

---

## 32.7 Therapie und Prophylaxe von Infektionen bei Neutropenie

H. Link, G. Maschmeyer

### 1 Einleitung

Die zytostatische Chemotherapie bösartiger Erkrankungen führt häufig zum Abfall der neutrophilen Granulozyten und zur mehrtägigen Granulozytopenie bzw. Neutropenie. Das Risiko einer Infektion nimmt unterhalb von 1000/ $\mu$ l neutrophilen Granulozyten signifikant zu. Ausmaß und Dauer der Neutropenie beeinflussen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit von Infektionen. Patienten mit einer länger als 10 Tage anhaltenden schweren Neutropenie ( $< 100/\mu$ l) entwickeln in mehr als 80% der Fälle Infektionen.

Die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen durch pathogene Keime und opportunistische Krankheitserreger ist unterschiedlich stark ausgeprägt, abhängig von zusätzlich betroffenen Abwehrsystemen des Körpers. Im Vordergrund steht jedoch die Neutropenie und erst in zweiter Linie folgt der Mangel an Lymphozyten oder Antikörpern. Häufig ist die Neutropenie begleitet von einer ausgeprägten chemotherapieinduzierten Schädigung der Schleimhäute. Die Zerstörung von Abwehrbarrieren von Haut und Schleimhäuten durch Tumorwachstum erleichtert ebenfalls die Penetration von Infektionserregern aus dem Magen-Darm-Trakt. Bei intensiver Chemo- und/oder Strahlentherapie stellen Schädigungen der Schleimhäute im Mund und Magen-Darm-Trakt sogar einen wesentlichen Risikofaktor dar. Insbesondere nach myeloablativer Therapie tritt für 7–10 Tage eine schwere Mukositis mit massiver Keimeinschwemmung und Blutungsgefahr auf. Das Zusammentreffen von Neutropenie, Lymphozytopenie und Schleimhautschädigungen nach myeloablativer Therapie erhöht das Risiko schwerer Infektionen um ein Vielfaches, verglichen mit einer üblichen intensiven Chemotherapie. Bei neutropenischen Patienten ist Fieber oft das einzige Zeichen einer Infektion. 50% von ihnen haben initial eine dokumentierte Infektion, während bei den anderen Patienten keine Infektion lokalisierbar ist.

- Auch wenn es nicht gelingt, den Infektionsort zu definieren, muß unverzüglich eine antibiotische Therapie eingeleitet werden, um einen lebensbedrohlichen Infektionsverlauf zu vermeiden.

Die empirische Therapie richtet sich nach den Erregern, die bei nachgewiesener Infektion gefunden werden, und nach Ergebnissen von Studien sowie nach der aktuellen Erreger- und Resistenzlage (Hughes et al. 2002).

Prinzipiell müssen die relevanten gramnegativen und grampositiven Erreger erfaßt werden (s. Tabelle 2). In Deutschland wurden seit 1986 zwei multizentrische Therapiestudien von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie durchgeführt (PEG-Studien I und II) mit dem Ziel, die Behandlungsstrategien bei neutropenischen Patienten mit Fieber zu verbessern (Link et al. 1994 u. 1997). Die PEG-Studie I zeigte, daß die jeweiligen Zweierkombinationen (Duotherapien) von Acylaminopenizillinen mit Drittgenerations-Cephalosporinen oder Aminoglykosiden bei der Initialtherapie gleichwertig sind (Link et al. 1994). Unter dieser Therapie kann bei fieberhafter Neutropenie mit einer Ansprechrate von 60–70% gerechnet werden, wie auch von vielen anderen Autoren berichtet (Link et al. 2003). Die Monotherapie mit Cephalosporinen der dritten und vierten Generation oder Carbapenemen wurde seit einigen Jahren ebenfalls erfolgreich eingesetzt, so daß verschiedene Behandlungsalternativen verfügbar sind (de Pauw et al. 1994).

Die initiale Therapie mit zusätzlichen Glykopeptidantibiotika (Vancomycin oder Teicoplanin) bringt keine Vorteile, außer bei Patienten mit penicillinresistenten oder -toleranten Stämmen von *Streptococcus viridans*, bei denen rasche und tödliche Verläufe bekannt sind (Elting et al. 1992).

➤ In Kliniken ohne solche problematischen Infektionen soll auf eine initiale Glykopeptidtherapie verzichtet werden, um die Entstehung von vancomycinresistenten Enterokokken zu vermeiden (Murray 2000).

Wenn im Krankenhaus häufiger schwere grampositive Infektionen auftreten, kann ein Glykopeptid initial verwendet werden, das abgesetzt werden soll, wenn nach 3–4 Tagen in relevanten mikrobiologischen Kulturen keine resistenten grampositiven Erreger nachgewiesen wurden.

Auch wenn der verursachende Keim nachgewiesen wurde, darf das breite Wirkspektrum der Therapie nicht auf diesen Erreger eingeengt werden, sondern muß weiterhin, auch bei angepaßter Therapie, erhalten bleiben (Pizzo et al. 1980).

Die Modifikation der Therapie bei Nichtansprechen wird noch kontrovers diskutiert. Unter anderem zeigten die PEG-Studien I und II, daß eine frühe empirische Antimykotikatherapie bei gleichzeitiger Veränderung der antibakteriellen Therapie zu einer höheren Ansprechrate führt. Patienten mit Lungeninfiltraten haben eine ungünstige Prognose, insbesondere wenn Pilze die Lungenentzündung hervorgerufen haben (Maschmeyer et al. 1994). Die empirische antimykotische Therapie mit Amphotericin B bei Lungeninfiltraten verbessert das Ergebnis und vermindert die Zahl der Todesfälle (Link et al. 1997).

## 2 Risikofaktoren, Definitionen, Ursachen

Das Risiko der Infektion wird entscheidend durch Ausmaß und Dauer der Neutropenie bedingt. Eine Neutropenie liegt unter folgenden Bedingungen vor:

- Neutrophile Granulozyten (Segment- und Stabkernige)  $< 500/\mu\text{l}$ ,
- oder  $< 1000/\mu\text{l}$  mit erwartetem Abfall unter  $500/\mu\text{l}$  innerhalb der nächsten zwei Tage.

*Risikoordnung für den Verlauf der Infektion nach der erwarteten Gesamtdauer der Neutropenie:*

- Niedrigrisikopatient: Neutropeniedauer  $\leq 5$  Tage, ohne einen der in Tabelle 1 aufgeführten Parameter für eine höhere Risikogruppe;
- Standardrisikopatient: Neutropeniedauer 6–9 Tage,
- Hochrisikopatient: Neutropeniedauer  $\geq 10$  Tage.

**Tabelle 1.** Niedrigrisikogruppen: Ein-/Ausschlusskriterien für orale und ambulante Therapie

*Neutropeniedauer:* insgesamt  $\leq 5$  Tage zu erwarten

*Allgemein*

- Keine Hinweise auf ZNS-Infektion, schwere Pneumonie, Katheterinfektion
- ECOG-Performance-Score 0, 1, 2 (3)
- Keine Zeichen von Sepsis oder Schock
- *Keine der folgenden Kontraindikationen durch Begleiterkrankungen:*
  - ausgeprägte abdominelle Beschwerden (Diarrhöen),
  - intravenöse Supportivtherapie (z.B. Ernährung),
  - Dehydratation,
  - rezidivierendes Erbrechen,
  - Notwendigkeit der ständigen oder engmaschigen Überwachung (z.B. entgleister Diabetes mellitus, Hyperkalzämie)

*Orale Antibiotika*

- Keine Chinolonprophylaxe, -therapie innerhalb der letzten 4(–7) Tage
- Orale Medikation medizinisch vertretbar
- Compliance mit oraler Medikation zu erwarten

### Niedrigrisikogruppe

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich bemüht, weitere, risikoadaptierte Konzepte in die empirischen Therapieentscheidungen einzuarbeiten (Freifeld et al. 1999; Gilbert et al. 1997; Kern et al. 1999). Im Bereich der sog. Niedrigrisikogruppe handelt es sich dabei um zwei Konzepte:

- Ambulante Betreuung und
- Therapie mit oralen Antibiotika.

Die bisherigen Definitionen sind nicht befriedigend, können jedoch zur Orientierung dienen. Die verwendeten Definitionen von Niedrigrisiko um-

fassen allgemeine Kriterien und solche für die orale Therapie bzw. ambulante Therapie. Bei nicht ausgewähltem Krankengut können etwa 30–40% aller febrilen neutropenischen Episoden als Niedrigrisiko eingruppiert werden. Die Risikoordnung kann sich im Verlauf der Infektion verändern. Ein Patient, der initial den Kriterien für Niedrigrisiko nicht genügt, könnte sich 12–24 h nach Behandlungsbeginn so stabilisiert haben, daß eine ambulante, orale Weiterbehandlung vertretbar erscheint. Patienten mit *hämatologischen Neoplasien* werden von einigen Untersuchern grundsätzlich *nicht* der Niedrigrisikogruppe zugeordnet.

Die MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) entwickelte einen Risikoindex an unausgewählten, konsekutiven Patienten mit febriler Neutropenie, nach dem Niedrigrisikopatienten so definiert wurden, daß sie unter antibiotischer Therapie entfieberten, *ohne* eine der folgenden Komplikationen zu entwickeln (Klastersky et al. 2000):

- Blutdruckabfall: systolisch < 90 mmHg oder blutdruckstabilisierende Therapie,
- Ateminsuffizienz:  $paO_2 < 60$  mmHg bei Raumluft oder Notwendigkeit der mechanischen Beatmung,
- Verlegung auf eine Intensivstation,
- Disseminierte intravasale Koagulation (DIC),
- Verwirrtheitszustand oder veränderter Mentalstatus,
- Behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz,
- Transfusionsbedürftige Blutungsneigung,
- Behandlungsbedürftige Arrhythmie oder EKG-Veränderungen,
- Diagnose- oder therapiebedürftige Niereninsuffizienz,
- Andere schwerwiegende Komplikation nach Beurteilung des Untersuchers (außer dokumentierter Infektion).

Die multivariate Analyse ergab aus sehr vielen untersuchten Faktoren die folgenden Risikofaktoren, die nach einem Punktesystem gewichtet wurden, wobei eine höhere Punktzahl für geringes Risiko stand (\* Punkte, bezogen auf den Erkrankungsgrad, konnten nicht kumuliert werden):

- |  |   |
|--|---|
| – Schweregrad der aktuellen Erkrankung einschließlich des Fiebers: gering* | 5 |
| – Keine Hypotonie  | 5 |
| – Keine chronische obstruktive Lungenerkrankung                            | 4 |
| – Solider Tumor oder keine frühere Pilzinfektion                           | 4 |
| – Keine Dehydratation  | 3 |
| – Wenige Symptome der aktuellen Erkrankung*                                | 3 |
| – Ambulanter Patient   | 3 |
| – Alter < 60 Jahre   | 2 |

Die Patienten mit  $\geq 21$  Punkten in diesem MASCC-Index konnten gut der Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden. Der positive prädiktive Wert betrug 91%, die Spezifität 68% und die Sensitivität 71%. Die oft verwendete verbleibende Dauer der Neutropenie als Risikofaktor konnte in dem vorliegenden Modell aufgrund schlechter Korrelation zur tatsächlichen Neutropeniedauer nicht verwendet werden.

*Zusätzliche Risikofaktoren für Infektionen bei Neutropenie sind:*

- Intensität und Toxizität der Therapie für Knochenmark und Schleimhäute, maligne Systemerkrankung, Knochenmarkinfiltration, zytostatische Vortherapie, Antikörpermangel.
- Chronische Neutropenie, CD4-Lymphopenie.
- Bronchialobstruktion, chronische Lungenerkrankungen, chronische Darmerkrankungen, vorbestehende chronische Infektion, vorbestehende Haut- oder Schleimhautverletzungen, zentrale Venenzugänge, parenterale Ernährung, Operationen, sonstige schwere Begleiterkrankung, Alter  $> 60$  Jahre.
- Zustand nach myeloablativer und bekannt schleimhauttoxischer Therapie, z.n. allogener Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation, akute oder chronische GvHD, zusätzliche Immunsuppression.
- Akute oder chronische Virusinfektion mit Knochenmarksuppression, fortgeschrittenes Stadium des myelodysplastischen Syndroms, schwere (SAA) oder sehr schwere aplastische Anämie (VSAA).
- Vorbestehende Kolonisation mit bekannt problematischen Erregern: Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas, Streptokokken der Viridans-Gruppe, Sproßpilze (insbesondere non-albicans), multiresistente Staphylokokken.
- Bei länger dauernder Neutropenie, Immunsuppression oder Immundefizienz: Risiko der Reaktivierung persistierender oder latenter Erreger, z.B. Mykobakterien, Systemmykosen, Herpesviren (CMV, HSV, VZV, EBV), Hepatitisviren, Toxoplasma gondii.

Die Therapie richtet sich nach der Risikoeinschätzung bei Infektionsbeginn, nach Dauer und Ausmaß der Neutropenie und Risikofaktoren für die Prognose. Eine Modifikation der Therapie erfolgt entsprechend der Dauer der Neutropenie. Bei Zweifel an der Risikoeinschätzung, auch aufgrund zusätzlicher individueller Faktoren, sollten die Patienten nach dem Hochrisikoprotokoll behandelt werden.

Für den *Verlauf* der Infektion gelten teilweise andere Risikofaktoren.

### 3 Ursachen der Neutropenie

Ursachen der Neutropenie sind:

- Chemo- oder Strahlentherapie,
- Immuntherapie,
- Knochenmarkinfiltration durch maligne Zellen,
- Aplastische Anämie, Myelodysplasie, Agranulozytose, immunologische Ursachen,
- HIV-Infektion, AIDS,
- Knochenmarkinsuffizienz bei Virusinfektionen (außer HIV),
- Vitaminmangel, nutritiv toxisch.

#### 3.1 Infektionen

Die Infektionen in der febrilen Neutropenie lassen sich nach den Empfehlungen der Konsensuskonferenz der International Immunocompromised Host Society, der Infectious Diseases Society of America sowie der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie wie folgt einteilen (Hughes et al. 2002; Böhme et al. 2003; Fätkenheuer et al. 2003; Kern et al. 2000; Link et al. 2003; Schiel et al. 2003):

- *Unerklärtes Fieber*: Als unerklärtes Fieber oder Fieber unbekannter Genese (fever of unknown origin, FUO) wird neu aufgetretenes Fieber ohne richtungweisende klinische oder mikrobiologische Infektionsbefunde gewertet: Fieber einmalig (oral), ohne erkennbare Ursache, von  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  oder  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  für mindestens eine Stunde anhaltend oder zweimal innerhalb von 12 h.
- *Klinisch gesicherte Infektion*: Als klinisch gesicherte Infektion gilt Fieber in Verbindung mit einem diagnostisch eindeutigen lokalisierten Befund, beispielsweise einer Pneumonie oder einer Haut-Bindegewebe-Infektion, dessen mikrobiologische Pathogenese jedoch nicht bewiesen werden kann oder der einer Untersuchung nicht zugänglich ist.

#### Mikrobiologisch gesicherte Infektion mit oder ohne Bakteriämie

- *Bakteriämie, Fungämie*: Eine mikrobiologisch gesicherte Infektion liegt vor, wenn neben einem lokalisierbaren Infektionsbefund ein zeitlich und mikrobiologisch plausibler Erregernachweis gelingt oder wenn Infektionserreger in der Blutkultur auch ohne lokalisierten Infektionsherd nachweisbar sind. Für koagulasenegative Staphylokokken und Corynebacterium-Spezies ist ein mindestens zweimaliger Nachweis aus separat entnommenen Blutkulturen erforderlich, während ein einmaliger Nachweis als Kontamination gewertet wird.

- *Lungeninfiltrate*: Bei Lungeninfiltraten wird der Erregernachweis in der Blutkultur oder der bronchoalveolären Lavage als zuverlässig angesehen. Im Gegensatz dazu werden Befunde aus Rachenabstrich, Sputum, Speichel oder Mundspülflüssigkeit nur im Falle des Nachweises obligat pathogener Erreger im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Lungeninfiltraten als relevant gewertet.
- *Abdominelle Infektionen*: Bei abdominalen Infektionssymptomen wird der Nachweis von *Clostridium difficile* mit gleichzeitigem Toxinnachweis aus der Stuhlprobe als Erregersicherung akzeptiert, während andere potentiell pathogene Erreger in mindestens zwei konsekutiven Stuhlproben nachweisbar sein müssen.
- *Katheterinfektionen*: Bei katheterassoziierten Infektionen ist die *positive Blutkultur* in Verbindung mit dem Nachweis des gleichen Infektionserregers aus dem entfernten Kathetermaterial oder mit einem Abstrich von einer entzündeten Einstichstelle erforderlich. Der alleinige Nachweis einer Besiedlung des Katheters wird als Kontamination gewertet.
  - *Lokale Infektion* der Kathetereinstichstelle („exit-site infection“): Es finden sich Zeichen einer Entzündung (Rötung, Schwellung, Schmerz, purulentes Exsudat) in unmittelbarer Umgebung der Kathetereinstichstelle. Eine systemische Infektion muß nicht notwendigerweise vorliegen.
  - *Katheterassoziierte Bakteriämie bzw. Fungämie*: Hierbei muß eine signifikante Bakteriämie/Fungämie vorliegen sowie derselbe Erreger aus einer Katheterkultur nachgewiesen sein. Zu unterscheiden sind asymptomatische Bakteriämien von solchen mit klinischer Symptomatik („bloodstream infection“).
  - *Septische Thrombophlebitis*: Dies ist eine seltene, besonders schwere Form einer katheterassoziierten Infektion, bei der die Kombination einer katheterassoziierten (meist eitrigen) Phlebitis und einer Sepsis mit Bakteriämie vorhanden ist.
  - *Tunnel- und Tascheninfektionen*: Eine Tunnelinfektion liegt dann vor, wenn es zur Entzündung des subkutanen Anteils von getunnelten zentralvenösen Kathetern kommt. Bei implantierten Portsystemen spricht man von einer Tascheninfektion, wenn sich die subkutane Tasche infiziert.

Bei Beteiligung der Katheteraustrittsstelle wird eine Ausdehnung der Infektion von mindestens 2 cm in den Tunnel als notwendige Bedingung angesehen (Fätkenheuer et al. 2003).
- *Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen*: Bei Harnwegsinfektionen wird ein pathologisches Isolat in signifikanter Keimzahl gefordert, bei Wundinfektionen der Keimnachweis aus Abstrich- oder Punktionsmaterial.

### 3.2 Erregerspektrum bei Diagnosestellung und Infektionsverlauf

Bei der Hälfte der Patienten gelingt der Erregernachweis. Die in Tabelle 2 aufgeführten Erreger repräsentieren über 90% der nachgewiesenen Erreger, wobei initial Pilzinfektionen nur bei Lungeninfiltraten relevant sind.

**Tabelle 2.** Erregerspektrum bei Diagnosestellung; werden erst nach mehr als 5 Tagen Erreger nachgewiesen, dann sind Pilze in ca. 30–40% der dokumentierten Infektionen nachzuweisen (Link et al. 1994)

Häufig	Weniger häufig
<b>Grampositive Bakterien</b>	
Koagulase-negative Staphylokokken	
Staphylococcus aureus	
Streptococcus species	
Enterococcus faecalis/faecium	
Corynebakterien	
<b>Gramnegative Bakterien</b>	
E. coli	Enterobacter species
Klebsiella	Proteus species
Pseudomonas aeruginosa	Salmonella species
	Haemophilus influenzae
	Acinetobacter species
	Stenotrophomonas maltophilia
	Citrobacter species
<b>Anaerobier</b>	
Clostridium difficile	Bacteroides species
	Clostridium species
	Fusobacterium species
	Propionibacterium species
<b>Pilze</b>	
Candida species	Aspergillus species
	Mucor species

Die Infektionen in der febrilen Neutropenie sind in den Tabellen 3 und 4 definiert. Die diagnostischen Kriterien für die seltenen, aber sehr problematischen Infektionen durch invasiven *Aspergillus* sind in Tabelle 5 beschrieben.

**Tabelle 3.** Infektionsmanifestationen bei Neutropenie; ein septischer Schock oder eine Infektion durch *Clostridium septicum* kann ohne Fieber verlaufen. Der Begriff „Septikämie“ für febrile Episoden bei positiven Blutkulturen ist zugunsten des Begriffs „Bakteriämie“ verlassen worden, um Verwechslungen mit der definierten Sepsis oder dem „SIRS“ zu vermeiden (s. Tabelle 4)

- Fieber einmalig (oral), ohne erkennbare Ursache:  $\geq 38,3$  °C oder  $\geq 38,0$  °C für mindestens eine Stunde oder  $2\times$  im Abstand von 12 h

*oder zusätzlich*

- Bakteriämie, Fungämie
- Sepsis, septischer Schock (s. Tabelle 4)
- Pneumonie; klinisch inapparente pulmonale Infiltrate
- Hautinfektionen: Punktionsstellen, venöse Zugänge
- Diffuse Entzündung des Subkutangewebes
- Orale Mukositis, nekrotisierende Stomatitis
- Parodontitis
- Pharyngitis
- Sinusitis
- Ösophagitis
- Enterokolitis, fieberhafte Diarrhöen
- Perianale oder urogenitale Infektionen
- Osteomyelitis
- Harnwegsinfektion (selten)
- Enzephalitis (selten)

**Tabelle 4.** Definition der Sepsis (American College of Chest etc. 1992). Die Kriterien der Leukozytose, Leukozytopenie oder Linksverschiebung können bei Neutropenie nicht verwendet werden

<b>Infektion</b>	Entzündliche Reaktion auf die Präsenz von Mikroorganismen oder die Invasion von normalerweise sterilem Gewebe durch Mikroorganismen
<b>Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)</b>	Systemische Entzündung als Reaktion auf eine Vielzahl verschiedener Krankheitszustände. Die systemische Reaktion manifestiert sich durch <i>zwei oder mehr</i> der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatur <math>&gt; 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> oder <math>&lt; 36\text{ }^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• Herzfrequenz <math>&gt; 90/\text{min}</math></li> <li>• Atemfrequenz <math>&gt; 20/\text{min}</math> oder <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32\text{ mmHg}</math></li> <li>• Leukozyten <math>&gt; 12\ 000/\mu\text{l}</math> oder <math>4000/\mu\text{l}</math> oder Linksverschiebung <math>&gt; 10\%</math></li> </ul>
<b>Sepsis</b>	Systemische Reaktion auf eine Infektion. Die systemische Reaktion manifestiert sich durch <i>zwei oder mehr</i> der folgenden infektionsbedingten Befunde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatur <math>&gt; 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math> oder <math>&lt; 36\text{ }^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• Herzfrequenz <math>&gt; 90/\text{min}</math></li> <li>• Atemfrequenz <math>&gt; 20/\text{min}</math> oder <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32\text{ mmHg}</math></li> <li>• Leukozyten <math>&gt; 12\ 000/\mu\text{l}</math> oder <math>&lt; 4000/\mu\text{l}^*</math> oder Linksverschiebung <math>&gt; 10\%</math></li> </ul>
<b>Schwere Sepsis</b>	Sepsis mit neu aufgetretenen Zeichen gestörter Organfunktion oder gestörter Organperfusion (z.B. Laktatazidose: Lactat $>$ Normwert; Oligurie: Urinproduktion $< 30\text{ ml/h}$ oder $0,5\text{ ml kg/h}$ , akute mentale Alteration) oder mit Hypotonie ( $\text{RR}_{\text{sys}} < 90\text{ mmHg}$ oder Abfall $\text{RR}_{\text{sys}} > 40\text{ mmHg}$ )
<b>Septischer Schock</b>	Kriterien der schweren Sepsis sowie zusätzlich Hypotonie (s.o.) <i>trotz</i> adäquater Flüssigkeitssubstitution und nach Ausschluß anderer Gründe für einen Blutdruckabfall
<b>Multiorgandysfunktions-syndrom (MODS)</b>	Veränderte Organfunktion bei einem akut kranken Patienten, so daß die Homöostase ohne Intervention nicht aufrechterhalten werden kann

\* bei Neutropenie nicht anwendbar

**Tabelle 5.** Diagnostische Kriterien für invasive Aspergillusinfektionen**Gesichert**

- Kultureller Nachweis aus primär sterilem Material (Blut, Pleurerguß, bronchoalveoläre Lavage, Lungenbiopsat etc.)
- Histologischer und kultureller Nachweis (auch primär nicht-steriles Material)
- Neu aufgetretene Lungeninfiltrate (typische radiologische Veränderungen im hochauflösenden CT) mit histologischem Nachweis oder mehrfachem kulturellem Nachweis aus Respirations-traktsekreten und typischer Symptomatik

**Wahrscheinlich**

- Neu aufgetretene Lungeninfiltrate (typische radiologische Veränderungen im hochauflösenden CT)
- Frühstadium: kleine angiotrope Rundinfiltrate ( $\leq 2$  cm)
- Halo-Zeichen (milchglasartiger Trübungssaum um dichte Infiltrate)
- pleuranahe keilförmige Infiltrate (Infarkte)
- Spätstadium: „Air-crescent-sign“ (Spaltbildung zwischen gesundem und nekrotischem Gewebe)
- Einschmelzung mit zentralem Lufteinschluß

**Möglich**

- Neu aufgetretene Lungeninfiltrate bei Patienten mit Risikofaktoren ohne typische Veränderungen im CT-Thorax mit fehlendem sonstigem Erregernachweis und persistierendem Fieber ( $> 7$  Tage) bei adäquater Antibiotikatherapie oder weiteren Hinweisen (Thoraxschmerzen, trockener Husten, Heiserkeit, Hämoptysen, Epistaxis, auf eine Mykose hinweisende Hautinfiltrate)

## 4 Klinische Diagnostik

### 4.1 Diagnostik bei Infektionsbeginn

#### Klinische Diagnostik

Sorgfältige Befragung nach Beschwerden und klinische Untersuchung:

- Haut- und Schleimhautveränderungen
- Eintrittsstellen zentraler oder peripherer Venenzugänge, Kathetertunnel, Portsysteme
- Punktionsstellen von Blutgefäßen und anderen Stellen
- Obere und tiefe Atemwege, Nasennebenhöhlen
- Axillen und Leisten
- Abdomen und Perianalregion
- Urogenitalregion
- Messung von Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz
- Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in zwei Ebenen
- Vergleich mit dem Ausgangsbefund bei der stationären Aufnahme
- Bei entsprechender Symptomatik: weitere gezielte Aufnahmen, beispielsweise der Nasennebenhöhlen mit CT oder MRT
- Augenhintergrund (bei V.a. Pilzsepsis)

## Mikrobiologische Diagnostik

### Mikrobiologische Initialdiagnostik

- Mindestens zwei separate venöse Blutkulturen aus peripherem Blut für die kulturelle Untersuchung (aerob/anaerob) innerhalb von 30–60 Minuten
- Bei liegendem Venenkatheter zwei weitere Blutproben aus dem Katheter (bei mehrlumigen Kathetern reicht eine Kultur)
- Urinkultur

### Weitere mikrobiologische Diagnostik bei entsprechender Infektionssymptomatik

- Stuhlkultur einschließlich Nachweis von *Clostridium-difficile*-Enterotoxin bei Durchfällen oder V.a. Enteritis oder Kolitis
  - Wundabstrich (Nasopharynx, Analregion)
  - Liquorkultur (Bakterien, Pilze)
  - Punktionsmaterial (bei Ergüssen u.a.)
- Bei Nachweis von Mikroorganismen in der Blut-, Urin- oder Liquorkultur sollte auch bei klinischem Behandlungserfolg das gleiche Untersuchungsmaterial ein weiteres Mal entnommen werden, um eine Kontrollkultur zur Sicherung der mikrobiologischen Wirksamkeit anzulegen.

Obligate Empfindlichkeitstestung gegen die eingesetzten Medikamente bei allen Kulturen.

## Labordiagnostik

*Minimal erforderliche Labordiagnostik vor und während der Therapie mindestens zweimal wöchentlich:*

- Leukozyten und Differentialblutbild, Hämoglobin, Thrombozyten, SGOT, SGPT, LDH, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Bilirubin, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Natrium, Kalium, Quick, PTT, CRP;
  - bei Hinweisen auf Sepsis regelmäßige Laktatbestimmung.
- Bei Patienten, die mit Aminoglykosiden behandelt werden, wird mindestens zweimal pro Woche die Bestimmung der Plasmatalspiegel unmittelbar vor erneuter Gabe des Aminoglykosids empfohlen (ggf. auch häufiger). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere unter gleichzeitiger Behandlung mit anderen potentiell nephrotoxischen Substanzen, sind die Intervalle zur Bestimmung der Plasmaspiegel entsprechend kürzer zu wählen oder Aminoglykoside zu vermeiden. Bei Therapiebeginn ist es wegen der Dosierungen und potentiellen Nephrotoxizität sinnvoll, die endogene Kreatininclearance zu bestimmen, falls noch nicht vorher geschehen.

## 4.2 Diagnostik bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie nach 72 bis 96 Stunden

Folgende Gründe können persistierendes Fieber erklären:

- Eine nichtbakterielle Infektion,
- Eine bakterielle Infektion mit Resistenz gegenüber den verwendeten Antibiotika,
- Eine neuauftretene Zweitinfektion,
- Unzureichende Serum- und Gewebespiegel der Antibiotika,
- Medikamentenfieber,
- Infektionen an nicht vaskularisierten Stellen (Katheter, „Abszesse“).

Vorgehen:

- Wiederholung der diagnostischen Maßnahmen, die zu Therapiebeginn durchgeführt wurden (s.o.). Das Laktat kann zur Definition einer Verschlechterung bestimmt werden. Da ein septischer Schock entstehen kann, sind regelmäßige Blutdruckkontrollen erforderlich.
  - Untersuchung des Augenhintergrundes,
  - Sonographie der Abdominalorgane,
  - Bei negativem Röntgenbefund der Lunge: hochauflösende Computertomographie der Lungen zum Nachweis diskreter Pilzinfiltrate.
  - Bei Nachweis neuer Lungeninfiltrate kann eine fiberoptische Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage durchgeführt werden.
  - Außer der Routinediagnostik sollten Untersuchungen auf Pilze, *Pneumocystis carinii*, *Legionella* spp. und *Zytomegalievirus* erfolgen; Legionellaantigen im Urin.
- Es muß kritisch geprüft werden, ob die nachgewiesenen Erreger relevant oder nur kontaminierend sind.

## 5 Therapie

- Bei Patienten mit Neutropenie muß von einer bakteriellen Infektion ausgegangen werden, wenn einmalig Fieber  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  oder zweimal über  $38^{\circ}\text{C}$  in 12 Stunden gemessen wird, das nicht durch plausible äußere Einflüsse bedingt ist.

Diese vermutete Infektion muß so rasch wie möglich behandelt werden, da sich aufgrund der Abwehrschwäche eine Infektion innerhalb von wenigen Stunden lebensbedrohlich ausbreiten kann. Nur bei etwa 30% der Patienten gelingt der mikrobielle Erregernachweis, bei 20% der Patienten besteht eine klinisch nachgewiesene Infektion, und bei 50% kann nie ein Erreger nachgewiesen werden. Das wird als *unerklärtes Fieber* (unexplained fever oder fever of unknown origin: FUO) bezeichnet.

Febrile Patienten müssen innerhalb von zwei Stunden nach Auftreten des Fiebers mit Antibiotika behandelt werden, bei denen die wichtigsten in Tabelle 2 aufgeführten Erreger erfaßt werden. Das bedeutet eine „empirische“ antibiotische Therapie mit breitem Wirkspektrum, die nicht – wie beim konventionellen Konzept der antibakteriellen Therapie bei Patienten mit normalen Leukozyten – nach dem Erregernachweis eingeengt werden kann, sondern die auch bei später bekanntem Erreger in dieser Breite des Wirkspektrums aufrechterhalten werden muß (Hughes et al. 2002).

Bei Erregern, die auf die initiale Therapie resistent sind, muß das Spektrum der antibiotischen Therapie um diesen Erreger erweitert werden. Keinesfalls darf die Therapie nur auf diesen Erreger gezielt eingeengt werden, da anderenfalls eine Doppelinfektion oder Zweitinfektion, die der Erregerdiagnostik entgangen ist, den Patienten gefährden kann.

Wichtige Therapieregeln für neutropenische Patienten mit Fieber sind in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6.** Allgemeine Richtlinien für die Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, modifiziert nach Pizzo (1999) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (Maschmeyer et al. 1997)

1. Patienteninformation über Notwendigkeit der medizinischen Versorgung bei Fieber und niedrigen oder fallenden Granulozyten
2. Tägliche Untersuchung und Beurteilung des Patienten
3. Fieber häufig einziges Infektionszeichen
4. Bei Fieber  $\geq 38,0$  °C (oral gemessen) sofortige mikrobiologische Diagnostik, Kulturen aus Blut, Urin, verdächtigen Stellen, Katheterlumina
5. Sofortige (< 2 h) empirische Therapie mit Breitspektrumantibiotika bei Neutropenie (< 1000/ $\mu$ l) und Fieber  $\geq 38,3$  °C (einmalig) oder  $\geq 38,0$  °C für mindestens eine Stunde oder zweimal  $\geq 38$  °C innerhalb von 12 h (oral gemessen)
6. Resistenzlage der Klinikerkeime beachten
7. Ergänzung der Therapie nach Kulturergebnis und Antibiogramm, keine Einengung des antibakteriellen Wirkspektrums
8. Ergänzung der Therapie bei fehlendem Ansprechen nach 72 Stunden
9. Empirische antimykotische Therapie bei persistierendem Fieber nach 3–5 Tagen und bei erneutem Fieber nach initialem Ansprechen
10. Empirische antimykotische Therapie bei Lungeninfiltrat und Fieber
11. Zweit- und Mehrfachinfektionen ausschließen
12. Fortsetzung der empirischen antibiotischen und antimykotischen Therapie, bei persistierender Neutropenie (> 1 Woche) insbesondere bei persistierendem Fieber
13. Absetzen der Therapie bei Hochrisikopatienten, wenn die Neutrophilen > 500/ $\mu$ l ansteigen, bei Niedrigrisikopatienten bei Regeneration der Neutrophilen
14. Langzeittherapie bei persistierenden Infektionsherden (z.B. Candidiasis von Leber und Milz)

## 5.1 Kriterien für den Therapiebeginn

*Indikation zur sofortigen antimikrobiellen Therapie sind:*

- Fieber einmalig (oral) ohne erkennbare Ursache  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  oder  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  für mindestens eine Stunde oder 2mal im Abstand bis 12 h (Ausnahme: Fieber ist sicher durch andere, nichtinfektiöse Ursachen bedingt. Fieberreaktionen bei Bluttransfusionen können bei 5% der Patienten durch Infektionen verursacht worden sein)

*plus*

– mikrobiologisch dokumentierte Infektion

*oder zusätzlich*

– klinisch oder radiologisch dokumentierte Infektion

*oder*

– Patienten ohne Fieber mit Symptomen oder Befunden einer Infektion

- Granulozyten  $< 500/\mu\text{l}$ ; oder  $< 1000/\mu\text{l}$  mit erwartetem Abfall unter  $500/\mu\text{l}$ .

Der Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) ohne gleichzeitigen Fieberanstieg, Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Organsymptomatik wird bisher nicht als Indikation zur antimikrobiellen Therapie herangezogen

- *Erwägung sonstiger Fieberursachen:* B-Symptomatik, Transfusion von Blutprodukten, Gabe von Immunglobulinen, Medikamentenfieber (z.B. Ara-C), Allergie, Therapie mit Zytokinen (Interferon- $\alpha$ , Interleukin 2, GM-CSF), Tumorlysesyndrom.

## 5.2 Therapieschemata

### 5.2.1 Therapiebeginn

Die Therapie ist *empirisch*, d.h., ein klinischer oder mikrobiologischer Infektionsnachweis kann nicht abgewartet werden, da die Verzögerung der antibiotischen Therapie bei initial verkannter Infektionssymptomatik fatal sein kann.

- Die Letalität einer zu spät behandelten Infektion, die sich zur Sepsis weiterentwickelt, liegt bei 70–100%.

Als „zu spät“ müssen daher Therapieverzögerungen von wenigen Stunden nach Beginn der ersten Symptomatik gewertet werden! Die wichtigsten Therapieschemata und Modifikationen sind in den Abbildungen 1 bis 3 (s. Abschn. 5.3 u. 5.4) und Tabellen 7 bis 11 aufgeführt.

- Die antimikrobielle Therapie muß innerhalb von zwei Stunden nach Auftreten des Fiebers, sofort nach Abnahme der erforderlichen Blutkulturen begonnen werden, vor jeder weiteren Diagnostik!

**Tabelle 7.** Therapieschema bei Neutropenie  $< 500/\mu\text{l}$  und Fieber bzw. dokumentierter Infektion; Patienten mit Lungeninfiltrat. Nach Regeneration der Granulopoese und Entfieberung kann bei klinisch ausreichenden Hinweisen auf eine mykotische Genese die antimykotische Therapie alleine fortgeführt und bei klinisch stabilen Patienten auf Itraconazol oder Voriconazol oral umgesetzt werden

<b>Initialtherapie</b>	Acylamino-Penicillin und Aminoglykosid	<b>oder</b>	Dritt-/Viertgenerations-Cephalosporin und Aminoglykosid
	kombiniert mit Amphotericin B, Itraconazol, Voriconazol oder Caspofungin		
<b>Primäre oder sekundäre* Therapieversager</b>			
<b>1. Modifikation</b>	Carbapenem plus Amphotericin B, Itraconal, Voriconazol oder Caspofungin		
<b>2. Modifikation</b>	Fluorchinolon, Aminoglykosid plus Amphotericin B, Itraconal, Voriconazol oder Caspofungin, plus Clarithromycin		

\* Erneutes Fieber nach initialem Ansprechen.

**Tabelle 8.** Medikamente und normale Tagesdosierungen für Erwachsene

### Antibiotika intravenös

- *$\beta$ -Lactam-Antibiotika, Monobactame*  
Ceftazidim  $3 \times 2 \text{ g/d}$ ; Cefepim  $2-3 \times 2 \text{ g/d}$ ; Ceftriaxon  $1 \times 2 \text{ g/d}$ ; Piperacillin mit Tazobactam  $3 \times 4,5 \text{ g/d}$ ; oder  $3 \times 4 \text{ g/d}$  plus  $3 \times 1 \text{ g}$  Sulbactam; Imipenem/Cilastatin  $3 \times 1 \text{ g}$  bzw.  $4 \times 0,5 \text{ g/d}$ ; Meropenem  $3 \times 1 \text{ g/d}$
- *Aminoglykoside*  
Folgende Aminoglykoside können als  $1 \times$  tägliche Gabe oder  $3 \times$  tägliche Gabe verwendet werden, als Kurzinfusion über 30–60 min: Tagesdosen  
Netilmicin 4–7 mg/kg, Amikacin 15 mg/kg (maximal 1,5 g täglich),  
Gentamicin oder Tobramycin 3–5 mg/kg  
Es sind regelmäßig Kontrollen der Aminoglykosidspiegel im Serum erforderlich (Talspiegel, bei dreimal täglicher Gabe auch Wirkspiegel). Aminoglykoside sollten bei Patienten mit nephrotoxischer Therapie (z.B. Ciclosporin A, Amphotericin B, Vancomycin) bzw. eingeschränkter Nierenfunktion gemieden werden.
- *Chinolone intravenös*  
Ciprofloxacin  $2 \times 400 \text{ mg}$ ; Ofloxacin  $2 \times 400 \text{ mg}$ ; Levofloxacin  $1 \times 500 \text{ mg/d}$
- *Glykopeptide*  
Nur bei ausgeprägter Mukositis (WHO-Grad 3 und 4), katheterassoziiierter Infektion oder fulminanter Infektion mit Streptococcus viridans; bei Staphylokokken nur auf Stationen mit hoher MRSA-Prävalenz,  
Teicoplanin  $1 \times 400 \text{ mg}$  (1. Tag  $2 \times 400 \text{ mg}$  intravenös);  
Vancomycin  $2 \times 1000 \text{ mg}$  (Spiegelkontrollen)
- *Sonstige*  
Metronidazol  
Cotrimoxazol bei Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PcP): Trimethoprim 20 mg/kg;  
Sulfamethoxazol 100 mg/kg; aufgeteilt in 4 intravenöse Dosen, 2–3 Wochen, zusätzlich  
Prednisolon bei respiratorischer Insuffizienz (Vorteil gesichert nur bei AIDS-Patienten)

**Tabelle 8.** (Fortsetzung)**Orale antibiotische Therapie im Anschluß an eine intravenöse Therapie**

Ciprofloxacin,  $2 \times 500$  mg

Weniger gut untersucht Ofloxacin  $2 \times 400$  mg oder Levofloxacin  $1 \times 500$  mg/d

Cefixim (bei Kindern untersucht)  $1 \times 400$  mg oder  $2 \times 200$  mg, Clindamycin  $3 \times 600$  mg

**Antibiotikadosierungen bei Niedrigrisikopatienten**

Ciprofloxacin  $2 \times 750$  mg plus Amoxicillin-Clavulansäure  $2 \times 1000$  mg

Bei Penicillinallergie anstelle von Amoxicillin:

Clindamycin ( $3 \times 600$  mg) oder Cefalexin ( $2 \times 1000$  mg) oder Cefuroximaxetil ( $2 \times 500$  mg)

**Antimykotika**

Fluconazol  $1 \times 400$ – $800$  mg intravenös

Amphotericin B, 0,6 bis 1,0 mg/kg

Laut Fachinformation 1 mg Testdosis, die von erfahrenen Klinikern als überflüssig erachtet wird. Die heute übliche Testdosis mit 5–10 mg Amphotericin B wird über 120 min intravenös verabreicht, bevor die Gesamtdosis gegeben wird. Schüttelfrost mit Pethidin und Clemastin behandeln. Falls Steroide wegen schwerer Akutreaktionen doch gegeben werden müssen, sollte nach 1–2 Tagen ein Auslaßversuch erfolgen. Auf eine Substitution mit 1000 ml 0,9%iges NaCl pro Tag ist zu achten, um die Nephrotoxizität zu vermindern.

Es empfiehlt sich, für Patienten mit Neutropenie eine Bedarfsanordnung für den Fall von Fieber festzulegen, um immer in der gebotenen maximalen Zeitspanne von zwei Stunden eine adäquate Versorgung der Patienten gewährleisten zu können.

Prinzipiell können Kombinations- und Monotherapiekonzepte verwendet werden. Es sollen gut untersuchte Substanzen oder Kombinationen mit Wirksamkeit gegen Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa und Staphylokokken eingesetzt werden.

Voraussetzung für die Verwendung einer Monotherapie ist ein Team, das langjährige Erfahrung im Umgang mit neutropenischen Patienten hat. Bei jeder Therapievariante müssen die Patienten regelmäßig und engmaschig untersucht werden, um Therapieversagen, Zweitinfektionen, Nebenwirkungen und resistente Erreger diagnostizieren zu können. Es muß beachtet werden, daß diese Substanzen koagulasenegative Staphylokokken, methicillinresistente *S. aureus*, bestimmte Stämme von penicillinresistenten *S. pneumoniae* und Viridans-Streptokokken nicht erfassen. Problematisch ist die großzügige Verwendung von Vancomycin, weil die Selektion Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) droht. Von einer ungezielten initialen Vancomycin- oder Teicoplanin-Therapie wird daher abgeraten.

Die Erregerresistenzen im lokalen Krankenhaus, insbesondere bei vergleichbaren neutropenischen Patienten, müssen bei der Antibiotikaauswahl berücksichtigt werden. Seit einigen Jahren werden 60–70% der dokumen-

tierten Infektionen durch grampositive Erreger hervorgerufen. Meistens sind sie durch koagulase negative Staphylokokken bedingt, und ihr klinischer Verlauf ist im Gegensatz zu Infektionen durch gramnegative Erreger günstig, selbst wenn die initiale Therapie nicht optimal ist. Infektionen durch *Staphylococcus aureus*, Viridans-Streptokokken und Pneumokokken hingegen können rasch progredient verlaufen, wenn sie nicht adäquat behandelt werden.

Bei gramnegativen Bakterien in der Blutkultur und tiefer Neutropenie ( $< 100/\mu\text{l}$ ) sind die Therapieergebnisse signifikant besser, wenn synergistisch wirkende Antibiotikakombinationen verwendet werden (EORTC et al. 1987).

Für das weitere Vorgehen erfolgt eine Entscheidung über die Risikogruppenzuordnung (s. Abschn. 2).

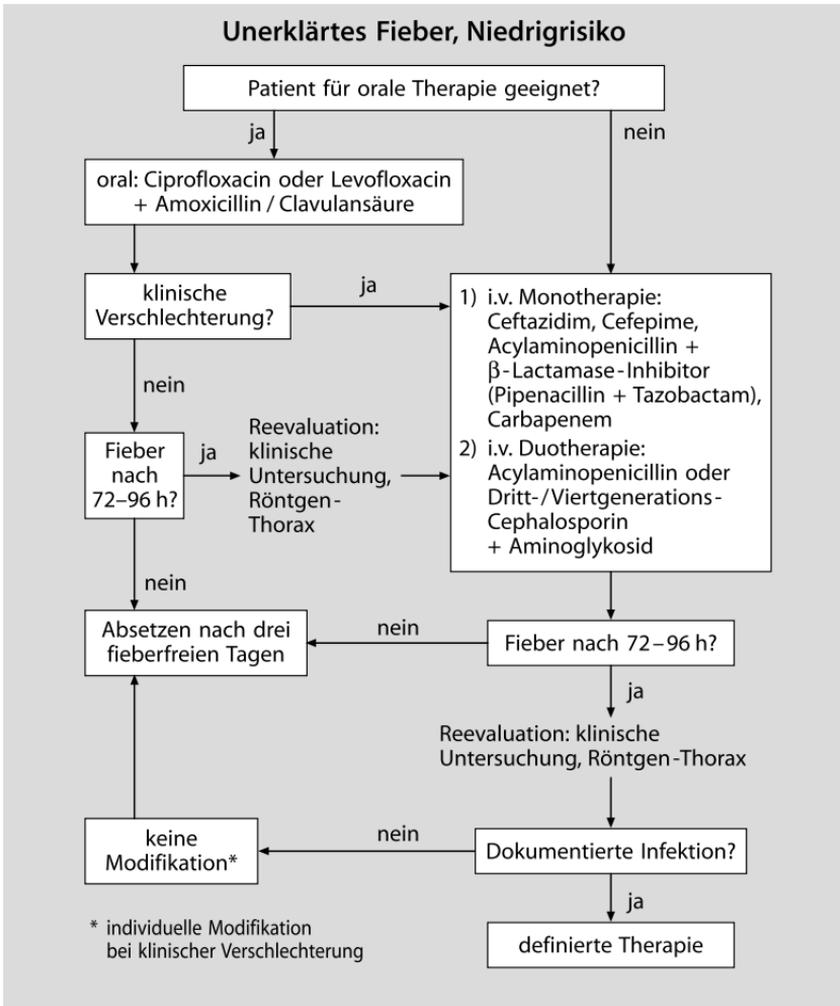
### 5.3 Therapie bei Niedrigrisiko

Patienten mit Niedrigrisiko und Eignung für eine orale antibiotische Therapie wird die *Kombination Ciprofloxacin plus Amoxicillin-Clavulansäure* empfohlen (Abb. 1). Diese Kombination eignet sich auch für eine Sequenztherapie (evtl. auch erst nach initialer intravenöser Anbehandlung und Stabilisierung). Weniger gut untersucht ist eine Monotherapie mit Ciprofloxacin oder Ofloxacin bzw. Levofloxacin. Bei Penicillinallergie kann Amoxicillin-Clavulansäure durch Clindamycin oder (wenig Erfahrung) durch Cefalexin oder Cefuroximaxetil ersetzt werden. Bei Patienten mit ungenügender Compliance oder Kontraindikationen für eine orale Therapie sollen die für Standardrisikopatienten empfohlenen parenteralen Medikamente eingesetzt werden (s. Abb. 2).

#### 5.3.1 Besondere Aspekte

Bei der Auswahl des Therapieschemas müssen die nachfolgend aufgeführten Aspekte beachtet werden.

- *Cephalosporine der dritten und vierten Generation*: Nur Ceftazidim, Cefepim und Cefoperazon eignen sich bei Neutropenie, um auch *P. aeruginosa* zu erfassen. Wenn *P. aeruginosa* als Infektionserreger vermutet oder kultiviert wurde, sollte ein Aminoglykosid hinzugefügt werden.
- *Carbapeneme*: Wenn *P. aeruginosa* als Infektionserreger vermutet oder kultiviert wurde, dann sollte ein Aminoglykosid hinzugefügt werden.
- *Breitspektrumpenizilline*: Wegen des Resistenzrisikos bei Piperazillin und Azlozillin sollte eine Kombination mit einem Aminoglykosid oder einem Drittgenerations-Cephalosporin erfolgen. Auch die Monotherapie mit Piperacillin/Tazobactam hat sich als vergleichbar wirksam erwiesen.



**Abb. 1.** Therapieschema bei Niedrigrisiko

- *Monobactame*: Aztreonam ist wichtig bei  $\beta$ -Lactamallergie, das bei empirischer Therapie mit einem Glykopeptid ergänzt werden muß.
- *Chinolone*: Sie sind vor allem bei gramnegativen Infektionen wichtig und bei manchen Patienten mit geringem Risiko verwendbar. Zur Vermeidung von (Kreuz-)Resistenzen sollte die Indikation zu einer Prophylaxe mit Chinolonen sehr kritisch gestellt werden.
- *Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin)*: Die empirische Therapie soll nur bei klarer Indikation und nicht in der Primärtherapie erfolgen, um die Entstehung vancomycinresistenter Enterokokkenstämme zu vermeiden (Murray 2000).
- *Amphotericin B*: Die bisherige Standardtherapie ist das konventionelle Amphotericin B (AM-B). Bei Nephrotoxizität oder ausgeprägter Unverträglichkeit kann auf liposomales AM-B gewechselt werden (Walsh et al. 1999). Es dürfen nur zugelassene AM-B-Lipidpräparate verwendet werden (AmBisome, Abelcet). Die Mischung von Lipidemulsionen für die parenterale Ernährung mit AM-B ist nicht sinnvoll und nicht vom Arzneimittelgesetz gedeckt.
- *Neue Antimykotika*: Mit Itraconazol (Boogaerts et al. 2001), Voriconazol (Herbrecht et al. 2002) und Caspofungin (Walsh et al. 2004) stehen aspergilluswirksame Substanzen zur intravenösen Therapie zur Verfügung, die das konventionelle Amphotericin B ablösen werden (s. Tabelle 9).

**Tabelle 9.** Dosierungen neuerer Antimykotika

Intraconazol	Auch in intravenöser Form verfügbar, $2 \times 200$ mg/d, Tag 1 und 2, gefolgt von $1 \times 200$ mg bis mindestens Tag 5, danach kann auf orale Medikation umgestellt werden.
Voriconazol	$2 \times 200$ mg/d peroral oder 4 mg/kg i.v. alle 12 h, Tag 1 „loading dose“ $2 \times 400$ mg peroral oder $2 \times 6$ mg/kg i.v. (Herbrecht et al. 2002, Walsh et al. 2002).
Caspofungin	$1 \times 70$ mg Tag 1, 50 mg/Tag ab Tag 2, i.v. über 1h

### 5.3.2 Monotherapie

Die Medikamente der Monotherapie müssen auch gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksam sein (Bodey et al. 1985).

- Piperacillin mit  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor (Tazobactam)
- Ceftazidim, Cefepim
- Carbapeneme: Imipenem/Cilastatin oder Meropenem

### 5.3.3 Kombinationstherapie zweier Antibiotika: „Duotherapie“

Mindestens eines der Medikamente muß pseudomonaswirksam sein.

Folgende Substanzen können mit einem Aminoglykosid kombiniert werden: Ceftazidim, Cefepim, Cefotaxim, Ceftriaxon, Piperacillin mit  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor (Tazobactam), Azlocillin, Piperacillin.

Die aufgeführten Cephalosporine können mit einem der Penizilline kombiniert werden („Doppel- $\beta$ -Lactam-Therapie“), falls keine Aminoglykoside verwendet werden können (Link et al. 1996).

Folgende Aminoglykoside können als 1 $\times$  oder 3 $\times$  tägliche Gabe verwendet werden

- Bei Einmalgabe in der Neutropenie gut untersucht: Netilmicin, Amikacin.
- Weniger Daten über Einmalgabe bei Neutropenie vorhanden: Gentamicin, Tobramycin.

Es sind regelmäßig Kontrollen der Aminoglykosidspiegel im Serum erforderlich (Talspiegel, bei 3 $\times$  täglicher Gabe auch Wirkspiegel).

- Aminoglykoside sollten bei Patienten mit nephrotoxischer Therapie (z.B. Ciclosporin A, Amphotericin B) bzw. eingeschränkter Nierenfunktion vermieden werden.

### 5.3.4 Diagnostik bei fehlendem Ansprechen innerhalb von 72 bis 96 Stunden

Siehe oben im Abschnitt „Diagnostik“.

### 5.4 Therapie bei Standardrisiko und Hochrisiko

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die Therapieschemata bei Standard- und Hochrisiko (*cave: Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Streptokokken!**).

### Unerklärtes Fieber, Standardrisiko

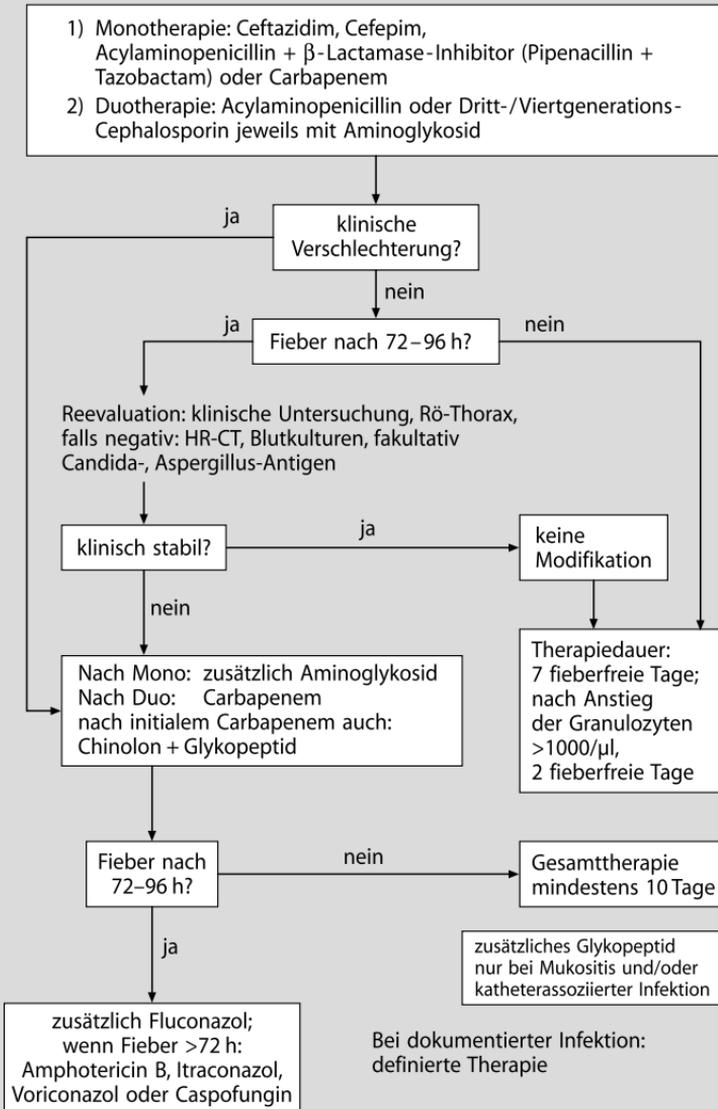
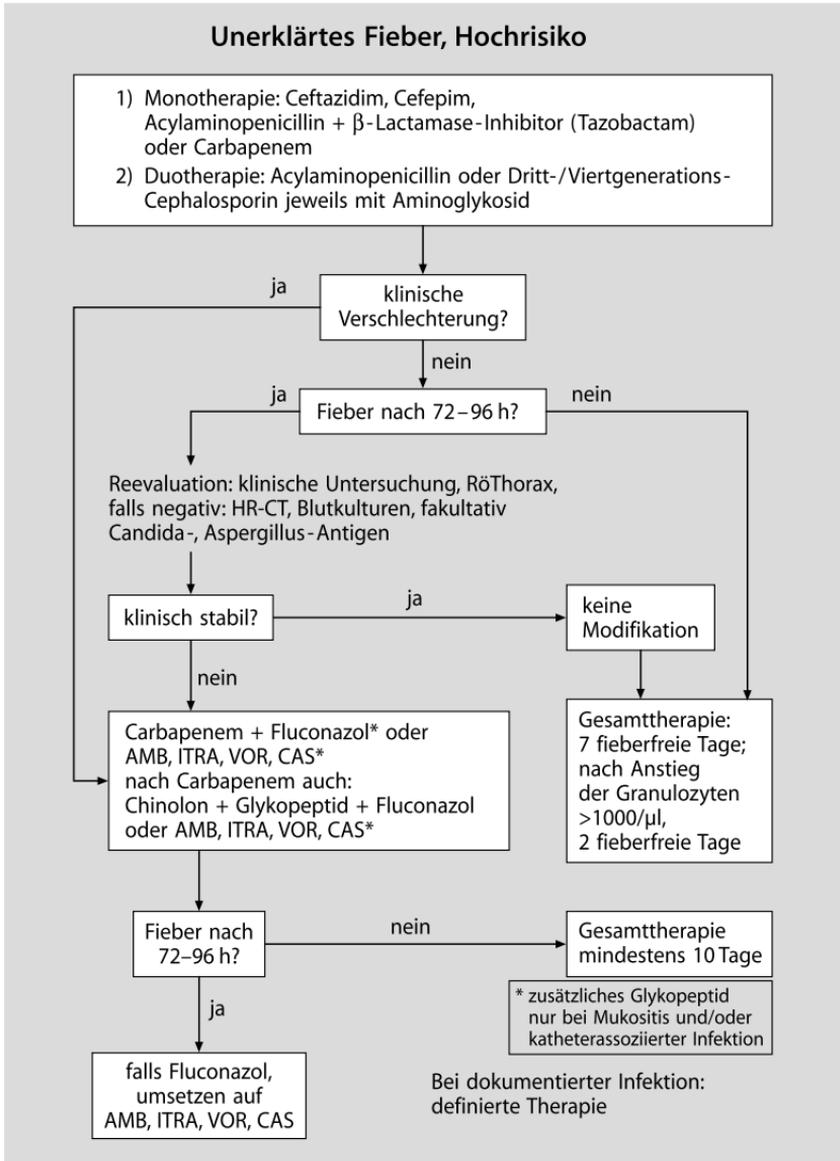


Abb. 2. Therapieschema bei Standardrisiko



**Abb. 3.** Therapieschema bei Hochrisiko (AMB: Amphotericin B, ITRA: Itraconazol, VOR: Voriconazol, CAS: Caspofungin)

### 5.4.1 Monotherapie

- Ceftazidim, Cefepim, Carbapeneme: Imipenem/Cilastatin oder Meropenem;
- Piperacillin mit  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor.

Es gibt bei neutropenischen Patienten nur klinische Studien mit der fixen Kombination von Piperacillin und Tazobactam, für die freie Kombination von Piperacillin mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor sind nur In-vitro-Daten verfügbar, die eine ähnliche Wirksamkeit annehmen lassen.

Dosierungen siehe Tabelle 8.

### 5.4.2 Duotherapie

Folgende Substanzen können mit einem Aminoglykosid kombiniert werden: Ceftazidim, Cefepim, Cefotaxim, Ceftriaxon, Piperacillin mit und ohne  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor (s.o.) oder Azlocillin. Die aufgeführten Cephalosporine können mit einem der Penicilline kombiniert werden („Doppel- $\beta$ -Lactam-Therapie“), falls keine Aminoglykoside verwendet werden können.

Dosierungen siehe Tabelle 8.

### 5.4.3 Patienten mit systemischer oder tiefer Pilzinfektion in der Anamnese

Initial zusätzlich eines der Antimykotika Amphotericin B oder Voriconazol, Itraconazol bzw. Caspofungin zur antibakteriellen Mono- oder Duotherapie (cave Aminoglykoside).

Dosierungen siehe Tabellen 8 und 9.

### 5.5 Modifikation nach 72 bis 96 Stunden bei fehlendem Ansprechen entsprechend der Primärtherapie

Folgende Gründe können persistierendes Fieber erklären:

- Nicht-bakterielle Infektion,
- Bakterielle Infektion mit Resistenz gegenüber den verwendeten Antibiotika,
- Neu aufgetretene Zweitinfektion,
- Unzureichende Serum- und Gewebespiegel der Antibiotika,
- Medikamentenfieber oder Infektion an unzureichend vaskularisierten Stellen (Katheter, „Abszesse“),
- Infektionen mit vergrünenden Streptokokken.

### 5.5.1 Indikation

Die Therapie soll modifiziert werden, wenn nach 72 bis 96 Stunden Fieber  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  besteht und mehr als 48 Stunden Neutropeniedauer zu erwarten sind. Es kann durchaus 3–5 Tage bis zum Erfolg der Primärtherapie dauern, so daß täglich die Wirksamkeit der Therapie und der mögliche Verlauf der Infektion beurteilt werden müssen.

Glykopeptide sollten möglichst nur gezielt eingesetzt werden (s.o.). Bei klinisch stabilem Verlauf kann trotz des Nachweises koagulasenegativer Staphylokokken auf eine Modifikation und die Gabe von Glykopeptiden verzichtet werden. Glykopeptide sind bei ausgeprägter Mukositis, klinischem Therapieversagen der Modifikation oder bei nachgewiesenen resistenten Keimen bei fehlendem Ansprechen auf die bisherige Therapie indiziert.

### 5.5.2 Modifikation bei Neutropeniedauer 6–9 Tage

#### 1. Modifikation

- Nach Monotherapie: zusätzlich Aminoglykosid
- Nach Duotherapie zum Beispiel Carbapeneme: Imipenem/Cilastatin oder Meropenem
- Nach Carbapenem: Chinolon (Ciprofloxacin oder Ofloxacin oder Levofloxacin) *plus* Glykopeptid (Teicoplanin oder Vancomycin) (diese Modifikation ist nicht Standard, es gibt nur wenige Studienergebnisse dazu).

Nach Entfieberung und wenn keine dokumentierte Infektion vorliegt, ist die orale Weiterführung der Chinolontherapie möglich mit Ciprofloxacin per os oder Ofloxacin bzw. Levofloxacin. Auch eine orale Therapie mit Cefixim oder die Kombination von Clindamycin mit Ciprofloxacin ist möglich.

#### 2. Modifikation

Wenn 72 bis 96 h nach der ersten Modifikation Fieber  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  persistiert und eine längere weitere Neutropeniedauer zu erwarten ist, sollte eine systemische antimykotische Therapie erwogen werden. Bei klinischer Verschlechterung kann die Therapie auch früher modifiziert werden. Es ist auch weiteres Warten gerechtfertigt, abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, der noch erwarteten Panzytopenie und der Erfahrung des Behandlungsteams. Die Therapie kann bei Fehlen anderer klinischer Infektionszeichen aus Fluconazol bestehen, wenn Schimmelpilze und resistente Candida-Spezies selten sind (Anaissie et al. 1996), allerdings ist Amphotericin B i.v. mit breiterem Wirkspektrum die Standardtherapie. Die neueren Antimykotika wie Voriconazol, Itraconazol oder Caspofungin können empirisch verwendet werden, wie erste klinische Studien zeigen (Walsh et al. 2002, 2003, 2004).

### 5.5.3 Modifikation bei Neutropeniedauer > 10 Tage (Hochrisiko)

Modifikation nach 72 bis 96 Stunden Therapie ohne Ansprechen, bei klinischer Verschlechterung kann die Therapie auch früher verändert werden. Die Sekundärtherapie sollte im gramnegativen Keimspektrum ggf. noch vorhandene Lücken schließen. Ein Glykopeptid-Antibiotikum (Teicoplanin oder Vancomycin) sollte empirisch nur dann zusätzlich verwendet werden, wenn eine schwere Mukositis oder der Verdacht auf eine katheterassoziierte Infektion besteht. Bei Patienten mit möglicherweise lang anhaltender verbleibender Neutropenie sollte zusätzlich ein parenterales Antimykotikum eingesetzt werden.

Amphotericin B scheint dabei höhere Ansprechraten als Fluconazol zu erzielen, andererseits kann nach erneuter Umstellung von Fluconazol auf Amphotericin B durchaus die gleiche Gesamtansprechraten erreicht werden. Außerdem erweitern die neueren Antimykotika das Auswahlpektrum.

#### – Antibakterielle Therapie:

- Carbapenem: Imipenem/Cilastatin oder Meropenem
- Bei einer initialen Monotherapie ist die optimale Sequenztherapie nicht ausreichend untersucht. Die Erfahrungen der Sequenztherapie stammen überwiegend aus der Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, bei der in zwei Therapiestudien (I und II) immer von einer initialen Duotherapie ausgegangen wurde.

Nach initialer Carbapenemtherapie kann die Sequenztherapie mit Chinolonen (Ciprofloxacin, Levofloxacin oder Ofloxacin) und Vancomycin oder Teicoplanin und Fluconazol oder Amphotericin B verwendet werden (Studie III der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, PEG).

- Zusätzliche antimykotische Therapie: Fluconazol oder Amphotericin B (entsprechend den lokalen Risikobedingungen); falls auf Fluconazol nach 72 Stunden kein Ansprechen erfolgt, sollte statt dessen Amphotericin B oder Itraconazol, Voriconazol bzw. Caspofungin verwendet werden, siehe Tabellen 8 und 9.

### 5.6 Therapiemodifikationen bei dokumentierten Infektionen

Klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektionen müssen häufig zusätzlich oder modifiziert behandelt werden, wie in den Tabellen 7 und 10 aufgeführt.

Bei dokumentierter Infektion, Verdacht auf Sepsis oder bei pulmonalen Infiltraten sind spezielle Modifikationen der Therapie erforderlich (Tabelle 10).

**Tabelle 10.** Standardmodifikationen oder Ergänzungen der empirischen Primärtherapie nach klinischem oder mikrobiologischem Befund bei Patienten mit Neutropenie und Fieber

Befund oder Symptom	Modifikation der Therapiestrategie
<b>Fieber &gt; 3–5 Tage</b>	Zusätzlich empirische antimykotische Therapie mit Amphotericin B bzw. Itraconazol oder Voriconazol hochauflösendes CT der Lunge zur Mykosedagnostik
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erneutes Fieber nach 7 Tagen oder später bei persistierender Neutropenie</li> <li>• Persistierendes oder erneutes Fieber bei Regeneration der Neutrophilen; Anstieg der Cholestaseparameter</li> </ul>	Zusätzlich empirische antimykotische Therapie, hochauflösendes CT der Lunge  V.a. hepatoiliene Candidiasis: bei negativer Abdomensonographie, CT oder NMR; Indikation zur antimykotischen Therapie klären
<b>Blut</b>	
<b>Kulturen vor Antibiotikatherapie</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grampositive Erreger, multiresistente Staphylokokken</li> <li>• Gramnegative Erreger</li> </ul>	Zusätzlich Vancomycin oder Teicoplanin nach Antibiogramm  Therapie beibehalten, wenn Patient stabil und Erreger sensibel; bei <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Ceftazidim, Cefepim), bei <i>Enterobacter</i> oder <i>Citrobacter</i> , zusätzlich Aminoglykosid
<b>Erreger isoliert während Antibiotikatherapie</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grampositive Erreger</li> <li>• Gramnegative Erreger</li> </ul>	Zusätzlich Vancomycin oder Teicoplanin, nach Antibiogramm  Änderung der Therapie: Carbapenem plus Gentamicin oder Amikacin
<b>Sepsis, septischer Schock</b>	Ceftazidim oder Carbapenem, Vancomycin oder Teicoplanin, Aminoglykosid, nach 48 h ohne Erfolg plus Amphotericin B oder Itraconazol, Voriconazol oder Caspofungin; Volumensubstitution, Intensivmedizin
<b>Candidämie</b>	
(außer <i>C. krusei</i> oder <i>C. glabrata</i> ) klinisch stabiler Zustand und fehlende Vortherapie mit Azolen	Fluconazol i.v., ansonsten Amphotericin B, Amphotericin B-Lipidformulierungen, Itraconazol i.v., Voriconazol i.v. oder Caspofungin; bei gutem Ansprechen und Regeneration der Neutrophilen orale Therapie mit resorbierbaren Antimykotika
<b>Kopf, Augen, Ohren, Nase, Rachen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nekrotisierende oder Randsaum-Gingivitis, Parodontitis, nekrotisierende Stomatitis</li> </ul>	Zusätzlich spezifische anaerobierwirksame Substanzen (Clindamycin, Metronidazol, Carbapenem)

**Tabelle 10.** (Fortsetzung)

Befund oder Symptom	Modifikation der Therapiestrategie
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bläschen oder Ulzera</li> </ul>	V.a. Herpes-simplex-Infektion; evtl. Kultur anlegen, zusätzlich empirische Aciclovirtherapie
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nasennebenhöhlenbefund oder nasale Ulzera</li> </ul>	V.a. Pilzinfektion mit Aspergillus oder Mukor, Therapie mit Amphotericin B, Itraconazol, Voriconazol oder Caspofungin
<b>Gastrointestinaltrakt</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retrosternale Schmerzen</li> </ul>	V.a. Candida, Herpes simplex oder beides; zusätzlich Antimykotikum, wenn erfolglos, dann Aciclovir; bakterielle Ösophagitis möglich; spätestens nach 48 h Endoskopie erwägen
<ul style="list-style-type: none"> <li>Akute abdominelle Schmerzen</li> </ul>	V.a. Typhlitis, Appendizitis, zusätzlich anaerobierwirksame Substanzen (Metronidazol, Clindamycin, Carbapenem); engmaschige Überwachung wegen möglicher Operationsindikation (!)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrhöen</li> </ul>	V.a. Kolitis durch Clostridium difficile: Toxinnachweis aus dem Stuhl; Metronidazol p.o., bei Versagen Vancomycin p.o.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Perianale Schmerzen</li> </ul>	Zusätzlich anaerobierwirksame Substanzen (s.o.), häufige Überwachung wegen möglicher Operationsindikation, besonders bei Regeneration der Neutrophilen; Herpes simplex möglich
<b>Respirationstrakt</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Frisches Lungeninfiltrat bei Neutrophilenanstieg</li> </ul>	Strenge Überwachung, mögliche Entzündungsreaktion bei Neutrophilenanstieg ( <i>cave</i> : ARDS); bronchoalveoläre Lavage (gezielt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Frisches Lungeninfiltrat bei Neutropenie</li> </ul>	Pilzpneumonie größtes Risiko; insbesondere Aspergillus initial, bronchoalveoläre Lavage; zusätzlich Amphotericin B, eventuell hochdosiert (1,0 mg/kg); alternativ: Itraconazol i.v., Voriconazol, i.v., Caspofungin
<ul style="list-style-type: none"> <li>Frische interstitielle Pneumonie</li> </ul>	Diagnostik: induziertes Sputum oder bronchoalveoläre Lavage; falls nicht möglich: Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Pentamidin; Herpesvirusgruppe bedenken (HSV, CMV)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pilzpneumonie nachgewiesen oder wahrscheinlich</li> </ul>	Amphotericin B, eventuell hochdosiert (1,0 mg/kg); alternativ: Itraconazol i.v., Voriconazol i.v., Caspofungin
<ul style="list-style-type: none"> <li>Invasive pulmonale Aspergillosis</li> </ul>	Amphotericin B einschließlich der Lipidformulierungen, Itraconazol i.v., Voriconazol i.v., Caspofungin

**Tabelle 10.** (Fortsetzung)

Befund oder Symptom	Modifikation der Therapiestrategie
<b>Zentrale Venenkatheter</b>	
• Positive Kultur für Erreger außer aeroben Sporenbildnern ( <i>Bacillus</i> sp.) oder <i>Candida</i>	Therapieversuch; Rotation der i.v. Gabe bei Mehrlumenkatheter; häufig grampositive Erreger
• <i>Staphylococcus aureus</i> (Oxacillin-empfindlich)	Isoxazolylpenicillin (Penicillase-festes Penicillin), mindestens 2 Wochen, Katheter entfernen
• <i>Staphylococcus aureus</i> (Oxacillin-resistent)	Glykopeptid, mindestens 2 Wochen i.v., Katheter entfernen
• Koagulase-negative Staphylokokken	nach Antibiogramm; Glykopeptid nur bei Oxacillin-Resistenz; bis 5–7 Tage Dauer
• Enterokokken	Aminopenicillin plus Aminoglykosid; bei Ampicillin-Resistenz Glykopeptid plus Aminoglykosid; bis 5–7 Tage Dauer
• Corynebakterien	nach Antibiogramm; Glykopeptid nur bei Resistenz gegen andere Antibiotika
• Positive Kultur mit <i>Bacillus</i> sp.	Katheter entfernen, gezielte Therapie
• <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> -Spezies und andere Enterobakterien	nach Antibiogramm mit wirksamem Antibiotikum: z.B. Cephalosporin der 3. Generation Acylaminopenicillin, Carbapenem, Chinolon
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kombination mindestens 2 Wochen von $\beta$ -Lactam-Antibiotikum mit <i>Pseudomonas</i> -Aktivität plus Aminoglykosid
• <i>Acinetobacter baumannii</i>	nach Antibiogramm
• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	nach Antibiogramm (Cotrimoxazol)
• <i>Candida albicans</i> und <i>Candida lusitanae</i>	Katheter entfernen, Fluconazol, > 2 Wochen
• Infektion der Austrittsstelle mit primär Fluconazol-resistenten <i>Candida</i> -Spezies ( <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> ) oder <i>Aspergillus fumigatus</i>	Katheter entfernen, gezielte Therapie, Amphotericin B bzw. neuere Antimykotika > 2 Wochen
• Klinische Infektion der Austrittsstelle	Empirische Therapie mit Vancomycin oder Teicoplanin
• Infektion der Austrittsstelle mit Mykobakterien	Katheter entfernen, gezielte Therapie
• Tunnelinfektion	Katheter entfernen, gezielte Therapie

(nach Pizzo [1999], Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie [Maschmeyer et al. 1997, Link et al. 1994, Maschmeyer et al. 1994], Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie [AGIHO] der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [DGHO] [Bertz et al. 2003, Böhme et al. 2003, Buchheidt et al. 2003, Fätkenheuer et al. 2003, Link et al. 2003, Maschmeyer et al. 2003, Schiel et al. 2003], Infectious Diseases Society of America [Hughes et al. 2002])

## 5.7 Kontrolle des therapeutischen Ansprechens

Therapeutisches Ansprechen

- *Zeitpunkt*: 72–96 Stunden nach Therapiebeginn und Modifikation.
- *Erfolg der Behandlung*: Zum Zeitpunkt der Beurteilung beträgt die Körpertemperatur weniger als 38°C, ohne daß Anzeichen für eine Infektion bestehen. Ein Abfall von C-reaktiven Protein oder Procalcitonin korreliert signifikant mit dem klinischen Ansprechen auf die Therapie (Giamarellos-Bourboulis et al. 2001).
- Therapieversagen:
  - Keine Besserung: Temperatur > 38°C oder Anzeichen einer Infektion zum Zeitpunkt der Beurteilung.
  - Verschlechterung: Klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion, z.B. septischer Verlauf, Lungeninfiltrate, nachweisbarer Infektionsfokus.

Wenn eine Infektion innerhalb von 48 Stunden nach Therapiebeginn klinisch oder mikrobiologisch gesichert werden kann, liegt kein Therapieversagen, sondern eine dokumentierte Infektion vor (siehe entsprechende Therapiemodifikationen Tabelle 10).

Bakteriologische Wirksamkeit

- *Elimination*: Bei nachgewiesenem Erreger ist das Material, das für diesen Nachweis entnommen wurde, während oder am Therapieende mindestens ein zweites Mal zu entnehmen. Diese Kontrolle ist notwendig, um zu prüfen, ob die Erreger durch die Behandlung eliminiert werden konnten. Bei klinischer Wirksamkeit und fehlender mikrobiologischer Kontrolle wird angenommen, daß der Erreger wahrscheinlich eliminiert werden konnte.
- *Persistenz*: Der gleiche Erreger des Ausgangsbefundes wird in der Kontrolle im gleichen Untersuchungsmaterial erneut nachgewiesen.
- *Rückfall*: Der Erreger des Ausgangsbefundes wurde in der ersten Kontrolle im gleichen Material nicht mehr nachgewiesen, jedoch bei der 2. Kontrolle erneut isoliert.
- *Superinfektion*: Auftreten eines oder mehrerer neuer Erreger, ungeachtet dessen, ob der oder die Ausgangserreger eliminiert werden konnten.

## 5.8 Therapiedauer nach Entfieberung

Werden bei der Erfolgsbeurteilung nach 72 Stunden der antimikrobiellen Therapie die Kriterien für eine erfolgreiche Behandlung erfüllt, wird das laufende Therapieregime bis zum Erreichen einer Fieberfreiheit von insgesamt 7 konsekutiven Tagen fortgeführt, sofern die Zahl der neutrophilen Granulozyten weiterhin < 1000/µl bleibt. Steigen jedoch die neutrophilen

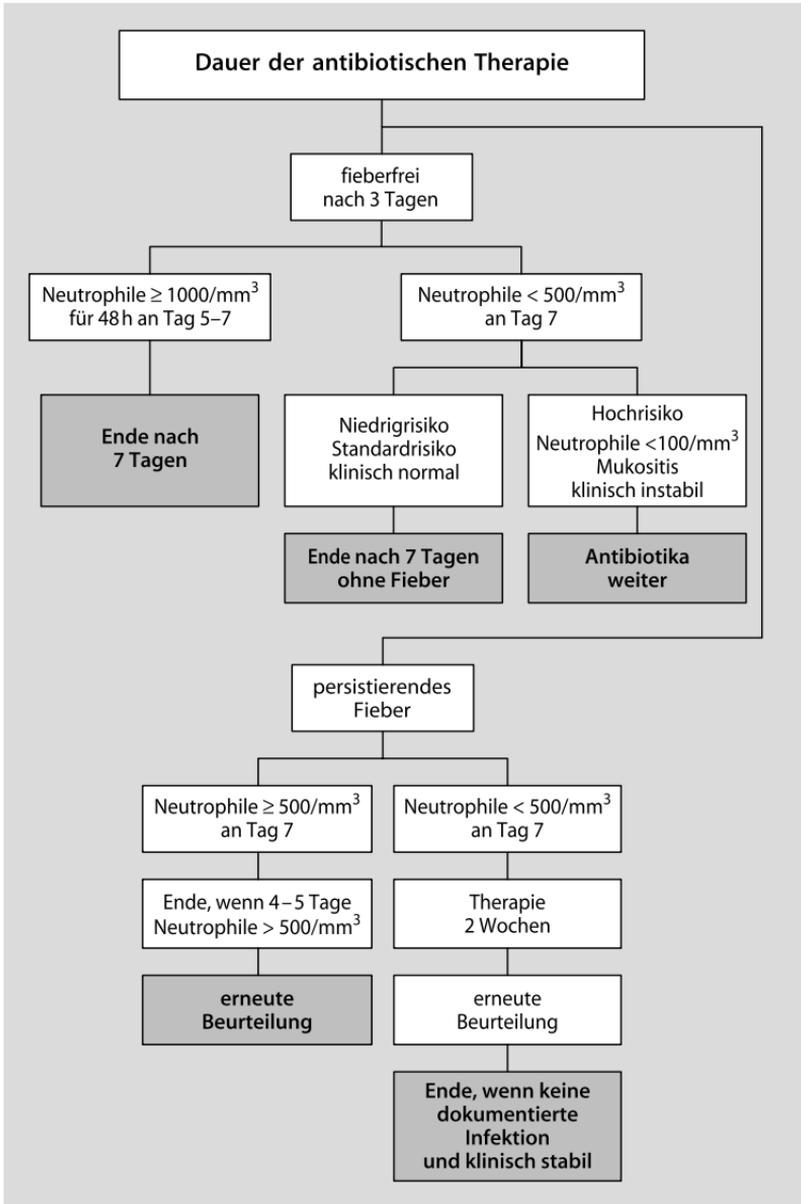


Abb. 4. Dauer der antibiotischen Therapie nach Entfiebung

Granulozyten  $> 1000/\mu\text{l}$  an, genügen 2 weitere fieberfreie Tage nach Eintritt der Entfieberung. Eine antimikrobielle Therapie unter 7 Tagen sollte nicht erfolgen. Nach Beendigung der Therapie ist eine Nachbeobachtung von 7 Tagen erforderlich, um ein Infektionsrezidiv oder eine Sekundärinfektion erfassen zu können. Manche Infektionsmanifestationen werden erst nach oder bei Neutrophilenanstieg nachweisbar, daher sind diese Nachkontrollen auch bei Patienten mit ausreichender Neutrophilenzahl und klinischer Erholung erforderlich. Sie können auch ambulant erfolgen (s. Abb. 4).

Patienten mit nachgewiesener Infektion werden so lange behandelt, bis keine mikrobiologischen oder klinischen Infektionszeichen mehr nachweisbar sind.

Wenn die antibiotische Therapie während der Neutropenie beendet wird, muß der Patient sorgfältig überwacht und bei erneutem Fieber oder anderen Zeichen einer bakteriellen Infektion sofort wieder antimikrobiell behandelt werden. Die antibiotische Therapie kann bei Neutropenie die Infektion auch nur unterdrückt und nicht völlig eradiziert haben. Die Therapie sollte in der Regel nicht abgesetzt werden bei Patienten mit ausgeprägter Neutropenie  $< 100/\mu\text{l}$ , Schleimhautdefekten im Mund oder Gastrointestinaltrakt oder reduziertem Allgemeinzustand.

### 5.9 Persistierendes Fieber bei oder nach Regeneration der Granulopoese

- Gründliche Anamnese und klinische Untersuchung
- Diagnostik auf Abszesse und persistierende Pilzinfektion:
  - Hochauflösende Computertomographie des Thorax, falls die Standardröntgenaufnahme einen negativen Befund ergibt.
  - Abdomensonographie, wenn negative Computertomographie des Abdomens, insbesondere um Abszesse und Pilzherde in Leber und Milz zu erkennen.
  - Erneute Abnahme von Blutkulturen (ggf. nach Absetzen der antimikrobiellen Therapie), Kulturen aus Stuhl, Urin,
  - Diagnostik der Nasennebenhöhlen,
  - gegebenenfalls Entfernung eines zentralvenösen Katheters,
  - gründliche Fokussuche, eventuell auch Echokardiographie.
- Direkter oder indirekter Nachweis opportunistischer Erreger und Nachweis von Viren: Die wahrscheinlichsten Erreger sind Pilze, dementsprechend sollte die empirische Therapie ausgerichtet sein.

## 6 Besondere Bedingungen

### 6.1 Spezielle Probleme beim myelodysplastischen Syndrom (MDS) – Risikofaktoren und Besonderheiten bei Infektionen

Für die charakteristische Disposition von MDS-Patienten zu Infektionen werden als Ursachen sowohl die Verringerung der Granulozytenzahl und die Einschränkung ihrer Funktion als auch eine Reihe weiterer immunologischer Besonderheiten als Ursachen angesehen.

*Wesentliche immunologische Abweichungen beim MDS (modifiziert nach Hamblin 1996) sind:*

- Immunglobuline: Hypogammaglobulinämie (z.T.)
- B-Zellen: funktionell unreif
- T-Zellen: Verringerung der T-Zell-Zahl, Reduktion der CD4-positiven Zellen, gestörte T-Zell-Funktion
- NK-Zellen: Reduzierte Zahl, funktionell unreif
- Monozyten: zahlenmäßiges Verhalten variabel, gestörte Monozytenfunktion

Nur die Hälfte aller MDS-Patienten ist bei Diagnosestellung asymptomatisch. Ein Drittel leidet zu diesem Zeitpunkt bereits an rezidivierenden Infektionen. Die Infektionen bei MDS-Patienten entstehen bei einer komplexen immunologischen Funktionsstörung, die nicht nur auf die Neutropenie und die Dysfunktion der Neutrophilen zu beziehen ist. Für die Risikoabschätzung ist deshalb bei MDS-Patienten mit floriden Infektionen zu beachten, daß die Neutrophilenzahl als alleiniger Parameter für die Bewertung des Risikos von unzureichender Dignität ist. Zusätzliche Faktoren (Leukozytenfunktion, Funktion des lymphozytären und monozytären Systems) gehen ein. Hinsichtlich der Schwere des Verlaufs einer Infektion sind diese klinisch jedoch nicht kalkulierbar. Deshalb ist eine Infektion bei MDS-Patienten mit einer Neutropenie oder bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien des MDS (RAEB) ein Hochrisikozustand.

Die *Therapie* von Infektionen bei diesen MDS-Patienten erfolgt nach dem Stufenplan für Hochrisikopatienten mit Fieber bzw. eine auf die Erreger gezielt ausgerichtete Therapie. Außerdem können bei bestehender Neutropenie die Granulozytenzahlen durch G-CSF angehoben werden.

### 6.2 Aplastische Anämie und Infektionen

Entsprechend der Definition der aplastischen Anämie (AA) als Panzytopenie oder Bizytopenie im peripheren Blutbild, bedingt durch eine Hypoplasie oder Aplasie im Knochenmark, ist in den meisten Fällen bei Patienten mit einer solchen Diagnose eine länger anhaltende Neutropenie zu erwarten. Insbesondere die *schwere Form* der aplastischen Anämie (severe apla-

stic anemia, SAA) mit weniger als  $0,5 \times 10^9/l$  neutrophilen Granulozyten ist mit einem hohen Risiko und die *sehr schwere Form* der aplastischen Anämie (very severe aplastic anemia, VSAA) mit weniger als  $0,2 \times 10^9/l$  neutrophilen Granulozyten ist mit einem äußerst hohen Infektionsrisiko verbunden. Als häufigste Todesursache bei diesen Patienten werden invasive Pilzinfektionen beobachtet.

Bis zum Eintritt des Therapieerfolges unter immunsuppressiven Maßnahmen vergehen meist 4–6 Wochen. In diesem Zeitraum sind die Patienten besonders durch Infektionen gefährdet. Die Gefährdung der Patienten im Intervall zwischen Diagnose und Einsetzen des Therapieeffektes sollte durch gezielten Einsatz einer breitwirksamen Antibiotikatherapie bei Auftreten von Fieber oder klinischen Infektionszeichen minimiert werden. Patienten mit SAA und VSAA sind als Hochrisikopatienten zu betrachten.

### 6.3 Zusätzlicher Antikörpermangel

Bei niedrigmalignen NHL besteht v.a. bei fortgeschrittenen Erkrankungen ein zellulärer Immundefekt, der zu rezidivierenden Infektionen prädisponiert. Besonders deutlich zeigt sich dies bei der CLL, bei der im Lauf der Erkrankung eine Hypogammaglobulinämie entsteht, und beim multiplen Myelom. Hier ist der Immundefekt trotz meist erhöhter Gesamtimmunglobuline durch einen Mangel an spezifischen polyklonalen Immunglobulinen bedingt. Die auftretenden Infektionen werden in erster Linie durch Bakterien verursacht und betreffen vorwiegend den Respirationstrakt. Eine Infektionsprophylaxe ist bei Patienten mit langdauerndem Antikörpermangel durch eine *regelmäßige Immunglobulinsubstitution* grundsätzlich möglich. Eine randomisierte Studie, die einen Vorteil der Immunglobulinsubstitution im Vergleich mit Placebo zeigte, verwendete sehr große Mengen von Immunglobulinen (400 mg/kg alle 3 Wochen) (Cooperative Group etc. 1988). Spätere Studien belegten die gleiche Wirksamkeit auch niedrigerer Mengen von Immunglobulinen (250 mg/kg alle 4 Wochen (Chapel et al. 1994) bzw. 10 g alle 3 Wochen (Jurlander et al. 1994).

Diese Studien zeigen, daß durch eine regelmäßige Immunglobulinsubstitution nur bakterielle Infektionen und nicht Virus- oder Pilzinfektionen verhindert werden und diese Therapie keinen Einfluß auf die Lebenserwartung des Patienten hat. Aufgrund der hohen Kosten der Präparate und da es keine signifikante Korrelation der Infektionsgefährdung mit dem absoluten Immunglobulinspiegel im Serum gibt, sollten daher die Indikationen für eine Substitution streng gestellt werden:

Eine etablierte Indikation für eine langdauernde Immunglobulinsubstitution sind gehäufte *bakterielle* Infektionen des Patienten (z.B. zwei bakterielle Pneumonien innerhalb eines Jahres), wenn der Patient eine Hypogammaglobulinämie aufweist. Zusätzlich ist bei diesen Patienten eine einmalige

Gabe von 10 g Immunglobuline bei Auftreten einer schweren *bakteriellen* Infektion (z.B. Pneumonie) sinnvoll.

## 7 Stimulation der Granulopoese mit G-CSF, Granulozytentransfusionen

Die Regeneration der neutrophilen Granulozyten kann mit der *G-CSF-Prophylaxe* beschleunigt werden (Welte et al. 1996). Wenn G-CSF bei Infektionsbeginn therapeutisch verwendet wird, gibt es keinen wesentlichen Unterschied im klinischen Verlauf von Infektionen im Vergleich zu Patienten, die kein G-CSF erhielten. G-CSF wird daher bei unerklärtem Fieber außer in Einzelfällen nicht empfohlen (Link et al. 2001b). Solche Indikationen können vorliegen, wenn eine klinische Verschlechterung erwartet und die Knochenmarkregeneration noch deutlich verzögert sein wird. Diese Voraussetzungen können außerdem bei Pneumonie, Hypotension, ausgeprägter subkutaner Infektion (Zellulitis), systemischer Pilzinfektion und Multiorganversagen bei Sepsis vorliegen. Auch bei dokumentierten Infektionen, die nicht auf die Therapie ansprechen, kann bei ausgeprägter Neutropenie die G-CSF-Therapie erwogen werden. G-CSF kann abgesetzt werden, wenn die neutrophilen Granulozyten stabil über 500/ $\mu$ l liegen.

Mit der Möglichkeit, große Mengen an Granulozyten mit G-CSF von normalen Spendern zu gewinnen, erlebt die *Granulozytentransfusion* eine Renaissance. Bisher gibt es keine überzeugenden neuen Daten über deren Wirksamkeit bei neutropenischen Infektionen.

## 8 Prophylaxe

Ein Großteil der Infektionserreger bei febrilen neutropenischen Patienten stammt aus der endogenen mikrobiellen Flora. Von diesen Erregern wurde die Hälfte erst während des Krankenhausaufenthaltes erworben. Die wichtigsten bakteriellen und mykotischen Infektionserreger bei Neutrozytopenie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Bei granulozytopenischen Patienten müssen die meisten aeroben und einige anaerobe Bakterien der normalen Körperflora als potentiell pathogen betrachtet werden. Die Methoden zur Infektionsprophylaxe konzentrieren sich deshalb darauf, die Besiedlung des Patienten mit neuen Keimen zu vermeiden und die körpereigenen Erreger zu reduzieren.

Der Patient wird aus verschiedenen Quellen mit Keimen besiedelt, etwa durch direkte Übertragung der Keime von der Umgebung, körperlichen Kontakt, Nahrungsmittel, Toilettenkontakt, Inhalation von Sporen und auf parenteralem Wege. Die direkte Patientenumgebung – Waschbecken, Toiletten etc. – stellt zwar ein Reservoir der Mikroorganismen dar, jedoch hat sich gezeigt, daß die meisten nosokomialen Infektionen von Mensch zu Mensch übertragen werden. Immunsupprimierte Patienten sind allerdings

auch anfälliger für die Kolonisation aus den erwähnten Reservoirern direkt in der Patientenumgebung.

## 8.1 Infektionsprophylaxe

### 8.1.1 Expositionsprophylaxe

Mit einigen einfachen Maßnahmen kann diese Neubesiedlung vermindert werden. Dazu zählt in allererster Linie die Desinfektion der Hände. Durch Nahrungsmittel, die nicht gekocht, ultrahocherhitzt oder mindestens pasteurisiert sind, können während der Neutropeniephase Keime wie *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* und Listerien übertragen werden. Es ist daher empfehlenswert, bei neutropenischen Patienten auf ungekochtes Obst, rohes Gemüse und andere Keimträger zu verzichten. Auf das Risiko der aerogenen Übertragung von Aspergillussporen bei Bauarbeiten und in alten Gebäuden muß besonders geachtet werden.

### 8.1.2 Umkehrisolation

Es ist üblich, Patienten mit einer Neutropenie unter 500/ $\mu$ l in einem Einzelzimmer zu isolieren und Personal und Besuchern vorzuschreiben, die Hände zu desinfizieren, einen Mundschutz zu tragen und einen Einmalkittel anzuziehen. Diese Maßnahmen allein ohne eine zusätzliche antibiotische Prophylaxe reichen jedoch nicht aus, die Neubesiedlung durch Bakterien und die Häufigkeit einer Infektion zu vermindern. Mit strenger Umkehrisolation und totaler Dekontamination kann versucht werden, sämtliche körpereigenen Keime zu vernichten bzw. auf ein sehr niedriges Niveau zu reduzieren. Die Besiedlung des Darms mit pathogenen Keimen kann mit nicht resorbierbaren Antibiotika und Antimykotika verhindert werden, wie z.B. Gentamicin, Vancomycin oder Neomycin, Polymyxin B oder Ciprofloxacin, Cotrimoxazol in Kombination mit Colistin und Nystatin, Fluconazol oder Amphotericin B. Außerdem können die Haut und sämtliche Orifizen regelmäßig desinfiziert und dekontaminiert werden. Um diese Maßnahmen effektiv zu gestalten, müssen auch sämtliche Gegenstände, die Nahrung, der Raum und auch die Raumluft keimfrei gehalten werden. Diese Technik erfordert einen sehr großen Personal- und Medikamentenaufwand, so daß sie nur bei Patienten im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation für einen kurzen Zeitraum durchgeführt wird.

### 8.1.3 Selektive orale antibiotische Prophylaxe (SOAP)

Durch oral aufgenommene Antibiotika kann die Häufigkeit der Bakteriämie und auch in einigen Fällen die Anzahl der tödlichen Komplikationen vermindert werden (Sleijfer et al. 1980). Mit der *selektiven Darmdekontamina-*

tion wurde versucht, nur die aerobe Darmflora zu unterdrücken, bei der die Anaerobier im Darm intakt bleiben sollen. Nach tierexperimentellen Untersuchungen soll die anaerobe Flora in der Lage sein, die Besiedlung des Darms durch aerobe gramnegative Stäbchen zu vermindern und dadurch vom Darm ausgehende Infektionen zu vermeiden. Dazu können Substanzen wie Co-trimoxazol, Polymyxin B und Colistin in Kombination mit Nystatin oder Amphotericin B verwendet werden. Es wurden auch die Chinolone Ciprofloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin mit ermutigenden Ergebnissen verwendet (Donnelly et al. 1992). Wegen des Risikos der Resistenzentwicklung bei Enterokokken sollte auf Vancomycin in der Prophylaxe verzichtet werden.

**Tabelle 11.** Infektionsprophylaxe bei Neutropenie (Hughes et al. 2002, Kern et al. 2000)

Medikamente	Tagesdosis (Hochrisikopatienten)	Resorbierbarkeit im Darm
<b>Antibakterielle Substanzen</b>		
Cotrimoxazol forte (Trimethoprim 160 mg, Sulfamethoxazol 800 mg)	3 × 1 Tbl.	+
Colistin (24 mg Tbl.)	4 × 6 Tbl. oder speziell zubereitete Lösungen mit der entsprechenden Tagesdosis	–
Polymyxin B Tbl. (25 mg)	4 × 6 Tbl.	–
Ciprofloxacin 500 mg Tbl.	2 × 1	+
Levofloxacin 500 mg Tbl.	1 × 1	+
<b>Antimykotische Substanzen</b>		
Amphotericin B (100 mg/ml)	4 × 6 ml p.o.	–
Nystatin (100 000 E/ml)	4 × 6 ml	–
Fluconazol* (100 mg Tbl.)	2 × 1–2 × 2 Tbl.	+
Itraconazol Lösung	400 mg	+
<b>Mögliche Kombinationen</b>		
Cotrimoxazol, Colistin, Amphotericin B		
Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Fluconazol* oder Itraconazol		
<b>Prophylaxe gegen <i>Pneumocystis carinii</i></b>		
Cotrimoxazol forte an 1 Tag pro Woche	3 × 1 Tbl.	+
Inhalationen mit Pentamidin 300 mg	Aufsättigung 3 Tage à 300 mg, dann alle 4 Wochen 1 × 300 mg	–

\* *C. krusei*, *C. glabrata* und *Aspergillus* sp. sind resistent.

Mit Cotrimoxazol oder Chinolonen konnten bakterielle Infektionen während der Neutropenie vermieden werden. Allerdings konnte die Mortalität nicht vermindert werden. Daher muß das Risiko der Entwicklung resistenter Bakterienstämme gegenüber der Verminderung der Morbidität abgewogen werden (Hughes et al. 2002).

Die Möglichkeiten der medikamentösen Infektionsprophylaxe bei Granulozytopenie sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

#### 8.1.4 Prophylaxe gegen nicht bakterielle Infektionen

**Pilzinfektionen:** Die Verhütung von Pilzinfektionen wurde bisher nur mit begrenztem Erfolg durchgeführt. Meistens wurden Nystatin, Amphotericin B oder Fluconazol verwendet. Bei Fluconazol ist zu beachten, daß resistente Erreger wie *C. krusei* oder *C. glabrata* auftreten können. Die antimykotische Prophylaxe ist insbesondere bei länger dauernder Neutropenie sinnvoll, weil dann Pilze zunehmend für Infektionen verantwortlich sind. Bei der allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere mit nicht verwandten Spendern, ist eine Prophylaxe mit Fluconazol sehr effektiv (Hansen et al. 1998). Fluconazol konnte in einer oralen oder intravenösen Tagesdosis von 400 mg bei Leukämiepatienten das Auftreten einer Kolonisierung mit *Candida* spp. sowie die Inzidenz von oberflächlichen Candidainfektionen senken und den Beginn einer systemischen Therapie mit Amphotericin B verzögern (Winston et al. 1993). Wenn das Risiko der systemischen Pilzinfektion größer als 15% ist, kann Fluconazol effektiv zu deren Prophylaxe verwendet werden (Kanda et al. 2000). Orales Itraconazol stellt eine wirksame Alternative dar (Glasmacher et al. 2003).

**Pneumocystis carinii:** Durch die Prophylaxe der *Pneumocystis-carinii*-Infektion ist die Inzidenz dieser schweren interstitiellen Lungenentzündung bei Patienten mit akuter Leukämie zurückgegangen (Hughes u. Smith 1983). Patienten mit einer länger dauernden Immunsuppression sollten deshalb prophylaktisch mit einer Pentamidininhaleation behandelt werden (Link et al. 1993) (Tabelle 11).

**Virusinfektionen:** Infektionen durch Herpes-simplex-, Varicella-zoster- und Zytomegalieviren (CMV) müssen durch eine adäquate Expositionsprophylaxe vermieden werden. Zur Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei sehr stark immunsupprimierten Patienten ist jedoch auch die prophylaktische Gabe von Aciclovir wirkungsvoll, wie eine Studie bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom oder akuter lymphoblastischer Leukämie gezeigt hat (Anderson et al. 1984). Allerdings müssen auch die Kosten der Prophylaxe bedacht werden. CMV-negative Blutkonserven sollten bei CMV-negativem Empfänger verwendet werden (Bowden et al. 1987). Das Risiko der CMV-Übertragung kann durch die Anwendung spezieller Leukozytenfilter

bei der Transfusion von Erythrozyten und Thrombozyten reduziert werden (De Graan-Hentzen et al. 1989). Bei der allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation ist eine regelmäßige Kontrolle des CMV-Status mit dem Nachweis des CMVpp65-Proteins in Granulozyten (Boeckh et al. 1992) oder mit der Polymerasekettenreaktion für CMV-DNS angezeigt (Einsele et al. 1995). Bei positivem Befund muß unverzüglich eine Therapie mit Ganciclovir eingeleitet werden (Goodrich et al. 1991), die bei Resistenz auf Foscarnet umgestellt werden soll.

## 8.2 Allgemeine Maßnahmen

Bei abwehrgeschwächten Patienten besteht auch bei kleinen Haut- oder Schleimhautverletzungen ein erhöhtes Infektionsrisiko. Die Anzahl der Hautverletzungen durch Eingriffe sollte möglichst gering gehalten werden. Durch intravenöse Zugänge können leichter Keime in die Blutbahn eindringen. Von keimbesiedelten zentralen Venenkathetern gehen häufig Infektionen mit koagulasnegativen Staphylokokken aus. Pflegepersonal und Ärzte müssen daher in der Katheterpflege trainiert werden. Die Körpertemperatur sollte nicht rektal, sondern oral gemessen werden, um Schleimhautverletzungen im Analbereich zu vermeiden. Zur Schonung der Mundschleimhaut und des Zahnfleisches ist es günstig, nur weiche Zahnbürsten zu verwenden. Es ist ratsam, Mundhöhle und Rachen mit Chlorhexetidinlösung regelmäßig zu desinfizieren. Die Patienten müssen täglich und beim kleinsten Verdacht auf eine Infektion gründlich untersucht werden, damit eine sich möglicherweise rasch ausbreitende Infektion rechtzeitig und damit mit größerer Erfolgsaussicht behandelt werden kann.

### Internetadressen

<http://www.dgho-infektionen.de>

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO).

Leitlinien zur Prophylaxe und Behandlung von Patienten mit Fieber und Infektionen bei Neutropenie.

[http://www.med.upenn.edu/bugdrug/antibiotic\\_manual/neutro.htm](http://www.med.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/neutro.htm)

OnkolinK, University of Pennsylvania Cancer Center,  
Therapie Richtlinien bei Neutropenie

[http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq\\_supportive\\_care.shtml](http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq_supportive_care.shtml)

CancerNet, National Cancer Institute, USA; PDQ, Therapieempfehlungen

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm>

Centers for Disease Control and Prevention, USA  
Infektionsprophylaxe bei Stammzelltransplantation

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. H. Link

Medizinische Klinik I

Westpfalz-Klinikum

Hellmut-Hartert-Str. 1

67653 Kaiserslautern

Tel.: 06 31/2 03-12 60, -16 69, Fax: -15 48

E-Mail: Hlink@westpfalz-klinikum.de

## Literatur

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–874
- Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D et al (1996) Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 101:170–176
- Anderson H, Scarffe JG, Sutton RN et al (1984) Oral acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus in non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia patients receiving remission induction chemotherapy. A randomized double-blind, placebo controlled trial. *Br J Cancer* 50:45–49
- Bertz H, Auner HW, Weissinger F et al (2003) Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S167–S174
- Bodey GP, Jadeja L, Elting L (1985) Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 145:1621–1629
- Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM et al (1992) Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 80:1358–1364
- Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D et al (2003) Treatment of fungal infections in hematology and oncology – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S133–S140
- Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ et al (2001) Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 135:412–422
- Bowden RA, Sayers M, Gleaves CA et al (1987) Cytomegalovirus-seronegative blood components for the prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *Transfusion* 27:478–481
- Buchheidt D, Bohme A, Cornely OA et al (2003) Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients – recommendations of the Infectious

- Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S127–S132
- Chapel H, Dicato M, Gamm H et al (1994) Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 88(1):209–212
- Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin CLL (1988) Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 319:902–907
- Cornely OA, Bohme A, Buchheidt D et al (2003) Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S186–S200
- De Graan-Hentzen YCE, Gratama JW, Mudde GC et al (1989) Prevention of primary cytomegalovirus infection in patients with hematologic malignancies by intensive white blood cell depletion of blood products. *Transfusion* 29:757–760
- De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R et al (1994) Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. The Intercontinental Antimicrobial Study Group. *Ann Intern Med* 120:834–844
- Donnelly JP, Maschmeyer G, Daenen S (1992) Selective oral antimicrobial prophylaxis for the prevention of infection in acute leukemia – ciprofloxacin versus cotrimoxazole plus colistin. *Eur J Cancer* 28A:873–878
- Ehninger G, Schuler U, Brammer S et al (2002) Intravenous followed by oral itraconazole versus intravenous amphotericin B as empirical antifungal therapy for febrile neutropenic haematological cancer patients. *Blood:Abst* 3631
- Einsele H, Bertz H, Beyer J et al (2003) Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S175–S185
- Einsele H, Ehninger G, Hebart H et al (1995) Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and the side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 86: 2815–2820
- Elting LS, Bodey GP, Keefe BH (1992) Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 14:1201–1207
- EORTC, International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (1987) Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 317:1692–1698
- Fätkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA et al (2003) Central venous catheter (CVC)-related infections in neutropenic patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S149–S157
- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T et al (1999) A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with

- neutropenia during cancer chemotherapy [see comments]. *N Engl J Med* 341:305–311
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G et al (2001) Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 32:1718–1725
- Gilbert DN, Dworkin RJ, Raber SR, Leggett JE (1997) Outpatient parenteral antimicrobial-drug therapy. *N Engl J Med* 337:829–838
- Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M et al (2003) Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a metaanalysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 21:4615–4626
- Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA (1991) Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 325:1601–1607
- Hamblin TJ et al (1996) Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 33(2):150–162
- Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ et al (1998) Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 338:962–968
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408–415
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al (2002) 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34:730–751
- Hughes WT, Smith BL (1983) Intermittent chemoprophylaxis for pneumocystis carinii pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 24:100–103
- Jurlander J, Geisler CH, Hansen MM (1994) Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Haematol* 53(2):114–118
- Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A et al (2000) Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 89:1611–1625
- Kern WV, Beyer J, Böhme A et al (2000) Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten – Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* 125:1582–1588
- Kern WV, Cometta A, De Bock R et al (1999) Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer [see comments]. *N Engl J Med* 341:312–318
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al (2000) The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 18:3038–3051
- Link H, Blumenstengel K, Böhme A et al (2004) Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie; Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Arbeitsgruppe Interventionstherapie bei unerklärtem Fieber; Arbeitsgemeinschaft Supportivtherapie

- (ASO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG); 3. aktualisierte Fassung April 2004. <http://www.DGHO-Infektionen.de>
- Link H, Bohme A, Cornely OA et al (2003) Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S105–S117
- Link H, Hess CF, Albers P et al (2001) Rationale Therapie mit den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF. *Onkologie* 7:1329–1341
- Link H, Vöhringer HF, Wingen F et al (1993) Pentamidine aerosol for prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 11:403–406
- Link H, Maschmeyer G, Meyer P et al for the study group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (1994) Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 69:231–243
- Link H, Maschmeyer G, Meyer P et al (1996) Antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients; results of the prospective studies of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. [Abstract] *Antiinfective Drugs and Chemotherapy* 14:(1)34, A21
- Link H, Hiddemann W, Maschmeyer G et al (1997) Antimicrobial therapy in neutropenic patients with unexplained fever, PEG-Study II. [Abstract] *Onkologie* 20, S 1:132
- Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D et al (2003) Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S118–S126
- Maschmeyer G, Hiddemann W, Link H et al (1997) Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann Hematol* 75:9–16
- Meyer P, Adam D, Hiddemann W et al (1992) Interventionstherapie von Infektionen und Fieber unklarer Genese bei neutropenischen Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen. *Zeitschrift für antimikrobielle Chemotherapie* 10:1–28
- Murray BE (2000) Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 342:710–721
- Pizzo PA (1999) Review articles: fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 341:893–900
- Pizzo PA, Ladisch S, Robichaud K (1980) Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 45:206–207
- Reusser P, Einsele H, Lee J et al (2002) Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 99:1159–1164
- Schiel X, Hebart H, Kern WV et al (2003) Sepsis in neutropenia – guidelines of the Infectious diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):S158–S166
- Sleijfer DT, Mulder NH, de Vries-Hospers HG et al (1980) Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Cancer* 16:859–869

- Walsh T, Sable B, de Pauw B et al (2003) A randomized, double-blind, multicenter trial of caspofungin v liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients. 43rd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, 477
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al (1999) Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 340:764–771
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al (2002) Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346:225–234
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR et al (2004) Caspofungin versus liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 351:1391–1402
- Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH et al (1996) Filgrastim (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood* 88(6):1907–1929
- Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM et al (1993) Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial [see comments]. *Ann Intern Med* 118:495–503