

# Fieber unbekannter Genese (FUO) bei neutropenischen Patienten

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie  
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

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

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>2</b>
2.1 Definition .....	2
2.1.1 Neutropenie .....	2
2.1.2 Fieber .....	2
2.1.3 Risikostratifikation .....	3
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>3</b>
5.2 Diagnostik .....	3
<b>6 Therapie</b> .....	<b>5</b>
6.1 Therapiestruktur .....	5
6.1.1 Empirische antibakterielle Therapie .....	8
6.1.1.1 Erstlinientherapie .....	8
6.1.1.2 Monitoring und Reevaluation .....	9
6.1.2 Empirische antimykotische Therapie .....	10
6.1.3 Empirische antivirale Therapie .....	11
6.1.4 Supportive Therapie .....	11
<b>9 Literatur</b> .....	<b>12</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser</b> .....	<b>12</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten</b> .....	<b>14</b>

# Fieber unbekannter Genese (FUO) bei neutropenischen Patienten

**Stand:** Juni 2018

## **Erstellung der Leitlinie:**

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Werner Heinz, Dieter Buchheidt, Maximilian Christopeit, Oliver A. Cornely, Hermann Einsele, Meinolf Karthaus, Marie von Lilienfeld-Toal, Hartmut Link, Rolf Mahlberg, Silke Neumann, Helmut Ostermann, Olaf Penack, Markus Ruhnke, Michael Sandherr, Xaver Schiel, Jörg Janne Vehreschild, Florian Weißinger, Georg Maschmeyer

für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO

## **1 Zusammenfassung**

Fieber kann das einzige klinische Symptom zu Beginn einer Infektion bei neutropenischen Tumorpatienten während oder nach myelosuppressiver Chemotherapie sein. Eine rasche Diagnostik und Therapie ist zwingend erforderlich. Empfohlen wird die Stratifikation in eine Standardrisiko- und eine Hochrisiko-Gruppe.

Die Leitlinie ‚Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients‘ wurde von der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der DGHO (AGIHO) für die Diagnostik und Therapie dieser Patienten erstellt [1]. Grundlagen der Empfehlungen sind eine systematische Literaturrecherche, die einheitliche Bewertung der Evidenzstärke [2] und ein Konsensfindungsprozess. Dies ist die Kurzfassung dieser Empfehlungen.

## **2 Grundlagen**

### **2.1 Definition**

#### **2.1.1 Neutropenie**

Es gibt keinen Grenzwert für die Zahl von Neutrophilen, der eindeutig Patienten ohne erhöhtes Infektionsrisiko von Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko und erhöhter Mortalität diskriminiert. Die meisten Leitlinien und klinischen Studien definieren Neutropenie als

- Neutrophile (Stab- und Segmentkernige)  $<500/\mu\text{l}$  oder
- Neutrophile (Stab- und Segmentkernige)  $<1.000/\mu\text{l}$  mit einem vorhersehbaren Abfall  $<500/\mu\text{l}$  innerhalb der nächsten 2 Tage.

#### **2.1.2 Fieber**

Fieber wird unterschiedlich definiert. Den folgenden Empfehlungen werden diese Definitionen zugrunde gelegt:

- Temperatur  $>38,3^{\circ}\text{C}$ , einmal oral gemessen, oder

- Temperatur  $>38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , mit Dauer über mindestens 1 h oder zweimal innerhalb von 12 h gemessen.

Beim Fehlen nicht-infektiöser Ursachen wie z. B. eine fieberhafte Reaktion auf Zytokine, auf Zytostatika wie Cytarabin oder Bleomycin, oder auf eine Transfusion mit Blutprodukten ist von einer infektiösen Komplikation auszugehen. Es ist zu berücksichtigen, dass Fieber durch den Einsatz von antipyretisch wirksamen Arzneimitteln zur Schmerztherapie wie Prednison, nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) oder Metamizol verschleiert werden kann.

### 2.1.3 Risikostratifikation

Das Infektionsrisiko korreliert mit dem Nadir und der Dauer der Neutropenie. Dennoch ist der Verlauf beim individuellen Patienten schwer vorhersehbar. Wir schlagen die Stratifikation in zwei Risikogruppen vor:

- Standardrisiko: vermutliche Dauer der Neutropenie  $\leq 7$  Tage
- Hochrisiko: vermutliche Dauer der Neutropenie  $> 8$  Tage

Die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) hat auf der Basis individueller Faktoren einen Risiko-Score etabliert [3], siehe [Tabelle 1](#).

**Tabelle 1: MASCC Score bei febriler Neutropenie**

Charakteristikum	Gewicht
Belastung durch febrile Neutropenie mit keiner oder geringer Symptomatik	5
Keine Hypotonie (systolischer Blutdruck $>90$ mmHg)	5
Keine chronisch obstruktive Lungenerkrankung	4
Solider Tumor oder hämatologische Neoplasie ohne vorhergehende Pilzinfektion	4
Keine Dehydration, keine Indikation zur parenteralen Substitution von Flüssigkeit	3
Belastung durch febrile Neutropenie mit moderater Symptomatik	3
Ambulanter Patient	3
Alter $<60$ Jahre	2

Ein Score von  $\geq 21$  definiert einen Standardrisiko-Patienten. Die beiden Charakteristika zu „Belastung durch febrile Neutropenie“ sind nicht kumulativ. Der maximale Punkte-Score liegt bei 26.

## 5 Diagnose

### 5.2 Diagnostik

Die Diagnostik vor Beginn einer Neutropenie-induzierenden Chemotherapie ist in [Tabelle 2](#), Monitoring asymptomatischer Patienten auf Pilzinfektionen in [Tabelle 3](#), die Assoziation klinischer Symptome mit charakteristischen Erregern in [Tabelle 4](#), die Diagnostik bei neutropenischem Fieber in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Diagnostik vor Beginn der Neutropenie-induzierenden Chemotherapie**

Untersuchung	Empfehlung und Evidenz [2]
Erhebung vorheriger und prävalenter Infektionen, die während einer Therapie-induzierten Neutropenie klinisch relevant werden können.	<b>A-III</b>
Körperliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Infektion der Haut, Schleimhaut, Punktionsstellen, ZVK-Einstichstellen, Stirn- und Kieferhöhlen, Lungen, Abdomen und Perianalregion	<b>A-III</b>
Hautallergie-Test bei Eigenanamnese einer Penicillin-Allergie	<b>BII<sub>t</sub></b>
Basislabor: Blutbild, Leberenzyme (SGPT, SGOT, gamma-GT), Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, LDH, Kreatinin, Harnstoff, Gerinnung (INR, aPTT), C-reaktives Protein (CRP), Urin-Analyse	<b>B-III</b>
Röntgen-Thorax (evtl. CT-Thorax bei Hochrisiko-Patienten) als Ausgangsbefund, sofern keine Bildgebung der Lunge (z. B. im Rahmen des Staging) vorliegt	<b>C-III</b>

**Tabelle 3: Screening und Monitoring asymptomatischer neutropenischer Patienten**

Untersuchung	Empfehlungsgrad und Evidenz [2]
Bei Hochrisikopatienten und langdauernder Neutropenie: regelmäßige Wiederholung des Basislabors, mit Ausnahme der Urin-Analyse, z. B. 2mal / Woche.	<b>B-III</b>
Regelmäßiges Monitoring (mindestens 2mal/Woche) mittels <i>Aspergillus</i> Galactomannan im Blut bei Hochrisiko-Patienten, die keine antimykotische Prophylaxe oder Therapie mit Aktivität gegen <i>Aspergillus spp.</i> erhalten	<b>B-II<sub>u</sub></b>
Regelmäßiges Monitoring (mindestens 2mal/Woche) mittels <i>Aspergillus</i> PCR bei Hochrisiko-Patienten	<b>C-III</b>
Monitoring mit nicht-kulturbasierten Methoden, sind kein Ersatz für klinische, bildgebende, endoskopische oder andere mikrobiologische Diagnostik.	<b>B-III</b>

Ziele der diagnostischen Maßnahmen beim Auftreten von Fieber in Neutropenie sind:

- Ausschluss nicht-infektiöser Ursachen
- Identifikation eines Infektionsfokus und/oder der kausalen Pathogene
- Bewertung der Schwere des entzündlichen Prozesses und Identifikation von Patienten mit Bedarf an intensivmedizinischer Behandlung

Häufige klinische Symptome und die oft verantwortlichen Erreger sind in [Tabelle 4](#), die empfohlenen diagnostischen Maßnahmen in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

**Tabelle 4: Charakteristische Pathogene und klinisches Bild**

Klinisches Bild	Häufige Erreger
Erythem und/oder Schmerzen am venösen Zugang	Koagulase-negative Staphylokokken
Schleimhautulcera	α-hämolysierende Streptokokken <i>Candida spp.</i>
einzelne, punktförmige Hautläsionen	Gram-positive Kokken <i>Candida spp.</i>
Nekrotisierende Hautläsionen	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Fadenpilze
Diarrhoe, Meteorismus	<i>Clostridium difficile</i>
Enterokolitis, perianale Läsionen	multiple Erreger, einschl. Anaerobier
Lungeninfiltrate ± Sinusitis	Fadenpilze, <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Retina-Infiltrate	Candidämie

**Tabelle 5: Diagnostik bei Auftreten von Fieber in Neutropenie**

Untersuchung	Empfehlungsgrad und Evidenz [2]
Diagnostische Maßnahmen dürfen den Beginn einer angemessenen, antibiotischen Therapie nicht verzögern.	<b>A-II<sub>t</sub></b>
Bei klinisch instabilen Patienten ist der unmittelbare Beginn einer antimikrobiellen Therapie erforderlich.	<b>A-I</b>
Die sorgfältige klinische Untersuchung soll bei hospitalisierten, febrilen Patienten täglich wiederholt werden.	<b>A-III</b>
Mindestens 2 getrennte Paare (aerob, anaerob) von Blutkulturen sollen vor Beginn der antibiotischen Therapie abgenommen werden. Bei liegendem ZVK soll ein Paar aus der peripheren Vene, ein Paar aus dem ZVK entnommen werden.	<b>A-III</b>
Die Erfolgsrate der Blutkulturen kann durch Entnahme von drei Paaren von Blutkulturen gesteigert werden.	<b>B-II<sub>t</sub></b>
Multiplex-PCR basierte Methoden sind kein Ersatz für Standard-Verfahren der Mikrobiologie	<b>C-II<sub>u</sub></b>
Nur im Falle einer respiratorischen Symptomatik wird bereits bei Auftreten von Fieber ein CT Thorax empfohlen.	<b>B-III</b>
Konventionelle Röntgenaufnahmen des Thorax werden nicht empfohlen.	<b>D-II<sub>t</sub></b>
Verstopfte Nase und Symptome einer Sinusitis sollten Anlass für ein CT der Nasennebenhöhlen sein.	<b>B-III</b>
Gastrointestinale Symptome oder Laborauffälligkeiten sollten Anlass für eine Sonographie Abdomen sein. Ein CT Abdomen ist eine Alternative bei Verdacht auf eine neutropenische Enterokolitis.	<b>B-II<sub>u</sub></b> <b>B-II<sub>u</sub></b>
Persistierendes Fieber, fortschreitende oder neu auftretende Lungeninfiltrate und/oder Entzündungsparameter nach 7 Tagen der antimikrobiellen Therapie sind Indikation für eine Wiederholung der mikrobiologischen Diagnostik und einen Wechsel der antimikrobiellen Therapie.	<b>A-III</b>

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

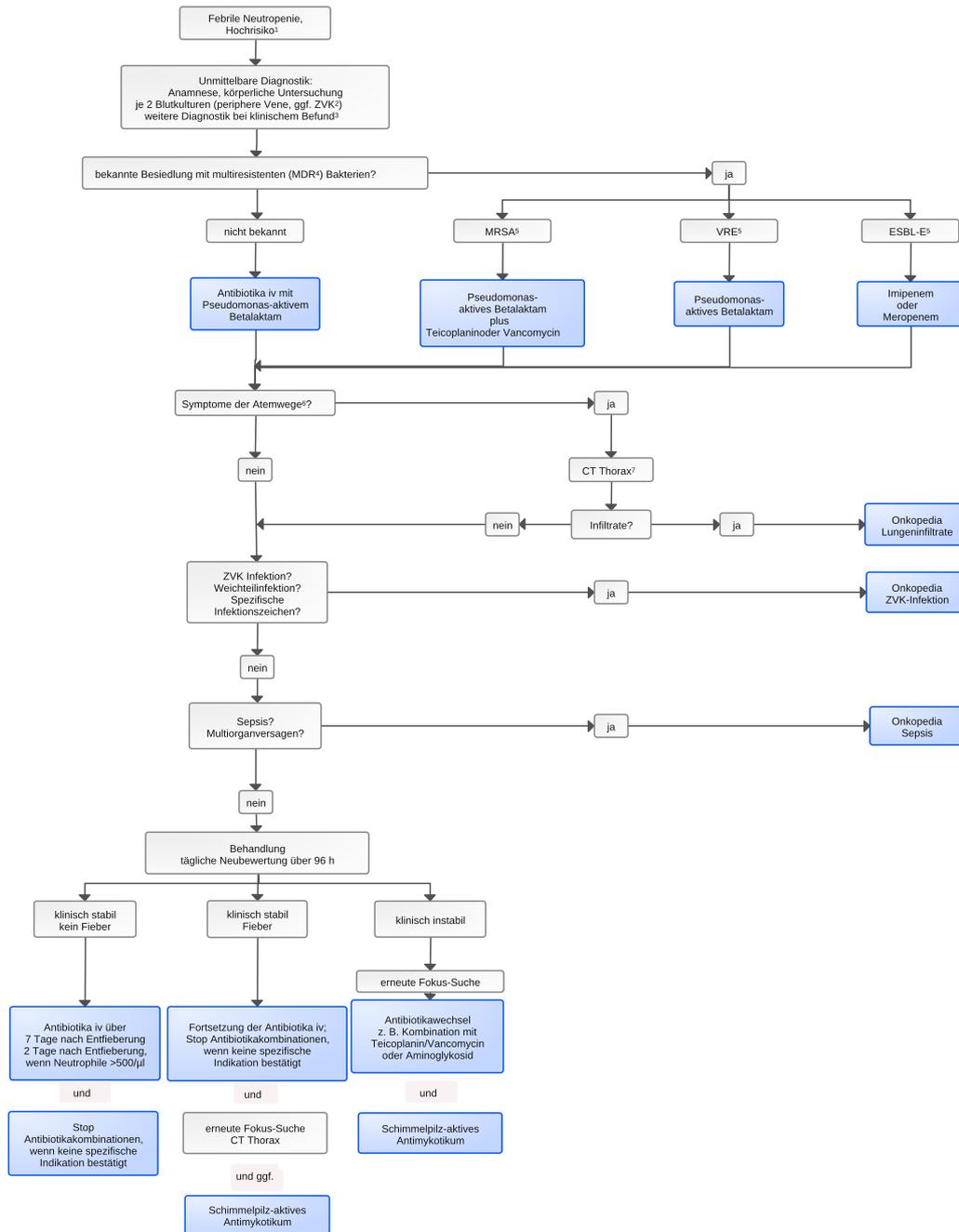
Die Therapieentscheidungen bei Patienten mit febriler Neutropenie beruhen auf der Stratifikation in Standard- und Hochrisiko, siehe [Tabelle 6](#). Bei Patienten mit niedrigem Risiko, die alle Kriterien von [Tabelle 7](#) erfüllen, kann eine ambulante Therapie erwogen werden.

**Tabelle 6: Individuelle Kriterien für eine primär ambulante Therapie bei neutropenischem Fieber**

Kategorie	Kriterium
<b>Allgemein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Symptome einer Infektion des Zentralnervensystems (ZNS), einer schweren Pneumonie oder einer ZVK-Infektion</li> <li>• keine Symptome von Sepsis oder Schock</li> <li>• keines der folgenden Symptome/Krankheitsbilder:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Infekt-assoziiertes Organversagen</li> <li>◦ abdominelle Schmerzen ± Diarrhoe</li> <li>◦ Dehydratation</li> <li>◦ wiederholtes Erbrechen</li> <li>◦ Bedarf an intravenöser Therapie</li> <li>◦ Notwendigkeit permanenter oder enger Überwachung, z. B. metabolische Dekompensation, Hyperkalzämie</li> </ul> </li> <li>• keine neue schwere Organbeeinträchtigung</li> </ul>
<b>Orale Antibiotika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine <b>Fluorochinolon</b>-Prophylaxe oder -Therapie in den letzten 7 Tagen</li> <li>• orale Therapie möglich</li> <li>• gute Compliance bei oraler Therapie erwartet</li> </ul>
<b>Ambulante Betreuung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medizinische Versorgung gewährleistet</li> <li>• Patient lebt nicht allein; Patient/Umfeld haben Telefon; Patient kann eine Klinik mit Erfahrung in der Betreuung neutropenischer Patienten innerhalb von 1 h erreichen</li> <li>• Patient ist bei Bewusstsein, kennt und versteht die Risiken</li> </ul>

Der gesamte Algorithmus des klinischen Managements von Hochrisiko-Patienten ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

**Abbildung 1: Diagnostik und Therapie bei Hochrisiko-Patienten mit febriler Neutropenie**



**Legende:**

- ¹ zur Definition von Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten siehe [Tabelle 1](#);
- ² ZVK - zentralvenöser Katheter;
- ³ z. B. Urinkultur, CT der Nasennebenhöhlen, Echokardiographie und/oder Virus PCR;
- ⁴ MDR - Multidrug resistant;
- ⁵ MRSA - Methicillin-resistent Staphylococcus aureus; VRE - Vancomycin-Resistant Enterococci; ESBL-E Extended Spectrum Beta-Lactamase-producing Enterobacteria,
- ⁶ Tachypnoe, Dyspnoe, Husten, pleuritische Symptome;
- ⁷ CT - Computertomographie

## 6.1.1 Empirische antibakterielle Therapie

### 6.1.1.1 Erstlinientherapie

Die empirische Erstlinientherapie richtet sich nach der Risiko-Stratifikation. Empfehlungen für Hochrisiko-Patienten sind in [Tabelle 7](#), Empfehlungen für Standardrisiko-Patienten sind in [Tabelle 8](#) aufgeführt.

**Tabelle 7: Antibakterielle Arzneimittel für die empirische Erstlinientherapie bei Hochrisiko-Patienten<sup>1</sup>**

Empfehlungen	Empfehlungsgrad und Evidenz [2]
Bei Hochrisiko-Patienten sollen Gram-negative Enterobakterien, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> und Streptokokken erfasst werden.	<b>A-I</b>
Die Behandlung soll umgehend (innerhalb von 2 h) nach Beginn des Fiebers begonnen werden.	<b>A-II<sub>t</sub></b>
Eine orale Prophylaxe mit <b>Fluorochinolonen</b> soll nicht fortgeführt werden.	<b>A-III</b>
Geeignete Arzneimittel für die empirische Erstlinientherapie sind <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piperacillin/Tazobactam</li> <li>• Imipenem</li> <li>• Meropenem</li> <li>• Cefepim</li> <li>• Ceftazidim</li> </ul>	<b>A-I</b>
Eine Alternative bei Hypersensitivität vom Soforttyp ist <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aztreonam</li> </ul> Wegen der fehlenden Aktivität gegen Gram-positive Bakterien kann eine Kombination mit Vancomycin oder Teicoplanin erwogen werden.	<b>C-II<sub>u</sub></b> <b>C-III</b>
Es gibt keine Evidenz für die Überlegenheit von Kombinationstherapien gegenüber einer Monotherapie.	<b>A-II<sub>r</sub></b>
Eine Kombinationstherapie kann bei multiresistenten Bakterien indiziert sein.	<b>A-II<sub>r</sub></b>
Eine empirische Kombination mit Vancomycin oder Teicoplanin soll nicht eingesetzt werden. Eine empirische Kombination mit Linezolid soll nicht eingesetzt werden. Bei klinisch dokumentierter Infektion wie schwerer Mukositis, Haut- oder Weichteilinfektionen kann eine Kombination mit Vancomycin, Teicoplanin oder Linezolid erwogen werden.	<b>D-II<sub>r</sub></b> <b>D-III</b> <b>C-III</b>

Legende:

<sup>1</sup> zur Definition von Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten siehe [Tabelle 1](#)

Die Empfehlungen für die empirische Erstlinientherapie von Standardrisiko-Patienten in [Tabelle 8](#) richten sich an Patienten mit einer voraussichtlichen Neutropenie  $\leq 7$  Tage, die typischerweise keine Prophylaxe mit **Fluorochinolonen** erhalten.

**Tabelle 8: Antibakterielle Arzneimittel für die empirische Erstlinientherapie bei Standardrisiko-Patienten<sup>1</sup>**

Empfehlungen	Empfehlungsgrad und Evidenz [2]
Bei Standardrisiko-Patienten ohne Einschränkungen (siehe <a href="#">Tabelle 1</a> ) wird eine ambulante, orale Antibiotika-Therapie empfohlen.	<b>A-I</b>
Alternative ist eine stationäre Behandlung über 2 Tage, mit Wechsel zur ambulanten Betreuung bei Abklingen des Fiebers und Stabilisierung.	<b>A-I</b>
Geeignete Arzneimittel für die orale, empirische Erstlinientherapie sind <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicillin/Clavulansäure, in Kombination mit <a href="#">Ciprofloxacin</a></li> <li>• Moxifloxacin</li> </ul>	<b>A-I</b> <b>A-I</b>
Alternativen bei bestätigter Penicillin-Allergie sind <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clindamycin in Kombination mit <a href="#">Ciprofloxacin</a></li> <li>• Cefuroxim in Kombination mit Ciprofloxacin</li> </ul>	<b>B-II<sub>u</sub></b> <b>B-II<sub>u</sub></b>
Geeignete Arzneimittel für die intravenöse, empirische Erstlinientherapie sind <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftazidim</li> <li>• Cefepim</li> <li>• Piperacillin/Tazobactam</li> </ul>	<b>A-I</b> <b>A-I</b> <b>A-I</b>
Bei einer lokal erhöhten Rate multiresistenter Gram-negativer Bakterien kann eine Kombinationstherapie indiziert sein mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dritt- oder Viertlinien-Cephalosporin mit einem Aminoglykosid</li> </ul>	<b>A-I</b>
Bei persistierender Neutropenie kann eine empirische Therapie beendet werden, aber nicht früher als 7 Tage nach stabiler Entfieberung (ohne Einsatz von Antipyretika).	<b>C-III</b>
Bei hämatopoetischer Erholung mit Neutrophilen >500/μl kann eine empirische antibakterielle Therapie 2 Tage nach stabiler Entfieberung beendet werden.	<b>B-III</b>

Legende:

<sup>1</sup> zur Definition von Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten siehe [Tabelle 1](#)

### 6.1.1.2 Monitoring und Reevaluation

Entscheidend ist der klinische Verlauf. Empfehlungen für Monitoring und Reevaluation sind in [Tabelle 9](#) zusammengefasst.

**Tabelle 9: Monitoring, Reevaluation und Therapiewechsel nach empirischer Erstlinientherapie**

Untersuchung	Empfehlungsgrad und Evidenz [2]
Laborparameter wie Anstieg von CRP, Procalcitonin oder Interleukin-6 können bei der Identifikation von Patienten mit schwerem Verlauf helfen. Sie sollen nicht als alleinige Basis klinischer Entscheidungen dienen.	<b>B-III</b>
Nach $\geq 96$ h persistierenden oder rezidivierenden Fiebers trotz angemessener antimikrobieller Therapie soll ein Mehrschicht-CT der Lunge durchgeführt werden, nach Möglichkeit innerhalb von 24 h.	<b>A-II<sub>u</sub></b>
Die Indikation zum Mehrschicht-CT ist unabhängig von Symptomen einer Atemwegserkrankung.	<b>A-II<sub>u</sub></b>
Weitere bildgebende Untersuchungen sollen in Abhängigkeit von klinischen Symptomen oder lokalen Infektionszeichen durchgeführt werden.	<b>B-II<sub>u</sub></b>
Blutkulturen aus peripheren Venen und zentralvenösen Kathetern sollten wiederholt werden.	<b>B-II<sub>u</sub></b>
Bei Identifikation kausaler Erreger soll von der empirischen zu einer gezielten Therapie gewechselt werden.	<b>A-II<sub>t</sub></b>
Bei persistierendem oder rezidivierendem Fieber $\geq 96$ h kann ein Wechsel der empirischen Therapie erwogen werden. Ein genereller Wechsel der antimikrobiellen Therapie wird nicht empfohlen.	<b>D-II<sub>r</sub></b>
Ein Wechsel der antimikrobiellen Therapie wird empfohlen bei persistierendem Fieber in Kombination mit klinischer Verschlechterung, Instabilität oder Zeichen einer progredienten Infektion.	<b>A-II<sub>u</sub></b>
Bei schwerer Sepsis und/oder Hinweisen auf ein kritisches Organversagen ist eine Modifikation der antimikrobiellen Therapie zusammen mit intensiver supportiver Therapie erforderlich.	<b>A-II<sub>u</sub></b>
Beim Wechsel empirischer antimikrobieller Therapie ist die lokale Prävalenz von Keimen wie Vancomycin-resistenten Enterokokken, Methicillin-resistentem <i>Staphylococcus aureus</i> , Beta-Laktamase-produzierenden Gram-negativen Bakterien und Piperacillin/Tazobactam-resistenten <i>Escherichia coli</i> zu berücksichtigen.	<b>A-II<sub>t</sub></b>
Bei Standardrisiko-Patienten, die primär mit Cephalosporin + Aminoglykosid behandelt wurden, wird ein Wechsel empfohlen zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piperacillin/Tazobactam</li> <li>• Meropenem</li> <li>• Imipenem</li> </ul>	<b>A-II<sub>t</sub></b>

### 6.1.2 Empirische antimykotische Therapie

Empfehlungen zur antimykotischen Therapie sind in [Tabelle 10](#) zusammengefasst.

**Tabelle 10: Antimykotische Arzneimittel bei Hochrisiko-Patienten<sup>1</sup>**

Empfehlungen	Empfehlungsgrad und Evidenz [2]
Bei Standardrisiko-Patienten wird keine empirische antimykotische Therapie empfohlen. <sup>1</sup>	<b>D-III</b>
Bei Hochrisiko-Patienten ohne vorherige antimykotische Prophylaxe wird die Einleitung einer empirischen antimykotischen Therapie empfohlen, wenn das Fieber über >96 h persistiert oder rezidiert trotz angemessener antibakterieller Therapie. <sup>1</sup>	<b>A-I</b>
Diese Empfehlung gilt auch für Patienten mit vorheriger Itraconazol-Therapie, bei denen keine ausreichenden Serum- oder Plasma-Spiegel erreicht wurden, und bei Patienten, die mit einem Schimmelpilz-unwirksamen Arzneimittel, z. B. Fluconazol, vorbehandelt wurden.	<b>B-II<sub>t</sub></b>
Evidenz und Empfehlungsgrad für die empirische antimykotische Therapie sind:	
• Amphotericin B, liposomal	<b>A-I</b>
• Caspofungin	<b>A-I</b>
• Itraconazol i.v.	<b>C-I</b>
• Micafungin	<b>C-I</b>
• Voriconazol	<b>B-I</b>
Nicht empfohlen werden:	
• Amphotericin B, Deoxycholat	<b>D-I</b>
• Amphotericin B, kolloidale Dispersion	<b>D-I</b>
• Amphotericin B, Lipidkomplex	<b>D-I</b>
Bei klinischer Verschlechterung unter oraler Prophylaxe mit Posaconazol oder Voriconazol wird ein Wechsel auf eine intravenöse, antimykotische Applikation empfohlen.	<b>A-III</b>
Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Pilzinfektion mit einem Non- <i>Aspergillus</i> -Schimmelpilz wird eine Therapie mit liposomalem Amphotericin B empfohlen.	<b>A-I</b>

Legende:

<sup>1</sup> zur Definition von Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten siehe [Tabelle 1](#)

### 6.1.3 Empirische antivirale Therapie

Empfehlungen zur empirischen antiviralen und zur supportiven Therapie sind in [Tabelle 11](#) zusammengefasst.

**Tabelle 11: Empirische antivirale Therapie**

Empfehlungen	Empfehlungsgrad und Evidenz [2]
Eine empirische antivirale Therapie wird bei Patienten ohne typische Symptome einer Virusinfektion nicht empfohlen.	<b>D-III</b>

### 6.1.4 Supportive Therapie

Empfehlungen zur supportiven Therapie sind in [Tabelle 12](#) zusammengefasst.

**Tabelle 12: Supportive Therapie**

Empfehlungen	Empfehlungsgrad und Evidenz [2]
Die zusätzliche Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) wird in der Regel nicht empfohlen.	<b>D-II<sub>r</sub></b>
Die supportive Therapie mit polyklonalen Immunglobulinen wird nur ausgewählten Patienten mit nachgewiesenem Immunglobulinmangel empfohlen.	<b>B-II<sub>t</sub></b>
Zentralvenöse Katheter, die für die Versorgung nicht unverzichtbar sind, sollten entfernt werden. Bei persistierendem FUI ohne Nachweis eines Infektionsherdes können die empirische Entfernung oder ein Wechsel des ZVK gerechtfertigt sein.	<b>C-III</b>

## 9 Literatur

1. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M et al.: Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) Ann Hematol 96:1775-1792, 2017. DOI:10.1007/s00277-017-3098-3
2. Maschmeyer G et al.: *Onkopedia, Infektionen in der Hämatologie und Onkologie*, 2018;
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al.: 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, 2000. DOI:10.1200/jco.2000.18.16.3038

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Werner Heinz**

Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim  
 Med. Klinik 2  
 Uhlandstr. 7  
 97980 Bad Mergentheim  
[Werner.Heinz@ckbm.de](mailto:Werner.Heinz@ckbm.de)

### **Prof. Dr. med. Dieter Buchheidt**

#### **PD Dr. med. habil. Maximilian Christopeit**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
 Onkologie, Hämatologie,  
 Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie  
 Martinistr. 52  
 20246 Hamburg  
[m.christopeit@uke.de](mailto:m.christopeit@uke.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  
[oliver.cornely@uk-koeln.de](mailto:oliver.cornely@uk-koeln.de)

**Prof. Dr. med. Hermann Einsele**

Universitätsklinikum Würzburg  
Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Oberdürrbacher Str. 6  
97080 Würzburg  
[einsele\\_h@ukw.de](mailto:einsele_h@ukw.de)

**Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus**

Klinikum Neuperlach  
Klinik für Hämatologie und Onkologie  
Oskar-Maria-Graf-Ring 51  
81737 München  
[meinolf.karthaus@klinikum-muenchen.de](mailto:meinolf.karthaus@klinikum-muenchen.de)

**Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal**

Ruhr-Universität Bochum  
Institut für Diversitätsmedizin  
Universitätsstr. 105  
44789 Bochum  
[Marie.VonLilienfeld-Toal@ruhr-uni-bochum.de](mailto:Marie.VonLilienfeld-Toal@ruhr-uni-bochum.de)

**Prof. Dr. med. Hartmut Link**

Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ)  
Dr. Klein Dr. Schmitt & Partner  
Luxemburger Str. 2  
67657 Kaiserslautern  
<https://www.onkologie-kaiserslautern.de/>

**Dr. med. Rolf Mahlberg**

Mutterhaus der Borromäerinnen  
Onkologisches Zentrum  
Feldstr. 16  
54290 Trier  
[mahlberg@mutterhaus.de](mailto:mahlberg@mutterhaus.de)

**Dr. med. Silke Neumann**

Medizinisches Versorgungszentrum  
Intern. Onkologie und Hämatologie  
Gynäkologische Onkologie  
Sauerbruchstr. 7  
38440 Wolfsburg  
[anmeldung@amo-wolfsburg.de](mailto:anmeldung@amo-wolfsburg.de)

**Prof. Dr. med. Helmut Ostermann**

Klinikum der Universität München  
Marchioninistr. 15  
81377 München  
[helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de](mailto:helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de)

**Prof. Dr. med. Olaf Penack**

Charité - Universitätsmedizin Berlin  
CVK: Campus Virchow-Klinikum  
CC 14: Tumormedizin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
[olaf.penack@charite.de](mailto:olaf.penack@charite.de)

**Prof. Dr. med. Markus Ruhnke**

Helios Klinikum Aue  
Klinik für Hämatologie/Onkologie  
und Palliativmedizin  
Gartenstr. 6  
08280 Aue  
[Markus.Ruhnke@helios-gesundheit.de](mailto:Markus.Ruhnke@helios-gesundheit.de)

**PD Dr. med. Michael Sandherr**

MVZ Penzberg  
Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie  
Filialpraxis Weilheim  
Röntgenstr. 4  
82362 Weilheim  
[sandherr@dgho.de](mailto:sandherr@dgho.de)

**Dr. med. Xaver Schiel**

MVZ Penzberg  
Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie  
Filiale Weilheim  
Röntgenstr. 4  
82352 Weilheim

**Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Janne Vehreschild**

Universitätsklinikum Frankfurt  
Medizinische Klinik 2  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt  
[janne.vehreschild@kgu.de](mailto:janne.vehreschild@kgu.de)

**Prof. Dr. med. Florian Weißinger**

Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH  
Johannesstift  
Klinik für Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie  
und Palliativmedizin  
Schildescher Str. 99  
33611 Bielefeld  
[florian.weissinger@evkb.de](mailto:florian.weissinger@evkb.de)

**Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer**

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Onkopedia-Koordinator  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin  
[maschmeyer@dgho.de](mailto:maschmeyer@dgho.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen