

# Monitoring infektiöser Komplikationen bei Patienten mit akuten Leukämien und autologen Blutstammzelltransplantationen

Surveillance of Infectious Complications in Patients with Acute Leukemia and Autologous Stem Cell Transplantation

P. Müller<sup>1,2</sup>, G. Schlimok<sup>1</sup>

**Zusammenfassung:** Neutropenie ist die Hauptursache infektiöser Komplikationen bei Patienten mit akuten Leukämien und autologen Blutstammzelltransplantationen. Diese Infektionsneigung wird verstärkt durch Schäden an Haut und Schleimhäuten. Neutrophile Granulozyten sind mit den Zellen des Monocyten-Makrophagen Systems wesentlich an der Abwehr bakterieller Infektionen und Mykosen beteiligt. Das neutropenische Fieber ist die häufigste infektiöse Komplikation bei Patienten mit akuten Leukämien und autologen Stammzelltransplantationen. Die Letalität beträgt unbehandelt 50% innerhalb der ersten 72 Stunden. Eine unverzügliche Einleitung einer antiinfektiösen Therapie ist zwingend notwendig. Initial sind klinische Untersuchung, Röntgendiagnostik und die Abnahme peripherer und zentraler Blutkulturen obligat. Mit zunehmender Dauer des neutropenischen Fiebers werden Pilzinfektionen immer häufiger. Ein kultureller Erregernachweis gelingt jedoch nur selten. Neben dem persistierenden Fieber gibt vor allem die bildgebende Diagnostik Anhaltspunkte für Pilzinfektionen. Am Zentralklinikum Augsburg mußten von 107 Patienten mit autologer Blutstammzelltransplantation 81 (76%) wegen eines neutropenischen Fiebers oder anderer Anhaltspunkte für eine bakterielle Infektion antibiotisch behandelt werden. 46 (43%) Patienten benötigten zusätzlich eine antimykotische Therapie. Ein definitiver Keimnachweis gelang jedoch nur in 4%. Andere opportunistische Infektionen spielen bei Patienten mit Neutropenie nur eine untergeordnete Rolle. Lediglich bei 2 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie konnte in den letzten 5 Jahren eine *Pneumocystis carinii* Pneumonie nachgewiesen werden.

**Schlüsselwörter:** Leukämie; Hämatopoetische Stammzelltransplantation/Komplikationen; Neutropenie/Diagnostik; Immungeschwächter Wirt; Fieber/Diagnostik.

**Summary:** Neutropenia is the main reason for infectious complications in patients with acute leukemia and autologous stem cell transplantation. This risk is further increased by lesions of skin and gut epithelia. Granulocytes and other cells of the monocyte macrophage system are the main defence system against bacterial and fungal infections. Neutropenic fever is the major infectious complication of patients with acute leukemia and autologous stem cell transplantation with a case fatality rate of over 50% within the first 72 hours. Immediate introduction of antiinfectious therapy is mandatory. Initial diagnostics should include clinical examination, chest x-ray and blood cultures drawn from peripheral veins and central venous lines. The rate of fungal infections increases with the duration of neutropenic fever. Diagnostics for fungal infections are mainly based on clinical signs like persistent fever and on morphological grounds like chest x-rays because positive cultures can only rarely be obtained. 81 (76%) out of 107 patients of the central hospital Augsburg with autologous stem cell transplantation had to be treated with antibiotics for neutropenic fever or other signs of infectious complications. 46 (43%) needed additional antifungal therapy. Only in 4% could the infectious agent be identified. Other opportunist infectious agents are of minor importance. In 2 patients during the last five years both with acute lymphoblastic leukemia, *Pneumocystis carinii* was identified as the causative infectious agent.

**Keywords:** Leukemia; Hematopoietic Stem Cell Transplantation/complications; Neutropenia/diagnosis; Immunocompromised Host; Fever/diagnosis.

<sup>1</sup>II. Medizinische Klinik, Zentralklinikum Augsburg  
<sup>2</sup>Korrespondenzadresse: Dr. Peter Müller, II. Medizinische Klinik, Zentralklinikum Augsburg, Stenglinstraße, D-86156 Augsburg.  
 Fax: +49-821-4002360  
 Nach einem Vortrag auf der Jahrestagung „Molekulare und zelluläre Diagnostik“ der DGKC und DGLM, gehalten am 4. Oktober 1999 in Regensburg  
 Eingegangen: 11. November 1999

Der Immundefekt bei Patienten mit akuten Leukämien oder autologen Blutstammzelltransplantationen ist überwiegend Folge des fast kompletten Fehlens von neutrophilen Granulozyten und anderen Zellen des phagozytierenden Systems. Während die humorale Komponente mit Opsonierung, Komplementlyse und

**Tabelle 1** Abwehrmechanismen für verschiedene Erregertypen

Erregertyp	Zelluläre Komponente	Humorale Komponente	Unspezifische Infektabwehr
Bakterien	Neutrophile, Makrophagen	Antikörper	Komplement
Pilze (invasive Mykosen)	Neutrophile, Monocyten	Antikörper	Komplement
Viren	T-Lymphocyten	Antikörper	Interferone, Komplement

antikörperabhängiger Cytotoxizität (ADCC) ebenso wie die unspezifischen Faktoren wie Komplement und Interferone sowie Interleukine bei der Abwehr aller Erregertypen relativ gleichmäßig beteiligt sind, ist der bei der Infektabwehr primär dominierende Zelltyp je nach Erreger unterschiedlich. Die Zellen des Phagocytosesystems sind, wie in Tabelle 1 vereinfacht dargestellt, entscheidend an der Frühphase der Abwehr bakterieller und Pilzinfektionen beteiligt.

Neutropenien treten bei akuten Leukämien und Blutstammzelltransplantationen obligat im Rahmen der krankheitsbedingten oder therapieinduzierten hämatopoietischen Insuffizienz auf, wogegen das lymphocytäre System nur relativ gering beeinträchtigt ist. Dies erklärt, warum Patienten mit Leukämien und autologen Stammzelltransplantationen nahezu ausschließlich Infektionen mit Bakterien und Pilzen erleiden, während Virusinfektionen und Infektionen mit anderen opportunistischen Erregern in diesem Kollektiv eine untergeordnete Rolle spielen. Mit der Einführung cytoreduktiver Chemotherapien wurde der Zusammenhang zwischen Neutropenie und Infektionsrisiko erkannt und erstmalig in den Arbeiten von Bodey et al. beschrieben [1]. Sowohl Schwere als auch Dauer der Neutropenie beeinflussen das Infektionsrisiko. So ist bei einem Abfall der Granulocyten unter  $1000/\mu\text{l}$  mit einem gesteigerten und unter  $500/\mu\text{l}$  mit einem stark gesteigerten Infektionsrisiko zu rechnen. Während bei einer Neutropenedauer unter drei Tagen Infektionen sehr selten auftreten, liegt die Inzidenz bei einer Dauer über zehn Tage über achtzig Prozent.

Daneben führen krankheitsbedingte oder iatrogene Schäden an der protektiven Haut- und Schleimhautoberfläche zu einem zusätzlichen Defekt der unspezifischen Infektabwehr. Die chemotherapieassoziierte Mukositis stellt ebenso wie die zur Therapie immer erforderlichen Gefäßzugänge eine Eintrittspforte für Krankheitserreger dar. Dies spiegelt sich unter anderem darin wider, daß das Infektionsrisiko bei chemotherapieinduzierter Neutropenie höher ist als bei anderen Ursachen, wie zum Beispiel medikamentös allergischen Agranulocytosen oder aplastischen Anämien [2]. Zusätzlich steigert die im Rahmen von antiinfektiösen

Therapien auftretende Änderung in der Zusammensetzung der physiologischen Keimflora das Infektionsrisiko weiter.

Bedingt durch die Immunsuppression stellt jede Infektion für Patienten mit Neutropenie eine potentiell letale Komplikation dar und muß sofort erkannt und behandelt werden. Fieber ist bei dieser Patientengruppe häufig das einzige Zeichen einer Infektion und ist bis zum Beweis des Gegenteiles immer als infektiös bedingt anzusehen. Wegen der sich ergebenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen wurde ein eigenständiges Krankheitsbild definiert, das sogenannte neutropenische Fieber. Man spricht vom neutropenischen Fieber bei Temperaturen über  $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , die nicht im Zusammenhang mit anderen erkennbaren Ursachen wie zum Beispiel Bluttransfusionen auftreten, und einer Anzahl der neutrophilen Granulocyten  $<500/\mu\text{l}$ , oder  $<1000/\mu\text{l}$  mit einem erwarteten Abfall unter  $500/\mu\text{l}$ . Die Letalität des neutropenischen Fiebers beträgt unbehandelt über fünfzig Prozent innerhalb der ersten 72 Stunden nach Fieberbeginn und kann durch eine adäquate antiinfektiöse Therapie auf unter zehn Prozent gesenkt werden. Entscheidend für den Erfolg ist eine empirische Therapieeinleitung ohne Zeitverzögerung, deren Auswahl sich auf die Ergebnisse von Therapiestudien und Erfahrungen bei Infektionen mit dokumentierten Erregern stützt. Dies heißt jedoch nicht, daß auf diagnostische Maßnahmen verzichtet werden kann. Eine Erregerdiagnostik ist erforderlich, um im Einzelfall gezielte Therapiemodifikationen vornehmen zu können und insbesondere auch, um einen kontinuierlichen Überblick über Keime und deren Resistenzlage im eigenen Krankengut zu erhalten.

## Erregerspektrum

In kontrollierten Studien gelingt bei etwa einem Drittel der Patienten unter optimalen Bedingungen ein Erregernachweis im Rahmen der initialen Infektion. Bei weiteren etwa zwanzig bis dreißig Prozent der Fälle kann der Keimnachweis zu einem späteren Zeitpunkt geführt werden. Erfolgt die Keimisolierung nach weniger strengen Bedingungen, werden auch in aktuellen Therapiestudien erfolgreiche Erregeridentifizierungen aus der Blutkultur in nur circa zehn Prozent der Patienten erreicht [3].

Bakterien sind die häufigste dokumentierte Ursache der Infektion zu Fieberbeginn [2]. Grampositive Keime, insbesondere koagulase negative Staphylokok-

**Nicht standardisierte Abkürzungen:** ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ALL, akute lymphatische Leukämie; BAL, bronchoalveoläre Lavage; CFU, colony-forming units; DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; HR-CT, high-resolution computed tomography; PcP, *Pneumocystis carinii* Pneumonie.

ken. stellen derzeit die führenden Erreger dar. In den Ländern Westeuropas und der USA wurde seit Beginn der siebziger Jahre ein kontinuierlicher Anstieg dieser Infektionen verzeichnet, wogegen in den weniger entwickelten Ländern nach wie vor Infektionen mit gramnegativen Erregern wie *Pseudomonas*-Spezies, *E. coli* und Klebsiellen überwiegen. Diese Entwicklung ist sicherlich zum erheblichen Teil, wenn auch nicht ausschließlich, auf den intensiven Gebrauch von langliegenden Venenverweilkathetern zurückzuführen. Koagulasenegative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und Enterokokken machen in allen Studien aus hochindustrialisierten Ländern derzeit über fünfzig Prozent der Erregerisolate aus. Werden nach mehr als fünf Tagen Erreger gefunden, dann sind Pilze in dreißig bis vierzig Prozent der dokumentierten Infektionen nachzuweisen (siehe Tabelle 2) [4].

**Tabelle 2** Erregerspektrum bei neutropenischem Fieber (modifiziert nach Link [4])

Zeitraum	Erregerspektrum
Tag 1-5	50% grampositive Bakterien 40% gramnegative Bakterien 10% Pilze
ab Tag 6	30% grampositive Bakterien, 30% gramnegative Bakterien 40% Pilze

## Diagnostische Maßnahmen

Bei Auftreten von Fieber in der Neutropenie stehen verschiedene diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung. An erster Stelle steht die Anamnese und körperliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der häufigen Infektionsorte und Erregereintrittspforten wie Haut und Schleimhäute, Lunge, Kathetereinstichstellen und subkutane Verlaufsstrecken, Abdomen und Urogenitalregion. Meist ergeben sich daraus jedoch keine Hinweise auf den Sitz der Infektion, weshalb eine weiterführende Diagnostik immer indiziert ist. Ein Röntgenbild des Thorax ist obligat, da bei Nachweis pulmonaler Infiltrate die Wahrscheinlichkeit für eine Pilzinfektion hoch ist und bei deren Nachweis mit einem Antimykotikum behandelt werden muß. Eine weitere bildgebende Diagnostik ist zum Zeitpunkt des Auftretens des neutropenischen Fiebers nur bei entsprechenden klinischen Hinweisen erforderlich. Erst bei fehlendem Erfolg der initialen antiinfektösen Therapie sollte mittels Ultraschall nach Zeichen einer dominanten Infektion, insbesondere Pilzinfektionen an Leber und Milz, gefahndet werden. Eine hochauflösende Computertomographie (HR-CT) der Lunge kann bisher nicht erkannte pulmonale Infektionen zu Tage fördern.

An Laboruntersuchungen stehen neben unspezifischen Entzündungsmarkern wie C-reaktivem Protein spezifische Erregernachweise zur Verfügung. Neben dem Direktnachweis mittels Morphologie, Antiseren oder genomischen Verfahren sind vor allem die Kulturverfahren von Bedeutung. Die Direktnachweisverfahren mittels Morphologie und Immunfluoreszenz sind häufig unergiebig, da bereits eine geringe Keimzahl ein neutropenisches Fieber auslösen kann, und damit die Detektionsschwelle der entsprechenden Verfahren nicht erreicht wird. Lediglich die genomischen Verfahren zum Nukleinsäurenachweis haben insbesondere in der Diagnostik pulmonaler Infektionen als Direktverfahren Bedeutung erlangt, die sicherlich in den nächsten Jahren noch zunehmen wird. Aufgrund der Immunsuppression genügen geringe Keimmengen für die Auslösung systemischer infektiöser Komplikationen, so daß auch Kulturverfahren, insbesondere Blutkulturen, häufig negative Ergebnisse ergeben. Bei den Kulturverfahren ist die Zeitverzögerung bis zum Erhalt des Ergebnisses ein zusätzlicher Nachteil, da mit der Therapieeinleitung nicht abgewartet werden kann, bis die Ergebnisse vorliegen. Gelingt ein Keimnachweis, kann die initial eingeleitete Therapie später lediglich anhand des Kulturergebnisses modifiziert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Nachweis eines Keimes eine gleichzeitig vorliegende Mischinfektion nicht ausschließt. Damit ist bei einem Erregernachweis lediglich eine Erweiterung der antiinfektösen Therapie indiziert, falls der Erreger von der bisherigen Therapie nicht erfaßt wird. Serologische Verfahren haben in der Diagnostik des neutropenischen Fiebers keine Bedeutung, da aufgrund des Immundefektes eine entsprechende Antikörperantwort in der Regel ausbleibt. Es versteht sich von selbst, daß auch eine Leukocytose als unspezifischer Infekthinweis fehlt. Tabelle 3 zeigt die von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie erarbeiteten Richtlinien zur Diagnostik des neutropenischen Fiebers [5]. Es ist zu beachten, daß der Patient mit anhaltendem neutropenischem Fieber ein kontinuierliches diagnostisches Problem darstellt, bei dem wiederholte insbesondere bildgebende Untersuchungen unerlässlich sind.

Bei Fieber mit Nachweis eines radiologischen Infiltrates ist die bronchoalveoläre Lavage (BAL) inzwischen unverzichtbarer Bestandteil der Diagnostik zur Erregeridentifizierung. Sie ist in ihrer Sensitivität der alleinigen Sputumuntersuchung weit überlegen und in der Hand des Geübten auch bei Thrombopenie relativ gefahrlos durchzuführen. Dabei sollte immer eine quantitative bakteriologische Untersuchung durchgeführt werden, wobei mehr als  $10^4$  colony forming units (CFU) pro ml Lavageflüssigkeit bei gleichzeitigem Nachweis von weniger als 1% Plattenepithelien in der Differentialcytologie als pathologisch zu werten sind. Untersuchungen auf *Candidaspezies* und *Aspergillus* sind als obligat anzusehen. Daneben sollten, je nach klinischer Situation, Kulturverfahren und molekulare Untersuchungen mittels Polymerasekettenreaktion zum Nachweis von Legionellen, Chlamydien, Myko-

**Tabelle 3** Standardempfehlung der „Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie“ der DGHO zum diagnostischen Vorgehen bei neutropenischem Fieber (modifiziert nach Link [5])

**Initialdiagnostik:**

Körperliche Untersuchung

Röntgen Thorax

Mikrobiologische Initialdiagnostik: Je 2 periphere/zentrale Blutkulturen (aus jedem Katheterschenkel) im Abstand von 30-60 min; bei entsprechender Klinik: Urinkultur, Stuhlkultur einschließlich *Clostridium difficile* Toxin, Wundabstrich, Liquorkultur, andere Punktionsmaterialien...

**Bei fehlendem Therapieerfolg nach 72 h:**

Wiederholung der obigen Diagnostik

Hochauflösende Computertomographie der Lunge

Sonographie der Abdominalorgane

**Tabelle 4** Kriterien der invasiven Candidainfektion bei neutropenischen Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (modifiziert nach Glasmacher [7])

**Gesicherte invasive Candidainfektion:**

Mikrobiologischer Candida Nachweis aus normalerweise sterilen Flüssigkeiten (Blut, Knochenmark, Liquor, Gelenkflüssigkeit etc.) oder Geweben und entsprechende Klinik  
oder

Histologischer Nachweis von Pseudohyphen aus einer Gewebebiopsie mit oder ohne (bei Biopsie von Leber, Lunge, Milz, Gehirn, Niere) kulturellem Candidanachweis

**Verdacht auf invasive Candidainfektion:**

Fieber trotz adäquater antibiotischer Therapie und neu aufgetretene Lungeninfiltrate und Candidanachweis in der bronchoalveolären Lavage

plasmen, typischer und atypischer Mykobakterien, *Pneumocystis carinii* und Cytomegalievirus durchgeführt werden. In Obduktionsstudien weisen etwa 25 Prozent aller Patienten mit akuten Leukämien Pilzinfektionen auf [6]. Risikofaktoren sind eine langdauernde Neutropenie, inkomplette Remission oder frühere Pilzinfektion. In Westeuropa spielen überwiegend Candida- und Aspergillusinfektionen eine Rolle. Sehr selten treten Infektionen mit Basidiomyceten (*Cryptococcus*) und Zygomyceten (*Mucor*) auf. In den letzten Jahren wurden Kriterien zur Diagnose invasiver Candida- und Aspergillusinfektionen erarbeitet, die eine klinische Wertung der erhobenen Befunde ermöglichen [7]. Bei Candidainfektionen ist zwischen der meist Katheter assoziierten Candidämie, der akuten disseminierten Candidose und der chronisch disseminierten Candidiasis (Synonym: hepato-lienale Candidiasis) zu unterscheiden, deren sichere Diagnose jeweils den histologischen oder mikrobiologischen Candidanachweis erfordert [7]. Die Kriterien der invasiven Candidainfektion bei neutropenischen Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Während beim Nachweis von Infektionen mit Candidaspezies den mikrobiologischen Kulturverfahren eine hohe Bedeutung zukommt, ist bei Aspergillusinfektionen der kulturelle Erregernachweis häufig nicht möglich. Hier ist die bildgebende Diagnostik meist mittels hochauflösender Computertomographie (HR-CT) der Lunge ein unersetzliches

Hilfsmittel [8]. Die Kriterien der invasiven pulmonalen Aspergillose sind in Tabelle 5 dargestellt.

### Überwachungskulturen

Die Hoffnung, durch ein kontinuierliches Monitoring der Keimflora des einzelnen Patienten mittels regelmäßiger, meist einmal wöchentlich entnommener Abstriche aus den Körperöffnungen wie Mund, Nase, Ohren, Analregion, Kathetereinstichstellen individualisierte, testgerechte antiinfektiöse Therapien durchführen zu können, hat sich nicht erfüllt. Das Problem liegt darin, daß sich meist nur fakultativ pathogene Keime mit hoher Kolonisierungsfrequenz nachweisen lassen, über deren pathogenetische Bedeutung im Einzelfall keine Aussage möglich ist. Deswegen wurden diese sogenannten Überwachungskulturen in unserer Abteilung wie auch in anderen Zentren wieder verlassen, nicht zuletzt deswegen, weil damit erhebliche Kosten verbunden sind. Lediglich bei Trägern eines implantierten Kathetersystems ist die Entnahme je einer aeroben und anaeroben Blutkultur aus jedem Katheterschenkel vor Einleitung einer Chemotherapie empfehlenswert, um Keimbesiedlungen des Katheters zu erkennen.

### Therapie

Wegen des weitgehenden Versagens dieser Versuche, die Therapie zu individualisieren, ist heute ein nach

**Tabelle 5** Kriterien der invasiven pulmonalen Aspergillose (modifiziert nach *Glasmacher* [7])**Gesicherte invasive Aspergillusinfektion:**

Histologischer und kultureller Aspergillusnachweis aus primär sterilem Gewebe

**Hochgradiger Verdacht auf invasive Aspergillusinfektion:**

Neu aufgetretene Lungeninfiltrate ohne anderen Erregernachweis mit radiomorphologisch typischen Zeichen im HR-CT

oder  
Neu aufgetretene Lungeninfiltrate mit mindestens zweimaligem Nachweis von Aspergilluspezies in der BAL oder im Sputum

**Mögliche invasive Aspergillusinfektion:**

Neu aufgetretene Lungeninfiltrate ohne anderen Erreger oder Fieber >7 Tage bei adäquater Antibiose oder vereinbare Veränderungen im konventionellen Röntgenbild

**Hinweise für eine invasive Aspergillusinfektion:**

Klinisch: atemabhängiger Thoraxschmerz, Husten, blutiges Sputum, Hautläsionen  
Mikrobiologisch: einmaliger Aspergillusnachweis aus Nasenabstrich, Sputum, BAL

**Risikofaktoren für eine invasive Aspergillusinfektion:**

Neutropenie > 10 d, Therapie mit Steroiden, Baustaubexposition

Risikomerkmale abgestuftes therapeutisches Vorgehen als Standard anzusehen [5, 9]. Entscheidend für den Erfolg ist neben der sofort eingeleiteten breiten antibakteriellen Therapie die frühzeitige Erweiterung bei ausbleibender Entfieberung nach 72 Stunden um ein Antimykotikum auch bei fehlendem Nachweis einer Pilzinfektion [10].

## Eigene Ergebnisse

An der II. Medizinischen Klinik des Zentralklinikums Augsburg wurden in der Zeit von 1992 bis 1997 107 autologe Knochenmark- oder periphere Stammzelltransplantationen durchgeführt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 42,9 Jahre. Der jüngste Patient war 17, der älteste 66 Jahre. Elf Patienten wiesen eine akute Leukämie, 36 Lymphome und 60 solide Tumoren auf. Die mediane Neutropeniedauer betrug  $10 \pm 2,1$  Tage (Median  $\pm$  Standardabweichung). Bei 21 Patienten dauerte die Neutropenie länger als 10 Tage.

Bei 69 Patienten (64%) trat ein neutropenisches Fieber auf. Bei den Patienten mit Leukämien betrug die Inzidenz 75%, bei den beiden anderen Patientengruppen je 63%. Die gering höhere Rate an neutropenischem Fieber bei Patienten mit akuten Leukämien ist durch die längere Neutropeniedauer infolge der stammzelltoxischen Vortherapie zu erklären. Insgesamt erhielten 81 Patienten (76%) eine intravenöse Antibiose mit einer medianen Dauer von 6,2 Tagen (Minimum 1, Maximum 32 Tage). Zwölf Patienten erhielten eine antibiotische Therapie, obwohl die formalen Kriterien des neutropenischen Fiebers nicht erfüllt waren. Dies erfolgte zum Beispiel bei persistierenden Temperaturerhöhungen unter  $38,3^\circ\text{C}$  und klinischer Verschlechterung oder steigenden Werten des C-reaktiven Proteins ebenfalls in Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung. 46 Patienten (43%) er-

hielten zusätzlich eine intravenöse antimykotische Therapie (mediane Dauer 8,2 Tage, Maximalwerte 3-18 Tage). Spätestens nach Blutbildregeneration konnte bei allen Patienten dauerhaft Fieberfreiheit erreicht werden. Nur bei vier Patienten konnte aus den Blutkulturen ein Erreger gesichert werden. Je einmal war *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylokokkus epidermidis* nachweisbar und insgesamt zweimal Streptokokken der viridans Gruppe. Diese Ergebnisse bestätigen die hohe Rate febriler Komplikationen bei Neutropenie. Die geringe Ausbeute positiver Blutkulturen war Anlaß zu einer Intensivierung der mikrobiologischen Diagnostik, so daß jetzt in Anlehnung an die Standardempfehlungen der „Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie“ der DGHO die Abnahme mehrerer peripherer und insbesondere zentraler Blutkulturen aus jedem Katheterschenkel innerhalb dreißig Minuten nach Fieberauftritt obligat ist, und erst danach die antibiotische Therapie eingeleitet wird. Keinesfalls darf die Abnahme von Blutkulturen oder andere diagnostische Maßnahmen die Einleitung einer antibiotischen Therapie jedoch länger hinauszögern.

Beim Auftreten pulmonaler Infiltrate zusammen mit Fieber, Husten und Dyspnoe stellt sich immer bei immunsupprimierten Patienten die Frage nach einer *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PcP) wegen der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen.

In den Jahren 1995 bis 1999 konnten wir nur bei zwei von 28 Patienten (7%) mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) eine PcP beobachten, während diese Komplikation bei keinem von 72 behandelten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und bei keinem von 168 autolog Stammzelltransplantierten auftrat. Gemeinsam war beiden ALL Patienten, daß sie langdauernd hochdosiert Glukocorticoide erhalten hatten und keine Prophylaxe mit Cotrimoxazol durchgeführt wurde. Seitdem Patienten mit ALL regelmäßig eine

derartige Prophylaxe erhalten, haben wir auch bei diesem Kollektiv diese Komplikation nicht mehr beobachtet. Daß Patienten mit ALL im Gegensatz zu anderen Patienten mit Neutropenie ein Risikokollektiv für eine PcP darstellen, deckt sich auch mit den Angaben in der Literatur, da es durch die langdauernde Glukokortikoidmedikation zu einem T-Lymphocytendefekt kommt, der letztendlich zur Manifestation der PcP erforderlich ist [11].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Patienten mit akuten Leukämien und autologen Blutstammzelltransplantationen durch die Komplikationen des neutropenischen Fiebers vital gefährdet sind und das Erkennen und die rechtzeitige Behandlung lebensrettend sein kann. Obwohl die Therapie überwiegend standardisiert ist, kann auf diagnostische Maßnahmen nicht verzichtet werden. Grundbausteine der Diagnostik sind bildgebende Verfahren und mikrobiologischer Erregernachweis, wobei jedoch nur in circa dreißig Prozent eine Erregersicherung gelingt.

## Literatur

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
2. Pizzo PA. Current Concepts: Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.
3. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA. 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.
4. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D for the study group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. Interventional and microbial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1994;69:231-43.
5. Link H, Blumenstengel K, Böhme A, Cornely O, Kellner O, Nowrousian MR, Ostermann H, Schiel X, Wilhelm M. Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:S3-S8.
6. Bodey GP, Bueltmann B, Duguid W et al. Fungal infections in cancer patients. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:99-109.
7. Glasmacher A, Marklein G, Just-Nübling G, Leuter C, Ewig S. Diagnostik invasiver Mykosen bei neutropenischen Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:157-60.
8. Leutner C, Strunk H, Müller-Miny H, Ewig S, Glasmacher A, Losem C, Molitor H, Schild H. Typische radiologische Befunde und Verlauf der invasiven pulmonalen Aspergillose des immunsupprimierten Patienten. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 167:24-31.
9. Finberg RW, Talcott JA. Fever and Neutropenia - How to use a new treatment strategy. *N Engl J Med* 1999;341:362-3.
10. Cornley OA, Hiddemann W, Link H, Maschmeyer G, Glass B, Buchheidt D, Wilhelm M, Büchner TH, Lipp TH, Hass R, Heineemann W, Helmerking M, Adam D. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients (PEG Study II). In: Hiddemann W, Büchner T, Wörmann B, Ritter J, Creutzig U, Keating M, Plinkett W, editors. *Acute Leucemias VII*. Berlin (DE): Springer, 1998:1045-9.
11. Waßermann K, Pothoff G, Heitz W, Kirn E, Krueger GRF, Diehl V, Eckert G, Hilger HH. Akute Pneumozysten unter Polychemotherapie nach dem MACOP-B-Protokoll. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:1705-10.