

10

Sonderdruck

# III<sup>rd</sup> International Congress of Chemotherapy

International Society of Chemotherapy

Verhandlungen · Proceedings · Comptes Rendus

22.—27. Juli 1963 Stuttgart (Germany)

Georg Thieme Verlag · Stuttgart 1964

---

### Conclusions

Experimentally it was shown that KM may be used in treatment of tuberculosis complicating pregnancy. The drug administered in therapeutic dosage levels causes no untoward reactions in either the mother rat or fetus. Also the drug, even in large doses, seldom gives rise to acoustic disorders which are seen when KM is used. Taking the influence of KM on the kidney into consideration, it is wise to reduce or discontinue the drug when pregnancy is complicated with nephropathy. The spectrum of KM is broad and it is effective for prophylaxis and in gynecological infections. Particularly, the drug has been proven to be more effective in prophylaxis against pelvic inflammation following radical operation for cancer of the cervix than penicillin, SM or sulfa drugs. It has been clinically and experimentally proven that suppositories of KM are effective in endometritis and adnexitis caused either by tuberculosis or other acute infectious agents.

### Zusammenfassung

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß Kanamycin eine wirksame Substanz in der tuberkulostatischen Behandlung Schwangerer ist. Therapeutische Dosen ließen ernsthafte Nebenwirkungen beim Muttertier oder dem Foetus vermissen (Ratte). Auch große Dosen resultierten nur selten in Hörstörungen, die bei Streptomycin häufig sind. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen des Kanamycins auf die Niere sollte die Dosis reduziert oder das Medikament abgesetzt werden, wenn die Schwangerschaft durch eine Nephropathie kompliziert wird. Das Spektrum des Kanamycins ist sehr breit; es kann prophylaktisch und auch bei gynäkologischen Infektionen angewendet werden. Insbesondere hat sich gezeigt, daß die prophylaktische Wirkung des Kanamycins bei postoperativen Infektionen und auch Radikaloperationen wegen maligner Tumoren die des Penicillins, Streptomycins oder der Sulfonamide übertrifft. Die klinische Erfahrung und experimentelle Untersuchungen beweisen, daß Kanamycin in Zäpfchenform bei Endometritis, Adnexitis tuberculosa und auch bei akuten Infektionen wirksam ist.

C-31 K. E. HAMPEL, Berlin (Deutschland)

### Erfolge und Mißerfolge der antibiotischen Therapie bei Hämoblastosen

Wegen ihrer Häufigkeit und des schwerwiegenden Verlaufs sind bakterielle Infektionen bei Hämoblastosen vielfach eine ernste Komplikation (5, 10, 11, 16, 22). Es lag uns daran, an einem größeren Krankengut von 625 Hämoblastosepatienten\*, deren Aufteilung auf die einzelnen Krankheitsbilder aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, die Erfolge und Mißerfolge der antibiotischen Therapie zu verfolgen.

Die Häufigkeit von Infektionen bei den einzelnen Hämoblastosen ist aus Tabelle 2 zu entnehmen. Die durchschnittliche Infekthäufigkeit pro Patient, bezogen auf die Gesamtkrankheitsdauer von Diagnosestellung bis zum Tode, liegt bei der Lymphadenose bei

\* Die Aufzeichnungen über 55 Lymphadenosepatienten wurden uns von der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Moabit (Direktor: Chefarzt Dr. Schlag) und über 19 Patienten von der II. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. Schettler) freundlichst überlassen. Die Obduktionsprotokolle sowie ein Diapositiv verdanken wir dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. Masshoff). Weitere Obduktionsprotokolle wurden uns von dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Moabit (Direktor: Prof. Dr. Kloos) zur Verfügung gestellt.

Tab. 1. Patientenübersicht

	Gesamtzahl der Pat. davon gestorben	
Lymphadenose	204	134
Lymphogranulomatose	120	101
chron. Myelose	90	78
akute Leukose	64	63
Retothelsarkomatose	61	54
Plasmozytom	49	43
Lymphosarkomatose	13	11
Maligne Retikulose	11	4
M. Waldenström	5	2
M. Brill Symmers	5	3
Erythroleukose	3	3
	625	496

Tab. 2. Infekthäufigkeit bei Hämoblastosen (Krankheitsdauer von Diagnosestellung bis zum Tode)

	Patienten	Infekte	Infekte pro Patient bezogen auf	
			Gesamtkrankheitsdauer	1 Jahr der mittleren Krankheitsdauer
akute Leukose	63	76	1,2	3,6
Lymphadenose	134	365	2,7	1,7
Plasmozytom	43	48	1,1	0,9
chron. Myelose	78	74	0,9	0,4
Retothelsarkomatose	54	36	0,7	0,5
Lymphogranulomatose	101	35	0,3	0,1

Tab. 3. Pathogene Keime bei bakteriellen Infektionen von Hämoblastosepatienten

Staphylococcus aureus	44 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
E.coli	21 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Diplococcus pneumoniae	7 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
haemolisierende Streptococci	6 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Proteus	6 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Pseudomonas aeruginosa	5 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Enterococci	5 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
übrige	6 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Tab. 4. Resistente, pathogene Keime (Blättchentest) bei Hämoblastosen

	Penicillin	Penicillin	Tetra-	Oxytetra-	Chlor-	Erythro-	Oleando-
	cillin	Streptomycin	cyclin	cyclin	amphenicol	mycin	mycin
Staphylococcus aureus	85 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	66 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	37 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	50 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	22 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	12 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
E.coli haemolys.	91 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	78 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	50 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	50 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	23 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	—	—
Streptokokken	50 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	25 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	13 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	—	10 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	14 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

2,7, bei der akuten Leukose bei 1,2 und beim Plasmazytom bei 1,1. Bezieht man jedoch die Infekthäufigkeit auf 1 Jahr der mittleren errechneten Krankheitsdauer (8), so sind bei der akuten Leukose 3,6 (18, 22) der Lymphadenose 1,7, beim Plasmazytom 0,9 Infekte pro Jahr zu erwarten, während diese bei der Lymphogranulomatose vergleichsweise selten sind. Als Ursachen der bei bestimmten Hämoblastosen deutlich verminderten Infektoresistenz sind u. a. Antikörpermangel (7, 15) und die minderwertige Funktion leukämischer Leukozyten (13, 17) anzusehen. Mit 39% aller Infekte stehen rezidivierende Broncho- und Pleuropneumonien an der Spitze, gefolgt von meist ulzerös- nekrotisierenden Schleimhaut- und Hautveränderungen (4) bei Generalisationsneigung auch banaler Infekte sowie Reaktivierung und Streuung alter tuberkulöser Prozesse.

Die Übersicht (Tabelle 3) über die pathogenen Keime ergibt, daß in nahezu der Hälfte aller bakteriellen Infekte *Staphylococcus aureus* und bei einem weiteren Fünftel *Escherichia coli* gezüchtet werden können (5, 18, 22).

Daß bei Hämoblastosepatienten nicht selten interkurrente Klinikinfekte auftreten mit primär resistenten Keimen, zeigt auch die orientierende Resistenzprüfung mittels Blättchentest (Tabelle 4). Besonders bei *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* besteht

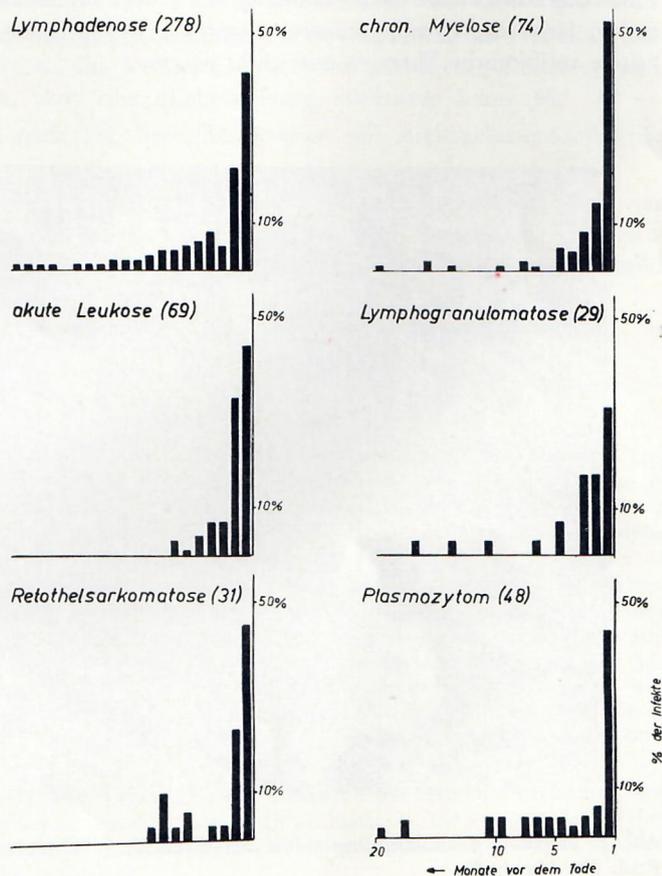


Abb. 1. Infekthäufigkeit bei Hämoblastosen in Abhängigkeit vom Sterbedatum.

auch gegenüber Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum z. T. eine hohe Resistenzwahrscheinlichkeit (23).

Der Erfolg einer antibiotischen Therapie bei Hämoblastosen hängt entscheidend von einer möglichst frühzeitigen und ausreichend hohen Dosierung ab. Primär sollten Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum (9), insbesondere bei Klinikinfekten, hochdosiert und sobald als möglich, noch vor Eintreffen der bakteriologischen Befunde, gegeben werden (11, 18). Ein Teil der rasch eintretenden, z. T. irreversiblen entzündlichen Veränderungen bei Hämoblastosen läßt sich auf diese Weise abfangen. Gegebenenfalls kann nach Resistenzbestimmung eine Umstellung auf neuere Penicillinderivate in höchstmöglicher Dosierung erfolgen. Die gleichzeitige Gabe von Human-Gammaglobulin sollte bei Hämoblastosen mit nachweisbarem Antikörpermangel, wie Lymphadenosen und Plasmozytomen erfolgen. Eine zu Beginn täglich mehrfache intravenöse Applikation des Antibiotikums kann ebenso nützlich sein wie in Einzelfällen die Kombination mit der lokalen Anwendung. Zur Beeinflussung hartnäckiger rezidivierender Bronchopneumonien, wie sie bei Hämoblastosen nicht selten auftreten, hat sich besonders die Kombination mit einer Aerosoltherapie – z. B. Inhalation von Chloromycetin-Reinsubstanz – bewährt.

Eine hochdosierte Kortikoidbehandlung, wie sie bei akuten Leukosen und in der hämolytischen Krise der Lymphadenosen notwendig werden kann, ist erst durch eine gleichzeitige antibiotische Therapie ermöglicht worden.

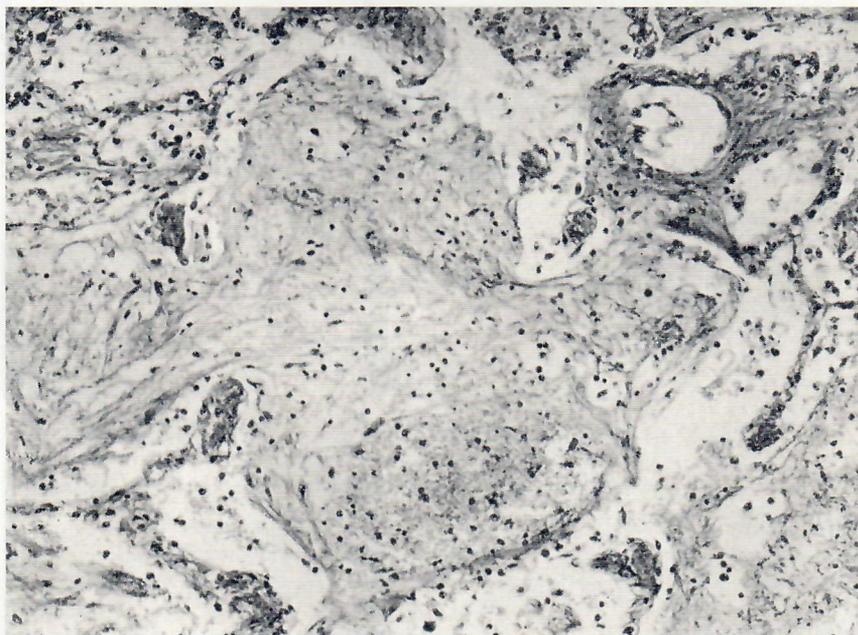


Abb. 2. Fibrinöse azelluläre Pneumonie bei chronisch leukämischer Myelose. 150× (Aufnahme: Prof. Dr. Masshoff).

Zwar ist eine Verlängerung der Lebensdauer durch Antibiotika zu erzielen (3, 12), betrachtet man jedoch die zeitliche Verteilung aller im Verlaufe der Hämoblastosen auftretenden Infektionen, so ergibt sich eine Konzentration von 40–50 Prozent auf den letzten Lebensmonat (Abb. 1). Auch ist die Infekthäufigkeit bereits 5–6 Monate vor dem Tode erhöht, doch ist hier eine Ansprechbarkeit auf die antibiotische Behandlung noch durchaus gegeben.

Die Mißerfolge der antibiotischen Therapie bei Hämoblastosen sind somit weitgehend vom Krankheitsstadium des einzelnen Patienten abhängig, wobei durch den zunehmenden Antikörpermangel, funktionelle Agranulozytose, mangelhafte Ventilation usw., schließlich unbeeinflussbare areaktive Verlaufsformen von Infekten, insbesondere Pneumonien das Schicksal der Patienten bestimmen. Bei Leukosen werden vielfach ähnliche pathologisch-anatomische Bilder wie bei der Agranulozytose beobachtet (1, 2, 19, 21). Das fibrinöse, z. T. hämorrhagische Exsudat zeigt häufig eine auffallende Zellarmut, wobei reife Granulozyten fast vollständig fehlen können. In der Umgebung von Bakterienhaufen findet man lediglich Nekrosen, die Alveolarwände sind teilweise konfluiert. Die Abbildung 2, die wir Herrn Prof. Masshoff verdanken, läßt eine fibrinöse, azelluläre Pneumonie bei einem Patienten mit chronischer, zuletzt entdifferenzierter Myelose erkennen. Eine therapeutische Beeinflussbarkeit ist in diesen Fällen kaum mehr gegeben.

Die prophylaktische Anwendung von Antibiotika bei infektgefährdeten Hämoblastosepatienten ist kontraindiziert, da ein Wechsel der potentiell pathogenen Keime zu antibiotikaresistenten Stämmen, bzw. eine Pilzbesiedelung resultieren kann (6).

Staphylokokkenenteritiden nach 187 Behandlungsserien mit Breitspektrumantibiotika sahen wir in 8 Fällen (20).

Wenn auch die therapeutische Beeinflussbarkeit bakterieller Infektionen weitgehend vom Hämoblastosestadium abhängig ist, so wächst doch mit der Entfernung vom Endstadium die Wahrscheinlichkeit, daß eine verminderte Infekteresistenz durch Antibiotika vorübergehend kompensiert werden kann.

### Summary

The survey of the in- and outpatients of the department of hematology of the I. Medical Dept. of the Free University of Berlin showed a definitely decreased resistance toward infections in all hemoblastosis. This is especially true in chronic lymphosidic leukemia, chronic myelogenous leukemia, acute leukemias and plasmocytoma and is due to the lack of funktioning granulocytes and antibodies as well as to the development of hemorrhagic diathesis. The appearance of fever in acute leukemias and chronic lymphocytic leukemias is usually due to infections. There is no doubt that the administration of antibiotic agents have lead to an increased survival time in these cases. — Thus the course of complications in lymphocytic leukemias could frequently be favourably influenced by early and sufficient antibiotic therapy combined with the administration of human gammaglobulin. The additional inhalation of pure tetracycline was particularly successful in the treatment of bronchial pneumonia. — Frequently the therapy of hemolytic crises in advanced cases was made possible only by application of suitable antibiotics.

On the other hand, the results were neglociable and areactive pneumonia, enterocolitis and septic processes in advanced cases of hemoblastosis. — In all instances, the appearance of fever ment a careful clinical and bacteriological evaluation. The prophylactic application of antibiotics is useless and should be avoided.

*Literatur:*

1. Baltzer, H.: Beitrag zur Kenntnis der Agranulozytose. *Virch. Arch. path. Anat.* 262, 681 (1926)
2. Bickhardt, K.: Über morphologische Befunde bei Entzündungsvorgängen in Fällen von Leukämie. *Fol. haematol. (Lpz.)* 32, 83 (1926)
3. Bierman, H. R., P. Cohen, J. N. McClelland and M. B. Shimkin: The effect of transfusions and antibiotics upon the duration of life in children with lymphogenous leukemia. *J. Pediatr.* 37, 455 (1950)
4. Birnbaum, W. a. R. Ahlquist: Rectal infections and ulcerations associated with blood dyscrasias. *Am. J. Surg.* 90, 367 (1955)
5. Curtin, J. A. a. D. M. Barringer: Use of antibiotics in cancer and leukemia. *J. chron. Dis.* 15, 713 (1962)
6. Dubois-Ferrière, H., R. Feuarent, H. Goldschlag, L. Burstein, C. Bouvier, H. Böhni: Septicémies à muguet (*candida albicans*) favorisées par les antibiotiques et la corisone au cours d'hémopathies malignes. *Helvet. med. acta* 22, 477 (1955)
7. Fairley, G. H.: Hypo-gammaglobulinaemia in chronic lymphatic leukaemia in relation to isoagglutinins, antibody formation and bacterial infection. VII. Europäischer Kongreß für Hämatologie, London 1959
8. Gerhartz, H., H. Frhr. v. Krefß und E. Praetorius: Über die Prognose der Hämoblastosen. *Internist* 3 131 (1962)
9. Gross, R. und H. E. Bock: Die Chemotherapie der Tumorerleiden. *Klinik d. Gegenwart* Bd. 5, 279. Urban & Schwarzenberg 1957
10. Hampel, K. E.: Über Komplikationen bei Lymphadenosen Mündn. *med. Wschr.* (1963)
11. Haut, A., M. M. Wintrobe and G. E. Cartwright: The clinical management of leukemia. *Am. J. Med.* 28, 777 (1960)
12. Heilmeyer, L. und H. Begemann: Blut und Blutkrankheiten, im Handbuch der inneren Medizin Bd. II, S. 647, Springer 1951
13. Jaffé, R. H.: Morphology of the inflammatory defense reactions in leukemia. *Arch. Path.* 14, 177 (1932)
14. Kneeland, Y. Jr. and K. M. Price: Antibiotics and terminal pneumonia. A postmortem microbiological study. *Am. J. Med.* 29, 967 (1960)
15. Larson, D. L. and Tomlinson, L. J.: Quantitative antibody studies in man. Antibody response in leukemia and other malignant lymphomata. *J. clin. Invest.* 32, 317 (1953)
16. Louis, J., Best, W. R., M. H. Lepper, L. R. Limarzi: Leukemia, fever, infection and death. VII. *Kongr. Intern. Ges. Hämatol.* 207, Boston, Mass. 1956
17. Perillie, P. E. and S. C. Finch: The local exsudative cellular response in leukemia. *J. clin. Invest.* 39, 1353 (1960)
18. Raab, S. O., P. D. Hoepflich, M. M. Wintrobe and G. E. Cartwright: The clinical significance of fever in acute leukemia. *Blood* 16, 1609 (1960)
19. Rotter, W.: Beitrag zur pathologischen Anatomie der agranulocytären Erkrankungen. *Virch. Arch. path. Anat.* 258, 17 (1925)
20. Schaub, F.: Schäden und Krankheiten nach Behandlung mit Antibiotica. *Internist* 3, 431 (1962)
21. Schwager, C.: Genuine Pneumonie bei Agranulozytose. *Zbl. Path.* 70, 323 (1938)
22. Silver, R. T., J. P. Utz, E. Frei and N. B. McCullough: Fever, infection and host resistance in acute leukemia. *Am. J. Med.* 24, 25 (1958)
23. Yow, E. M., M. D. Yow, G. K. Womack, T. Sakuma and O. T. Monzon: The management of hospital acquired staphylococcal infections. *Arch. Int. Med.* 102, 948 (1958)

C-33 L. EIDUS and G. BENNIS, Ottawa (Canada)

### Inhibition of Tetracycline Activity in Biological Material

The effect of bivalent cations on the bacteriostatic action of oxytetracycline has been investigated by Weinberg (1-3). His experiments demonstrated that ferrous, ferric and magnesium salts reduce the bacteriostatic activity of oxytetracycline, while copper, cobalt and calcium ions have little or no effect on its activity. The combination of these metals produced no additive effect whatsoever, since the extent of the tetracycline inhibiting effect was dependent only on the more active component of the combination.

Because biological materials contain bivalent cations, it was decided to examine the tetracycline toxicity reversing activity of these cations individually and in combination, and to determine the rate of tetracycline inactivation in the urine. The obstinate character of urinary infections accentuates the need for a study of the conditions in which the antibiotics display their activity. Furthermore, an attempt was made to screen substances which might diminish the tetracycline inhibiting effect of the bivalent cations.