

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Hämatologie und Onkologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Erfassung der Ätiologie, Epidemiologie und Therapie von Diarrhoen und Enterokolitiden bei
hämato-onkologischen Hochrisikopatienten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Arne Matthias Kurt Meißner
aus Erlangen

promoviert am 09. April 2014

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. O. A. Cornely

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. T. Goeser

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässigen Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/ eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 07.11.2013

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet. Die statistische Auswertung sowie die Niederschrift der Vorabpublikationen wurden gemeinsam mit Frau Privatdozentin Dr. Maria J.G.T. Vehreschild, geborene Rüping, durchgeführt.

Danksagung

Zuerst möchte ich allen Patienten danken, ohne deren Teilnahme diese Studie nicht durchführbar gewesen wäre.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Oliver A. Cornely herzlich für die Überlassung des Promotionsthemas und die außerordentlich gute wissenschaftliche Betreuung, die ich durch ihn erfahren habe. Auf seine Unterstützung und Förderung konnte ich mich immer verlassen.

Frau Privatdozentin Dr. Maria J.G.T. Vehreschild, geb. Rüping, danke ich ganz herzlich für die großartige Betreuung von Beginn des Projekts an bis zur Fertigstellung dieser Arbeit, die dank ihres Engagements, exakt so realisiert werden konnte wie geplant und ohne sie nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin gilt mein Dank den Koautoren der Publikation für die anregende sowie zielführende wissenschaftliche Zusammenarbeit und ihr Einverständnis die Publikation als Teil der Dissertationsschrift einzureichen: Frau Privatdozentin Dr. M. Vehreschild geb. Rüping, Herr Professor Dr. O.A. Cornely, Herr Professor Dr. G. Maschmeyer, Frau Dr. S. Neumann, Frau Professor M. von Lilienfeld-Toal, Herr Professor Dr. M. Karthaus, Herr M. Wattad, Herr Privatdozent Dr. P. Staib, Herr Privatdozent Dr. M. Hellmich, Frau H. Christ, Herr Dr. J.J. Vehreschild.

Ich danke dem gesamten Team des Studienzentrums II für Infektiologie für die tolle Arbeitsatmosphäre, die vielseitige Unterstützung und kollegiale Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt meiner Familie und Freunden für Korrekturen und aufmunternde Worte.

Schließlich danke ich meiner liebsten Rieke.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Neutropenie als Risikofaktor für Infektionen	7
1.2 Inzidenz und Ätiologie abdomineller Komplikationen in der Neutropenie	10
1.2.1 Diarrhoe	10
1.2.2 Neutropenische Enterokolitis	15
1.3 Empirische Therapie abdomineller Komplikationen in der Neutropenie	16
1.4 Stand der Forschung und Probleme	17
1.5 Zielsetzung	19
2. Material, Methoden und Ergebnisse	20
4. Diskussion	27
5. Zusammenfassung	32
6. Literaturverzeichnis	33
7. Lebenslauf	41

Abkürzungsverzeichnis

AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
ALL	Akute leukämische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
CABS	Chemotherapy-associated bowel syndrome
CDAD	<i>Clostridium difficile</i> assoziierte Diarrhoen
CDI	<i>Clostridium difficile</i> Infektion
CMV	Cytomegalie-Virus
CT	Computertomographie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und internistische Onkologie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i.v.	intravenös
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiples Myelom
MRT	Magnetresonanztomographie
NE	Neutropenische Enterokolitis
PCR	Polymerase chain reaction (engl.)
p.o.	per os
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitor
SZT	Stammzelltransplantation

1. Einleitung

1.1 Neutropenie als Risikofaktor für Infektionen

Die Definition und weitere Klassifikation der Neutropenie kann je nach Fachgesellschaft variieren. Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO), als Fachgruppe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinischen Onkologie (DGHO), definiert die Neutropenie als eine pathologische Verminderung der neutrophilen Granulozyten auf $< 500/\text{mm}^3$. Weiterhin erfolgt eine Unterteilung in drei Risikogruppen: niedrig (Neutropeniedauer ≤ 5 Tage), mittel (Neutropeniedauer 6-9 Tage) und hoch (Neutropeniedauer ≥ 10 Tage) [56]. Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) hingegen definiert die Neutropenie als ein Absinken der neutrophilen Granulozyten auf $< 500 /\text{mm}^3$ oder ein erwartetes Absinken $< 500 /\text{mm}^3$ in den nächsten 48 Stunden. Eine schwere Neutropenie als Hochrisikokonstellation für infektiologische Komplikationen wird hier als ein Absinken der neutrophilen Granulozyten auf $< 100 /\text{mm}^3$ definiert [29].

Besonders Patienten, die im Rahmen der Therapie von hämato-onkologischen Erkrankungen eine Chemotherapie erhalten, haben ein erhöhtes Risiko, im Rahmen einer Neutropenie eine Infektion zu entwickeln. Ohne prophylaktische Breitspektrum-Antibiotika kommt es bei neutropenischen Patienten in 40-60 % zu einer Infektion. Dies betrifft besonders Patienten mit einer schweren Neutropenie nach den IDSA Kriterien ($< 100/\text{mm}^3$), die z.B. in 16-20 % eine Bakteriämie entwickeln [13, 60, 79].

Zu den epidemiologisch gut untersuchten infektiologischen Komplikationen bei hämato-onkologischen Hochrisikopatienten gehören vor allem Blutstrominfektionen und Pneumonien [45, 63, 81]. Während in den 70er Jahren noch etwa 70 % der dokumentierten Blutstrominfektionen bei neutropenischen Patienten auf gram-negative Erreger zurückgeführt werden konnten [17], zeichnet sich seit Mitte der 80er Jahre eine Verschiebung des Erregerspektrums zu Gunsten gram-positiver

Erreger ab [28, 51]. Besonders deutlich konnte dieser Trend im Rahmen einer an 49 nordamerikanischen Krankenhäusern durchgeführten Beobachtungsstudie dargestellt werden. Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes, 1995, waren noch 62 % gram-positive Organismen für Blutstrominfektionen bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien ursächlich, im Jahr 2000 bereits 76 %. Die Mortalitätsrate bei neutropenischen Patienten lag hier bei 36 % [95]. In einer aktuellen Studie wurde dieser Trend bestätigt. Bei 3.355 Patienten mit hämatologischen Neoplasien zeigten sich in der mikrobiologischen Differenzierung zwischen den Jahren 2004 bis 2010 in 72 % gram-positive Organismen ursächlich für nosokomiale Bakteriämien [47].

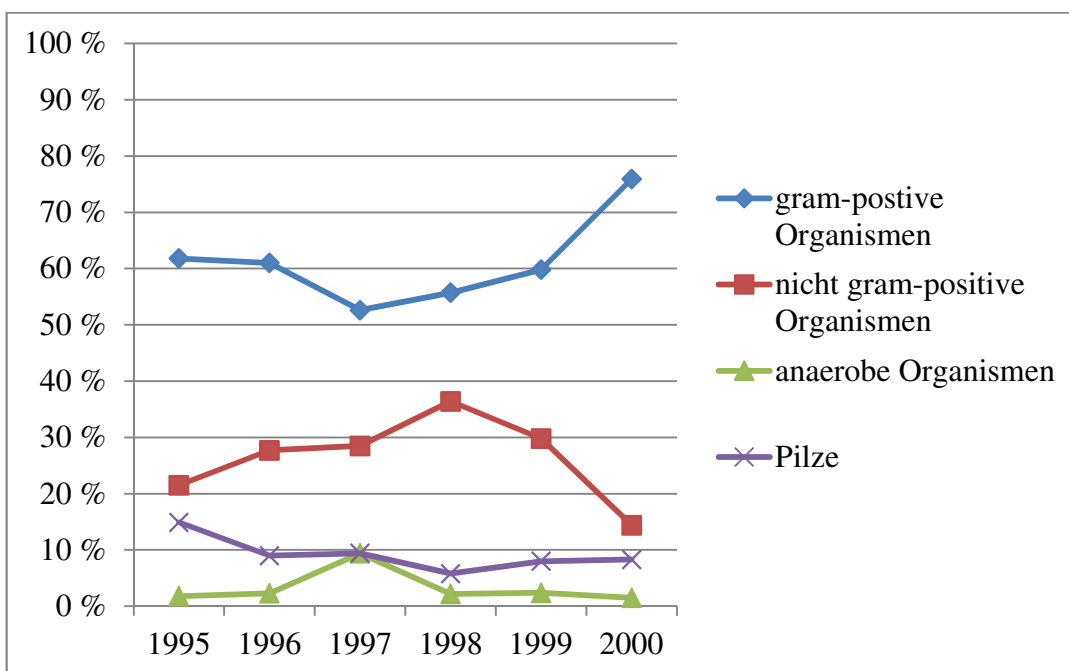


Abbildung 1: Erregerverteilung von gram-positiven, nicht gram-positiven sowie anaeroben Bakterien und Pilzen bei Blutstrominfektionen von Patienten mit hämatologischen und soliden Neoplasien, 1995-2000 [95].

Wie erwähnt, zählen Pneumonien zu den häufigen Infektionen bei hämato-onkologischen Hochrisikopatienten, die ähnlich wie Blutstrominfektionen in der Neutropenie epidemiologisch gut erfasst sind.

So werden nach intensiver Chemotherapie bei neutropenischen Patienten in 17-33 % Lungeninfiltrate bildgebend dargestellt [58, 90]. Diese sind mit einer erhöhten Letalität assoziiert [58, 62, 75, 90]. Eine umfangreiche retrospektive Untersuchung mikrobiologischer Befunde aus broncho-alveolärer Lavage bei onkologischen Patienten mit Lungeninfiltraten erbrachte in 34 % den Nachweis von Bakterien, in 22 % von Cytomegalievirus (CMV), in 15 % von *Pneumocystis jiroveci* und in 2 % von *Aspergillus* spp.[48]. Ebenso wurden in einer retrospektiven Studie die Befunde von 249 broncho-alveolärer Lavagen von 199 febrilen Patienten mit hämatologischen Neoplasien und pulmonalen Infiltraten betrachtet. Unter den pathogenen Befunden zeigten sich in 34 % Bakterien, in 19 % pathogene Pilze und zu 2 % virale Pathogene. In den Proben, die ausschließlich pathogene Bakterien enthielten, zeigten sich in der Differenzierung 12 % gram-negative und 14 % gram-positive Erreger [46].

Aber auch die weniger gut untersuchten abdominellen Komplikationen, wie z.B. Diarrhoen und Enterokolitiden stellen ein ernst zu nehmendes Risiko für den neutropenischen Patienten dar. Sie können infektiöser Genese sein, aber auch als Folge der antineoplastischen Therapie selbst auftreten [22, 34, 36, 69, 89]. Darüber hinaus können sie eine schwere Sepsis auslösen und gar zum Tode führen [34, 36].

Auf Grund ihrer Relevanz für den Therapieerfolg soll daher im folgenden Abschnitt eine genaue Darstellung von Inzidenz und Ätiologie abdomineller Komplikationen in der Neutropenie erfolgen.

1.2 Inzidenz und Ätiologie abdomineller Komplikationen in der Neutropenie

1.2.1 Diarrhoe

Als Diarrhoe wird die Steigerung der normalen Darmtätigkeit bezeichnet, charakterisiert durch Zunahme des Wassergehalts, Volumens und der Frequenz [40]. Für die praktische klinische Anwendung finden sich in der Literatur häufig Definitionen, in denen ≥ 3 ungeformte Stühle pro Tag einer Diarrhoe entsprechen [1, 9]. Im Rahmen von Zytostatikatherapien werden unterschiedliche Arten von Diarrhoen beschrieben. Hierzu zählen die sekretorischen, osmotischen, malabsorptiven, exsudativen und dysmotilen Diarrhoen, Steatorrhoen, sowie infektiöse Diarrhoen. Verschiedene Studien an neutropenischen Patienten zeigen im Rahmen einer Chemotherapie Diarrhoeinzidenzen von 19-76 % [1, 3, 36].

In den meisten Fällen Chemotherapie-assoziiertes Diarrhoen sind die toxischen Effekte der Chemotherapeutika selbst Ursache der abdominalen Komplikationen [22]. So sind etwa Chemotherapien mit täglicher Anwendung von Oxaliplatin oder Irinotecan mit einer erhöhten gastrointestinalen Toxizität und Mortalität assoziiert [26]. Für die große Bedeutung der gastrointestinalen Toxizität spricht auch die Tatsache, dass bei einer Diarrhoeinzidenz von 19-76 % bei neutropenischen Patienten in nur 5-17 % der Fälle eine infektiöse Ursache identifiziert werden konnte [1, 3, 34, 36].

Da Patienten sowohl prophylaktisch als auch im Rahmen der empirischen Therapie der febrilen Neutropenie oft über längere Zeiträume Breitspektrum-Antibiotika erhalten, können diese Therapien Auslöser einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe sein. Diese Entität stellt eine weitere nicht-infektiöse Ursache für Diarrhoen bei neutropenischen Patienten dar. Bei hospitalisierten Patienten wird von Inzidenzraten der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe zwischen 5-62 % ausgegangen [65, 70, 96]. Für Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, liegen keine belastbaren Daten zu dieser Fragestellung vor.

Pathophysiologisch kann es dabei durch eine Störung der gastrointestinalen Flora zu einer Überwucherung durch pathogene Organismen und somit zur funktionellen Störung des Kohlenhydrat- und Gallensäuremetabolismus kommen. Es können osmotische Diarrhoen resultieren. Ebenfalls können allergische und toxische Effekte der Antibiotika Einfluss auf die intestinale Mukosa haben, sowie pharmakologische Effekte die Darmmotilität beeinflussen [43].

In 7-50 % der Fälle von Antibiotika-assoziierten Diarrhoen ergibt sich aus einer intestinalen Überwucherung mit *Clostridium difficile* das Krankheitsbild der *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) [41, 71]. Die Inzidenz der CDAD bei hämato-onkologischen Hochrisikopatienten liegt laut Vorstudien zwischen 5-15 % [1, 3, 11, 34].

Clostridium difficile ist ein gram-positives, sporenbildendes Stäbchenbakterium, dessen Virulenz von der Bildung des Toxins A, B und des binary Toxins abhängt [72, 85]. Es stellt die häufigste Ursache für nosokomial erworbene, infektiöse Diarrhoen dar und spielt möglicherweise eine wichtige Rolle im Rahmen von abdominalen Anaerobierinfektionen bei hämato-onkologischen Patienten [6, 34]. Überdies sind Infektionen mit *Clostridium difficile* bei diesen Patienten schwieriger zu therapieren [18]. Unterstrichen wird seine potentiell zunehmende Bedeutung durch Arbeiten über den Verlauf abdominaler Infektionen mit hypervirulenten *Clostridium difficile* PCR Ribotyp 027 Stämmen in Deutschland und Europa. Es wurde ein signifikanter Anstieg der Morbiditäts- und Letalitätsraten im Zusammenhang mit diesem Erreger nachgewiesen [52, 54].

Die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer CDAD sind fortgeschrittenes Alter und Verabreichung einer Antibiotikatherapie, vor allem mit Clindamycin, Cephalosporinen der dritten Generation, Carbapenemen [9], aber auch Makroliden [7, 32]. Die Verabreichung von Motilitätshemmern, Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) und H₂-Antagonisten, eine Hypoalbuminämie, sowie eine mechanische

Beatmung stellen weitere Risikofaktoren für das Auftreten der CDAD dar [9, 27, 31, 44, 59, 78, 86].

Darüber hinaus kommen als Erreger infektiöser Diarrhoen bei hämato-onkologischen Patienten Bakterien [25, 35], Viren [61] und in seltenen Fällen Parasiten [30] in Betracht.

Infektiöse Diarrhoen bei neutropenischen Patienten, bedingt durch klassische bakterielle Erreger von Gastroenteritiden wie z.B. *Shigellen*, enteritische *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolica* oder *Campylobacter* spp., sind mit einer Inzidenz von 0-3 % als selten einzustufen [25, 30, 34, 35, 49, 98]. Die häufigsten viralen Erreger von Gastroenteritiden in dieser Patientengruppe sind Noro- [14] und Rotaviren [97]. Bei stammzelltransplantierten Patienten kann es neben den bereits genannten Erregern zu Infektionen mit Astroviren [19], Adenoviren [76], sowie Cytomegalievirus kommen [66]. In einer retrospektiven Studie erkrankten 18 % der Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, innerhalb eines Jahres an einer Norovirusinfektion. Viele dieser Patienten hatten zuvor bei Verdacht auf eine Graft-versus-Host Erkrankung, eine intensivierete immunsuppressive Therapie erhalten [74]. Die genauen Inzidenzen von Norovirus-Gastroenteritiden im stationären und ambulanten Bereich bei immunkompromittierten Patienten wurden bisher nicht ermittelt [14]. In einer prospektiven Studie mit 78 Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, entwickelte sich bei 12 % (9/78) eine Rotavirus-Infektion [97]. Eine prospektive, multizentrische Studie zur Adenovirus-Infektion nach allogener Stammzelltransplantation ergab eine Inzidenz für Adenovirus-Gastroenteritiden von 10 % [76].

Dennoch ist die Datenlage zu viral verursachten Diarrhoen bei immunkompromittierten Patienten unklar [80]. Generell zeigen sich bei Patienten mit

hämatologischen Erkrankungen und nach Stammzelltransplantation jedoch ausgeprägtere und prolongiertere Verläufe als bei immunkompetenten Patienten.

Besonders die Virus-Ausscheidungsdauer kann in dieser Population deutlich verlängert sein [20, 55, 73].

Infektiöse Diarrhoen bei hämato-onkologischen Patienten auf Grund von parasitärem Befall sind in den westlichen Industrienationen sehr selten. Im Rahmen einer italienischen Studie wurde in 20 Stuhlproben von 383 Patienten (5 %) mit hämato-onkologischen Erkrankungen *Cryptosporidium parvum* nachgewiesen. Es traten jedoch nur bei 5 dieser 20 Patienten schwere Diarrhoen auf [30]. Eine große europäische Beobachtungsstudie an insgesamt 14.403 allogenen stammzelltransplantierten Patienten zeigte eine auf Parasiten zurückzuführende Letalität von lediglich 0,3 % [39].

Tabelle 1: Infektiöse Ursachen von Gastroenteritiden bei immunkompetenten und immunkompromittierten Patienten, adaptiert nach [14].

Pathogen	Immunkompetenter Patient	Immunkompromittierter Patient
Virus	Norovirus Rotavirus	Norovirus Rotavirus Astrovirus Adenovirus Herpesvirus HIV (AIDS-Enteropathie) Cytomegalievirus
Bakterien	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Shigella</i> spp.	<i>Escherichia coli</i> (pathogen) <i>Salmonella</i> spp. <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium</i> complex
Parasiten	<i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i>	<i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Isospora belli</i> <i>Blastocystis hominis</i> <i>Cyclospora</i> spp. <i>Strongyloides stercoralis</i>

Pilze	<i>Microsporidium</i> spp. <i>Histoplasma</i> spp.
-------	---

spp.: Spezies, AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

1.2.2 Neutropenische Enterokolitis

Bei hämato-onkologischen Patienten kann es im Rahmen einer durch Chemotherapie oder eine neoplastische Knochenmarkinfiltration induzierten Neutropenie zum Krankheitsbild der neutropenischen Enterokolitis (NE) kommen [21].

Die neutropenische Enterokolitis wurde erstmals in den 70er Jahren als Komplikation der Behandlung kindlicher Leukämien beschrieben [93]. Danach wurde die neutropenischen Enterokolitis ebenfalls regelhaft bei Erwachsenen mit malignen hämatologischen Erkrankungen und soliden Tumoren, die chemotherapeutisch behandelt wurden, beobachtet [4, 50, 67, 87].

Das klinische Bild wird durch Fieber, abdominelle Schmerzen und eine Ileussyptomatik bestimmt [22]. Als Prädilektionsstelle der neutropenischen Enterokolitis gilt das Caecum, da dort eine verminderte Vaskularisierung, hohe Dehnbarkeit des Gewebes und eine vermehrte Konzentration an lymphatischem Gewebe vorliegt [2, 23].

Nach heutigem Verständnis wird als Ursache der Erkrankung eine Kombination aus toxischer Schädigung der intestinalen Mukosa, reduzierter Immunkompetenz in der Neutropenie und verminderter lokaler mukosaler Abwehr gegen intestinale Mikroorganismen angenommen [8, 87].

Initial wird die gesunde intestinale Mukosa durch die zytotoxische Chemotherapie und/oder Strahlentherapie geschädigt. Es folgt die Invasion der Mukosa durch intestinale Bakterien, sowie die Produktion von bakteriellen Endotoxinen als

Verursacher von Nekrosen, intramuralen Hämorrhagien und, als Folge der Durchwanderung der Darmwand, Fungämien und Bakteriämien [37, 50, 88]. Insbesondere Cytosin Arabinosid (Ara-C), Vincristin, Doxorubicin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Etoposid, Daunorubicin und Prednison werden als initiale Auslöser der neutropenischen Enterokolitis diskutiert [33, 50, 83].

Die schon im Zusammenhang mit Chemotherapie-assoziierten Diarrhoen angesprochene Veränderung der physiologischen intestinalen Flora durch die Verabreichung von Breitspektrumantibiotika, Antimykotika oder Steroiden sowie eine nachfolgende Besiedlung durch nosokomiale Flora, z.B. *Clostridium difficile*, kann ebenfalls zur Aggravation einer neutropenischen Enterokolitis beitragen [2, 5, 10]. Verschiedene Studien an neutropenischen Patienten zeigen insgesamt eine Inzidenz der neutropenischen Enterokolitis zwischen 4 % und 15 % [1, 36, 42]. Mortalitätsraten variieren zwischen 50 % und 100 % [2, 33], wobei das Versterben meist durch eine unkontrollierbare Sepsis mit oder ohne Darmperforation bedingt ist [24].

1.3 Empirische Therapie abdomineller Komplikationen in der Neutropenie

Je nach Ätiologie unterscheidet sich die Therapie abdomineller Komplikationen in der Neutropenie. Generell wird zwischen einer gezielten und einer empirischen, d.h. kalkulierten Therapie unterschieden.

Hinter abdominellen Komplikationen bei neutropenischen Patienten werden häufig anaerobe Erreger vermutet. Daher werden in dieser Situation oft Antibiotika mit einem entsprechenden Wirkungsspektrum sowie einer guten Bioverfügbarkeit im Kolon angewendet, vorwiegend Metronidazol per os (p.o.) oder intravenös (i.v.) und Vancomycin p.o.. Alternativ hat sich an einigen Zentren bei Auftreten abdomineller Komplikationen die Gabe von Gentamicin i.v. zusätzlich zur Standardtherapie der febrilen Neutropenie durchgesetzt. Gentamicin hat ein breites Aktivitätsspektrum

gegenüber Bakterien der Darmflora, die in die Entwicklung einer neutropenischen Enterokolitis involviert sein können, z.B. Enterokokken, *E. coli*, *Enterobacter* spp. und *Klebsiella* spp.. Während der Einsatz dieser empirischen Regime von Experten auf Basis einer individuellen Einzelentscheidung empfohlen wird [57, 84], findet sich in der Literatur keine wissenschaftliche Evidenz, die die Anwendung dieser Strategien unterstützen würde.

1.4 Stand der Forschung und Probleme

Die Vorarbeiten zu Epidemiologie und Verlauf der neutropenischen Enterokolitis und Diarrhoen bei hämato-onkologischen Hochrisikopatienten sind in Bezug auf Krankheitsdefinition und Patientenkollektive sehr heterogen gestaltet und deshalb auch nicht direkt vergleichbar [1, 3, 36, 38].

In einer Übersichtsarbeit über die neutropenische Enterokolitis bei Erwachsenen wurde aufgezeigt, dass es an qualitativ relevanten Studien mangelt, die sich mit dem Vergleich von antibiotischen Therapieregimen untereinander und dem Vergleich von konservativen Therapien mit chirurgischen Interventionen befassen [38]. Ebenso selten sind fundierte epidemiologische Daten zur neutropenischen Enterokolitis, da die Schwachpunkte bisheriger Studien in der Heterogenität der Patientenkollektive, einem meist retrospektiven Studiendesign, Unterschieden in der Nachbeobachtungszeit und uneinheitlichen Diagnosekriterien liegen [12].

Unter Anwendung der bisher in der Literatur häufig verwendeten Definition der neutropenischen Enterokolitis als Kombination aus Fieber, abdominellen Symptomen wie z.B. Schmerzen und Diarrhoen, sowie durch Bildgebung feststellbare Darmwandverdickungen [1, 15, 36, 38], lassen sich nur schwierig Aussagen über Patienten treffen, die zwar abdominelle Symptome aufweisen, jedoch nicht die o.a. Kriterien einer neutropenischen Enterokolitis erfüllen. Genaue Angaben über die Prognose dieser Patienten können nicht gemacht werden, da bisher kein

wissenschaftlich evaluiertes Verfahren besteht, das es ermöglicht, die grundlegenden gemeinsamen Merkmale dieser Patientengruppe bezüglich aller Chemotherapie-assoziierten abdominalen Komplikationen zeitgerecht zu erkennen.

1.5 Zielsetzung

Ziel dieser durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Studie ist die Erfassung der Inzidenz, Ätiologie und Therapie von Diarrhoen und Enterokolitiden bei hämato-onkologischen Hochrisikopatienten. Des Weiteren soll eine am Patientenbett anwendbare Methode, die eine Erkennung von Chemotherapie-assoziierten abdominalen Komplikationen zum frühestmöglichen Zeitpunkt ermöglicht, evaluiert werden.

Im Einzelnen soll untersucht werden:

- Inzidenz von Diarrhoen und Enterokolitiden bei hämato-onkologischen Hochrisikopatienten
- Beginn und Verlauf der klinischen Symptomatik
- Einfluss von Diarrhoen und anderen Chemotherapie-assoziierten abdominalen Komplikationen auf die Prognose von hämato-onkologischen Hochrisikopatienten
- Zusammenhang der Anwendung bestimmter Chemotherapieregime mit abdominalen Komplikationen
- Ätiologie und Inzidenz infektiologischer Ursachen abdominaler Komplikationen
- Anteil der nachweislich durch Anaerobier verursachten Infektionen
- Ergebnisse von abdominalen Ultraschall-, Magnetresonanztomographie (MRT)- und Computertomographie (CT)-Untersuchungen, sofern diese im Zusammenhang mit einer abdominalen Symptomatik stehen

2. Material, Methoden und Ergebnisse

„Clinically defined chemotherapy-associated bowel syndrome predicts severe complications and death in cancer patients.“[91]

Vehreschild MJ, **Meissner AM**, Cornely OA, Maschmeyer G, Neumann S, von Lilienfeld-Toal M, Karthaus M, Wattad M, Staib P, Hellmich M, Christ H, Vehreschild JJ.

Haematologica. 96(12): 1855-60, veröffentlicht Dezember 2011.

Clinically defined chemotherapy-associated bowel syndrome predicts severe complications and death in cancer patients

Maria J.G.T. Vehreschild,¹ Arne M.K. Meißner,¹ Oliver Andreas Cornely,² Georg Maschmeyer,³ Silke Neumann,⁴ Marie von Lilienfeld-Toal,⁵ Meinholf Karthaus,⁶ Mohammed Wattad,⁷ Peter Staib,⁸ Martin Hellmich,⁹ Hildegard Christ,⁹ and Jörg Janne Vehreschild¹

¹1st Department of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne; ²1st Department of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne; Clinical Trials Centre Cologne, ZKS Köln (BMBF 01KN0706), University of Cologne, Cologne; Center for Integrated Oncology COI KölnBonn, University of Cologne, Cologne; Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases CECAD, University of Cologne, Cologne; ³Department of Hematology, Oncology and Palliative Care, Ernst-von-Bergmann Klinikum, Potsdam; ⁴Department of Hematology and Oncology, Georg-August-University Göttingen, Göttingen; ⁵3rd Department of Internal Medicine, University Hospital Bonn, Bonn; ⁶Department of Hematology and Oncology, Klinikum Neuperlach, Munich; ⁷Department of Hematology/Oncology/Stem-Cell-Transplantation, Kliniken-Essen-Süd, Essen; ⁸Department of Hematology/Oncology, St. Antonius Hospital, Eschweiler, and ⁹Department of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, University of Cologne, Cologne, Germany

Funding: this study was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation), DFG RU-15781-1. OAC is supported by the German Federal Ministry of Research and Education (BMBF grant 01KN0706).

Manuscript received on June 16, 2011. Revised version arrived on July 18, 2011. Manuscript accepted on August 16, 2011.

Correspondence: Maria J.G.T. Vehreschild, Hospital of the University of Cologne, Kerpener Straße 62, 50937 Köln Germany. Phone: international +49.022.14786494. Fax international +49.021.4783611. E-mail: maria.vehreschild@ctuc.de

ABSTRACT

Background

Neutropenic patients are at risk of abdominal complications and yet the incidence and impact of these complications on patients' morbidity and mortality have not been sufficiently evaluated. We aimed to assess a clinical rule for early detection of abdominal complications leading to death or transfer to intensive care in patients with chemotherapy-associated neutropenia.

Design and Methods

This observational multicenter study was carried out in seven German hematology-oncology departments. For inclusion, neutropenia of at least 5 consecutive days was required. Risk factors for "transfer to intensive care" and "death" were assessed by backward-stepwise binary logistic regression analyses. Chemotherapy-associated bowel syndrome was defined as a combination of fever ($T \geq 37.8$ °C) and abdominal pain and/or lack of bowel movement for 72 hours or more. Five hundred and twenty-one neutropenic episodes were documented in 359 patients.

Results

The incidence of chemotherapy-associated bowel syndrome was 126/359 (35%) in first episodes of neutropenia. Transfer to intensive care occurred in 41/359 (11%) and death occurred in 17/359 (5%) first episodes. Chemotherapy-associated bowel syndrome and duration of neutropenia were identified as risk factors for transfer to intensive care ($P < 0.001$; OR 4.753; 95% CI 2.297-9.833, and $P = 0.003$; OR 1.061/d; 95% CI 1.021-1.103). Chemotherapy-associated bowel syndrome and mitoxantrone administration were identified as risk factors for death ($P = 0.005$; OR 4.611; 95% CI 1.573-13.515 and $P = 0.026$; OR 3.628; 95% CI 1.169-11.256).

Conclusions

The occurrence of chemotherapy-associated bowel syndrome has a significant impact on patients' outcome. In future interventional clinical trials, this definition might be used as a selection criterion for early treatment of patients at risk of severe complications.

Key words: neutropenia, chemotherapy-associated bowel syndrome, risk prediction.

Citation: Vehreschild MJGT, Meißner AMK, Cornely OA, Maschmeyer G, Neumann S, von Lilienfeld-Toal M, Karthaus M, Wattad M, Staib P, Hellmich M, Christ H, and Vehreschild J-J. Clinically defined chemotherapy-associated bowel syndrome predicts severe complications and death in cancer patients. Haematologica 2011;96(12):1855-1860. doi:10.3324/haematol.2011.049627

©2011 Ferrata Storti Foundation. This is an open-access paper.

Introduction

Empirical antimicrobial treatment has been recognized as an efficient means to reduce the morbidity and mortality of neutropenic patients with cancer. Major guidelines offer detailed treatment strategies for the management of fever or pulmonary infiltrates during neutropenia.¹⁻³ While abdominal complications are common in neutropenic patients, they have not been studied to a similar extent, leaving treating physicians at a loss for effective treatment strategies. A review of the literature reveals that diarrhea and neutropenic enterocolitis are the two major clinical complications in this field.^{4,11}

Where specified, definitions of diarrhea vary only slightly across trials, usually requiring at least three or four unformed stools within 24 h.^{4,12} *Clostridium difficile* (*C. difficile*) has frequently been identified as the causative pathogen, with reported incidence rates ranging from 4.8-9% in patients with acute myelogenous leukemia, from 4.9-7.5% in patients undergoing autologous stem cell transplantation and from 14-30.4% in those undergoing allogeneic stem cell transplantation.^{5,6,9,11,13,14} Other associated factors include prior use of antibiotics or certain antineoplastic agents, e.g. fluoropyrimidines, irinotecan hydrochloride, methotrexate or cisplatin.^{4,15-17}

The pathogenesis of neutropenic enterocolitis is regarded as a multifactorial process. After administration of cytotoxic agents damage to the mucosal barrier is exacerbated by bacterial, fungal and/or viral invasion. In patients with impaired host defenses, these pathogens may cause blood stream infections after penetrating bowel wall.^{12,18} Neutropenic enterocolitis has been associated with mortality rates of 50% and higher.^{9,12,19,20} Incidence rates between 3.5 and 28% have been reported.^{4,12,21} In a meta-analysis, a pooled incidence rate of 5.3% was calculated for patients with hematologic malignancies or receiving high-dose chemotherapy for solid tumors or aplastic anemia.¹⁰ All trials included were limited by their small size, retrospective design and/or varying case definitions.

Heterogeneity among the definitions of neutropenic enterocolitis is a particular matter of concern.^{4,7,9,10} Most authors agree that fever, abdominal symptoms, e.g. pain, tenderness and diarrhea, as well as demonstration of bowel wall thickening in imaging studies should be part of the definition. While such a definition can be useful to describe the full-blown picture of neutropenic enterocolitis, any intervention at this stage holds little promise with respect to the patients' outcome. Furthermore, little is known about the outcome of patients who do present with abdominal symptoms but do not fulfill the above mentioned criteria for neutropenic enterocolitis. For example, a patient may present with fever and ileus, but without bowel wall thickening. The current basis of evidence does not allow any predictions with respect to a patient's prognosis. Neutropenic enterocolitis might be one possible result of chemotherapy-associated impairment of intestinal function; however, other clinical constellations might be just as relevant.

In conclusion, the authors believe that patients at risk of clinical deterioration due to abdominal complications should be identified at the earliest stage possible. The authors hypothesize that changes in bowel habits or abdominal pain associated with fever and neutropenia are the lowest common denominator of all chemotherapy-associated abdominal conditions. In this context, the present study evaluates a clinical rule for early detection of

abdominal complications that might lead to death or transfer to intensive care in patients with chemotherapy-associated neutropenia.

Design and Methods

Study design

The present study was carried out as a multicenter observational study at seven German hematology-oncology departments from June 2009 to May 2010. All centers were using the CoDan (Cologne Nursing Standard for the Documentation of Diarrhea and Abdominal Complaints during Neutropenia) – a daily self-assessment distributed to all patients after administration of chemotherapy until the end of neutropenia – as a standard of care. Assessment included abdominal pain (yes/no), frequency of overall stools, number of formed stools, number of unformed stools, green coloration of feces (yes/no) and melena (yes/no). All patients were regularly offered assistance in filling in the CoDan. For patients unwilling or unable to fill in the CoDan, study documentation was based on the patients' records.

Patients recovering from neutropenia were screened by a study assistant (site personnel) with respect to inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria were an absolute neutrophil count of less than 500 neutrophils/ μ L or a white blood count below 1,000 leukocytes/ μ L for at least 5 consecutive days. Exclusion criteria comprised prior diagnosis of an inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis or Crohn's disease, presence of diarrhea (predefined as ≥ 3 unformed stools per day or >200 mL loose stool in patients with a rectal stool collector) or abdominal pain during or prior to administration of chemotherapy and use of prophylactic intravenous or oral metronidazole or oral vancomycin. All study assistants had been personally trained by the study coordinator (MV) before initiation of screening.

The study was approved by the ethics committee of the University of Cologne, Germany (#09-094). Being a non-interventional observational trial engaging only site-personnel involved in the care of the patients for documentation of anonymized data, no informed consent was needed for inclusion in the analysis. The study was registered at the German Clinical Trials Register (ID: DRKS00000111).²²

Documentation

Data from eligible patients were anonymized and entered into web-based electronic case report forms.²³ The information collected included: year of birth, gender, weight, height, underlying disease requiring chemotherapy, current chemotherapy regimen, administration of laxatives, proton pump inhibitors, H2 receptor blockers, anti-infective agents, duration of current neutropenic episode, frequency of formed and unformed stools, presence of abdominal pain, presence of fever ($T \geq 37.8^\circ\text{C}$), duration of stay in an intensive care unit, partial or total colectomy, death, and death attributable to abdominal complications. The design of the database enabled documentation of these items on a day-to-day basis.

In the event of (i) diarrhea, defined as three or more unformed stools per day or more than 200 mL of loose stool in patients with a fecal collector, or (ii) chemotherapy-associated bowel syndrome (CABS), defined as a combination of fever ($T \geq 37.8^\circ\text{C}$) and abdominal pain and/or lack of bowel movement for at least 72 h, the documentation was extended to include the following items: pathological findings on abdominal ultrasound, X-rays, magnetic resonance imaging and computed tomography scans, results of stool and blood cultures, and C-reactive protein and procalcitonin values. The documentation for each episode started

with the first day of chemotherapy and ended with the last day of neutropenia or death, whichever occurred first.

Statistical analysis

All statistical analyses were carried out using SPSS software (SPSS, version 18.0.2, Somer, NY, USA). Incidence rates were calculated. To assess potential risk factors for the occurrence of CABS, a backward-stepwise binary logistic regression analysis was performed. Variables were pre-defined based on a literature search on potential risk factors for abdominal complications: administration of antibiotics, duration of neutropenia and underlying disease (acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, acute lymphoblastic leukemia, solid tumor, multiple myeloma). Chemotherapeutic agents were included as follows: high dose nitrogen mustard alkylating agents (cyclophosphamide >50 mg/kg, ifosfamide >10,000 mg/m² or melphalan >200 mg/m²), low dose nitrogen mustard alkylating agents (cyclophosphamide ≤50 mg/kg, ifosfamide ≤10000 mg/m² or melphalan ≤200 mg/m²), steroids, topoisomerase inhibitors, anthracyclines, high-dose cytarabine (>3 g/m²), other pyrimidine analogues, high-dose methotrexate (>1000 mg/m²), and mitoxantrone.

To assess potential risk factors for the endpoints “transfer to intensive care” and “death”, another literature search was carried out to pre-define a set of variables: age, occurrence of fever, duration of neutropenia, occurrence of diarrhea, occurrence of CABS and underlying disease (acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, or acute lymphoblastic leukemia). Chemotherapeutic agents were included as follows: anthracyclines, high dose cytarabine (>3 g/m²), mitoxantrone. Using these variables a second backward-stepwise binary logistic regression analysis was performed.

The t-test for dependent samples was used to compare maximum C-reactive protein values within 3 days prior to and after the diagnosis of CABS.

For all analyses, a *P* value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Study population and outcomes

The study progress is shown in Figure 1. At the end of

the study period, 1,622 neutropenic episodes in 1,071 patients had been screened: 526 episodes in 362 patients fulfilled the study inclusion criteria. Five files could not be found, so 521 episodes in 359 patients were entered into the study. At least one consecutive episode was documented for 105 patients (29%).

Of the 359 patients, 208 (58%) were male. The median age was 56 years (range, 18 - 83), the median weight 75 kg (range, 38 - 154), and the median height 172 cm (range, 147-204). The median duration of first episodes of neutropenia was 9 days (range, 5-47). Indications for chemotherapy and chemotherapeutic agents administered during first episodes of neutropenia are shown in Table 1.

The overall incidence of diarrhea was 160/359 (45%) in first episodes of neutropenia and 206/521 (40%) in all episodes, while the incidence of CABS was 126/359 (35%) in first episodes and 161/521 (31%) in all episodes. Out of the 105 patients with a documented second neutropenic episode, 21/34 patients (62%) who had experienced diarrhea during their first episode relapsed in the second episode and 9/24 patients (38%) who had experienced CABS during their first episode of neutropenia relapsed in the second episode.

Transfer to intensive care was documented in 41/359 (11%) first episodes of neutropenia and in 54/521 (10%) overall episodes of neutropenia. Death occurred in 17/359 (5%) first episodes and 20/521 (4%) overall episodes.

Diarrhea

In 14/160 patients (9%) with diarrhea during their first episode of neutropenia, a potentially causative pathogen could be identified: *C. difficile* in eight patients, Rotavirus in four patients, and Adenovirus and Norovirus in one patient each. One patient with Norovirus and one patient with *C. difficile* were positive for the same pathogens in a consecutive episode of neutropenia. Other causative agents of diarrhea identified in consecutive episodes included *C. difficile* (n=4), Rotavirus (n=1), Norovirus (n=1) and *enteroaggregative E. coli* (n=1).

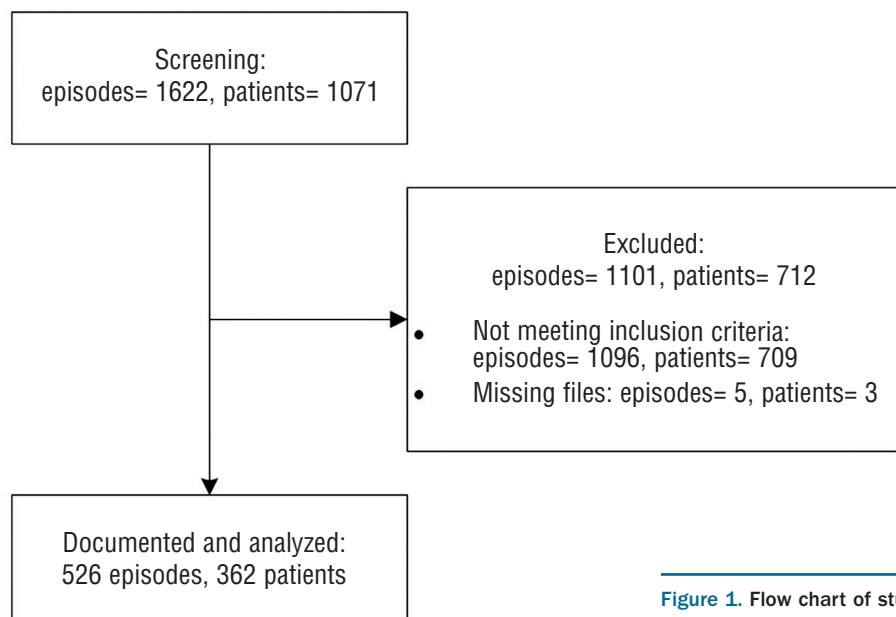


Figure 1. Flow chart of study progress.

Table 1. Indications for chemotherapy and cytostatic agents administered during first episodes of neutropenia.

Characteristic	Overall (n=359)
Indication for chemotherapy – n. (%)	
Acute myelogenous leukemia	120 (33)
Acute lymphoblastic leukemia	38 (11)
Non-Hodgkin's lymphoma	91 (25)
B-cell non-Hodgkin's lymphoma	73 (20)
T-cell non-Hodgkin's lymphoma	18 (5)
Hodgkin's lymphoma	27 (8)
Multiple myeloma	61 (17)
Solid tumors	19 (5)
Others*	9 (3)
Type of chemotherapy - n. (%)	
Pyrimidine anti-metabolites	223 (62)
Cytarabine >3 g/m ²	68 (19)
Steroids	218 (61)
Nitrogen mustard alkylating agents	187 (52)
Cyclophosphamide >50 mg/kg,	12 (3)
Ifosfamide >10000 mg/m ² ,	
Melphalan >200 mg/m ²	
Anthracyclines	129 (36)
Topoisomerase inhibitors	99 (28)
Vinca alkaloids	63 (18)
Alkylating nitrosourea compounds	55 (15)
Methotrexate	53 (15)
>1000 mg/m ²	19 (5)
Rituximab	51 (14)
Mitoxantrone	39 (11)
Purine anti-metabolites	36 (10)
Platinum analogs	21 (6)
PEG-Asparaginase	10 (3)
Tretinoin	10 (3)
Other†	29 (8)

*Chronic lymphoblastic leukemia=6, Chronic myelogenous leukemia=3 †Hydroxyurea=6, Azacitidine=3, Imatinib=3, PK 412 vs. Placebo=3, Bleomycin=4, Bortezomib=2, Clofarabine=2, Nilotinib=2, Teniposide=2, Alemtuzumab=1, Sorafenib=1.

Chemotherapy-associated bowel syndrome

Backward-stepwise binary logistic regression analysis yielded duration of neutropenia as the only risk factor for CABS ($P<0.001$; OR 1.067/d; 95% CI 1.026-1.110). In 124/161 episodes (77%) of neutropenia with documented CABS, C-reactive protein values were documented within 3 days prior to and after the diagnosis of CABS. For 124 episodes, the comparison of mean maximum values in these two time periods (before, 109 mg/L; after, 197 mg/L) by t-test showed a significant rise in C-reactive protein in the 3 days after the diagnosis of CABS ($P<0.001$; 95% CI 67-109 mg/L). Figures 2 and 3 show the absolute increase in the risk of transfer to intensive care and dying in patients with CABS.

Most patients who fulfilled the criteria for CABS and for whom a pathogen was identified from a stool sample also presented with diarrhea (95%). Only patient who tested positive for *C. difficile* had signs of CABS alone.

A pathological abdominal imaging result was documented in 23/161 neutropenic episodes (14%) with a clinical

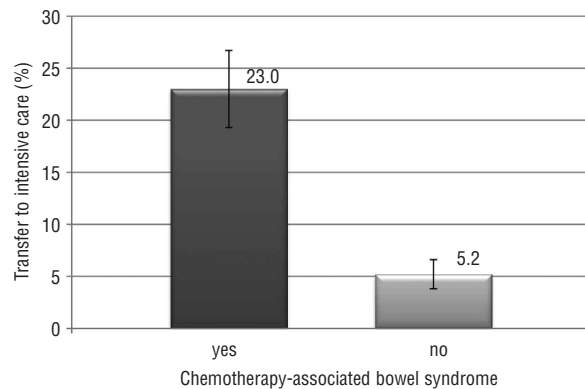


Figure 2. Absolute increase in the risk of transfer to intensive care in patients with chemotherapy-associated bowel syndrome ($P<0.0001$). Error bars denote the standard error of proportion (Wilson's method).

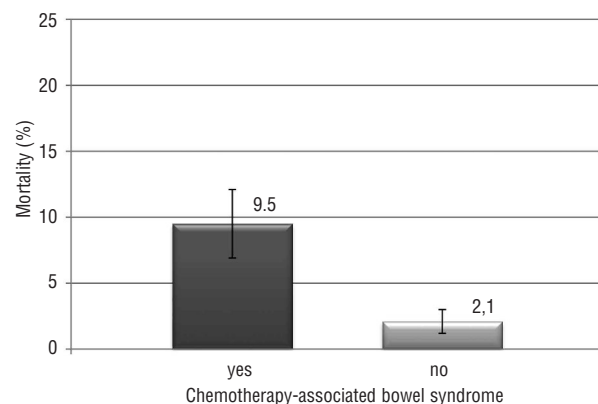


Figure 3. Absolute increase in mortality in patients with chemotherapy-associated bowel syndrome ($P<0.0043$). Error bars denote the standard error of proportion (Wilson's method).

presentation of CABS and in 23/521 overall episodes of neutropenia (4.4%). Imaging methods included abdominal ultrasound (n=17), X-ray of the abdomen (n=10) and computed tomography of the abdomen (n=10). Documented pathological findings included pneumointestine (n=1), air-fluid levels (n=3), ileus (n=5), peritoneal cavity fluid (n=7), enterocolitis not further specified (n=13), and intestinal wall thickening (n=19). In seven cases of intestinal wall thickening, the extent was specified (mean, 15 mm; range, 4-60 mm). Colectomy was performed in 2/359 (1%) first episodes of neutropenia. There were no additional colectomies during consecutive episodes.

In 52/161 episodes (32%) of neutropenia with CABS, a positive blood culture was recorded. In the case of coagulase-negative staphylococci, only repeatedly positive cultures were considered. Isolates were distributed as follows: coagulase-negative staphylococci (n=13), *E. faecium* (n=12), and Gram-negative rods (n=26). Of these 26 blood cultures, ten displayed resistance to third-generation cephalosporins (i.e. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*,

Capnocytophaga sputigena, *Brevundimonas diminuta* and ESBL-producers).

Risk factors for transfer to intensive care and death

Table 2 shows the results of backward-stepwise binary logistic regression analysis assessing potential risk factors for the endpoints “transfer to intensive care” and “death”. After multivariate analysis, only duration of neutropenia and occurrence of CABS were identified as risk factors for “transfer to intensive care” with associated odds ratios of 1.061 (95% CI 1.021-1.103) and 4.753 (95% CI 2.297-9.833), respectively.

Concerning “death”, administration of mitoxantrone and occurrence of CABS were identified as risk factors with associated odds ratios of 4.611 (95% CI 1.573-13.515), and 3.628 (95% CI 1.169-11.256), respectively.

Discussion

This is the first study to assess the epidemiology, treatment and clinical outcome of chemotherapy-associated abdominal complications in a multicenter approach. Our analysis shows a significant association between a clinical bedside rule for detection of CABS – defined as a combination of fever ($T \geq 37.8$ °C) and abdominal pain and/or lack of bowel movement for at least 72 h – and an increased mortality in patients with chemotherapy-induced neutropenia lasting at least 5 days. Mitoxantrone was also associated with an increased risk of death. This is a plausible finding, since mitoxantrone was exclusively administered as part of induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia, a regimen associated with a particularly high risk of complications. At the same time, mitoxantrone administration was not associated with the occurrence of CABS, thus underlining the independence of the latter as a risk factor.

Duration of neutropenia is a well-established risk factor for infectious complications.²⁴ In our study, duration of neutropenia was associated with the occurrence of CABS. However, the multivariate analysis of risk factors for transfer to an intensive care unit and death identified CABS as an independent risk factor, while – among others - duration of neutropenia was less powerful or even refused as a predictor of these events. This underlines that CABS is indeed a distinct risk factor for patients' morbidity and mortality.

In a prior meta-analysis by Gorschlüter *et al.*, neutropenic enterocolitis was defined as a combination of fever, abdominal pain and bowel wall thickening in any segment on ultrasound or computed tomography studies.¹⁰ A pooled incidence of neutropenic enterocolitis was reported to be 5.3% in a population of hematology and oncology patients.¹⁰ In comparison, the incidence of CABS in our study was 126/359 (35%) in first episodes of neutropenia and 161/521 (31%) in all episodes. Gorschlüter's criteria of neutropenic enterocolitis were fulfilled in 23/521 episodes (4.4%). Our clinical rule for CABS was designed to identify patients at an early pathophysiological stage of intestinal impairment. Considering that not all patients with abdominal symptoms eventually progress to develop neutropenic enterocolitis, the higher rate of CABS than of neutropenic enterocolitis was to be expected.

Of note, diarrhea alone was not associated with an increased risk of transfer to the intensive care unit or death. The incidence rates of 45% during first episodes and 40% during all episodes were well within the range of 19-67%

found in prior observational studies in hematology/oncology patients.^{4,6,9}

It is conceivable that some risk factors for the development of CABS or for death were not detected by our analysis. We tried to minimize this risk by including diverse underlying diseases and treatment regimens, and using a multicenter approach and a large sample of patients. Being a non-interventional study, some potential dispositional factors, e.g. genetic risk factors, could not be considered for the analysis.

In contrast to current reports of increasing incidence rates of *C. difficile*-associated diarrhea, in this study we documented only a moderate incidence of 5% during first episodes of neutropenia.^{25,26} The same was true for the incidence of *C. difficile* in patients with CABS (6%). These findings are in line with results from Avery *et al.*, who recently reported a 5% incidence of *C. difficile*-associated diarrhea in 61 patients with diarrhea after autologous stem cell transplantation.⁶ A second study reported an incidence rate of 7% in 875 chemotherapy-associated neutropenic episodes lasting at least 5 days.⁸ Both publications, however, described a time period prior to the emergence of the epidemic *C. difficile* strain NAP1/027. Since 2003, this strain has been repeatedly described as the cause of hospital out-

Table 2. Results of backward-stepwise binary logistic regression analysis assessing risk factors for “transfer to intensive care” and “death”.

Dependent variable: transfer to intensive care			
Variable	univariate	multivariate (only remaining variables)	
	P value	Odds Ratio	95% CI
Age	0.570		
AML or MDS	0.124		
Acute lymphoblastic leukemia	0.850		
Anthracyclines	0.144		
Diarrhea	0.576		
Duration of neutropenia	0.000	1.061*	1.021-1.103
Fever	0.025		
High dose cytarabine (>3g/m ²)	0.572		
Mitoxantrone	0.154		
CABS	0.000	4.753	2.297-9.833
Constant	0.000	0.026	n.a.
Dependent variable: death			
Variable	univariate	multivariate (only remaining variables)	
	P value	Odds Ratio	95% CI
Age	0.096		
AML or MDS	0.477		
Acute lymphoblastic leukemia	0.875		
Anthracyclines	0.271		
Diarrhea	0.765		
Duration of neutropenia	0.028		
Fever	0.123		
High dose cytarabine (>3 g/m ²)	0.247		
Mitoxantrone	0.010	4.611	1.573-13.515
CABS	0.002	3.628	1.169-11.256
Constant	0.000	0.022	n.a.

AML: acute myelogenous leukemia; *per day; CABS: chemotherapy-associated bowel syndrome; MDS: myelodysplastic syndrome.

breaks with high morbidity and mortality rates in North America and Europe.²⁷⁻²⁹

In contrast to these reports, a third observational study from 2007, including only hematology/oncology patients, found a comparatively high rate of *C. difficile* in 8/48 patients (17%) with diarrhea and in 1/11 patients (9%) with neutropenic enterocolitis.⁴ Given the small number of patients in that single-center study, the differences from our study are hardly significant and may be caused by differences in local epidemiology.

In conclusion, our study succeeded in quantifying the relevance of CABS as a complication in hematology/oncology patients and provides a bedside rule that allows prediction of adverse outcomes. This clinical rule could be of key significance in the design of interventional clinical trials,³⁰ allowing the development of prophylactic and therapeutic strategies based on easily available criteria. The intervention assessed in such a study remains to be defined. Given

the low number of anaerobic infections in the study population, the common approach of empirical metronidazole treatment does not seem promising. However, the cases of bacteremia observed during the present study may hint at the potential of empirical antibiotic regimens. Other potential approaches include the reduction of intestinal bacterial colonization or targeted intestinal colonization with non-pathogenic bacteria.

Authorship and Disclosures

The information provided by the authors about contributions from persons listed as authors and in acknowledgments is available with the full text of this paper at www.haematologica.org.

Financial and other disclosures provided by the authors using the ICMJE (www.icmje.org) Uniform Format for Disclosure of Competing Interests are also available at www.haematologica.org.

References

- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):427-31.
- Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, Brown AE, Casper C, Dubberke E, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(2):122-74.
- Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Comely OA, Einsele H, Heinz W, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer*. 2009;45(14):2462-72.
- Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S, Erguven S, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Ann Oncol*. 2007;18(1):183-9.
- Altclas J, Requejo A, Jaimovich G, Milovic V, Feldman L. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):723.
- Avery R, Pohlman B, Adal K, Bolwell B, Goldman M, Kalaycio M, et al. High prevalence of diarrhea but infrequency of documented Clostridium difficile in autologous peripheral blood progenitor cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(1):67-9.
- Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mearocci S, Chirletti P, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):756-61.
- Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, et al. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):786-91.
- Gorschluter M, Marklein G, Hofling K, Clarenbach R, Baumgartner S, Hahn C, et al. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Haematol*. 2002;117(2):351-8.
- Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IG, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol*. 2005;75(1):1-13.
- Schalk E, Bohr UR, Konig B, Scheinpflug K, Mohren M. Clostridium difficile-associated diarrhoea, a frequent complication in patients with acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2009 Jun 17. [Epub ahead of print]
- Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, Leutner C, Marklein G, Remig J, et al. Severe abdominal infections in neutropenic patients. *Cancer Invest*. 2001;19(7):669-77.
- Bilgrami S, Feingold JM, Dorsky D, Edwards RL, Bona RD, Khan AM, et al. Incidence and outcome of Clostridium difficile infection following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1999;23(10):1039-42.
- Leung S, Metzger BS, Currie BF. Incidence of Clostridium difficile infection in patients with acute leukemia and lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(3):313-5.
- Delaunoy T, Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Findlay BP, et al. Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer*. 2004;101(10):2170-6.
- Kuebler JP, Colangelo L, O'Connell MJ, Smith RE, Yothers G, Begovic M, et al. Severe enteropathy among patients with stage II/III colon cancer treated on a randomized trial of bolus 5-fluorouracil/leucovorin plus or minus oxaliplatin: a prospective analysis. *Cancer*. 2007;110(9):1945-50.
- Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, Vargas-Chanes D, Nair S, Cha SS, et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1491-8.
- Davila M, Bresalier RS. Gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Nat Clin Pract Gastr*. 2008;5(12):682-96.
- Buyukasik Y, Ozcebe OI, Haznedaroglu IC, Sayinalp N, Soylu AR, Ozdemir O, et al. Neutropenic enterocolitis in adult leukemias. *Int J Hematol*. 1997;66(1):47-55.
- Wade DS, Nava HR, Douglass HO, Jr. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer*. 1992;69(1):17-23.
- Jones GT, Abramson N. Gastrointestinal necrosis in acute leukemia: a complication of induction therapy. *Cancer Invest*. 1983;1(4):315-20.
- DRKS. Deutsches Register Klinischer Studien. 2010 [cited 2010 22.12.2010]; Available from: https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/
- Vehreschild JJ, Rüping MJ, Farowski F, Comely OA. ClinicalSurveys.net – A web-based research portal for rare infectious diseases. *Mycoses*. 2009;52:391.
- 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(2):328-40.
- Kuijper EJ, van Dissel JT, Wilcox MH. Clostridium difficile: changing epidemiology and new treatment options. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(4):376-83.
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(7):526-36.
- Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill*. 2008;13(31). pii: 18942.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2433-41.
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005;366(9491):1079-84.
- Viscoli C, Bruzzi P, Glauser M. An approach to the design and implementation of clinical trials of empirical antibiotic therapy in febrile and neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer*. 1995;31A(12):2013-22.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie ist es erstmalig gelungen, die klinische Relevanz Chemotherapie-assoziiertes abdomineller Komplikationen (engl.: Chemotherapy-associated bowel syndrome; CABS) in einem multizentrischen Setting zu quantifizieren und einen am Patientenbett erhebbaren Endpunkt zu definieren.

Unsere Analyse hat eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines CABS und einer erhöhten Letalität neutropenischer Hochrisikopatienten gezeigt.

Die logistische Regression zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten eines CABS (definiert als eine Kombination aus Fieber, abdominellen Schmerzen und/oder Obstipation für mindestens 72 Stunden) zeigte eine signifikante Assoziation mit der Dauer der Neutropenie (siehe: *Haematologica* /2011; 96(12) Seite 1858).

Schon vorhergehende Studien haben beschrieben, dass die Dauer der Neutropenie einen der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen bei hämato-onkologischen Hochrisikopatienten darstellt [13]. Als Risikofaktor für die Verlegung auf eine Intensivstation konnte in unserer Studie das Auftreten eines CABS herausgearbeitet werden, ebenso die Dauer der Neutropenie. Das Auftreten eines CABS allein zeigte jedoch mit einer Odds Ratio von 4,7 eine stärkere Assoziation mit dem Endpunkt „Verlegung auf Intensivstation“ (siehe Tabelle 2: *Haematologica* /2011; 96(12) Seite 1859). Somit ist das CABS als ein wichtiger Risikofaktor bezüglich der Morbidität eines hämato-onkologischen Hochrisikopatienten zu betrachten.

Die logistische Regression zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Versterben eines Patienten zeigte, dass das Auftreten eines CABS mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist. Auch das Chemotherapeutikum Mitoxantron konnte in diesem Zusammenhang als unabhängiger Risikofaktor herausgearbeitet werden. Vor dem

Hintergrund des bekannten Nebenwirkungsspektrums Myelosuppression, Mukositis und Kardiotoxizität [82] ist dies nachvollziehbar. Die Anwendung von Mitoxantron stellt einen Risikofaktor dar, der nicht mit dem Auftreten eines CABS assoziiert ist.

In einer 2005 von Gorschlüter et al. durchgeführten Metaanalyse, wurde die neutropenische Enterokolitis als Kombination von Fieber, abdominellen Schmerzen und eine durch Bildgebung diagnostizierte Darmwandverdickung > 4 mm definiert [38]. Die gepoolte Inzidenz der neutropenischen Enterokolitis unter hämato-onkologischen Hochrisikopatienten betrug hier 5,3 %. In unserer Studie betrug die Inzidenz des CABS 35 % in Bezug auf die pro Patient erste dokumentierte Neutropeniepisode und 31 % in Bezug auf alle Neutropeniepisoden. Überträgt man die Diagnosekriterien einer neutropenischen Enterokolitis von Gorschlüter et al. auf das von uns analysierte Patientenkollektiv, so sind in nur 23 von 521 Episoden (4,4 %) Fieber, abdominelle Schmerzen und eine Darmwandverdickung > 4 mm im Sinne einer neutropenischen Enterokolitis gegeben. An dieser Stelle sei jedoch erwähnt, dass in unserer Studie nur in 14 % der Episoden mit CABS eine bildgebende Diagnostik durchgeführt wurde und ein positives Ergebnis zeigte. Generell wurden nur auffällige Befunde dokumentiert. Die von Gorschlüter et al. verwendete Methoden zur Definition einer neutropenischen Enterokolitis und unser Vorgehen zur Erfassung eines CABS sind somit nicht direkt vergleichbar. Die erhöhte Inzidenz des CABS in unserer Studie erklärt sich durch die weniger restriktive Definition, welche dem Behandler erlaubt, Patienten schon in einem frühen Stadium der abdominellen Beeinträchtigung zu identifizieren. Dieser zeitliche Faktor erscheint entscheidend, denn schon bei anderen Infektionen hämato-onkologischer Hochrisikopatienten und immunkompromittierter Patienten wurde die Bedeutung einer schnellen Diagnose und möglichst frühen Therapie für die Senkung der Letalität aufgezeigt [16, 68].

Es ist durchaus denkbar, dass einige Risikofaktoren für die Entwicklung eines CABS in unsere Analysen nicht erfasst wurden. Durch die Erhebung einer Reihe von

Grunderkrankungen und therapeutischer Regime im Rahmen einer multizentrischen Studie mit großer Fallzahl haben wir jedoch versucht dieses Risiko zu minimieren.

Interindividuelle Veranlagungen wie z.B. genetische Risikofaktoren konnten auf Grund des nicht-interventionellen Studiendesigns in unserer Analyse natürlich nicht berücksichtigt werden.

Ebenfalls Teil unserer Studie war die Beobachtung und Dokumentation des Auftretens von Diarrhoen. Diese waren im Vergleich zum CABS jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko auf die Intensivstation verlegt zu werden oder zu versterben assoziiert. Die Inzidenz von Diarrhoen in Bezug auf alle Erstepisoden lag bei 45 % und bei 40 % in Bezug auf die Gesamtzahl dokumentierter Episoden. Die in der Literatur beschriebenen Diarrhoeinzidenzen zwischen 19 und 67 % bestätigen diese Zahlen [1, 3, 36].

Im Gegensatz zu aktuellen Veröffentlichungen, die über ein erhöhtes Auftreten von CDAD berichteten [54, 77], wurde in unserer Studie eine eher moderate Inzidenz von CDAD in Höhe von 5 % während der ersten Neutropeniepisode beobachtet. Das gleiche gilt für Patienten mit CABS. Hier ergibt sich in unserer Studie eine Inzidenz von 6 %. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Avery et al. überein, die bei 61 Patienten mit Diarrhoen nach autologer Stammzelltransplantation eine Inzidenz der CDAD von 5 % beobachteten [3]. In einer weiteren Studie, bei der 875 Chemotherapie-assoziierte Neutropenieepisoden mit einer Dauer von mindestens fünf Tagen erfasst wurden, wurde eine Inzidenz der CDAD von 7 % aufgezeigt [34]. Beide Veröffentlichungen bezogen sich jedoch auf den Zeitraum vor Auftreten hypervirulenter *Clostridium difficile* PCR Ribotyp 027 Stämme in Deutschland und anderen europäischen Regionen. Seit 2003 wurde dieser Stamm wiederholt als Verursacher von Krankheitsausbrüchen in Krankenhäusern Nordamerikas und Europas beobachtet. In diesem Zusammenhang war er mit einer hohen Morbidität und Letalität assoziiert [53, 64, 94]. Im Gegensatz zu diesen Veröffentlichungen

zeigte eine dritte Beobachtungsstudie von 2007, in der nur hämato-onkologische Patienten betrachtet wurden, vergleichsweise hohe Raten an CDAD. Bei 8 von 48 Patienten (17 %) mit Diarrhoen und bei 1 von 11 Patienten (9 %) mit neutropenischer Enterokolitis wurde *Clostridium difficile* Toxin nachgewiesen [1]. Betrachtet man das kleine Patientenkollektiv dieser monozentrischen Studie, so sind die Unterschiede zu unserer Studie gering und eventuell auf die unterschiedliche örtliche Epidemiologie zurückzuführen.

Insgesamt konnten wir in unserer Studie bei 9 % der Patienten mit Diarrhoen einen verursachenden Erreger identifizieren. Neben den oben bereits erwähnten 5 % CDAD, zeigten sich in 2,5 % durch Rotaviren und in jeweils 0,6 % durch Adeno- und Noroviren verursachte Diarrhoen. Diese Ergebnisse decken sich nicht mit den in der Literatur beschriebenen Inzidenzen viraler Gastroenteritiden, welche zwischen 10 und 18 % lagen [74, 76, 97]. Da in den oben genannten Studien nur allogenen stammzelltransplantierte Patienten betrachtet wurden, sind die Inzidenzen jedoch nur begrenzt mit den bei unserem Patientenkollektiv erhobenen Daten vergleichbar.

Auch auf Grund der limitierten Datenlage über viral verursachte Diarrhoen bei immunkompromittierten Patienten [80], erscheint die Einordnung der von uns ermittelten Inzidenzen in den Kontext der Literatur schwierig.

Im Rahmen unserer Studie wurden in 32 % der Neutropenieepisoden mit CABS pathogene Erreger in einer Blutkultur dokumentiert. Hierbei zeigte sich in 50 % das Wachstum von gram-negativen Erregern und in 50 % von gram-positiven Erregern.

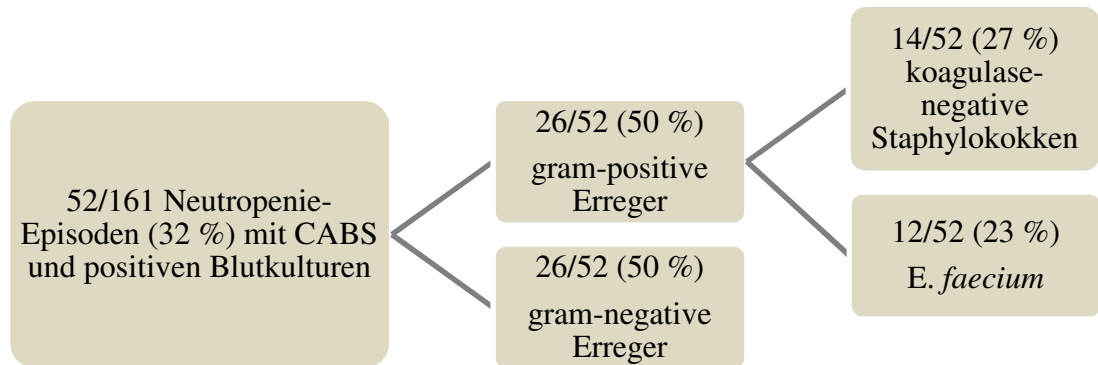


Abbildung 2: Erregerverteilung bei positiven Blutkulturen während Neutropenie-Episoden mit CABS (engl. Chemotherapy associated bowel syndrome); [91] *E. faecium*: *Enterococcus faecium*

Somit besteht innerhalb des von uns untersuchten Patientenkollektivs bei Blutstrominfektionen eine ausgeglichene Erregerverteilung zwischen gram-positiven und gram-negativen Erregern. Die von Wisplinghoff et al. beschriebene Zunahme von Blutstrominfektionen mit gram-positiven Erregern bei hämato-onkologischen Hochrisikopatienten [95] war in unsere Studie nicht zu beobachten. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die Tatsache liefern, dass im Rahmen unserer Studie speziell Patienten mit CABS erfasst wurden und die von uns beobachtete Erregerverteilung von Blutstrominfektionen am ehesten der gastrointestinalen Standortflora entspricht.

5. Zusammenfassung

Unsere durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderte Studie hat erfolgreich die Bedeutung des CABS (engl.: Chemotherapy-associated bowel syndrome), als Kombination aus Fieber, abdominellen Schmerzen und/oder Obstipation, in der Hämato-Onkologie aufgezeigt.

Die von uns am Patientenbett angewendete Methode zur Erkennung eines CABS erlaubt die Prognose negativer Auswirkungen, wie die Verlegung auf Intensivstation und das Risiko zu versterben. Dies könnte für die Durchführung zukünftiger interventioneller klinischer Studien von hoher Relevanz sein [92]. Es wird die Entwicklung von Strategien zur Prophylaxe und Therapie von Chemotherapie-assoziierten abdominellen Komplikationen durch leicht zu erhebende Kriterien ermöglicht.

Unter Berücksichtigung der relativ geringen Anzahl an Infektionen mit anaeroben Erregern in unserem Kollektiv, scheint der gängige Ansatz der empirischen Therapie mit Metronidazol wenig sinnvoll. Dennoch wird die Bedeutung einer empirischen antibiotischen Therapie auf Grund der in der vorliegenden Studie beobachteten Bakteriämien unterstrichen. In 32 % der Neutropenie-Episoden mit CABS wurde eine positive Blutkultur dokumentiert.

6. Literaturverzeichnis

1. Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S, Erguven S, Oto A, Kerimoglu U, Hayran M, and Abbasoglu O (2007). Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Ann Oncol.* 18(1): 183-9
2. Alt B, Glass NR, and Sollinger H (1985). Neutropenic enterocolitis in adults. Review of the literature and assessment of surgical intervention. *Am J Surg.* 149(3): 405-8
3. Avery R, Pohlman B, Adal K, Bolwell B, Goldman M, Kalaycio M, Hall G, Andresen S, Mossad S, Schmitt S, Mason P, and Longworth D (2000). High prevalence of diarrhea but infrequency of documented *Clostridium difficile* in autologous peripheral blood progenitor cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 25(1): 67-9
4. Avigan D, Richardson P, Elias A, Demetri G, Shapiro M, Schnipper L, and Wheeler C (1998). Neutropenic enterocolitis as a complication of high dose chemotherapy with stem cell rescue in patients with solid tumors: a case series with a review of the literature. *Cancer.* 83(3): 409-14
5. Baerg J, Murphy JJ, Anderson R, and Magee JF (1999). Neutropenic enteropathy: a 10-year review. *J Pediatr Surg.* 34(7): 1068-71
6. Barbut F, Corthier G, Charpak Y, Cerf M, Monteil H, Fosse T, Trevoux A, De Barbeyrac B, Boussougant Y, Tigaud S, Tytgat F, Sedallian A, Duborgel S, Collignon A, Le Guern ME, Bernasconi P, and Petit JC (1996). Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients. A French multicenter study. *Arch Intern Med.* 156(13): 1449-54
7. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, and Kuijper EJ (2011). *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 377(9759): 63-73
8. Bavaro MF (2002). Neutropenic enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 4(4): 297-301
9. Baxter R, Ray GT, and Fireman BH (2008). Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 29(1): 44-50
10. Bibbo C, Barbieri RA, Deitch EA, and Brolin RE (2000). Neutropenic enterocolitis in a trauma patient during antibiotic therapy for osteomyelitis. *J Trauma.* 49(4): 760-3
11. Bilgrami S, Feingold JM, Dorsky D, Edwards RL, Bona RD, Khan AM, Rodriguez-Pinero F, Clive J, and Tutschka PJ (1999). Incidence and outcome of *Clostridium difficile* infection following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 23(10): 1039-42
12. Blijlevens NM (2009). Neutropenic enterocolitis: challenges in diagnosis and treatment. *Clin Adv Hematol Oncol.* 7(8): 528-30
13. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, and Freireich EJ (1966). Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 64(2): 328-40
14. Bok K and Green KY (2012). Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *N Engl J Med.* 367(22): 2126-32

15. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, Petti MC, Meloni G, and Mandelli F (2001). Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol.* 19(3): 756-61
16. Chamilos G, Lewis RE, and Kontoyiannis DP (2008). Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis.* 47(4): 503-9
17. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, and Ramphal R (2001). Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis.* 33(7): 947-53
18. Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, and Gorbach S (2013). Resolution of Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Patients With Cancer Treated With Fidaxomicin or Vancomycin. *J Clin Oncol.* 31(19): 2493-9
19. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, Hinds M, Bowden RA, Hackman RC, Meyer WG, Mori M, Tarr PI, Oshiro LS, and et al. (1994). Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology.* 107(5): 1398-407
20. Cubitt WD, Mitchell DK, Carter MJ, Willcocks MM, and Holzel H (1999). Application of electronmicroscopy, enzyme immunoassay, and RT-PCR to monitor an outbreak of astrovirus type 1 in a paediatric bone marrow transplant unit. *J Med Virol.* 57(3): 313-21
21. Cunningham SC, Fakhry K, Bass BL, and Napolitano LM (2005). Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 50(2): 215-20
22. Davila M and Bresalier RS (2008). Gastrointestinal complications of oncologic therapy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 5(12): 682-96
23. Davila ML (2006). Neutropenic enterocolitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 9(3): 249-55
24. Davila ML (2007). Neutropenic enterocolitis: current issues in diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep.* 9(2): 116-20
25. Delaloye J, Merlani G, Petignat C, Wenger A, Zaman K, Monnerat C, Matzinger O, Beck Popovic M, Vuichard P, Ketterer N, and Tarr PE (2004). Nosocomial nontyphoidal salmonellosis after antineoplastic chemotherapy: reactivation of asymptomatic colonization? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 23(10): 751-8
26. Delaunoy T, Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Findlay BP, Thomas SP, Salim M, Schaefer PL, Stella PJ, Green E, and Mailliard JA (2004). Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer.* 101(10): 2170-6
27. Dubberke ER, Sadhu J, Gatti R, Reske KA, DiPersio JF, Devine SM, and Fraser VJ (2007). Severity of Clostridium difficile-associated disease (CDAD) in allogeneic stem cell transplant recipients: evaluation of a CDAD severity grading system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 28(2): 208-11
28. EORTC (1990). Gram-positive bacteraemia in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer.* 26(5): 569-74

29. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, and Infectious Diseases Society of A (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 52(4)
30. Gentile G, Venditti M, Micozzi A, Caprioli A, Donelli G, Tirindelli C, Meloni G, Arcese W, and Martino P (1991). Cryptosporidiosis in patients with hematologic malignancies. *Rev Infect Dis.* 13(5): 842-6
31. Gifford AH and Kirkland KB (2006). Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 25(12): 751-5
32. Gilca R, Fortin E, Frenette C, Longtin Y, and Gourdeau M (2012). Seasonal variations in *Clostridium difficile* infections are associated with influenza and respiratory syncytial virus activity independently of antibiotic prescriptions: a time series analysis in Quebec, Canada. *Antimicrob Agents Chemother.* 56(2): 639-46
33. Gomez L, Martino R, and Rolston KV (1998). Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis.* 27(4): 695-9
34. Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, and Schmidt-Wolf IG (2001). *Clostridium difficile* infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 33(6): 786-91
35. Gorschluter M, Hahn C, Ziske C, Mey U, Schottker B, Molitor E, Becker S, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG, and Glasmacher A (2002). Low frequency of enteric infections by *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* and *Campylobacter* in patients with acute leukemia. *Infection.* 30(1): 22-5
36. Gorschluter M, Marklein G, Hofling K, Clarenbach R, Baumgartner S, Hahn C, Ziske C, Mey U, Heller R, Eis-Hubinger AM, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG, and Glasmacher A (2002). Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Haematol.* 117(2): 351-8
37. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Schmitz V, Rabe C, Pauls K, Ziske C, Schmidt-Wolf IG, and Glasmacher A (2006). Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients. *BMC Infect Dis.* 6: 35
38. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T, and Glasmacher A (2005). Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol.* 75(1): 1-13
39. Gratwohl A, Brand R, Frasson F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, Einsele H, and Cordonnier C (2005). Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant.* 36(9): 757-69
40. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm

- MT, Bennis ML, Pickering LK, and Infectious Diseases Society of A (2001). Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 32(3): 331-51
41. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, and Bulpitt CJ (2007). Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *Bmj.* 335(7610): 29
 42. Hogan WJ, Letendre L, Litzow MR, Tefferi A, Hoagland HC, Pruthi RK, and Kaufmann SH (2002). Neutropenic colitis after treatment of acute myelogenous leukemia with idarubicin and cytosine arabinoside. *Mayo Clin Proc.* 77(8): 760-2
 43. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, and Reisinger EC (1998). Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 27(4): 702-10
 44. Hookman P and Barkin JS (2009). *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol.* 15(13): 1554-80
 45. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, and Young LS (2002). 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 34(6): 730-51
 46. Hummel M, Rudert S, Hof H, Hehlmann R, and Buchheidt D (2008). Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Ann Hematol.* 87(4): 291-7
 47. Huo C, Vanhems P, Nicolle MC, Michallet M, and Benet T (2013). Incidence of hospital-acquired pneumonia, bacteraemia and urinary tract infections in patients with haematological malignancies, 2004-2010: a surveillance-based study. *PLoS ONE.* 8(3): 5
 48. Joos L and Tamm M (2005). Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host: cancer chemotherapy. *Proc Am Thorac Soc.* 2(5): 445-8
 49. Kamboj M, Mihu CN, Sepkowitz K, Kernan NA, and Papanicolaou GA (2007). Work-up for infectious diarrhea after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single specimen testing results in cost savings without compromising diagnostic yield. *Transpl Infect Dis.* 9(4): 265-9
 50. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH, Jr., and Fernbach DJ (1990). Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer.* 65(4): 1041-7
 51. Klastersky J (1998). Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother.* 41: 13-24
 52. Kleinkauf N, Weiss B, Jansen A, Eckmanns T, Bornhofen B, Kuehnen E, Weil HP, and Michels H (2007). Confirmed cases and report of clusters of severe infections due to *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Germany. *Euro Surveill.* 12(11): 2
 53. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, Drudy D, Fitzpatrick F, Wiuff C, Brown DJ, Coia JE, Pituch H, Reichert P, Even J, Mossong J, Widmer AF, Olsen KE, Allerberger F, Notermans DW, Delmee M, Coignard B, Wilcox M, Patel B, Frei R, Nagy E, Bouza E, Marin M, Akerlund T, Virolainen-Julkunen A, Lyytikainen O, Kotila S, Ingebretsen A, Smyth B, Rooney P, Poxton IR, and Monnet DL (2008). Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill.* 13(31)

54. Kuijper EJ, van Dissel JT, and Wilcox MH (2007). Clostridium difficile: changing epidemiology and new treatment options. *Curr Opin Infect Dis.* 20(4): 376-83
55. Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D, Robinson S, Steward CG, Goulden NJ, Cornish JM, and Marks DI (2005). Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 36(8): 691-4
56. Link H, Buchheidt D, and Maschmeyer G (2006). Infektionen bei Neutropenie - Diagnostik und Therapie 2006 - Empfehlungen für die Praxis: Definition Neutropenie. <http://www.dgho-infektionen.de/e2735/e15599/e15600/e15612/> (Zuletzt abgerufen am 28.10.2013)
57. Link H, Buchheidt D, Maschmeyer G, Böhme A, Mahlberg R, Mousset S, Ostermann H, Penack O, and Silling G (2006). Diagnostische und therapeutische Strategien - Modifikationen oder Ergänzungen nach Symptomen, klinischem oder mikrobiologischem Befund bei Patienten mit Neutropenie und Fieber. <http://www.dgho-infektionen.de/e2735/e15599/e15600/e15650/e15708/e15725/> (Zuletzt abgerufen am 06.11.2013)
58. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, and Adam D (1994). Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol.* 69(5): 231-43
59. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, Tuye B, Beaudoin A, Frost EH, Gilca R, Brassard P, Dendukuri N, Beliveau C, Oughton M, Brukner I, and Dascal A (2011). Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. *N Engl J Med.* 365(18): 1693-703
60. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, and Heller G (1996). The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer.* 77(4): 791-8
61. Ludwig A, Adams O, Laws HJ, Schrotten H, and Tenenbaum T (2008). Quantitative detection of norovirus excretion in pediatric patients with cancer and prolonged gastroenteritis and shedding of norovirus. *J Med Virol.* 80(8): 1461-7
62. Maschmeyer G (2011). Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic cancer patients. *Curr Infect Dis Rep.* 13(6): 510-6
63. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, Heussel CP, Kahl C, Kiehl M, Lorenz J, Hof H, and Mattiuzzi G (2009). Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer.* 45(14): 2462-72
64. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr., Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, and Gerding DN (2005). An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med.* 353(23): 2433-41
65. McFarland LV (2008). Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 3(5): 563-78
66. Meyers JD, Ljungman P, and Fisher LD (1990). Cytomegalovirus excretion as a predictor of cytomegalovirus disease after marrow transplantation: importance of cytomegalovirus viremia. *J Infect Dis.* 162(2): 373-80

67. Moir CR, Scudamore CH, and Benny WB (1986). Typhlitis: selective surgical management. *Am J Surg.* 151(5): 563-6
68. Morrell M, Fraser VJ, and Kollef MH (2005). Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 49(9): 3640-5
69. Neshor L and Rolston KV (2013). Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 56(5): 711-7
70. Owens RC, Jr., Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, and Muto CA (2008). Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 46(4): 521-5
71. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, and Hunter J (2004). *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol.* 7(1): 59-62
72. Reineke J, Tenzer S, Rupnik M, Koschinski A, Hasselmayer O, Schratzenholz A, Schild H, and von Eichel-Streiber C (2007). Autocatalytic cleavage of *Clostridium difficile* toxin B. *Nature.* 446(7134): 415-9
73. Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinje J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, and Koopmans M (2002). Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 35(3): 246-53
74. Roddie C, Paul JP, Benjamin R, Gallimore CI, Xerry J, Gray JJ, Peggs KS, Morris EC, Thomson KJ, and Ward KN (2009). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clin Infect Dis.* 49(7): 1061-8
75. Rossini F, Verga M, Pioltelli P, Giltri G, Sancassani V, Pogliani EM, and Corneo G (2000). Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica.* 85(12): 1255-60
76. Runde V, Ross S, Trenschele R, Lagemann E, Basu O, Renzing-Kohler K, Schaefer UW, Roggendorf M, and Holler E (2001). Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplant.* 28(1): 51-7
77. Rupnik M, Wilcox MH, and Gerding DN (2009). *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 7(7): 526-36
78. Schalk E, Bohr UR, König B, Scheinplugg K, and Mohren M (2009). *Clostridium difficile*-associated diarrhoea, a frequent complication in patients with acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol.* 17: 17
79. Schimpff SC (1986). Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med.* 80(5C): 13-20
80. Schwartz S, Vergoulidou M, Schreier E, Loddenkemper C, Reinwald M, Schmidt-Hieber M, Flegel WA, Thiel E, and Schneider T (2011). Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 117(22): 5850-6

81. Segal BH and Freifeld AG (2007). Antibacterial prophylaxis in patients with neutropenia. *J Natl Compr Canc Netw.* 5(2): 235-42
82. Seiter K (2005). Toxicity of the topoisomerase II inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 4(2): 219-34
83. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, and Patrick CC (1993). Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis.* 17(3): 484-90
84. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, and Bartlett JG (2010). Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 50(2): 133-64
85. Starr J (2005). Clostridium difficile associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *Bmj.* 331(7515): 498-501
86. Starr JM, Martin H, McCoubrey J, Gibson G, and Poxton IR (2003). Risk factors for Clostridium difficile colonisation and toxin production. *Age Ageing.* 32(6): 657-60
87. Urbach DR and Rotstein OD (1999). Typhlitis. *Can J Surg.* 42(6): 415-9
88. van der Velden WJ, Blijlevens NM, Feuth T, and Donnelly JP (2009). Febrile mucositis in haematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 43(1): 55-60
89. van Kraaij MG, Dekker AW, Verdonck LF, van Loon AM, Vinje J, Koopmans MP, and Rozenberg-Arska M (2000). Infectious gastro-enteritis: an uncommon cause of diarrhoea in adult allogeneic and autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 26(3): 299-303
90. Vehreschild JJ, Bohme A, Buchheidt D, Arenz D, Harnischmacher U, Heussel CP, Ullmann AJ, Mousset S, Hummel M, Frommolt P, Wassmer G, Drzisga I, and Cornely OA (2007). A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *J Infect.* 55(5): 445-9
91. Vehreschild MJ, Meissner AM, Cornely OA, Maschmeyer G, Neumann S, von Lilienfeld-Toal M, Karthaus M, Wattad M, Staib P, Hellmich M, Christ H, and Vehreschild JJ (2011). Clinically defined chemotherapy-associated bowel syndrome predicts severe complications and death in cancer patients. *Haematologica.* 96(12): 1855-60
92. Viscoli C, Bruzzi P, and Glauser M (1995). An approach to the design and implementation of clinical trials of empirical antibiotic therapy in febrile and neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer.* 31A(12): 2013-22
93. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, and Singleton EB (1970). Typhlitis: a complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 109(2): 341-50
94. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, and McDonald LC (2005). Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet.* 366(9491): 1079-84
95. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, and Edmond MB (2003). Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological

- malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 36(9): 1103-10
96. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, and Svenungsson B (2001). Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 47(1): 43-50
 97. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, Bolyard EA, Bartlett J, Santos GW, and Saral R (1982). Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med.* 306(17): 1010-2
 98. Yuen KY, Woo PC, Liang RH, Chiu EK, Chen FF, Wong SS, Lau YL, Ha SY, Peiris JS, Siau H, and Chan TK (1998). Clinical significance of alimentary tract microbes in bone marrow transplant recipients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 30(2): 75-81

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.