

Patienten mit Blutkultur positiven Blutstrominfektionen
in der pädiatrischen Onkologie.
Analyse der Liegedauer und der assoziierten zusätzlichen Kosten

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

Christoph Biversi
aus Saarbrücken

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Udo Bode
Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Yon-Dschun Ko
Johanniter Krankenhaus, Johanniterstraße 3-5, 53113 Bonn

Tag der Mündlichen Prüfung: 24. Oktober 2008

Aus der Abteilung für Hämatologie und Onkologie
des Zentrums für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. U. Bode

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
2 Fragestellung	13
3 Material und Methoden	14
3.1 Definition der untersuchten Patientengruppen und Studiendesign	14
3.2 Beobachtungseinheit	14
3.3 Patientenauswahl und Vergleichskriterien (Matching)	15
3.4 Klinische Behandlungsstandards	16
3.5 Definitionen	17
3.6 Mikrobiologische Methoden	19
3.7 Statistische Analysen	19
3.8 Kostenermittlung	19
3.9 Ethikvotum	20
4 Ergebnisse	20
4.1 Patientenzahl	20
4.2 Geschlecht	21
4.3 Alter	21
4.4 Maligne Grunderkrankung	21
4.5 Erkrankungsstatus	21
4.6 CVAD	21
4.7 Schweregrad der BSI	22
4.8 Erreger	22
4.9 Behandlungsdauer	26
4.10 Intensivtherapie	27
4.11 Parenterale Ernährung	27
4.12 Chirurgische Interventionen	27
4.13 Mortalität	27
4.14 Dauer der Granulozytopenie	27
4.15 Kostenanalyse	28
5 Diskussion	29
5.1 Verlängerung der stationären Behandlungsdauer	29

5.2 Zusätzliche Kosten der stationären Behandlung bei Patienten mit Blutstrominfektion	30
5.3 Wichtige Unterschiede zu anderen Untersuchungen	31
5.4 Prävention durch Investition	31
6 Zusammenfassung	33
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	35
Literaturverzeichnis	36
Danksagung	47

Abkürzungsverzeichnis

Acin. lwo.	Acinetobacter lwoffii
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
BK	Blutkultur
BSI	Blutstrominfektion (Bakteriämie, Candidämie, Sepsis)
Cand. alb.	Candida albicans
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (USA)
CoNS	Koagulase-negative Staphylokokken
CT	Computertomographie
CVAD	Central Venous Access Device (dauerhaft implantierter zentralvenöser Katheter vom Typ Port oder Broviac)
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
DRG	Diagnose Related Groups
E. coli	Escherichia coli
ENBC	Enterobacter spp.
ENCO	Enterococcus faecium (in vitro Vancomycin sensibel)
FFP	Fresh Frozen Plasma
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HAI	Healthcare-associated Infection (Gesundheitssystem-assoziierte Infektion): Infektion bei Patienten, die in Kontakt zu Gesundheitseinrichtungen (stationäre und ambulante Krankenversorgung, ärztliche Praxis, Dialyse, Rehabilitation, Pflegeeinrichtungen) stehen, wenn die Infektion im zeitlichen Zusammenhang mit der medizinischen Behandlung oder Pflege erworben wurde.
IDA-FLAG	(Re-) Induktionstherapie bei Kindern mit AML Rezidiv (Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin und G-CSF)
IQR	Inter Quartile Range (25. – 75. Perzentile)
KLEB	Klebsiella spp.
m	männlich
MOV	Multiorganversagen

MRSE	Methicillin (Oxacillin)-resistenter Staphylococcus epidermidis
MRSA	Methicillin (Oxacillin)-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
Nei.men.	Neisseria meningitidis
NHL	Non Hodgkin Lymphom
NI	Nosokomiale Infektion. Nach Infektionsschutzgesetz eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder ihrer Toxine, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme steht, soweit die Infektion nicht bereits vorher bestand' (IfSG §2 Abs. 8).
Pseud.aer.	Pseudomonas aeruginosa
Pant.aggl.	Pantoea agglomerans
PET	Positronen Emissions Tomografie
SAU	Staphylococcus aureus
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
spp.	Spezies
STRP	Streptococcus pneumoniae
STRV	vergrünende Streptokokken
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
w	weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem
€	Euro
\$	US-Dollar

1 Einleitung

Maligne Erkrankungen sind insgesamt bei Kindern selten. Die altersstandardisierte Inzidenz zwischen 1980 bis 2006 lag bei 15,0 Neuerkrankungen pro 100 000 Kindern, die jünger als 15 Jahre alt sind. Absolut wurden dem Deutschen Kinderkrebsregister 41 185 Fälle gemeldet. Somit beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein neugeborenes Kind eine bösartige Erkrankung zu erleiden 224/100 000 (0,2 %). Das heißt bei etwa jedem 450. Kind wird bis zu seinem 15. Lebensjahr eine bösartige Erkrankung diagnostiziert (Selle et al., 2006).

Kinder und Jugendliche mit malignen Erkrankungen werden in Deutschland nach einheitlichen Therapieprotokollen behandelt, die von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie regelmäßig an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst werden. In den letzten Jahrzehnten hat sich durch intensive Chemotherapien, Chirurgie, Radiotherapie und moderne Konzepte der Supportivtherapie die Wahrscheinlichkeit auf ein rezidivfreies Langzeitüberleben einer Tumorerkrankung erhöht. Kinder mit Krebserkrankungen haben heute in Deutschland eine Heilungschance von 70 % (Selle et al., 2006).

Innerhalb dieses Optimierungsprozesses hat neben Chemotherapie, Chirurgie und Radiotherapie die Supportivtherapie einen erheblichen Stellenwert. Unter Supportivtherapie versteht man die Prävention und Kontrolle (Behandlung) von unerwünschten Effekten, die durch die Grunderkrankung, die Chemotherapie, Operation oder Bestrahlung entstehen. Hierunter fallen beispielsweise die Behandlungen von Toxizitäten der Chemotherapie gegen Organe wie Niere, Leber, Haut, Schleimhaut und Nervensystem, die Diagnose und Therapie von Bestrahlungsfolgen, die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Infektionen, aber auch interdisziplinäre Interventionen im Rahmen der Physiotherapie, Ergotherapie, der psychologischen Unterstützung der Patienten und ihrer Familien und der Rehabilitation.

Die Intensivierung der Chemotherapie in den letzten Jahren hat das Ausmaß der iatrogenen Immunsuppression (Grigull et al., 2003; Lehrnbecher et al., 1997) und das Risiko schwerer Infektionen bei pädiatrisch onkologischen Patienten deutlich erhöht (Benjamin et al., 2002; Castagnola et al., 2006; Castagnola et al., 2007a; Gaur et al., 2004; Haupt et al., 2001; Neville et al., 2002).

Daher stellt die antimikrobielle Prophylaxe und Therapie sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich einen wesentlichen Teil der Supportivtherapie dar. Eine erhebliche Zahl der in diesem Kontext auftretenden Infektionen ist nosokomial erworben (NI) oder Gesundheitssystem-assoziiert (HAI) (Laws et al., 2005a; Raymond und Aujard, 2000; Simon et al., 2008a; Simon et al., 2005a; Simon et al., 2000a; Urrea et al., 2004). Der am besten gesicherte Risikofaktor für infektiöse Komplikationen bei immunsupprimierten Patienten ist das Ausmaß und die Dauer der Granulozytopenie. Die Granulozytopenie, definiert als eine Verminderung der absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut auf unter $0,5 \times 10^9/L$ ¹, kann mit der Grunderkrankung einhergehen (Beispiel Leukämie) oder eine Konsequenz der Chemotherapie bzw. der Radiotherapie sein (Adam, 1999; Forster et al., 2003; Simon et al., 2008b). Eine länger als 10 Tage anhaltende Granulozytopenie gilt als Hochrisikokriterium mit einer konsekutiven Rate an Infektionen von mehr als 50 % und einem signifikant erhöhten Risiko für invasive Pilzinfektionen (Alexander et al., 2002, Groll et al., 1999, Groll et al., 2001). Insgesamt beziffern Castagnola et al. (2007) die Inzidenz von Fieberepisoden bei Kindern mit Krebserkrankungen auf 2,5 pro 100 Granulozytopenietage; in dieser multizentrischen Studie kam es im Verlauf von 34 % aller Granulozytopenie-Episoden zu Fieber (Castagnola et al., 2007b).

Dabei darf nicht vergessen werden, dass mindestens 25 % aller Infektionen bei pädiatrischen onkologischen Patienten bei Granulozytenzahlen über $1 \times 10^9/L$ beobachtet wird; häufig handelt es sich hier um katheterassoziierte Infektionen (Adler et al., 2006; Gorelick et al., 1991; Simon et al., 2008c) oder um Clostridium difficile-assoziierte Darminfektionen (Simon et al., 2008a; Simon et al., 2007).

Weitere Risikofaktoren für Infektionen bei pädiatrischen onkologischen Patienten sind Veränderungen der Granulozytenfunktion, wie Chemotaxis, Phagozytose oder bakterizide Aktivität, die mit der Grunderkrankung oder der Therapie assoziierte Lymphozytopenie (z.B. Mangel an CD4-T-Helferzellen) (Lehrnbecher et al., 1997), sowie Therapie assoziierte Defekte der physikalischen Abwehrbarrieren von Haut und Schleimhaut (Mukositis), Veränderungen der endogenen Mikroflora (Störung der Kolonisationsresistenz)

¹ Wenn kein Differentialblutbild verfügbar ist, gelten auch Patienten mit einer Gesamtleukozytenzahl unter $1 \times 10^9/L$ als granulozytopenisch, wenn ein weiterer Abfall der Leukozytenwerte zu erwarten ist.

und eine nicht erzielte Remission der malignen Grunderkrankung (therapierefraktäres Grundleiden).

Des Weiteren erhöhen dauerhafte zentralvenöse Zugänge (central venous access devices, CVAD), die bei 80 bis 90 % aller pädiatrisch onkologischen Patienten implantiert werden (Simon et al., 2008c, Beutel und Simon, 2005), das Risiko von Blutstrominfektionen (Castagnola et al., 2007b; Gaur et al., 2004; Rackoff et al., 1999; Simon et al., 2006a; Simon, 2007; Viscoli et al., 1999). Innerhalb einer bereits zitierten prospektiven Surveillance-Studie von nosokomialen Infektionen (NI) bei pädiatrischen onkologischen Patienten waren 89 % der Blutstrominfektionen mit einem CVAD assoziiert (Simon et al., 2008a). Diese Katheter verbessern jedoch die Lebensqualität der Patienten durch weniger schmerzhaftes Punktionen (Rackoff et al., 1999), einen großlumigen Zugang für Blutentnahmen, einen sicheren Zugang für die Applikation von gewebetoxischen Zytostatika und hyperosmolarer parenteraler Ernährung, sowie für die Substitution von Blutprodukten und die Gabe von Antibiotika, Analgetika oder Antiemetika (Christensen et al., 1993).

Unter Blutstrominfektion (im Folgenden BSI) versteht man eine systemische, entzündliche Reaktion mit dem gleichzeitigen Nachweis eines humanpathogenen Infektionserregers in der Blutkultur. Aufgrund mannigfacher Faktoren ist die Sensitivität der Blutkulturen bei Patienten mit Fieber und Granulozytopenie jedoch gering. Nur etwa 20 % aller in diesem Kontext abgenommenen Blutkulturen zeigen ein mikrobielles Wachstum (Castagnola et al., 2007b; Castagnola et al., 1998; Gaur et al., 2003a; Gaur et al., 2003b, Gaur et al., 2004, Gaur et al., 2005, Laws et al., 2005b; Simon et al., 2006a; Viscoli et al., 1999;). Eine systemische Infektion mit beeinträchtigter Organfunktion (Niere, Lunge, Kreislauf, Leber, zentrales Nervensystem, Gerinnung), im deutschen Sprachgebrauch auch als Sepsis bezeichnet, kann durch Bakterien, Viren und Pilze ausgelöst werden.

Der mit dieser Entzündungsreaktion einhergehende klinische Symptomenkomplex wird als Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) bezeichnet. Als Eintrittspforte für die Infektion kommen insbesondere Haut, Weichteile, Urogenital-, Respirations- und Gastrointestinaltrakt in Frage. In 50 bis 60 % der Fälle findet sich kein klinisch oder mikrobiologisch gesicherter Infektionsfokus.

Klinische Zeichen einer Infektion bei pädiatrisch onkologischen Patienten können Fieber oder Hypothermie, Schüttelfrost, Tachykardie, Tachypnoe und verschiedene Hautveränderungen (Exantheme, Infiltrationen, Ekthymata) sein. Mit zunehmender Kreislaufinsuffizienz kommen Zeichen der Organdysfunktion, zum Teil bereits beschrieben, hinzu: Kapillarleck, Hypotonie, Zyanose, Minderperfusion der Organe, Laktatazidose, Oligo- oder Anurie, Ikterus und zentralnervöse Symptome wie Unruhe, Verwirrtheit, Angst, Krampfanfälle, Lethargie, Bewusstseinstörungen bis hin zu Koma. Während der Phasen der ausgeprägten Immunsuppression können die klassischen klinischen Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerzen, eingeschränkte Funktion) ganz fehlen oder nur gering ausgeprägt sein. Hochgradig granulozytopenische Patienten mit Pneumonie zeigen im konventionellen Röntgenbild oft keine Infiltrate. Bestimmte Medikamente, die Teil der Chemotherapie sind (z. B. Dexamethason) können durch ihre antientzündliche und antipyretische Wirkung die klinische und laborchemische Diagnose einer Infektion zusätzlich erschweren. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Zuordnung klinischer Symptome zu einem Infektionsfokus schwieriger, weil sie ihre spezifischen Beschwerden nicht angemessen artikulieren können.

Häufig entwickelt sich bei immunsupprimierten Patienten die Blutstrominfektion aus einer für den immunkompetenten Patienten ungefährlichen, lokalen Infektion, deren Ausbreitung aufgrund der Immundefizienz des Patienten nicht kontrolliert werden kann (Hayden, 1994; Saez-Llorens et al., 1995). Außerdem spielen opportunistische Infektionserreger eine wesentlich Rolle, die bei immunkompetenten Patienten signifikant seltener gefunden werden. Klassische Beispiele hierfür sind Koagulase-negative Staphylokokken und *Pseudomonas aeruginosa*.

Die Folgen einer Infektion als Komplikation der intensiven immunsuppressiven Behandlung sind vielschichtig und im Besonderen für den Patienten und auch seine Familie belastend. Infektionen führen zur Reduktion der Lebensqualität von Patient und Angehörigen und häufig zur unbedingten Notwendigkeit einer stationären Behandlung (Ammann 2004; Ammann et al. 2005; Laws et al., 2005b, Simon und Hasan, 2003) Erst kürzlich bestätigte eine große retrospektive U.S.-amerikanische Kohortenstudie die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer verlängerten stationären Behandlung bei pädiatrisch onkologischen Patienten mit Fieber und Granulozytopenie (odds ratio, OR, 3,14; KI₉₅ 1,79 bis 3,53) (Basu et al., 2005). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich aus Studien andere Ar-

beitsgruppen Anfang der Neunziger Jahre für CVAD assoziierte Infektionen (Morrison et al., 1990). Die Letalität, die auf BSI zurückzuführen ist, liegt nach aktuellen Studien bei 1-3 % (Paulus et al., 2005; Simon et al., 2008a).

Die Diagnostik und Therapie von Infektionen bei pädiatrischen onkologischen Patienten setzt ein hohes Maß an speziellen Kenntnissen und klinischer Erfahrung beim Behandlungsteam voraus (Ammann et al., 2005; Beutel und Simon, 2005; Gaur et al., 2005; Groll und Ritter, 2005; Laws et al., 2005b). Die zuständigen Behandlungseinheiten müssen über eine angemessene Ausstattung mit qualifiziertem Personal und einen 24-stündlichen Bereitschaftsdienst durch einen erfahrenen kideronkologischen Facharzt² verfügen. Des Weiteren muss ein breites Spektrum diagnostischer Methoden wie Blutbild, Blutgasanalyse, klinische Chemie, Gerinnungsanalytik, Liquordiagnostik, mikrobiologische Diagnostik und Bildgebung (Röntgen, Ultraschall, CT, MRT) unmittelbar verfügbar sein. Ein Facharzt für Transfusions- und Gerinnungsmedizin muss beratend hinzugezogen werden können. Alle erforderlichen Medikamente der Supportivtherapie (Antibiotika, Antimykotika, Virustatika, Analgetika, parenterale Mischinfusionen, Katecholamine, Immunglobuline etc.) müssen ebenso wie alle Blutersatzprodukte (Erythrozytenkonzentrate, Aphaese-Thrombozytenkonzentrate, Fresh Frozen Plasma etc.) ständig verfügbar sein. Ein intensivmedizinischer Behandlungsplatz muss ggf. bereitstehen und ein kinderchirurgischer Notdienst unmittelbar erreichbar sein.

Bei einem Teil aller BSI wird im Verlauf die chirurgische Explantation des CVAD erforderlich. So beschreiben Adler et al. im Jahre 2006, dass 46 % der zentralvenösen Katheter infolge einer katheterassoziierten Blutstrominfektion im beobachteten Kollektiv pädiatrisch onkologischer Patienten entfernt werden mussten (Adler et al., 2006). In der bereits zitierten multizentrischen deutschen Surveillance-Studie wurden im Verlauf von Blutkultur positiven BSI 25 % der Ports und 12 % der Broviac- / Hickman-Katheter entfernt (Simon et al., 2008a).

Ein wesentlicher Grund für die erfolglose in situ Therapie in diesen Fällen ist das Vorhandensein eines Biofilms im Katheterlumen bzw. in der Portkammer (Beutel und Simon, 2005; Simon et al., 2005b; Simon et al., 2008c), den die Antibiotika nicht in ausreichendem Maß durchdringen können (Donlan, 2002; Monzon et al., 2002). Außerdem kann bei ausgeprägten Lokalinfektionen die Explantation des CVAD erforderlich sein.

² Gemeint sind selbstverständlich immer Ärztinnen und Ärzte.

Vor allem wenn es sich dabei um einen Port-CVAD handelt, verbleibt oft eine große sekundär schlecht heilende Wundtasche, die spezielle Anforderungen an das Wundmanagement stellt (Simon et al., 2006a, Simon et al., 2008a). Darüber hinaus stellt sie eine mögliche Eintrittspforte für sekundäre BSI dar und benötigt in der Regel mindestens 4 bis 6 Wochen bis zur endgültigen Abheilung.

Dieses Beispiel eines speziellen Behandlungsproblems soll die Vielschichtigkeit und Komplexität der Behandlung von Infektionen bei pädiatrischen onkologischen Patienten verdeutlichen. Die notwendigen personellen und strukturell organisatorischen Ressourcen sind kostenintensive Grundvoraussetzungen eines spezialisierten onkologischen Behandlungszentrums, ohne die eine intensive chemotherapeutische Behandlung heutzutage nicht mehr angeboten werden kann (Gemeinsamer Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V 2006).

Die Kosten für das Management infektiöser Komplikationen in der pädiatrischen Onkologie machen einen relevanten Teil der gesamten Behandlungskosten aus. Etwa 30 % aller Aufnahmen sind durch infektiöse Komplikationen bedingt. Die Abteilung für pädiatrische Onkologie am Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn hat im Jahr 2007 allein 180.000 Euro für die Prophylaxe und Therapie von invasiven Pilzinfektionen ausgeben müssen (pers. Kommunikation mit PD Dr. Simon, Juni 2008).

Die wenigen aufgeführten Hinweise zeigen bereits, dass alle Möglichkeiten der Prävention von Infektionen, insbesondere von Katheter assoziierten BSI, zur Reduktion der infektionsassoziierten Letalität, der stationären Behandlungsdauer und auch der Behandlungskosten optimal ausgeschöpft werden müssen (Graubner et al., 1999). Vor dem Hintergrund begrenzter finanzieller und personeller Ressourcen steht das Behandlungsteam zunehmend unter einem Rechtfertigungsdruck von Seiten der Krankenhausverwaltung, wenn präventive Maßnahmen nach dem Vorsorgeprinzip implementiert werden sollen.

Zum Beispiel konnte die infektiologische Arbeitsgruppe am Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn kürzlich in einer Fall-Kontroll-Studie nachweisen, dass die routinemäßige Verwendung einer Taurolidin-haltigen Blocklösung bei pädiatrisch-onkologischen Patienten die Inzidenz Katheter assoziierter grampositiver BSI durch Koagulase-negative Staphylokokken signifikant senkt (von 2,30 unter Heparin auf 0,45 Ereignisse pro 1000 Anwendungstage unter TauroLock™, Tauropharm, Waldbüttel-

brunn, $P = 0.004$) (Simon et al., 2008d). Durch diese spezifische Intervention konnten pro Jahr mindestens 6 BSI verhindert werden.

Derartige Interventionen sind für den Krankenhausträger primär mit einer Investition verbunden, weil – um beim Beispiel des Taurolidins zu bleiben – das Blocken mit TaurorLock™ pro Einzeldosis etwa das Zehnfache der Kosten des Blockens mit dem antimikrobiell inaktiven Heparin verursacht.

Um für infektionspräventive Maßnahmen eine valide Kosten-Nutzen-Kalkulation erstellen zu können, muss ermittelt werden, was die Behandlung des zu verhindernde Infektionsereignisses (in diesem Fall der BSI) kostet. Letztendlich darf nicht vergessen werden, dass die eventuell vermeidbaren, erst durch die BSI notwendig gewordenen Folge-therapien an sich wiederum Komplikationen, Nebenwirkungen und somit neue Kosten verursachen.

Die dieser Promotionsschrift zugrunde liegende Studie untersucht die Auswirkungen von BSI auf die Dauer des stationären Aufenthaltes und kalkuliert die mit der Behandlung der BSI assoziierten Kosten.

Soweit bekannt, wurde bisher keine Studie veröffentlicht, welche die Länge des Krankenhausaufenthaltes pädiatrisch onkologischer Patienten und die resultierenden zusätzlichen Kosten im Zusammenhang mit BSI in einem deutschen Behandlungszentrum untersucht hat.

2 Fragestellung

Drei Fragen soll diese Untersuchung beantworten:

1. Wie hoch sind nach konservativer Abschätzung die Gesamtkosten eines stationären Behandlungstages in der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Zentrum für Kinderheilkunde der Universitätskliniken Bonn?
2. Wie viele zusätzliche Behandlungstage zieht eine Blutstrominfektion bei pädiatrischen onkologischen Patienten des Zentrums für Kinderheilkunde der Universitätskliniken Bonn nach sich?
3. Wie hoch sind nach konservativer Abschätzung die medianen zusätzlichen Behandlungskosten, die durch eine Blutkultur positive Blutstrominfektion in der Ab-

teilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Zentrum für Kinderheilkunde der Universitätskliniken Bonn verursacht werden?

3 Material und Methoden

3.1 Definition der untersuchten Patientengruppen und Studiendesign

In der hier vorgestellten retrospektiven Untersuchung wurden zwei Patientengruppen miteinander verglichen.

1. Patienten mit einer Blutkultur positiven BSI.
2. Kontrollpatienten ohne BSI.

Hierbei kommt die Methode einer „Matched Pairs“ Analyse zum Einsatz. Die dabei einander zugeordneten Patienten (mit oder ohne BSI) stimmen in zuvor festgelegten Kriterien überein und unterscheiden sich möglichst nur hinsichtlich des zu untersuchenden Merkmals (Ereignis der Blutstrominfektion).

Jedem Patienten aus Gruppe 1 wurde nach den unten aufgelisteten Kriterien ein passender Kontrollpatient ohne BSI zugeordnet. Anschließend wurde die mittlere Dauer des stationären Aufenthaltes in beiden Gruppen erfasst und vergleichend ausgewertet. Die Patienten werden - wenn immer möglich - ambulant behandelt. Da ein erheblicher Anteil der Therapie kideronkologischer Patienten, als auch ein erheblicher Anteil der supportiven Behandlung schwerwiegender nicht infektiöser Nebenwirkungen stationär erfolgt, sind auch Patienten ohne BSI intermittierend in stationärer Behandlung.

3.2 Beobachtungseinheit

Die zu untersuchenden Basischarakteristika und Verlaufsdaten der beiden Patientenkollektive wurden innerhalb der Abteilung für pädiatrische Onkologie des Zentrums für Kinderheilkunde am Universitätsklinikum Bonn erhoben. Diese Abteilung ist ein kideronkologisches Behandlungszentrum mit 17 Betten, ca. 900 Aufnahmen und 3000 bis 5000 stationären Behandlungstagen pro Jahr. In diesem Zeitraum werden 40 bis 50 neu diagnostizierte pädiatrisch onkologische Patienten und 10 bis 15 Patienten mit einem Rezidiv ihrer Grunderkrankung aufgenommen. Die Abteilung ist innerhalb der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie ein Zentrum mittlerer Größe. In der Abteilung werden neben der konventionellen Chemotherapie auch Hochdosischemotherapien mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt.

3.3 Patientenauswahl und Vergleichskriterien (Matching)

In der Abteilung werden seit 1998 prospektiv alle Katheter assoziierten Blutstrominfektionen mit Hilfe des Onkopaed- Surveillancemoduls erfasst (Simon et al., 2000b, Simon et al., 2008a). Mit Hilfe dieser Datenbank wurden alle Patienten mit Blutkultur positiver BSI aus den Jahren 2001 bis 2005 identifiziert (Simon et al., 2000a). Die Patienten mit BSI wurden mit ausgewählten Kontrollpatienten ohne BSI verglichen, die in derselben kideronkologischen Abteilung behandelt wurden.

In Deutschland werden kideronkologische Patienten mit gleicher Grunddiagnose nach einheitlichen Protokollen (Therapieoptimierungsstudien) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) behandelt. Daher gelang in der überwiegenden Zahl der Fälle ein exakter Abgleich der Patienten in Bezug auf das Lebensalter, die Grunddiagnose und das Behandlungsprotokoll und somit auch in Bezug auf die Intensität der Chemotherapie.

Einige Patienten, bei denen aufgrund von therapierefraktären Rezidiven oder sehr seltenen malignen Erkrankungen kein Standardtherapieprotokoll angewendet werden konnte, wurden mit Kontrollpatienten verglichen, die Therapiezyklen mit jeweils äquivalenter Dosisintensität und damit erwartungsgemäß ähnlicher Dauer der Granulozytopenie erhalten hatten.

Die Kontrollpatienten wurden darüber hinaus nach den folgenden Kriterien ausgesucht:

- Geschlecht,
- Erkrankungsstatus (Primärerkrankung oder Rezidiv),
- zuletzt erhaltener Chemotherapiekurs.

Kontrollpaare wurden nur innerhalb vorbestimmter Altersklassen gebildet: Säuglinge (< 1 Jahr), Kleinkinder (1-5 Jahre), Schulkinder (6-11 Jahre), Jugendliche (12-18 Jahre) und Erwachsene (>18 und < 30 Jahre). In der Abteilung werden auch erwachsene Patienten behandelt, für die keine angemessenen internistischen Behandlungsprotokolle vorliegen oder die sich bei einem Spätrezidiv ihrer vormals hier behandelten Krebserkrankung eine Behandlung in unserer Klinik wünschen. Die Altersklasse „Erwachsene“ beinhaltet jedoch in dieser Untersuchung nur ein Patientenpaar.

In Bezug auf die maligne Grunderkrankung wurden vier Untergruppen gebildet:

- Akute lymphatische Leukämie (ALL) und akute myeloische Leukämie (AML),
- Hochmaligne Non Hodgkin Lymphome (NHL),

- Solide Tumore außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS),
- Solide Tumore des zentralen Nervensystems.

Außerdem wurde das Vorliegen relevanter Komorbiditäten oder Grunderkrankungen berücksichtigt, die als Confounder³ in Frage kamen. Zum Beispiel tritt die ALL signifikant häufiger bei Patienten mit Down Syndrom auf. Per se ist das Down Syndrom unter anderem aufgrund einer höheren Empfindlichkeit gegenüber den toxischen Effekten von Methotrexat auf Haut und Schleimhaut ein zusätzlicher Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf. So wurden zwei Patienten mit Morbus Down aus der Gruppe mit BSI ebenfalls zwei Kontrollpatienten mit Morbus Down zugeordnet. Andere Komorbiditäten führten in zwei Fällen zum Ausschluss der Patienten, weil keine geeigneten Partner identifiziert werden konnten.

Mit Sorgfalt wurde darauf geachtet, BSI- und Kontrollpatienten zum gleichen Zeitpunkt der Therapie zu beobachten. Den Beginn des Beobachtungszeitraums bestimmte der Tag, an dem bei den Patienten mit BSI die erste positive Blutkultur abgenommen wurde. Dies ist nahezu immer der Tag des Fieberbeginns. Von diesem Zeitpunkt ausgehend wurden die BSI-Patienten und deren Kontrollpartner innerhalb des äquivalenten Behandlungsprotokolls beobachtet und die Dauer ihres stationären Aufenthalts ermittelt. Stationäre Behandlungstage wurden nur dann dem Ereignis BSI zugeordnet, wenn der Patient nicht aus anderen Gründen stationär behandelt werden musste. In der BSI-Gruppe waren dies nur diejenigen stationären Behandlungstage, an denen der Patient eine antimikrobielle Therapie gegen den in der Blutkultur nachgewiesenen Erreger erhielt.

3.4 Klinische Behandlungsstandards

Die beobachtete Abteilung befolgt (sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Pflege) strikt die Konsensusempfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zum Umgang mit dauerhaft implantierten Gefäßkathetern (Simon et al., 2008c). Diese Empfehlungen entsprechen bis auf folgende Ausnahmen den Empfehlungen des „Center for Disease Control and Prevention“ (CDC) (O'Grady et al.,

³ Unter einem Confounder (englisch: „Störfaktor“) versteht man innerhalb von epidemiologischen Studien einen nicht erfassten und daher nicht kontrollierbaren Störfaktor, der mit einem Faktor unter Beobachtung (Exposition) in Beziehung steht. Ein Confounder ist eine Variable, die das Auftreten eines Risikofaktors (in diesem Fall: für Infektionen) und die beobachtete Exposition mitbestimmt.

2002): Zur lokalen Antisepsis wird Octendin 0,1 % / Phenoxyethanol 2 % (Octenisept®, Schuelke & Mayr, Norderstedt) benutzt (Dettenkofer et al., 2002; Tietz et al., 2005).

Darüber hinaus werden die intravenösen Infusionssysteme in der Regel nur einmal pro Woche gewechselt (Simon et al., 2006b). Bei intravenöser Fettinfusion erfolgt der Systemwechsel einmal täglich, nach Gabe von Erythrozyten oder Thrombozytenkonzentraten innerhalb von 6 Stunden (<http://www.bundesaerztekammer.de>, 2005).

In der Abteilung werden seit mehr als 20 Jahren systematische Untersuchungen zur antibakteriellen Therapie bei Patienten mit Fieber und Granulozytopenie durchgeführt (Fleischhack et al., 2001a; Fleischhack et al., 2001b). Die empirische Therapie bei Fieber und Granulozytopenie erfolgt mit Piperacillin-Tazobactam, bei ausgeprägter Mukositis in Kombination mit Fosfomycin, bei perianalen Hautläsionen in Kombination mit Tobramycin (Lehrnbecher et al., 2002).

Infektionen mit Nachweis eines grampositiven Infektionserregers in der Blutkultur (meist Coagulase-negative Staphylokokken oder vergründende Streptokokken) werden in der Regel für mindestens 10 Tage mit Teicoplanin behandelt (Simon et al., 2005b; Simon et al., 2006b).

Bei Patienten, die eine BSI durch einen resistenten gramnegativen Infektionserreger aufweisen oder auf Piperacillin-Tazobactam plus Gernebcin nicht ansprechen, kommen nach den Ergebnissen der in vitro Empfindlichkeitstestung Meropenem und ggf. auch Amikacin und Ciprofloxacin zum Einsatz.

Patienten, die mit septischem Schock oder respiratorischer Globalinsuffizienz intensivmedizinisch behandelt werden müssen, erhalten sofort Meropenem plus Amikacin plus Teicoplanin. Das Glycopeptid wird nach 72 Stunden abgesetzt, wenn die Blutkulturen steril bleiben (Simon et al., 2006b).

Zusätzliche erhalten Patienten mit Pneumonien eine empirische antimykotische Therapie mit liposomalem Amphotericin B (Groll und Ritter, 2005).

3.5 Definitionen

Granulozytopenie („Neutropenie“) ist definiert als eine absolute Zahl neutrophiler Granulozyten im peripheren Blut von $< 0,5 \times 10^9/l$ oder eine Leukozytenzahl $< 1 \times 10^9/l$, wenn kein Differenzialblutbild zur Verfügung steht und mit einem weiteren Abfall der Leukozyten zu rechnen ist.

Die exakte Dauer der Granulozytopenie kann nicht bei allen Patienten ermittelt werden, da in der pädiatrischen Onkologie weder bei ambulanten noch bei stationären Behandlungen tägliche Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden.

Fieber ist definiert als eine oral oder rektal gemessene Temperatur einmal über 39 ° C oder länger als 4 Stunden über 38,5 ° C.

Unter Blutstrominfektion (BSI) versteht man eine systemische, entzündliche Reaktion mit dem gleichzeitigen Nachweis eines human pathogenen Infektionserregers in der Blutkultur (Beutel und Simon; 2005; Garner et al., 1988; Simon et al., 2006a).

Der Schweregrad der Blutkultur positiven BSI wird anhand von Konsenskriterien beschrieben, die 2005 durch Goldstein et al. veröffentlicht wurden (Goldstein et al., 2005).

- ‚Bakteriämie‘ (Schweregrad 1) beschreibt Patienten, die klinische Zeichen einer Infektion haben (Fieber). Der Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken wurde nur als Zeichen einer BSI bewertet, wenn diese in mindestens zwei unabhängigen Blutkulturflaschen nachweisbar waren (Elward et al., 2005). Wird *Candida* spp. in der Blutkultur nachgewiesen, spricht man von einer Candidämie.
- ‚Sepsis‘ (Schweregrad 2) beinhaltet zusätzlich Zeichen einer Organ-dysfunktion wie Tachypnoe, anhaltende Tachkardie, vorübergehend eingeschränkte Diurese (< 0,5 ml/kg/h), ggf. auch neurologische Symptome wie Desorientiertheit, Agitiertheit oder einen Krampfanfall.
- ‚Septischer Schock‘ (Schweregrad 3) steht für eine signifikante Beeinträchtigung des Kreislaufs mit arterieller Hypotonie (mittlerer arterieller Druck anhaltend unter der Altersnorm), die durch intensive Volumengaben (meist > 40 ml/kg/h) korrigiert werden kann.
- ‚Septischer Schock mit Multiorganversagen‘ (Schweregrad 4) beinhaltet die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung mit kreislaufwirksamen Pharmaka (Katecholaminen) und ggf. auch die Intubation und maschinelle Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz. In der Regel zeigen diese Patienten zusätzlich eine Anurie mit einem Anstieg der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, eine beeinträchtigte Leberfunktion (niedrige Cholinesterase, hohe Transaminasen, erhöhtes Bilirubin, niedriges Plasmaalbumin) und Veränderungen der plasmatischen Gerinnung im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie (nied-

rige Gerinnungsfaktoren inklusive Fibrinogen und Antithrombin III, erhöhte Fibrin-spaltprodukte).

Ein Rezidiv ist definiert als das Wiederauftreten der malignen Grunderkrankung nach zwischenzeitlichem Erreichen einer vollständigen Remission.

3.6 Mikrobiologische Methoden

Bei jedem Patienten mit Fieber werden vor der ersten Antibiotikagabe mindestens zwei Blutkultursets (aerob und anaerob, Bactec™ Becton Dickinson GmbH, 69126 Heidelberg) abgenommen (Beutel und Simon, 2005, Laws et al., 2005b). In der Regel erfolgt die Abnahme unter aseptischen Kautelen nach Sprühdesinfektion des Katheterhubs aus dem CVAD, beim zweilumigen Broviac-/Hickman-Typ aus beiden Schenkeln. Peripherenöse Blutkulturen werden nur dann, wenn der CVAD nicht rückläufig ist, abgenommen; dann nach sorgfältiger Antisepsis der Haut. (Beutel and Simon; 2005, Simon et al., 2006a).

Die Blutkulturdiagnostik inklusive der Speziesdifferenzierung erfolgt nach etablierten Standardverfahren im Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums nach Standardverfahren (Isenberg, 2004).

3.7 Statistische Analysen

Da die Messdaten nicht normal verteilt waren, wurden der Median und die 25/75 %-Konfidenzintervalle errechnet und es wurden nicht-parametrische Analysemethoden wie der Exakte Fisher-Test und der McNemar-Test angewendet. P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Zusätzlich wurde eine Kaplan-Meier-Kurve der stationären Behandlungstage der Test- und der Kontrollgruppe erstellt. Die entstandenen Kurven wurden anhand des Log Rank Test (Mantel Cox) verglichen.

3.8 Kostenermittlung

Ziel der Kostenkalkulation ist die konservative (Beschreibung der Behandlungskosten ausgehend von den festen Mindestkosten eines stationären Behandlungstages, die mit Hilfe der Abteilung für Finanzwesen und Controlling des Universitätsklinikums Bonn exemplarisch für das Jahr 2005 (963 stationäre Aufnahmen, 4.472 stationäre Behandlungstage) ermittelt wurden. Es wurden verschiedene Sachleistungen für Medikamente

(Apothekenkosten), Laboruntersuchungen (inklusive mikrobiologische Diagnostik), Bereitstellung von Blutprodukten, radiologische Diagnostik, Transportkosten (Kranken Transporte und Material), Essensgeld, Verwaltungskosten (pauschal 20 % der Gesamtkosten) und Kosten für die Arbeitszeit des medizinischen Personals in die Analyse einbezogen. Die daraus resultierende Summe wurde durch die Zahl der stationären Behandlungstage geteilt, so dass sich ein konservativ kalkulierter Betrag für einen stationären Behandlungstag ergibt.

Die zusätzlichen Kosten der Behandlung einer Blutkultur positiven BSI errechneten sich wie folgt (Chrischilles und Scholz, 1999):

$$\begin{aligned} & \text{Differenz der stationären Behandlungstage} \\ & \text{zwischen den Beobachtungsgruppen (vgl. 3.1.)} \\ & \quad \times \\ & \text{Fixkosten eines stationären Behandlungstages} \\ & \text{der Beobachtungseinheit} \end{aligned}$$

3.9 Ethikvotum

Das Studienprotokoll der prospektiven Surveillancestudie (Oncopaed Studie), die dieser retrospektiven Fall-Kontrollstudie zugrunde liegt, wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn und durch die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) geprüft und genehmigt.

Das schriftliche Einverständnis zur Datenspeicherung und Analyse, sowie zur anonymisierten Publikation der Ergebnisse wurde von allen teilnehmenden Patienten bzw. ihren gesetzlichen Vertretern eingeholt. Alle stationär behandelten Patienten konnten in das Surveillancemodul aufgenommen werden.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenzahl

Insgesamt wurden 51 Patienten mit BSI der Jahre 2001 bis 2005 aus der Onkopaed Datenbank ermittelt (Tab. 2). Zu 43 dieser Patienten konnte nach den zuvor definierten Kriterien ein Kontrollpatient ohne BSI gefunden werden. Die restlichen acht Patienten (15 %) wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da kein geeigneter Partner für die Analyse

identifiziert werden konnte. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich zeigten die beiden Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die vorab festgelegten Auswahlkriterien.

4.2 Geschlecht

In drei Fällen konnte bezüglich des Geschlechts keine Übereinstimmung erreicht werden.

4.3 Alter

Drei Patienten (7 %) in jeder Gruppe waren jünger als 1 Jahr; 15 Patienten (35 %) in jeder Gruppe waren zwischen 1 und 5 Jahren alt. 10 Patienten (23 %) in jeder Gruppe waren zwischen 6 und 11 Jahren alt. 14 Patienten (33 %) in jeder Gruppe waren zwischen 12 und 18 Jahren alt. Ein Patient (2 %) in jeder Gruppe war älter als 19 und unter 30 Jahre alt.

4.4 Maligne Grunderkrankung

15 Patienten in jeder Gruppe (35 %) litten an einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL), 9 (21 %) an einer akuten myeloischen Leukämie (AML), 5 Patienten in jeder Gruppe (12 %) an einem Non Hodgkin Lymphom (NHL). Die Gruppe der 11 soliden Tumore außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) (25 %) setzt sich zusammen aus 2 Wilmstumoren, 2 Ovariakarzinomen, 2 Neuroblastomen, 2 Weichteilsarkomen, einem Osteosarkom, einem Hepatoblastom und einem Rhabdomyosarkom. Alle 3 Tumore des Zentralen Nervensystems (ZNS) (7 %) waren Glioblastome.

4.5 Erkrankungsstatus

Der Anteil der Patienten mit Rezidiv war in der Kontrollgruppe größer (18 Patienten = 42 % vs. 10 Patienten = 23 %; Unterschied statistisch nicht signifikant).

4.6 CVAD

Alle Patienten der Gruppe mit BSI hatten einen CVAD: 27 (63 %) einen Port-CVAD und 16 (37 %) einen Broviac-CVAD. In der Kontrollgruppe hatten 3 Patienten (7 %) keinen

CVAD; 25 (58 %) hatten einen Port-CVAD und 15 (35 %) einen Broviac-CVAD.

4.7 Schweregrad der BSI

Die Verteilung der klinischen Schweregrade unter den BSI (vgl. 3.5. Definitionen) ergab eine Bakteriämie bei 29 Patienten (68 %), eine Sepsis bei 10 Patienten (23 %), einen septischen Schock bei 3 Patienten (7 %) und einen septischen Schock mit Multiorganversagen bei einem Patienten (2 %).

4.8 Erreger

In Tabelle 1 sind die in der Blutkultur isolierten Infektionserreger der Patienten mit BSI aufgeführt. Koagulase-negative Staphylokokken und vergrünende (α -hämolyisierende) Streptokokken machten zusammen 39 % der Erregerisolate aus. Insgesamt waren 66 % aller Isolate grampositiv und 44 % gramnegativ. E. coli und Klebsiella spp. zählten gemeinsam 35 % aller gramnegativen Isolate.

Tab. 1: Anzahl und prozentualer Anteil der Infektionserreger bezogen auf 43 Blutstrominfektionen (Anzahl der isolierten Infektionserreger, n = 46)

Erreger	Anzahl	Anteil (%)*
Koagulase-negative Staphylokokken ** (CoNS)	13	28
Escherichia coli	9	20
Klebsiella spp.	7	15
Vergrünende Streptokokken	5	11
Pseudomonas aeruginosa	4	9
Verschiedene ***	8	17

* Bezogen auf 46 Erregerisolate

** Davon Methicillin-resistent n = 9 (MRSE; 69 % aller CoNS)

*** Enterococcus faecium (Vancomycin sensibel), Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter Iwoffii, Pantoea agglomerans, Enterbacter spp., Neisseria meningitidis, Candida albicans

Tab. 2: Basischarakteristika, Typ des dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheters (CVAD), Schweregrad und Erreger in der Gruppe der Patienten mit Blutstrominfektion (BSI)

BSI-Patient	Geschlecht*	Alter in Jahren	Maligne Erkrankung	Rezidiv ja/nein	CVAD	BSI - Schweregrad**	Erreger
1	w	6,1	Glioblastom	nein	Port	2	Pantoea agglomerans
2	m	16,4	NHL	nein	Port	1	Pseudomonas aeruginosa
3	m	6,9	NHL	nein	Port	1	vergrünende Streptokokken
4	w	6,4	ALL	ja	Broviac	1	MRSE
5	w	5,0	Glioblastom	nein	Port	1	MRSE
6	m	6,1	AML	nein	Port	1	Klebsiella spp.
7	m	2,9	AML	nein	Port	3	vergrünende Streptokokken
8	m	13,6	Osteosarkom	ja	Port	2	Acinetobacter Iwoffii
9	w	3,4	ALL	nein	Port	4	Escherichia coli
10	m	13,1	ALL	ja	Broviac	1	CoNS
11	m	13,1	ALL	ja	Broviac	3	Escherichia coli
12	m	11,2	ALL	nein	Port	1	E. coli, Klebsiella spp.
13	w	5,4	AML	ja	Broviac	2	MRSE
14	w	2,4	ALL	nein	Port	1	Enterococcus faecium (Vancomycin sensitiv)
15	w	2,4	Hepatoblastom	nein	Broviac	2	Escherichia coli
16	w	2,6	AML	nein	Port	1	Pseudomonas aeruginosa
17	m	0,8	ALL	nein	Broviac	1	vergrünende Streptokokken
18	m	27,9	Neuroblastom	ja	Broviac	2	Pseudomonas aeruginosa
19	m	15,4	ALL	nein	Port	1	CoNS
20	m	3,9	ALL	nein	Port	2	Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae
21	m	3,5	ALL	nein	Port	2	Staphylococcus aureus

22	w	7,2	ALL, M. Down	nein	Port	1	MRSE
23	w	7,2	ALL, M. Down	nein	Port	1	MRSE
24	m	11,7	Glioblastom	ja	Port	1	Escherichia coli
25	w	1,2	AML	nein	Broviac	1	Klebsiella spp.
26	w	14,4	Ovarialkarzinom	nein	Port	1	Escherichia coli
27	w	14,5	Ovarialkarzinom	nein	Port	1	Escherichia coli
28	m	15,1	NHL	nein	Port	1	MRSE
29	w	2,5	Neuroblastom	ja	Broviac	1	Enterobacter spp.
30	m	3,3	NHL	ja	Broviac	1	MRSE
31	m	18,0	AML	nein	Broviac	2	Klebsiella spp.
32	m	18,4	AML	nein	Broviac	1	Klebsiella spp.
33	m	18,6	Rhabdomyosarkom	nein	Port	1	MRSE
34	w	0,8	AML	nein	Port	1	Klebsiella spp., vergrünende Streptokokken
35	m	12,6	Wilmstumor	nein	Broviac	1	MRSE
36	m	13,2	Wilmstumor	nein	Broviac	1	CoNS
37	m	13,1	Weichteilsarkom	nein	Port	1	Candida albicans
38	w	17,2	NHL	nein	Port	1	Escherichia coli
39	m	0,9	Weichteilsarkom	nein	Broviac	2	Klebsiella spp.
40	w	2,1	AML	nein	Port	2	vergrünende Streptokokken
41	w	3,2	ALL	nein	Port	1	Neisseria meningitidis
42	m	3,1	ALL	nein	Port	1	CoNS
43	M	6,7	ALL	ja	Broviac	3	Escherichia coli

* m = männlich, w = weiblich

** Bakteriämie = 1, Sepsis = 2, septischer Schock = 3, septischer Schock mit Multiorganversagen. = 4

ALL akute lymphoblastische Leukämie

AML akute myeloische Leukämie

NHL hoch malignes Non-Hodgkin Lymphom

CoNS = Koagulase negative Staphylokokken

MRSE = Methicillin-resistenter Staphylococcus

Tab. 3: Vergleich der Basischarakteristika beider Gruppen (matched pairs):
Patienten mit und ohne Blutstrominfektion (BSI)

Kriterien	Patienten mit BSI	Patienten ohne BSI	P-Wert*
Patienten	43	43	-
männlich	18 (42)	15 (35)	0.549
weiblich	25 (58)	28 (65)	
Alter in Jahren			
Median	6.7	6.7	0.966
Spannweite	1 - 28**	1 - 21**	0.832
Interquartile Streuung (IQR; 25.-75.-Perzentile)	3.1 - 13.6	2.6 -13.1	0.843
Grunderkrankung			
ALL / AML	24 (56)	24 (56)	1.000
NHL	5 (12)	5 (12)	
Solider Tumor außerhalb ZNS	11 (25)	11 (25)	
ZNS-Tumor	3 (7)	3 (7)	
Rezidiv	10 (23)	18 (42)	0.016
Operative Interventionen	9 (21)	0	0,004
Letalität	0	0	1,0
CVAD			
kein	0 (0)	3 (7)	-
Port	27 (63)	25 (58)	-
Broviac	16 (37)	15 (35)	-

* Mc Nemar Test

** je 1 Patient > 18 Jahre (28 bzw. 21 Jahre)

ZNS zentrales Nervensystem

4.9 Behandlungsdauer

Die 43 Patienten mit BSI wurden im Kontext mit dem Infektionsereignis insgesamt 702 Tage stationär behandelt. Dem gegenüber steht eine kumulative stationäre Behandlungsdauer von 152 Tagen bei den 43 Kontrollpatienten ohne BSI. Hieraus ergibt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der stationären Behandlungsdauer bei den Patienten mit BSI (vgl. Abb. 1). Im Median verlängerte sich der stationäre Aufenthalt um 12 Tage (IQR 8,5 –16 Tage; $p < 0,001$) (Tab. 4).

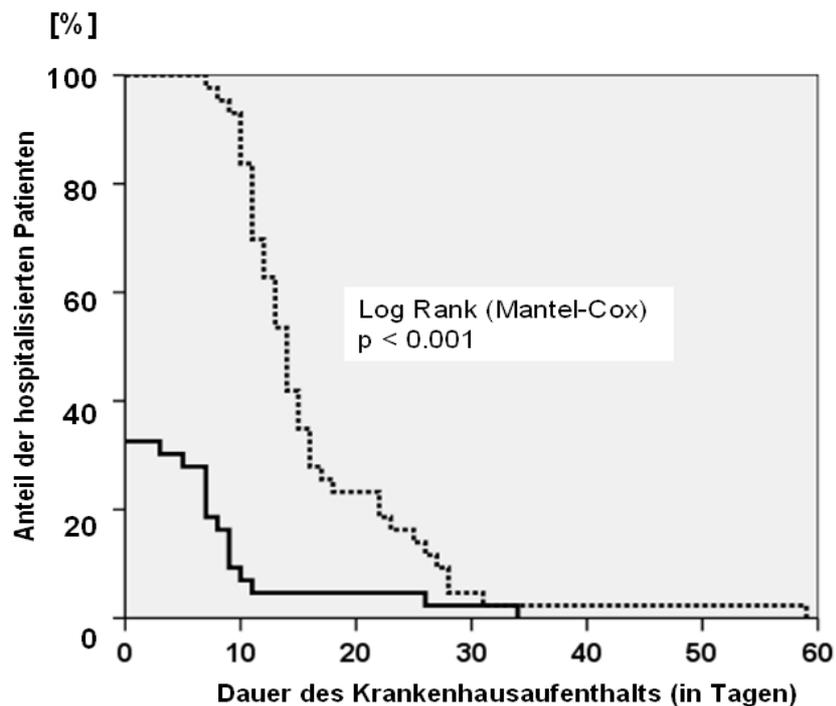


Abb. 1: Kaplan-Meier Kurve der stationären Behandlungstage beider Gruppen
gepunktete Linie: Patienten mit BSI, durchgezogene Linie: Kontrollpatienten ohne BSI

Tab. 4: Vergleich der Mediane der gesamten stationären Behandlungstage
Patienten mit Blutstrominfektion (BSI) vs. Kontrollpatienten ohne BSI

	Patienten mit BSI	Patienten ohne BSI	P-Wert
Stationäre Behandlungstage			
Median	12	0	< 0,01
Streuung	7-59	0-34	
Interquartile Streuung (IQR; 25.-75.-Perzentile)	11-18	0-7	

4.10 Intensivtherapie

Aus der Gruppe mit BSI benötigten 9 Patienten (21 %) im Zusammenhang mit dem Infektionsereignis eine intensivmedizinische Behandlung (1 - 25 Tage; Median: 4 Tage). Der Unterschied zur Patientengruppe ohne BSI war statistisch signifikant ($p = 0,017$). Bei vier der Patienten mit BSI und Intensivaufenthalt mussten zur Kreislaufstabilisierung intravenös Katecholamine verabreicht werden (Dauer 1 - 10 Tage; Median 4,5 Tage). Zwei der Patienten mussten aufgrund respiratorischer Insuffizienz intubiert und maschinell beatmet werden (8 und 16 Tage).

In der Kontrollgruppe wurde ein Patient (2 %) 28 Tage intensivmedizinisch behandelt. Er erhielt drei Tage intravenös Katecholamine und wurde aufgrund eines „Acute Respiratory Distress Syndrom“ (ARDS) 24 Tage maschinell beatmet.

Dieser Patient hatte zuvor wegen eines AML-Rezidivs eine IDA-FLAG Reinduktions-Chemotherapie erhalten. Es konnte kein auslösender Infektionserreger isoliert werden.

4.11 Parenterale Ernährung

Aus der Gruppe der Patienten mit BSI mussten 14 Patienten (33 %) zwischen 4 und 30 Tagen (Median: 9 Tage) parenteral ernährt werden. Innerhalb der Kontrollgruppe waren dies 8 Patienten (19 %) zwischen 4 und 20 Tagen (Median: 7,5 Tage).

4.12 Chirurgische Interventionen

Bei 9 Patienten der Gruppe mit BSI (21 %) musste infolge der Infektion der CVAD explantiert werden. Bei einem Patient war die operative Spaltung eines Abszesses erforderlich. In der Kontrollgruppe wurde während des Beobachtungszeitraumes keine chirurgische Intervention dokumentiert.

4.13 Mortalität

Keiner der Patienten verstarb an den unmittelbaren oder mittelbaren Folgen der Infektion. Ein Patient der Gruppe mit BSI verstarb an seiner therapierefraktären Grunderkrankung (hochmalignes, mediastinales Non-Hodgkin Lymphom).

4.14 Dauer der Granulozytopenie

Bei den Patienten mit Blutstrominfektion war zumindest ausgehend vom Tag der statio-

nären Aufnahme die Zahl der Tage mit Granulozytopenie nachvollziehbar dokumentiert (Median 6 Tage; Streuung 0-41 Tage, IQR 3-10 Tage). Für die Kontrollgruppe lagen diese Informationen nicht vor, da während der ambulanten Behandlungsphasen nur vereinzelt Blutbildkontrollen durchgeführt wurden.

4.15 Kostenanalyse

Die Kosten eines stationären Aufenthaltstages (Tab. 5) wurden mit 370 Euro (bei einem Wechselkurs von 1 Euro = 1,57 US-\$ entspricht dies etwa 581 Dollar) errechnet.

Tab. 5: Auflistung der einzelnen Komponenten der Fixkosten eines stationären Behandlungstages innerhalb der Beobachtungseinheit (Bezugszeitraum 2005)

Bereich	Kosten pro Tag (€)
Verschiedene Sachleistungen und medizinisches Personal	130
Medikamente	69
Laboruntersuchungen (inklusive Mikrobiologie)	65
Blutprodukte	15
Radiologie	10
Ernährung	14
Transport	5
Verwaltung	62
<i>Summe in Euro pro stationären Behandlungstag</i>	370

Der stationäre Aufenthalt bei Patienten mit BSI verlängerte sich im Median um 12 Tage (IQR 8,5 –16 Tage). Hieraus ergeben sich bei Tagesfixkosten von 370,- € mediane zusätzliche Kosten der Behandlung einer BSI von $12 \times 370 \text{ €} = 4.440 \text{ Euro}$ (IQR 3.145 – 5.920 Euro) pro Ereignis. Dies entspricht 6.970 US Dollar (IQR 4.938 – 9.294 \$) pro Ereignis.

5. Diskussion

5.1 Verlängerung der stationären Behandlungsdauer

Die hier vorgestellte Studie untersucht erstmals bei pädiatrisch-onkologischen Patienten eines deutschen Behandlungszentrums die mediane Verlängerung der stationären Behandlungsdauer infolge einer Blutstrominfektion. Sowohl die Patientengruppe mit BSI, als auch die Kontrollpatienten befanden sich zu dem für die matched pairs Analyse relevanten Zeitpunkt in einer intensiven Behandlung ihrer onkologischen Grunderkrankung. Im Median verlängerte sich der stationäre Aufenthalt der Patienten mit BSI um 12 Tage (IQR 8,5 –16 Tage).

Wisplinghoff und Mitarbeiter (2003) (Universitätsklinikum Köln) konnten in einer Fall-Kontrollstudie mit insgesamt 168 erwachsenen onkologischen Patienten eine signifikant verlängerte mittlere Liegedauer um 8 Tage für die Patientengruppe mit Blutstrominfektion nachweisen (37 vs. 29 Tage; $P = .002$). Im Unterschied zu unseren Ergebnissen, die keinen infektionsassoziierten Todesfall dokumentiert haben, lag die Letalität bei den erwachsenen Krebspatienten mit Blutstrominfektion bei 12 %. Ein wichtiger Unterschied in der Konzeption der beiden Studien ist, dass Wisplinghoff und Mitarbeiter (2003) bei der Auswahl der Kontrollgruppe ausschließlich auf stationär behandelte Patienten zurückgriffen, während in der eigenen Studie das Kriterium gleicher Behandlungstag im gleichen Therapieprotokoll zielführend war.

Eine methodisch ähnlich konzipierte U.S.-amerikanische Studie (Sparling et al., 2007) untersuchte den Zusammenhang zwischen der Behandlungsdauer und einer postoperativen Wundinfektion bei 32 pädiatrischen Patienten ohne Immundefizienz oder sonstige hochgradige Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion (Casanova et al., 2006). Die Wundinfektion verlängerte den stationären Aufenthalt im Mittel um 10,6 Tage ($p = 0,02$). Eine weitere Arbeit von Slonim und Mitarbeitern (2001) beziffert die Verlängerung des stationären Aufenthalts für pädiatrische Patienten auf einer Intensivstation infolge einer nosokomialen Blutstrominfektion auf 14,6 Tage pro Fall. Stone und Mitarbeiter (2003) untersuchten eine ähnliche Fragestellung anhand einer Kohortenstudie, in der die Dauer der stationären Behandlung bei intensivmedizinischen Frühgeborenen ermittelt wurde. Die mit dem multiresistenten Erreger eines nosokomialen Ausbruchs (*Klebsiella pneumoniae*) kolonisierten oder infizierten Neugeborenen ($n=22$) hatten einen signifikant längeren stationären Aufenthalt (Differenz 6 Tage).

5.2 Zusätzliche Kosten der stationären Behandlung bei Patienten mit Blutstrominfektion

Nach den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie ergeben sich bei Tagesfixkosten von 370,- € mediane zusätzliche Kosten der Behandlung einer BSI von 4.440 Euro (IQR 3.145 – 5.920 Euro) pro Ereignis. Dies entspricht 6.970 US Dollar (IQR 4.938 – 9.294 \$) pro Ereignis.

Vergleichbare Untersuchungen aus pädiatrisch-onkologischen Behandlungszentren liegen bisher nicht vor. Die zuvor angeführte Analyse an erwachsenen onkologischen Patienten von Wisplinghoff und Mitarbeitern (2003) kalkuliert zusätzliche Kosten von 3.200 US-\$ pro Infektionsereignis. In der bereits zitierten Studie von Sparling und Mitarbeitern (2007) lagen die zusätzlichen Kosten infolge einer postoperativen Wundinfektion bei 27.288 US Dollar pro Ereignis. Bei Patienten, die aufgrund einer postoperativen Wundinfektion nach zwischenzeitlicher Entlassung wieder aufgenommen wurden, erfolgte in diesem Zentrum durch das krankenhausinterne Controlling automatisch eine entsprechende Zuordnung.

Eine ähnliche Größenordnung für die zusätzlichen Behandlungskosten findet sich in der U.S.-amerikanischen Untersuchung von Elward und Mitarbeitern (2005), die diese Fragestellung in Bezug auf Blutstrominfektionen bei 911 pädiatrischen Intensivpflegepatienten untersuchte. In dieser prospektiven Studie waren die Kinder aus den beiden Gruppen (mit und ohne BSI) vergleichbar hinsichtlich Alter, zugrunde liegender Erkrankung, Schweregrad und Beatmungstagen. Die Behandlung von 57 Patienten mit BSI verursachte im Mittel zusätzliche Kosten von 39.219 US-Dollar pro Fall. Ältere Arbeiten von Dominguez et al. (2001) mit 50.362 US-Dollar pro Infektionsereignis aus den Jahren 1993 bis 1994 und Slonim et al. (2001) mit 46.133 US-Dollar aus den Jahren 1996 bis 1998 geben noch höhere Summen für zusätzliche Kosten einer nosokomialen Infektion bei pädiatrischen Patienten einer Intensivstation an. Wahrscheinlich sind die Kosten eines Behandlungstages auf der Intensivstation um ein vielfaches höher. Studien, die das Risikoprofil der miteinander verglichenen Patienten nicht ausreichend berücksichtigen, überschätzen wahrscheinlich die zusätzlichen Kosten von Komplikationen (Schulgen et al., 2000).

Die der eigenen Untersuchung zugrunde liegende matched pairs Analyse vermeidet diesen Bias.

5.3 Wichtige Unterschiede zu anderen Untersuchungen

Zwischen anderen Untersuchungen und der hier vorgestellten Studie gibt es wesentliche Unterschiede, die nicht nur das Patientenkollektiv, sondern auch die Kalkulation der Kosten betreffen.

Die in der eigenen Studie angegebenen Kosten sind Mindestkosten, die sich aus den mittleren Fixkosten eines stationären Behandlungstages in der entsprechenden Behandlungseinheit multipliziert mit der medianen Verlängerung der Liegedauer in der Patientengruppe mit BSI ergeben. Untersuchungen zu den exakten Kosten jedes einzelnen Falls sind mit den am Universitätsklinikum Bonn verfügbaren elektronischen Ressourcen der Patientenverwaltung nicht durchführbar. Hierzu müssten z.B. auch alle regulären und besonderen Arzneimittelausgaben sowie die Kosten jeder einzelnen diagnostischen Untersuchung (Mikrobiologie, Labor, Bildgebung) bezogen auf den Einzelfall in nachvollziehbarer Weise dokumentiert sein.

Aus verschiedenen Gründen beschreiben die konservativen Kostenkalkulationen der eigenen Studie nur die untere Grenze der tatsächlichen Kosten. So gingen unsere Berechnungen von dem niedrigsten notwendigen Budget für radiologische Untersuchungen aus. Wir ließen nur die regulär geplante Arbeitszeit des ärztlichen und pflegenden Personals einfließen, ohne die gerade in dieser Abteilung vor dem Hintergrund einer personellen Unterbesetzung im ärztlichen Bereich regelmäßig anfallenden Überstunden zu berücksichtigen. Daneben bleiben die zusätzlich entstandenen Kosten, die sich aus der Intensivaufenthalt eines erheblichen Anteils der Patienten ergaben (21 % aller Patienten im Zusammenhang mit dem Infektionsereignis; 1 - 25 Tage; Median: 4 Tage), unberücksichtigt. Des Weiteren wurden die Kosten von operativen Eingriffen, die in ursächlichem Zusammenhang mit der Infektion standen (z.B. der Wechsel eines chirurgisch implantierten CVAD) nicht einbezogen.

Versucht man die Gesamtkosten realistisch abzuschätzen müsste auch die Abwesenheit zumindest eines Elternteils von seinem Arbeitsplatz und die hiermit verbundenen Kosten in die Analyse einbezogen werden, wie dies z.B. von Ehlken und Mitarbeiter (2005) für tiefe Atemwegsinfektionen bei Kindern versucht wurde.

5.4 Prävention durch Investition

Anhand der in dieser Studie vorgelegten Daten kann (eingedenk der oben ausgeführten

Limitationen) die Kosteneffektivität gezielter infektionspräventiver Investitionen vorausschauend kalkuliert werden (Perencevich et al., 2007). Beispielhaft soll an die in der Einführung thematisierte Präventionsmaßnahme der routinemäßigen Verwendung einer antimikrobiell wirksamen Blocklösung angeknüpft werden (Simon et al., 2008d), nach deren Ergebnissen in der beobachteten Abteilung 6 CVAD-assoziierte BSI durch Koagulase-negative Staphylokokken pro Jahr verhindert werden. Der hier vorgestellten Kostenkalkulation folgend, konnten demnach infolge der Intervention pro Jahr stationäre Behandlungskosten in Höhe von 26.000,- € eingespart werden.

Die konsequente Umsetzung Evidenz-basierter infektionspräventiver Strategien gewinnt vor dem Hintergrund des Vergütungssystems der Diagnosed Related Groups (DRG) und der nach oben begrenzten Budgetierung in der stationären Versorgung zunehmend an Bedeutung.

Genau diesen Punkt diskutierten auch Sparling und Mitarbeiter (2007). Die Autoren stellten fest, dass in dem auch dort etablierten Fallpauschalensystem in der Hälfte der Fälle einer postoperativen Wundinfektion keine angemessenen Mittel zum Ausgleich der zusätzlichen Kosten zur Verfügung standen.

Zurzeit gibt es auch im Budget spezialisierter Behandlungszentren, die Patienten mit hohem Risiko für eine nosokomiale (oder Gesundheitssystem-assoziierte) Infektion behandeln, keinen direkten Etat für die Infektionsprävention.

Die allgemein akzeptierte Tatsache, dass nosokomiale Infektionen (NI) und sog. Healthcare-associated Infections (HAI) erhebliche zusätzliche Kosten verursachen (Chrischilles and Scholz, 1999) und zumindest zum Teil durch infektionspräventive Maßnahmen vermeidbar sind (Harbarth et al., 2003; Simon et al. 2004; Simon, 2008d) hat bislang nicht zu ausreichenden Investitionen in diesem Bereich geführt. Der größte Anteil der mit einer NI verbundenen Zusatzkosten entsteht durch die Verlängerung des stationären Aufenthaltes (Haley et al., 1995; Karchmer et al., 2002; Perencevich et al., 2007) und durch Isolierungsmaßnahmen, die bei Kolonisation oder Infektion mit hochkontagiösen (Rayani et al., 2007; Simon et al. 2006c, Simon et al., 2006d, Simon et al., 2008b) oder multiresistenten Infektionserregern erforderlich sind (Farr 2004, Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut, 1999; Muto et al., 2003).

Im Hinblick auf die Etablierung von neuen Behandlungsstandards oder Präventionsmaßnahmen wird in vielen Studien mit erwachsenen Patientenkollektiven die Mortalität als der entscheidender Parameter angesehen (Basu et al. 2005). Elward und Mitarbeiter (2005) wiesen auf eine Besonderheit bei pädiatrischen Patienten hin, die auch für das eigene Patientenkollektiv relevant ist. Möglicherweise bedingt die höhere Letalität bei erwachsenen Intensivpatienten niedrigere Behandlungskosten.

Die insgesamt niedrige Letalität infektiöser Komplikationen in der pädiatrischen Onkologie konnte nur durch die ständige Optimierung des diagnostischen und therapeutischen Standards (Beutel und Simon 2005; Groll und Ritter, 2005; Laws et al., 2005b) und durch die Bereitstellung der hierfür erforderlichen strukturell-organisatorischen Ressourcen (Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V, 2006) erreicht werden.

6 Zusammenfassung

Die hier vorgestellte retrospektive Fall-Kontroll-Studie untersucht erstmals bei pädiatrisch-onkologischen Patienten eines deutschen Behandlungszentrums die mediane Verlängerung der stationären Behandlungsdauer infolge einer Blutstrominfektion. Sowohl die Patientengruppe mit BSI (n=43), als auch die nach vorab definierten Kriterien sorgfältig ausgewählten Kontrollpatienten (n=43) befanden sich zu dem für die matched pairs Analyse relevanten Zeitpunkt in einer äquivalenten intensiven Behandlung ihrer onkologischen Grunderkrankung.

Im Median verlängerte sich der stationäre Aufenthalt der Patienten mit BSI um 12 Tage (IQR 8,5 –16 Tage). Hieraus ergeben sich bei Tagesfixkosten von 370,- € mediane zusätzliche Kosten der Behandlung einer BSI von 4.440 Euro (IQR 3.145 – 5.920 Euro) pro Ereignis. Dies entspricht 6.970 US Dollar (IQR 4.938 – 9.294 \$) pro Ereignis.

Aus verschiedenen methodischen Gründen handelt es sich hier im Vergleich mit anderen bereits publizierten Studien um eine sehr konservative Beschreibung der Mindestkosten, zum Beispiel weil die Kosten aus mittleren Tagesfixkosten der Abteilung kalkuliert wurden und die mit der Infektion in 21 % der Ereignisse verbundene Intensivtherapie oder chirurgische Interventionen (Explantation des CVAD infolge der Infektion) nicht separat in die Kostenanalyse eingingen.

Anhand der in dieser Studie vorgelegten Daten kann (eingedenk der in der Diskussion detailliert ausgeführten Limitationen) die Kosteneffektivität gezielter infektionspräventiver Maßnahmen vorausschauend kalkuliert werden.

Sie liefert wichtige Argumente für das in Deutschland noch nicht ausreichend etablierte Primat der Prävention, das darauf abzielt nosokomiale oder Gesundheitssystem-assoziierte Infektionen zu verhindern und so zur Sicherheit der Behandlung aus der Perspektive des Patienten und zu einer Reduktion der Behandlungskosten beizutragen.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1	Anzahl und prozentualer Anteil der Infektionserreger bezogen auf 43 Blutstrominfektionen	22
Tab. 2	Basischarakteristika, Typ des dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheters (CVAD), Schweregrad und Erreger in der Gruppe der Patienten mit Blutstrominfektion (BSI)	23
Tab. 3	Vergleich der Basischarakteristika beider Gruppen (matched-pairs): Patienten mit und ohne Blutstrominfektion (BSI)	25
Abb. 1	Kaplan-Meier Kurve der stationären Behandlungstage beider Gruppen	26
Tab. 4	Vergleich der Mediane der gesamten stationären Behandlungstage - Patienten mit Blutstrominfektion (BSI) vs. Kontrollpatienten ohne BSI	26
Tab. 5	Auflistung der einzelnen Komponenten der Fixkosten eines stationären Behandlungstages innerhalb der Beobachtungseinheit (Bezugszeitraum 2005)	28

Literaturverzeichnis

Adam D. Infection therapy in neutropenia. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124 Suppl 1: S2

Adler A, Yaniv I, Solter E, Freud E, Samra Z, Stein J, Fisher S, Levy I. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: factors associated with catheter removal and recurrence. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28: 23-28

Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24: 38-42

Ammann RA. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. Cancer 2004; 100: 1547-1548

Ammann RA, Simon A, de Bont ES. Low risk episodes of fever and neutropenia in pediatric oncology: Is outpatient oral antibiotic therapy the new gold standard of care? Pediatr Blood Cancer 2005

Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 7958-7966

Benjamin DK, Miller Jr WC, Bayliff S, Martel L, Alexander KA, Martin PL. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 227-234

Beutel K, Simon A. Diagnostic and Management of Central Venous Line Infections in Pediatric Cancer Patients. Klin Padiatr 2005; 217: 91-100

Casanova JF, Herruzo R, Diez J. Risk factors for surgical site infection in children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 709-715

Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, Livadiotti S, Tucci F, Zanazzo G, Caselli D, Caviglia I, Parodi S. Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 634-639

Castagnola E, Conte M, Garaventa A, Tasso L, De Bernardi B, Dini G, Mori PG, Massimo L. Indwelling central venous catheter-related sepsis. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 73-74.

Castagnola E, Conte M, Parodi S, Papio F, Caviglia I, Haupt R. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children with high risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007b; 49: 672-677

Castagnola E, Molinari AC, Giacchino M, Chiapello N, Moroni C, Caviglia I, Fratino G, Haupt R. Incidence of catheter-related infections within 30 days from insertion of Hickman-Broviac catheters. *Pediatr Blood Cancer* 2007a; 48: 35-38

Chrischilles EA, Scholz DA. Dollars and sense: a practical guide to cost analysis for hospital epidemiology and infection control. *Clin Perform Qual Health Care* 1999; 7: 107-111

Christensen ML, Hancock ML, Gattuso J, Hurwitz CA, Smith C, McCormick J, Mirro Jr J. Parenteral nutrition associated with increased infection rate in children with cancer. *Cancer* 1993; 72: 2732-2738

Dettenkofer M, Jonas D, Wiechmann C, Rossner R, Frank U, Zentner J, Daschner FD. Effect of skin disinfection with octenidine dihydrochloride on insertion site colonization of intravascular catheters. *Infection* 2002; 30: 282-285.

Dominguez TE, Chalom R, Costarino Jr AT. The impact of adverse patient occurrences

on hospital costs in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29: 169-174

Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 881-890

Ehlken B, Ihorst G, Lippert B, Rohwedder A, Petersen G, Schumacher M, Forster J. Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 607-615

Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, Fraser VJ. Attributable cost of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics* 2005; 115: 868-872

Farr BM. Prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 317-322

Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, Wulff B, Havers W, Marklein G, Hasan C, Bode U. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001a; 47: 841-853

Fleischhack G, Schmidt-Niemann M, Wulff B, Havers W, Marklein G, Hasan C, Bode U. Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2001b; 9: 372-379

Forster J, Liese J, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Prophylaxe mit Palivizumab (Synagis) - Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 2003; 151: 1348.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140

Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Difference in time to detec-

tion: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003a ; 37: 469-475

Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 445-449

Gaur AH, Flynn PM, Shenep JL. Optimum management of pediatric patients with fever and neutropenia. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 825-835

Gaur AH, Giannini MA, Flynn PM, Boudreaux JW, Mestemacher MA, Shenep JL, Hayden RT. Optimizing blood culture practices in pediatric immunocompromised patients: evaluation of media types and blood culture volume. *Pediatr Infect Dis J* 2003b; 22: 545-552

Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V. Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Vereinbarung zur Kinderonkologie) vom 16. Mai 2006, geändert am 19. Dezember 2006 (Anlage 1), Inkrafttreten am 01. Januar 2007. *Bundesanzeiger* Nr. 129 vom 13. Juli 2006; S 4997

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8

Gorelick MH, Owen WC, Seibel NL, Reaman GH. Lack of association between neutropenia and the incidence of bacteremia associated with indwelling central venous catheters in febrile pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 506-510

Graubner UB, Boos J, Creutzig U, Dorffel W, Lakomek M, Niemeyer C, Schrappe M, Spaar HJ, Belohradsky BH. Antiinfectious prophylaxis in pediatric oncology. Work group "Quality Assurance" of Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Klin Padiatr* 1999; 211: 347-352

Grigull L, Beier R, Schrauder A, Kirschner P, Loening L, Jack T, Welte K, Sykora KW, Schrappe M. Invasive fungal infections are responsible for one-fifth of the infectious deaths in children with ALL. *Mycoses* 2003; 46: 441-446

Groll AH, Kurz M, Schneider W, Witt V, Schmidt H, Schneider M, Schwabe D. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre - Epidemiology, management and long-term survival. *Mycoses* 1999; 42: 431-442

Groll AH, Ritter J. Diagnosis and management of fungal infections and pneumocystis pneumonia in pediatric cancer patients. *Klin Padiatr* 2005; 217 Suppl 1: 37-66

Groll AH, Ritter J, Muller FM. Prevention of fungal infections in children and adolescents with cancer. *Klin Padiatr* 2001; 213 Suppl 1: A50-68

Haley RW, Cushion NB, Tenover FC, Bannerman TL, Dryer D, Ross J, Sanchez PJ, Siegel JD. Eradication of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1995 ; 171: 614-624

Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect* 2003; 54: 258-266, quiz 321

Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001 ; 37: 2413-2419

Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Padiatr* 1994; 124: 657-658

Isenberg H. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 2nd ed. ASM Press. 2004

Karchmer TB, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM. Cost-effectiveness of active surveillance cultures and contact/ droplet precautions for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2002; 51: 126-132

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut. Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen - Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 1999; 42: 954-958

Laws HJ, Ammann RA, Lehrnbecher T. Diagnostic Procedures and Management of Fever in Pediatric Cancer Patients. *Klin Padiatr* 2005b; 217: 9-16

Laws HJ, Kobbe G, Dilloo D, Dettenkofer M, Meisel R, Geisel R, Haas R, Gobel U, Schulze-Robbecke R. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect* 2005a

Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 399-417

Lehrnbecher T, Marshall D, Gao C, Chanock SJ. A second look at anorectal infections in cancer patients in a large cancer institute: the success of early intervention with antibiotics and surgery. *Infection* 2002; 30: 272-276

Monzon M, Oteiza C, Leiva J, Lamata M, Amorena B. Biofilm testing of *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates: low performance of vancomycin in relation to other antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 319-324.

Morrison VA, Peterson BA, Bloomfield CD. Nosocomial septicemia in the cancer patient: the influence of central venous access devices, neutropenia, and type of malignancy. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 209-216

Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 362-386

Neville K, Renbarger J, Dreyer Z. Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patient. *Semin Respir Infect* 2002 ; 17: 21-32

O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 759-769

Paulus SC, van Saene HK, Hemsworth S, Hughes J, Ng A, Pizer BL. A prospective study of septicaemia on a paediatric oncology unit: a three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. *Eur J Cancer* 2005 ; 41: 2132-2140

Perencevich EN, Stone PW, Wright SB, Carmeli Y, Fisman DN, Cosgrove SE. Raising standards while watching the bottom line: making a business case for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1121-1133

Rackoff WR, Ge J, Sather HN, Cooper HA, Hutchinson RJ, Lange BJ. Central venous catheter use and the risk of infection in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 260-267

Rayani A, Bode U, Habas E, Fleischhack G, Engelhart S, Exner M, Schildgen O, Bierbaum G, Eis-Hubinger AM, Simon A. Rotavirus infections in paediatric oncology patients: A matched-pairs analysis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 81-87

Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. ESGroup. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 260-263

Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, Baez C, Perez M, Tejeira F, McCracken GHJr. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 937-940

Schulgen G, Kropec A, Kappstein I, Daschner F, Schumacher M. Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: heterogeneity and timing of events. *J Clin Epidemiol* 2000 ; 53: 409-417

Selle B, Furtwangler R, Graf N, Kaatsch P, Bruder E, Leuschner I. Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980-2005: more frequently localized tumors and underlying disorders compared with adult counterparts. *Cancer* 2006; 107: 2906-2914

Simon A. Prävention invasiver Aspergillosen bei hochgradig Immunsupprimierten onkologischen Patienten. *Krankenhaushygiene und Infektionsverhütung* 2004; 26: 157-163

Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel P, Rutkowski S. Nosocomial infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from 7 University hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis E-Pub* May 2008a; 23, 2008: 70

Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden MM. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock™) significantly reduces CVAD-associated Gram positive infections in paediatric cancer patients. *BMC Infectious Diseases* 2008d; 8: 102-129

Simon A, Beutel K, Hasan A, Bode U. Evidenz-basierte Empfehlung zur Anwendung dauerhaft implantierter CVAD in der Pädiatrie; 3rd Edition, Bonn 2008c

Simon A, Beutel K, Marklein G, Fleischhack G. Bacterial Infections in Pediatric Cancer Patients. *Klin Padiatr* 2005b; 217: 17-36

Simon A, Bierbaum G, Engelhart S, Exner M, Kramer M, Bode U, Fleischhack G. Nosokomiale Clostridium difficile-assoziierte Erkrankungen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten - Ergebnisse einer prospektiven Surveillancestudie. *Hygiene & Medizin* 2007; 32: 170-176

Simon A, Bindl L, Kramer MH. Surveillance of nosocomial infections: prospective study in a pediatric intensive care unit. *Klin Padiatr* 2000b; 212: 2-9

Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect* 2006a; 12: 606-620

Simon A, Bode U, Fleischhack G, Kramer M. Surveillance of nosocomial infections in pediatric cancer patients. *Am J Infect Control* 2005a; 33: 611

Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000a; 21: 592-596

Simon A, Fleischhack G, Wiszniewsky G, Hasan C, Bode U, Kramer MH. Influence of Prolonged Use of Intravenous Administration Sets in Paediatric Cancer Patients on CVAD-related Bloodstream Infection Rates and Hospital Resources. *Infection* 2006b; 34: 258-263

Simon A, Groger N, Wilkesmann A, Hasan C, Wiszniewsky G, Engelhart S, Kramer MH, Bode U, Ammann RA, Fleischhack G. Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2006b; 28: 417-422

Simon A, Hasan C. Infektionen in der pädiatrischen Onkologie. *Kinder- und Jugendmedizin* 2003; 3: 227-239

Simon A, Khurana K, Wilkesmann A, Muller A, Engelhart S, Exner M, Schildgen O, Eis-Hubinger AM, Groothuis JR, Bode U. Nosocomial respiratory syncytial virus infection: Impact of prospective surveillance and targeted infection control. *Int J Hyg Environ Health* 2006c; 209: 317-324

Simon A, Schildgen O, Eis-Hubinger AM, Hasan C, Bode U, Buderus S, Engelhart S, Fleischhack G. Norovirus outbreak in a pediatric oncology unit. *Scand J Gastroenterol* 2006d; 41: 693-699

Simon A, Schildgen O, Panning M, Bode U, Eis-Hubinger AM. RSV-infection in patients with cancer – still more questions than answers. *Clin Infect Dis* 2008b; 46: 1933-1934

Simon A, Sofka K, Wiszniewsky G, Blaser G, Bode U, Fleischhack G. Wound care with antibacterial honey (Medihoney) in pediatric hematology-oncology. *Support Care Cancer* 2006a; 14: 91-97

Simon A, Traynor K, Santos K, Blaser G, Bode U, Molan PC. Medical Honey for wound care – still the 'latest resort'? *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine (eCAM)* 5 2008a

Slonim AD, Kurtines HC, Sprague BM, Singh N. The costs associated with nosocomial bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2: 170-174

Sparling KW, Ryckman FC, Schoettker PJ, Byczkowski TL, Helpling A, Mandel K, Panchanathan A, Kotagal UR. Financial impact of failing to prevent surgical site infections. *Qual Manag Health Care* 2007; 16: 219-225

Stone PW, Gupta A, Loughrey M, Della-Latta P, Cimiotti J, Larson E, Rubenstein D, Saiman L. Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-

lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 601-606

Tietz A, Frei R, Dangel M, Bolliger D, Passweg JR, Gratwohl A, Widmer AE. Octenidine hydrochloride for the care of central venous catheter insertion sites in severely immunocompromised patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 703-707

Urrea M, Rives S, Cruz O, Navarro A, Garcia JJ, Estella J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective incidence study. *Am J Infect Control* 2004; 32: 205-208

Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci F, Mura RM, Alvisi P, Zanazzo G. Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. *Eur J Cancer* 1999; 35: 770-774

Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, Bethe U, Stutzer H, Salzberger B, Fatkenheuer G, Seifert H. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 905-911

www.bundesaerztekammer.de. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämatotherapie). 2005

Danksagung

Ich danke sehr herzlich Herrn Prof. Dr. med. U. Bode für die Überlassung des Themas und die fachkundige Betreuung während der Erarbeitung dieser Studie. Vor allem aber danke ich Ihm für seine einzigartigen und immer wieder erstaunlichen Ratschläge, die noch lange nach dem Abschluss dieser Arbeit sehr wertvoll für mich sein werden.

Nicht minder herzlich bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. A. Simon für seine unermüdliche Kraft, sein stetiges Voranschreiten und sein Vorbild als Arzt und Lehrer. Ich bin froh über seinen uneingeschränkten Willen, sein Wissen mit mir zu teilen.

Die Mitarbeit an und die Zusammenarbeit auch außerhalb dieser Untersuchung mit einem guten Freund, Dr. med. N. Hepping, war mehr als eine große Hilfe.

Ohne das Wissen von Frau B. Hülsmann um nahezu jeden Patienten der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der letzten 28 Jahre wäre das Matching der Studienpatienten, aber auch eine für mich noch andauernde bereichernde Lehrzeit, nicht möglich gewesen.

Danke auch für die professionelle Unterstützung und fröhliche Ermutigung von Frau G. Wiszniewsky während der Datensuche und Verarbeitung.

Ich bin glücklich über das Vertrauen meiner Eltern und meines Bruders in das, was ich tue.

Ohne Friederike wäre ich nicht hierher gekommen – wenn es vielleicht auch deshalb länger gedauert hat.