

onkopedia

onkopedia leitlinien

Infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltrans- plantation

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 Risikostratifizierung und Epidemiologie	3
3 Diagnostik vor Neutropenie und im Verlauf	4
4 Therapie	6
4.1 Empirische antimikrobielle Therapie (Fieber unklarer Genese (FUO)).....	6
4.2 Lungeninfiltrate nach Hochdosistherapie und ASZT	7
4.3 Gastrointestinale and perianale Infektionen	7
4.4 Gezielte Therapie bei nachgewiesenem Erreger.....	8
4.5 Therapieüberwachung und Dauer der Behandlung.....	8
4.6 Therapieerfolg	8
4.7 Supportive (unterstützende)Therapie	9
5 Prophylaxe	10
5.1 Antibakterielle Prophylaxe	10
5.2 Antimykotische Prophylaxe	10
5.3 Antivirale Prophylaxe	10
6 Tabellarische Zusammenfassung der Empfehlungen	11
7 Literatur	13
8 Links	17
9 Anschrift des Koordinators	17

Infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation

Stand: Januar 2012

Autoren: Florian Weissinger, Holger W. Auner, Hartmut Bertz, Dieter Buchheidt, Oliver A. Cornely, Gerlinde Egerer, Werner Heinz, Meinolf Karthaus, Michael Kiehl, William H. Krüger, Olaf Penack, Stefan Reuter, Markus Ruhnke, Hans-Jürgen Salwender, Michael Sandherr, Andrew J. Ullmann, Dirk Thomas Waldschmidt, Hans-Heinrich Wolf

1 Definition und Basisinformation

Infektionen sind eine häufige Komplikationen nach Hochdosischemotherapie (HDC) und autologer Stammzelltransplantation (ASZT). 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, s. Tabelle 1.

Tabelle 1: Evidenzkategorien (analog der Infectious Diseases Society of America)

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
E	Gute Evidenz gegen den Einsatz

Tabelle 2: Qualität der Evidenz

I	Ergebnisse aus > 1 guten randomisierten klinischen Studie
II	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	Basierend auf Meinungen angesehener Experten, basierend auf klinischer Erfahrung, deskriptiven Studien oder Berichten aus Expertengruppen

2 Risikostratifizierung und Epidemiologie

Das individuelle Infektionsrisiko eines Patienten nach HDC und ASZT ist trotz einer Vielzahl publizierter möglicher Risikofaktoren (Tabelle 1) schwer abschätzbar. Die Mehrzahl der Patienten nach HDC/ASZT hat eine Neutropeniedauer von bis zu 9 Tagen (Intermediäres Risiko). Bei der Infusion von sehr wenigen CD34-positiven Zellen ($<2 \times 10^6/\text{kg}$ Körpergewicht) kann mit der Möglichkeit eines verzögerten Engraftments gerechnet werden. Die berichtete Inzidenz febriler Komplikationen nach HDC und ASZT liegt bei 60-100% (Hughes, Pizzo et al. 1992; Ayash, Elias et al. 1996; Kolbe, Domkin et al. 1997; Bilgrami, Feingold et al. 1999; Fassas, Bolanos-Meade et al. 2001; Auner, Sill et al. 2002; Hughes, Armstrong et al. 2002), wobei die Mehrzahl der Infektionen als Fieber unklarer Genese (FUO) zu klassifizieren ist und nur etwas mehr als ein Drittel auf dokumentierte Infektionen entfällt (Reich, Cornely et al. 2005). Hierbei handelt es sich überwiegend um bakterielle Infekte. Als wesentliche Eintrittspforten gelten die Konditionierungstherapie geschädigten Schleimhäute, aber auch Zentralvenenkatheter stellen eine häufige Infektionsquelle dar (31% der eingeschlossenen Patienten mit auto/allo PBSZT entwickelten eine Katheter-bezogene Sepsis) (Krause, Auner et al. 2004). Die Mehrzahl infektiöser Komplikationen nach HDC und ASZT zeigt bei prompter und adäquater Therapie einen unkomplizierten Verlauf mit einer infektionsassoziierten Mortalität von deutlich unter 5%. Die häufigsten viralen Infektionen sind Herpes-simplex Infektionen und Varizella zoster Reaktivierungen. Letztere können auch nach der Post-Transplantationsphase zwischen Tag +30 und einem Jahr auftreten (8-20%) (Barton, Collis et al. 2001; Reimer, Kunzmann et al. 2003). Retrospektiv analysiert, beträgt das Risiko für eine Hepatitis B-Reaktivierung bei HbSAg positiven Patienten nach ASZT 66% nach 2 Jahren, für die Hepatitis C wird das Risiko mit 16% im ersten Jahr angegeben (Locasciulli, Bruno et al. 2003). Der klinische Verlauf ist bei der Hepatitis B schwerwiegender. Invasive Mykosen nach HDC und ASZT sind selten, insbesondere werden invasive Schimmelpilzinfektionen kaum beobachtet (Inzidenz unter 2%). Häufiger ist der Nachweis von *Candida* spp bei Oberflächeninfektionen. Auch mehr als 30 Tage nach der Transplantation werden bei bis zu 25% der Patienten späte infektiöse Komplikationen auftreten.

Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen nach HDC und ASZT:

- Alter > 60 Jahre
- Ko-Morbidität: Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Herzklappen-Erkrankung
- Hämatologische Neoplasie
- Intensität der Vorbehandlung
- Invasive Pilzinfektion in der Anamnese
- Humoraler Immundefekt bei B-Zell Neoplasie
- Zahl der vorausgegangenen Neutropenien
- Konditionierung mit hohem Mukositis-Risiko
- CD34-Selektion
- Vorbehandlung mit Purin-Analoga oder Alemtuzumab
- Venenkatheter
- Hautläsionen

3 Diagnostik vor Neutropenie und im Verlauf

Diagnostik vor Neutropenie:

1. Anamnese, sorgfältige klinische Untersuchung (Haut und Schleimhaut, Eintrittsstelle von Zugängen, Punktionsstellen, Nasennebenhöhlen, Lunge, Herz, Urogenitalsystem, Perianalregion)
2. Bei vorbestehender Infektion: Radiologische Bildgebung
3. Screening auf multiresistente Erreger bei entsprechender Epidemiologie vor Ort
4. Blutbild, ALAT/GPT, ASAT/GOT, LDH, CRP, Nierenwerte, E'lyte, Gerinnung (z.B. 2x pro Woche)

Diagnostik bei Auftreten von Infektionszeichen:

1. Anamnese, sorgfältige klinische Untersuchung (siehe vor Therapie), tgl. zu kontrollieren.

2. Radiologische Bildgebung

- Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen (CIII), und / oder CT-Thorax (CIII) Bei Symptomatik: Sonographie des Abdomens, ggf. Abdomen-CT bei V.a. neutropenische Enterokolitis (Gomez, Martino et al. 1998; Bavaro 2002; Gorschluter, Mey et al. 2005) Weiterführende Bildgebung, z.B. CT der Nasennebenhöhlen bei entsprechender Klinik

3. Initiale Mikrobiologische Diagnostik

- Mindestens 2 separate Blutkulturpärchen (aerob und anaerob), bei liegendem zentralvenösem Zugang hieraus eines der beiden (AII). Bei liegendem ZVK ist die Bestimmung der „Differential time to positivity“ ein hilfreicher Hinweis für eine mögliche ZVK-Infektion (Blot, Nitenberg et al. 1999; Seifert, Cornely et al. 2003) (AII) Weitere Diagnostik in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik.

Im Falle der fehlenden Entfieberung unter empirischer Therapie nach 72 - 96 Stunden:

1. Wiederholung der Untersuchungen
2. Blut- und andere Kulturen
3. CT Thorax
4. Abdomensonographie bei klinischer oder laborchemischer Auffälligkeit

Bei neuen oder progredienten pulmonalen Infiltraten unter Antibiotikatherapie:

1. Siehe Leitlinie zur Diagnostik bei Lungeninfiltraten

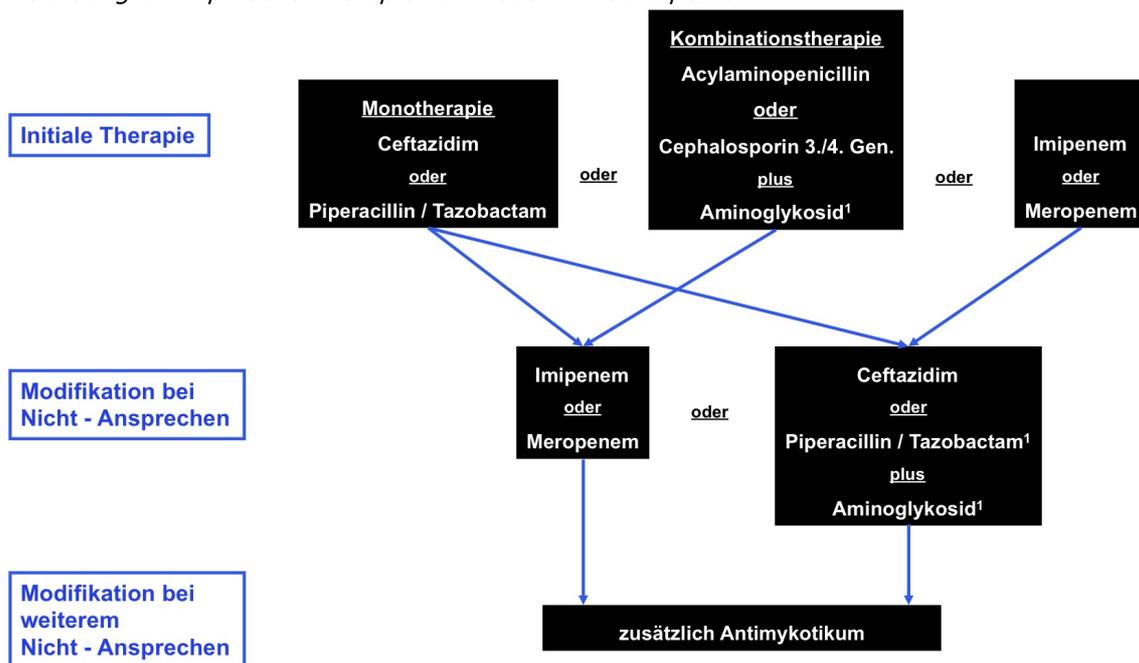
Bei bekannter chronischer Infektion (virale Hepatitis, HIV) wird eine intensivierete Überwachung in der Phase der Neutropenie und daran anschließend bis zur erwarteten Immunrekonstitution empfohlen. Bei HbS-Ag positiven Patienten ist eine engmaschige Kontrolle der Transaminasen und eine Kontrolle der Viruslast bis 3 Monate nach Transplantation durchzuführen. (CIII).

4 Therapie

4.1 Empirische antimikrobielle Therapie (Fieber unklarer Genese (FUO))

Nach autologer Stammzelltransplantation ist bei über 60% der Patienten kein Erreger nachzuweisen (Reich, Cornely et al. 2005). Die Initialtherapie sollte sich nach Häufigkeit und Bedrohlichkeit der zu erwartenden Infektionserreger ausrichten (Abbildung 3). Im Wirkungsspektrum der empirischen Initialtherapie sollten enthalten sein: gramnegative Aerobier (Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa), grampositive Kokken (Streptokokken, Staphylococcus aureus und seltener Enterokokken) (AII). Die Primärtherapie sollte immer der aktuellen lokalen Resistenzlage angepasst sein. Zur initialen Therapie werden zunehmend Monotherapien erfolgreich eingesetzt (Reich, Cornely et al. 2005; Harter, Schulze et al. 2006). Die initiale Einbeziehung von koagulase negativen Staphylokokken, Oxacillin-resistenten S. aureus (MRSA) und Hefepilzen ist nicht erforderlich (Meisenberg, Miller et al. 1997; Salazar, Sola et al. 1999; Engelhard, Cordonnier et al. 2002; Hughes, Armstrong et al. 2002) (DII), außer bei speziellen lokalen epidemiologischen Problemen. Wenn der Patient klinisch stabil ist, kann auch bei persistierendem Fieber die Erstlinientherapie über 72 bis 96 Stunden fortgeführt werden (BII). Die Sekundärtherapie bei fehlendem Ansprechen sollte im gramnegativen Keimspektrum noch vorhandene Lücken schließen (BIII). Ein Glykopeptid-Antibiotikum ist nur bei schwerer Mukositis, ZVK-Infektion oder einem entsprechenden Keimnachweis in der BK indiziert (DIII). Eine antimykotische Therapie ist nur bei zu erwartender lang anhaltender Neutropenie =10 Tage indiziert (CII). Die empirische Zugabe von Aciclovir wird aufgrund der geringen Relevanz von HSV und VZV-Infektionen bei Patienten nach autologer Stammzelltransplantation (Ketterer, Espinouse et al. 1999; Ozer, Armitage et al. 2000; Hughes, Armstrong et al. 2002) nicht befürwortet (EII).

Abbildung 1: Empirische Therapie von Fieber in Neutropenie



Legende: 1 Diese Empfehlungen beruhen auf Daten, die bei Patienten mit FUO in Neutropenie erhoben wurden, und sind damit nicht spezifisch für die Patienten nach autologer Stammzelltransplantation

4.2 Lungeninfiltrate nach Hochdosistherapie und ASZT

Es sollte bei Patienten nach ASZT nach den Leitlinien der AGIHO für Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten verfahren werden, Febrile Neutropenie (Maschmeyer, Beinert et al. 2003). Prognose entscheidend bei neutropenischen, febrilen Patienten mit Lungeninfiltraten ist eine rasche diagnostische Abklärung der Infiltrate mit geeigneten diagnostischen Werkzeugen (Bildgebung, kulturelle und nicht kultur-gebundene Labordiagnostik aus Blut und bronchoalveolärer Lavage) und ein frühzeitiger Beginn einer präemptiven antibiotischen Therapie, die bei Hochrisikopatienten durch eine Thorax-CT-Befund basierte Therapie mit einem, schimmelpilzwirksames Antimykotikum zu supplementieren ist (AII). Patienten nach ASZT haben in der Regel nur ein geringes Risiko für invasive Infektionen durch Schimmelpilze, so dass eine antimykotische Therapie nicht als Initialtherapie ohne pilztypische Infiltrate (z.B. Halo-Zeichen oder noduläre Infiltrate im CT-Thorax) empfohlen werden kann (DIII).

Es besteht auch bei Infiltraten keine prinzipielle Evidenz für eine präemptive basierte Therapie mit Ganciclovir, Makroliden oder hoch dosiertem Cotrimoxazol (DIII), wobei bei nicht-pilztypischen Infiltraten auch atypische Pneumonie-Erreger miterfasst werden sollten (CIII) Die diagnostische Bronchoskopie mit BAL wird bei Patienten mit Infiltraten bei neutropenischem Fieber empfohlen (BII), die chirurgische Lungenbiopsie kann in Einzelfällen hilfreich sein. Bei Patienten mit Lungeninfiltraten sollte eine respiratorische Insuffizienz frühzeitig erkannt werden, da eine nicht-invasive Beatmung dieser Patienten über Masken-CPAP bei beginnender respiratorischer Insuffizienz die Notwendigkeit einer maschinellen invasiven Beatmung vermeiden und somit die Prognose verbessern kann (CIII).

4.3 Gastrointestinale and perianale Infektionen

Die Empfehlungen wurden in Anlehnung an die Leitlinie „Dokumentierte Infektionen in Neutropenie“ der AGIHO erstellt (Buchheidt, Böhme et al. 2003).

Bei Patienten mit Fieber und Zeichen einer gastrointestinalen oder perianalen Infektion ist von einer polymikrobiellen Infektion inklusive Anaerobier und Enterokokken auszugehen (Yuen, Woo et al. 1998). Das Spektrum der antimikrobiellen Therapie sollte daher diese Pathogene erfassen (z.B. Carbapenem, Piperacillin/Tazobactam) (CIII). Bei Verdacht auf eine Clostridium difficile - assoziierte Kolitis (ca. 5% der Patienten mit febriler Neutropenie und gastrointestinalen Symptomen (McFarland, Mulligan et al. 1989)) wird die Therapie mit oralem oder intravenösem Metronidazol empfohlen (CIII). Eine Isolation der Patienten ist erforderlich. Ein Nachweis in Kultur und Toxinnachweis sind zwingend anzustreben. Falls negativ, sollte Metronidazol wieder abgesetzt werden (DIII). In den letzten Jahren sind zunehmend virulente C. difficile Stämme isoliert worden, die auf Therapie mit oralem Vancomycin besser als auf die herkömmliche Metronidazoltherapie ansprechen. Daher ist die Behandlung mit oralem Vancomycin nicht nur auf

die Fälle refraktärer C.difficile Infektionen zu beschränken (DIII). Für eine weiterführende invasive Diagnostik kann keine Empfehlung ausgesprochen werden (DIII).

4.4 Gezielte Therapie bei nachgewiesenem Erreger

Auch bei Sicherung von Infektionserregern durch mikrobiologische Diagnostik ist davor zu warnen, einen Keimnachweis unkritisch als ätiologisch bedeutsam zu werten. Die häufigsten Fehler bei der Interpretation mikrobiologischer Befunde sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die konsiliarische Betreuung durch die klinische Infektiologie wird empfohlen. Bei Fieber in der Neutropenie wird auch bei Nachweis eines Erregers die Fortsetzung der Breitspektrum-Antibiotikatherapie unter Einbeziehung des isolierten Keimes in das antimikrobielle Spektrum empfohlen (A III).

Tabelle 3: Häufige Fehler in der Interpretation von mikrobiellen Befunden und daraus resultierenden Therapien

Misinterpretation von
<ul style="list-style-type: none"> • Kolonisierenden Mikroorganismen (z.B. Streptokokkus viridans oder koagulase-neg. Staphylokokken) als Ursache von Infektionen
<ul style="list-style-type: none"> • Residueller mikrobieller Flora unter antibiotischer Therapie als ätiologisch relevant
<ul style="list-style-type: none"> • Kontaminierenden Keimen in der Blutkultur als ursächlich verantwortlich
Falsche kausale Verknüpfung von nachgewiesenem Erreger und Infektion (z.B. koagulase-neg. Erreger in der Blutkultur und Pneumonie)
Inadäquat schmale antimikrobielle Therapie
Therapie einer monobakteriellen Infektion nach inadäquater mikrobiologischer Diagnostik bei typischerweise polymikrobiellen Infektionen

4.5 Therapieüberwachung und Dauer der Behandlung

Die Kriterien zur Kontrolle des Therapieansprechens und zur Dauer und Überwachung der Therapie sind mit den Empfehlungen der Konsensus Konferenz der Immunocompromised Host Society und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) für Patienten mit neutropenischem Fieber abgestimmt (Hughes, Armstrong et al. 2002). Evidenzbasierte Daten hierzu existieren nicht.

Bei einer Zahl von neutrophilen Granulozyten $<1 \times 10^9/l$ sollte ab dem Zeitpunkt des Therapieerfolges die antimikrobielle Behandlung sieben Tage weitergeführt werden. Bei einem Wert über $1 \times 10^9/l$ kann eine weitere Therapiedauer von zwei Tagen ausreichen (CIII). Eine ausreichende Therapiedauer von Patienten z.B. mit nachgewiesenem S. aureus, Pseudomonas, oder Candida ist erforderlich.

4.6 Therapieerfolg

Erfolgreiche Initialbehandlung

Entfiebung (<38,00C) plus Regression sämtlicher klinischer Infektionszeichen plus Negativierung eines eventuellen vorherigen Nachweises von Infektionserregern.

Therapieerfolg nach modifizierter antimikrobieller Therapie

Manifestation auf eine Zweitinfektion hinweisende Symptome unter laufender antimikrobieller Therapie einer klinisch oder mikrobiologisch nachgewiesenen Infektion nach initialem Ansprechen auf die laufende Primärbehandlung.

und

Entfiebung (<38,00C) plus Regression sämtlicher klinischer Infektionszeichen plus Negativierung eines eventuellen vorherigen Nachweises von Infektionserregern nach Therapiemodifikation.

oder

Rezidiv des Fiebers unbekannter Ursache =72 Stunden nach initialem Ansprechen.

und

Erweiterung der antimikrobiellen Therapie um eine das Erregerspektrum erweiternde Substanz.

und

stabile Entfiebung nach dieser Modifikation. Wurde diese Modifikation zur Therapie der Initialinfektion durchgeführt, so ist ein Versagen der Initialtherapie festzustellen (Nicht-Ansprechen).

4.7 Supportive (unterstützende)Therapie

Die zusätzliche empirische Gabe von Immunglobulinpräparaten ist bei neutropenischen Patienten mit FUO oder gesicherten Infektionen, außer bei nachgewiesenem Immunglobulinmangel, nicht indiziert (Cordonnier, Chevret et al. 2003) (EI). Die additive Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) wird nicht als Regelmäßnahme befürwortet (EI).

Bei Patienten, die bereits vor Eintritt der Infektion prophylaktisch G-CSF erhalten haben, sollte die Gabe weitergeführt werden (BI). Da Patienten mit einem hohen Infektionsrisiko über 20% von dem prophylaktischen Einsatz von G-CSF profitieren, kann eine prophylaktische G-CSF Gabe indiziert sein (CII). Der Beginn der G-CSF Gabe am Tag 4 nach Ende der zytotoxischen Therapie wird empfohlen, ein früherer Beginn ist in Bezug auf Infekthäufigkeit, Überleben und Krankenhausaufenthalt nicht überlegen (Piccirillo, Sica et al. 1999) (AII)

Die Gabe von Pegfilgrastim am Tag 1 nach ASZT ist bezüglich Neutropeniedauer und Infektionsinzidenz der täglichen Filgrastimgabe ab Tag 5 nicht unterlegen (Martino, Pratico et al. 2006). (BII)

5 Prophylaxe

5.1 Antibakterielle Prophylaxe

Eine antimikrobielle Prophylaxe senkt die Inzidenz febriler Episoden. Ein positiver Einfluss auf die Letalität nach ASZT konnte bislang auch in Placebo-kontrollierten Studien nicht belegt werden (Bucaneve, Micozzi et al. 2005; Micozzi and Bucaneve 2005). Chinolone, die am häufigsten als orale Prophylaxe eingesetzt werden, senken die Rate an Infektionen mit Gram-negativen Isolaten. Sie senken die infektionsbedingte Letalität jedoch nur bei Hochrisikopatienten (Bucaneve, Micozzi et al. 2005; Micozzi and Bucaneve 2005). Bei einer Strategie ohne Prophylaxe muss eine lückenlose klinische und mikrobiologische Überwachung gewährleistet sein (Reuter, Kern et al. 2005). Eine konsequente Umsetzung der Richtlinien zur Behandlung der febrilen Neutropenie ist Voraussetzung.

5.2 Antimykotische Prophylaxe

Studien zur Effektivität einer antimykotischen Prophylaxe zeigen für Patienten nach ASZT keinen Vorteil im Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit (Goodman, Winston et al. 1992; Rotstein, Bow et al. 1999).

5.3 Antivirale Prophylaxe

Die Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe werden von den Leitlinien DGHO für Patienten mit hämatologischen und malignen Erkrankungen (Sandherr, Einsele et al. 2006) übernommen. Das Risiko für opportunistische virale Infektion ist am höchsten für CD34+ Selektion. Für diese Patienten ist eine Prophylaxe mit Aciclovir oder Valciclovir indiziert, beginnend mit dem Start der Konditionierung und sollte bis d +30 fortgeführt werden. Jenseits von d +30 kann sich die Indikationsstellung an der Zahl der CD4+-Helferzellen orientieren. Eine medikamentöse Prophylaxe gegen CMV bzw. ein Monitoring einer CMV-Reaktivierung mit PCR-Technik oder CMV-pp65 Antigen wird derzeit nicht empfohlen (Ljungman, Reusser et al. 2004; Sandherr, Einsele et al. 2006).

Bei HbS-Ag positiven Patienten nach auto SZT kann eine Prophylaxe mit Lamivudin eine Hepatitis B Aktivierung erfolgreich verhindern (Ma et al. Leuk Lymphoma 2003). Unklar ist, ob ein präemptiver Ansatz mit wöchentlichem Monitoring des HBV-loads einer primären Prophylaxe überlegen ist (Sandherr, Einsele et al. 2006). Ergänzend ist eine primäre Prophylaxe mit einer saisonalen Influenza-Vakzinierung zu empfehlen (Ljungman, Engelhard et al. 2005; Ljungman, Nahi et al. 2005). (Abbildung 2)

Abbildung 2: Antivirale Prophylaxe nach HDC und ASZT

	ohne CD34 Selektion	mit CD34 Selektion
Hepatitis B	keine Prophylaxe	Lamivudin 100 mg (All)
Influenza	Saisonale Vakzinierung mit attenuierter Vakzine (BII)	Saisonale Vakzinierung mit attenuierter Vakzine (BII)
HSV / VZV	keine Prophylaxe	Aciclovir 3 – 4 x 400 mg p.o. oder Valciclovir 2 – 3 x 500 mg p.o. (All)
CMV	keine Prophylaxe	keine Prophylaxe

6 Tabellarische Zusammenfassung der Empfehlungen

Tabelle 4: Zusammenfassung der Empfehlungen

Diagnostik vor Therapie und im Verlauf	
Die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie infektiöser Komplikationen basieren hauptsächlich auf Expertenmeinungen, wenn nicht anders definiert.	CIII
Bei Infektion Abnahme von 2 separaten Blutkulturpärchen (aerob und anaerob) und bei liegendem ZVK hieraus ebenfalls ein Pärchen (mit Bestimmung der „Differential time to positivity“	All
Empirische antimikrobielle Therapie	
Die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie infektiöser Komplikationen basieren hauptsächlich auf Expertenmeinungen, wenn nicht anders definiert.	CIII
Erfassung von gramnegative Aerobiern (Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa) und grampositive Kokken (Streptokokken, Staphylococcus aureus) bei der Initialtherapie	All

Tabelle 4: Zusammenfassung der Empfehlungen

Keine initiale Einbeziehung von koagulasenegativen Staphylokokken, multiresistenten Erregern (sofern dies nicht aufgrund der lokalen Resistenzsituation erforderlich ist) und Hefepilzen	DII
Als Monotherapie sind Meropenem, Ceftazidim und Piperacillin / Tazobactam als gleichwertig bezüglich des Gesamterfolgs anzusehen	AI
Die Sekundärtherapie sollte evtl. noch vorhandene Lücken der Primärtherapie schließen.	BIII
Kein Einsatz von Glykopeptid-Antibiotika bei anderen Indikationen als Katheter-Infektion oder nachgewiesenem Keim	DIII
Fortführung der Erstlinientherapie bei klinisch stabilem Patienten trotz persistierenden Fiebers über 72 bis 96h	BII
Supplementierung der antimikrobiellen Therapie mit einem Antimykotikum bei Patienten mit zu erwartender Neutropeniedauer von mehr als 10 Tagen	BIII
Keine empirische Therapie mit Virostatika	EII
Lungeninfiltrate	
Ergänzung der präemptiven antibiotischen Therapie bei Hochrisikopatienten mit pilztypischen Infiltraten durch ein Fadenpilz-wirksames Antimykotikum	AII
Keine antimykotische Therapie als Initialtherapie bei Ausschluß pilztypischer Infiltrate	DIII
Keine präemptive Therapie mit Ganciclovir bei Lungeninfiltraten	DIII
Keine präemptive Therapie mit Makroliden oder hoch dosiertem Cotrimoxazol ohne entsprechenden Erregernachweis	DIII
Gastrointestinale und perianale Infektion	
Präemptive Therapie mit Metronidazol bei Symptomen passend zu C. diff. Kolitis	CIII
Keine Fortführung der auf Verdacht begonnenen Metronidazoltherapie bei fehlendem Nachweis von C.difficile Toxin	DIII
Keine primäre Therapie bei C.difficile-Toxin-positiver Diarrhoe mit oralem Vancomycin (Ausnahme: schwerer Verlauf oder V.a. virulenten C.diff. Stamm)	DIII
Keine invasive Diagnostik bei gastro-intestinalem Infekt	DIII
Gezielte Therapie bei nachgewiesenem Erreger	
Fortführung der Breitspektrum-Antibiotikatherapie unter Einbeziehung des nachgewiesenen Erregers	AIII
Supportive Therapie	
Keine Immunglobuline bei FUO oder Infektion nach ASZT	EI
G-CSF zur Verkürzung der Neutropeniedauer und Verringerung der Rate an Infektionen	AI

Tabelle 4: Zusammenfassung der Empfehlungen

Beginn der G-CSF Therapie am Tag 4 nach zytotoxischer Therapie	All
Prophylaktische G-CSF Gabe bei hohem Infektionsrisiko	CII
Fortführung einer prophylaktischen G-CSF Gabe bei Fiebereintritt	BI
Antimikrobielle Prophylaxe	
Prophylaxe zur Reduktion der Fieber- und Infektionsinzidenz, 500 mg/d Levofloxacin	AI
Keine Prophylaxe zur Reduktion der Letalität, 500 mg Levofloxacin	EI
Keine antimykotische Prophylaxe zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit	EI
Prophylaxe zur Verhinderung einer fulminanten Hepatitis B bei HbSAg positiven Patienten mit Lamivudin 100mg	All
Keine antivirale Prophylaxe einer HSV, VZV oder CMV-Reaktivierung bei autologer PBSZT	DII
Prophylaxe einer HSV- oder VZV-Reaktivierung bei Patienten nach CD34-selektionierter Transplantation mit Aciclovir 3-4x400mg/d p.o. oder Valciclovir 2-3x500mg p.o./d	All
Keine antivirale Prophylaxe einer CMV-Reaktivierung bei Patienten nach CD34-selektionierter Transplantation	DII
Saisonale Influenza-Vakzinierung mit attenuierter Vakzine	BII

7 Literatur

1. Auner HW, Sill H et al.: Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2002;81:374-377. DOI:10.1007/s00277-002-0484-1
2. Ayash LJ, Elias A, et al.: Double dose-intensive chemotherapy with autologous stem-cell support for metastatic breast cancer: no improvement in progression-free survival by the sequence of high-dose melphalan followed by cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin. *J Clin Oncol* 1996;14: 2984-2992. PMID: 8918496
3. Baden LR: Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *N Engl J Med* 2005;353:1052-1054. PMID: 16148291
4. Barton T, Collis T, Stadtmauer E et al.: Infectious complications the year after autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell transplantation for treatment of breast cancer. *Clin Infect Dis* 2001;32:391-395.
5. Bavaro MF: Neutropenic enterocolitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:297-301.
6. Bilgrami S, Feingold JM et al.: Incidence and outcome of Clostridium difficile infection following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23:1039-1042.

7. Blot, F, Nitenberg G et al.: Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 354:1071-1077.
8. Bucaneve G, Micozzi A et al.: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353:977-87.
9. Buchheidt D, Böhme A et al.: Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients. *Ann Hematol* 2003;82(Suppl.2):S127-S132.
10. Cordonnier C, Chevret S et al.: Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003;139:8-18.
11. Cornely OA, Böhme A et al.: 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* 2003;82(Suppl 2):S186-200.
12. Cornely OA, Ullmann AJ et al.: Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003;101:3365-3372.
13. Doucette K and Fishman JA: Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1428-39.
14. Engelhard D, Cordonnier C et al.: Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002;117: 444-450.
15. Fassas AB, Bolanos-Meade J et al.: Cytomegalovirus infection and non-neutropenic fever after autologous stem cell transplantation: high rates of reactivation in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Br J Haematol* 2001;112:237-241.
16. Gaur AH, Flynn PM et al.: Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related blood-stream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:469-475.
17. Gomez L, Martino R et al.: Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis* 1998;27:695-699.
18. Goodman JL, Winston DJ et al.: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-851.
19. Gorschluter M, Mey U et al.: Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005;75:1-13.
20. Harter C, Schulze B et al.: Piperacillin/tazobactam vs ceftazidime in the treatment of neutropenic fever in patients with acute leukemia or following autologous peripheral blood stem cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:373-379.
21. Holmberg LA, Boeckh M et al.: Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 1999;94:4029-4035.

22. Hughes WT, Armstrong D et al.: 2002 guidelines for the use of anti-microbial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751.
23. Hughes WT, Pizzo PA et al.: Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15(Suppl 1):S206-215.
24. Ketterer N, Espinouse D et al.: Infections following peripheral blood progenitor cell transplantation for lymphoproliferative malignancies: etiology and potential risk factors. *Am J Med* 1999;106:191-197.
25. Kolbe K, Domkin D et al.: Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:143-147.
26. Krause R, Auner HW et al.: Detection of catheter-related bloodstream infections by the differential-time-to-positivity method and gram stain-acridine orange leukocyte cytopsin test in neutropenic patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2004;42:4835-4837.
27. Link H, Böhme A et al.: 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* 2003;82(Suppl 2):S105-117.
28. Ljungman P, Engelhard D et al.: Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:737-746.
29. Ljungman P, Nahi H et al.: Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol* 2005;130: 96-98.
30. Ljungman P, Reusser P et al.: Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1075-1081.
31. Locasciulli A, Bruno B et al.: Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:295-300.
32. Lovenich H, Schutt-Gerowitt H et al.: Failure of anti-infective mouth rinses and concomitant antibiotic prophylaxis to decrease oral mucosal colonization in autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:997-1001.
33. Martino M, Pratico G et al.: Pegfilgrastim compared with filgrastim after high-dose melphalan and autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 2006;77:410-415.
34. Maschmeyer G, Beinert T et al.: 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* 2003; 82 (Suppl 2):S118-126.
35. McFarland LV, Mulligan ME et al.: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection." *N Engl J Med* 1989;320:204-210.
 36. Meisenberg BR, Miller WE et al.: Outpatient high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue for hematologic and nonhematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1997;15:11-17.
 37. Micozzi A and Bucaneve G: Prophylaxis and treatment of bacterial infections: do we need new strategies? *Rev Clin Exp Hematol* 2005;9:E4.
 38. Nichols WG, Guthrie KA et al.: Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1300-1306.
 39. Ozer H, Armitage JO et al.: 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:3558-3585.
 40. Piccirillo N, Sica S et al.: Optimal timing of G-CSF administration after CD34+ immunoselected peripheral blood progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1245-1250.
 41. Reich, G, Cornely OA et al.: Empirical antimicrobial monotherapy in patients after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomised, multicentre trial. *Br J Haematol* 2005;130:265-270.
 42. Reimer P, Kunzmann V et al.: Cellular and humoral immune reconstitution after autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). *Ann Hematol* 2003;82:263-270.
 43. Reuter S, Kern WV et al.: Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2005;40:1087-1093.
 44. Rotstein CE, Bow EJ et al.: Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:331-340.
 45. Salazar R, Sola C et al.: Infectious complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:27-33.
 46. Sandherr M, Einsele H et al.: Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006;17:1051-1059.
 47. Schmitz N, Ljungman P et al.: Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a double-blind, randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:955-962.
 48. Seifert H, Cornely OA et al.: Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003;41:118-123.
 49. Solano C, Gutierrez A et al.: Prophylaxis of early bacterial infections after autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT): a matched-pair study comparing oral fluoroquinolones and intravenous piperacillin-tazobactam. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:59-65.

50. Yuen KY, Woo PC et al.: Clinical significance of alimentary tract microbes in bone marrow transplant recipients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:75-81.
51. Zihlif M, Khanchandani G et al.: Surgical lung biopsy in patients with hematological malignancy or hematopoietic stem cell transplantation and unexplained pulmonary infiltrates: improved outcome with specific diagnosis. *Am J Hematol* 2005;78:94-99.

8 Links

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

9 Anschrift des Koordinators

Prof. Dr. med. Florian Weissinger

Evangelisches Krankenhaus Bielefeld
Klinik für Innere Medizin
Hämatologie / Onkologie und Palliativmedizin
Schildescher Str. 99
33611 Bielefeld
Tel: 0521 772-75504
Fax: 0521 772-75505
florian.weissinger@evkb.de

Dr. Holger W. Auner

Imperial College London
Hammersmith Hospital Campus
Du Cane Road
UK- London, W12 0NN
Tel: 0044 20 3313 2175
holger.auner04@imperial.ac.uk

Prof. Dr. med. Hartmut Bertz

Prof. Dr. med. Dieter Buchheidt

Klinikum Mannheim GmbH
Medizinische Fakultät Mannheim
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383-4110
Fax: 0621 383-4201
dieter.buchheidt@umm.de

Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely

Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Med.
Zentrum für Klinische Studien
Infektiologie-Hämatologie-Onkologie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel: 0221 478-6494
Fax: 0221 478-3611
oliver.cornely@zks-koeln.de

PD Dr. med. Gerlinde Egerer

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Hämatologie/Onkologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel: 06221 56-8002
Fax: 06221 56-6562
gerlinde.egerer@med.uni-heidelberg.de

PD Dr. med. Werner Heinz

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel: 0931 201-40044
Fax: 0931 201-640044
heinz_w@klinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus

Klinikum Neuperlach
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Oskar-Maria-Graf-Ring 51
81737 München
Tel: 089 6794-2651
Fax: 089 6794-2448
meinolf.karthaus@klinikum-muenchen.de

Prof. Dr. med. Michael Kiehl

Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH
Medizinische Klinik I
Müllroser Chaussee 7
15236 Frankfurt (Oder)
Tel: 0335 548-4600
Fax: 0335 548-4602
michael.kiehl@klinikumffo.de

Prof. Dr. med. William H. Krüger

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C
Hämatologie und Onkologie
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Ferdinand-Sauerbruch-Str.
17487 Greifswald
Tel: 03834 86-22007
Fax: 03834 86-22012
william.krueger@uni-greifswald.de

PD Dr. med. Olaf Penack

Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 14: Tumormedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: 030 450653192
Fax: 030 450553914
olaf.penack@charite.de

Prof. Dr. med. Stefan Reuter

Klinikum Leverkusen gGmbH
Med. Klinik 4
Allgemeine Innere
Am Gesundheitspark 11
51375 Leverkusen
Tel: 0214 13-2362
Fax: 0214 13-2294
stefan.reuter@klinikum-lev.de

Prof. Dr. med. Markus Ruhnke

Paracelsus-Klinik Osnabrück
MVZ Hämatologie/Onkologie
Am Natruper Holz
49076 Osnabrück

Dr. med. Hans-Jürgen Salwender

Hämatologie / Stammzelltransplantation
II. Medizinische Abteilung
Asklepios Klinik Altona
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg
Tel: 040 181881-1211
Fax: 040 181881-4904
h.salwender@asklepios.com

PD Dr. med. Michael Sandherr

Gemeinschaftspraxis
für Hämatologie und Onkologie mit Tagesklinik
Röntgenstr. 4/II
82362 Weilheim
Tel: 0881 4179430
Fax: 0881 4179435
michael.sandherr@web.de

Univ.-Prof. Dr. med. Andrew J. Ullmann

Universitätsklinik Würzburg
Julius-Maximilians-Universität
Medizinische Klinik & Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel: 0931 201-40115
Fax: 0931 201-640115
ullmann_a@klinik.uni-wuerzburg.de

Dr. med. Dirk Thomas Waldschmidt

Universität zu Köln
Gastroenterologie und Hepatologie
Endoskopie Ebene 01, Raum 301
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel: 0221 478-87735
Fax: 0221 478-98870
dirk-thomas.waldschmidt@uk-koeln.de

Dr. med. Hans-Heinrich Wolf

Universitätsklinikum Halle
Innere Medizin IV
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
Tel: 0345 557-3273
Fax: 0345 557-2950
hans.wolf@medizin.uni-halle.de