febrilen Patienten erhielten Antimykotika, im Median über 20 Tage (Streubreite: 4-184 Tage).

Als Fieberursache wurden Infektionen, Tumorfieber sowie Fieber unbekannter Ursache (FUO) in Erwägung gezogen. Infektionen wurden mikrobiologisch und/oder radiologisch und/oder klinisch dokumentiert. Die Diagnose „mikrobiologisch dokumentierte Infektion“ beruhte auf einem positiven Befund einer Urin- oder Stuhlkultur, eines Rachenabstriches oder einer bronchoalveolären Lavage in Kombination mit Fieber und klinischen Symptomen einer Atemwegs-, Harnwegs-, Haut-/Schleimhaut- oder gastrointestinalen Infektion. Die Diagnose „klinisch dokumentierte Infektion“ wurde definiert als Fieber, verbunden mit einer klinisch diagnostizierten Quelle der Infektion bei fehlendem Keimnachweis (z.B. Pharyngitis, Bronchitis). Bakteriämien und Fungämien wurden definiert als positive Befunde einer Blutkultur (peripheres Blut oder Blut aus einem zentralen Venenkatheter) mit Nachweis von Bakterien bzw. Pilzen, in Zusammenhang mit Fieber mit/ohne septischen Symptome oder mit/ohne Hinweis auf eine lokalisierte Infektion. Die normale Schleimhautkolonisation oder Kontamination mit häufigen Keimen ohne klinische Symptome wurde hierbei nicht berücksichtigt. Der Verdacht auf Tumorfieber bestand bei Patienten, die nach dem Start der Chemotherapie entfieberten (bei Patienten mit Leukämie innerhalb von 72 Stunden, bei Patienten mit solidem Tumor und hoher Tumorlast innerhalb von 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie) und bei denen sich im Blutbild normale LDH-Werte (Laktatdehydrogenase, unspezifischer Tumormarker) bzw. ein Abfall erhöhter LDH-Werte oder anderer spezifischer Tumormarker zeigte.

Die Patienten mit Fieber bei Aufnahme wurden dementsprechend unterteilt in (Tab. 6):

1. Patienten mit dokumentierter Infektion

Definiert als klinisch, mikrobiologisch oder radiologisch gesicherte Infektion und/oder Entfieberung unter antimikrobieller Therapie vor Beginn der Chemotherapie.

2. Patienten mit Verdacht auf Tumorfieber ohne dokumentierte Infektion

Es bestand der Verdacht auf Tumorfieber bei fehlendem Nachweis einer Infektion.

3. Patienten ohne dokumentierte Infektion und ohne Verdacht auf Tumorfieber (FUO)

Es konnte weder eine Infektion dokumentiert werden, noch bestand der Verdacht auf Tumorfieber.

Tabelle 6: Fieberursachen bei febrilen Patienten

Fieberursache	Häufigkeit	
	n	%
Dokumentierte Infektion	24	27,3%
Verdacht auf Tumorfieber, keine dokumentierte Infektion	46	52,3%
FUO	18	20,4%
Gesamt	88	100%

Am häufigsten wurden Infektionen der oberen Atemwege dokumentiert. Bei 7 Infektionen blieb der Erreger unbekannt, hier wurde die Infektion durch radiologische oder klinische Zeichen gesichert (Tab. 7).

Tabelle 7: Verteilung der Infektionen bei febrilen Patienten

Infektionsort	n	Erreger
Obere Atemwege	16	3 x Haemophilus influenzae
		3 x Pseudomonas aeruginosa
		2 x Enterokokken
		1 x Klebsiella oxytoca
		1 x Candida albicans
		1 x β -hämolyisierende Streptokokken
		1 x Staphylokokkus aureus
		4 x Erreger unbekannt
Tiefe Atemwege	6	2 x Haemophilus influenzae
		1 x Respiratory-Syncytial-Virus
		3 x Erreger unbekannt
Urogenitaltrakt	1	Escherichia coli
Stomatitis aphthosa	1	HSV

3.1.2. Patienten mit febrilen Episoden in der Myelosuppression nach konventioneller Chemotherapie (n=348)

In diese Gruppe wurden Patienten aufgenommen, die in der Zeit zwischen Juni 1995 und Dezember 1997 während ihrer Chemotherapie eine oder mehrere Episoden von Fieber aufwiesen. Temperaturen $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ bei Aufnahme galten als Fieber; sobald die

gemessene Temperatur über 24 Stunden unter 37,5°C lag, galt der Patient als entfiebert. 44,8 % der Patienten waren weiblichen, 55,2 % männlichen Geschlechts. Die Patienten waren während ihres Fieberverlaufs zwischen 0,3 und 35 Jahre alt (im Median 9 Jahre). 199 (57,2%) Fieberepisoden traten bei Patienten mit einer systemischen malignen Erkrankung auf. Die restlichen 149 Fieberepisoden wurden bei Patienten (42,8%) mit einem soliden Tumor beobachtet. Die häufigste maligne Grunderkrankung war die akute lymphatische Leukämie mit 67 Fällen (19,3%) (Abb. 2).

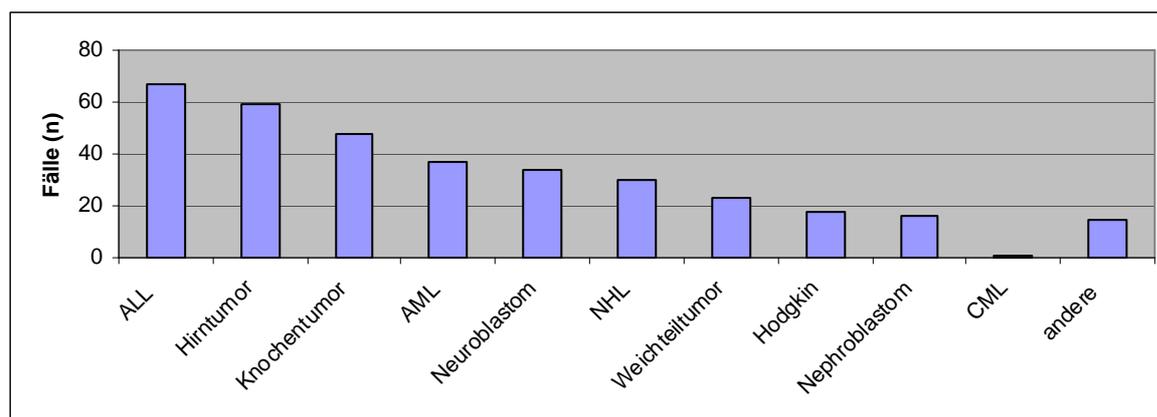


Abbildung 2: Onkologische Grunderkrankungen der Patienten mit Fieberepisoden

Die Patienten fieberten im Median über vier Tage (Streubreite: 1-37 Tage). Die Temperatur am ersten Fiebertag lag im Median bei 39,1°C (Streubreite: 37,6-41,5°C). Die maximale Temperatur im Fieberverlauf lag im Median bei 39,4°C (Streubreite: 37,6-41,5 °C) und trat im Median bereits am ersten Tag der Fieberepisode auf (Streubreite: 1.-35. Tag). Im Median wurde die antibiotische Therapie über 5 Tage (Streubreite: 0-36 Tage) durchgeführt.

Die Fieberepisoden wurden nach Art und Ort der Infektion unterteilt. Es wurde unterschieden zwischen

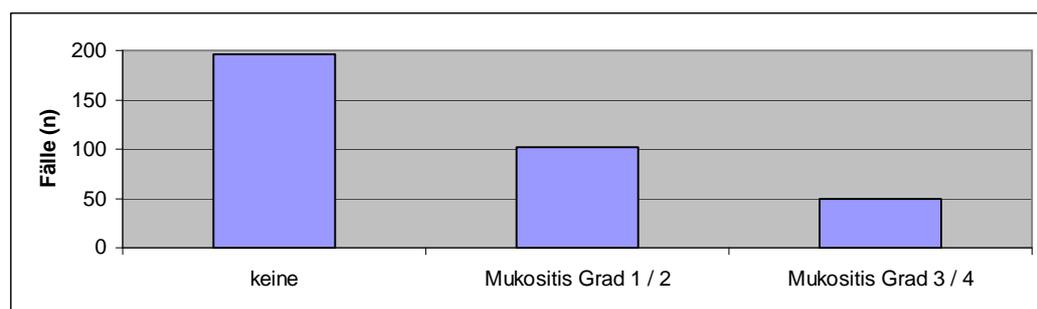
1. Dokumentierten Infektionen (Definition s. 3.1.1.)
2. FUO

Je nach Ort der Infektion wurden die dokumentierten Infektionen weiter untergegliedert (Tab. 8). Neben dem FUO traten am häufigsten die lokalisierten Infektionen der oberen Atemwege auf.

Tabelle 8: Unterteilung der Fieberepisoden nach Art und Ort der Infektion

Art der Infektion	Ort der Infektion	n	n
FUO	FUO	202	
	Bakteriämie	42	<ul style="list-style-type: none"> • Gram-negative Sepsis 20 • Gram-positive Sepsis 22
	Tiefe Atemwegsinfektion	20	
Dokumentierte Infektionen			<ul style="list-style-type: none"> • Obere Atemwege 33 • Harnwege 20 • Gastrointestinaltrakt 19
	Lokalisierte Infektion	84	<ul style="list-style-type: none"> • Weichteile 9 • Haut/Schleimhäute 1 • Katheter 1 • Ommaya Reservoir 1

Der Großteil der Patienten machte nur eine Infektion in einer Fieberepisode durch. Bei 22 Patienten (6,3%) konnte eine Zweitinfektion dokumentiert werden, wobei hier vor allem Infektionen durch gram-positive und gram-negative Keime mit häufigster Lokalisation im Magen-Darm-Trakt dominierten. Eine Mukositis als Folge der Chemotherapie trat bei 152 Patienten (43,7%) auf, wobei 102 Patienten eine Mukositis nach CTC-Grad 1 oder 2 und 50 Patienten eine Mukositis Grad 3 oder 4 aufwiesen (Abb. 3) (Definition s. 3.2.3).

**Abbildung 3:** Verteilung der CTC Mukositisgrade bei den Fieberepisoden

Bei 299 Fieberepisoden (85,9%) kam es bedingt durch die Chemotherapie zu einer Granulozytopenie ($ANC < 1000/\mu l$), im Median über eine Dauer von 5 Tagen (Streubreite: 1-36 Tage). Bei 268 Episoden (90,3%) kam es zu einem stärkeren Abfall der neutrophilen Granulozyten auf Werte $< 500/\mu l$, im Median über 4 Tage (Streubreite: 1-33

Tage). Bei 214 Patienten (61,5%), die wegen Fieber stationär behandelt wurden, lag der ANC bereits am Tag der Aufnahme unter 500/ μ l (Tab. 9). Während der Granulozytopenie erhielten 74 Patienten einen Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (z.B. Neupogen[®]).

Tabelle 9: Daten zur Granulozytopenie

	Median	Streubreite
Tage ANC <1000/ μ l (n=299)	5	1-36
Tage ANC <500/ μ l (n=268)	4	1-33
Minimale Granulozytenzahl/ μ l	90	1-54370
Tag der minimalen Granulozytenzahl	2	1-15
Minimale Leukozytenzahl/ μ l	1200	200-195000
Tag der minimalen Leukozytenzahl	2	1-15

3.1.3. Patienten mit Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer Stammzelltransplantation bei onkologischer Grunderkrankung (n=48)

In diese Gruppe wurden Patienten aufgenommen, die im Zeitraum zwischen März 1993 und Oktober 1999 im Rahmen der Therapie ihrer malignen Grunderkrankung eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Retransfusion autologer Stammzellen erhielten. 7 Kinder erhielten jeweils zwei hochdosierte Chemotherapieblöcke. 65% der Patienten waren männlich, 35% weiblich. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie zwischen 1,3 und 31 Jahren alt (Median 7,8 Jahre). In den meisten Fällen lag ein solider maligner Tumor als Grunderkrankung vor (44 Fälle, 91,7%), lediglich in vier Fällen (8,3%) handelte es sich um eine hämatologische Neoplasie. Die häufigsten onkologischen Erkrankungen stellten das Neuroblastom (14 Fälle, 29,2%) und die Hirntumore (11 Fälle, 22,9%) dar (Abb. 4).

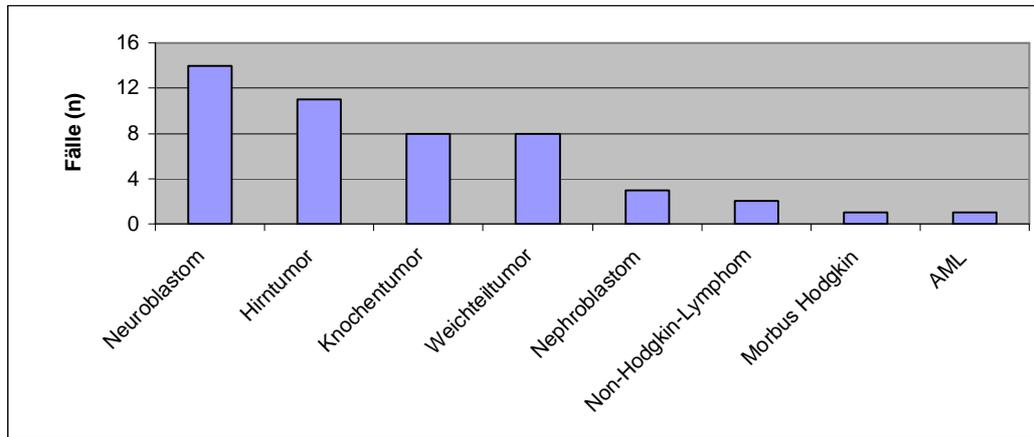


Abbildung 4: Onkologische Grunderkrankungen bei Patienten mit HDCT

Bei 50% der Patienten erfolgte die Hochdosischemotherapie als Bestandteil der Rezidivtherapie, die andere Hälfte erhielt die Therapie auf Grund einer ungünstigen Prognose ihrer Primärerkrankung. Tabelle 10 zeigt weitere Charakteristika der onkologischen Erkrankungen.

Tabelle 10: Charakteristika der Patienten mit HDCT

Charakteristika	n	(%)
Alter (Jahre)	Median	7,8
	Streubreite	1,3-30,7
Geschlecht	Männlich	31 (64,6)
	Weiblich	17 (35,4)
Diagnosezeitpunkt	Primärdiagnose	24 (50,0)
	Rezidivdiagnose	24 (50,0)
Grunderkrankung	Solider Tumor	44 (91,7)
	Systemisches Malignom	4 (8,3)
Metastasierung bei Patienten mit solidem Tumor	Regionale Metastasen (N1)	4 (8,3)
	Fernmetastasen (M1)	36 (75,0)
ZNS-/ Knochenmarksbefall	Keine Metastasen	8 (16,7)
	Kein Befall	20 (41,7)
ZNS- und Knochenmarksbefall	ZNS-Befall	14 (29,2)
	Knochenmarksbefall	13 (27,1)
	ZNS- und Knochenmarksbefall	1 (2,1)

Die Dauer des stationären Aufenthaltes (HDCT und anschließende Erholung) lag im Median bei 29 Tagen (Streubreite: 18-82 Tage). Während der Hochdosischemotherapie lag die Körpertemperatur im Median an 14 Tagen über 37,5°C (Streubreite: 6-74 Tage) und an 7 Tagen über 38,5°C (Streubreite: 1-44 Tage). Eine antibiotische Therapie war im Median über 15 Tage erforderlich (Streubreite: 7-75 Tage), eine antimykotische Therapie im Median über 22 Tage (6-76 Tage). Alle Patienten erhielten eine Infektionsprophylaxe, bei 34 Patienten (70,8%) wurde parallel eine selektive Darmdekontamination durchgeführt.

Es kam im Verlauf der Therapie bei allen Patienten zu einer granulozytopenischen Phase mit einem ANC <1000/µl (Tab. 11). Alle Patienten erhielten in dieser Phase G-CSF, im Median über einen Zeitraum von 13 Tagen (Streubreite: 6-43 Tage).

Tabelle 11: Daten zur Dauer der Granulozytopenie

ANC	n	Dauer (d)
		Median (Streubreite)
<1000/µl	48	11 (4-31)
<500/µl	48	10 (2-31)

Bei jedem Patienten konnte mindestens eine Infektion im stationären Verlauf festgestellt werden. Hierbei dominierten das FUO Grad 3 und die Septikämien. Von den Erstinfektionen verliefen drei letal (Tab. 12).

Tabelle 12: Verteilung der Erstinfektionen bei Patienten mit HDCT

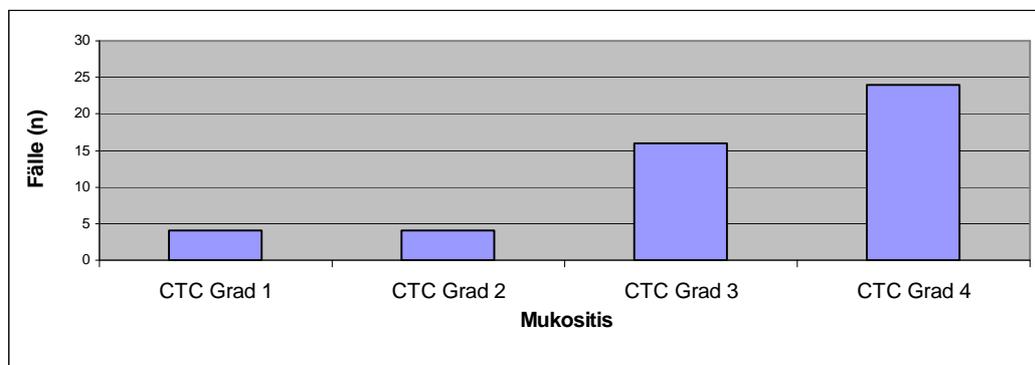
Ort der Infektion	n (%)	Erreger	Schwere	Verlauf
FUO	19 (39,6%)	unbekannt	3 x leicht 15 x moderat 1 x schwer	19 x Heilung
Sepsis/ Bakteriämie/ Fungämie	15 (31,3%)	4 x KNS 3 x E.coli 2 x Strept. mitis 1 x Klebsiella pneumoniae 1 x Staph. aureus 1 x Strept. pneumoniae 1 x Fusobakterium 1 x Proteus mirabilis 1 x Aspergillus fumigatus	9 x moderat 5 x schwer 1 x lebensbedrohlich	14 x Heilung 1 x letal
Harnwegs- infektion	6 (12,5%)	2 x E.coli 2 x Klebsiella oxytoca 1 x Enterokokken 1 x Erreger unbekannt	5 x moderat 1 x schwer	6 x Heilung
Tiefe Atemwegs- infektion	4 (8,3%)	2 x Aspergillus fumigatus 2 x Erreger unbekannt	2 x lebensbedrohlich 1 x moderat 1 x schwer	2 x Heilung 2 x letal
Gastroentero- kolitis	3 (6,3%)	2 x Clostridium difficile 1 x Rotavirus	3 x moderat	3 x Heilung
Virämie	1 (2,1%)	1 x CMV	moderat	Heilung

Bei 17 Patienten konnte zusätzlich eine Zweitinfektion diagnostiziert werden, hier überwogen die Infektionen der tiefen Atemwege. Bei drei Patienten konnte darüber hinaus eine Drittinfektion festgestellt werden. Im Rahmen der Zweit- bzw. Drittinfektion verstarben 2 Patienten (Tab. 13).

Tabelle 13: Verteilung der Zweit- und Drittinfektionen bei Patienten mit HDCT

	Lokalisation	Erregerart	Verlauf
Zweitinfektionen (n=17)	5 x Tiefe Atemwegsinfektion		
	3 x Harnwegsinfektion		
	2 x FUO		
	2 x Gastroenterokolitis	7 x gram-negativ	
	1 x Katheterinfektion	1 x gram-positiv	16 x Heilung
	1 x Haut-/Weichteilinfektion	1 x viral	1 x letal
	1 x CMV-Nephritis	8 x Erreger unbekannt	
	1 x Pansinusitis		
	1 x HSV-Gastritis		
Drittinfektionen (n=3)	1 x FUO		
	1 x Harnwegsinfektion	1 x CMV	2 x Heilung
	1 x CMV-Infektion	2 x Erreger unbekannt	1 x letal

Die Dauer der Erstinfektion betrug im Median 5 Tage (Streubreite: 2-49 Tage), die der Zweitinfektionen im Median 6 Tage (Streubreite: 1-18 Tage). Als erster Tag der Infektion wurde der Tag gewertet, an dem deutliche klinische, mikrobiologische oder radiologische Hinweise auf eine Infektion vorhanden waren. Als Ende der Fieberepisode wurde der Tag gewertet, an dem entweder der Patient entfieberte, die antibiotische Therapie beendet wurde, und/oder ein negativer mikrobiologischer Befund vorlag. Bei 7 Patienten war bedingt durch die Infektion ein stationärer Aufenthalt von im Median 9 Tagen (Streubreite: 2-39 Tage) auf der Intensivstation erforderlich. Neben Infektionen kam es als weitere Komplikation bei allen Patienten zu einer chemotherapie-induzierten Mukositis, am häufigsten lag mit 24 Fällen (50%) eine Mukositis Grad 4 vor (Definition s. 3.2.3) (Abb. 5).

**Abbildung 5:** Verteilung der CTC Mukositisgrade bei Patienten mit HDCT

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Probensammlung und -asservierung

Die Probensammlung wurde im Zeitraum von 1993 bis 2000 in der Abteilung für Hämatologie/Onkologie am Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn durchgeführt. Von den neudiagnostizierten Patienten mit onkologischer Grunderkrankung wurden Blutproben zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie bei Patienten mit erhöhter Temperatur bei Aufnahme, im Verlauf und bei Entfieberung entnommen. Die Blutproben wurden im Rahmen anderer Routineblutentnahmen durch Venenpunktion oder über einen zentralen Katheter gewonnen. Bei Patienten, die zur Durchführung einer konventionellen Chemotherapie oder einer Hochdosischemotherapie aufgenommen wurden, wurde ebenfalls zum Zeitpunkt der Aufnahme, sowie regelmäßig im Verlauf und vermehrt bei Komplikationen (wie zum Beispiel bei Temperaturanstieg, bei Infektionen, vor dem Start einer antibiotischen Therapie, bei klinischer Verschlechterung und bei Entfieberung), das Blutbild und andere hämatologische Parameter bestimmt und Serum bzw. EDTA-Plasma zur späteren Aufarbeitung eingefroren.

Das EDTA-Blut/Vollblut wurde nach Entnahme zentrifugiert (10.000 g, 2 min) und das Serum/Plasma bei -20°C bis zur weiteren Aufarbeitung gelagert. Die Aufbewahrung wurde nicht durch AuftauprozEDUREN unterbrochen. Laborparameter wie Blutbild mit Differenzialblutbild, alkalische Phosphatase, Ferritin, Immunglobuline, Eiweiß, Leberenzyme, Fibrinogen, Laktatdehydrogenase und Kreatinin wurden direkt bestimmt, dokumentiert und für diese Studie retrospektiv den Akten entnommen.

3.2.2. Methoden

3.2.2.1. LBP-Bestimmung

Die Messung der Proben erfolgte im September 2003 im Zentrallabor des Instituts für klinische Biochemie des Universitätsklinikums Bonn. Die Messung des LBP-Spiegels wurde mittels eines immunometrischen Assay (LBP IMMULITE®, DPC Biermann GmbH Bad Nauheim) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein vollautomatisches Chemilumineszenz-Immunoassay-System. Das Arbeitsprinzip besteht in der

Verwendung von Antikörper beschichteten Kunststoffkugeln als Festphase, alkalischer Phosphatase als Reagenz und einem chemilumineszierenden Enzymsubstrat. Die Patientenproben werden in einem der Messung vorausgehenden Schritt vorverdünnt, indem 1000 µl Probenverdünner (LLBZ4) 10µl Probenflüssigkeit hinzugefügt werden (Verhältnis von 1:101). Die verdünnte Serumprobe wird im ersten Schritt zusammen mit dem Reagenz in ein spezielles Teströhrchen pipettiert, welches eine Antikörper beschichtete Kunststoffkugel enthält, die als feste Phase dient. Bei 37°C findet die Inkubation von Probe und Reagenz statt. Während der Inkubation bilden die LBP-Moleküle, der fixierte Antikörper und die alkalische Phosphatase Komplexe. Durch mehrere Dreh- und Wasch-Vorgänge gelingt es, die nicht gebundenen Anteile zu separieren. Probe, überschüssiges Reagenz und Wasser werden durch die Drehung in eine Extrakammer des Teströhrchens transportiert. Nach diesem effizienten Vorgang sind Röhrchen und Kugel frei von ungebundenem Reagenz. Die Quantifizierung des gebundenen Anteils wird anschließend durch die Zugabe eines Substrats (1,2 Dioxetane, 250µl) ermöglicht. Nach einer Inkubation bei 37°C wird die Lichtemission durch einen Photomultiplier gemessen. Aus den durchschnittlichen Zählwerten von 12 Intervallmessungen wird von einem externen Computer an Hand von Standardkurven die entsprechende Konzentration der jeweiligen Probe berechnet, die der Lichtemission proportional ist. Der Messbereich geht bis 200 µg/ml, die analytische Sensitivität liegt bei 0,2 µg/ml. Das Gerät fasst 100 Proben und die Dauer einer einzelnen Messung liegt bei 30 Minuten.

3.2.2.2. CRP- und PCT-Bestimmung

Die Ergebnisse für das CRP und PCT wurden retrospektiv von anderen Studien der eigenen Arbeitsgruppe übernommen. Sofern das CRP nicht schon aus Ergebnissen des Routinelabors vorlag, erfolgte die Bestimmung aus Serumproben, die bis zu diesem Zeitpunkt bei -20°C gelagert wurden. Die CRP-Konzentration wurde mittels eines immunonephelometrischen Assays (BNA Analyser, Behring Werke AG, Marburg) bestimmt. Die untere Nachweisgrenze für CRP lag bei 0,3 mg/dl. Die Bestimmung des PCT aus Serumproben erfolgte mit einem immunoluminometrischen Assay (LUMItest® Procalcitonin kit, B·R·A·H·M·S Diagnostika GmbH Berlin). Die analytische Assaysensitivität lag bei 0,1 µg/l.

3.2.3. Toxizitätsbeurteilung der zytostatischen Therapie

Zur Beurteilung der zytotoxischen Schleimhautschäden wurden die CTC-Kriterien [„Common Toxicity Criteria“ of the National Cancer Institutes, US, Version 3 (<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>)] für Mukositis Grade angewandt (Tab. 14).

Tabelle 14: Mukositis Grade

Grad	Charakteristika
I	Erythem der Mundschleimhaut
II	Ungleichmäßige Ulcera oder Pseudomembranen
III	Zusammenfließende Ulcera oder Pseudomembranen, Blutung ohne starkes Trauma
IV	Gewebnekrosen, signifikante spontane Blutung, lebensbedrohlich

Die Schwere der Infektionen bei neutropenischen Patienten wurde nach den CTC-Kriterien unterteilt in milde, moderate, schwere und lebensbedrohliche Infektionen.

3.2.4. Biometrische Auswertung

Die Daten dieser Studie wurden mittels deskriptiver statistischer Methoden (Mittelwert \pm Standardabweichung, Median, Streubreite, Häufigkeiten, Prozentwerte) ausgewertet. Für den Vergleich unabhängiger Variablen wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet. Korrelationen wurden bivariat mittels des Spearman-Korrelationskoeffizienten durch zweiseitigen paarweisen Ausschluss bestimmt (Tab. 15). Für alle statistischen Tests galt ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. Das Auftragen der Sensitivität gegen den Komplementärwert der Spezifität zu 1 von verschiedenen Grenzwerten erfolgte an Hand von ROC-Kurven (x-Achse: 1-Spezifität, y-Achse: Sensitivität). Die statistischen Berechnungen wurden mit dem SPSS Software-Paket durchgeführt (Statistical Program for Social Science, Version 12.0, Chicago, USA).

Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten

Wert	Interpretation
bis 0,2	Sehr geringe Korrelation
bis 0,5	Geringe Korrelation
bis 0,7	Mittlere Korrelation
bis 0,9	Hohe Korrelation
über 0,9	Sehr hohe Korrelation

4. Ergebnisse

4.1. LBP bei onkologischer Neu-/Rezidivdiagnose (n=177)

Der mediane LBP-Wert dieser Patientengruppe lag bei 21,3 µg/ml (Streubreite: 0,5-188 µg/ml). Ausgehend vom oberen Normwert von 15 µg/ml lagen 35,6% der gemessenen Werte unter dem Normwert und 64,4% darüber.

Der Median der CRP-Werte lag bei 0,9 mg/dl (Streubreite: 0,1-30,0 mg/dl), 19,8% aller CRP-Werte lagen damit über dem oberen Normwert von 5,0 mg/dl.

4.1.1. LBP in Abhängigkeit von der Temperatur bei Aufnahme

89 Patienten (50,3%) waren bei Aufnahme afebril (Körpertemperatur $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$), 88 Patienten (49,7%) hatten eine erhöhte Körpertemperatur ($>37,5^{\circ}\text{C}$). Patienten mit Fieber bei Aufnahme hatten signifikant höhere LBP-Werte als afebrile Patienten ($p=0,0001$) (Tab. 2). Afebrile Patienten hatten einen medianen LBP-Wert von 13,7 µg/ml.

Bei 51 (57,4%) der 89 afebrilen Patienten lag der LBP-Spiegel bei Aufnahme unter dem oberen Normwert, bei 38 Patienten (42,6%) darüber (Abb. 6).

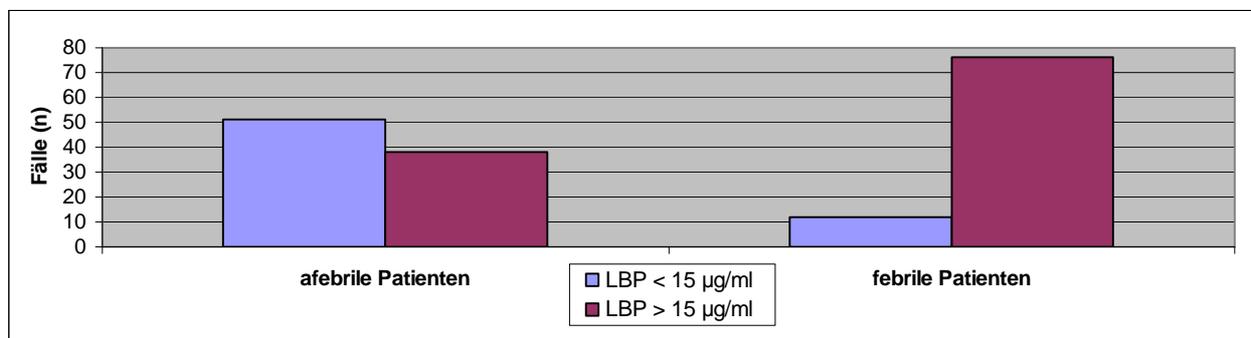


Abbildung 6: Anzahl der neudiagnostizierten Patienten mit LBP-Werten über bzw. unter dem oberen Normwert von 15 µg/ml

28 Patienten blieben an den folgenden Tagen mit ihrer Körpertemperatur $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$, bei den restlichen 60 Patienten kam es darüber hinaus zu einem Fieberanstieg $>38,5^{\circ}\text{C}$. Patienten, die im weiteren Verlauf über $>38,5^{\circ}\text{C}$ fieberten, wiesen bei Aufnahme signifikant höhere mediane LBP-Werte auf als die Patienten, die mit ihrer Körpertemperatur $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$ blieben ($p=0,002$). Der mediane LBP-Wert korrelierte schwach bzw. mäßig positiv mit der Anzahl der Fiebertage $>37,5^{\circ}\text{C}$ bzw. $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($r=0,252$, $p=0,018$ bzw. $r=0,457$, $p=0,0001$) (Tab. 16).

Tabelle 16: LBP-Werte bei den febrilen Patienten

	Gruppe 1 (>37,5°C)	Gruppe 1a (37,6°C-38,5°C)	Gruppe 1b (>38,5°C)
n (%)	88 (100%)	28 (31,8%)	60 (68,2%)
LBP (µg/ml), Median (Streuung)	30,2 (6,8-118,0)	22,8 (6,9-59,3)	32,8 (6,8-118,0)

4.1.2. LBP in Abhängigkeit von verschiedenen Patientencharakteristika

Sowohl bei den febrilen als auch bei den afebrilen Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den medianen LBP-Werten in Abhängigkeit von der Art der Grunderkrankung, dem Tumorstadium und dem Diagnosezeitpunkt (Tab. 17). Die drei höchsten LBP-Werte wurden bei zwei Fällen eines Knochentumors (Ewingsarkom: 82 µg/ml, Osteosarkom: 107 µg/ml) und bei einem Patienten mit einer ALL (118 µg/ml) gemessen.

Tabelle 17: LBP-Werte bei Patienten mit onkologischer Neu-/Rezidivdiagnose

		LBP (µg/ml), Median (Streuung)		
		Gesamt (n=177)	afebril (n=89)	febril (n=88)
		21,3 (0,5-188,0)	13,7 (0,5-61,9)	30,2 (6,8-118,0)
Grunderkrankung	Hämatologische Neoplasie	24,1 (4,7-118,0)	14,6 (4,7-61,9)	29,7 (6,9-118,0)
	Solider Tumor	15,9 (0,5-107,0)	13,7 (0,5-59,9)	32,0 (6,9-107,0)
	Signifikanzniveau		p=0,481	p=0,546
Tumorstadium	Keine Metastasen	19,8 (0,5-118,0)	13,5 (0,5-61,9)	29,5 (6,9-118,0)
	Lokale Metastasen	14,0 (1,9-59,9)	13,4 (1,9-59,9)	37,5 (6,8-51,1)
	Signifikanzniveau		p=0,866	p=0,746
	Fernmetastasen	28,0 (6,6-107,0)	24,7 (6,6-36,9)	32,9 (8,8-107,0)
	Signifikanzniveau		p=0,154*	p=0,864*
			p=0,123**	p=0,173**
Diagnosezeitpunkt	Primärdiagnose	22,6 (0,5-118,0)	14,0 (0,5-59,9)	31,7 (6,8-118,0)
	Rezidivdiagnose	18,8 (1,9-107,0)	13,2 (1,9-61,9)	27,4 (18,2-107,0)
	Signifikanzniveau		p=0,866	p=0,995

* Fernmetastasen vs. regionale Metastasen; ** Fernmetastasen vs. keine Metastasen

4.1.3. LBP in Abhängigkeit von der Fieberursache

In dieser Analyse wurden die LBP-Werte in den unterschiedlichen diagnostischen Gruppen (Gruppe 1: Patienten mit dokumentierter Infektion, Gruppe 2: Patienten mit V.a. Tumorfieber; Gruppe 3: Patienten mit FUO) verglichen.

Patienten mit FUO wiesen signifikant niedrigere mediane LBP-Werte auf als Patienten mit dokumentierten Infektionen ($p=0,049$) und tendenziell niedrigere Werte als Patienten mit Verdacht auf Tumorfieber, dies jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zu erreichen ($p=0,289$) (Tab. 18). Zwischen der Höhe der medianen LBP-Werte bei Patienten mit dokumentierten Infektionen und Patienten mit Verdacht auf Tumorfieber bestand kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 18: LBP-Werte in Abhängigkeit von der Fieberursache

	Dokumentierte Infektion n=24 (27,2%)	Verdacht auf Tumorfieber n=46 (52,3%)	FUO n=18 (20,5%)
LBP ($\mu\text{g/ml}$)			
Median (Streubreite)	31,8 (11,1-65,8)	32,4 (6,8-118,0)	25,9 (8,8-59,3)

4.1.4. LBP in Abhängigkeit von der Art der dokumentierten Infektion

Patienten mit Infektionen der tiefen Atemwege wiesen etwas höhere mediane LBP-Werte auf als Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege, ohne einen signifikanten Unterschied zu erreichen ($p=0,537$) (Tab. 19).

Tabelle 19: LBP-Werte bei dokumentierten Infektionen

Infektionsort	n	Erreger	LBP (µg/ml), Median (Streubreite)
Obere Atemwege	16	3 x Haemophilus influenzae	30,0 (11,1-58,4)
		3 x Pseudomonas aeruginosa	
		2 x Enterokokken	
		1 x Klebsiella oxytoca	
		1 x Candida albicans	
		1 x β-hämolyisierende Streptokokken	
		1 x Staphylokokkus aureus	
		4 x unbekannt	
Tiefe Atemwege	6	2 x Haemophilus influenzae	37,8 (24,1-65,8)
		1 x Respiratory-Syncytial-Virus	
		3 x unbekannt	
Urogenitaltrakt	1	Escherichia coli	42,4
Stomatitis aphthosa	1	HSV	32,6

4.1.5. Korrelation zwischen LBP und anderen Parametern

Mit dem CRP zeigte das LBP eine mittlere Korrelation. Andere Parameter (PCT, Ferritin, BSG; Hämoglobin, Leukozytenzahl) korrelierten nur gering bzw. sehr gering mit dem LBP (Tab. 20).

Tabelle 20: Korrelation zwischen LBP und anderen Infektionsparametern/Blutwerten

Parameter	n	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
PCT im Plasma	177	+ 0,283	0,0001*
CRP im Serum	177	+ 0,693	0,0001*
BSG (1h Wert)	54	+ 0,416	0,02*
Leukozytenzahl	176	+ 0,280	0,0001*
Granulozytenzahl	171	+ 0,106	0,169
Lymphozytenzahl	172	+ 0,142	0,63
Thrombozytenzahl	176	- 0,120	0,114
Hämoglobingehalt	176	- 0,301	0,0001*
Ferritin im Serum	116	+ 0,362	0,0001*
Gesamteiweiß im Serum	161	- 0,097	0,222

* signifikant

Betrachtet man die Korrelation des LBP mit verschiedenen Tumormarkern, so zeigten sich mittlere Korrelationen mit der Homovanillinsäure (HVA) und der Vanillinmandelsäure (VMA) im Serum und im Urin. Die anderen Parameter zeigten nur eine geringe oder sehr geringe Korrelation (Tab. 21).

Tabelle 21: Korrelation zwischen LBP und verschiedenen Tumormarkern

Tumormarker		n	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
unspezifisch	LDH	162	+ 0,356	0,0001*
	NSE	59	+ 0,371	0,004*
	AFP	29	- 0,255	0,183
	βHCG	15	- 0,133	0,688
spezifisch	HVA (Serum)	17	+ 0,653	0,005*
	HVA (Urin)	16	+ 0,676	0,004*
	VMA (Serum)	17	+ 0,615	0,009*
	VMA (Urin)	16	+ 0,591	0,016*

* signifikant

4.2. LBP bei afebrilen granulozytopenischen Kontrollen (n=30)

Bei diesen Patienten lag der mediane LBP-Spiegel bei 19,6 µg/ml (Streubreite: 7,3-76,9 µg/ml). Der Wert unterschied sich signifikant sowohl von den medianen LBP-Spiegeln der nicht-granulozytopenischen afebrilen Patienten [13,7 µg/ml (Streubreite: 0,5-61,9 µg/ml), p=0,024] als auch der febrilen Patienten bei Neu-/Rezidivdiagnose [30,2 µg/ml (Streubreite: 6,8-118 µg/ml), p=0,004].

4.3. LBP bei Patienten mit febrilen Episoden in der Myelosuppression nach konventioneller Chemotherapie (n=348)

4.3.1. LBP in der Initialdiagnostik von Fieberepisoden

Am ersten Tag der Fieberepisode lagen die LBP-Werte im Median bei 34,0 µg/ml (Streubreite: 0,5-200 µg/ml). Der Wert unterschied sich signifikant sowohl von dem medianen LBP-Wert der febrilen [30,2 µg/ml (Streubreite: 6,8-118 µg/ml), p=0,010] und afebrilen Patienten bei onkologischer Neu-/Rezidivdiagnose [13,7 µg/ml (Streubreite:

0,5-61,9 µg/ml), $p=0,0001$] als auch von dem medianen LBP-Wert der afebrilen Patienten aus der Kontrollgruppe [19,6 µg/ml (Streubreite: 7,3-76,9 µg/ml), $p=0,0001$]. Die LBP-Werte stiegen im weiteren Fieberverlauf an und waren am zweiten Fiebertag signifikant höher als am ersten Fiebertag ($p=0,0001$) (Tab. 22). Der zweite Fiebertag war im Median der Tag der maximalen LBP-Spiegel im Fieberverlauf (Streubreite: 1.-28. Tag). Der zweite Fiebertag war im Median auch der Tag der maximalen CRP-Werte.

Tabelle 22: Initiale und maximale LBP- und CRP-Werte

Fiebertag	n	LBP (µg/ml)	n	CRP (mg/dl)
		Median (Streubreite)		Median (Streubreite)
Tag 1	274	34,0 (0,5-200,0)	292	2,8 (0,3-30,0)
Tag 2	183	45,6 (7,5-200,0)	182	4,2 (0,3-39,5)
Tag 3	141	39,4 (8,4-183,0)	162	4,9 (0,3-57,5)
Max. Wert	347	43,8 (1-200,0)	306	5,8 (0,3-57,6)
Tag max. Wert		2 (1-28)		2 (1-21)

4.3.2. LBP im Verlauf der Fieberepisode

Der Tag der LBP-Spitzenwerte war im Median der zweite Fiebertag. Im weiteren Fieberverlauf fielen die LBP-Werte ab. Bei Patienten mit länger anhaltenden Fieberepisoden und späteren Untersuchungszeitpunkten fanden sich auch zu diesen Zeitpunkten (Tag 9/10 und später) erhöhte LBP-Werte (Abb. 7 und Tab. 23).

Tag	n	LBP (µg/ml)*
1	274	34,0 (0,5-200,0)
2	183	45,6 (7,5-200,0)
3	141	39,4 (8,4-183,0)
4	90	33,0 (8,1-156,0)
5/6	141	24,0 (5,9-149,0)
7/8	54	20,3 (6,1-145,0)
9/10	27	27,9 (8,1-120,0)
>10	29	22,4 (6,0-94,4)
>15	18	22,5 (7,5-123,0)

*Median (Streubreite)

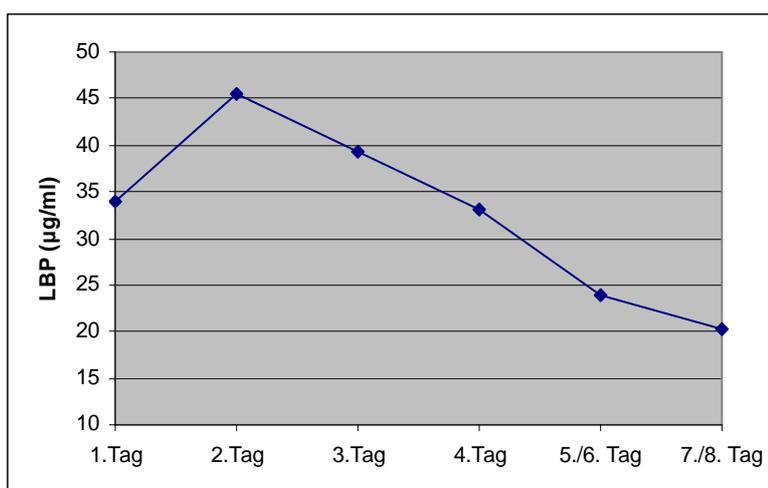


Tabelle 23: LBP-Werte im Verlauf der Fieberepisoden

Abbildung 7: Mediane LBP-Werte im Verlauf der Fieberepisoden

4.3.3. LBP in Abhängigkeit von der Art der Infektion

Bei der Analyse der Fieberepisoden nach der Art der Infektion fanden sich bei den gram-negativen Bakteriämien gegenüber allen anderen Infektionsarten bei Aufnahme (Fiebertag 1) signifikant höhere Werte für das CRP ($p=0,001$) aber nicht für das LBP (Abb. 8-9). Die anderen Infektionsarten unterschieden sich bei Aufnahme weder für das LBP noch für das CRP signifikant (Tab. 24). Signifikant höhere mediane LBP-Werte bei den gram-negativen Bakteriämien gegenüber allen anderen Infektionsarten zeigten sich am zweiten Fiebertag ($p=0,001$). Im Verlauf der Fieberepisode wiesen die gram-negativen Bakteriämien signifikant höhere LBP- und CRP-Spitzenwerte auf als Infektionen anderer Art (LBP: $p=0,0001$; CRP: $p=0,0001$) (Abb. 10). Die medianen LBP-Spitzenwerte bei der gram-positiven Sepsis waren tendenziell niedriger als bei der gram-negativen Sepsis ($p=0,072$). Beim Vergleich der medianen LBP-Werte der FUO-Episoden mit denen aller anderen Infektionen (=dokumentierte Infektionen) zeigten sich ab dem zweiten Fiebertag signifikant niedrigere LBP-Werte für Patienten mit FUO sowie signifikant niedrigere LBP-Spitzenpiegel (Tab. 25).

Unter den lokalisierten Infektionen wurden 4 Patienten mit viral bedingter Infektion der oberen Luftwege beobachtet. Diese zeigten einen medianen LBP-Spiegel am Tag 1 von 25,2 $\mu\text{g/ml}$ (Streubreite: 16,1-39,5 $\mu\text{g/ml}$) und am Tag 2 von 36,3 $\mu\text{g/ml}$ (Streubreite: 14,8-57,8 $\mu\text{g/ml}$). Bei diesen vier Fällen lagen die LBP-Spitzenpiegel im Fieberverlauf im Median bei 45,3 $\mu\text{g/ml}$ (Streubreite: 26,6-143,0 $\mu\text{g/ml}$) und traten im Median am 4. Fiebertag auf (Streubreite 3.-7. Tag).

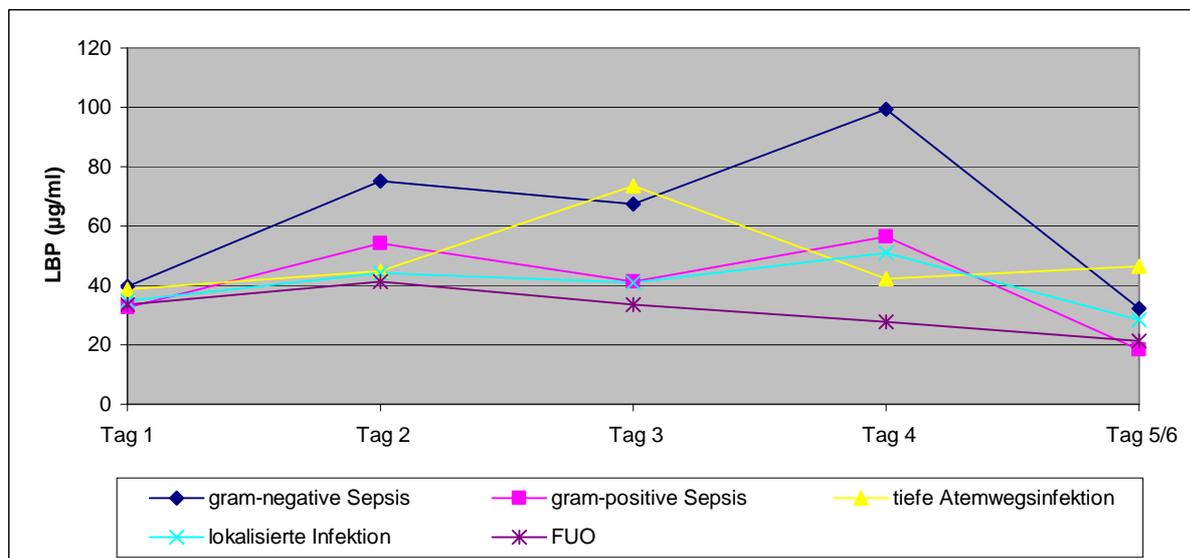
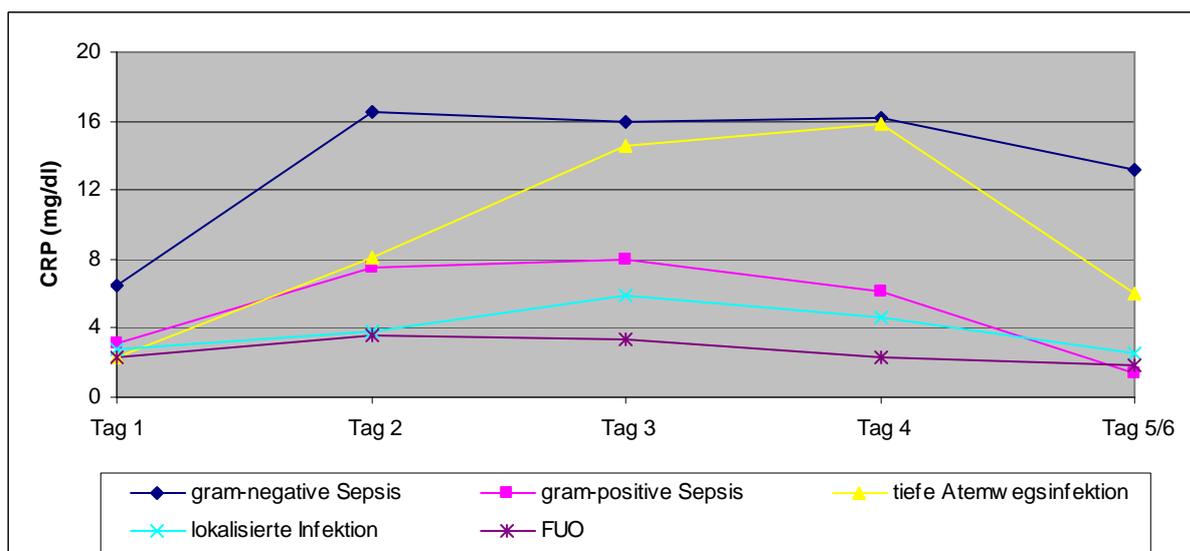
Tabelle 24: LBP- und CRP-Werte bei Infektionen unterschiedlicher Art

Art der Infektion	Fiebertag	n	LBP ($\mu\text{g/ml}$)*	n	CRP (mg/dl)*
Gram-negative Sepsis (5,7%)	Tag 1	15	39,8 (17,6-106,0)	15	6,5 (1,6-20,1)
	Tag 2	14	75,1 (22,5-200,0)	13	16,5 (2,8-33,3)
	Tag 3	11	67,4 (24,2-183,0)	13	15,9 (4,8-41,0)
	Tag 4	5	99,5 (20,8-132,0)	7	16,2 (0,3-29,5)
	Tag 5/6	10	32,1 (11,7-83,7)	16	13,2 (0,8-42,6)
	Max. Werte	20	72,2 (24,2-200,0)	17	20,1 (1,4-42,6)
Gram-positive Sepsis (6,3%)	Tag 1	17	32,6 (14,1-65,4)	20	3,1 (0,3-12,9)
	Tag 2	12	54,2 (18,3-107,0)	12	7,5 (0,3-19,1)
	Tag 3	13	41,4 (25,3-124,0)	15	8,0 (0,6-31,4)
	Tag 4	2	56,3 (33,0-79,5)	7	6,1 (0,3-26,7)
	Tag 5/6	6	18,5 (11,7-59,1)	11	1,4 (0,3-17,3)
	Max. Werte	22	55,5 (25,3-124,0)	21	8,6 (0,5-31,4)
Tiefe Atemwegsinfektion (5,7%)	Tag 1	13	38,8 (18,9-200,0)	16	2,3 (0,3-10,8)
	Tag 2	12	45 (25,2-105,0)	16	8,1 (1,1-39,5)
	Tag 3	9	73,7 (25,7-143,0)	8	14,6 (1,3-57,6)
	Tag 4	9	42,4 (20,2-156,0)	14	15,8 (1,2-31,9)
	Tag 5/6	10	46,6 (20,9-149,0)	15	6,0 (0,3-27,8)
	Max. Werte	20	69,5 (20,9-200,0)	20	16,0 (0,3-57,6)
Lokalisierte Infektion (24,2%)	Tag 1	65	35 (0,5-131,0)	67	2,8 (0,3-30,0)
	Tag 2	39	44,2 (12,4-113,0)	43	3,8 (0,3-23,3)
	Tag 3	33	40,9 (15,5-163,0)	43	5,9 (0,3-30,2)
	Tag 4	25	51,1 (11,0-117,0)	27	4,6 (0,2-13,0)
	Tag 5/6	39	28,3 (8,3-108,0)	54	2,6 (0,3-16,5)
	Max. Werte	84	46,8 (11,0-163,0)	78	6,1 (0,3-30,6)
FUO (58,1%)	Tag 1	164	33,6 (0,5-200,0)	174	2,3 (0,3-24,3)
	Tag 2	106	41,2 (7,5-200,0)	98	3,6 (0,3-28,2)
	Tag 3	75	33,6 (8,4-140,0)	83	3,4 (0,3-25,1)
	Tag 4	49	27,6 (8,1-145,0)	63	2,3 (0,3-31,2)
	Tag 5/6	76	21,2 (5,9-100,0)	87	1,8 (0,3-27,4)
	Max. Werte	201	39,1 (1,0-200,0)	170	4,4 (0,3-31,2)

*Median (Streubreite)

Tabelle 25: LBP-Werte bei FUO-Episoden und dokumentierten Infektionen

LBP ($\mu\text{g/ml}$) Median (Streuung)	Dokumentierte Infektionen	FUO	p
Tag 1	35,0 (0,5-200,0)	33,6 (0,5-200,0)	0,404
Tag 2	49,1 (12,4-200,0)	41,2 (7,5-200,0)	0,028
Tag 3	48,6 (15,5-183,0)	33,6 (8,4-140,0)	0,001
Tag 4	51,1 (11,0-156,0)	27,6 (8,1-145,0)	0,0001
Tag 5/6	30,0 (8,3-149,0)	21,2 (5,9-100,0)	0,002
Max. Werte	50,2 (11,0-200,0)	39,1 (1,0-200,0)	0,0001

**Abb. 8:** Mediane LBP-Werte im Fieberverlauf bei unterschiedlichen Infektionen**Abb. 9:** Mediane CRP-Werte im Fieberverlauf bei unterschiedlichen Infektionen

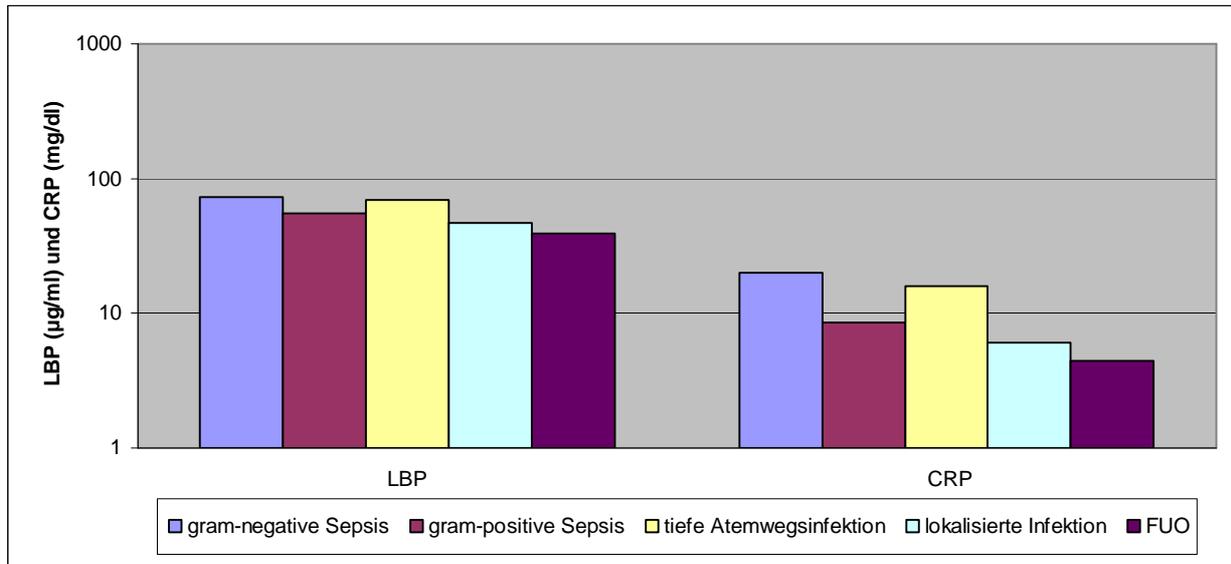


Abb. 10: Mediane LBP- und CRP-Spitzenpiegel bei unterschiedlichen Infektionen

4.3.4. LBP in Abhängigkeit von der Infektionsschwere

Die Infektionen wurden abhängig von der Infektionsschwere eingeteilt in schwere (Bakteriämie, tiefe Atemwegsinfektionen) und leichte Infektionen (lokalisierte Infektionen, FUO). Patienten mit schweren Infektionen hatten signifikant höhere LBP-Werte am zweiten und dritten Fiebertag sowie signifikant höhere Maximalwerte als Patienten mit leichten Infektionen (Tab. 26, Abb. 11). Die CRP-Spiegel waren bereits ab dem ersten Fiebertag signifikant höher bei Patienten mit schweren Infektionen.

Tabelle 26: LBP- und CRP-Werte bei schweren und leichten Infektionen

	Fiebertag	Schwere Infektionen (n=62)	Leichte Infektionen (n=286)	p
LBP (µg/ml) Median (Streubreite)	Tag 1	34,9 (14,1-200,0)	33,8 (0,5-200,0)	0,459
	Tag 2	54,3 (18,3-200,0)	42,7 (7,5-200,0)	0,001
	Tag 3	57,1 (24,2-183,0)	36,6 (8,4-163,0)	0,001
	Max. LBP	64,2 (20,9-200,0)	41,1 (1-200,0)	0,0001
CRP (mg/dl) Median (Streubreite)	Tag 1	4,3 (0,3-20,1)	2,5 (0,3-30,0)	0,054
	Tag 2	9,2 (0,3-40,0)	3,8 (0,3-28,2)	0,0001
	Tag 3	13,4 (0,6-57,6)	4,3 (0,3-30,2)	0,0001
	Max. CRP	15,2 (0,3-57,6)	4,7 (0,3-31,2)	0,0001

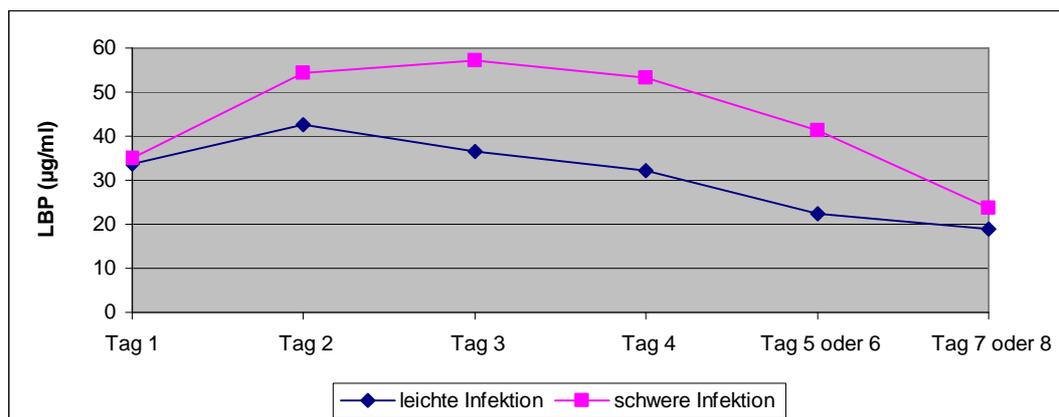


Abbildung 11: Mediane LBP-Werte bei unterschiedlicher Infektionsschwere

Zwei Patienten verstarben im Fieberverlauf im Rahmen ihrer gram-negativen Sepsis am 15. und 8. Tag nach Fieberbeginn. Bei beiden Patienten lag als onkologische Grunderkrankung ein Non-Hodgkin-Lymphom vor. Der eine Patient fieberte anhaltend über 15 Tage und wies am 9. Fiebertag einen LBP-Spitzen Spiegel von 105,0 µg/ml auf, der andere Patient fieberte über 8 Tage mit einem LBP-Spitzen Spiegel von 145,0 µg/ml am 8. Fiebertag. Ähnlich hohe LBP-Werte wurden im Einzelfall aber auch bei Patienten mit leichten Infektionen beobachtet (Tab. 26).

4.3.5. LBP in Abhängigkeit von Fieberverlauf und Fieberdauer

Die im Fieberverlauf erreichte maximale Temperatur lag im Median bei 39,4°C (Streubreite: 37,5-41,5°C). Das Temperaturmaximum wurde im Median am ersten Fiebertag erreicht (Streubreite: 1.-35. Tag), im Gegensatz zu den maximalen LBP-Spiegeln, die im Median am zweiten Fiebertag vorlagen (Streubreite: 1.-28. Tag). Es zeigte sich eine geringe signifikante Korrelation zwischen dem Tag der maximalen Temperatur und dem Tag maximaler LBP-Spiegel ($r=0,438$, $p=0,0001$).

In 213 Fällen (61,4%) fieberten die Patienten über mehr als 2 Tage, im Median lag bei diesen die Fieberdauer bei vier Tagen (Streubreite: 1-37 Tage). Patienten, die mehr als zwei Tage fieberten, wiesen signifikant höhere mediane LBP-Spiegel am dritten und vierten Fiebertag auf als Patienten, die bereits nach zwei Tagen wieder entfieberten. Auch die maximalen medianen LBP-Spiegel zeigten signifikant höhere Werte bei Patienten mit längerer Fieberdauer. Die Differenz an den ersten beiden Fiebertagen war nicht signifikant (Tab. 27).

Tabelle 27: LBP-Werte in Abhängigkeit von der Dauer der Fieberepisode

LBP (µg/ml)	n	≤2 Tage	n	>2 Tage	p
Median (Streubreite)					
Tag 1	105	32,6 (0,5-141,0)	168	34,5 (0,5-200,0)	0,987
Tag 2	69	43,0 (12,4-119,0)	114	47,0 (7,5-200,0)	0,138
Tag 3	38	28,5 (12,0-82,0)	103	46,2 (8,4-183,0)	0,0001
Tag 4	37	22,7 (8,1-81,1)	53	46,7 (10,5-156,0)	0,0001
Max. LBP	134	37,6 (1,0-141,0)	212	48,5 (5,5-200,0)	0,0001

Die LBP-Werte hatten sich am Tag der Entfieberung mehrheitlich noch nicht normalisiert und der Median der Werte lag über dem oberen Normwert [23,2 µg/ml (Streubreite: 5,9-123,0 µg/ml)]. Jedoch waren die medianen LBP-Werte am Tag der Entfieberung kleiner als an den Vortagen. In 174 Verläufen ging die Entfieberung mit einem Abfall der LBP-Werte einher, in 16 Fällen stagnierten oder stiegen die LBP-Werte trotz Entfieberung gering an (oberhalb des Normbereiches). In den restlichen Fällen konnte auf Grund fehlender serieller Werte keine Aussage hierüber getroffen werden.

4.3.6. LBP in Abhängigkeit von der Zahl der neutrophilen Granulozyten

Patienten mit einer schweren Neutropenie wiesen sowohl an den ersten beiden Fiebertagen (Tag 1: $p=0,0001$, Tag 2: $p=0,015$) als auch bei den maximalen Werten ($p=0,0001$) signifikant höhere mediane LBP-Werte auf als Patienten mit einer ANC zwischen 1000-500/µl (Tab. 28). Die maximalen LBP-Werte bei Patienten mit einer schweren Neutropenie waren ebenfalls signifikant höher als die maximalen Werte nicht-neutropenischer Patienten (ANC >1000/µl) ($p=0,006$).

Tabelle 28: LBP-Werte bei unterschiedlicher Neutrophilenzahl

LBP (µg/ml)	ANC >1000/µl	ANC 1000-500/µl	ANC <500/µl
Median (Streubreite)	(n=51)	(n=29)	(n=268)
Tag 1	29,3 (7,5-141,0)	22,9 (0,5-101,0)	35,1 (0,5-200,0)
Tag 2	38,5 (12,4-105,0)	26,9 (12,9-96,2)	47,2 (7,5-200,0)
Max. Werte	34,9 (11,0-141,0)	27,6 (12,0-101,0)	46,9 (1,0-200,0)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den medianen LBP-Werten bei Patienten mit unterschiedlicher Dauer der schweren Neutropenie (Tab. 29).

Tabelle 29: LBP-Werte in Abhängigkeit von der Dauer der schweren Neutropenie

Dauer ANC <500/µl					
LBP (µg/ml)	n	≤7 Tage	n	>7 Tage	p
Median (Streubreite)		(n=210)		(n=58)	
Tag 1	167	36,0 (0,5-200,0)	45	32,3 (14,0-106,0)	0,063
Tag 2	105	48,5 (7,5-200,0)	38	45,1 (22,4-200,0)	0,833
Max. Werte	140	45,4 (5,5-200,0)	41	49,3 (1,0-200,0)	0,092

4.3.7. LBP in Abhängigkeit vom Grad der chemotherapie-induzierten Mukositis

Bei Patienten mit einer Mukositis Grad 3 oder 4 waren die medianen LBP-Werte am zweiten Fiebertag und die LBP-Spitzenwerte tendenziell höher als bei den anderen beiden Gruppen, diese Differenz war jedoch nicht signifikant (Tab. 30).

Tabelle 30: LBP-Werte bei chemotherapie-induzierter Mukositis

LBP (µg/ml)	Keine Mukositis	Mukositis 1° oder 2°	Mukositis 3° oder 4°
Median (Streubreite)	(n=196)	(n=102)	(n=50)
Tag 1	35,2 (0,5-141,0)	32,7 (5,3-169,0)	33,7 (6,0-200,0)
Tag 2	46,4 (12,4-119,0)	44,2 (16,3-200,0)	50,3 (7,5-200,0)
Max. Werte	41,1 (9,8-147,0)	44,5 (5,5-200,0)	59,7 (1,0-200,0)

4.3.8. Korrelation zwischen LBP und anderen Parametern

Es zeigten sich keine relevanten Korrelationen zwischen der Anzahl weißer Blutkörperchen und dem LBP-Spiegel desselben Tages (Tab. 31).

Tabelle 31: Korrelation der Anzahl weißer Blutkörperchen mit dem LBP-Spiegel desselben Tages

Korrelationspartner	n	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
Leukozyten Tag 1	339	-0,046	0,456
Leukozyten Tag 2	289	-0,026	0,729
Leukozyten Tag 3	292	-0,044	0,618
Granulozyten Tag 1	325	-0,032	0,613
Granulozyten Tag 2	285	-0,022	0,775
Granulozyten Tag 3	284	-0,045	0,610
Lymphozyten Tag 1	325	-0,041	0,511
Lymphozyten Tag 2	284	-0,112	0,145
Lymphozyten Tag 3	285	0,005	0,959
Monozyten Tag 1	325	-0,015	0,809
Monozyten Tag 2	284	-0,046	0,553
Monozyten Tag 3	284	-0,129	0,146

Signifikante, jedoch nur sehr geringe Korrelationen zeigten sich zwischen dem Tag der maximalen LBP-Konzentration mit den jeweiligen Tagen minimaler Leukozyten-, Granulozyten-, Lymphozyten- und Monozytenzahl (Tab. 32).

Tabelle 32: Korrelationen zwischen dem Tag maximaler LBP-Werte und den Tagen der minimalen Zellzahlen der weißen Blutkörperchen

Tag minimaler....	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
Leukozytenzahl	0,181	0,001*
Granulozytenzahl	0,179	0,001*
Lymphozytenzahl	0,228	0,0001*
Monozytenzahl	0,206	0,0001*

*signifikant

Die LBP-Werte zeigten eine signifikante mittlere Korrelation mit den CRP-Werten am zweiten und dritten Fiebertag sowie den maximalen Werten. Eine signifikante geringe bis sehr geringe Korrelation zeigte sich zwischen LBP- und PCT-Werten des gleichen Fiebertages sowie den maximalen Werten (Tab. 33).

Tabelle 33: Korrelation der PCT- und CRP-Werte mit dem jeweiligen LBP-Spiegel desselben Tages bzw. dem maximalen LBP-Spiegel

	n	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
CRP Tag 1	321	0,488	0,0001*
CRP Tag 2	152	0,577	0,0001*
CRP Tag 3	137	0,647	0,0001*
Max. CRP	299	0,626	0,0001*
PCT Tag 1	272	0,166	0,004*
PCT Tag 2	155	0,400	0,0001*
PCT Tag 3	121	0,322	0,0001*
Max. PCT	285	0,245	0,0001*

*signifikant

Auch die Zytokine und die löslichen Zytokinrezeptoren zeigten lediglich eine geringe bis sehr geringe Korrelation zum LBP-Wert desselben Fiebertages. Bei dem löslichen Interleukin-Rezeptor-2 zeigte sich keine relevante Korrelation zum LBP-Wert (Tab. 34).

Tabelle 34: Korrelation der IL-6-, IL-8-, sIL-2R- und sTNFRII-Werte mit dem jeweiligen LBP-Spiegel desselben Tages bzw. dem maximalen LBP-Spiegel

	n	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
IL-6 Tag 1	96	0,496	0,001*
IL-6 Tag 2	71	0,229	0,055
IL-6 Tag 3	47	0,308	0,028*
Max. IL-6	95	0,378	0,0001*
IL-8 Tag 1	96	0,261	0,014*
IL-8 Tag 2	72	0,355	0,002*
IL-8 Tag 3	46	0,504	0,0001*
Max. IL-8	95	0,512	0,0001*
sIL-2R Tag 1	95	-0,69	0,524
sIL-2R Tag 2	72	0,014	0,905
sIL-2R Tag 3	46	0,083	0,561
Max. sIL-2R	95	-0,083	0,402
sTNFRII Tag 1	96	0,147	0,168
sTNFRII Tag 2	72	0,392	0,001*
sTNFRII Tag 3	46	0,324	0,020*
Max. sTNFRII	95	0,325	0,001*

*signifikant; Bemerkung: Ergebnisse der Zytokin- und löslichen Zytokinrezeptor-Spiegel stammen aus einer Studie der selben Arbeitsgruppe (Fleischhack, Kambeck et al. 2000)

Im Verlauf der Fieberepisode fanden sich LBP-, CRP- und PCT-Spitzenpiegel im Median am zweiten Tag der Fieberepisode (LBP Streubreite: 1-28 Tage; CRP Streubreite: 1-21 Tage; PCT Streubreite 1-20 Tage). Es zeigte sich eine signifikante geringe Korrelation der Tage untereinander (Tab. 35).

Tabelle 35: Korrelation der Tage des LBP-Spitzenpiegels mit dem Tag des Spitzenpiegels für CRP, PCT, IL6- und IL8

	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
Tag maximales CRP	0,402	0,0001*
Tag maximales PCT	0,383	0,0001*
Tag maximales IL-6	0,057	0,565
Tag maximales IL-8	0,212	0,031*

*signifikant

4.3.9. Diagnostische Wertigkeit von LBP in der Differenzierung von Infektionen unterschiedlicher Ätiologie

Es wurde die diagnostische Wertigkeit von LBP bei verschiedenen Grenzwerten hinsichtlich der Differenzierung von systemischen Infektionen (Septikämien) und Fieberepisoden anderer Ätiologie untersucht. Es zeigte sich, dass die diagnostische Wertigkeit für die Erkennung einer Septikämie unter allen anderen Fieberepisoden gemessen an der AUC der ROC-Kurven am Tag 1 für das LBP niedriger als für das CRP und das PCT und am Tag 2 für die drei Parameter vergleichbar war (Abb. 12). LBP besaß am Tag 1 keine signifikante Vorhersagekraft.

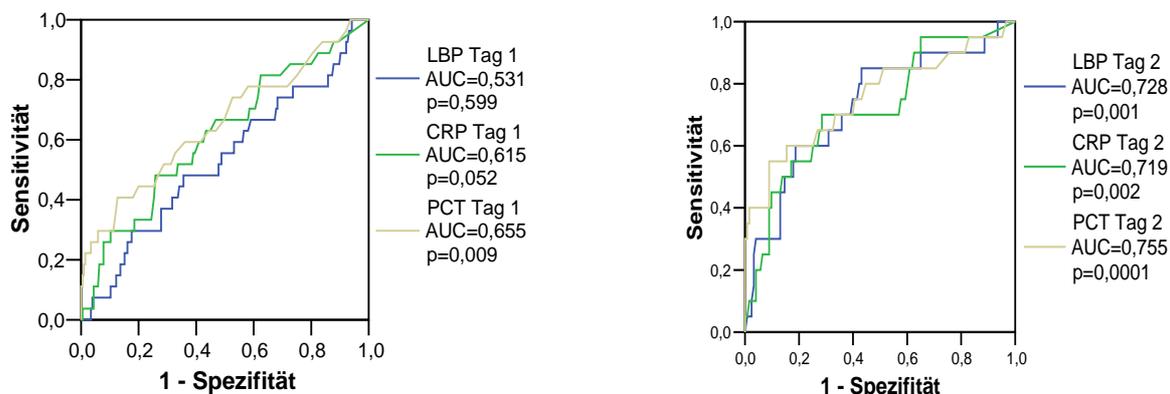


Abbildung 12: ROC-Kurve: Sensitivität/1-Spezifität in der Erkennung der Septikämien unter allen Fieberepisoden am Tag 1 und Tag 2

Als bester Grenzwert, um Patienten mit einer Septikämie unter allen Fieberepisoden am ersten Fiebertag zu erkennen, zeigte sich für das LBP ein Wert von 31,9 µg/ml, für das CRP ein Wert von 2,8 mg/dl und für das PCT ein Wert von 0,3 µg/l. Für den zweiten Fiebertag zeigte sich als bester Grenzwert für das LBP ein Wert von 51,0 µg/ml, für das CRP ein Wert von 8,5 mg/dl und für das PCT ein Wert von 0,3 µg/l (Tab. 36).

Tabelle 36: Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Grenzwerten für LBP und CRP für das Vorliegen einer Septikämie unter allen Fieberepisoden

Grenzwerte 1. Tag	Sensitivität	Spezifität	Grenzwerte 2. Tag	Sensitivität	Spezifität
LBP 28,8 µg/ml	70%	32%	LBP 49,0 µg/ml	75%	60%
LBP 31,9 µg/ml	67%	41%	LBP 51,0 µg/ml	70%	64%
LBP 32,5 µg/ml	63%	43%	LBP 56,0 µg/ml	65%	69%
CRP 1,9 mg/dl	70%	42%	CRP 3,4 mg/dl	75%	42%
CRP 2,8 mg/dl	67%	53%	CRP 8,5 mg/dl	70%	72%
CRP 3,0 mg/dl	63%	57%	CRP 9,0 mg/dl	65%	72%
PCT 0,2 µg/l	63%	56%	PCT 0,3 µg/l	80%	55%
PCT 0,3 µg/l	59%	64%	PCT 0,4 µg/l	70%	67%
PCT 0,4 µg/l	44%	80%	PCT 0,5 µg/l	65%	73%

Des Weiteren wurden die LBP-, CRP- und PCT-Spiegel speziell bei gram-negativen Bakteriämien mit den Werten aller anderen Fieberepisoden verglichen und hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft untersucht. Die Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit für die Erkennung einer gram-negativen Bakteriämie unter allen anderen Fieberepisoden führte zu ähnlichen Ergebnissen: Sie war am Tag 1 für das LBP geringer als für das CRP und das PCT, am zweiten Tag war sie für LBP, CRP und PCT vergleichbar hoch (Abb. 13). LBP besaß am Tag 1 keine signifikante Vorhersagekraft.

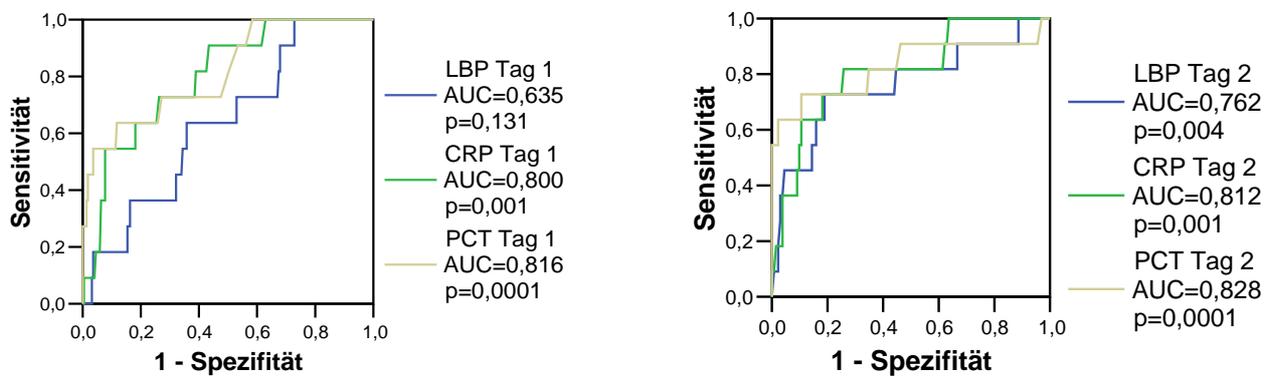


Abbildung 13: ROC-Kurve: Sensitivität/1-Spezifität in der Erkennung der gram-negativen Bakteriämien unter allen Fieberepisoden am Tag 1 und Tag 2

Als bester Grenzwert, um Patienten mit einer gram-negativen Bakteriämie unter allen Fieberepisoden am ersten Fiebertag zu erkennen, zeigte sich für das LBP ein Wert von 39,7 $\mu\text{g/ml}$, für das CRP ein Wert von 6,0 mg/dl und für das PCT ein Wert von 0,3 $\mu\text{g/l}$. Für den zweiten Fiebertag zeigte sich als bester Grenzwert für das LBP ein Wert von 67,9 $\mu\text{g/ml}$, für das CRP ein Wert von 9,6 mg/dl und für das PCT ein Wert von 1,0 $\mu\text{g/l}$ (Tab. 37).

Tabelle 37: Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Grenzwerten für LBP und CRP für das Vorliegen einer gram-negativen Bakteriämie unter allen Fieberepisoden

Grenzwerte Tag 1	Sensitivität	Spezifität	Grenzwerte Tag 2	Sensitivität	Spezifität
LBP 33,5 µg/ml	73%	47%	LBP 48,3 µg/ml	82%	55%
LBP 39,7 µg/ml	63%	64%	LBP 67,9 µg/ml	73%	81%
LBP 42,9 µg/ml	55%	66%	LBP 74,2 µg/ml	64%	84%
CRP 3,6 mg/dl	82%	61%	CRP 2,9 mg/dl	91%	37%
CRP 6,0 mg/dl	73%	74%	CRP 9,6 mg/dl	82%	74%
CRP 7,0 mg/dl	64%	82%	CRP 11,9 mg/dl	64%	82%
PCT 0,3 µg/l	73%	72%	PCT 0,4 µg/l	82%	65%
PCT 0,4 µg/l	64%	72%	PCT 1,0 µg/l	73%	89%
PCT 0,5 µg/l	64%	88%	PCT 4,4 µg/l	64%	97%

4.4. LBP bei Patienten nach Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer Stammzelltransplantation bei onkologischer Grunderkrankung

Die medianen LBP-Werte dieser Patientengruppe lagen am ersten Fiebertag bei 29,3 µg/ml (Streubreite: 7,7-54,0 µg/ml). Es bestand kein signifikanter Unterschied zu den medianen LBP-Werten bei febrilen Patienten mit Neu-/Rezidivdiagnose. Der Wert unterschied sich hingegen signifikant von den medianen LBP-Werten am ersten Tag der Fieberepisode nach konventioneller Chemotherapie ($p=0,003$) (Tab. 38).

Die LBP-Spitzenwerte im Verlauf der Fieberepisode lagen im Median bei 50,6 µg/ml (Streubreite: 22,0-136,0 µg/ml) und waren signifikant größer als die Spitzenspiegel der Fieberepisoden nach konventioneller Chemotherapie ($p=0,035$).

Tabelle 38: LBP-Werte der drei Patientengruppen

LBP (µg/ml) Median (Streubreite)	Fieberepisoden		Febrile Neu-/Rezidiv- diagnosen n=88
	nach HDCT n=48	nach konventioneller Chemotherapie n=348	
Bei Aufnahme/ am ersten Fiebertag	29,3 (7,7-54,0)	34,0 (0,5-200,0)	30,2 (6,8-118,0)
LBP-Spitzen Spiegel im Fiebertverlauf	50,6 (22,0-136,0)	43,8 (1,0-200,0)	

4.4.1. LBP in Abhängigkeit von der Art der Infektion

Die tendenziell höchsten initialen LBP-Werte zeigten sich bei den Harnwegsinfektionen, jedoch ohne signifikanten Unterschied zu den anderen Infektionen. Die initialen LBP-Werte bei Patienten mit FUO waren im Median kleiner als bei Patienten mit Sepsis/Bakteriämie und tiefen Atemwegsinfektionen, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen wiesen im Fieberverlauf die höchsten medianen LBP-Spitzenpiegel auf. Diese Werte waren höher als die der Patienten mit FUO, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Patienten mit Sepsis/Bakteriämie wiesen ebenfalls tendenziell höhere mediane LBP-Spitzenpiegel auf als Patienten mit FUO (Tab. 39).

Bei den initialen CRP-Werten fanden sich die höchsten Werte bei Patienten mit Sepsis/Bakteriämie. Die medianen Werte für das FUO lagen niedriger, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Die höchsten CRP-Spitzenpiegel fanden sich bei den tiefen Atemwegsinfektionen. Die zweithöchsten maximalen Werte zeigten sich bei Patienten mit Sepsis/Bakteriämie, diese Werte unterschieden sich signifikant von den maximalen CRP-Werten bei FUO ($p=0,048$).

Tabelle 39: LBP- und CRP-Werte bei unterschiedlichen Arten der Infektion

Infektion	n	LBP Tag 1*	Max. LBP *	CRP Tag 1*	Max. CRP*
FUO	19	26,2 (12,0-54,0)	44,4 (31,7-125,0)	1,6 (0,2-19,1)	10,4 (2,5-37,7)
Sepsis/Bakteriämie	15	29,1 (7,7-42,9)	49,7 (22,0-94,2)	5,2 (0,6-15,2)	22,3 (3,3-849,9)
Harnwegsinfektion	6	39,3 (9,9-45,8)	52,5 (22,4-111,0)	3,4 (0,1-20,5)	19,7 (1,6-35,9)
Tiefe Atemwegsinfektion	4	31,2 (29,4-51,7)	63,4 (36,9-136,0)	4,1 (1,6-4,6)	28,7 (15,1-84,5)
Gastroenterokolitis	3	16,6 (10,0-23,1)	49,2 (47,3-51,0)	2,4 (0,6-4,1)	10,6 (5,7-30,5)

*LBP in $\mu\text{g/ml}$, Median (Streubreite); CRP in mg/dl , Median (Streubreite)

Betrachtet man die Harnwegsinfektionen und die Gastroenterokolitiden als eine Gruppe lokalisierter Infektionen so unterschieden sich die initialen LBP-Werte nicht signifikant von Infektionen anderer Ätiologie. Die maximalen LBP-Werte bei den lokalisierten Infektionen waren annähernd gleich wie die Werte bei Patienten mit FUO sowie Patienten mit Sepsis/Bakteriämie und niedriger als bei Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen, ohne signifikanten Unterschied (Tab. 40, Abb. 14).

Tabelle 40: LBP-Werte bei FUO, Sepsis, tiefen Atemwegsinfektionen und lokalisierten Infektionen

Infektion	n	LBP Tag 1 ($\mu\text{g/ml}$)	Max. LBP ($\mu\text{g/ml}$)
		Median (Streuung)	Median (Streuung)
FUO	19	26,2 (12,0-54,0)	44,4 (31,7-125,0)
Sepsis/Bakteriämie	15	29,1 (7,7-42,9)	49,7 (22,0-94,2)
Lokalisierte Infektionen	9	31,0 (9,9-45,8)	49,2 (22,4-111,0)
Tiefe Atemwegsinfektion	4	31,2 (29,4-51,7)	63,4 (36,9-136,0)

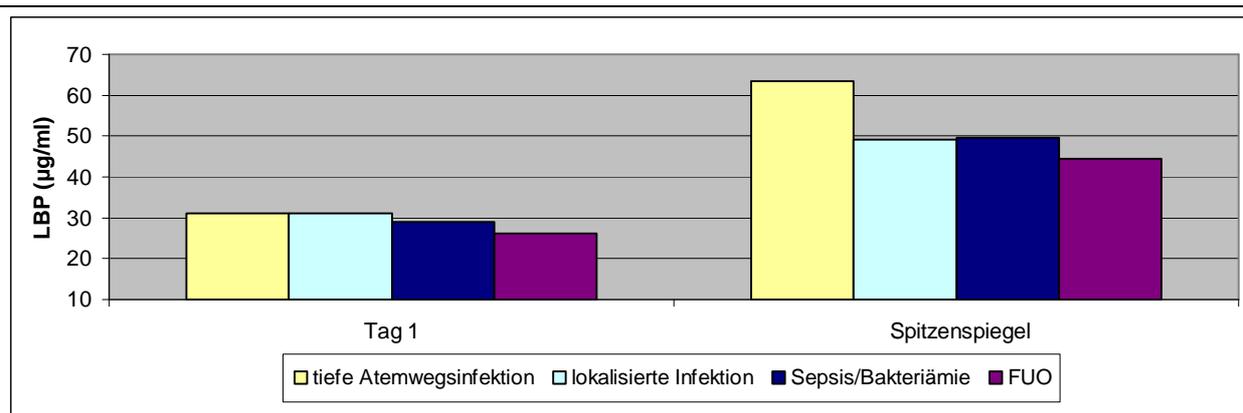


Abbildung 14: Mediane LBP-Werte am ersten Fiebertag und Spitzenspiegel im Verlauf bei Infektionen unterschiedlicher Art

Der Median der CRP-Werte am ersten Fiebertag für die lokalisierten Infektionen lag bei 3,4 mg/dl (Streuung: 0,1-20,5 mg/dl), der Median der maximalen CRP-Werte bei 19,3 mg/dl (Streuung: 1,6-35,9 mg/dl). Diese Werte waren kleiner jedoch ohne signifikante Differenz zu den entsprechenden Werten bei Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen und Patienten mit Sepsis/Bakteriämie (Abb. 15).

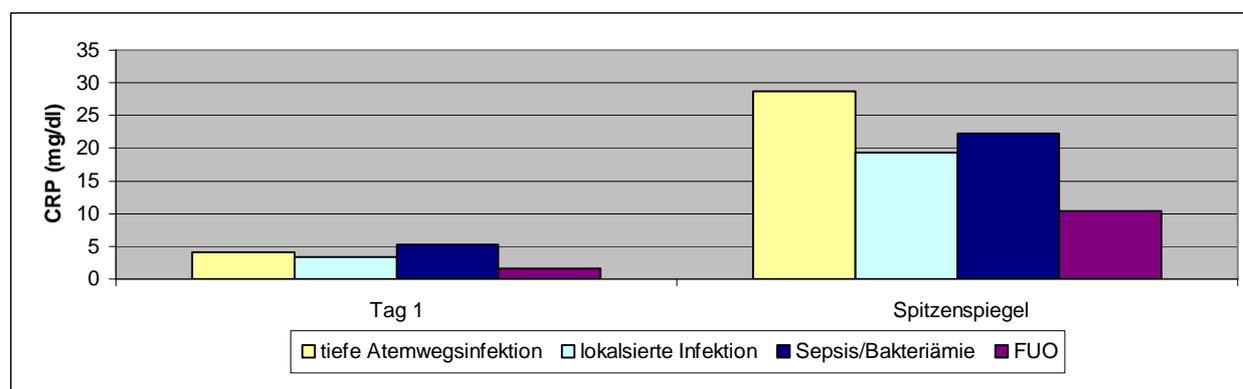


Abbildung 15: Mediane CRP-Werte am ersten Fiebertag und Spitzenspiegel im Verlauf bei Infektionen unterschiedlicher Art

Fasst man die Bakteriämien, die tiefen Atemwegsinfektionen und die lokalisierten Infektionen als „dokumentierte Infektionen“ zusammen so wies diese Gruppe tendenziell höhere initiale als auch maximale LBP-Werte auf als die FUO-Episoden, jedoch ohne signifikante Differenz. Bei den CRP-Werten fanden sich signifikant höhere CRP-Spitzenpiegel bei Patienten mit dokumentierten Infektionen ($p=0,036$). Der mediane CRP-Wert am ersten Tag war größer bei Patienten mit dokumentierten Infektionen als bei Patienten mit FUO, die Werte unterschieden sich aber nicht signifikant (Tab. 41).

Tabelle 41: LBP-Werte bei Patienten mit FUO und dokumentierten Infektionen

Infektion	n	LBP Tag 1*	Max. LBP*	CRP Tag 1*	Max. CRP*
FUO	19	26,2 (12,0-54,0)	44,4 (31,7-125,0)	1,6 (0,2-19,1)	10,4 (2,5-37,7)
Dokumentierte Infektionen	28	29,7 (7,7-51,7)	50,8 (22,0-136,0)	4,1 (0,1-20,5)	21,2 (1,6-849,8)

*LBP in $\mu\text{g/ml}$, Median (Streubreite); CRP in mg/dl , Median (Streubreite)

Die 15 Sepsis-/Bakteriämie-Episoden wurden in sieben Fällen durch gram-positive und in sechs Fällen durch gram-negative Keime hervorgerufen. Bei einem Patienten konnte ein Pilz als Erreger identifiziert werden, in einem Fall war die Bakteriämie polymikrobiell bedingt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den initialen als auch den maximalen LBP-Werten bei Patienten mit gram-positiver und gram-negativer Sepsis. Die LBP-Spitzenpiegel für die gram-negative Sepsis lagen tendenziell höher als die für die gram-positive Sepsis (Tab. 42). Die initialen als auch maximalen CRP-Werte waren größer bei Patienten mit gram-negativer Sepsis jedoch ohne signifikanten Unterschied.

Tabelle 42: LBP- und CRP-Werte bei Patienten mit gram-negativer und gram-positiver Sepsis

Infektion	n	LBP Tag 1*	Max. LBP*	CRP Tag 1*	Max. CRP*
Gram-negative Sepsis	6	26,7 (17,3-33,5)	50,6 (41,9-77,1)	4,4 (1,4-11,5)	20,9 (10,0-30,3)
Gram-positive Sepsis	7	27,2 (7,7-41,9)	48,0 (22,0-94,2)	3,4 (0,6-15,2)	15,3 (3,3-32,2)

*LBP in $\mu\text{g/ml}$, Median (Streubreite); CRP in mg/dl , Median (Streubreite)

4.4.2. LBP in Abhängigkeit von Schwere und Verlauf der Infektion

Die medianen LBP-Werte am ersten Fiebertag waren für Patienten mit unterschiedlich schweren Infektionen annähernd gleich groß. Die LBP-Spitzenpiegel lagen höher bei steigendem Schweregrad der Infektion, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Tab. 43).

Tabelle 43: LBP-Werte bei unterschiedlicher Schwere der Infektion (Definition s. 2.2.3.)

Schwere der Infektion		n	LBP Tag 1*	Max. LBP*
Leicht		3	28,8 (26,8-30,7)	38,1 (32,1-44,0)
Moderat		33	24,6 (7,7-54,0)	49,9 (22,0-125,0)
Schwer		8	31,5 (21,7-42,9)	56,6 (37,7-111,0)
Lebensbedrohlich		3	29,4 (24,3-51,7)	86,5 (36,9-136,0)
Zusammengefasste Fälle	Leicht und moderat	36	26,2 (7,7-54,0)	48,0 (22,0-125,0)
	Schwer und lebensbedrohlich	11	30,6 (21,7-51,7)	56,6 (36,9-136,0)

*LBP in µg/ml, Median (Streubreite)

Es zeigten sich höhere LBP-Spitzenpiegel bei Patienten, die an den Folgen ihrer Infektion verstarben als bei Patienten, die diese überlebten, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die LBP-Werte zu Beginn der Infektion waren hingegen annähernd gleich groß (Tab. 44, Abb. 16).

Tabelle 44: LBP-Werte bei unterschiedlichem Infektionsverlauf

Infektionsverlauf	n	LBP Tag 1 µg/ml	Max. LBP µg/ml
		Median (Streubreite)	Median (Streubreite)
Heilung	45	29,1 (7,7-54,0)	48,7 (22,0-125,0)
Tod	3	31,5 (24,3-51,7)	100,6 (65,1-136,0)

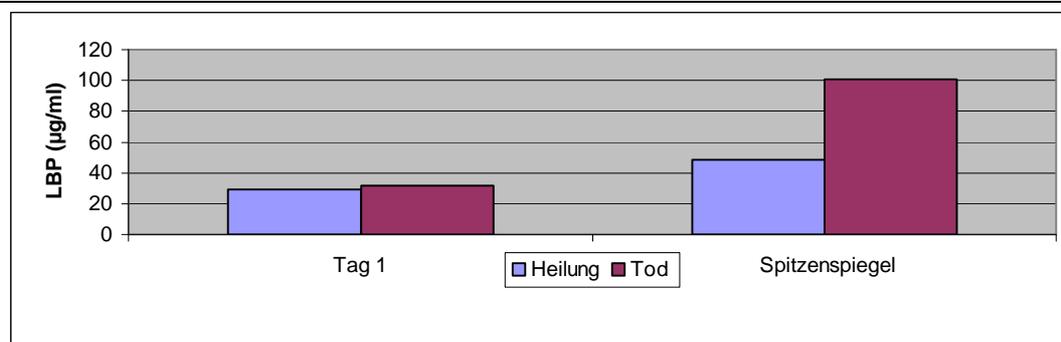


Abbildung 16: Mediane LBP-Werte bei unterschiedlichem Infektionsverlauf

4.4.3. LBP in Abhängigkeit vom Grad der chemotherapie-induzierten Mukositis

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den initialen als auch den LBP-Spitzenpegeln im Fieberverlauf bei Patienten mit unterschiedlich schwerer Mukositis (Definition s. 2.2.3.) (Tab. 45).

Tabelle 45: LBP-Werte bei unterschiedlichem Grad der Mukositis

Mukositisgrad	n	LBP Tag 1 µg/ml	Max. LBP µg/ml
		Median (Streubreite)	Median (Streubreite)
Grad 1	4	30,8 (29,7-41,9)	48,5 (44,0-61,6)
Grad 2	4	10,0 (7,7-13,1)	47,3 (41,7-94,2)
Grad 3	16	28,0 (12,0-54,0)	43,3 (22,0-125,0)
Grad 4	24	29,4 (9,9-51,7)	57,6 (22,4-136,0)

4.4.4. Korrelationen zwischen LBP-, CRP- und PCT-Werten

Die LBP-Werte korrelierten stärker mit den CRP-Werten als mit den PCT-Werten. Eine hohe Korrelation bestand zwischen den LBP- und CRP-Werten des ersten Fiebertages sowie zwischen den maximalen LBP- und CRP-Werten im Fieberverlauf. Die LBP-Spitzenpegel zeigten eine mittlere Korrelation mit den CRP-Werten desselben Tages. Auf mittlerem Niveau korrelierten die maximalen LBP- und PCT-Werte im Fieberverlauf. Die Korrelation mit den PCT-Werten am ersten Fiebertag war gering, die Korrelation zwischen den LBP-Spitzenpegeln und den PCT-Werten desselben Tages war sehr gering (Tab. 46).

Tabelle 46: Korrelationen zwischen LBP-, CRP- und PCT-Werten

Korrelation zwischen...		n	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
CRP am 1. Fiebertag	LBP am 1. Fiebertag	36	0,757	0,0001*
CRP am Tag des max. LBP-Spiegels	Max. LBP-Spiegel	38	0,684	0,0001*
Max. CRP-Spiegel	Max. LBP-Spiegel	40	0,718	0,0001*
PCT am 1. Fiebertag	LBP am 1. Fiebertag	39	0,433	0,006*
PCT am Tag des max. LBP Spiegels	Max. LBP Spiegel	40	0,010	0,404
Max. PCT Spiegel	Max. LBP Spiegel	40	0,550	0,0001*

*signifikant

4.4.5. Diagnostische Wertigkeit von LBP in der Differenzierung von Infektionen unterschiedlicher Art und Schwere

Am ersten Fiebertag lag der LBP-Spiegel bei 36 Patienten (75%) über dem oberen Normwert, nur 6 Patienten hatten einen LBP-Wert $\leq 15 \mu\text{g/ml}$. Bei den Erstinfektionen dieser 6 Patienten handelte es sich in Anbetracht der Infektionsschwere um moderate Infektionen. Bei der Art der Infektionen handelte es sich um 2 Fälle eines FUO, drei Fälle einer lokalisierten Infektion und eine Bakteriämie. Bei den verbleibenden 6 Patienten wurde am ersten Fiebertag kein LBP-Wert bestimmt.

Es wurde die diagnostische Wertigkeit von LBP bei verschiedenen Grenzwerten hinsichtlich der Differenzierung von Bakteriämien und Infektionen anderer Ätiologie untersucht und mit der diagnostischen Wertigkeit des CRP und PCT verglichen. Es zeigte sich, dass die diagnostische Wertigkeit für die Erkennung einer Bakteriämie unter allen anderen Infektionen gemessen an der AUC der ROC-Kurven für den initialen Tag (Tag 1) für das LBP niedriger war als für das CRP und das PCT (Abb. 17). Mit einer AUC von 0,519 am Tag 1 zeigten die LBP-Werte keine signifikante Vorhersagekraft für die Bakteriämien.

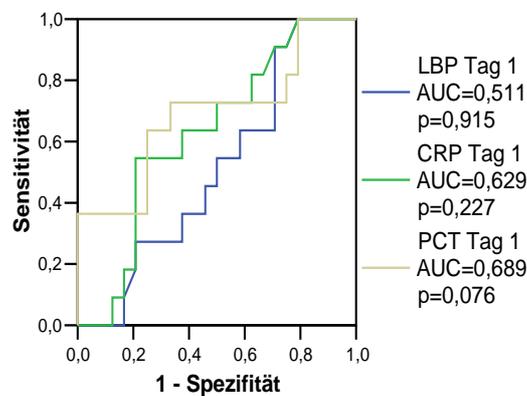


Abbildung 17: ROC-Kurve: Sensitivität/1-Spezifität in der Erkennung der Bakteriämien unter allen Infektionen für die Werte am ersten Fiebertag

Als bester Grenzwert, um Patienten mit einer Bakteriämie unter allen Fieberepisoden zu erkennen, zeigte sich für das LBP am Tag 1 ein Wert von 23,9 µg/ml, für das CRP ein Wert von 2,8 mg/dl und für das PCT ein Wert von 0,3 µg/l (Tab. 47).

Tabelle 47: Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Grenzwerten für LBP und CRP für das Vorliegen einer Bakteriämie unter allen Fieberepisoden am Tag 1

Grenzwert	Sensitivität	Spezifität
LBP 23,9 µg/ml	64%	41%
LBP 27,9 µg/ml	55%	50%
CRP 1,7 mg/dl	73%	50%
CRP 2,8 mg/dl	64%	63%
CRP 5,0 mg/dl	55%	79%
PCT 0,2 µg/l	73%	58%
PCT 0,3 µg/l	63%	75%
PCT 0,4 µg/l	54%	75%

Die diagnostische Wertigkeit für die Erkennung einer schweren oder lebensbedrohlichen Infektion gegenüber Infektionen mit leichter oder moderater Schwere gemessen an der AUC der ROC-Kurven war für das LBP am Tag 1 niedriger als für das CRP und das PCT (Abb. 18). Als bester Grenzwert, um Patienten mit einer schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen zu erkennen, zeigte sich für das LBP am Tag 1 ein Wert von 29,3 µg/ml, für das CRP ein Wert von 4,2 mg/dl und für das PCT ein Wert von 0,3 µg/l (Tab. 48). LBP besaß am Tag 1 keine signifikante Vorhersagekraft.

Tabelle 48: Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Grenzwerten für LBP und CRP für das Vorliegen einer schweren oder lebensbedrohlichen Infektion am Tag 1

Grenzwert	Sensitivität	Spezifität
LBP 23,9 µg/ml	75%	44%
LBP 29,3 µg/ml	63%	56%
CRP 2,9 mg/dl	88%	67%
CRP 4,2 mg/dl	75%	71%
CRP 5,0 mg/dl	50%	74%
PCT 0,2 µg/l	88%	59%
PCT 0,3 µg/l	75%	63%
PCT 0,4 µg/l	63%	74%

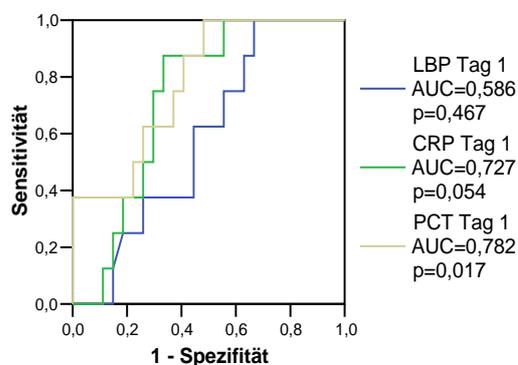


Abbildung 18: ROC-Kurve: Sensitivität/1-Spezifität in der Erkennung von schweren und lebensbedrohlichen Infektionen unter allen Infektionen für die Werte vom ersten Fiebertag

4.4.6. LBP bei Patienten mit mykotischen Infektionen

Bei 3 Patienten konnte ein Pilz als Erreger gesichert werden, bei allen Fällen handelte es sich hierbei um *Aspergillus fumigatus*. Bei zwei Patienten bestand eine Infektion der tiefen Atemwege, bei einem Patienten eine Aspergillussepsis (Tab. 49).

Tabelle 49: LBP-Werte bei Infektionen durch *Aspergillus fumigatus*

<i>Aspergillus fumigatus</i>			
Art der Infektion	Tiefe Atemwege	Tiefe Atemwege	Sepsis
Schwere	lebensbedrohlich	lebensbedrohlich	schwer
Verlauf	Tod	Tod	Heilung
LBP Tag 1 ($\mu\text{g/ml}$)	31,5	51,7	42,9
Median LBP Tag 1 ($\mu\text{g/ml}$)		42,9	
Max. LBP ($\mu\text{g/ml}$)/Tag	65,1/8	136,0/3	56,6/7
Median Max. LBP ($\mu\text{g/ml}$)		65,1	
CRP Tag 1 (mg/dl)	n.d.*	4,1	5,2
Max. CRP (mg/dl)/Tag	25,9/9	84,5/4	849,8/6

* n.d.: no data

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde LBP bei onkologischen Patienten im Kindes- und Jugendalter als Infektionsparameter untersucht. Ziel der Untersuchung war es, die Güte und diagnostische Wertigkeit von LBP in der frühen Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Verlaufsbeurteilung von Fieber bei neutropenischen Patienten zu evaluieren und mit anderen Infektionsparametern zu vergleichen.

Die Untersuchungen an Patienten mit onkologischer Neu-/Rezidivdiagnose zeigten, dass der Median der LBP-Werte am Tag der Aufnahme bei ca. 65% der Patienten tendenziell höher war als der Normwert bei Gesunden. Um ein Infektgeschehen als Ursache der LBP-Erhöhung auszuschließen, erfolgte eine gesonderte Betrachtung der Patienten, die zum Zeitpunkt der Neudiagnose afebril waren. Afebrile Patienten wiesen signifikant niedrigere mediane LBP-Werte auf als febrile Patienten. Doch auch bei ca. 40% der afebrilen Patienten lag der Median der LBP-Werte am Tag der Aufnahme über 15 µg/ml und nicht wie erwartet innerhalb des Normbereiches. Unter der Fragestellung ob Art oder Stadium der malignen Grunderkrankung Einfluss auf den LBP-Spiegel haben, wurden die medianen LBP-Werte differenziert betrachtet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den LBP-Werten von Patienten mit systemischen oder soliden Malignomen, lokalisiertem oder metastasiertem Tumorstadium sowie dem Diagnosezeitpunkt (Erst- oder Rezidivdiagnose). Auch vorangegangene operative Eingriffe konnten als Hauptursache für die LBP-Erhöhung ausgeschlossen werden. Es befanden sich 18 der 89 afebrilen Patienten in einem postoperativen Zustand, jedoch lag zwischen Tag der Operation und Tag der Blutabnahme mindestens eine Woche. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass sich postoperativ erhöhte LBP-Werte innerhalb einer Woche ohne postoperative infektiöse Komplikationen wieder normalisiert haben müssten. Über das CRP und andere Akut-Phase-Proteine ist bekannt, dass die Serumspiegel durch die onkologische Grunderkrankung bzw. durch infektiöse und nichtinfektiöse Gewebeschäden beeinflusst werden (42, 68). Bislang wurde in keiner Studie untersucht bzw. dokumentiert, ob LBP bei onkologischen Patienten durch die onkologische Grunderkrankung an sich oder andere nichtinfektiöse Gewebeschäden

beeinflusst wird. An Hand der vorliegenden Ergebnisse wäre ein solcher Zusammenhang möglich.

Zum Einen fanden sich auch in den Serumproben der Kontrollgruppen der afebrilen granulozytopenischen Patienten leicht erhöhte LBP-Werte mit einem medianen LBP-Wert von 19,6 µg/ml, der sich nicht von dem medianen LBP-Wert der neudiagnostizierten Patienten unterschied. D.h. geringe und klinisch möglicherweise nicht relevante Gewebsschäden (wie z.B. eine geringgradige Mukositis der Mund- oder Darmschleimhaut) könnten bei diesen Patienten möglicher Stimulus für eine erhöhte LBP-Produktion gewesen sein. Daneben wurde gesehen, dass sich in der Gruppe der febrilen neudiagnostizierten Patienten deutlich erhöhte LBP-Werte in Abhängigkeit von Fieberhöhe, Länge des Fiebertages und der Infektionsschwere fanden. Die LBP-Werte korrelierten positiv mit der Anzahl der Fiebertage nach Aufnahme. Patienten mit Temperaturen $>38,5^{\circ}\text{C}$ im Verlauf wiesen bei Aufnahme signifikant höhere mediane LBP-Werte auf als die Patienten mit einer Körpertemperatur $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$. Bei den fiebernden Patienten zum Zeitpunkt der Neudiagnose der onkologischen Erkrankung fanden sich die höchsten LBP-Werte bei Patienten mit dokumentierten Infektionen und die niedrigsten bei den Patienten mit FUO. Diese Ergebnisse stimmen überein mit denen anderer Arbeitsgruppen (62). In der vorliegenden Studie lagen bei den 24 dokumentierten Infektionen nur bei 2 Patienten die LBP-Werte im Normbereich, bei diesen beiden Patienten lag ein Infekt der oberen Atemwege ohne mikrobiologischen Keimnachweis vor. Bei allen mikrobiologisch dokumentierten Infektionen lagen die LBP-Werte über 25 µg/ml. Dies ist ein Hinweis dafür, dass die LBP-Produktion auch bei neudiagnostizierten onkologischen Patienten durch eine Infektion stimuliert wird.

Bei den am häufigsten dokumentierten Infektionen handelte es sich um Infektionen der oberen (n=16) und tiefen Atemwege (n=6). Es zeigten sich nur tendenziell höhere mediane LBP-Werte bei Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen. Dieses Ergebnis ist durch die geringe Fallzahl in seiner Aussage einschränkt, lässt aber vermuten, dass sich signifikante Unterschiede in der LBP-Konzentration bei Patienten mit unterschiedlicher Infektion sowie Infektionsschwere erst im Infektionsverlauf ausprägen. Auf Grund der insgesamt geringen Zahl an mikrobiologisch dokumentierten Infektionen konnten bei dem vorliegenden Patientenkollektiv jedoch keine Aussagen über den Einfluss der Erregerspezies auf die Höhe der Plasmakonzentration getroffen werden. Hohe LBP-

Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme können somit nur richtungsweisend sein für das Vorliegen einer Infektion, eine weitere Diagnostik zur Abklärung der Fieberursache aber nicht ersetzen.

Eine weitere Ursache einer möglichen LBP-Erhöhung bei den neu-/Rezidiv-diagnostizierten Patienten könnte eine hohe Aktivität der onkologischen Grunderkrankung sein. Obwohl keine allgemein akzeptierte Definition für den Verdacht auf Tumorfieber besteht, wurde in der vorliegenden Studie versucht, objektive Kriterien zu finden, mit Hilfe derer Tumorfieber mit großer Wahrscheinlichkeit als Fieberursache angenommen werden kann (s. 3.1.1.). Patienten mit Verdacht auf Tumorfieber zeigten geringfügig höhere mediane LBP-Werte als Patienten mit dokumentierten Infektionen. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht in der Fieberdauer oder -höhe. Zwei der drei Patienten, die im Gesamtkollektiv der neu-/Rezidiv-diagnostizierten Patienten die höchsten LBP-Werte aufwiesen, fielen in die Gruppe mit Verdacht auf Tumorfieber. Ebenso zeigten sich bei der Untersuchung auf Korrelationen zwischen Tumormarkern und LBP geringe bis mittlere positive Korrelationen mit dem Ferritin, der LDH, der NSE sowie den Katecholaminmetaboliten VMA und HVA. Diese Tumormarker dienen als unspezifische (LDH, Ferritin) bzw. spezifische Tumormarker (HVA, VMA, NSE) für das Neuroblastom. Die Neuroblastome waren aus der Gruppe der soliden Tumore die einzigen Tumore, bei denen mehr Patienten febril als afebril bei Aufnahme waren. Da bei der Mehrzahl der Patienten ein disseminiertes Tumorstadium (Stadium 4) vorlag, muss davon ausgegangen werden, dass möglicherweise die hohe Erkrankungsaktivität oder sogar die erhöhte Katecholaminproduktion ursächlich für eine erhöhte LBP-Produktion bei diesen Patienten waren. Die Anzahl der Patienten mit Tumoren, die andere Tumormarker produzieren, war in der vorliegenden Analyse klein, so dass aus den gefundenen nicht signifikanten Korrelationen keine Schlussfolgerungen für andere spezifische Tumorerkrankungen gezogen werden konnten. Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv kein Patient einen Lebertumor, einen Lungentumor oder einen Tumor im Gastrointestinaltrakt aufwies. Mit der Leber als Hauptsyntheseort des LBP und den Epithelzellen von Lunge und Gastrointestinaltrakt, die ebenfalls an der Ausschüttung beteiligt sind, kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass das LBP bei einem Befall dieser Organe in seinem Spiegel unbeeinflusst bliebe.

Die Tatsache, dass Infektionen im Serum eine Akut-Phase-Reaktion auslösen, erklärt die zu erwartende signifikante positive Korrelation zwischen LBP- und CRP-Werten, die bereits in anderen Studien festgestellt wurde (62). Auch das PCT, die BSG sowie die Leukozyten zeigten eine positive Korrelation jedoch in geringerem Ausmaß als das CRP. Dies ist vermutlich darauf zurück zu führen, dass das LBP und das CRP der Gruppe der Akut-Phase-Proteine angehören und somit durch ähnliche oder gleiche Stimuli in ihrer Sekretion beeinflusst werden (s.1.2.5. und 1.2.7.2).

Als Schlussfolgerung bleibt, dass sich neu-/Rezidiv-diagnostizierte Patienten mit infektionsbedingtem Fieber an Hand signifikant höherer LBP-Werte von Patienten mit FUO unterscheiden lassen, ein Tumorfieber jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Bereits bei Untersuchungen am PCT als Infektionsparameter hat sich gezeigt, dass einzelne Werte weniger Aussagekraft und Vorhersagekraft besitzen, als die Beurteilung von seriell bestimmten Werten im Fieberverlauf (93). Zur Verlaufsbeurteilung von 348 Fieberepisoden bei Patienten mit kurzer Neutropenie (≤ 7 Tage < 1000 Neutrophile/ μl) nach konventioneller Chemotherapie wurde das LBP seriell bestimmt und ausgewertet. Am ersten Tag der Fieberepisode lag der Median der LBP-Werte bei $34 \mu\text{g/ml}$ und somit deutlich über dem oberen Normwertbereich für das LBP. Die Werte stiegen zum zweiten Fiebertag weiter an. Die medianen LBP-Werte am ersten Tag der Fieberepisode waren signifikant größer als die der febrilen, nicht neutropenischen, neudiagnostizierten Patienten. Wie bereits in anderen Studien gezeigt wurde, sprechen diese Ergebnisse dafür, dass auch neutropenische Patienten nach einem infektiösem Stimulus in der Lage sind, LBP in hoher Menge zu produzieren und LBP durch seine von der Leukozytenzahl unabhängige Ausschüttung als Infektionsparameter bei neutropenischen Patienten verwendet werden kann (62).

Die maximalen LBP-Werte im Fieberverlauf - unabhängig von der Art der Infektion und der Stärke der vorangegangenen Chemotherapie (konventionelle Dosis oder hochdosierte) - fanden sich am zweiten Tag der Fieberepisode, ebenso wie die maximalen CRP-Werte, was erneut die gleichartige Stimulation beider Faktoren durch die Zugehörigkeit zur Familie der Akut-Phase-Proteine zeigt. Das Temperaturmaximum im Fieberverlauf trat im Median bereits am ersten Fiebertag auf und korrelierte nur

gering mit dem Tag der maximalen LBP-Spiegel. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass LBP-Spiegel nur bedingt abhängig von Temperaturspitzen und infektiösen Stimuli sind und die Höhe des LBP-Spiegels eventuell auch das Ausmaß möglicher infektiöser oder chemotherapie-bedingter Gewebeschäden widerspiegelt.

Die weitere Beurteilung der LBP-Spiegel in Anbetracht des Fieberverlaufs ergab, dass LBP-Werte bei Patienten, die länger als zwei Tage fieberten, signifikant höher waren als bei Patienten, die nach zwei Tagen bereits wieder entfieberten. Die Werte unterschieden sich jedoch erst ab dem dritten Fiebertag sowie für die Spitzenspiegel signifikant. Somit kann an Hand der LBP-Spiegel der ersten beiden Fiebertage noch keine sichere prognostische Aussage über den weiteren Fieberverlauf gemacht werden. LBP-Werte hatten sich zwar am Tag der Entfieberung zumeist noch nicht normalisiert, waren jedoch im Vergleich zu den Werten an den vorhergehenden Fiebertagen signifikant abgefallen. An 174 Patienten, bei denen engmaschigere serielle Bestimmungen durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass parallel zum Fieberabfall auch die LBP-Spiegel fielen. In 16 Fällen zeigten sich gegensätzliche Ergebnisse: LBP-Spiegel stagnierten oder stiegen gering an trotz Fieberabfall. Temperaturabfall und klinische Besserung des Patienten gingen somit in den meisten Fällen einher mit einem Abfall der LBP-Spiegel. Da dieser Verlauf jedoch nicht bei allen Patienten beobachtet werden konnte, scheint dass LBP als alleiniger bzw. entscheidender Infektionsparameter nicht geeignet zu sein, um beispielsweise eine antimikrobielle Therapie zu beenden. Besonders in der Frühphase der Infektion konnte kein stabiler einheitlicher Verlauf der LBP-Werte gezeigt werden, der eine sichere prognostische Aussage über den weiteren Fieberverlauf zugelassen hätte.

Fieber ist bei neutropenischen Patienten oft das erste und nicht selten auch das einzige Symptom für eine ablaufende Infektion. Zurzeit ist es noch nicht möglich, bei onkologischen Patienten die Fieberursache frühzeitig und sicher zu klären. Da das Fortschreiten einer Infektion bei neutropenischen Patienten teilweise von immenser Geschwindigkeit ist und das infektiöse Agens in der Regel zum Zeitpunkt des Fiebers unbekannt ist, besteht die Standardtherapie eines fiebernden neutropenischen Patienten in der frühzeitigen Gabe einer empirischen Antibiotika-Breitspektrum-Therapie. Eine frühe und spezifische Differenzierung der Fieberursache würde eine gezielte Therapie von Beginn an ermöglichen und hierdurch den klinischen Verlauf verbessern sowie

unnötige Therapien vermeiden und dadurch entstehende Behandlungskosten reduzieren helfen. Es wurden bei unterschiedlichen Arten der Infektion die medianen LBP-Werte an den einzelnen Fiebertagen sowie die maximalen LBP-Werte im Fieberverlauf untersucht. Unterschieden wurde zwischen dokumentierten Infektionen (gram-negative und gram-positive Sepsis, tiefe Atemwegsinfektionen, lokalisierte Infektionen) und FUO-Episoden. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit dokumentierten Infektionen ab dem zweiten Tag signifikant höhere mediane LBP-Werte sowie LBP-Spitzenpiegel aufwiesen als Patienten mit FUO-Episoden. Dies bestätigt, dass Hauptstimulus für die LBP-Produktion vor allem systemische oder lokalisierte Infektionen durch Bakterien und Pilze sind. Betrachtet man die gram-negativen Bakteriämien gesondert, so zeigten sich am ersten Fiebertag gegenüber allen anderen Infektionsarten signifikant höhere Werte für das CRP aber nicht für das LBP. Signifikant höhere mediane LBP-Werte zeigten sich erst ab dem zweiten Fiebertag. Die anderen Infektionsarten unterschieden sich bei Aufnahme weder für das LBP noch für das CRP signifikant. Im Verlauf der Fieberepisode wiesen die gram-negativen Bakteriämien signifikant höhere LBP- und CRP-Spitzenwerte auf als die Infektionen anderer Art. Die medianen LBP-Werte im Fieberverlauf und die LBP-Spitzenwerte bei der gram-positiven Sepsis waren tendenziell niedriger als bei der gram-negativen Sepsis. Diese Ergebnisse sprechen für das LPS als stärksten Stimulus der LBP-Produktion, bestätigen jedoch zusätzlich, dass auch Zellwandbestandteile anderer Mikroorganismen mit LBP interagieren und zu seiner erhöhten Produktion und Freisetzung führen (s.1.2.7.3.). Es zeigten sich ebenso erhöhte LBP-Werte bei Infektionen durch gram-positive und mykotische Erregern. In der Studie von Kaden und Mitarbeiter, die LBP als Infektionsparameter bei Patienten nach Nierentransplantation untersucht haben, konnte eine LBP-Erhöhung nur bei systemischen, nicht aber bei viralen Infektionen gezeigt werden (46). In der vorliegenden Studie konnten mäßig erhöhte LBP-Spiegel in sieben Fällen einer viral-bedingten Infektion der oberen Luftwege wie auch bei Patienten mit FUO nachgewiesen werden, was dafür sprechen könnte, dass trotz fehlendem bakteriellen Erregernachweis bei der gestörten Immunabwehr und Immunbarriere der onkologischen Patienten geringe Endotoxin- oder Exotoxinmengen in das Blut übertreten und zu einer erhöhten LBP-Ausschüttung führen.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass LBP-Spiegel bei Patienten mit unterschiedlicher Art der Infektion sich erst ab dem zweiten Tag der Infektion signifikant unterschieden und speziell die Abgrenzung einer gram-negativen Bakteriämie an Hand initialer LBP-Spiegel nicht möglich war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Studien von Blairon und Mitarbeitern sowie von Opal und Mitarbeitern (8, 59). Die Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Oude Nijhuis und Mitarbeitern (62). Ihre Untersuchungen an einem vergleichbaren Patientengut ergaben, dass sich die gram-negativen Bakteriämien gegenüber den gram-positiven Bakteriämien und den FUO-Episoden bereits bei Fieberbeginn durch signifikant höhere LBP-Werte auszeichneten. Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch auf Grund einer relativ geringen Anzahl an Fällen (66 Fieberepisoden mit 4 Fällen einer gram-negativen Sepsis) in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Mit dem Anstieg der Körpertemperatur als oft einziges Symptom für eine Infektion bei neutropenischen Patienten gestaltet sich die Beurteilung der Infektionsschwere als problematisch. Patienten mit schweren Infektionen (Bakteriämie, tiefe Atemwegsinfektionen) wiesen signifikant höhere mediane LBP- und CRP-Werte auf als Patienten mit leichten Infektionen (lokalisierte Infektionen, FUO-Episoden). Die Werte unterschieden sich jedoch erst ab dem zweiten Fiebertag und für die Spitzenspiegel signifikant. Froom und Mitarbeiter stellten ebenfalls eine Korrelation zwischen Infektionsschwere und LBP-Spiegeln fest (29), wohingegen Blairon und Mitarbeiter (8) sowie Pavcnik-Arnol und Mitarbeiter (63) keinen Zusammenhang zwischen der Infektionsschwere und den LBP-Werten feststellen konnten. Nach den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchungen ist eine Einschätzung der Infektionsschwere an Hand der LBP-Spiegel nur durch die Beurteilung der LBP-Werte im Infektionsverlauf möglich. Des Weiteren wurde die diagnostische Wertigkeit von LBP untersucht und mit der des PCT und CRP verglichen. Bisherige Studien haben gezeigt, dass initiale CRP-Werte bei Patienten mit febriler Neutropenie eine bakterielle Infektion nicht sicher vorhersagen können (20). In der Beurteilung der Erkennung einer Bakteriämie und insbesondere einer gram-negativen Bakteriämie unter allen anderen Infektionen zeigte sich, dass das LBP sowohl dem PCT als auch dem CRP am ersten Fiebertag in seiner diagnostischen Wertigkeit unterlegen war und keine Signifikanz in den ROC-Kurven am Tag 1 erreichte. Am ersten Tag der Fieberepisoden wies das PCT die größte Trennschärfe auf (ROC:

AUC PCT: 0,655, AUC CRP: 0,615, AUC LBP: 0,531), am zweiten Fiebertag lieferten die drei Parameter weitestgehend vergleichbare Ergebnisse (AUC PCT: 0,755, AUC LBP: 0,728, AUC CRP: 0,719). Für diese beiden Fragestellungen, der Erkennung einer Bakteriämie und insbesondere einer gram-negativen Sepsis gegenüber allen anderen Fieberepisoden, erwies sich das LBP somit nicht als hilfreiche diagnostische Ergänzung zu dem CRP und PCT.

Pavcnik-Arnol und Mitarbeiter verglichen LBP, CRP und PCT in ihrer diagnostischen Wertigkeit bei schwer kranken Neugeborenen und Kindern in der Erkennung einer bakteriellen Sepsis gegenüber einer SIRS nicht infektiöser Genese (63). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass in dieser Patientengruppe die diagnostische Wertigkeit des LBP am ersten Fiebertag größer war als die des PCT und vergleichbar mit der des CRP. Ein Grenzwert von 12,7 µg/ml (bzw. 13,3 µg/ml bei Kindern älter als 28 Tage) wies eine Sensitivität von 97% sowie eine Spezifität von 70% auf. Nach weiteren 24 Stunden stieg die Spezifität auf 89% an. Die Ergebnisse sind im Vergleich zu der vorliegenden Studie in zweierlei Hinsicht in ihrer Aussage eingeschränkt: Zum Einen wurde eine relativ kleine Patientenzahl eingeschlossen (Sepsis n=33, SIRS n=27), zum Anderen bestand der Großteil des Patientenkollektivs aus Neugeborenen jünger als 48 Stunden, deren LBP-Spiegel nach Ergebnissen von Orlikowsky und Mitarbeitern in den ersten Lebenstagen physiologisch erhöht sind und LBP somit einer gewissen Einschränkung als Infektionsparameter in dieser Altersgruppe unterliegt (61). Auch in den Ergebnissen von Oude Nijhuis und Mitarbeitern an einem onkologischen Patientenkollektiv mit gemischt pädiatrischen und erwachsenen Patienten wies das LBP eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Vorhersage einer gram-negativen Sepsis auf als das CRP. Bei einem Grenzwert von 46,3 µg/ml lagen Sensitivität und Spezifität bei 100% und 92%, verglichen mit einer Spezifität für das CRP von nur 19% bei einem Grenzwert von 19,5 mg/dl und 100%iger Sensitivität. Auch bei dieser Studie ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt durch die geringe Fallzahl (n=66, davon 4 Fälle einer gram-negativen Sepsis) (62).

Infektionsmarker bei neutropenischen Patienten sollten unabhängig von der Anzahl der weißen Blutkörperchen sezerniert und reguliert werden. Es wurden die LBP-Werte in Abhängigkeit von Grad und Dauer der Neutropenie beurteilt. Patienten mit einer schweren Neutropenie (ANC <500/µl) waren im selben Maße in der Lage, LBP adäquat

zu produzieren wie Patienten mit einem ANC $>500/\mu\text{l}$. Darüber hinaus wiesen die Patienten mit einer schweren Neutropenie sogar signifikant höhere mediane LBP-Werte auf. Dies kann daran liegen, dass Patienten mit einer schweren Neutropenie prozentual häufiger unter einer Sepsis oder einer tiefen Atemwegsinfektion litten, die mit den höchsten LBP-Werten in der Gruppe der dokumentierten Infektionen einhergingen. Es ist bekannt, dass die Schwere und Dauer der Neutropenie der wichtigste Grund ist für die erhöhte Infektanfälligkeit und die Schwere der Infektionen bei diesem Patientengut ist (9, 14). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich kein Unterschied zwischen den medianen LBP-Werten bei Patienten mit unterschiedlicher Dauer der Neutropenie.

Die Höhe der LBP-Spiegel zeigte keine Korrelation zum Grad der chemotherapie-induzierten Mukositis. Patienten mit schwerer Mukositis wiesen zwar tendenziell aber nicht signifikant höhere Werte auf. Dies spricht dafür, dass der chemotherapie-induzierte, lokale toxische Schleimhautschaden offensichtlich weniger Einfluss auf die Höhe der LBP-Werte hat als die Art und Schwere der Infektion.

LBP korrelierte in höherem Maße mit dem CRP-Spiegel als dem PCT-Spiegel, dies ist erneut ein Zeichen für die gemeinsame Zugehörigkeit des LBP und CRP zur Familie der Akut-Phase-Proteine. Obwohl das IL-6 einer der Hauptstimuli für die LBP-Produktion ist, korrelierten die Spiegel nur gering bis sehr gering miteinander. Dies könnte daran liegen, dass das IL-6 auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit im Moment des LBP-Anstiegs schon nicht mehr nachweisbar war. Die Korrelationen mit den löslichen Zytokinrezeptoren sIL-2R und sTNFRII waren ebenfalls nur gering beziehungsweise nicht nachweisbar, was vor allem durch die geringe Sensitivität und Spezifität dieser Parameter als Infektionsparameter bei onkologischen Patienten bedingt ist (25).

An der dritten Patientengruppe wurden die initialen sowie maximalen LBP-Werte im Fieberverlauf bei Patienten mit schwerer, langandauernder Neutropenie (>7 Tage <1000 Neutrophile/ μl) nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation untersucht. Die medianen LBP-Werte am ersten Tag der Infektion und die medianen LBP-Spitzenpiegel unterschieden sich signifikant von den medianen Werten bei Patienten mit febrilen Episoden nach konventioneller Chemotherapie: Die medianen LBP-Werte waren am ersten Tag der Infektion signifikant geringer als bei Patienten nach konventioneller Chemotherapie (29,3 $\mu\text{g/ml}$ vs. 34 $\mu\text{g/ml}$), die medianen Spitzenpiegel

hingegen signifikant höher (50,6 µg/ml vs. 43,8 µg/ml). Es ist somit davon auszugehen, dass auch Patienten nach einer Hochdosischemotherapie auf einen entsprechenden Stimulus mit einer adäquaten LBP-Produktion reagieren können. Die Ergebnisse zeigten ebenfalls, dass nicht nur Patienten mit einer kurzen neutropenischen Phase LBP suffizient produzieren, sondern auch schwer immunsupprimierte Patienten mit einer Neutropenedauer >7 Tage. Die höheren Spitzenspiegel erklärten sich dadurch, dass Infektionen bei Patienten nach Hochdosischemotherapie meist schwerer verlaufen als Infektionen bei als Patienten nach konventioneller Chemotherapie und diese häufiger dokumentierte Infektionen sind.

Es wurden die initialen und maximalen LBP-Werte in Abhängigkeit von der Infektionsätiologie betrachtet. Widererwartend zeigten sich am ersten Tag der Infektion im Median die höchsten LBP-Werte bei den Harnwegsinfektionen gefolgt von den tendenziell niedrigeren Werten bei Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen und Bakteriämien. Patienten mit FOU hatten am ersten Tag der Infektion zwar tendenziell niedrigere Werte, unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen und Bakteriämien.

Wie bei den Fieberepisoden nach konventioneller Chemotherapie war das LBP auch bei den Fieberepisoden nach HDCT in der diagnostischen Wertigkeit zur Beurteilung der Erkennung einer Bakteriämie und insbesondere einer gram-negativen Bakteriämie unter allen anderen Infektionen dem PCT als auch dem CRP vor allem am ersten Fiebertag unterlegen. Die geringeren Unterschiede im LBP-Verlauf der unterschiedlichen Infektionsarten im Vergleich zu den Fieberepisoden nach konventioneller Chemotherapie und die damit eingeschränkte Aussage zur diagnostischen Wertigkeit von LBP sind vor allem bedingt durch die kleine Fallzahl der Fieberepisoden nach HDCT und den unzureichend seriellen Messungen in dieser Patientengruppe und lässt sich nicht durch Unterschiede in den Patientencharakteristika erklären.

Bei Patienten, die eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten, kommt es regelmäßig zu einer langen Phase der Neutropenie mit zusätzlicher therapiebedingter Gewebeschädigung, was ein hohes Risiko für schwere und lebensbedrohliche Infektionen birgt. Es wurde bereits in anderen Studien die Frage aufgeworfen, ob die LBP-Produktion bei schweren Infektionen eventuell abgeschwächt ist, da der Körper im Rahmen einer Sepsis nicht in der Lage ist, adäquate Mengen an

Akut-Phase-Proteinen zu produzieren (59). Ähnliches stellten Blairon und Mitarbeiter fest, die bei Patienten mit hintereinander ablaufenden Episoden einer Sepsis eine mit jeder Episode schwächer stattfindende LBP-Produktion nachwiesen, und dies auf eine mögliche Downregulation von Rezeptoren zurückführten (8). In der vorliegenden Arbeit wurden nur die LBP-Spiegel bei Erstinfektionen erfasst und ausgewertet, so dass der Effekt sich wiederholender Sepsis-Episoden auf die LBP-Produktion nicht beurteilt werden konnte.

Es liegen bisher keine anderen Studien zum LBP als Infektionsparameter bei Patienten nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation vor. Die Studie von Levy und Mitarbeitern hat unter anderem LBP bei Kindern nach allogener Stammzelltransplantation untersucht (53). Sie stellten einen komplexen Zusammenhang zwischen LBP-Werten und der Schwere einer akuten GVHD fest: die niedrigsten LBP-Spiegel fanden sich bei Patienten mit einer moderaten aGVHD, wohingegen hohe Spiegel sowohl bei fehlender und minimaler als auch bei schwerster aGVHD messbar waren. Sie führen dies auf die duale Funktion von LBP zurück, welches in geringen Konzentrationen die Immunreaktion auf das Endotoxin verstärkt (91), in hohen Konzentrationen das LPS hingegen inaktiviert (100) (s. 1.2.7.3.). Ob auch die vorliegenden Ergebnisse durch diese duale Funktion des LBP mitbeeinflusst wurden, bleibt fraglich.

Die Bedeutung eines Infektionsparameters für den klinischen Alltag entscheidet sich nicht nur durch seine diagnostische Güte in der frühen und spezifischen Erkennung von Infektionen. Ob ein Infektionsparameter routinemäßig im klinischen Alltag bestimmt wird, hängt ebenso davon ab, wie aufwendig sich die Messung gestaltet und mit welchen Kosten diese verbunden ist. LBP wurde in dieser Studie mit einem immunometrischen Assay bestimmt (IMMULITE®, DPC Biermann), der zurzeit an ca. 350 deutschen Kliniken vorzufinden ist. Nach der Vorverdünnung der Serumprobe, von der lediglich 10µl Probenvolumen nötig sind, ermöglicht dieses Gerät die standardisierte vollautomatische Messung des LBP, ohne dass weitere Arbeitsschritte nötig sind. Das Messergebnis liegt dem Kliniker nach ca. 30 Minuten vor. Die Messung kann jederzeit wiederholt und auch an aufgetauten Proben durchgeführt werden (s. 3.2.2.1.). Im Vergleich zur Bestimmung des PCT ist dieses Messverfahren weniger arbeitsaufwendig

sowie kostengünstiger. Das CRP ist schon seit langem ein Routineparameter in der Infektionsdiagnostik und seine Bestimmung gehört neben gängigen Laborparametern wie den Leukozyten zur Routinediagnostik eines jeden Labors. Seine Messung ist im Vergleich zum LBP somit ubiquitär möglich, ist darüber hinaus auch schneller und kostengünstiger als die des LBP und PCT.

Es bleibt die Frage, ob eine routinemäßige Bestimmung von LBP zur Differenzialdiagnostik von Fieber bei neutropenischen Patienten nach konventioneller oder Hochdosischemotherapie sowie bei neudiagnostizierten Patienten in der pädiatrischen Onkologie empfohlen werden kann. Dies wäre der Fall, wenn es dem CRP als standardisiertem Infektionsparameter überlegen wäre. Ein Nachteil des CRP als Entzündungsparameters ist sein verzögerter Anstieg im Blut nach Infektionsbeginn und dass sich CRP-Spiegel trotz klinischer Besserung oft erst verzögert wieder normalisieren. Die Anforderung, diese diagnostische Lücke zwischen Infektionsbeginn und CRP-Anstieg zu schließen, erfüllt das LBP theoretisch durch seine Kinetik (s.1.2.7.2). Die initialen LBP-Spiegel ermöglichen jedoch keine sichere Differenzierung zwischen Fieber unterschiedlicher Ätiologie. Es sind vielmehr die LBP-Werte des zweiten Fiebertages sowie die Beurteilung der Werte im Verlauf, die eine gute diagnostische Aussagekraft besitzen. Die diagnostische Wertigkeit des LBP war jedoch auch am zweiten Fiebertag nicht besser als die des CRP. Bei der Auswertung der LBP-Werte im Fieberverlauf zeigten sich bei den meisten Patienten fallende LBP-Werte zeitgleich mit der Entfieberung und somit der klinischen Besserung des Patienten. In einigen Fällen stagnierten die LBP-Werte oder stiegen gering an trotz Entfieberung. Daher kann nicht empfohlen werden, allein an Hand fallender LBP-Werte eine antimikrobielle Therapie zu beenden oder aufgrund steigender LBP Werte diese zu wechseln. Ein weiterer Nachteil des CRP ist, dass es durch die onkologische Grunderkrankung sowie einen Gewebszerfall zu einer unspezifischen Erhöhung im Blut kommen kann. Es konnte zwar gezeigt werden, dass LBP-Werte durch eine Chemotherapie nicht nennenswert beeinflusst werden, jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass die Tumorerkrankung zu einer unspezifischen Erhöhung der LBP-Werte führt, was die diagnostische Wertigkeit für das LBP ebenso

wie für das CRP bei onkologischen Patienten mit relevanter aktiver (Rest)-Erkrankung einschränkt.

Verallgemeinert kann gesagt werden, dass die LBP-Werte bei mikrobiologisch dokumentierten Infektionen stets erhöht waren, bei schweren systemischen Infektionen signifikant höhere Spitzenspiegel auftraten und die gram-negativen Bakteriämien sich zumindest im Kollektiv der Patienten nach konventioneller Chemotherapie durch signifikant höhere Spitzenspiegel von anderen Infektionen unterscheiden ließen. Die Bestimmung des LBP-Spiegels kann somit hilfreich sein bei der genaueren Differenzierung zwischen lokalen und systemischen, viralen und bakteriellen sowie auch gram-negativen und gram-positiven Infektionen, sollte aber stets im Zusammenhang mit der Klinik des Patienten sowie anderen Infektionsparametern beurteilt werden.

6. Zusammenfassung

Infektionen und deren Komplikationen, die bei onkologischen Patienten nach einer Chemotherapie auftreten, stellen immer noch eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität dar. In der Mehrzahl der Fälle lässt sich das auslösende Agens hierbei nicht nachweisen. Ein spezifischer und kostengünstiger Infektionsparameter ist hier von größter Bedeutung, der eine Infektion frühzeitig erkennen lässt. Das Ziel der vorliegenden Studie war, LBP auf seine Güte als Infektionsparameter bei pädiatrischen onkologischen Patienten zu untersuchen und mit anderen, bereits etablierten Infektionsparametern zu vergleichen.

Die Untersuchung an Patienten mit neu-/Rezidiv-diagnostizierter onkologischer Erkrankung zeigte, dass eine Beeinflussung der LBP-Spiegel durch die onkologische Grunderkrankung nicht ausgeschlossen werden konnte. Es bestand jedoch keine Korrelation zur Art der Grunderkrankung (ausgenommen bei febrilen Patienten mit Neuroblastom), zum Tumorstadium oder zum Diagnosezeitpunkt. Febrile Patienten wiesen signifikant höhere LBP-Werte auf als afebrile Patienten und die initialen LBP-Werte korrelierten positiv mit der Anzahl der Fiebertage. Patienten mit dokumentierten Infektionen wiesen signifikant höhere mediane LBP-Werte auf als Patienten mit FUO-Episoden. Patienten mit schweren Infektionen wiesen tendenziell höhere mediane LBP-Werte auf als Patienten mit leichten, lokalisierten Infektionen. Es konnte jedoch an Hand der LBP-Werte nicht zwischen Patienten mit dokumentierten Infektionen und Patienten mit mutmaßlichem Tumorfieber unterschieden werden. Die LBP-Werte zeigten die stärkste Korrelation zu den CRP-Werten und nur mäßige Korrelationen mit anderen Infektionsparametern.

Die serielle Bestimmung von LBP-Werten bei Fieberepisoden nach konventioneller Chemotherapie zeigte, dass Infektionen mit steigenden LBP-Werten im Blut einhergehen. Die LBP-Werte erwiesen sich als unabhängig vom Grad der chemotherapie-induzierten Mukositis sowie von Schwere und Dauer der Neutropenie, so dass LBP auch bei neutropenischen als Infektionsparameter verwendet werden kann. Die maximalen LBP-Werte fanden sich am zweiten Tag der Infektion und fielen danach signifikant ab. Sie korrelierten positiv mit dem Tag der maximalen CRP-Werte und

zeigten sich unabhängig von der Temperaturhöhe. Eine Entfieberung ging in den meisten Fällen mit einem Abfall der LBP-Spiegel einher. Die Höhe der LBP-Werte korrelierte im Verlauf der Fieberepisode mit der Schwere der Infektion. Ab dem zweiten Fiebertag ließen sich systemische Infektionen durch signifikant höhere LBP-Werte von den FUO-Episoden und den lokalisierten Infektionen unterscheiden. Die höchsten LBP-Werte wurden bei den gram-negativen Bakteriämien und den tiefen Atemwegsinfektionen ab dem zweiten Fiebertag beobachtet, was für das LPS als stärksten Stimulus der LBP-Produktion spricht. Es zeigten sich aber auch erhöhte LBP-Werte bei Infektionen durch gram-positive und mykotische Erreger. In der Erkennung einer Bakteriämie sowie einer gram-negativen Sepsis war die diagnostische Wertigkeit des LBP am ersten Fiebertag der des CRP und PCT deutlich unterlegen und am zweiten Fiebertag vergleichbar gut.

Die Untersuchungen an Patienten mit schwerer Neutropenie nach Hochdosismethotherapie ergaben, dass das LBP als Infektionsparameter auch in dieser Patientengruppe verwendet werden kann. An Hand der LBP-Spiegel ließ sich jedoch keine sichere Aussagen über die Fieberursache machen, eine systemische von einer lokalisierten Infektion sowie eine schwere von einer leichten Infektion abgrenzen oder eine FUO-Episode ausschließen. Die diagnostische Wertigkeit für das LBP in der Vorhersage einer Bakteriämie oder der Erkennung einer schweren Infektion war der des CRP und des PCT deutlich unterlegen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich das LBP bei pädiatrischen onkologischen Patienten unabhängig von der Art der durchgeführten Chemotherapie und der Schwere der Neutropenie als Infektionsparameter eignet. Es besitzt im Vergleich zum CRP und PCT eine geringere diagnostische Wertigkeit. Gegenüber diesen Parametern werden durch das LBP keine wesentlichen zusätzlichen Informationen über die Art und Schwere von Infektionen und die Effektivität der antimikrobiellen Therapie erlangt. Der routinemäßige Einsatz dieses Parameters und Ersatz eines herkömmlichen Infektionsparameters wie dem CRP, setzt weitere prospektive Untersuchungen und die Entwicklung preiswerter und/oder bettseitiger Bestimmungsverfahren voraus. Auch in prospektiven Untersuchungen sollte die Beurteilung der LBP-Werte stets im Zusammenhang mit der Auswertung anderer diagnostischer Methoden sowie dem klinischen Zustand des Patienten erfolgen.

7. Anhang

Tabelle 50: Stufenpläne der Therapieschemata der febrilen Neutropenie
(nach Leitlinien der DGHO, Stand 3/2004)

Therapieprotokolle Niedrigrisiko (erwartet Neutropenie-Dauer (<500 Granulozyten/ μ l) von \leq 5 Tagen)					
<ul style="list-style-type: none"> Bei geeigneten Patienten: Chinolon p.o. und Amoxicillin+Clavulansäure p.o. Alle anderen Patienten: Initialtherapie wie bei Standardrisiko 					
Therapieprotokolle Standardrisiko (Neutropenie-Dauer 6-9 Tage)					
<u>Initialtherapie</u> – alle Patienten	Monotherapie mit Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin mit Tazobactam oder Carbapenem	oder	Acylamino-Penicillin und Aminoglykosid	oder	Dritt-/Viert-Generations-Cephalosporin und Aminoglykosid
Primäre Therapieversager oder sekundäre Therapieversager (erneutes Fieber bis 7 Tage nach initialem Ansprechen)					
<u>1. Modifikation</u>	Carbapenem	oder	Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin mit Tazobactam und Aminoglykosid		<i>Nach</i> Vortherapie mit Carbapenem: Glykopeptid, Chinolon
Therapieversager (auch bei erneutem) Fieber bis 7 Tage nach initialem Ansprechen					
<u>2. Modifikation</u>	Carbapenem, Glykopeptid, Fluconazol oder Amphotericin B				<i>Nach</i> Vortherapie mit Carbapenem: Glykopeptid, Chinolon, Fluconazol oder Amphotericin B
Therapieprotokolle Hochrisiko (Neutropenie-Dauer \geq 10 Tage) (die initialen Therapieprotokolle sind identisch für Standard- und Hochrisiko)					
<u>Initialtherapie</u> – alle Patienten	Monotherapie mit Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin mit Tazobactam oder Carbapenem	oder	Acylamino-Penicillin und Aminoglykosid	oder	Dritt-/Viert-Generations-Cephalosporin und Aminoglykosid
Primäre Therapieversager oder sekundäre Therapieversager (erneutes Fieber bis 7 Tage nach initialem Ansprechen)					
<u>Modifikation</u>	Carbapenem, Fluconazol*	oder	Carbapenem, Amphotericin B*		<i>Nach</i> Vortherapie mit Carbapenem: Glykopeptid, Chinolon plus Fluconazol oder Amphotericin B
* Zusätzliches Glykopeptid nur bei Mukositis und/oder Katheterassoziierter Infektion					

8. Abkürzungsverzeichnis

AAT	Alpha-1-Antitrypsin
ACT	Alpha-1-Antichymotrypsin
AFP	Alpha-Fetoprotein
AGP	Alkalische Granulozyten-Phosphatase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	absolute neutrophile count
APP	Akut-Phase-Protein
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AUC	area under the curve
βHCG	Humanes Choriongonadotropin
BSG	Blutkörperseukungsgeschwindigkeit
°C	Grad Celsius
CD	cluster of differentiation
CRP	C-reaktives Protein
CTC	Common Toxicity Criteria
ELISA	enzyme linked immuno sorbent assay
FUO	Fieber unbekannter Ursache
G-CSF	Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor
HDCT	Hochdosischemotherapie
HLA	human leukocyte antigen
HVA	Homovanillinsäure
HWZ	Halbwertszeit
ICAM	intercellular adhesion molecule
IL-	Interleukin-
kDa	Kilodalton
KG	Körpergewicht
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LDH	Laktatdehydrogenase

LPS	Lipopolysaccharid
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
n	Anzahl
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PCT	Procalcitonin
PLA2	Phospholipase A2
ROC	receiver operating characteristics
SAA	Serum-Amyloid-A
sIL-2R	Löslicher Interleukin-2-Rezeptor
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
sTNFRII	Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor II
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
VMA	Vanilinmandelsäure
WHO	World Health Organization

9. Literaturverzeichnis

1. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-333
2. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, Tkaczewski I, Mustafa MM. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 140-143
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518
4. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80
5. Bayer L, Schontube M, Dorffel W. C-reactive protein, Il-6 and procalcitonin as infection parameters in children with oncologic diseases. *Klin Padiatr* 2000; 212: 326-331
6. Berczi I. Neurohormonal host defense in endotoxin shock. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 787-802
7. Berner R, Furll B, Stelter F, Drose J, Muller HP, Schutt C. Elevated levels of lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in plasma in neonatal early-onset sepsis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 440-445
8. Blairon L, Wittebole X, Laterre PF. Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections. *J Infect Dis* 2003; 187: 287-291

9. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340
10. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intens Care Med* 1998; 24: 888-889
11. Brunkhorst R, Eberhardt OK, Haubitz M, Brunkhorst FM. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infections. *Intens Care Med* 2000; 26: 199-201
12. Calandra T. Pathogenesis of septic shock: implications for prevention and treatment. *J Chemother* 2001; 13 Spec No 1: 173-180
13. Carroll SF, Dedrick RL, White ML. Plasma levels of lipopolysaccharide binding protein (LBP) correlate with outcome in sepsis and other patients (abstract 101). *Shock* 1997; 8: 101
14. Chanock SJ, Pizzo PA. Infectious complications of patients undergoing therapy for acute leukemia: current status and future prospects. *Semin Oncol* 1997; 24: 32-40
15. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608
16. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Begue RJ, Piette JC, Aumaitre O. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 337-340

- 17.** Dofferhoff AS, Bom VJ, van Ingen J, de Vries-Hospers HG, Hazenberg BP, van der Meer J, Mulder PO, Weits J. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, and acute phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Prog Clin Biol Res* 1991; 367: 43-54
- 18.** Dörner K, Hrsg. *Klinische Chemie und Hämatologie*. 3., überarbeitete und ergänzte Auflage, Stuttgart: Enke Verlag, 1998
- 19.** Engel A, Kern WV, Murdter G, Kern P. Kinetics and correlation with body temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia. *Infection* 1994; 22: 160-164
- 20.** Engel A, Mack E, Kern P, Kern WV. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998; 6: 13-21
- 21.** Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 185-189
- 22.** Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 217-221
- 23.** Fenton MJ, Golenbock DT. LPS-binding proteins and receptors. *J Leukoc Biol* 1998; 64: 25-32
- 24.** Fernandez-Botran R, Chilton PM, Ma Y. Soluble cytokine receptors: their roles in immunoregulation, disease, and therapy. *Adv Immunol* 1996; 63: 269-336

- 25.** Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000; 111: 1093-1102
- 26.** Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intens Care Med* 2000; 26: 202-211
- 27.** Fleischhack G, Simon A. Importance of prevention of infectious complications in pediatric hematologic-oncologic patients. *Klin Padiatr* 2001; 213: 5-8
- 28.** Froom AH, Bemelmans MH, Greve JW, van der Linden CJ, Buurman WA. Increased plasma concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors in sepsis syndrome: correlation with plasma creatinine values. *Crit Care Med* 1994; 22: 803-809
- 29.** Froom AH, Dentener MA, Greve JW, Ramsay G, Buurman WA. Lipopolysaccharide toxicity-regulating proteins in bacteremia. *J Infect Dis* 1995; 171: 1250-1257
- 30.** Gallay P, Heumann D, Le Roy D, Barras C, Glauser MP. Lipopolysaccharide-binding protein as a major plasma protein responsible for endotoxemic shock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 9935-9938
- 31.** Gallay P, Barras C, Tobias PS, Calandra T, Glauser MP, Heumann D. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein in human serum determines the tumor necrosis factor response of monocytes to LPS. *J Infect Dis* 1994; 170: 1319-1322
- 32.** Gallay P, Heumann D, Le Roy D, Barras C, Glauser MP. Mode of action of anti-lipopolysaccharide-binding protein antibodies for prevention of endotoxemic shock in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 7922-7926

- 33.** Geller DA, Kispert PH, Su GL, Wang SC, Di Silvio M, Tweardy DJ, Billiar TR, Simmons RL. Induction of hepatocyte lipopolysaccharide binding protein in models of sepsis and the acute-phase response. *Arch Surg* 1993; 128: 22-27
- 34.** Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoal C, Badoual J, Bohuon C. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-573
- 35.** Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 1997; 25(3): 133-134
- 36.** Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-1242
- 37.** Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-881
- 38.** Grube BJ, Cochane CG, Ye RD, Green CE, McPhail ME, Ulevitch RJ, Tobias PS. Lipopolysaccharide binding protein expression in primary human hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 8477-8482
- 39.** Guha M, Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal* 2001; 13: 85-94
- 40.** Han J, Mathison JC, Ulevitch RJ, Tobias PS. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein, truncated at Ile-197, binds LPS but does not transfer LPS to CD14. *J Biol Chem* 1994; 269: 8172-8175

- 41.** Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997; 99: 580-588
- 42.** Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whicher JT. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 165: 886-890
- 43.** Heumann D, Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 59-72
- 44.** Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-751
- 45.** Höffler D, Shah PM. C-reaktives Protein- die diagnostische Reichweite, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1997
- 46.** Kaden J, Zwerenz P, Lambrecht HG, Dostatni R. Lipopolysaccharide-binding protein as a new and reliable infection marker after kidney transplantation. *Transpl Int* 2002; 15: 163-172
- 47.** Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2002; 18: 1012-1019
- 48.** Kunz D, Kohse K. Diagnostic of inflammation in pediatric patients. *J Lab Med* 2002; 26: 335-340

- 49.** Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 39-48
- 50.** Lamping N, Dettmer R, Schroder NW, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R, Schumann RR. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest* 1998; 101: 2065-2071
- 51.** Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock SJ, Kuhl J. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 414-419
- 52.** Lehrnbecher T, Stanescu A, Kuhl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 2002; 30: 17-21
- 53.** Levy O, Teixeira-Pinto A, White ML, Carroll SF, Lehmann L, Wypij D, Guinan E. Endotoxemia and elevation of lipopolysaccharide-binding protein after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 978-981
- 54.** Lowder JN, Lazarus HM, Herzig RH. Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters: changing spectrum of infection. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1456-1459
- 55.** Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 114-121
- 56.** Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglohner W, Agay D, Bohuon C, Suarez-Domenech V, Bergmann A, Muller B. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 2003; 35: 290-295

- 57.** Myc A, Buck J, Gonin J, Reynolds B, Hammerling U, Emanuel D. The level of lipopolysaccharide-binding protein is significantly increased in plasma in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 113-116
- 58.** Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Perecmanis T, Bacha PC, Pulcheri W. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 575-579
- 59.** Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, Parejo NA, Pribble JP, Lemke JH. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999; 180: 1584-1589
- 60.** Orlikowsky TW, Neunhoeffler F, Goelz R, Eichner M, Henkel C, Zwirner M, Poets CF. Evaluation of IL-8-concentrations in plasma and lysed EDTA-blood in healthy neonates and those with suspected early onset bacterial infection. *Pediatr Res* 2004; 56: 804-809
- 61.** Orlikowsky TW, Trug C, Neunhoeffler F, Deperschmidt M, Eichner M, Poets CF. Lipopolysaccharide-binding protein in noninfected neonates and those with suspected early-onset bacterial infection. *J Perinatol* 2006; 26: 115-119
- 62.** Oude Nijhuis CS, Vellenga E, Daenen SM, van der Graaf WT, Gietema JA, Groen HJ, Kamps WA, de Bont ES. Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for Gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2157-2161
- 63.** Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein in critically ill neonates and children with suspected infection: comparison with procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1454-1460

- 64.** Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-1332
- 65.** Proulx F, Seidman E, Mariscalco MM, Lee K, Carroll S. Increased circulating levels of lipopolysaccharide binding protein in children with Escherichia coli O157: H7 hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 773
- 66.** Ramadori G, Meyer zum Buschenfelde KH, Tobias PS, Mathison JC, Ulevitch RJ. Biosynthesis of lipopolysaccharide-binding protein in rabbit hepatocytes. *Pathobiology* 1990; 58: 89-94
- 67.** Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Begler HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-840
- 68.** Raynes JG, Cooper EH. Comparison of serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations in cancer and non-malignant disease. *J Clin Pathol* 1983; 36: 798-803
- 69.** Reith HB, Lehmkuhl P, Beier W, Högy B. Procalcitonin- ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995; 11: 47-50
- 70.** Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Kussner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998; 15: 260-265
- 71.** Riikonen P, Saarinen UM, Teppo AM, Metsärinne K, Fyhrquist F, Jalanko H. Cytokine and acute-phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 166: 432-436
- 72.** Rose PE, Johnsdon SA, Meakin M, Mackie PH, Stuart J. Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1981; 34: 263-266

- 73.** Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 275-279
- 74.** Sablotzki A, Borgermann J, Baulig W, Friedrich I, Spillner J, Silber RE, Czeslick E. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 273-278
- 75.** Sauer M, Tiede K, Volland R, Fuchs D, Zintl F. Procalcitonin in comparison to C-reactive protein as markers of the course of sepsis in severely immunocompromised children after bone marrow transplantation. *Klin Padiatr* 2000; 212: 10-15
- 76.** Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77: 707-714
- 77.** Schroder NW, Schumann RR. Non-LPS targets and actions of LPS binding protein (LBP). *J Endotoxin Res* 2005; 11: 237-242
- 78.** Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC, Tobias PS, Ulevitch RJ. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990; 249: 1429-1431
- 79.** Schumann RR, Zweigner J. A novel acute-phase marker: lipopolysaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 271-274
- 80.** Schumann RR, Latz E. Lipopolysaccharide-binding protein. *Chem Immunol* 2000; 74: 42-60

- 81.** Schütt C. Fighting infection: the role of lipopolysaccharide binding proteins CD14 and LBP. *Pathobiology* 1999; 67: 5-6
- 82.** Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol* 2003; 82: 98-103
- 83.** Seydel U, Labischinski H, Kastowsky M, Brandenburg K. Phase behavior, supramolecular structure, and molecular conformation of lipopolysaccharide. *Immunobiology* 1993; 187: 191-211
- 84.** Steinmetz HT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 1995; 171: 225-228
- 85.** Su GL, Simmons RL, Wang SC. Lipopolysaccharide binding protein participation in cellular activation by LPS. *Crit Rev Immunol* 1995; 15: 201-214
- 86.** Sudhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Serum and plasma parameters in clinical evaluation of neutropenic fever. *Antibiot Chemother* 2000; 50: 10-19
- 87.** Takeshita S, Tsujimoto H, Kawase H, Kawamura Y, Sekine I. Increased levels of lipopolysaccharide binding protein in plasma in children with kawasaki disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 205-206
- 88.** Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-2568
- 89.** Tobias PS, Soldau K, Ulevitch RJ. Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. *J Exp Med* 1986; 164: 777-793

- 90.** Ulevitch RJ, Johnston AR, Weinstein DB. New function for high density lipoproteins. Their participation in intravascular reactions of bacterial lipopolysaccharides. *J Clin Invest* 1979; 64: 1516-1524
- 91.** Ulevitch RJ, Tobias PS. Recognition of gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 19-22
- 92.** Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 620-630
- 93.** Von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin-a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 1998; 24: 745-750
- 94.** Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Marklein G, Schroeder S, Stuber F. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 539-544
- 95.** Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1982; 97: 503-508
- 96.** Weber JR, Freyer D, Alexander C, Schroder NW, Reiss A, Kuster C, Pfeil D, Tuomanen EI, Schumann RR. Recognition of pneumococcal peptidoglycan: an expanded, pivotal role for LPS binding protein. *Immunity* 2003; 19: 269-279
- 97.** White ML, Ma JK, Mendoza NT, Dedrick RL, Carroll SF. Differential acute phase response between subjects with inflammatory, infectious and non-infectious diseases. *Abstracts of the 35th ICAAC* 1995: 77

98. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-1433

99. Wurfel MM, Kunitake ST, Lichenstein H, Kane JP, Wright SD. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein is carried on lipoproteins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS. *J Exp Med* 1994; 180: 1025-1035

100. Zweigner J, Gramm HJ, Singer OC, Wegscheider K, Schumann RR. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood* 2001; 98: 3800-3808

101. Zweigner J, Schumann RR, Weber JR. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes Infect* 2006; 8: 946-952

10. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Udo Bode, Direktor der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Bonn, für die freundliche Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Fertigstellung der Promotion.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Gudrun Fleischhack, Oberärztin der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Bonn, für ihre hervorragende Betreuung, Anleitung und Motivation sowie ihre Hilfsbereitschaft und Geduld bei dem Erstellen dieser Arbeit.

Frau Anke Carstensen, leitende MTA im Zentrallabor der Universität Bonn, danke ich für die hilfsbereite Einweisung in die Laborarbeit und Ihre Unterstützung beim Messen sowie Frau Prof. Dr. med. Dipl. Biol. Birgit Stoffel-Wagner für die freundliche Bereitstellung von Geräten und Materialien.

Der Firma DPC Biermann, Bad Nauheim, insbesondere Herrn Zwerens, gilt mein Dank für die Unterstützung der Arbeit durch die kostenlose Bereitstellung von Untersuchungskits und die gute Zusammenarbeit.

Schließlich danke ich ganz herzlich meiner Familie und meinen Freunden, die durch ihre anhaltende Unterstützung in vieler Hinsicht zum Fertigstellen dieser Arbeit beigetragen haben.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Charlotte Bettina Amann

Geburtsdatum: 27.06.1980

Geburtsort: Bonn

Familienstand: ledig

Familie:

- Vater: Bernhard Amann (Richter)
- Mutter: Eva Amann-Brockhaus (Oberstudienrätin)
- Schwester: Melanie Amann (Journalistin)

Schulische Laufbahn

- 1986-1990: Grundschule Siegburg
- 1990-1999: Gymnasium Alleestrasse, Siegburg

Universitäre Laufbahn

- Beginn des Medizinstudiums an der Universität in Bonn zum WS 1999/2000
- Physikum: August 2001
- 1. Staatsexamen: August 2002
- 2. Staatsexamen: April 2005
- 3. Staatsexamen: Mai 2006
- Erteilung der Approbation als Ärztin: 21.08.2006

Famulaturen

- 4 Wochen Innere Medizin/Kardiologie im Krankenhaus Hetzelstift in Neustadt an der Weinstraße
- 4 Wochen Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitäts-Frauenklinik in Bonn
- 4 Wochen Chirurgie im Kreiskrankenhaus Prien am Chiemsee
- 4 Wochen Radiologie in einer radiologischen Praxis in Bonn Bad Godesberg

PJ-Tertiale

- April-Juli 2005: Chirurgie am SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, USA
- August-November 2005: Innere Medizin am Spital Schwyz, Schweiz
- Dezember-März 2006: Gynäkologie und Geburtshilfe an der Frauenklinik der Universität Bonn

Klinische Tätigkeit

Assistenzärztin an der Frauenklinik der Universität Bonn ab dem 01.01.2007