

onkopedia

onkopedia leitlinien

Febrile Neutropenie mit Lungeninfiltraten nach intensiver Chemotherapie (Fieber in Neutropenie)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 Definition und Basisinformation | 2 |
| 2 Epidemiologie | 3 |
| 3 Diagnostik | 4 |
| 3.1 Bildgebung..... | 4 |
| 3.2 Bronchoskopie | 5 |
| 4 Therapie | 7 |
| 4.1 Präemptive antimikrobielle Therapie | 7 |
| 4.2 Gezielte antimikrobielle Therapie | 8 |
| 4.3 Respiratorische Insuffizienz | 8 |
| 5 Literatur | 8 |
| 6 Medikamente und Dosierungen | 9 |
| 6.1 Betalaktam-Antibiotika (in alphabetischer Reihenfolge) | 9 |
| 6.2 Antimykotika (in alphabetischer Reihenfolge)..... | 9 |
| 6.3 Antibiotika bei gesicherter Pneumocystis - Pneumonie..... | 9 |
| 6.4 Virustatika bei CMV Pneumonie | 9 |
| 7 Links | 10 |
| 8 Anschrift des Koordinators und Institutionen der Autoren | 10 |

Febrile Neutropenie mit Lungeninfiltraten nach intensiver Chemotherapie (Fieber in Neutropenie)

Stand: Januar 2012

Autoren: Georg Maschmeyer, Thomas Beinert, Dieter Buchheidt, Oliver A. Cornely, Hermann Einsele, Werner Heinz, Claus Peter Heussel, Christoph Kahl, Michael Kiehl, Joachim Lorenz, Herbert Hof, Gloria Mattiuzzi für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO

1 Definition und Basisinformation

Febrile Neutropenie mit Lungeninfiltraten ist eine häufige Komplikation nach intensiver Chemotherapie. Für die Diagnostik und Therapie dieser Patienten wurde die Leitlinie von der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der DGHO (AGIHO) erstellt. Das Vorgehen bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation wird in einem eigenen Kapitel besprochen.

Für die Bewertung von Studienergebnissen und für Empfehlungen wurden die folgenden Evidenzkategorien (Infectious Diseases Society of America, ISDA) verwendet:

Tabelle 1: Kriterien der Empfehlung und Bewertung von Studienergebnissen

| Stärke der Empfehlung | Definition |
|------------------------------|------------------------------------|
| A | Gute Evidenz für den Einsatz |
| B | Moderate Evidenz für den Einsatz |
| C | Schwache Evidenz für den Einsatz |
| D | Moderate Evidenz gegen den Einsatz |

Tabelle 1: Kriterien der Empfehlung und Bewertung von Studienergebnissen

| | |
|-----------------------------|--|
| E | Gute Evidenz gegen den Einsatz |
| Qualität der Evidenz | Kriterien |
| I | <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse aus > 1 guten randomisierten klinischen Studie |
| II | <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse aus > 1 guten klinischen Studie, ohne Randomisation; • aus Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien (möglichst aus > 1 Zentrum); aus mehreren Langzeitstudien; • dramatische Ergebnisse aus nicht - kontrollierten Versuchen |
| III | <ul style="list-style-type: none"> • basierend auf Meinungen angesehener Experten, basierend auf klinischer Erfahrung, deskriptiven Studien oder Berichten aus Expertengruppen |

2 Epidemiologie

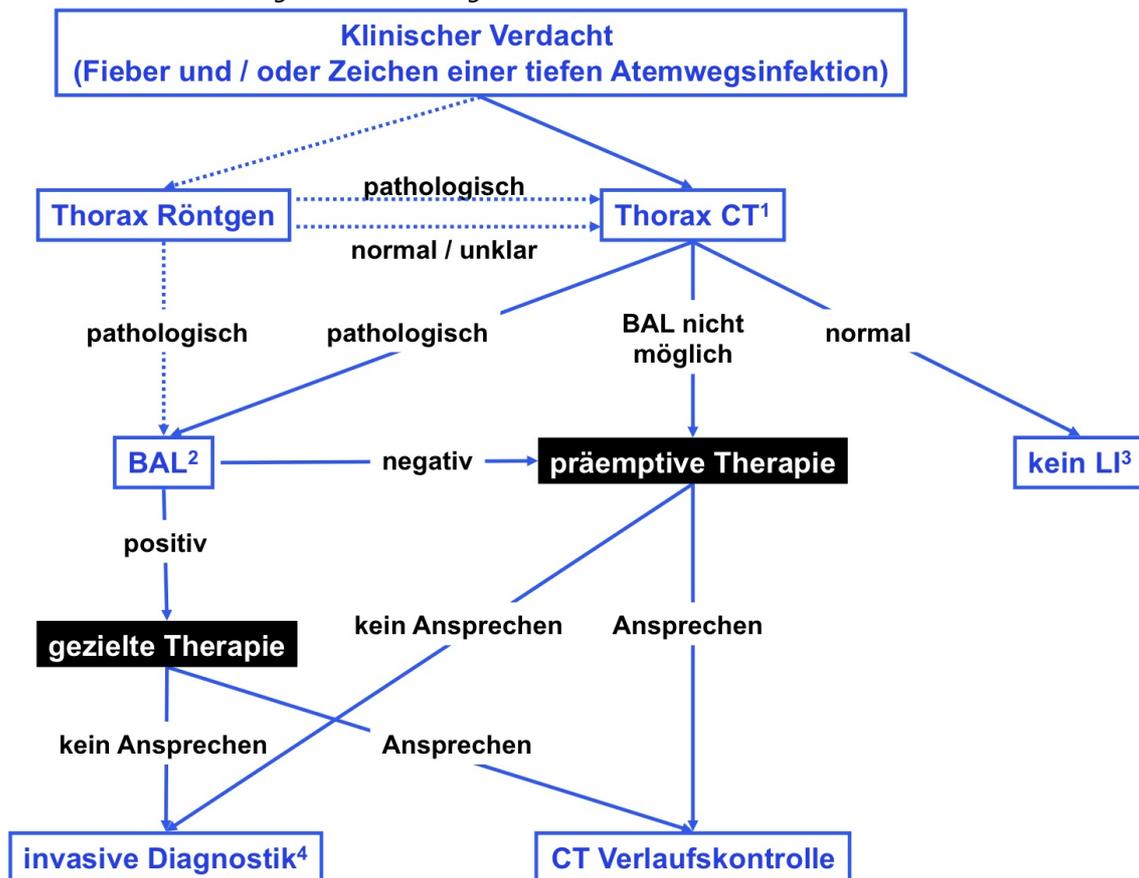
Lungeninfiltrate entwickeln sich bei 15-28% aller Patienten mit schwerer und mindestens 10 Tage anhaltender Neutropenie nach intensiver Chemotherapie. Ihre Behandlung ist besonders problematisch und kostenintensiv. Unter den Erregern finden sich multi-resistente Bakterien, Fadenpilze ("Schimmelpilze"), Pneumocystis jiroveci und Viren, differenzialdiagnostisch müssen beachtet werden: alveoläre Blutung, Infiltration durch die maligne Grunderkrankung, kryptogene organisierende Pneumonie ("BOOP"), Immunrekonstitutionssyndrom und Schädigungen durch Chemotherapeutika oder Radiatio.

Ergebnisse klinischer Studien, kulturelle und histologische Befunde sowie Autopsieergebnisse lassen erkennen, dass Fadenpilze, insbesondere Aspergillus spp., eine besonders große Rolle spielen. Da ein Beginn antimykotischer Therapie erst bei Vorliegen sicherer Belege für das Vorliegen einer solchen Infektion mit sehr schlechten Therapieerfolgen einhergeht, wird eine frühe Diagnosestellung und ein früher "präemptiver" Therapiebeginn empfohlen [B-II]. Dies trifft aber nur für Patienten zu, die keinen beweisenden Befund für eine nicht-mykotische Genese der Lungeninfiltrate haben und bei denen das CT der Lungen nicht typisch für eine Pneumocystis-Pneumonie ist.

3 Diagnostik

Der Algorithmus für gezielte Diagnostik und daraus resultierende Therapiemaßnahmen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus zum klinischen Management von Patienten mit febriler Neutropenie und vermuteten oder gesicherten Lungeninfiltraten



Legende: ¹CT - Computertomographie; ²BAL - bronchoalveoläre Lavage; ³LI - Lungeninfiltrat; ⁴invasive Diagnostik: z. B. offene Lungenbiopsie oder Feinnadelbiopsie;

(gestrichelte Linie) - Ausnahme von der empfohlenen Vorgehensweise

3.1 Bildgebung

Bei Patienten mit Fieber unklarer Genese (FUO) oder dokumentierter Infektion jenseits von Lungeninfiltraten, die nicht innerhalb der ersten 72 - 96 Stunden nach Therapiebeginn auf eine antibakterielle Behandlung ansprechen, sollte innerhalb 24 Stunden eine Computertomographie der Thoraxorgane durchgeführt werden [B-II].

Hierbei ist eine "High Resolution"-Technik oder eine Dünnschicht-Technik im Rahmen einer Mehrzeilen-CT zu bevorzugen [B-II]. Bei Patienten mit pathologischen Befunden auf einer konventionellen Thorax-Röntgenaufnahme wird die

Durchführung einer CT der Thoraxorgane zur besseren Differenzierung der Infiltrate empfohlen [B-II].

3.2 Bronchoskopie

Bei Patienten mit Lungeninfiltraten wird die Durchführung einer flexiblen Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) der betroffenen Lungenregion empfohlen [B-III]. Die maximale Zeit zwischen Gewinnung der BAL und dem Beginn der mikrobiologischen Aufbereitung der Lavage beträgt 4 Stunden [A-III]. Proben sind unter Kühlbedingungen zu transportieren (+40C) [A-III]. Das empfohlene mikrobiologische Programm zeigen die Tabellen 2 und 3.

Tabelle 2: Aufarbeitung der bronchoalveolären Lavage (BAL) - Empfohlene Diagnostik [B-III]

| Methode | Anmerkungen |
|--|--|
| Zytospinpräparat | Differenzierung zwischen intra- und extrazellulär gelegenen Mikroorganismen und zur Erkennung einer Infiltration durch die maligne Grunderkrankung |
| Gram - Färbung | Giemsa / May - Grünwald - Giemsa Färbung Beurteilung von Makrophagen, Flimmerepithelien und Leukozyten |
| Calcofluor-Weiß oder Äquivalent | Detektion von Pilzen bzw. Pneumocystis jiroveci |
| Direkte Immunfluoreszenz für Pneumocystis jiroveci | Bestätigung |
| Direkte Immunfluoreszenz für Legionella spp. | |
| Ziehl-Neelsen / Auramin - Färbung | |
| Aspergillus - Antigen | Galactomannan Sandwich ELISA |
| Quantitative Kulturen | Verdünnungen von 10^{-2} und 10^{-4} ; Kulturmedien: Blut, McConkey / Endo, Levinthal / Blut (Bakterienkultur), Legionella - BCYE α oder Äquivalent (Legionella spp.), Löwenstein-Jensen oder Äquivalent (Mykobakterien), Sabouraud / Kimmig oder Äquivalent (Pilzkultur) |

Tabelle 3: Aufarbeitung der bronchoalveolären Lavage (BAL) - Optionales Programm [B-III]

| Methode | Anmerkungen |
|---------------------|--|
| Anreicherungskultur | Brain - Heart Infusion, Dextrosebouillon |

Tabelle 3: Aufarbeitung der bronchoalveolären Lavage (BAL) - Optionales Programm [B-III]

| | |
|---|---|
| Direkte Immunfluoreszenz für Chlamydia pneumonia | |
| Chlamydia pneumonia - Kultur | |
| Legionella PCR | |
| Shell vial Technik und PCR für Influenza, Parainfluenza und Adenovirus | |
| Kultureller Nachweis oder Antigennachweis für Herpes - simplex - und Varicella - zoster - Viren | |
| Cytomegalievirus Early Antigen | |
| CMV Antikörper | ELISA, IgG / IgM |
| HSV Antikörper | ELISA, IgG / IgM |
| VZV Antikörper | ELISA, IgG / IgM |
| Respiratory Syncytial Virus | PCR, ELISA |
| Panfungal bzw. Aspergillus - PCR | |
| Periphere Blutkulturen 1 Std. nach Bronchoskopie | Erfassung einer transienten Bakteriämie |
| Rachenabstrich | Bestimmung der oropharyngealen Flora im Vergleich zur BAL |
| Pneumocystis jiroveci - PCR | |

Mikrobiologische Befunde sind hinsichtlich ihrer ätiologischen Bedeutung wie folgt zu bewerten:

Ätiologisch signifikant sind

- Pneumocystis jiroveci, Gram-negative Aerobier, Pneumokokken, Mycobacterium tuberculosis oder Aspergillus spp. oder Aspergillus-Galactomannan oder Zygomyceten aus BAL oder Sputumproben; positive CMV-Schnellkultur, Nachweis des CMV "immediate early antigen"
- Nachweis von Pneumokokken, alpha-hämolisierenden Streptokokken oder Gram-negativen Aerobiern aus der Blutkultur
- Erregernachweis aus Biopsiematerial
- Positives Legionellen- oder Pneumokokkenantigen im Urin
- Positiver Aspergillus-Galactomannan im Blut

Ätiologisch unbedeutend für Lungeninfiltrate sind

- Nachweis von Enterokokken in Blutkulturen, Abstrichen, Sputum oder BAL
- Koagulase-negative Staphylokokken oder Corynebacterium spp. In jeglichem Material
- Nachweis von Candida spp. in Abstrichen, Speichel, Sputum oder Trachealspiraten
- Befunde aus Überwachungskulturen, Faeces oder Urinkulturen

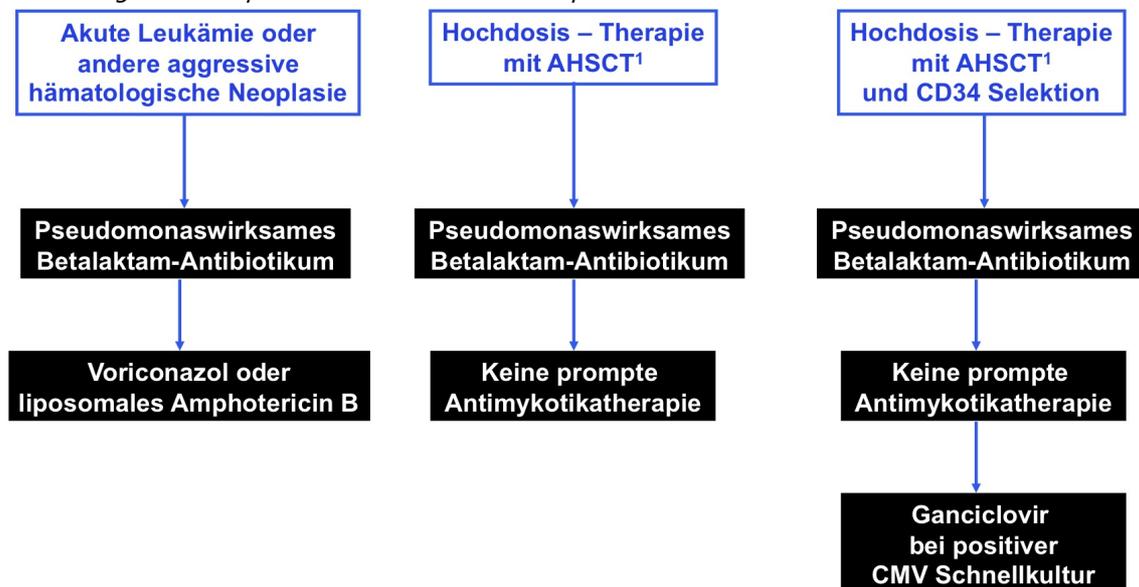
Achtung: Der Nachweis dieser Erreger kann jedoch eine andere Infektion anzeigen

4 Therapie

4.1 Präemptive antimikrobielle Therapie

Bei Patienten mit akuten Leukämien und anderen aggressiven hämatologischen Neoplasien und schwerer Neutropenie über mehr als 10 Tage sollte die initiale antimikrobielle Therapie aus einem pseudomonaswirksamen Betalactam-Antibiotikum (Piperacillin-Tazobactam; Imipenem; Meropenem) plus Voriconazol (6 mg/kg alle 12 Stunden Tag 1; anschließend 4 mg/kg alle 12 Stunden) oder liposomalem Amphotericin B (3 mg/kg täglich) bestehen [B-II], s. Abbildung 2. Dosierungen finden sich im Anhang Antimikrobielle Therapie.

Abbildung 2: Präemptive antimikrobielle Therapie



Legende: ¹AHST - autologe hämatopoetische Stammzell - Transplantation (AHST);

Liposomales Amphotericin B ist bevorzugt einzusetzen bei Patienten, bei denen eine pulmonale Zygomycose in Betracht gezogen wird, und bei den Patienten, die zuvor mit Voriconazol oder Posaconazol behandelt wurden [B-III]. Die antimykotische Therapie sollte bis zur hämatopoetischen Erholung und zum Abklingen der klinischen und radiologischen Infektionszeichen fortgeführt werden [B-III]. Die rein empirische Gabe von Virostatika, Glykopeptid-Antibiotika oder Makroliden ohne signifikanten Erregernachweis wird nicht befürwortet [D-II].

Patienten nach autologer SZT haben ein sehr geringes Risiko der Entwicklung einer Fadenpilzpneumonie. Deshalb bleibt eine präemptive antimykotische Therapie auf einige ausgewählte Patienten mit febriler Neutropenie und Lungeninfiltraten beschränkt [B-II]. Wurde bei solchen Patienten eine CD34-Selektion durchgeführt, wird eine Bronchoskopie mit BAL zur Diagnose einer möglichen CMV-Infektion empfohlen [B-III]. Bei CMV-Nachweis (s.o.) ist eine präemptive Ganciclovir-Therapie gerechtfertigt.

4.2 Gezielte antimikrobielle Therapie

Bei Nachweis einer pulmonalen Aspergillose sind Voriconazol oder liposomales Amphotericin B die Antimykotika der ersten Wahl, während bei Zygomycose liposomales Amphotericin B vorzuziehen ist. Bei klinischem Ansprechen sollten die Antimykotika bis zur Entlassung weitergegeben werden [B-III]. Bei klinischer Verschlechterung und schlechter werdendem Gasaustausch sollte ein Versagen der antimykotischen Therapie nur in Betracht gezogen und ein Wechsel auf andere Medikamente vorgenommen werden, wenn andere Ursachen wie bakterielle Zweitinfektion, Immunrekonstitution oder zu kurze Therapiedauer ausgeschlossen worden sind [B-II].

Patienten mit gesicherter Pneumocystis-Pneumonie werden primär mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) in einer Tagesdosierung von 15-20 mg/kg Trimethoprim plus 75-100 mg/kg Sulfamethoxazol, auf 3-4 Tagesdosen aufgeteilt, behandelt [A-II]. Bei Therapieversagern mit Sulfa-Resistenz wird eine Zweitlinientherapie mit Clindamycin und Primaquin bevorzugt [C-III].

4.3 Respiratorische Insuffizienz

Bei Patienten mit drohender respiratorischer Insuffizienz wird eine nicht-invasive CPAP-Maskenbeatmung empfohlen [B-II]. Der Einsatz von Glukokortikoiden ist in diesem Setting unklar. Auf Grund der quoad vitam günstigen Prognose der Patienten ist eine intensivmedizinische Betreuung gerechtfertigt. Eine Ablehnung der Übernahme auf die Intensivtherapiestation allein auf Grund der malignen Grunderkrankung ist nicht akzeptabel [A-II].

5 Literatur

1. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, Heussel CP, Kahl C, Kiehl M, Lorenz J, Hof H, Mattiuzzi G. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. 2008 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Oncology. Eur J Cancer 2009;45:2462-72. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.05.001

6 Medikamente und Dosierungen

6.1 Betalaktam-Antibiotika (in alphabetischer Reihenfolge)

| Substanz | Tagesdosis ¹ | Gabe | Dauer |
|---------------------------|-------------------------|-------|------------------------------------|
| Imipemem - Cilastatin | 3 x 1 g oder 4 x 0,5 g | i. v. | bis Fieberfreiheit über 72 Stunden |
| Meropenem | 3 x 1 g | i. v. | bis Fieberfreiheit über 72 Stunden |
| Piperacillin - Tazobactam | 3 - 4 x 4,5 g | i. v. | bis Fieberfreiheit über 72 Stunden |

Legende: ¹Dosis bei normaler Nierenfunktion

6.2 Antimykotika (in alphabetischer Reihenfolge)

| Substanz | Dosis ¹ | Gabe | Dauer |
|--------------------------------------|---|-------|--|
| Amphotericin, liposomal ² | 3 mg / kg | i. v. | bis zur hämatologischen Regeneration und zum Abklingen der klinischen und radiologischen Infektionszeichen |
| Voriconazol | Tag 1: 2 x 6 mg / kg ab Tag 2: 2 x 4 mg / kg | i. v. | bis zur hämatologischen Regeneration und zum Abklingen der klinischen und radiologischen Infektionszeichen |

Legende: ¹Dosis bei normaler Nierenfunktion; ²bevorzugt bei Patienten, bei denen eine pulmonale Zygomycose in Betracht gezogen wird, und bei Patienten nach Vorbehandlung mit Voriconazol oder Posaconazol

6.3 Antibiotika bei gesicherter Pneumocystis - Pneumonie

| Substanz | Tagesdosis ¹ | Gabe | Dauer |
|---|--|----------------|--|
| Cotrimoxazol (Trimethoprim - Sulfamethoxazol) | 3 - 4 x 30 - 40 mg / kg oder 3 - 4 x 2400 mg (5 Amp. à 480 mg) | i. v. | 2 - 3 Wochen und bis zum Abklingen der klinischen und radiologischen Infektionszeichen |
| Clindamycin plus Primaquin | 3 - 4 x 600 mg plus 30 mg | i. v. p. o. | 2 - 3 Wochen und bis zum Abklingen der klinischen und radiologischen Infektionszeichen |

Legende: ¹Dosis bei normaler Nierenfunktion;

6.4 Virustatika bei CMV Pneumonie

| Substanz | Tagesdosis ¹ | Gabe | Dauer, empfohlen |
|----------|-------------------------|------|------------------|
|----------|-------------------------|------|------------------|

| | | | |
|-------------|------------------|-------|--|
| Ganciclovir | 2 x 5 mg / kg | i. v. | 2 Wochen und bis zum Abklingen der klinischen und radiologischen Infektionszeichen |
|-------------|------------------|-------|--|

Legende: ¹Dosis bei normaler Nierenfunktion;

7 Links

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

8 Anschrift des Koordinators und Institutionen der Autoren

Prof. Dr. Georg Maschmeyer

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Klinikum Ernst von Bergmann
14467 Potsdam
Tel.: 0331/241-6001 oder -6002
gmaschmeyer@klinikumebv.de

PD Dr. Thomas Beinert

Bayerwald-Klinik
Onkologie und Gastroenterologie
Klinkstr. 22
93413 Cham/Windischbergedorf

Prof. Dr. Dieter Buchheidt

III. Medizinische Klinik
Klinikum Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
68167 Mannheim

Prof. Dr. Oliver A. Cornely

Klinik I für Innere Medizin
Zentrum für Klinische Studien
Infektiologie - Hämatologie - Onkologie
Universität zu Köln
50937 Köln

Prof. Dr. Hermann Einsele

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

Dr. Werner Heinz

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

Prof. Dr. med. Claus Peter Heußel

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin
Amalienstrasse 5
69126 Heidelberg

Prof. Dr. med. Michael Kiehl

Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH
Medizinische Klinik I
Müllroser Chaussee 7
15236 Frankfurt (Oder)

Prof.Dr.med. Joachim Lorenz

Klinikum Lüdenscheid
Abt.Innere Medizin II
Paulmannshöher Str. 14
58515 Lüdenscheid

Prof.Dr.med. Herbert Hof

Klinikum Mannheim
Inst.f.Mikrobiologie u.Hygiene
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Gloria Mattiuzzi

Hematologic Malignancies
Supportive Care Program
Assistant Professor
Department of Leukemia
M.D. Anderson Cancer Center
Houston, TX, USA