Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Patienten in der Hämatologie und Onkologie

Leitlinien der Sektion Infektionen in der Hämatologie/Onkologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e. V.

Georg Maschmeyer, Berlin (Koordination), Angelika Böhme, Frankfurt/Main, Dieter Buchheidt, Mannheim, Oliver A. Cornely, Köln, Hans-Jörg Fricke, Jena, Meinolf Karthaus, Bielefeld, Thomas Lehrnbecher, Frankfurt/Main, Hartmut Link, Kaiserslautern, Pramod M. Shah, Frankfurt/Main, Martin Wilhelm, Nürnberg

Vorbemerkungen

Die Beherrschung infektiöser Komplikationen ist essentieller Bestandteil der Behandlung maligner Erkrankungen. Durch optimale, auf gesicherten Qualitätsstandards basierende Prophylaxe, Diagnostik und antimikrobielle Therapie kann heute auch unter Bedingungen intensiver antineoplastischer Behandlung die Rate infektionsbedingter Letalität bis auf ≤ 10 % gesenkt werden.

Grundlage dieses Konsensuspapiers sind die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (AGIHO) zur Diagnostik und Therapie infektiöser Komplikationen bei neutropenischen Patienten [3, 4, 9, 17, 20, 37, 40, 49, 50; www.dgho-infektionen.de] sowie die Leitlinien der Infectious Diseases Society of America zur Behandlung febriler Komplikationen bei Krebspatienten [27].

Die in diesen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen zur Diagnostik und antimikrobiellen Therapie sollen das Infektionsmanagement bei erwachsenen neutropenischen Patienten erleichtern. Unabhängig davon ist für jedes hämatologisch-onkologische Zentrum zu fordern, dass valide Daten über die dort vorherrschende Erregerätiologie und die Resistenzlage gegenüber den eingesetzten Antibiotika vorliegen und dass eine enge Kooperation mit einer kompetenten mikrobiologischen Institution besteht.

Bei der Nennung antimikrobieller Substanzen wird, sofern keine sachlich begründete Rangfolge formuliert wird, eine *alphabetische Reihenfolge* eingehalten. Hieraus ist keinerlei bevorzugte Empfehlung für eine erstgenannte Substanz oder eine ähnliche Schlussfolgerung abzuleiten. Die beim Einsatz antimikrobieller Substanzen zu beachtenden Interaktionen mit anderen Substanzen sowie Kontraindikationen werden als bekannt vorausgesetzt, für Einzelheiten wird auf die jeweilige Fachinformation verwiesen.

Definitionen

Die Definition von Risikogruppen, die Definition febriler Ereignisse und die Kriterien zur Beurteilung des Erfolgs der antimikrobiellen Behandlung basieren auf den Leitlinien der IDSA [27] sowie den Leitlinien der AGIHO [37; www.dgho-infektionen.de].

Für die folgenden Leitlinien ist vorauszuschicken, dass das Risiko infektionsbedingter Morbidität und Letalität prospektiv primär anhand der Gesamtdauer der Neutropenie geschätzt wird. Dabei wird ein Patient mit einer erwarteten Neutropenie-Dauer (< 500 Granulozyten/µl) von ≤ 5 Tagen in der Regel als Niedrigrisikopatient, ein Patient mit einer Neutropenie-Dauer von 6 bis 9 Tagen als Standardrisikopatient und ein Patient mit einer Neutropenie-Dauer von ≥ 10 Tagen als Hochrisikopatient eingestuft [37]. Daneben können im Einzelfall jedoch andere prognostisch bedeutsame Faktoren wie gravierende Komorbidität oder kombinierte Formen der Immunsuppression vorliegen, die die Einordnung eines Patienten unabhängig von der Neutropenie-Dauer in die Hochrisikokategorie rechtfertigen. Für die Einordnung als Niedrigrisikopatient müssen neben der kurzen Neutropenie-Dauer zusätzliche Kriterien erfüllt sein (**Tab. 1**).

Tab. 1. Kriterien für Niedrigrisikopatienten

- Neutropenie-Dauer (< 500/µl) von maximal 5 Tagen zu erwarten
- Kein Hinweis auf ZNS-Infektion, schwere Pneumonie oder Venenkatheterinfektion
- Allgemeinzustand nach ECOG-Performance-Scale 0, 1 oder 2
- Keine Zeichen von Sepsis oder Schock
- Keine ausgeprägten abdominellen Beschwerden (± Diarrhöen)
- Keine intravenöse Supportivtherapie erforderlich, keine Dehydratation
- Keine Notwendigkeit der ständigen oder engmaschigen Überwachung (z. B. entgleister Diabetes mellitus oder Hyperkalzämie)
- Orale Antibiotika möglich (kein rezidivierendes Erbrechen, Compliance mit oraler Medikation zu erwarten; keine schwere Diarrhö)
- Keine Chinolonprophylaxe oder -therapie innerhalb der letzten 7 Tage
- Ambulante Behandlung möglich (medizinische Betreuung sichergestellt; Telefon verfügbar; kompetente klinische Institution innerhalb einer Stunde erreichbar)
- Patient bewusstseinsklar, kennt und versteht die Risiken

Bewertungskategorien der Empfehlungen (Evidence-based Medicine)

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Aussagen und Empfehlungen wurden nach dem von der Infectious Diseases Society of America (IDSA) verwendeten United States Public Health Service Grading System [32] mit Evidenzkategorien versehen (**Tab. 2**).

Chemother J 2004;13:134-41.

Koordination:
Prof. Dr. Georg Maschmeyer, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Med. Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Bernd Dörken), Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Telefon: (0 30) 450 553 607, Fax: (0 30) 450 553 971, E-mail: georg.maschmeyer@charite.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Initiale Diagnostik bei Auftreten von Fieber und/oder anderen Infektionszeichen

Anamnese

Außer der aktuellen Beschwerdesymptomatik sind vor allem eine eventuell vorausgegangene antimikrobielle Therapie sowie eine eventuell bekannte Unverträglichkeit antimikrobieller Substanzen zu erfragen.

Klinische Untersuchung

Eine sorgfältige körperliche Untersuchung ist vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie bei febrilen neutropenischen Patienten unabdingbar. Dabei ergeben die in Tabelle 3 aufgeführten Befunde mögliche Rückschlüsse auf die Erregerätiologie.

Vor Beginn der antimikrobiellen Therapie sind folgende klinische Untersuchungen durchzuführen:

- Haut- und Schleimhäute
- Eintrittstellen zentraler oder peripherer Venenzugänge, Punktionsstellen
- Obere und untere Atemwege
- Urogenitalsystem
- Abdomen und Perianalregion
- Messung von Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz
- Orientierende neurologische Untersuchung

Die oben genannten Untersuchungen sind bei anhaltendem Fieber *täglich* zu wiederholen (B-III).

Tab. 2. Evidenzkategorien des United States Public Health Service Grading System [32] mit orientierender deutscher Übersetzung

Category, Grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
Quality of Evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from > 1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees
Kategorie, Grad	**Definition**
Stärke der Empfehlung	
A	Gesicherte Evidenz zur Unterstützung
B	Mäßige Evidenz zur Unterstützung
C	Schwache Evidenz zur Unterstützung
D	Schwache Evidenz zum Abraten
E	Gesicherte Evidenz zum Abraten
Qualität der Evidenz	
I	Ergebnisse aus mindestens 1 methodisch einwandfreien randomisierten, kontrollierten Studie
II	Ergebnisse aus mindestens 1 methodisch guten, nicht randomisierten klinischen Studie, aus analytischen Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien (vorzugsweise aus mehr als 1 Institution), aus mehreren Beobachtungsstudien oder bahnbrechenden Ergebnissen nicht-kontrollierter experimenteller Anwendung
III	Meinungen angesehener Experten, basierend auf klinischer Erfahrung, deskriptiver Studien oder Ergebnissen von Fachkonferenzen

Labordiagnostik

Mikrobiologische Diagnostik

Initialdiagnostik

Obligat (B-III)

- Blutkulturen (aerob/anaerob peripher venös sowie aus einem ggf. liegenden zentralvenösen Katheter[1]); bei der Versendung ins Labor sind Angaben über eine gegebenenfalls verabreichte antimikrobielle Prophylaxe erforderlich.
- Bei allen Kulturen potenziell relevanter Erreger sind In-vitro-Empfindlichkeitstestungen gegen die in der Klinik eingesetzten Antibiotika erforderlich.

Zusätzlich (nur bei entsprechender Infektionsymptomatik) (B-III)

- Dysurie: Urinkultur
- Diarrhö/vor allem Enteritis/Kolitis: Stuhlkultur einschließlich Nachweis von C.-difficile-Enterotoxinen
- Haut-/Schleimhautläsionen: Abstriche, gegebenenfalls Biopsie
- Vor allem Meningitis/neurologische Symptomatik: Liquorzytologie und -kultur
- Gegebenenfalls Punktionsmaterial (z. B. Lunge, Leber: Histologie *plus* Kultur)
- Lungeninfiltrate:
  – Mikroskopie und Kultur aus bronchoalveolärer Lavage (BAL), Aufarbeitung siehe dort
  – Fakultativ: Nachweis von CMV, HSV, VZV, RSV, Legionellen-Antigen im Urin, Aspergillus-Ag (Sandwich-ELISA) oder -PCR[2]

Im weiteren Verlauf

- Bei fehlendem Ansprechen nach 72 bis 96 Stunden Wiederholung der oben genannten Diagnostik
- Bei nachgewiesenem Infektionserreger und klinischem Ansprechen Wiederholung der Kulturen zur mikrobiologischen Sicherung des Therapieerfolgs (sofern nicht-invasiv möglich und zumutbar)
- Die Spitzen entfernter Venenkatheter sollten mikrobiologisch aufgearbeitet werden
- Bei Nachweis einer Fungämie sind zusätzlich erforderlich
  – Engmaschige Kontrollen der Blutkulturen sowie zwei- bis dreimal vor und nach Ende der antimykotischen Therapie.

[1] Daten über den diagnostischen Wert von Blutkulturen aus allen Lumina bei mehrlumigen Kathetern liegen bislang nicht vor (C-III).

[2] DNS-Nachweis aus Blut, bronchoalveolärer Lavage oder Biopsaten. Derzeit sind PCR-Assays nur im Rahmen von Studien verfügbar.

Tab. 3. Zusammenhang zwischen klinischen Befunden und Erregerätiologie

Klinische Zeichen	Häufigste Infektionserreger
Gerötete/schmerzhafte Einstichstelle eines Venenverweilkatheters	Koagulase-negative Staphylokokken
Ausgedehnte Schleimhautulzera	Alpha-hämolysierende Streptokokken, Candida spp., Herpes simplex
Punktförmige Hautinfiltrate	Grampositive Kokken, Candida spp.
Zentral nekrotisierte Hautläsion	Pseudomonas aeruginosa, Aspergillus spp.
Weißliche Retinainfiltrate	Candida spp.
Hämorrhagische Retinitis	Zytomegalievirus
Diarrhö, Meteorismus	Clostridium difficile
Abdominelle Symptome (z. B. neutropenische Enterokolitis/Pseudoappendizitis), perianale Läsion	Mischinfektion einschließlich Anaerobier + Pseudomonas aeruginosa
Pulmonale Infiltrate unter antibiotischer Therapie	Aspergillus spp., Candida spp., Pneumocystis jiroveci (carinii)
Sinusitis bei pulmonalem Befund (v. a. unter laufender antibiotischer Therapie)	Aspergillus spp., eventuell Mucoraceen

Klinisch-chemische Diagnostik

Initialdiagnostik

Obligat

- Blutbild mit Neutrophilenzahl, SGPT (ALAT), AP, Bilirubin, Creatinin, Natrium, Kalium, TPZ, PTT, CRP

Bei Sepsis zusätzlich:

- Lactat, AT III, gegebenenfalls Protein C, D-Dimere (quantitativ)

Bei Dys- oder Tachypnoe zusätzlich:

- Blutgasanalyse

Im weiteren Verlauf

- Wiederholung der Kontrolluntersuchungen mindestens 2 bis 3 x/Woche

Bei Aminoglykosid-Therapie

- Bei Hinweis auf mögliche Einschränkung der Nierenfunktion: Vor Beginn der Therapie gegebenenfalls Bestimmung der endogenen Creatinin-Clearance (nach Cockcroft-Gault)
- Gegebenenfalls Bestimmung der Aminoglykosid-Talspiegel (vor erneuter Gabe) zur Dosisadjustierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (B-III)

Bildgebende Verfahren

- Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane in zwei Ebenen (C-III). Der Stellenwert dieser Untersuchung ist nicht durch klinische Studien gesichert; bei Patienten ohne pulmonale Auffälligkeiten bei der klinischen Untersuchung kann auf die konventionelle Thorax-Röntgenaufnahme verzichtet werden [28, 29, 33]; vor Einleitung einer oralen ambulanten antimikrobiellen Therapie ist allerdings eine unauffällige Thorax-Röntgenaufnahme zu fordern.
- Bei anhaltendem Fieber nach 72 bis 96 Stunden antimikrobieller Therapie: hochauflösende Computertomographie der Lungen (ca. 50 % pathologische Befunde bei unauffälliger Thorax-Röntgenaufnahme) (A-II) [26].
- Sonographie des Abdomens: Bei Verdacht auf (neutropenische) Enterokolitis, abdominelle Abszessbildungen, chronisch-disseminierte Candidiasis (hepatolienale Candidiasis) oder sonstige Infektion der Leber- und Gallenwege sowie der ableitenden Harnwege und bei persistierendem Fieber unklarer Genese (ggf. mehrfach wiederholen). Bei der Untersuchung schallkopfnaher Strukturen, zum Beispiel Darm, ist der Einsatz von hochauflösenden Sonden (> 5 MHz) von Vorteil (B-II) [30].
- Weitere Untersuchungen oder Wiederholungen durchgeführter Untersuchungen gemäß klinischer Symptomatik und Verlauf.

Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Untersuchung auf pathogene Bakterien einschließlich Mykobakterien, Legionellen, Pilze, Pneumocystis jiroveci (carinii); zur Differenzialdiagnose einer Infiltration durch maligne Grunderkrankung: Zytologie (B-III).

Transbronchiale Biopsie und Materialentnahme mit der geschützten Bürste (PSB) nur bei Thrombozyten > 50 000/µl zulässig.

Sonstiges

Bei entsprechenden Anhaltspunkten wie Auslandsanamnese sollte auch an seltene Erreger gedacht werden. Bei persistierendem Fieber unklarer Genese Augenhintergrund untersuchen und gegebenenfalls Echokardiographie veranlassen (C-III).

Antimikrobielle Therapie

Indikation (A-I)

- Neutrophile Granulozyten < 500/µl oder < 1 000/µl mit erwartetem Abfall auf < 500/µl *und*
- Orale Temperatur einmalig ≥ 38,3 °C oder ≥ 38,0 °C über > 1 Stunde anhaltend *und*
- Kein sicherer Anhalt für eine nichtinfektiöse Genese des Fiebers (Blutprodukte[1], Zytokine, andere Medikamente).

Beginn der antimikrobiellen Therapie unverzüglich nach Fiebereintritt erforderlich! Durch Verzögerung der antimikrobiellen Therapie besteht das Risiko lebensbedrohlicher Verläufe (B-II) [27].

Therapie bei Fieber unklarer Genese (FUO) (A-I) [siehe auch 37]

(a) Initialtherapie bei Hoch- und Standardrisikopatienten (Neutropenie < 500 Granulozyten/µl für >5 Tage)

Entweder: Monotherapie (A-I) [22, 37, 44] mit Cefepim, Ceftazidim, Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam (Dosierungen siehe unten).

Oder: Duotherapie (A/I): Cephalosporin 3/4, Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder
Piperacillin/Tazobactam plus
Gentamicin oder
Netilmicin oder
Tobramycin oder
Amikacin [10, 11, 13, 14, 18, 35].

Die Auswahl des Aminoglykosids ist abhängig von der lokalen Resistenzlage insbesondere von Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus. Bei der Kombination von Piperacillin/Tazobactam mit Tobramycin ist auf

[1]Bei febriler Reaktion auf Blutprodukte kann im Einzelfall eine bakterielle Kontamination vorliegen.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Wechselwirkungen zu achten (s. Fachinformation).

Sonderfälle

- Bekannte Unverträglichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika: Kombination von Ciprofloxacin (2–3 x 400 mg i. v.) mit einem Aminoglykosid (B-II) oder einem Glykopeptid (C-III), sofern bei betroffenen Patienten nicht zuvor eine orale Prophylaxe mit einem Fluorchinolon durchgeführt wurde.
- Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz: Monotherapie oder Doppel-Beta-Lactam-Therapie mit Cephalosporin Gruppe 3/4 + Piperacillin unter Verzicht auf Aminoglykosid (B-II).

(b) Initialtherapie bei Niedrigrisikopatienten (Neutrophile < 500/µl für ≤ 5 Tage)

Hier können die für Niedrigrisikopatienten beschriebenen Regime ebenfalls eingesetzt werden [21, 31] (A-I). In prospektiv randomisierten Studien hat sich die orale Gabe von Ciprofloxacin (3 x 500 mg bzw. 2 x 750 mg) in Kombination mit Amoxicillin/Clavulansäure (3 x 625 mg) als ebenso effektiv wie eine intravenöse Standardtherapie mit Ceftriaxon + Aminoglykosid oder eine Ceftazidim-Monotherapie erwiesen [21, 31] (A-I). Bei Patienten mit Amoxicillin-Allergie kann statt Amoxicillin/Clavulansäure orales Clindamycin gegeben werden [48] (B-I).

Modifikation der antimikrobiellen Therapie nach Ansprechverhalten

Evaluation des Ansprechens auf die Initialtherapie nach 72 bis 96 Stunden, bei ausbleibender Entfieberung Wiederholung der Diagnostik einschließlich CT der Lungen.

Bezüglich des weiteren Procedere bestehen folgende Optionen:

1. Bei klinisch stabilen Patienten mit kurzdauernder Neutropenie beziehungsweise kurzfristig zu erwartendem Wiederanstieg der Neutrophilen, bei denen keine dokumentierte Infektion vorliegt, kann trotz fehlender Entfieberung die empirische Initialtherapie beibehalten werden [12, 19, 27] (A-I).

2. Bei weiterhin unklarem Fieber (FUO) und klinischer Notwendigkeit der Modifikation der antimikrobiellen Therapie bei Hochrisikopatienten Einleitung einer empirischen antimykotischen Therapie (B-II).

Es liegen Hinweise darauf vor, dass der Beginn einer antimykotischen Therapie bereits nach 72 bis 96 Stunden erfolgloser antibiotischer Initialtherapie höhere Ansprechraten ergibt [36]. Zur empirischen antimykotischen Therapie sind geeignet:

- Amphotericin B 0,75 bis 1,0 mg/kg i. v. täglich [36],
- intravenöses Itraconazol [7],
- Fluconazol [36, 55],
- liposomales Amphotericin B [45, 52],
- Voriconazol [53] und
- Caspofungin [54].

Itraconazol, Voriconazol und Caspofungin sind in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen, die Zulassung von Caspofungin für diese Indikation wird 2004 erwartet. Der gleichzeitige Wechsel der antibakteriellen Therapie auf eine andere breit wirksame Kombination, zum Beispiel aus einem Carbapenem und einem Glykopeptid, ist trotz weit verbreiteter Anwendung in seiner Effektivität hier nicht belegt. Die empirische Zugabe eines Glykopeptid-Antibiotikums hat sich bei Patienten ohne klinischen Anhalt für eine Weichteil- oder Venenkatheter-assoziierte Infektion nicht als wirksam erwiesen (E-I) [12, 19].

3. Bei Standardrisikopatienten, beispielsweise nach autologer Stammzelltransplantation, wird zunächst Zurückhaltung mit dem Einsatz systemischer Antimykotika und eine kalkulierte Eskalation der antibakteriellen Therapie (Schließen von Lücken im Wirkspektrum; Berücksichtigung der lokalen Epidemiologie) empfohlen.

Therapie bei Venenkatheter- oder Weichteilinfektionen

Die häufigsten Erreger Venenkatheter-bedingter Infektionen sind Koagulase-negative Staphylokokken, Staphylococcus aureus, aerobe gramnegative Bakterien und seltener Candida spp.

Der Entschluss, den Katheter zu entfernen, hängt ab vom Typ des implantierten Katheters, vom klinischen Zustand des Patienten, dem nachgewiesenen Erreger und dem Risiko Erreger-bedingter Komplikation wie zum Beispiel Osteomyelitis oder Endokarditis. Ein nicht chirurgisch implantierter Katheter muss in den meisten Fällen entfernt werden, insbesondere bei Vorliegen einer S.-aureus-Infektion [1]. Eine Ausnahme kann eine unkomplizierte Infektion mit Koagulase-negativen Staphylokokken sein (C-III) [46]. Bei Infektion eines Portsytems oder eines untertunnelten Katheters ohne Hinweis auf Tunnel- oder Tascheninfektion mit Koagulase-negativen Staphylokokken oder gramnegativen Bakterien kann das Belassen des Katheters mit einer Antibiotika-Plombe für 14 Tage parallel zu einer systemischen Therapie erwogen werden (B-II) [1, 34]. Bei neutropenischen Patienten gibt es zu diesem Vorgehen keine randomisierten Studien. Die Rezidivraten sind bei Belassen höher als nach Entfernen des Katheters [46].

Nach Durchführung der Diagnostik sollte eine empirische antimikrobielle Therapie begonnen werden, die nach Identifikation eines Erregers dann entsprechend dem Antibiogramm modifiziert werden kann. Candida-Infektionen sollten vor einer entsprechenden Therapie kulturell oder bioptisch gesichert sein.

Detaillierte Hinweise zur Therapie Katheter-assoziierter Infektionen finden sich bei [20] und [41].

Bakterielle Weichteilinfektionen sind am häufigsten durch Staphylokokken, Streptokokken oder gramnegative Bakterien einschließlich Pseudomonas aeruginosa bedingt. Die Therapie erfolgt möglichst entsprechend dem nachgewiesenen Erreger. Bei neutropenischen Patienten wird zunächst eine empirische Behandlung mit Streptokokken- und Staphylokokken-wirksamen Antibiotika begonnen (z. B. Cephalosporin Gruppe 1 oder 2 ± Glykopeptid) (B-III).

Pilzinfektionen der Haut sind meist eine Manifestation einer systemischen Infektion (v. a. Candida spp.) oder einer sekundären Beteiligung im Rahmen einer Katheter- oder Nasen- oder Nasennebenhöhleninfektion (vorzugsweise durch Aspergillus spp.).

Therapie bei abdominellen und/oder perianalen Infektionszeichen

Hier handelt es sich meist (auch bei anderslautendem mikrobiologischem Befund) um Mischinfektionen unter Beteiligung von Enterokokken, Anaerobiern und gramnegativen Aerobiern.

Die Therapie wird meist kalkuliert (präemptiv) ausgewählt (B-II) [9, 24] und soll neben den Antibiotika, die zur Therapie von Fieber unklarer Ursache

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

(s. oben) eingesetzt werden, auch ein Präparat mit guter Wirksamkeit gegen Anaerobier enthalten:

- Bei Carbapenem oder Piperacillin/Tazobactam: keine zusätzlichen Antibiotika
- Bei Cephalosporinen der Gruppe 3/4 oder Ciprofloxacin: Zusatz von Metronidazol
- Bei neutropenischer Enterokolitis antimikrobielle Behandlung wie oben, engmaschige klinische und sonografische Verlaufskontrolle (5–7,5 MHz-Sonde), breite supportive und symptomatische Therapie, frühzeitiges abdominalchirurgisches Konsil (chirurgisches Vorgehen nur bei akutem Abdomen).
- Bei Nachweis von Clostridium difficile (Nachweis von Toxin A/B, Kultur) *und* klinischer Symptomatik im Sinne einer Antibiotika-assoziierten (pseudomembranösen) Kolitis: Metronidazol 3 x 400 mg p. o., bei Versagen von Metronidazol: Vancomycin 4 x 125 mg/Tag p. o. (intravenöse Gabe unwirksam) (A-II)

Therapie bei Lungeninfiltraten

Lungeninfiltrate, die nicht radiomorphologisch charakteristisch sind für eine bestimmte Ätiologie wie beispielsweise P. jiroveci (carinii) oder Pneumokokken, sind bei Hochrisikopatienten häufig durch Fadenpilzinfektionen verursacht [39, 40]. Eine frühzeitige Aspergillus-wirksame antimykotische Therapie kann die Prognose dieser bedrohlichen Komplikation verbessern (B-II) [36].

Bei der Entscheidung über eine antibakterielle Therapie kann die Berücksichtigung einer unmittelbar vorausgegangenen antimikrobiellen Behandlung die Auswahl erleichtern (**Tab. 4**).

Entscheidend ist bei Hochrisikopatienten die zusätzliche Aspergillus-wirksame antimykotische Therapie: untersucht sind in dieser Situation Amphotericin B (A-II) [36, 39, 40], liposomales Amphotericin B (B-III) und Voriconazol (B-III).

Als *Indikationen* dazu gelten insbesondere (B-II):

- Lungeninfiltrate unter laufender antibiotischer Therapie oder
- Nichtansprechen von Lungeninfiltraten auf antibiotische Therapie oder
- Anamnestische Lungeninfiltrate mit vermuteter oder gesicherter Pilzätiologie nach vorausgegangenem Chemotherapiezyklus.

Bei Unverträglichkeit oder Toxizität von konventionellem Amphotericin B trotz Ausschöpfung der Begleitmaßnahmen zur Verbesserung der Toleranz: Umstellung auf liposomales Amphotericin B (B-III) oder Voriconazol (B-III).

Therapie bei mikrobiologisch gesicherten Infektionen

Mikrobiologische Befunde dürfen nur im plausiblen klinischen Kontext interpretiert werden, um falsche Kausalzusammenhänge zwischen Erregernachweis und manifester Infektion auszuschließen. Zusätzlich darf die Entwicklung von Zweit- und Folgeinfektionen, wie Aspergillus-Infektionen bei Hochrisikopatienten, trotz eines vorliegenden anderen positiven mikrobiologischen Befunds nicht außer Acht gelassen werden, insbesondere wenn sich der klinische Zustand des Patienten unter antimikrobieller Therapie nicht stabilisiert. Bei Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken und anderen Hautsaprophyten wie Corynebakterien oder Propionibacterium-Spezies ist eine Bakteriämie nur dann als gesichert anzunehmen, wenn mindestens zwei (parallel oder konsekutiv entnommene) positive Blutkulturen, davon mindestens eine peripher-venöse, mit identischem Erreger und identischem Antibiogramm vorliegen (B-III).

In den meisten Fällen sind Bakteriämie-Erreger durch die initiale empirische Therapie mit einem Pseudomonas-wirksamen Beta-Lactam-Antibiotikum adäquat behandelt. Eine Wirksamkeitslücke der Initialtherapie besteht für Koagulase-negative Staphylokokken, die zu etwa 80 % bis 90 % Beta-Lactam-(Oxacillin-)resistent sind. Bei *mehrfachem* Nachweis Oxacillin-resistenter, Koagulase-negativer Staphylokokken (MRSE) ist die zusätzliche Gabe eines Glykopeptids zu empfehlen. Ansonsten ist die gezielte Supplementierung eines Antibiotikums indiziert, wenn unter laufender empirischer Therapie neue Infektionslokalisationen nachweisbar werden oder eine bestehende klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion progredient ist. Bei gutem Ansprechen sollte die Behandlungsdauer mindestens fünf Tage über die Entfieberung hinaus weitergeführt werden (Ausnahme: Therapiedauer nach einer durch Staphylococcus aureus verursachten Bakteriämie: zwei bis drei Wochen).

Die Wirksamkeit von Antimykotika bei invasiven Candida-Infektionen neutropenischer Patienten ist bislang nicht in prospektiv randomisierten Studien geprüft worden. Bei überwiegend nichtneutropenischen Patienten haben sich Amphotericin B (mindestens 0,7 mg/kg täglich), Caspofungin [42] und Fluconazol [47] als wirksam erwiesen (B-III). Bei schweren Infektionen und Nachweis von Candida albicans mit gesicherter Sensitivität gegenüber Fluconazol zeigt die Gabe von Fluconazol (400 mg alle 12 Stunden) eine äquivalente Effektivität (B-III) [2, 47]. Bei Unverträglichkeit oder Refraktärität kann liposomales Amphotericin B (A-II) oder Voriconazol eingesetzt werden (B-III).

Bei gesicherter oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose ist Voriconazol bezüglich Effektivität und Tolerabilität zu bevorzugen (A-I) [25]. Bei neutropenischen oder instabilen Patienten sollte die Therapie in der Regel intravenös begonnen werden. Erfahrungen bestehen mit einem Wechsel auf die orale Therapie nach einer Woche. Alternativen: konventionelles (1–1,5 mg/kg/Tag) sowie liposomales Amphotericin B (A-II). Caspofungin ist für die Zweitlinientherapie invasiver Aspergillosen zugelassen. Die untersuchten Patientenzahlen sind jedoch niedriger (B-II) [38]. Die Zugabe von Flucytosin zu Amphotericin B hat keinen Vorteil gezeigt.

Bei Aspergillose des ZNS ist Voriconazol Mittel der ersten Wahl (A-II) [16, 25, 51]. Bei Aspergillosen der Haut/Weichteile ist in Abhängigkeit vom kli-

Tab. 4. Erregerausschluss aufgrund einer unmittelbar vorausgegangenen antimikrobiellen Therapie

Vorausgegangene Behandlung	Als Erreger weitgehend ausgeschlossen
Co-trimoxazol	Pneumocystis jiroveci (carinii)
Fluorchinolon	Legionellen, andere atypische Erreger
Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)	Beta-hämolysierende Streptokokken und Pneumokokken
Makrolid-Antibiotikum	Legionellen, andere atypische Erreger

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

nischen Verlauf auch eine chirurgische Sanierung erforderlich (B-III).
Gesicherte Pneumocystis-jiroveci (carinii)-Pneumonien werden intravenös mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX; Co-trimoxazol) in einer Dosierung von TMP 20 mg/kg + SMX 100 mg/kg, aufgeteilt auf vier Dosen, behandelt.
Ob bei respiratorischer Insuffizienz eine initiale Begleitbehandlung mit Glucocorticoiden hilfreich ist, ist fraglich [15]. Klinischen Studien hierzu liegen nur für Patienten mit HIV-Infektionen [8, 23], nicht aber für neutropenische Patienten vor. Die Therapiedauer beträgt zwei bis drei Wochen, anschließend ist eine Sekundärprophylaxe mit oralem TMP-SMX (80/400 mg) an zwei Tagen pro Woche oder einer monatlichen Pentamidin-Inhalation (jeweils 300 mg) erforderlich.
Lokale Weichteilinfektionen durch Herpes-simplex- (HSV) oder Varizella-Zoster-Viren (VZV) müssen möglichst frühzeitig behandelt werden. Die Therapie der Wahl ist intravenöses Aciclovir (3 x 10 mg/kg/Tag) für fünf bis sieben Tage (HSV) oder zwei Wochen (VZV) (B-III).

Additive (interventionelle) Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren

Die generelle Überlegenheit des additiven Einsatzes hämatopoetischer Wachstumsfaktoren ist nicht gesichert (E-I). Indikationen dazu ergeben sich deshalb nur bedingt [37]. Sie sind abhängig vom Risiko, das mit den infektionsbedingten Komplikationen verbunden ist [43].
Die additive Gabe (zusätzlich zur antimikrobiellen Therapie) ist nicht indiziert bei neutropenischen Patienten mit unkompliziertem Fieber (definiert als Fieber ≤ 10 Tage bei beherrschter Grunderkrankung, keine Zeichen von Pneumonie, Zellulitis, Abszess, Sinusitis, Hypotonie, Multiorgandysfunktion oder invasiver Pilzinfektion) (E-I) [43].

Dauer der antimikrobiellen Therapie

Nach Erfüllung der Kriterien für ein komplettes Ansprechen der infektiösen Komplikation auf die antimikrobielle Therapie wird diese mindestens noch fortgesetzt

- Für weitere 2 Tage, wenn die Zahl neutrophiler Granulozyten wieder über 1 000/µl angestiegen ist (B-II) oder
- Für weitere 7 Tage, wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten weiter unter 1 000/µl bleibt (B-II).

Bei Patienten mit

- Lungeninfiltraten, die nur auf Antimykotika angesprochen haben,
- Einer gesicherten Pilzinfektion,
- Nachweis von S. aureus in der Blutkultur oder
- Gesicherter Pneumocystis-jiroveci (carinii)-Pneumonie

ist eine länger dauernde, gegebenenfalls ambulant fortgeführte, gezielte antimikrobielle Therapie erforderlich (B-II).

Medikamente und normale Tagesdosierungen für Erwachsene

Antibiotika intravenös
Beta-Lactam-Antibiotika

- Cephalosporine 3a: Ceftriaxon 1 x 2 g
- Cephalosporine 3b: Ceftazidim 3 x 2 g
- Cephalosporine 4: Cefepim 2–3 x 2 g
- Acylaminopenicilline: Piperacillin mit Tazobactam 3 x 4,5 g
- Carbapeneme: Imipenem/Cilastatin 4 x 0,5 bis 3 x 1 g; in einzelnen Studien wurden auch 3 x 0,5 g als äquivalent beschrieben [5, 6]; Meropenem 3 x 1 g

Aminoglykoside (jeweils Kurzinfusion über 30–60 min)

- Netilmicin 4–7 mg/kg, Amikacin 15 mg/kg (maximal 1,5 g)
- Gentamicin oder Tobramycin 3–5 mg/kg

Regelmäßige Kontrollen der Aminoglykosid-Talspiegel im Serum werden zumindest bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.

Chinolone intravenös

- Ciprofloxacin 2–3 x 400 mg; Levofloxacin 1–2 x 500 mg

Glykopeptide

Nur bei ausgeprägter Mukositis (WHO-Grad 3 und 4), Katheter-assoziierter Infektion oder schwerer Infektion mit Streptococcus viridans; bei Staphylokokken nur auf Stationen mit hoher MRSA-Prävalenz

- Teicoplanin 1 x 400 mg (1. Tag 2 x 400 mg intravenös)
- Vancomycin 2 x 1 000 mg (Spiegelkontrollen)
- Vancomycin p. o. *(Clostridium difficile)* 4 x 125 mg

Nitroimidazole, Oxazolidinone

- Metronidazol 3 x 500 mg i. v., 3 x 400 mg p. o.
- Linezolid 2 x 600 mg i. v. oder p. o.

Orale Antibiotika bei Niedrigrisikopatienten

- Ciprofloxacin 2 x 750 mg plus Amoxicillin-Clavulansäure 3 x 625 mg
- Bei Penicillinallergie anstelle von Amoxicillin: Clindamycin (3 x 600 mg)

Antimykotika

- Amphotericin 0,6 bis 1,0 (–1,5) mg/kg
  Laut Fachinformation zunächst 1 mg Testdosis, die von erfahrenen Klinikern als überflüssig erachtet wird. Die heute übliche Testdosis mit 5 bis 10 mg Amphotericin B wird über 120 min intravenös verabreicht, bevor die Gesamtdosis gegeben wird. Schüttelfrost mit Pethidin und Clemastin behandeln, nicht mit Steroiden! Falls Steroide wegen schwerer Akutreaktionen doch nötig sind, Auslassversuch nach ein bis zwei Tagen. Auf Substitution mit 0,9 % NaCl 1 bis 2 l (9 g–18 g) pro Tag achten, um die Nephrotoxizität zu vermindern. Bei ausgeprägter Toxizität kann auf liposomales Amphotericin B ausgewichen werden (1–3 ggf. bis > 5 mg/kg); Mischungen mit Fettemulsionen sind obsolet.
- Fluconazol 1 x 400–800 mg intravenös
- Voriconazol (Gewicht > 40 kg) bei gesicherter oder wahrscheinlicher Aspergillose [25]: Tag 1: 2 x 6 mg/kg i. v., Tag 2–8: 2 x 4 mg/kg, Tag 9 ggf. 2 x 200 mg
  Bei empirischem Einsatz [53]: Tag 1: 2 x 6 mg/kg i. v., Tag 2–3: 2 x 3mg/kg, Tag 4 gegebenenfalls 2 x 200 mg
  Bei endogener Creatinin-Clearance < 30 ml/min oder Serumcreatinin > 2,5 mg/dl sollte Voriconazol nicht intravenös verabreicht werden.
- Itraconazol: als Lösung p. o. 3–4 x 200 mg/Tag Tag 1 bis 3(–5), anschließend 2 x 200 mg; i. v. 2 x 200 mg

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

Tag 1+2, anschließend 1 x 200 mg. Bei endogener Creatinin-Clearance < 50 ml/min oder Serumcreatinin > 2,5 mg/dl sollte Itraconazol nicht intravenös verabreicht werden.

- Caspofungin: Tag 1: 70 mg, ab Tag 2: 50 mg (bei Schwergewichtigen 70 mg)

Literatur

1. Almirante B, Fernandez-Hidalgo N, Calleja R, Ruiz I, et al. Effectiveness of antimicrobial lock therapy for catheter-related bacteremia. Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Sept 14–17, 2003:346–7, abstr K-145.
2. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. Clin Infect Dis 1996;23:964–72.
3. Bertz H, Auner HW, Weissinger F, Salwender HJ, et al. Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003;82(suppl 2):S167–74.
4. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003;82(suppl 2): S133–40.
5. Böhme A, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Prospective randomized study to compare imipenem 1.5 grams per day vs. 3.0 grams per day in infections of granulocytopenic patients. J Infect 1998;36:35–42.
6. Böhme A, Just-Nübling G, Bergmann L, Shah PM, et al. A randomized study of imipenem compared to cefotaxime plus piperacillin as initial therapy of infections in granulocytopenic patients. Infection 1995;23:349–55.
7. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, et al. and the Itraconazole Neutropenia Study Group. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2001;135:412–22.
8. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, et al. and the California Collaborative Treatment Group. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990;323: 1451–7.
9. Buchheidt D, Böhme A, Cornely OA, Fätkenheuer G, et al. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003;82(suppl 2):S127–32.
10. Cometta A, Zinner S, De Bock R, Calandra T, et al. and the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:445–52.
11. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, et al. and the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. Infection program: Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1108–15.
12. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, et al. and the International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research Treatment of Cancer. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis 2003;37:382–9.
13. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, et al. for the Intercontinental Antimicrobial Study Group. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. Ann Intern Med 1994;120:834–44.
14. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Giampaolo Bucaneve G, et al. and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA). Infection Program: A multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001;33:1295–301.
15. Delclaux C, Zahar JR, Amraoui G, Leleu G, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe Pneumocystis carinii pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients: retrospective study of 31 patients. Clin Infect Dis 1999;29:670–2.
16. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2002;34:563–71.
17. Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kiehl MG, et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003;82(suppl 2):S175–85.
18. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. Ann Intern Med 1993;119:584–93.
19. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, et al. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. J Antimicrob Chemother 2000;45:843–9.
20. Fätkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA, Fuhr HG, et al. Central venous catheter (CVC)-related infections in 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):S149–57.
21. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;341:305–11.
22. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2002;2:231–42.
23. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, Baier H, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1990;323:1444–50.
24. Glenn J, Cotton D, Wesley R, Pizzo P. Anorectal infections in patients with malignant diseases. Rev Infect Dis 1988;10:42–52.
25. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, et al. for the Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347: 408–15.
26. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. J Clin Oncol 1999;17: 796–805.
27. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730–51.
28. Janzen DL, Padley SPG, Adler BD, Müller NL. Acute pulmonary complications in immunocompromised non-AIDS patients: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. Clin Radiol 1993;47:159–65.
29. Jochelson MS, Altschuler J, Stomper PC. The yield of chest radiography in febrile and neutropenic patients. Ann Intern Med 1986;105: 708–9.
30. Karthaus M, Huebner G, Geissler RG, Heil G, et al. Hepatic lesions of chronic disseminated systemic candidiasis in leukemia patients may become visible during neutropenia: value of serial ultrasound examinations. Blood 1998;91:3087–9.
31. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, et al. for the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;341: 312–8.
32. Kish MA, Infectious Diseases Society of America. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis 2001;32:851–4.
33. Korones DN, Hussong MR, Gullace MA. Routine chest radiography of children with cancer hospitalized for fever and neutropenia. Is it really necessary? Cancer 1997;80:1160–4.
34. Krzywda EA, Andris DA, Edmiston CE Jr, Quebbeman EJ. Treatment of Hickman catheter sepsis using antibiotic lock technique. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:596–8.
35. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, et al. for the Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. Interventional

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Ann Hematol 1994;69:231–43.
36. Link H, Hiddemann W, Maschmeyer G, Buchheidt D, et al. and the PEG Study Group. Antimicrobial therapy in neutropenic patients with unexplained fever, PEG Study II. Proc 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, September 28–October 1, 1997:372, abstr LM-47.
37. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, 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):S105–17.
38. Maertens J, Raad I, Petrikkos G, Selleslag D, et al. Update of the multicenter noncomparative study for caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to other antifungal agents: analysis of 90 patients. Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, Sep 27–30, 2002:388, abstr M-868.
39. Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. Risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter study. Cancer 1994;73:2296–2304.
40. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, 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):S118–26.
41. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001;32:1249–72.
42. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, et al. and the Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002;347:2020–9.
43. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, 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;18:3558–85.
44. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. Cochrane Database Syst Rev 2003;3:CD003038.
45. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. Br J Haematol 1997;98:711–8.
46. Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, et al. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:215–21.
47. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, et al. for the Candidemia Study Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. N Engl J Med 1994;331:1325–30.
48. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, Loewy J, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. Cancer 1993;71:3640–6.
49. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Donhuijsen K, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003;82(suppl 2):S141–8.
50. Schiel X, Hebart H, Kern WV, Kiehl MG, et al. Sepsis in neutropenia. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003;82(suppl 2):S158–66.
51. Troke PF, Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Voriconazole therapy in 86 patients with CNS aspergillosis: a retrospective analysis. Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Sep 14–17, 2003:476, abstr M-1755.
52. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, et al. for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 1999;340:764–71.
53. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, et al. and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002;346:225–34.
54. Walsh TJ, Sable C, dePauw B, Rex J, et al. A randomized, double-blind multicenter trial of caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients. Abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Sep 14–17, 2003:477, abstr M-1761.
55. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy in febrile neutropenic patients with cancer. Am J Med 2000;108:282–9.

Die PEG im Internet
http://www.p-e-g.org/
Resistenzdaten PEG – Neues aus den Arbeitsgemeinschaften –
Neueste Forschungsergebnisse

Die PEG-Empfehlungen im Internet
http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ

Das Chemotherapie Journal im Internet
http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de