

O6 Infektionen bei Neutropenie

06.1 Einleitung

Fieber im Rahmen einer Chemotherapie-assoziierten Neutropenie ist in über 95 % der Fälle auf eine Infektion zurückzuführen. Dennoch lässt sich bei 50–70 % der Patienten kein Erreger nachweisen. Der sofortige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika ist daher erforderlich, um der Weiterentwicklung zu einer potenziell lebensbedrohlichen Infektion vorzubeugen bzw. sofort und effektiv zu behandeln [8, 9, 10, 11].

Infektionen sind die häufigsten therapiebedingten Todesursachen bei Krebspatienten. Das Risiko febriler Neutropenie bzw. lebensbedrohlicher Infektionen korreliert mit der Schwere und Dauer der Neutropenie [2]. Die Mortalität durch Infektionen bei Chemotherapie-bedingter Neutropenie beträgt 2,8 % und die frühe Mortalität liegt bei insgesamt 5,7 % [7].

Dokumentierte Infektionen bei Neutropenie haben eine signifikant schlechtere Prognose als die febrile Neutropenie [5, 6, 10]. Mit multivariater Analyse ergaben sich die folgenden Risikofaktoren für einen tödlichen Verlauf der FN: Gram-negative Sepsis (relatives Risiko: 4,92), invasive Aspergillose 3,48, invasive Candidiasis 2,55, Lungenerkrankung 3,94, zerebrovaskuläre Erkrankung 3,26, Nierenerkrankung 3,16, Lebererkrankung 2,89, Pneumonie 2,23, Gram-positive Sepsis 2,29, Hypotension 2,12, Lungenembolie 1,94, Herzerkrankung 1,58, Leukämie 1,48, Lungenkrebs 1,18, Alter ≥ 65 Jahre 1,12 [6].

Die nachfolgenden Angaben sind auszugsweise der Publikation „Infektionen bei Neutropenie – Diagnostik und Therapie 2006 – Empfehlungen für die Praxis“ entnommen, die von der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Häma-

tologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) erarbeitet wurden [9]. Die vollständige Publikation ist unter www.dgho-infektionen.de zu finden.

06.2 Definitionen

Neutropenie (Granulozytopenie)

Neutrophile Granulozyten (Segment- und Stabkernige) $< 500/\text{mm}^3$ oder $< 1000/\text{mm}^3$ mit erwartetem Abfall $< 500/\text{mm}^3$ innerhalb der nächsten zwei Tage

Risikozuordnung der Patienten nach erwarteter Neutropenedauer und Risikofaktoren

Niedrigrisiko: Neutropenedauer ≤ 5 Tage;
ohne Ausschlussgrund
(Checkliste A)
(Abbildung 4)

Mittleres Risiko: Neutropenedauer 6–9 Tage

Hochrisiko: Neutropenedauer ≥ 10 Tage

Im Kindesalter sind keine Risikogruppen (Niedrig- und Hochrisiko) prospektiv evaluiert.

Infektionen

Fieber unklarer Genese bzw. unerklärtes Fieber

Als unerklärtes Fieber (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 zwölf Stunden; dieses Fieber muss als Infektionszeichen gewertet werden.

Klinisch gesicherte Infektion

Fieber in Verbindung mit diagnostisch wegweisendem, lokalisiertem Befund, z. B. Pneumonie, Haut-Bindegewebe-Infektion u. a.

Mikrobiologisch gesicherte Infektion mit oder ohne Bakteriämie oder Fungämie

Erregernachweis zeitlich und mikrobiologisch plausibel neben lokalisierbarem Infektionsbefund oder Infektionserreger in der Blutkultur. Bei Koagulase-negativen Staphylokokken und *Corynebacterium* spp. ist der zweimalige Nachweis aus separat entnommenen Blutkulturen beweisend, bei einmaligem Nachweis: Verdacht auf Kontamination.

Aspergillus-Galactomannan-Antigen im Serum: Positive, ansteigende Werte sind suggestiv und erfordern weitere Diagnostik (hochauflösende Thorax-CT).

Lungeninfiltrate

Mikrobiologisch gesichert, wenn folgende Erreger nachgewiesen werden:

Gramnegative Aerobier, Pneumokokken, *Mycobacterium tuberculosis*; *Aspergillus* spp.; *Pneumocystis jiroveci* aus bronchoskopisch gewonnenem Material oder Sputum; Cytomegalievirus (CMV) aus Schnellkultur oder Nachweis des CMV-Immediate-Early-Antigen. Nachweis von Pneumokokken, vergrünenden Streptokokken oder gramnegativen Aerobiern aus der Blutkultur; jeglicher Keimnachweis aus Biopsiematerial; Legionellen-Antigen im Urin. Hinweis auf invasive *Aspergillus*-Infektion: *Aspergillus*-Galactomannan-Antigen aus Blut. Ätiologisch unbedeutende mikrobiologische Befunde für Lungeninfiltrate, siehe Checkliste B (Abbildung 4).

Abdominale Infektionssymptome

Clostridium difficile mit Toxinnachweis aus der Stuhlprobe als Erregersicherung akzeptiert; andere potenziell pathogene Erreger in mindestens zwei konsekutiven Stuhlproben.

Venenkatheter-assoziierte Infektionen

Positive Blutkultur und gleicher Infektionserreger aus entferntem Kathetermaterial oder im Abstrich von entzündeter Einstichstelle.

Harnwegsinfektionen

Pathogene Erreger in signifikanter Keimzahl.

Wundinfektionen

Keimnachweis aus Abstrich- oder Punktionsmaterial.

06.3 Diagnostik

Klinische Diagnostik bei Therapiebeginn

Vor Beginn der antimikrobiellen Therapie ist eine sorgfältige klinische Untersuchung erforderlich. Besonders zu beachten: Haut, Schleimhäute, Atemwege, Abdomen, Eintrittsstellen zentraler oder peripherer Venenzugänge, Punktionsstellen, Perianalregion. Die klinische Untersuchung bei anhaltendem Fieber (mehrfach) täglich wiederholen. Bildgebende und sonstige Untersuchungen, je nach Risiko und Symptomatik, siehe Checkliste C (Abbildung 4).

Mikrobiologische Initialdiagnostik

Mindestens zwei separate Paare venöser Blutkulturen aus peripherer Vene für die kulturelle Untersuchung (aerob/anaerob) sofort nach Fieberanstieg, d. h. unmittelbar vor Beginn der antibiotischen Therapie; bei liegendem zentralen Venenkatheter: ein Paar dieser Blutkulturen (aerob/anaerob) aus dem Katheter. Weitere mikrobiologische Diagnostik nur bei entsprechender Infektionssymptomatik, siehe Checkliste D (Abbildung 4).

Klinisch-chemische Diagnostik

Mindeste Labordiagnostik vor und während der Therapie, mindestens zweimal wöchentlich: BB mit Differenzialblutbild, Routinelabor mit

CRP; bei Hinweisen auf Sepsis: Laktat, D-Dimere quantitativ, Quick, aPTT.
 Vollständige Initialdiagnostik bei persistierendem Fieber jeweils nach 72–96 Stunden wiederholen; hochauflösende Thorax-CT bei persistierender Neutropenie obligat!

Therapiestrategien

Indikation zur sofortigen antimikrobiellen Therapie

- a) Neutropenie und Fieber (Ausnahme: Nicht infektbedingtes Fieber)
 Neutropenie und mikrobiologisch dokumentierte Infektion
 Neutropenie und klinisch oder radiologisch dokumentierte Infektion
- b) Zeichen der Infektion (auch ohne Fieber) und neutrophile Granulozyten $< 500/\text{mm}^3$ oder

$< 1000/\text{mm}^3$ mit erwartetem Abfall unter $500/\text{mm}^3$

- c) Patienten mit Symptomen oder Befunden einer Infektion oder klinischer Diagnose einer Sepsis

Der Beginn der Therapie ist empirisch bzw. kalkuliert, ein mikrobiologischer Infektionsnachweis kann nicht abgewartet werden.

Die Therapie muss innerhalb von 2 Stunden beginnen, die Diagnostik darf den Therapiebeginn nicht verzögern!

Ambulante Therapieprotokolle für Niedrigrisikopatienten siehe Abbildung1; Ausschlusskriterien siehe Checkliste A (Abbildung 4).
 Chinolon oral (Cipro- oder Levofloxacin) kombiniert mit Amoxicillin + Clavulansäure oral. Behandlung aller anderen Patienten: Initi-

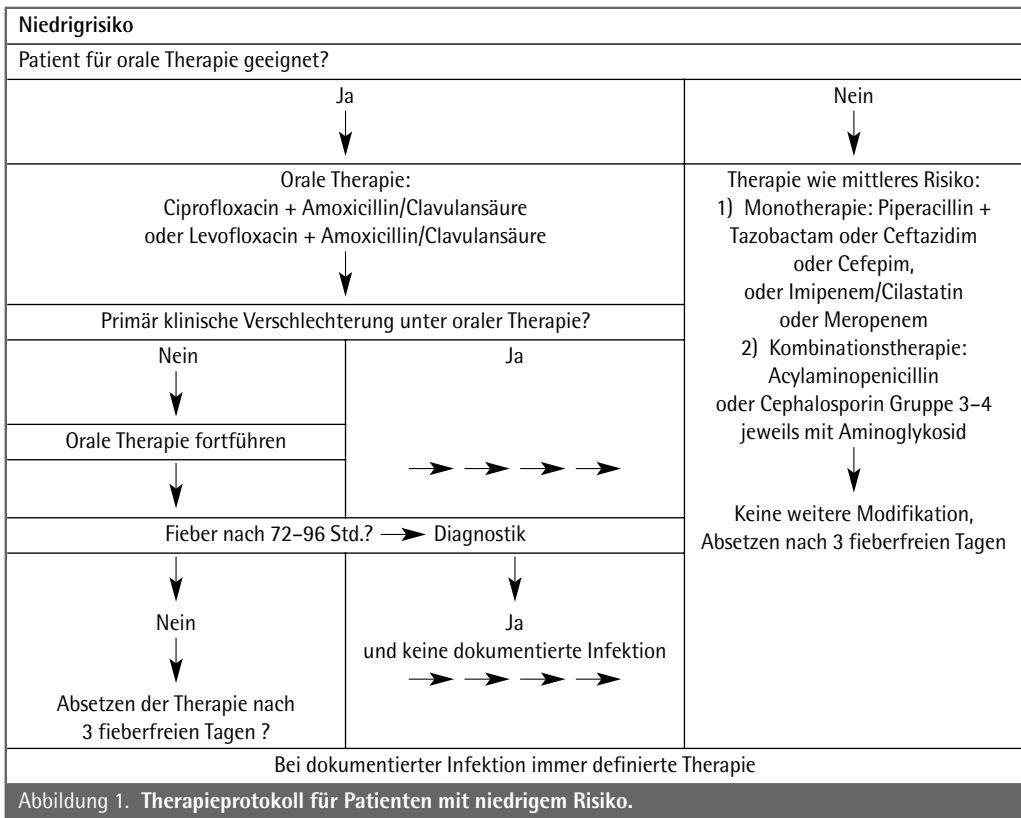


Abbildung 1. Therapieprotokoll für Patienten mit niedrigem Risiko.

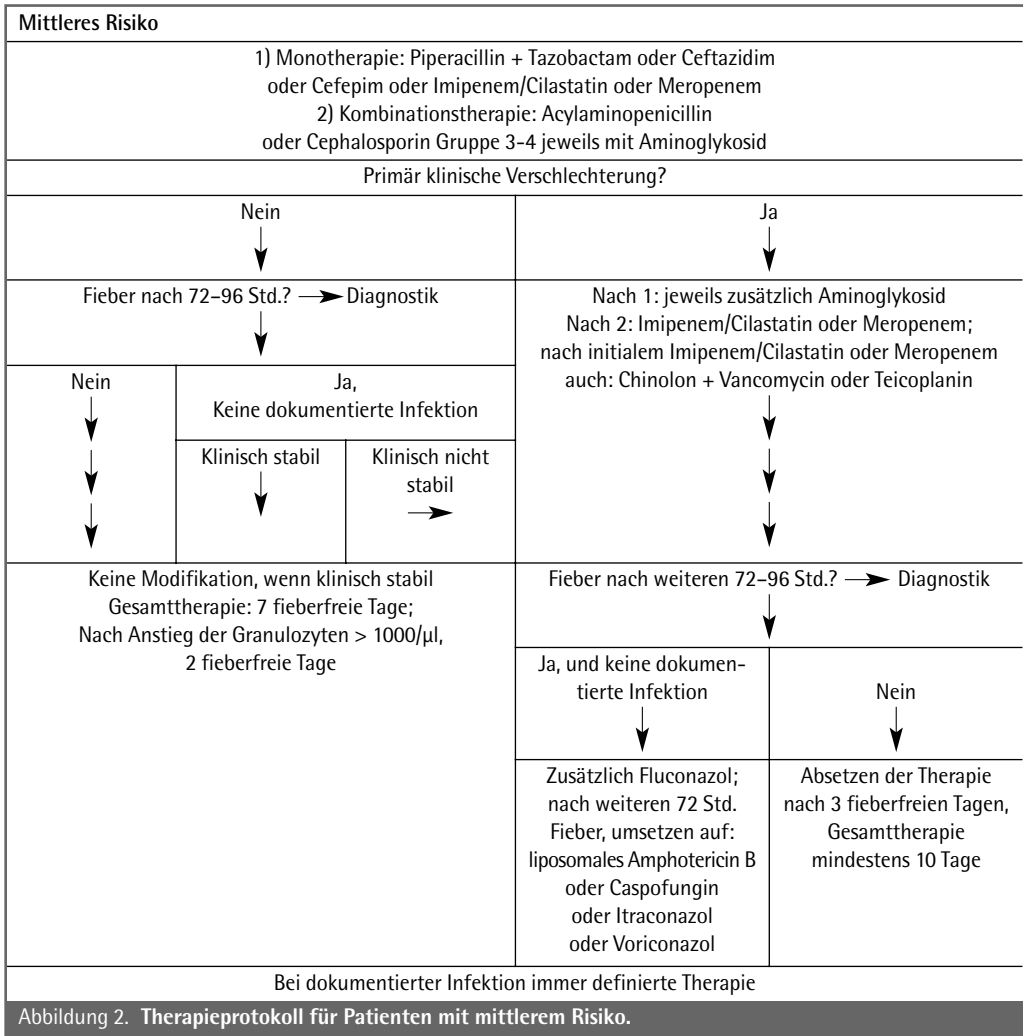


Abbildung 2. Therapieprotokoll für Patienten mit mittlerem Risiko.

altherapie wie bei mittlerem Risiko. Sollte sich im Verlauf der Therapie eine höhere Risikokategorie für den Patienten ergeben, dann kann, falls erforderlich, die entsprechende Therapiestrategie (Abbildung 2 und Abbildung 3) verfolgt werden.

Definierte Therapie bei mikrobiologisch oder klinisch dokumentierter Infektion

Unverzügliche Konsultation von Hämatologen/internistischen Onkologen mit Erfahrung im Management von Patienten mit Infektionen in der Neutropenie erforderlich.

Hohes Risiko			
1) Monotherapie: Piperacillin + Tazobactam oder Ceftazidim oder Cefepim, oder Imipenem/Cilastatin oder Meropenem			
2) Kombinationstherapie: Acylaminopenicillin oder Cephalosporin Gruppe 3-4 jeweils mit Aminoglykosid			
Primär klinische Verschlechterung?			
Nein ↓		Ja ↓	
Fieber $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ nach 72-96 Std.? → Diagnostik, Ausschluss dokumentierter Infektion ¹		Imipenem/Cilastatin oder Meropenem, <i>Nach Imipenem/Cilastatin oder Meropenem auch:</i> Chinolone + Vancomycin oder Teicoplanin <i>Bei jeder Therapie zusätzlich:</i> Fluconazol oder liposomales Amphotericin B oder Caspofungin oder Itraconazol oder Voriconazol; Fluconazol nach weiteren 72 Std. Fieber, umsetzen auf: Liposomales Amphotericin B oder Caspofungin oder Itraconazol oder Voriconazol	
Nein, kein Fieber ↓ ↓ ↓	Ja, Fieber $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ Keine dokumentierte Infektion ↓		
	Klinisch stabil ↓	Klinisch nicht stabil → → →	
Keine Modifikation, wenn klinisch stabil Gesamttherapie: 7 fieberfreie Tage; nach Anstieg der Granulozyten $>1000/\mu\text{l}$, 2 fieberfreie Tage			
¹ Bei dokumentierter Infektion immer definierte Therapie			

Abbildung 3. Therapieprotokoll für Patienten mit hohem Risiko.

Weitere Detailinformationen

Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO), www.dgho-infektionen.de

Infektionsprophylaxe

Eine routinemäßige Infektionsprophylaxe mit Antibiotika wird wegen des Risikos der Resistenzentwicklung nicht empfohlen. Ausnahmen sind Patienten mit Risikofaktoren für Infektionen.

Auch bei neutropenischen Patienten mit einem höheren Infektionsrisiko sollte nicht die Neutropenie alleine für die Prophylaxe mit Levofloxacin ausschlaggebend sein, sondern vielmehr weitere Faktoren, wie z. B. Infektionen bei vorangegangenen Therapien, frühere und bestehende Schleimhautschäden und ausgeprägte Komorbidität. Eine Routineprophylaxe

mit Levofloxacin ist bei Neutropenie nicht indiziert [1].

Wenn eine Prophylaxe durchgeführt werden soll, dann wird das nachfolgende Protokoll vorgeschlagen:

- Antibakterielle Prophylaxe bei Risikopatienten [3]:
Levofloxacin 1×500 mg pro Tag p. o.; während der Neutropenie
- Antimykotische Prophylaxe bei akuter Leukämie und vergleichbaren Therapien [4]:
Posaconazol 3×200 mg pro Tag p. o.; (in den Induktionszyklen, Beginn nach Chemotherapie-Ende bis Regeneration)

Pädiatrische Anmerkungen

Im Kindesalter sind Chinolone nicht zugelassen (außer bei zystischer Fibrose); Caspofungin und Itraconazol sind bei Kindern nicht zugelassen.

<p>Checkliste A: Risikofaktoren, die gegen eine ambulante Therapie sprechen, bei Patienten der Niedrigrisikogruppe (Neutropeniedauer ≤ 5 Tage)</p>
<p>ECOG-Performance Score > 2 Definition ECOG-Leistungs-Index (Score) 3 oder 4; (Score 3: Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, Patient ist 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden. Score 4: Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden). Hinweise auf ZNS-Infektion, schwere Pneumonie, Venenkatheterinfektion Zeichen von Sepsis oder Schock Kontraindikationen gegen eine orale Therapie: 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 Chinolonprophylaxe, -therapie innerhalb der letzten 4(-7) Tage; Medizinische Betreuung nicht sichergestellt (verschiedene Optionen); Patient lebt allein, Patient/Mitbewohner haben kein Telefon; Klinik mit Erfahrung in der Behandlung neutropenischer Patienten nicht innerhalb 1 Std. erreichbar; Patient eingetrübt, kein Verständnis für Risiken einer ambulanten Therapie. Compliance für eine orale Medikation nicht zu erwarten.</p>
<p>Checkliste B: Ätiologisch unbedeutende mikrobiologische Befunde für Lungeninfiltrate</p>
<p>Enterokokken aus der Blutkultur, aus Abstrichen, Sputum oder BAL; koagulase-negative Staphylokokken oder Corynebacterium spp. aus jedwedem Material; Candida spp. aus Abstrichen, Saliva, Sputum, Trachealsekret oder bronchoalveolärer Lavage; jeglicher Keimnachweis aus Überwachungskulturen, Stuhl- oder Urinkulturen. CAVE: Es kann dennoch eine kausale Relevanz dieses Keimnachweises für anderweitige Infektionen vorliegen. Anderweitige Befunde, beispielsweise Staphylococcus aureus oder Legionellen aus respiratorischen Sekreten, bedürfen jeweils der kritischen Gewichtung hinsichtlich ihrer ätiologischen Bedeutung (Beratung mit der Infektiologie oder Mikrobiologie empfohlen), bevor sie zum Anlass genommen werden, die antimikrobielle Therapie zu modifizieren.</p>
<p>Checkliste C: Weiterführende bildgebende und andere Untersuchungen; je nach Risikosituation und Symptomatik erforderlich</p>
<p>Röntgen Thorax (zwei Ebenen); hochauflösende Thorax CT, Nasennebenhöhlen CT oder MRT, Sonographie Oberbauch, Echokardiographie, Augenhintergrund usw.</p>
<p>Checkliste D: Weiterführende mikrobiologische Diagnostik</p>
<p>Aspergillus-Galactomannan-Antigen im Serum Urinkultur Stuhlkultur einschließlich Nachweis von Clostridium-difficile-Enterotoxin bei Durchfällen oder Verdacht auf Enteritis oder Kolitis; ggf. Virusdiagnostik: Rota-, Noro-Virus Wundabstrich (Nasopharynx, Analregion) Liquor: Kultur auf Bakterien, Pilze, ggf. PCR auf HSV Punktionsmaterial (Histologie + Kultur) Broncho-alveoläre Lavage (BAL): Kultur + Mikroskopie; ggf.: CMV, HSV, RSV, Mykobakterien, Legionellen, Pneumocystis jiroveci, andere Pilze Bei V. a. Venenkatheter-assoziiertes Infektion entfernte zentrale Venenkatheter (ZVK) mikrobiologisch untersuchen lassen <i>Diagnostische Methode ggf. mit Spezialisten absprechen</i></p>
<p>Abbildung 4. Checklisten.</p>

Literatur

- 1 Baden LR (2005) Prophylactic Antimicrobial Agents and the Importance of Fitness. *N Engl J Med* 353: 1052–1054
<http://content.nejm.org>
 - 2 Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ (1966) Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64: 328–340. PM: 5216294
 - 3 Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, Allione B, D’Antonio D, Buelli M, Nosari AM, Cilloni D, Zuffa E, Cantaffa R, Specchia G, Amadori S, Fabbiano F, Deliliers GL, Lauria F, Foa R, Del FA (2005) Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Eng J Med* 353: 977–987. PM: 16148283
 - 4 Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D (2007) Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 356: 348–359
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/356/4/348>
 - 5 Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP (1997) Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 25: 247–259. PM: 9332520
 - 6 Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH (2006) Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 106: 2258–2266. PM: 16575919
 - 7 Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007) Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 25: 3158–3167
<http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/21/3158>
 - 8 Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW (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 Inter-ventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 82 (Suppl 2): 105–117. PM: 13680173
 - 9 Link H, Buchheidt D, Maschmeyer G, Böhme A, Mahlberg R, Mousset S, Ostermann H, Penack O, Silling G, Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) dDGFHuOeVD, Sektion Infektionen in der Hämatologie und Onkologie dPE-GfCeVP, Arbeitsgemeinschaft Supportivmaßnahmen in der Onkologie dDKeVA, Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V. (DMykG) (2006) Infektionen bei Neutropenie – Diagnostik und Therapie 2006 – Empfehlungen für die Praxis.
<http://www.dgho-infektionen.de/agiho/content/e2735/e15599/e15742/indexger.html>
 - 10 Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D for the study group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (1994) Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 69: 231–243. PM: 7948312
 - 11 Schiel X, Link H, Maschmeyer G, Glass B, Cornely OA, Buchheidt D, Wilhelm M, Silling G, Helmerking M, Hiddemann W, Ostermann H, Hentrich M (2006) A Prospective, Randomized Multicenter Trial of the Empirical Addition of Antifungal Therapy for Febrile Neutropenic Cancer Patients: Results of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) Multicenter Trial II. *Infection* 34: 118–126
- Für die Pädiatrie:
- 12 Lehrnbecher T, Laws HJ (2005) Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. *Klin Padiatr* (Suppl 1) 217: 53–58

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO).

Autoren: Hartmut Link, Kaiserslautern

Leitlinienkoordinator: Petra Feyer, Berlin

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DDG, DEGRO, DGHO, DGCh, DGGG, DGOOC, DGP (Palliativ), DGP (Pathologie), DGU, DGVC, DGVS, GPOH
- ADO, AGO, AIO, AOP, ARO, ASORS, CAO, KOK, NOA, PSO