



## Antimikrobielle Therapie bei Patienten mit malignen Erkrankungen

# Infektionen stoppen und Komplikationen vermeiden

MICHAEL SANDHERR UND GEORG MASCHMEYER

Medikamente, die maligne Erkrankungen heilen, lassen gleichzeitig das Immunsystem leiden und der kranke Körper ist überfordert im Kampf gegen Viren, Bakterien und Pilze. Welche Therapien helfen, wenn Patienten mit Krankheitserregern infiziert sind? Wie können Patienten vor Infektionen geschützt werden?

Infektionen sind nach wie vor die häufigste Komplikation bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Die Intensivierung der Therapie und die Integration neuer Therapiemodalitäten supprimieren zunehmend das Immunsystem und schädigen natürliche Abwehrmechanismen. Vor allem ältere Patienten mit malignen Erkrankungen sind aufgrund des erhöhten altersbedingten Risikos davon betroffen. Die systemische Tumorthherapie schädigt in vielfältiger Weise die klassischen Säulen der Immunabwehr: Granulozyten und Elemente der humoralen und zellulären Immunität. Die Funktion natürlicher Abwehrbarrieren wie Haut und Schleimhäute, Peristaltik, mukoziliare Aktivität und intakte körpereigene mikrobielle Flora wird iatrogen beeinträchtigt. Auch der vermehrte Einsatz intravasculärer Kathetersysteme ist ein wichtiger Risikofaktor.

Für die klinische Betreuung von Patienten mit malignen Erkrankungen ist es wichtig, sowohl die charakteristischen Infektionserreger für die jeweilige Art der Immunsuppression als auch das breite Spektrum der in Frage kommenden Mikroorganismen zu beobachten.

### Antimikrobielle Prophylaxe

Patienten mit akuten Leukämien, die nach intensiver Chemotherapie eine lang anhaltende Neutropeniephase durchlaufen, können eine orale antimikrobielle Prophylaxe erhalten, etwa mit Fluorchinolonen oder hochdosiertem Tri-

methoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) in Kombination mit Colistin/Polymyxin B. Die Therapie vermindert Infektionen mit Nachweis gram-negativer Aerobier und reduziert febrile Episoden. Wenn Patienten mit Leukämie nach intensiver Chemotherapie konsequent diese Antibiotika einnehmen, gelingt es bis zu 30% dieser Patienten die Phase der Neutropenie ohne Fieber und antimikrobieller Interventionstherapie zu überstehen. Eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate konnte dabei bislang nicht gezeigt werden. Zu diesen Ergebnissen kommen auch zwei placebokontrollierte Studien zur Levofloxacin-Prophylaxe bei Patienten mit soliden Tumoren, Lymphomen oder akuter Leukämie, bei denen eine therapiebedingte Neutropenie zu erwarten ist. Hier konnte durch die Prophylaxe die Inzidenz an Fieber, Infektionen und die Häufigkeit stationärer Aufnahmen reduziert werden, ohne die infektionsbedingte Mortalität zu senken. Im Kontrast dazu zeigte eine ebenfalls kürzlich veröffentlichte Cochrane-Metaanalyse, dass die Gesamtmortalität infolge einer antibiotischen Prophylaxe gesenkt werden kann [Leibovici L et al. Cancer 2006; 107: 1743–51].

Angesichts der teilweise deutlichen Belastung der Patienten durch die Nebenwirkungen einer solchen oralen Langzeit-Antibiotikagabe, ist die Indikation zur Gabe solcher prophylaktischer

Antibiotika kritisch zu stellen. Außerdem breiten sich Resistenzen gegen diese Antibiotika unter den gram-negativen Zielkeimen aus und damit ist es nicht mehr möglich, Fluorchinolone intravenös für die empirische antimikrobielle Therapie zu verwenden. In der entsprechenden Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (AGIHO) wird eine antibakterielle Prophylaxe generell nur für Hochrisikopatienten, beispielsweise solche mit akuten Leukämien, in Betracht gezogen [Kern et al. 1999; Update: [www.dgho-infektionen.de](http://www.dgho-infektionen.de)]. Unabhängig davon ist allerdings bei Patienten mit lang anhaltender Immunsuppression, z. B. bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie unter Chemotherapie sowie bei Patienten nach einer Behandlung mit Nukleosidanaloga oder Alemtuzumab, eine intermittierende Prophylaxe mit Cotrimoxazol anzuraten. So kann eine Infektion mit Pneumocystis jiroveci vermieden werden.

Eine effektive Prophylaxe gegen invasive Pilzinfektionen ist bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation möglich. Hier kann durch tägliche Gabe von 400 mg Fluconazol sowohl die Inzidenz gesicherter Pilzinfektionen als auch die Gesamtmortalität gesenkt werden. Bei Patienten mit akuter Leukämie lässt sich mit einer Fluconazol-Prophylaxe die Inzidenz von Hefepilzinfektionen reduzieren, aber die Überlebensrate kann dadurch nicht signifikant beeinflusst





werden. Itraconazol ist effektiver gegen Aspergillusinfektionen als Fluconazol, aber auch deutlich schlechter tolerabel. Die klinische Wirksamkeit scheint abhängig zu sein von einer ausreichend hohen Dosierung, die einen Talspiegel von > 500 ng/ml sicherstellen sollte.

Als neue wirksame Substanz steht jetzt auch Posaconazol zur Verfügung. Zwei randomisierte Studien untersuchten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom unter intensiver Chemotherapie sowie Patienten mit Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation. Die Studien haben gezeigt, dass Posaconazol effektiver ist als Fluconazol oder Itraconazol in der Verhütung invasiver Aspergillus-Infektionen. Auch das Überleben der Patienten mit AML/MDS konnte durch eine Posaconazol-Prophylaxe verbessert werden [Cornely OA et al. N Engl J Med 2007; 356: 348–59; Ullmann AJ et al. N Engl J Med 2007; 356: 335–47].

Für Patienten mit soliden Tumoren oder lymphoproliferativen Erkrankungen, die mit konventionell dosierter Chemotherapie oder monoklonalen Antikörpern (außer Alemtuzumab) behandelt werden, besteht keine Indikation zur antimykotischen Chemoprophylaxe.

### Antivirale Prophylaxe

Die Indikation zu einer antiviralen Prophylaxe richtet sich nach der Schwere der zellulären Immunschwäche. Für Patienten mit konventionell dosierter Tumorthherapie gibt es keine gesicherte Indikation zu antiviraler Chemoprophylaxe. Eine Ausnahme ist die Prophylaxe mit Lamivudin gegen die Reaktivierung einer Hepatitis B bei seropositiven Patienten [Sandherr M et al. Ann Oncol 2006; 17: 1051–1059]. Als Risikofaktoren für eine Reaktivierung von Hepatitis B konnten folgende Faktoren identifiziert werden: ein Mammakarzinom oder ein malignes Lymphom als Grunderkrankung, eine Behandlung mit Glukokortikoiden oder Anthrazyklinen und ein positiver Serostatus. Bei Patienten mit unbekanntem Serostatus, sowie entsprechendem klinischen Befund und Risiko, sollte eine Reaktivierung von Hepatitis B auf jeden Fall in die differentialdiagnostische Überlegung mit einbezogen werden. Zu-

sätzlich ist ein serologisches Screening vor Beginn der zytoreduktiven Therapie sinnvoll [Lalazar G et al. Br J Haematol 2007; 136: 699–712].

### Infektionen bei neutropenischen Patienten

Infektionen in der Neutropenie sind die wichtigsten gravierenden Komplikationen bei Patienten, die aufgrund eines soliden Tumors oder einer hämatologischen Neoplasie zytoreduktiv behandelt werden:

- ▶ 50–60% der infektiösen Komplikationen sind Fieber unbekannter Ursache (FUO),
- ▶ ca. 10–20% sind klinisch dokumentierte Infektionen
- ▶ die übrigen Infektionen sind mikrobiologisch dokumentierte Infektionen mit oder ohne Bakteriämien.

In den vergangenen drei Jahrzehnten hat sich die Epidemiologie der Infektionen bei Patienten mit schwerer Granulozytopenie verändert. Während in den 1970er Jahren gram-negative Aerobier (Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa) die häufigsten und bedrohlichsten Infektionserreger bei diesen Patienten waren, stehen heute gram-positive Erreger im Vordergrund [Donnelly JP et al. in Mandell GL et al. (Hrsg.) Elsevier 2005, S. 421–32].

Neutropenisches Fieber ist definiert als eine einmalig oral gemessene Körpertemperatur  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  oder eine zweimalig innerhalb von 12 Stunden oder länger

### Neutropenisches Fieber

#### Körpertemperatur:

- ▶  $> 38.3^{\circ}\text{C}$  1x gemessen
- ▶  $> 38.0^{\circ}\text{C}$  länger als 1 h
- ▶  $> 38.0^{\circ}\text{C}$  2x innerhalb von 12 h

#### Neutrophile Granulozyten:

- ▶  $< 500/\mu\text{l}$
- ▶  $< 1000/\mu\text{l}$  und zu erwartender rascher Abfall unter  $500/\mu\text{l}$

als 1 Stunde anhaltende Körpertemperatur  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  in der Neutropenie (siehe Kasten). Die klinische Situation des neutropenischen Fiebers bedeutet sofortigen Handlungsbedarf. Ein Verzögern der Diagnostik und einer empirischen antibiotischen Therapie führt zu einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko. Haupttodesursache sind Septikämien durch gram-negative Bakterien. Die empirische antibiotische Therapie muss deshalb obligat gegen gram-negative Erreger aus dem Gastrointestinaltrakt wirksam sein.

### Klinische Diagnostik vor Therapiebeginn

Bei Patienten, die in der Neutropenie Fieber entwickeln, ist eine sorgfältige klinische Diagnostik erforderlich. Tab. 1 zeigt eine Liste von Maßnahmen, die vor der Einleitung einer antimikrobiellen Therapie als Standardprogramm empfohlen werden. Die eingehende körperliche Untersuchung ist unverzichtbar,

Tabelle 1

### Diagnostik bei neutropenischem Fieber vor einer antimikrobiellen Therapie

#### Klinische Untersuchung

- ▶ Haut- und Schleimhautveränderungen
- ▶ Eintrittsstellen zentraler oder peripherer Venenzugänge, Punktionsstellen
- ▶ Obere und tiefe Atemwege
- ▶ Urogenitalsystem
- ▶ Abdomen und Perianalregion
- ▶ Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz

#### Röntgenaufnahme der Thoraxorgane in zwei Ebenen

#### Mikrobiologische Initialdiagnostik

- ▶  $\geq 1$  Paar (aerob/anaerob) Blutkulturen aus peripher-venösem Blut, bei liegendem Venenkatheter
- ▶ 1 weiteres Paar (aerob/anaerob) Blutkulturen aus dem Katheter

#### Weitere mikrobiologische Diagnostik entsprechend der Infektionssymptomatik

#### Klinisch-chemische Diagnostik

weil sie wertvolle Hinweise auf einen möglichen Infektionsfokus geben kann. Dies erlaubt gegebenenfalls eine gezielte Modifikation der initialen empirischen antimikrobiellen Therapie, da einige klinische Befunde charakteristischerweise mit einem bestimmten Spektrum von Infektionserregern assoziiert sind. Die prätherapeutische Diagnostik sollte zeitlich so organisiert werden, dass die Einleitung einer empirischen antimikrobiellen Therapie nicht später als zwei Stunden nach Fieberbeginn erfolgt.

**Subtypen infektiöser Komplikationen bei neutropenischen Patienten**

Zu Beginn einer febrilen Komplikation bei neutropenischen Patienten lässt sich in ca. 50% aller Fälle kein klinischer oder mikrobiologischer Nachweis einer Infektion erbringen (Fieber unklarer Genese). Eine positive Blutkultur ohne klinischen Infektionsherd (primäre Bakteriämie oder Fungämie) findet sich bei 14% der Patienten, während ein klinischer Fokus mit oder ohne Keimnachweis bei den übrigen Patienten erkennbar ist. Auf die antimikrobielle Therapie sprechen Patienten mit Fieber unklarer Genese zu 60–70% innerhalb von 4 Tagen an. Schlägt die Therapie nicht an, gelingt zum Teil im weiteren Verlauf noch der Nachweis eines Infektionsherdes oder eines relevanten Infektionserregers, so dass die antimikrobielle Behandlung gezielt modifiziert werden kann [Matschmeyer G in Suttrop N et al. (Hrsg.) Thieme 2004, S. 559–71].

**Prinzip der empirischen antimikrobiellen Therapie**

Von entscheidender Bedeutung für die Prognose infektiöser Komplikationen ist es, bei febrilen neutropenischen Patienten konsequent eine empirische antimikrobielle Therapie einzuleiten, ohne mikrobiologische Untersuchungsergebnisse abzuwarten. Die Kriterien zur Einleitung einer solchen Therapie sind in Tab. 2 zusammengefasst.

**Differenzierung febriler neutropenischer Patienten in Risikogruppen**

Bevor über die Auswahl der antimikrobiellen Substanz(en) und über die Notwendigkeit der stationären Behandlung (bei Patienten, die vor Eintritt des

Fiebers ambulant behandelt wurden) entschieden wird, ist zu empfehlen, die Patienten hinsichtlich ihres Risikos einer kompliziert verlaufenden oder gar letalen Infektion zu differenzieren. Patienten, die zur Behandlung eines soliden Tumors eine milde Chemotherapie mit kurz dauernder therapiebedingter Neutropenie durchlaufen, haben nur ein minimales Risiko, eine fulminante, lebensbedrohliche Infektion zu erleiden. Daneben sollten allerdings auch weitere Faktoren herangezogen werden, um das Infektionsrisiko eines Patienten zu bestimmen. Die multinationale Assoziation für Supportivtherapie bei Tumorpatienten (MASCC) hat dafür

einen mittlerweile validierten Risikoscore entwickelt [Klastersky J et al. J Clin Oncol 2000; 18: 3038–51]. In prospektiv randomisierten klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem niedrigen Risiko für einen fulminanten Infektionsverlauf ebenso gut mit einer oralen wie mit einer klassischen intravenösen antibiotischen Therapie behandelt werden können. Problematisch ist allerdings die sichere Einordnung dieser Patienten in die Niedrigrisikogruppe zum Zeitpunkt der Entscheidung über die antimikrobielle Therapie. Kommt es wider Erwarten doch zu einer längeren Neutropeniephase, sinkt die Erfolgsrate einer oralen

Therapieeinleitung innerhalb max. 2 Stunden!	
<b>Tabelle 2</b>	
<b>Zahl der neutrophilen Granulozyten:</b>	
▶ < 500/µl	
▶ < 1000/µl mit erwartetem Abfall auf 500/µl	
<b>Orale Temperatur:</b>	
▶ einmalig > 38.3°C	
▶ 38.0°C 2x innerhalb von 12 h	
▶ 38.0°C über 1 h	
<b>Keine offensichtlich nicht-infektiöse Ursache, z.B. Reaktion auf Blutprodukte oder Medikamente</b>	

Einordnung von Patienten in die Niedrigrisikogruppe	
<b>Tabelle 3</b>	
<b>Bedrohlicher Infektionsverlauf nicht zu befürchten</b>	
▶ Erwartete Neutropenedauer maximal fünf Tage	
▶ Keine Hinweise auf ZNS-Infektion, schwere Pneumonie, Venenkatheterinfektion	
▶ Allgemeinzustand nicht wesentlich beeinträchtigt (Karnofsky-Index > 60%)	
– Keine Zeichen von Sepsis oder Schock	
– Keine ausgeprägten abdominellen Beschwerden (± Diarrhoen)	
– Keine Dehydratation	
▶ Keine Notwendigkeit der ständigen oder engmaschigen Überwachung (z.B. entgleister Diabetes mellitus, Hyperkalzämie) oder der intravenösen Supportivtherapie	
<b>Orale Antibiotika möglich</b>	
▶ Kein rezidivierendes Erbrechen	
▶ Keine Chinolon-Prophylaxe oder -Therapie innerhalb der letzten vier Tage	
▶ Compliance mit oraler Medikation zu erwarten	
<b>Ambulante Behandlung möglich</b>	
▶ Medizinische Betreuung sichergestellt	
– Patient lebt nicht allein	
– Patient/Mitbewohner haben Telefon	
– Patient kann innerhalb einer Stunde eine Klinik erreichen, die Erfahrung in der Behandlung neutropenischer Patienten hat	
– Patient bei klarem Bewusstsein, kennt und versteht die Risiken	



antibiotischen Therapie stark ab. Auch andere infektionsassoziierte Umstände wie Dehydratation oder Kreislaufinstabilität, Nierenfunktionseinschränkung oder Erbrechen müssen bei dieser Entscheidung in Rechnung gestellt werden. Hinzu kommen schließlich noch das soziale Umfeld und die Compliance der Patienten. Tab. 3 enthält eine Auflistung von Kriterien, die die Einordnung febriler neutropenischer Patienten in eine Niedrigrisikogruppe und damit eine primär orale, ambulante antimikrobielle Therapie erlauben.

### — Empirische Initialtherapie bei Niedrigrisikopatienten

Patienten der Niedrigrisikogruppe mit einer Neutropeniedauer bis zu fünf Tagen mit Fieber unklarer Genese können mit einer Kombination aus Ciprofloxacin oder Levofloxacin und Amoxicillin-Clavulansäure behandelt werden. Bei Patienten mit einer gesicherten Allergie gegen Aminopenicilline kann Amoxicillin-Clavulansäure durch Clindamycin ersetzt werden (Algorithmus 1).

### — Empirische Initialtherapie bei Hochrisikopatienten

Bei Fieber unklarer Genese wird die empirische Initialtherapie bei 60–65% der Patienten bereits zu einer anhaltenden Entfieberung führen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den in Tab. 4 angeführten Substanzen war in randomisierten klinischen Studien nicht nachzuweisen. Allerdings muss die Auswahl jeweils vor Ort anhand der lokalen Epidemiologie und Resistenzsituation gezielt erfolgen.

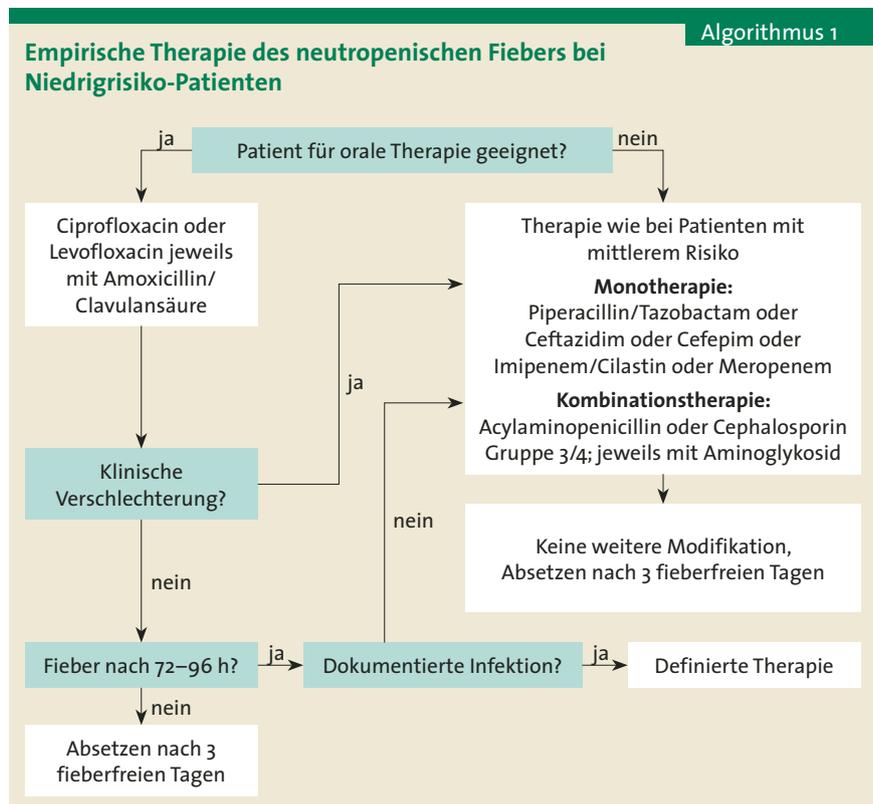
Der Algorithmus 2 zeigt den von der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und der Arbeitsgemeinschaft Supportivtherapie der Deutschen Krebsgesellschaft erarbeiteten Algorithmus zur antimikrobiellen Therapie neutropenischer Hochrisikopatienten (Neutropeniedauer mindestens zehn Tage) mit Fieber unklarer Genese [Link H et al. Ann Hematol (Suppl 2) 2003; 82: S105–S117].

Ergibt die bildgebende Diagnostik der Thoraxorgane den Nachweis von Lungeninfiltraten, sollte die antimikrobielle Therapie zusätzlich mit

einem Aspergillus-wirksamen Antimykotikum ergänzt werden [Maschmeyer G et al. Ann Hematol (Suppl 2) 2003; 82: S118–S126]. In der empirischen Therapie stehen neben dem liposomalen Amphotericin B als alternative Substanzen Itraconazol oder Caspofungin zur Verfügung.

### Therapiemodifikation bei Infektionen ohne Keimnachweis

Aufgrund des typischen Erregerspektrums ist es bei bestimmten klinisch gesicherten Infektionen ratsam, die üblicherweise zur empirischen Initialtherapie verabreichte(n) antimikrobielle(n) Substanz(en) auf ihre Effektivität gegen



**Tabelle 4**

#### Antimikrobielle Therapie beim neutropenischen Patienten

**Fieber unklarer Genese (FUO):**

- ▶ Pseudomonas-wirksames Betalactam-Antibiotikum ± Aminoglykosid (Auswahl des Aminoglykosides nach lokaler Resistenzlage von *S. aureus* und *P. aeruginosa*)
- ▶ Monotherapie mit Cefepim, Piperacillin-Tazobactam, Imipenem oder Meropenem

**Bei gesicherter Allergie gegen alle Klassen von Betalactam-Antibiotika:**

- ▶ Fluorochinolon i. v. plus Glykopeptid (sofern nicht zuvor eine orale Infektionsprophylaxe mit einem Chinolon durchgeführt wurde)

**Haut- oder Venenkatheter-assoziierte Infektion:**

- ▶ Zugabe eines Glykopeptidantibiotikums (Vancomycin oder Teicoplanin)

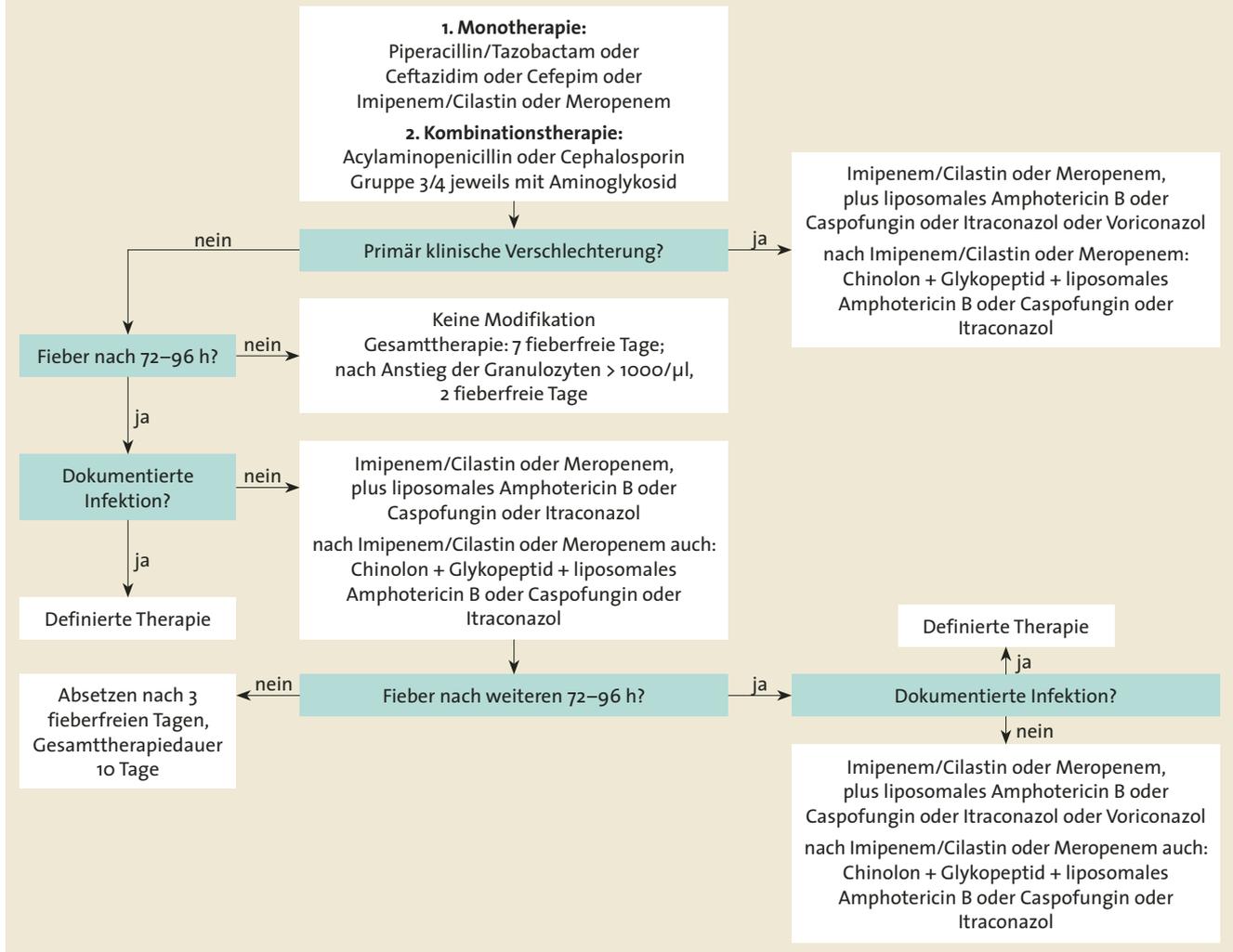
**Lungeninfiltrate:**

- ▶ Frühe Zugabe eines Aspergillus-wirksamen Antimykotikums (z. B. Voriconazol oder liposomales Amphotericin B)

**Abdominelle oder perianale Infektion:**

- ▶ Antibiotika gegen gram-negative Aerobier, Enterokokken und Anaerobier (z. B. Piperacillin-Tazobactam, Imipenem oder Meropenem, Kombination eines Betalactam-Antibiotikums mit Metronidazol)

Empirische Therapie des neutropenischen Fiebers bei Hochrisiko-Patienten



dieses Erregerspektrum zu hinterfragen und die Behandlung eventuell zu modifizieren oder zu erweitern („präemptive Therapie“).

**Haut- und Venenkatheter-assoziierte Infektionen:** Unter den verantwortlichen Erregern sind koagulase-negative Staphylokokken dominant. Da diese häufig primär resistent gegen die zur empirischen Initialtherapie von Fieber unklarer Genese (FUO) geeigneten Betalactam-Antibiotika sind, wird bei Patienten mit diesen Infektionen häufig empfohlen, ein Glykopeptid-Antibiotikum (Vancomycin oder Teicoplanin) zuzusetzen. Es liegen jedoch keine Studien vor, die einen Einfluss dieser Modifikation auf die Überlebenschancen der

Patienten gezeigt hätte. Angesichts der Kosten von Glykopeptid-Antibiotika, ihrem Nebenwirkungspotential und der Gefahr, eine Glykopeptidresistenz unter Enterokokken und Staphylokokken zu entwickeln, kann auch bei Haut- und Venenkatheter-assoziierten Infektionen zunächst der Effekt der Standardtherapie mit Betalactam-Antibiotika abgewartet werden. Erst bei Therapieversagen bzw. dem Nachweis resistenter Erreger wird das Glykopeptid-Antibiotikum zugefügt.

**Abdominelle und perianale Infektionen:** Grundsätzlich ist mit einem gemischten Keimspektrum zu rechnen. Dies ist auch dann der Fall, wenn die mikrobiologische Diagnostik eine vermeintlich

monobakterielle Infektion ergibt. Die Art des Untersuchungsmaterials, die Zeit bis zur Verarbeitung des Materials, die eingesetzte Nachweismethode und nicht zuletzt die Fragestellung auf dem Einsendeschein können das Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik entscheidend beeinflussen.

**Infektionen nach Therapie mit Purinanaloga**

Fludarabin, Cladribin und Pentostatin haben einen hohen Stellenwert in der Behandlung lymphoproliferativer Erkrankungen. Folge der Therapie ist ein schwerer zellulärer Immundefekt mit einer ausgeprägten Verminderung von CD4-positiven T-Helferzellen. Der Immundefekt setzt in den ersten Wo-



chen der Therapie ein und kann bis zu mehreren Monaten nach Abschluss der zytoreduktiven Behandlung anhalten. Das Risiko für schwere opportunistische Infektionen steigt erheblich an und kann bis zu 50% betragen, wenn weitere Risikofaktoren bestehen. Dazu gehören die starke Vorbehandlung mit z. B. Alkylantien, die Kombination der Therapie mit Glukokortikoiden und ein Patientenalter über 65 Jahren (Tab. 5).

Relevante Erreger sind Herpesviren, Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii, Mykobakterien, atypische Mykobakterien, Listerien und Pilze. Klinisch besonders relevant ist die rechtzeitige Erkennung einer CMV-Reaktivierung, die besonders bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren eine Bedrohung darstellt. Die häufigste Spätkomplikation ist die Reaktivierung von Herpes zoster, die im Median sieben bis acht Monate nach Beginn einer Behandlung mit Purinanaloga auftritt.

Medikamentöse prophylaktische Maßnahmen haben in der Primärtherapie mit Purinanaloga keinen generell gesicherten Stellenwert. In Abhängigkeit von Risikofaktoren ist eine antivirale Prophylaxe gegen eine VZV-Reaktivierung mit Acyclovir oder Valacyclovir indiziert (Tab. 6). Die Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung mit Valganciclovir ist noch

nicht eindeutig geklärt. Die frühzeitige Diagnostik mit dem direkten Virusnachweis und der präemptiven Therapie steht bei der Behandlung einer CMV-Reaktivierung weiter ganz im Vordergrund. Für vorbehandelte Patienten mit einer Zahl von CD4-positiven T-Helferzellen unter 200/μl wird eine Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMZ) gegen Pneumocystis jiroveci empfohlen. Einen Beleg der Effektivität aus randomisierten, placebokontrollierten Studien gibt es dafür jedoch nicht.

### Infektionen nach Therapie mit monoklonalen Antikörpern

Nach der Zulassung von Rituximab und Alemtuzumab zur Behandlung lymphoproliferativer Erkrankungen und der CLL sind jetzt monoklonale Antikörper auch in der Behandlung einiger solider Tumoren zum Standard geworden. Hierzu zählen Trastuzumab, Cetuximab, Panitumomab oder auch Bevacizumab. Da sich das Wirkprinzip auf eine Blockade von EGF (Epidermal Growth Factor)-Rezeptoren oder VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) beschränkt, ist nach einer Behandlung mit diesen Substanzen keine Vermehrung infektiöser Komplikationen zu erwarten.

Deshalb ist vor allem der Immundefekt nach einer Therapie mit Rituximab, dem Yttrium-90-konjugierten

Anti-CD20-Antikörper Ibritumomab-Tiutexan (Zevalin) oder Alemtuzumab, der gegen das Pan-Lymphozyten-Antigen CD 52 gerichtet ist, von Bedeutung.

### — Rituximab

Nach einer Therapie mit Rituximab folgt eine B-Zell-Depletion im Blut, die sich nach Abschluss der Therapie mit einer Latenz von etwa drei bis sechs Monaten vollständig erholt. Die Serumspiegel der Immunglobuline bleiben davon weitgehend unbeeinflusst und eine vermehrte Inzidenz bakterieller Infektionen wird nicht beobachtet. Davon abzugrenzen ist das Ausmaß des humoralen Immundefektes, der unter einer Erhaltungstherapie mit Rituximab über Monate oder Jahre auftreten kann. Nach einer Behandlung über einen Zeitraum länger als zwölf Monate kann es zu einem Absinken der IgM-Spiegel kommen.

Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, sollten jedoch sorgfältig mit Blick auf die Reaktivierung viraler Infektionen beobachtet werden. Über Infektionen mit z. B. Parvovirus B19 oder dem JC-Papovavirus, aber auch mit anderen Viren, ist in der Literatur wiederholt berichtet worden [Aksoy S et al. Leuk Lymph 2007; 48: 1307–12]. Besonders häufig ist die Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) während einer Therapie mit Rituximab, die dann mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Deshalb wird für HBs-Ag-positive Patienten eine Prophylaxe mit Lamivudin 100 mg/d empfohlen.

Im Unterschied zur Gabe des unkonjugierten Antikörpers führt die Radioimmuntherapie mit Yttrium-90 Ibritumomab Tiutexan etwa sechs Wochen nach der Therapie zu einer stärkeren Myelosuppression mit einem Nadir. Deshalb ist das Risiko für neutropenische Infektionen deutlich größer und die Patienten müssen bis zum Durchschreiten des Nadirs sorgfältig auf eine infektiöse Komplikation dieser Art überwacht werden.

### — Alemtuzumab

Die Therapie mit Alemtuzumab führt zu einer schweren Depletion von B- und T-Zellen mit dem Resultat eines ausgeprägten, vor allem zellulären Immundefektes. Nach etwa vier Wochen

Therapie mit Purinanaloga: Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen		Tabelle 5
▶	Second-Line-Chemotherapie	
▶	Behandlung mit Glukokortikoiden	
▶	CD4-T-Helferzellen: Zellzahl < 50/μl	
▶	Alter > 65 Jahre	
▶	Prolongierte Neutropenie Grad III oder IV	

Antivirale Prophylaxe bei zellulärer Immunsuppression		Tabelle 6
Virusinfektion	Antivirale Prophylaxe	
Hepatitis B	Lamivudin 100 mg	
Influenza	präseasonale Impfung mit attenuierter Vakzine	
HSV/VZV	▶ Aciclovir 34 x 400 mg po ▶ Valacyclovir 23 x 500 mg po	
CMV	▶ keine medikamentöse Prophylaxe ▶ Monitoring von CMV-early antigen oder mit CMV-PCR bei Infektzeichen	
Zelluläre Immunsuppression: Therapie mit Purinanaloga mit Risikofaktoren oder Alemtuzumab		

Therapie fällt die Zahl der CD4-Zellen unter 50 Zellen/ $\mu$ l ab und erholt sich nach Abschluss der Therapie nur zögerlich über viele Monate. Diese Patienten sind deshalb einem sehr hohen Risiko für Infektionen mit Erregern ausgesetzt, bei denen eine intakte zelluläre Immunität erforderlich ist. Dazu gehören die Reaktivierungen von Herpesviren wie HSV, VZV und CMV sowie Pneumonien durch *Pneumocystis jiroveci* bzw. Oberflächen- oder Organmykosen durch *Candida*-Spezies oder Schimmelpilze. Am häufigsten sind Reaktivierungen von HSV, VZV und CMV mit einer Inzidenz von bis zu 40%. Aus diesem Grund sind bei den Patienten unter Alemtuzumab-Therapie prophylaktische medikamentöse Strategien sinnvoll (Tab. 6). Es sollte eine Prophylaxe mit Acyclovir oder Valacyclovir eingeleitet werden, beginnend mit der Gabe des Antikörpers.

Bislang gibt es keinen eindeutigen Beleg für den Nutzen einer medikamentösen Prophylaxe gegen eine CMV-Reaktivierung. Ohne antivirale Prophylaxe ist ein engmaschiges, klinisches und gegebenenfalls serologisches CMV-Monitoring erforderlich. Die frühzeitige Diagnostik mit dem direkten Virusnachweis und der präemptiven Therapie steht bei der Behandlung einer CMV-Reaktivierung ganz im Vordergrund [O'Brien et al. *Clin Lymph Myeloma* 2006; 7: 125–30].

Patienten, die mit Alemtuzumab behandelt werden, sollten eine medikamentöse Prophylaxe gegen *Pneumocystis jiroveci* erhalten:

- ▶ Für die Dauer der Therapie: TMP-SMZ
- ▶ Für die Zeit nach der Therapie: TMP-SMZ in Abhängigkeit von der CD4-T-Helferzellzahl.

### Invasive Mykosen

Mittel der Wahl bei Patienten mit invasiver Aspergillose oder *Candida*-Infektion ist einerseits liposomales Amphotericin B [Böhme A et al. *Ann Hematol* 2008; in Druck]. Im Vergleich mit konventionellem Amphotericin B bei Patienten mit antibiotikarefraktärem Fieber oder mit vermuteter oder gesicherter Aspergillose hat sich liposomales Amphotericin B als mindestens gleich ef-

ektiv, jedoch signifikant besser verträglich erwiesen. Es ist aber zu beachten, dass trotz besserer Verträglichkeit immer noch mit einer gravierenden Rate von Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität (ca. 15%), Schüttelfrost (45–50%), Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen (30–40%) sowie Hautreaktionen (ca. 25%) zu rechnen ist. Für die Primärtherapie invasiver Aspergillosen ist Voriconazol dem konventionellen Amphotericin B im randomisierten Vergleich signifikant überlegen und gilt als Standardtherapie dieser schweren Pilzinfektion bei Krebspatienten und transplantierten Patienten [Herbrecht R et al. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–15].

Bei nicht-neutropenischen Patienten ist zu empfehlen, Fluconazol bei Candidämie oder einer anderen invasiven *Candida*-Infektion einzusetzen, wenn der Erregernachweis in vitro eine Fluconazol-empfindliche *Candida*-Spezies zeigt. Die ungezielte Gabe von Fluconazol ist insbesondere nach oraler Gabe von Fluconazol zur antimykotischen Prophylaxe problematisch, da Fluconazol-resistente *Candida*-Stämme unter dieser Prophylaxe zunehmen können. Caspofungin hat in einer randomisierten Studie bei Patienten mit invasiver *Candida*-Infektion ein mindestens ebenso gutes Ansprechen wie Amphotericin B bei signifikant besserer Verträglichkeit gezeigt [Mora-Duarte J et al. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020–9]. Weitere wirksame Substanzen sind Voriconazol, Anidulafungin und Micafungin, allerdings sind bei den entsprechenden Studien keine neutropenischen oder allogenen stammzelltransplantierten Patienten eingeschlossen worden [Pappas PG, 47. ICAAC 2007].

### Fazit

Infektionen sind bei Patienten mit Hämoblastosen und soliden Tumoren eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität.

- ▶ Basis der Infektionsprophylaxe sind konsequente hygienische Maßnahmen wie z. B. die Desinfektion der Hände beim Umgang mit Patienten und die Expositionsprophylaxe.
- ▶ Medikamentöse prophylaktische Maßnahmen sollten das Risiko von Nebenwirkungen, Resistenzentwick-

lung und hohen Therapiekosten berücksichtigen.

- ▶ Febrile Komplikationen in der Neutropenie erfordern umgehendes Handeln.
- ▶ Die empirische Therapie erfolgt risikoadaptiert und muss von engmaschiger klinischer, laborchemischer und ggf. bildgebender Beobachtung flankiert werden.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wird für viele Patienten eine erfolgreiche, auch ambulant durchzuführende Behandlung der infektiösen Komplikation möglich sein.

Die Arbeitsgemeinschaft für Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Onkologie (AGIHO) entwickelt kontinuierlich Leitlinien zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie infektiöser Komplikationen von hämatologischen und onkologischen Patienten und stellt diese als Ratgeber für den klinischen Alltag in ständig aktualisierten Versionen zur Verfügung ([www.dgho-infektionen.de](http://www.dgho-infektionen.de)).

### Literatur bei den Verfassern

#### Autoren:

Dr. med. Michael Sandherr  
Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer

#### Korrespondenzadressen:

Dr. med. Michael Sandherr  
Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie mit Tagesklinik  
Alpenstr. 3  
82302 Weilheim

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der deutschen Krebsgesellschaft (ASORS).