



Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 39

Infektionen in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie

JÖRG RITTER

Die mittlerweile erfreulich hohen Heilungsraten bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen konnten nur durch den Einsatz hoch entwickelter und standardisierter Supportivtherapien erreicht werden. Die Möglichkeiten der Supportivtherapie in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie sind vielfältig und reichen von psychotherapeutischen Behandlungen bis zu hoch spezialisierter Diagnostik und medikamentösen Therapien. Die für das Überleben der Kinder und Jugendlichen wichtigsten Supportivmaßnahmen während einer onkologischen Therapie sind Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionen.

Infektiöse Komplikationen können die onkologische Behandlung verzögern und so die Heilungsaussichten der Grunderkrankung verschlechtern. Trotz des Einsatzes aller zur Verfügung stehender Interventionen, können Infektionen nach wie vor unbeeinflussbar tödlich verlaufen. Eine wesentliche Voraussetzung zur erfolgreichen Behandlung von malignen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen ist daher, infektiöse Komplikationen erkennen und beherrschen zu können.

Die Risikofaktoren sind vielfältig

Onkologische Patienten sind sowohl durch ihre Erkrankung selbst als auch durch zytostatische und immunsuppressive Therapien in komplexer Weise in ihrer Abwehrfähigkeit gestört. Einem breiten Spektrum von Infektionserregern wird so ein Angriffsfeld geebnet. Simultaneinfektionen durch mehrere Erreger und opportunistische Infektionen sind bei Tumorpatienten häufig.

Der wichtigste Risikofaktor für eine Infektion ist dabei die Granulozytopenie („Neutropenie“): Bei Granulozytenwerten $< 500/\mu\text{l}$ steigt das Risiko einer invasiven Bakterien- oder Pilz-Infektion

in Abhängigkeit von der Dauer der Granulozytopenie (Bodey 1966; Schimpff 1971; Pizzo 1982b). Bei gleichzeitiger Schädigung von Haut und/oder Schleimhäuten aufgrund invasiver Maßnahmen ist dieses Risiko noch verstärkt. Bestimmte Zytostatika prädisponieren so für Infektionen.

Oft komplexe und lang anhaltende Defekte der zellvermittelten Immunität, entstanden infolge der Grundkrankheit, einer Chemotherapie oder einer Therapie mit Kortikosteroiden, begünstigen infektiöse Erkrankungen durch intrazelluläre Bakterien, Viren und bestimmter

Parasiten. Patienten mit Graft-versus-Host-Erkrankung nach Knochenmarkstransplantation sind besonders gefährdet. Die gleichzeitige Störung der humoralen Immunität führt zusätzlich zu einer Gefährdung durch kapseltragende Bakterien und respiratorische Viren (Lehrnbecher 1997).

Weitere Risikofaktoren sind Funktionsstörungen der professionellen Phagozyten (Makrophagen und segmentkernige Granulozyten), die Unterbrechung der Haut- und Schleimhautbarrieren durch Zytostatika, Venenpunktionen, Katheter, Drainagen oder operative Eingriffe sowie Tumorobstruktionen und insbesondere ein reduzierter Ernährungszustand.

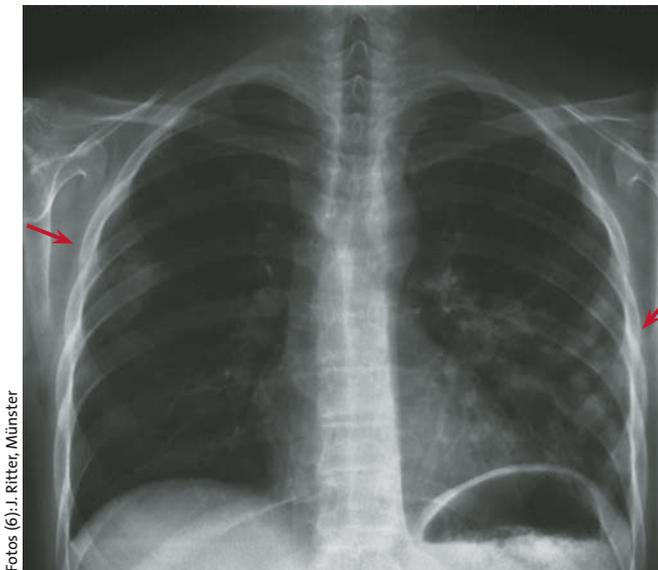
Bei febriler Neutropenie umgehend Handeln

Fieber $> 38^\circ\text{C}$ bei einem granulozytopenen onkologischen Patienten (absolute Granulozyten $< 500/\mu\text{l}$) ist eine Notfall-situation und muss in der behandelnden Klinik sofort evaluiert werden. Spezifische klinische oder radiologische Zeichen fehlen häufig, sodass Fieber und Abgeschlagenheit bzw. reduzierter Allgemeinzustand die einzige Manifestation einer invasiven Infektion sein können.

Erwartete Heilungsraten von malignen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen (Mainzer Kindertumorregister)

Tabelle 1

▶ M. Hodgkin	95%
▶ Wilms tumor (Nephroblastom)	85%
▶ Akute lymphoblastische Leukämien	80%
▶ Non-Hodgkin-Lymphome	80%
▶ Osteosarkome	60%
▶ Ewing Tumoren	60%
▶ Weichteilsarkome	60%
▶ Akute myeloische Leukämien	50%
▶ Neuroblastome	50%



Fotos (6): J. Ritter, Münster

Abb. 1: Röntgen-Thorax eines 10-jährigen Jungen mit akuter myeloischer Leukaemie in lang anhaltender Knochenmark-aplasie und Antibiotika-resistentem Fieber bei Granulozytopenie.

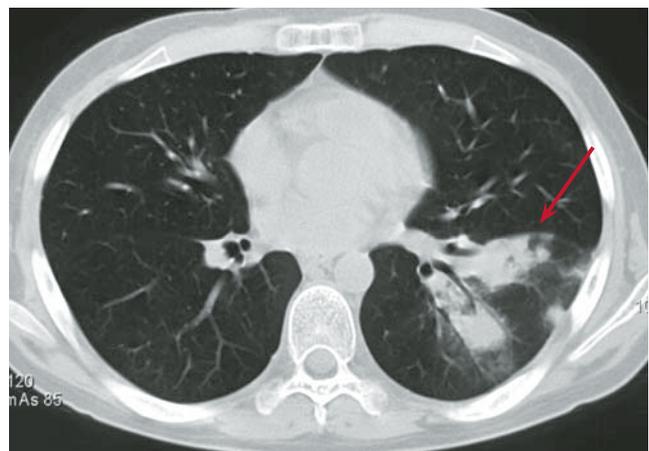
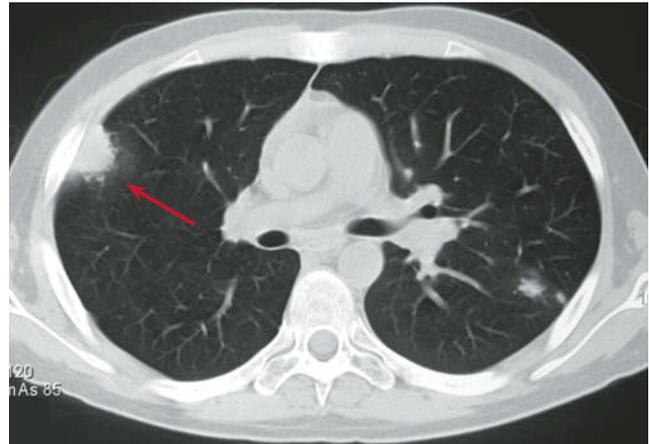


Abb. 2: Hochauflösende Computertomographie der Thoraxorgane desselben Patienten (Abb. 1) am selben Tag. Man erkennt eindeutige Pilz-typische Infiltrate. Diagnose: Invasive pulmonale Aspergillose bei AML.

Die Infektion kann bei eingeschränkter Abwehrlage innerhalb weniger Stunden zum septischen Schock führen und so einen unbeeinflussbar tödlichen Verlauf nehmen.

Eine rasche und breite empirische antibakterielle Behandlung des fiebernden granulozytopenen Patienten – nach Abnahme der entsprechenden Kulturen – ist daher unbestrittener Standard der supportiven Therapie onkologischer Patienten (Pizzo 1993, Hughes 2002).

Die Diagnostik erfolgt schrittweise

Zur initialen Diagnostik gehört neben einer sofortigen Beurteilung der Vitalfunktionen die sorgfältige körperliche Untersuchung des Patienten, insbesondere hinsichtlich einer Lokalisation möglicher Infektionsherde. Ob routinemäßig eine Röntgenthoraxaufnahme beim pulmonal asymptomatischen Patienten

durchgeführt werden soll, ist umstritten. So kann ein konventionelles Röntgenthoraxbild vollständig unauffällig sein, während in der Computertomographie bereits eindeutige Pilz-typische Infiltrate nachweisbar sein können (Abbildung 1 und 2). Neben dem großen Blutbild gehören die Bestimmung von C-reaktivem Protein, Serumelektrolyten, Parameter der Leber- und Nierenfunktion, Gerinnungsstatus, Urinstatus und Urinkultur sowie ggf. ein Säure-Basen-Status zur initialen Labordiagnostik. Blutkulturen sind obligat abzunehmen, bei Vorhandensein eines mehrvolumigen zentralen Katheters werden Kulturen aus allen Lumina abgenommen. Die zusätzliche Abnahme peripherer Blutkulturen ist nicht erforderlich (Hughes 2002).

Von infektionsverdächtigen Stellen von Haut- und Schleimhaut (Abbildung 3 a und b) muss ein Abstrich für bakteri-

elle und mykologische Untersuchungen entnommen werden. Bei entsprechender Klinik sind weiterhin Nasen-Rachen-Sekret, Stuhl oder Liquor zu gewinnen.

Intensivüberwachung ist obligat

Nach dieser „Spurensicherung“ muss umgehend eine breite, antibakterielle intravenöse Therapie mit beispielsweise einem Breitspektrum-Cephalosporin und einem Aminoglykosid eingeleitet werden. Die zusätzliche Gabe eines Glykopeptids ist nur bei dringendem Verdacht oder Beweis einer Infektion mit Oxacillin-resistenten Staphylokokken oder mit α -hämolysierenden Streptokokken indiziert.

Fiebernde granulozytopenische Kinder und Jugendliche sollten nach Möglichkeit in einem Einzelzimmer unter Barrier-Nursing-Bedingungen (Mundschutz-, Handschuhe-, Kittel-Pflege) betreut werden. Obligat ist eine Intensiv-

observation dieser Patienten, einschließlich engmaschiger Herz-Kreislauf-Überwachung, Kontrolle von Einfuhr- und Ausfuhr sowie Kontrolle der pathologischen Laborwerte. Bei beginnender respiratorischer Insuffizienz muss frühzeitig eine nach Möglichkeit nicht-invasive Beatmung erfolgen. Bei persistierendem Fieber unter empirischer antibakterieller Therapie muss der Patient erneut untersucht werden und ggf. erneut eine Röntgenaufnahme bzw. Computertomographie der Thoraxorgane angefertigt werden. Wegen der hohen Wahrscheinlichkeit einer invasiven Pilzinfektion sollte in diesen Fällen nach 48–72 Stunden zusätzlich eine antimykotische Therapie mit Medikamenten, die sowohl gegen Hefe wie auch gegen Schimmel-Pilze gerichtet sind, eingeleitet werden. Die Dauer der antimikrobiellen Behandlung ist individuell unterschiedlich und abhängig vom klinischen Verlauf und vom Wiederanstieg der Granulozytenzahl im Blut.

Thrombozyten > 50.000/µl, Hämoglobin > 9,0 g/dl

Weitere Supportivmaßnahmen umfassen Substitution von Blutprodukten, insbesondere Thrombozytenkonzentrate, wobei der Thrombozytenwert über 50.000/µl gehalten werden soll, Erythrozytenkonzentrate, wobei der Hämoglobinwert über 9,0 g/dl gehalten werden soll sowie ggf. eine Korrektur pathologischer Gerinnungswerte. Immunglobuline sollten nur bei nachgewiesener Hypo-Gammaglobulinämie substituiert werden. Der routinemäßige Einsatz von Wachstumsfaktoren der Hämatopoese, insbesondere von G-CSF wird kontrovers diskutiert. Durch G-CSF mobilisierte Granulozytenkonzentrate können bei unbeherrschbaren, fortschreitenden Infektionen durch z. B. Pseudomonas aeruginosa oder Aspergillus fumigatus diskutiert werden.

Bei einer Katheterassoziierten Infektion, insbesondere einer Tunnelinfektion ist die Infektionsquelle Katheter umgehend zu entfernen.

Hygiene ist der erste Schritt der Prävention

Da die meisten bakteriellen und mykologischen Infektionen bei Tumorpatienten auf Erreger der endogenen Flora zurückzuführen sind, wobei etwa die Hälfte no-

Tabelle 2

Supportivtherapien in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie

- ▶ Diagnostik, Therapie und Prävention des Hyperleukozytose-Leukostase-Syndroms (H-L-S)
- ▶ Diagnostik, Therapie und Prävention des Tumor-Lyse-Syndroms (T-L-S)
- ▶ Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionen
- ▶ Diagnostik, Therapie und Prävention von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen
- ▶ Transfusion von Blut und Blutkomponenten
- ▶ Therapie und Prävention von Übelkeit und Erbrechen
- ▶ Ernährungstherapie
- ▶ Schmerztherapie
- ▶ Psychosoziale Unterstützung von Patienten und ihren Angehörigen
- ▶ Kunst und Musiktherapie
- ▶ Palliativtherapie

Tabelle 3

Häufige Ursachen für das Versagen von Therapiemaßnahmen

- ▶ Falsche Diagnose
- ▶ Fehlerhaftes Staging (z. B. Übersehen von prätherapeutischen Lungenmetastasen)
- ▶ Versagen der Supportivtherapie (Tod infolge H-L-S; T-L-S; Infektion oder Blutung/thromboembolisches Ereignis): „Supportive Failure“
- ▶ Suboptimale Therapie von Tumorzellen in anatomischen Nischen (z. B. ZNS; Hoden bei akuten Leukämien)
- ▶ Resistenz des Tumors gegenüber der Chemotherapie (selten; meist sekundär)

Tabelle 4

Klinische Bedeutung von infektiösen Komplikationen in der Hämatologie und Onkologie

- ▶ Infektionsbedingte Morbidität kann die weitere kurative onkologische Therapie verzögern und dadurch die Heilungschancen vermindern
- ▶ Trotz aller heute verfügbaren antimikrobiellen Therapeutika kann eine schwere Infektion tödlich verlaufen: während AML-Therapie: 2–14%; nach allogener Geschwister-Transplantationen: 4–8%; nach Fremdspendertransplantation: 10–20%.

Tabelle 5

Infektionsgefährdung von Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen

- 1. Patientenbedingt**
 - ▶ Genetische Variabilität von Genen, die die Infektabwehr steuern
- 2. Krankheitsbedingt**
 - ▶ Obstruktion durch den Tumor
 - ▶ Knochenmarkversagen aufgrund von Tumorerkrankung
- 3. Therapiebedingt**
 - ▶ Chemotherapiebedingte Verminderung professioneller Phagozyten (Segmentkernige Granulozyten; Monozyten-Makrophagen)
 - ▶ Chemotherapiebedingte Verminderung von Immunzellen, Immunglobulinen und Komplement
 - ▶ Periphere/Zentrale Venenkatheter
 - ▶ Invasive diagnostische und therapeutische Maßnahmen mit Zerstörung des Integuments
 - ▶ Chemotherapiebedingte Schädigung von Haut und Schleimhaut



Abb. 3a +b: Ekthyma gangraenosum infolge einer lokalen Pseudomonasinfektion bei einem 18 Monate alten Säugling mit akuter Monoblasten-Leukämie in 1. Vollremission.



Abb. 4: Septische Hautherde bei Trichosporon-Infektion. (Ähnliche Infiltrate können sich auch bei invasiven Infektionen durch andere Pilz-Spezies bilden).

sokomial erworben wird, ist auf einen hohen Hygienestandard auf onkologischen Stationen großen Wert zu legen. Im Mittelpunkt steht hierbei die sorgfältige Händedesinfektion aller Mitarbeiter. Die Nahrung sollte möglichst keimarm gewählt werden, frischer Salat und ungewaschenes Obst sind zu vermeiden. Eine Induktionspolychemotherapie der akuten myeloischen Leukämie bis zum Erreichen der Remission oder eine Hochrisiko-Stammzelltransplantation gehen mit besonders hohem Infektionsrisiko einher. Die Pflege dieser Patienten in Lamina-Air-flow-Einheiten mit Hepa-Filtration ist eine wirksame Maßnahme zur Prävention invasiver Schimmelpilz-Infektionen. Eine Chemo-Prophylaxe gegen Pneumocystis-Pneumonien mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol ist für alle Patienten obligat. Die medikamentöse Prophylaxe von Herpes simplex-, Varizella-Zoster- sowie Cytomegalie-Infektionen wird derzeit nur nach Knochenmarktransplantation empfohlen.

Senkung der Therapie-assoziierten Mortalität

Bei konsequenter Beachtung dieser Maßnahmen ist es in Zentren, die sich regelmäßig mit der Therapie onkologischer Patienten befassen, gelungen, die Therapie-assoziierte Mortalität (TRM) von ehemals über 10% auf derzeit unter 2% zu senken. Daher sollten onkologische Kinder und Jugendliche, die einer sehr intensiven Polychemotherapie bedürfen, wie zum Beispiel Patienten mit akuter myeloischer Leukämie bis zum Erreichen der Remission sowie Kinder und Jugendliche nach allogener Knochenmarktransplantation, bevorzugt in speziell ausgerüsteten Zentren behandelt werden.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden in allen Bereichen der Infektiologie abwehrgeschwächter Kinder und Jugendlicher erhebliche Fortschritte erzielt. Neuen Infektionserregern und den zum Teil bedrohlichen Resistenzentwicklungen altbekannter Erreger wie Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken, stehen deutlich verbesserte Strategien der Diagnostik, Therapie und Prävention gegenüber. Die Evaluierung immunmodulatorischer Verfahren ist die Herausforderung der nahen Zukunft. Fernziel der onkologischen Forschung muss sein,



Therapieverfahren zu entwickeln, die das Abwehrsystem krebserkrankter Patienten möglichst wenig, möglichst kurzzeitig oder aber überhaupt nicht in Mitleidenschaft ziehen. Erste gezielt gegen die malignen Zellen gerichtete Therapien (targeted therapy) – wie die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie mit Imatinib oder der akuten Promyelozytenleukämie mit All-trans-retinoin-säure (ATRA) – sind bereits jetzt Realität und ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung.

Literatur:

1. Bodey GP et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukaemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328–36.
2. Groll AH et al. Prevention of fungal infections in children and adolescents with cancer. *Klin Padiatr* 2001c; 213: suppl 1 A50–68.
3. Hughes WT et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–751.
4. Kaatsch P et al. Epidemiologie, aetiologische Faktoren, Praevention. In : Gadner H, Gaedcke G, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg) : Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, im Druck (erscheint im Herbst 2005); Internet www.kinderkrebsregister.de.
5. Lehrnbecher T et al. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 399–405.
6. Pizzo PA et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1982b; 61: 153–165.
7. Pizzo PA et al. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New Engl J Med* 1993; 328: 1323–1332.
8. Ritter J, Roos N. Special aspects related to invasive fungal infections in children with cancer. *Clin Inf Dis* 1995; 95: 179–204.
9. Simon A. für den Arbeitskreis Qualitätssicherung der GPOH: Evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhafter, zentralvenöser intravaskulärer Zugänge in der pädiatrischen Onkologie. Internet. <https://www.gpoh.de/Qualitaetssicherung/CVADEmpfehlungenGPOH.pdf>.

Termine zum Thema Supportivtherapie	
14.–17.05.05 in Orlando, Florida/USA ASCO Annual Meeting www.asco.org	29.09.–01.10.05 in Genf, Schweiz 6th Meeting of SIOG www.cancerworld.org
30.06.–02.07.05 in Genf, Schweiz MASCC/ISOO 17th International Symposium www.mascc.org	30.10.–03.11.05 in Paris, Frankreich ECCO 13 – The European Cancer Conference (ESTRO 24) www.fecs.be

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jörg Ritter
 Pädiatrische Hämatologie/Onkologie der WWU Münster
 Albert-Schweitzer-Straße 33
 48149 Münster
 E-Mail: ritterj@uni-muenster.de

Für den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) zum Behandlungsmanagement. www.onkosupport.de