


April 2012

Österreichische Ärztezeitung

Die Zeitschrift der Ärztinnen und Ärzte

SUPPLEMENTUM

Consensus 
Statement

Febrile Neutropenie

Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Klaus Geissler, Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer;

Autoren: Prim. Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter, Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Dietmar Geissler, OA Dr. Michael Girschikofsky, Univ.-Prof. Dr. Peter Kalhs, Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Ludwig, Univ.-Prof. Dr. Ingo Mutz, Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Univ.-Prof. Dr. Werner Rabitsch, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Albert Wölfler.

OeGHO
Österreichische Gesellschaft
für Hämatologie & Onkologie

OEGIT

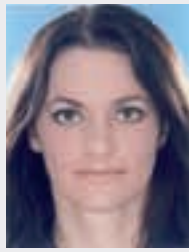
Österreichische Gesellschaft für
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT)



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Klaus Geissler
5. Medizinische Abteilung
mit Onkologie,
KH Hietzing, Wien



Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MedUni Wien



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Petra Apfalter
Institut für Hygiene,
Mikrobiologie und
Tropenmedizin,
KH der Elisabethinen, Linz



Univ.-Prof.
Dr. Günther Gastl
Hämatologie und Onkologie,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin V, MedUni Innsbruck



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Dietmar Geissler
1. Medizinische Abteilung,
LKH Klagenfurt

1. Epidemiologie und Erregerspektrum

Das Infektionsrisiko nimmt sowohl mit dem Schweregrad (Granulozytenzahl) als auch mit der Dauer der Neutropenie zu [1, 2]. Eintrittspforten sind häufig Medizinprodukte wie Gefäßkatheter, Port-a-caths und dergleichen, ebenso aber auch die – durch Chemotherapie häufig vorgeschädigte – Mukosa des Gastrointestinaltrakts [3].

Die febrile Neutropenie (FN – s. Tab. 1) ist mit einem Mortalitätsrisiko von ca. 11% behaftet; dieses variiert in Abhängigkeit von der Grundkrankheit und der Neutropeniedauer, wobei Leukämiepatienten mit 18% ein besonders hohes Sterberisiko aufweisen [4].

Während die Rate der bakteriellen Infektionen bei FN nach etwa drei Wochen einen Peak erreicht und danach leicht absinkt, steigt die Rate an Pilzinfektionen, insbesondere an invasiven Aspergillosen, bei einer Neutropeniedauer von mehr als drei Wochen massiv an.

Das Infektionsspektrum bei FN umfasst Bakteriämien (47%), Mukositis und Soor (19%), Haut- und Weichteilinfektionen (14%), Pneumonien (11%), Infektionen des Gastrointestinaltrakts (6%) und der ableitenden Harnwege (2%).

Das zu erwartende Erregerspektrum hängt von der Art des Immundefekts und dem Ort der Infektion ab, weiters zeigte sich im Lauf der Jahre – auch in Abhängigkeit von den jeweils verwendeten antimikrobiellen Prophylaxeschemata – ein Wandel des Erregerspektrums. Daten aus einer relativ großen Kohorte von FN-Patienten mit insgesamt 968 Infektions-

episoden zeigen, dass 39% der Episoden ätiologisch ungeklärt blieben, 17% klinisch und nur 44% mikrobiologisch definiert waren [7].

Betrachtet man das mikrobiologisch definierte Spektrum, so findet sich ein relativ hoher Anteil an Koagulase-negativen Staphylokokken (27%), gefolgt von E. coli (12%), Streptokokken, vornehmlich der Viridans-Gruppe (10%), KES (Klebsiella/Enterobacter/Serratia – 9%), Pseudomonaden (7%), Staphylococcus aureus und andere [3] (Tab. 2).

Vor allem Staphylokokken und Enterobakterien sind mit einer hohen Mortalität assoziiert. In einer Studie mit über 2.000 FN-Patienten zeigten sich Bakteriämien bei 499 Patienten (23%) [8]. Die Erreger waren in 57% grampositiv, in 34% gramnegativ, und in 10% lag eine polymikrobielle Infektion vor. Eine retrospektive Analyse von Pseudomonas-Bakteriämien zeigte, dass eine Verlängerung der Zeit bis zum Therapiebeginn von 12 auf 48 Stunden die Letalitätsrate von 15% auf 79% ansteigen ließ [9].

Die Analyse einer großen Zahl von Sepsispatienten zeigte, dass zwischen 1990 und 2000 die Rate der bakteriellen Erreger ca. gleich blieb, während die Rate der Pilzinfektionen steil anstieg [10]. Das Risiko für invasive Mykosen hängt von der Grundkrankheit, der Art der Therapie, der sich daraus ergebenden Dauer und Intensität der Neutropenie und Patienten-faktoren wie z.B. dem Lebensalter ab [11, 12]. Abhängig vom Therapiebeginn liegt die Letalität einer invasiven Mykose durch Candida-Spezies bei 30–40%, durch Aspergillen bei 30–60%, durch Fusarien bei bis zu 70% und durch Mucormyzetten

Tab. 1: Definition der febrilen Neutropenie

ESMO ¹⁾	IDSA ²⁾
<ul style="list-style-type: none"> • Orale Temperatur 1x >38,5°C oder 2x >38,0°C über 2h bei ANC³⁾ <0,5x10⁹/l oder ANC, die voraussichtlich diesen Wert unterschreiten wird 	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber: orale Temperatur ≥38,3°C oder ≥38,0°C über ≥1h • Neutropenie: ANC <0,5x10⁹/l oder ANC, die voraussichtlich über die nächsten 48h diesen Wert unterschreiten wird

1) European Society for Medical Oncology, 2) Infectious Diseases Society of America, 3) Absolute Neutrophilenzahl

Quellen: [5] – ESMO und [6] – IDSA

Tab. 2: Häufige bakterielle Erreger bei FN

Grampositiv	Gramnegativ
Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)	Escherichia coli
Staphylococcus aureus (inkl. MRSA ¹)	Klebsiella spp.
Enterokokken (inkl. VRE ²)	Enterobacter spp.
Viridans-Streptokokken	Pseudomonas aeruginosa
Pneumokokken	Citrobacter spp.
Streptococcus pyogenes	Acinetobacter spp.
Corynebakterien	Stenotrophomonas maltophilia
Clostridium difficile	

1) Methicillin-resistenter *S. aureus*

2) Vancomycin-resistente Enterokokken

Quelle: Adaptiert nach [6]

bei bis zu 80% [13-17]. Schimmelpilze treten vor allem bei Patienten mit hämatologischen Malignomen und Knochenmarkstransplantation (KMT) auf. Schließlich ist noch zu beachten, dass der Einsatz von Biologika das Erregerspektrum verändert bzw. in Zukunft weiter verändern wird.

2. Mikrobiologische Diagnostik

Ein mikrobiologisches Screening ist grundsätzlich nur bei Hochrisikopatienten, wie z.B. bei Stammzelltransplantation, zu empfehlen (Rachen- und Rektalabstriche).

Wenn eine FN vorliegt und ein zentralvenöser Zugang (ZVK) vorhanden ist, so sollten Blutkultur-Sets (aerobe und anaerobe BK) – in klinisch dringenden Fällen unbedingt vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie – von jedem ZVK-Schenkel sowie aus einer peripheren Vene abgenommen werden. Ist kein ZVK vorhanden, so sollten BK aus peripheren Venen abgenommen werden [6]. Ein Minimum von zwei BK-Sets ist jedenfalls zu fordern [5]. Entscheidend ist die abgenommene Gesamtblutmenge, die zumindest 15 bis 20ml pro BK betragen sollte. In retrospektiven Studien wurde gezeigt, dass zwei BK-Sets bei kritisch kranken Patienten 80 bis 90% der Erreger detektieren, für eine Detektionsrate von über 96% jedoch drei BK-Sets erforderlich sind [18, 19]. Bei vorhandener Klinik, aber negativem BK-Ergebnis sollte die BK-Abnahme binnen 24 Stunden wiederholt werden.

Wurde nur ein BK-Set abgenommen und in diesem ein potenzieller Kontaminationskeim (z.B. Koagulase-negative Staphylokokken [KNS]) gefunden, so ist eine Beurteilung der klinischen Relevanz dieses Befundes nicht möglich (siehe dazu jedoch Punkt 4.1.3). Die Ratio positiver zu abgenommenen BK ist ein wichtiger Parameter zur Einschätzung der klinischen Signifikanz des nachgewiesenen Erregers [20]. Auch der Ort der BK-Abnahme (zentral vs. peripher) ist in die Beurteilung der klinischen Befundrelevanz einzubeziehen. Ebenfalls anzugeben und zu berücksichtigen ist die Zeit bis zum Positivwerden der BK („time to positivity“ – TTP).

Die Verwendung der MALDI-TOF*-Massenspektroskopie dürfte in Zukunft die Speziesdiagnostik bei positiven Kulturergebnissen sowohl für Bakterien (Ergebnisse hier derzeit für gramnegative Organismen besser als für grampositive [21, 22]) als auch für Pilze [23] erheblich beschleunigen.

Je nach Klinik sollten auch andere Materialien zur Diagnostik herangezogen werden – z.B. Sputum oder Bronchiallavage (bzw. Bronchiallavage und Rachenspülflüssigkeit für virologische Diagnostik – Influenza-, Parainfluenza-, Adenovirus, RSV, humanes Metapneumovirus) bei respiratorischen Symptomen, Stuhluntersuchung auf Clostridium-difficile-Toxin bei Diarrhoe, Harn bei entsprechenden Symptomen und liegendem Katheter, Hautbiopsie bei verdächtigen oder unklaren Herden [6]. Für die virale Diagnostik ist in erster Linie die PCR heranzuziehen. Viele Schnelltests für das Influenzavirus weisen eine zu geringe Sensitivität auf.

Falls eine mikrobiologisch dokumentierte Kolonisation bekannt ist, sollte diese bei der FN-Abklärung unbedingt Berücksichtigung finden [6].

Bei der Abnahme von Kulturen zur Detektion von Schimmelpilzen ist zu beachten, dass ein Ergebnis bis zu drei Wochen dauern kann.

Der Galaktomannantest (GM) dient zur Unterstützung der Diagnostik bei Aspergillosen und muss aus dem Serum mehrmals im Intervall wiederholt werden (bei bronchoalveolären Lavagen ist ein einmaliger GM ausreichend). Durch Verwendung des Galaktomannantests lässt sich die Detektionsrate für invasive Aspergillosen bei hämatologischen Patienten deutlich erhöhen, wie eine Grazer Studie zeigte [24]. Allerdings treten unter i.v. Therapie mit bestimmten Betalaktamantibiotika wie Piperacillin±Tazobactam, Amoxicillin±Clavulansäure oder Meropenem falsch positive Befunde auf, wobei dieser Effekt erst eine Woche nach Therapieende sistiert [25].

Das SeptiFast-System ist eine Multiplex-PCR mit einem vordefinierten Erregerspektrum, das sowohl Bakterien (im grampositiven Bereich u.a. *S. aureus*, KNS, Pneumokokken, andere

*) MALDI-TOF = „Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation – Time-Of-Flight“



OA
Dr. Michael Girschikofsky
1. Interne Abteilung,
KH der Elisabethinen Linz



Univ.-Prof.
Dr. Peter Kalhs
Knochenmark-
transplantation,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MedUni Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Felix Keil
3. Med. Abt. Hämatologisch-
Onkologisches Zentrum,
Hanusch-Krankenhaus, Wien



Univ.-Prof.
Dr. Robert Krause
Klin. Abt. für Lungen-
krankheiten/Infektiologie
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MedUni Graz



Univ.-Prof.
Dr. Cornelia Lass-Flörl
Division Hygiene und
Med. Mikrobiologie,
Dept. für Hygiene, Mikro-
biologie und Sozialmedizin,
MedUni Innsbruck

Streptokokken, Enterokokken, im gramnegativen Bereich u.a. E. coli, Klebsiellen, Enterobacter, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa) als auch Pilze (Candida-Spezies, Aspergillus fumigatus) umfasst. Der Test ist nur für Blutproben mit Leukozytenzahlen zwischen 1.000 und 30.000/µl validiert – wobei jedoch auch bei Leukozytenzahlen <1.000/µl korrekte Ergebnisse zu erwarten sind – und liefert in ca. sechs Stunden ein Ergebnis. Der Test bleibt ca. fünf bis sechs Tage nach Beginn einer antimikrobiellen Therapie positiv. Zwar kann dieses System die BK nicht ersetzen, ist jedoch insbesondere bei FN-Patienten unter antimikrobieller Therapie und für die Diagnose von Pilzinfektionen (v.a. Aspergillosen) ein wertvolles Hilfsmittel [26-28].

Zukünftig wird der Galaktomannantest durch molekularbiologische Untersuchungsmethoden (MALDI-TOF) abgelöst werden.

3. Prophylaxe

3.1 Hygienemaßnahmen

Bei der Anwendung von Hygienemaßnahmen ist das individuelle Risiko für den Patienten zu bedenken, das wesentlich von der Neutropeniedauer abhängt (Tab. 3).

Was den Patienten selbst angeht, so sind als sinnvolle Maßnahmen Mundspülungen, Zahnpflege mit weicher Bürste, Körperpflege (ev. mit medizinischen Seifen), Händedesinfektion und regelmäßiger Wäschewechsel zu erwähnen. Eine Mund- und Anuspflege mit verdünnten Desinfektionsmitteln wie z.B. Betaisodona® wird vielerorts durchgeführt, allerdings fehlen dafür Wirksamkeitsdaten.

Tab. 3: Risikogruppen bei FN

Risiko	Neutropeniedauer
Niedrig	<5 Tage
Mittel	6–9 Tage
Hoch	≥10 Tage

Quelle: [29]

Bei ZVK ist auf sterile Anlage und Handhabung (sterile Handschuhe!) zu achten, die Einstichstelle sollte mithilfe transparenter Folienverbände überwacht werden. Bei Anzeichen für eine Infektion sollte der Katheter nach Möglichkeit gewechselt werden. Hingegen ist ein routinemäßiges mikrobiologisches Monitoring ohne Infektzeichen nicht zu empfehlen.

Wichtige Punkte bezüglich Räumlichkeiten: Nach Möglichkeit sollten FN-Patienten in Einzelzimmern mit eigenen Sanitäreinrichtungen liegen. Glatte, leicht desinfizierbare Oberflächen, Verzicht auf Zimmerpflanzen, wenig Staubbelastung (Baustellen) sind ebenfalls zu fordern. Die routinemäßige, patientenferne Abnahme von Surveillance-Kulturen z.B. aus Patientenzimmern oder von medizinischen Geräten wird derzeit nicht empfohlen [6]. Ein Routinemonitoring bestimmter problematischer Erreger wie Aspergillus, MRSA („Methicillin-Resistenter Staphylococcus Aureus“) oder VRE („Vancomycin-Resistente Enterokokken“) bei Hochrisikopatienten wird derzeit wissenschaftlich diskutiert [6].

Das medizinische Personal sollte Barrieremaßnahmen wie Händedesinfektion und Bereichskleidung, Mundschutz, Hauben, je nach lokaler Vorschrift streng einhalten und diesbezüglich auch immer wieder geschult werden. Das Gleiche gilt für die hygienische Handhabung medizinischer Gerätschaften. Eigenverantwortung des Personals ist sowohl in der Prophylaxe von als auch bei Verdacht auf Infektionen bei FN-Patienten zu fordern. Dies bedeutet hinsichtlich der Prophylaxe, dass ein aktiver Impfschutz des Personals gegenüber leicht übertragbaren Infektionen bestehen sollte (insbesondere MMR, Varizellen, jährlich Influenza), was in anderen Ländern für Personal auf hämato-onkologischen Abteilungen längst Standard ist.

Auch Besucher müssen in der Einhaltung entsprechender Barrieremaßnahmen, vor allem Händedesinfektion und Schutzkleidung, unterwiesen werden. Die Zahl der Besucher pro Patient muss limitiert werden (inkl. einer unteren Altersgrenze für Kinder).

Bezüglich Ernährung gibt es wenig Daten. Rohe Speisen sollten jedoch aus prinzipiellen Überlegungen vermieden bzw. Obst und Gemüse geschält werden. Bei mitgebrachten Speisen ist Rücksprache mit dem Personal zu halten.

Hygienische Maßnahmen müssen Teil definierter und zu evaluierender Standardabläufe sein, die in regelmäßigen Schulungen zu vermitteln sind.

3.2 Antiinfektiva – wer und wann?

3.2.1 Antimykotika in der Prophylaxe

Bei hämatologischen Patienten treten als Verursacher von invasiven Mykosen („Invasive Fungal Infections“ – IFI) häufiger Schimmel- als Hefepilze auf – Candidaspezies machen nur 10% der IFI aus (Abb. 1) [30, 31].

Grundsätzlich wird eine antimykotische Prophylaxe (die von der präemptiven sowie der empirischen Therapie zu unterscheiden ist) nur bei Patienten mit höherem Risiko, d.h. einer zu erwartenden Neutropeniedauer von mindestens sieben Tagen und Grundkrankheit mit hohem Risiko für invasive Pilzinfektionen, empfohlen [6]. Patienten mit einem hohen Risiko für eine IFI, wie z.B. bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (Allo-HSCT) oder intensiver kurativer bzw. Salvage-Chemotherapie bei akuter Leukämie, sollten eine Prophylaxe mit einem Azol-Antimykotikum erhalten [6, 32]. Die Auswahl des Medikaments richtet sich dabei nach der lokalen Epidemiologie, dem Alter der Patienten und möglichen Vorinfektionen in der Vergangenheit (sekundäre Prophylaxe).

Eine Metaanalyse zeigte eine Reduktion der Gesamtmortalität durch antimykotische Prophylaxe bei HSCT-Patienten und (grenzwertig) bei akuter Leukämie [33]. Dabei zeigte sich in zwei Studien eine Reduktion der IFI-Häufigkeit, vor allem durch Aspergillen, und in einer Studie auch eine Reduktion der Gesamtmortalität durch Posaconazol im Vergleich zu Fluconazol [34, 35]. Diese Mortalitätsreduktion war auf die Wirksamkeit von Posaconazol gegenüber Aspergilluspezies

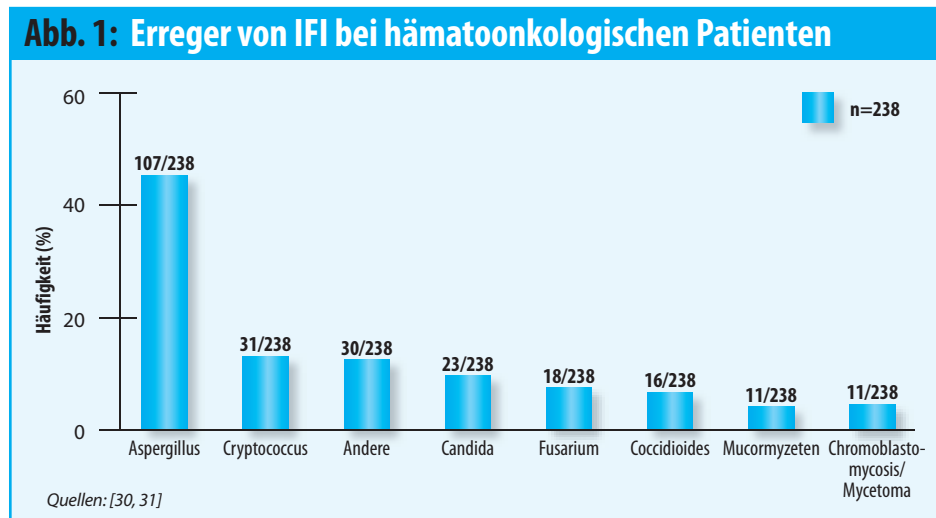
zurückzuführen, die durch Fluconazol nicht erfasst werden. Probleme der Azolprophylaxe sind die Übertherapie und die Kosten, das Entstehen von Azolresistenzen, die Notwendigkeit, bei Auftreten einer IFI nach Prophylaxe auf Amphotericin B zurückzugreifen, und die vermehrte Selektion von resistenten und aggressiven Schimmelpilzarten wie z.B. Mucormyzetten. Eine Prophylaxe gegen Aspergillus vor einer autologen HSCT hat sich als nicht wirksam erwiesen; wenn jedoch eine vorangegangene Aspergillose bekannt ist, wird die Verabreichung einer gegen Schimmelpilze wirksamen Substanz im Sinne der Sekundärprophylaxe empfohlen [6].

3.2.2 Antibiotika

Für Hochrisikopatienten, bei denen eine lang dauernde Neutropenie zu erwarten ist, ist gegebenenfalls eine antibakterielle Prophylaxe mit einem Fluorchinolone zu überlegen [6]. Dabei sind Levofloxacin [36, 37] und Ciprofloxacin als gleichwertig anzusehen, Levofloxacin jedoch dann vorzuziehen, wenn ein erhöhtes Risiko für orale Mukositis durch Viridans-Streptokokken vorliegt [6]. Allerdings sind die langfristigen Folgen einer solchen Maßnahme hinsichtlich der Resistenzsituation zu berücksichtigen. So betrug die Resistenzrate von E. coli gegen Fluorchinolone in Österreich im Jahr 2010 laut AURES-Bericht 20,7%, jene von Klebsiella pneumoniae 18,4% (gegenüber 8,4% 2009!) und jene von Pseudomonas aeruginosa 14,6% [38]. Für Patienten mit einer zu erwartenden Neutropeniedauer unter sieben Tagen wird keine antibakterielle Prophylaxe empfohlen [6].

3.3 Chronische Hepatitis B

Die Prävalenz einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) liegt in Österreich bei 0,3 bis 0,5% [39]. Immunsuppression im Rahmen einer zytostatischen Chemotherapie kann zu einer Reaktivierung der HBV-Infektion führen, wobei dies für solide Tumoren in etwa 40%, bei hämatologischen Malignomen und Lymphomen bei etwa 67% und bei KMT bei 75% der Fall ist [40]. Dies führt sowohl zu erhöhter Morbidität durch die wieder auftretende Hepatitis B als auch zu erhöhter Mortalität einerseits durch einen verzögerten Beginn der weiteren Chemotherapiezyklen, andererseits durch akute Hepatitis mit Leberversagen, deren Häufigkeit mit 4 bis 60%, angegeben wird [40]. Die Risikofaktoren für eine HBV-Reaktivierung lassen sich in drei





Prim. Univ.-Prof.
Dr. Heinz Ludwig
1. Med. Abt. Zentrum für
Onkologie und Hämatologie,
Wilhelminenspital, Wien



Univ.-Prof.
Dr. Ingo Mutz
Niedergelassener Facharzt
für Kinderheilkunde,
St. Marein im Müritzal



Univ.-Prof.
Dr. Werner Rabitsch
Knochenmarkstransplanta-
tion, Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MedUni Wien



Univ.-Prof.
**Dr. Markus
Peck-Radosavljevic**
Klin. Abt. für Gastroenterolo-
gie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere
Medizin III, MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Klinische Infektiologie
und Immunologie,
Univ.-Klinik für
Innere Medizin I,
MedUni Innsbruck

Gruppen einteilen. Patientenbezogene Faktoren sind männliches Geschlecht, geringeres Lebensalter, massive Immunsuppression. Das Fehlen eines HBV-Screenings bzw. einer HBV-Impfung vor Beginn der Therapie erhöht ebenfalls das Risiko. Virusbezogene Risikofaktoren sind der HBsAg- und der HBeAg-Status sowie die Viruslast (HBV-DNA) vor Therapiebeginn; Therapiefaktoren schließlich sind der Gebrauch hoher Dosen von Kortikosteroiden, die Verwendung bestimmter Immunsuppressiva wie z.B. Rituximab, die Intensität der Immunsuppression und das Timing der antiviralen Therapie bei Risikopatienten [41].

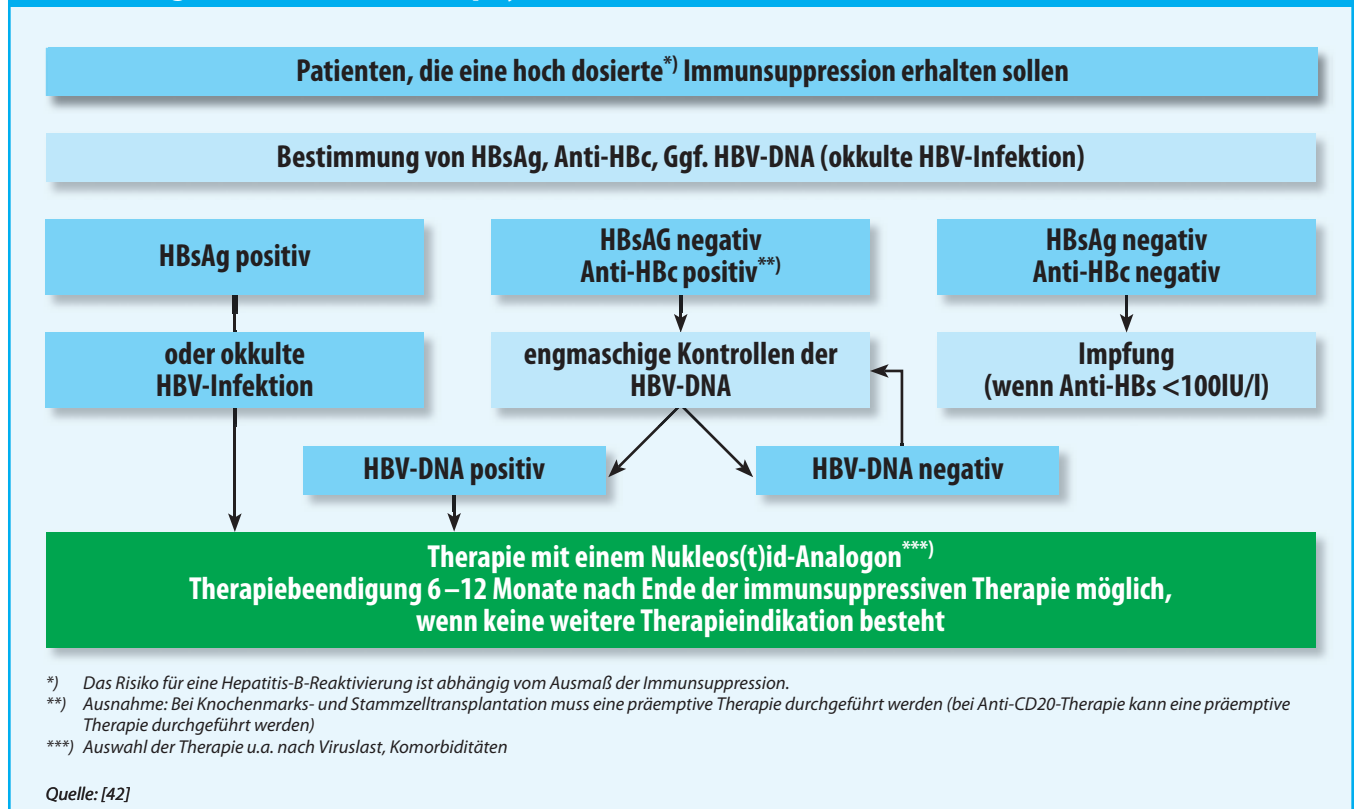
Laut eines österreichischen Konsensus der Fachgesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie [39] sowie deutscher Leitlinien [42] sollten Patienten vor bzw. während einer immunsuppressiven Therapie bzw. Chemotherapie auf das Vor-

liegen einer chronischen HBV-Infektion gescreent werden. Im Gegensatz dazu spricht die ASCO von derzeit nicht ausreichender Evidenz für ein allgemeines HBV-Screening vor Chemotherapie [43]. Die wesentlichen Screeningparameter sind das HBs-Antigen und der HBc-Antikörper.

Folgende Konstellationen sind zu unterscheiden:

- Bei Patienten mit **positivem HBsAg** (außer Pat. mit KMT) richtet sich das Vorgehen nach der Viruslast. Liegt die HBV-DNA >2.000IU/ml, so erfolgt keine Prophylaxe, sondern eine HBV-Therapie nach Standardschema. Liegt die HBV-DNA <2.000IU/ml, wird eine Prophylaxe gegeben. Diese sollte idealerweise sieben Tage vor der Chemotherapie begonnen und sechs bis zwölf Monate nach deren Ende fortgesetzt werden [39].

Abb. 2: Vorgehen bei der HBV-Prophylaxe





Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie
SMZ Süd – KFJ-Spital der
Stadt Wien



Univ.-Prof.
Dr. Albert Wölfler
Klin. Abt. für Hämatologie,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin, MedUni Graz

- Bei Patienten mit **positivem HBcAk, aber negativem HBsAg** ist die Gefahr einer HBV-Reaktivierung erheblich geringer, aber dennoch vorhanden. Hier ist keine generelle Prophylaxe empfohlen, jedoch sollte engmaschig kontrolliert werden [39].
- Bei Patienten (HBsAg-positive, HBcAk-positive/HBsAg-negative) **mit geplanter KMT** muss vor der KMT gebonnen und bis sechs Monate nach voller Immunrestitution mit einem Nukleosid/Nukleotid-Analogen weiter behandelt werden [39].

Was die Wahl des Immunsuppressivums für die Prophylaxe betrifft, so kann zwar grundsätzlich jedes Nukleosid/Nukleotid-Analogen (z.B. Entecavir oder Tenofovir) verwendet werden. Entsprechende Daten gibt es allerdings nur für Lamivudin (Senkung der HBV-Reaktivierung um 87%, der assoziierten Mortalität um 70%; NNT=3 [44]), das in dieser Situation immer

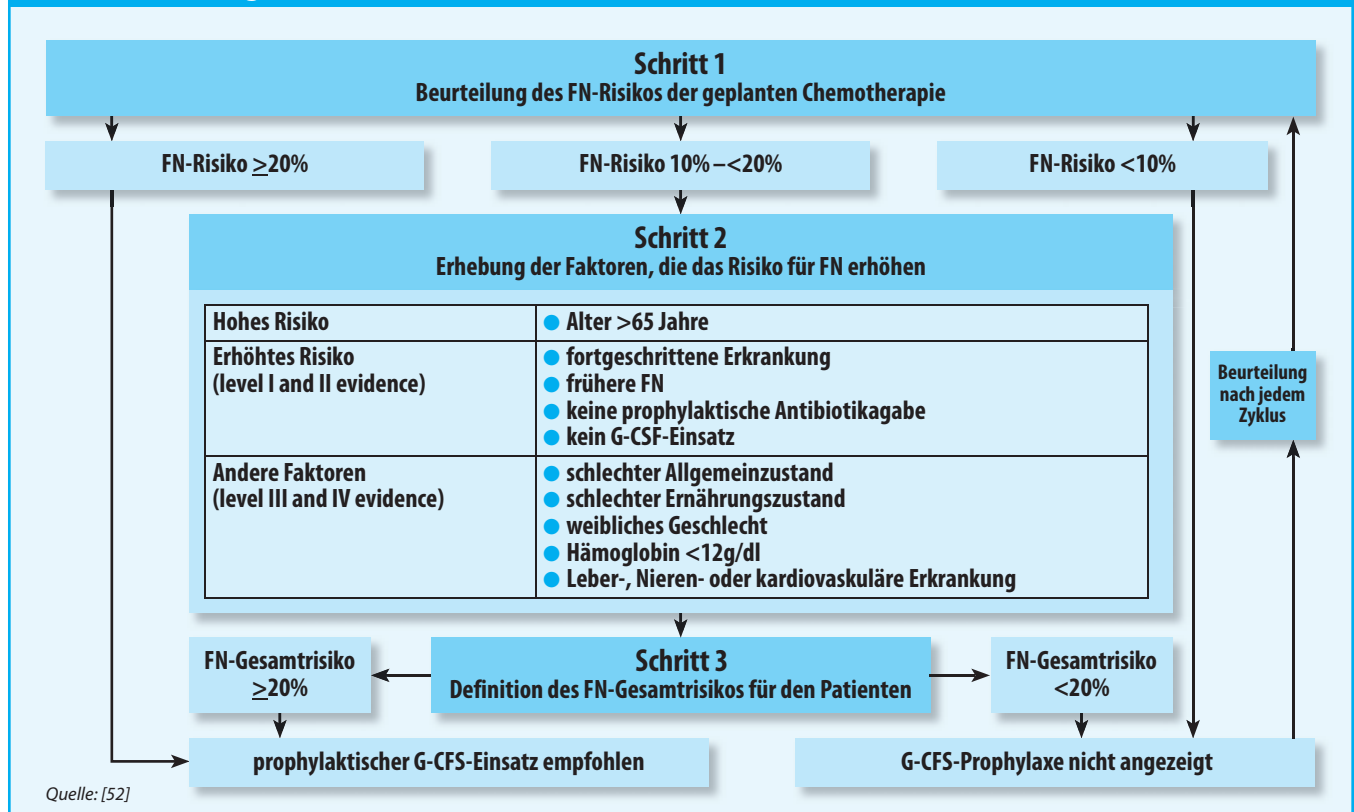
noch als Standard anzusehen ist [39].

Zum Vorgehen bei der Prävention der HBV-Reaktivierung siehe Abbildung 2.

3.4 Einsatz von Wachstumsfaktoren

Das Rationale für den Einsatz von Leukozyten-Wachstumsfaktoren besteht einerseits in der Reduktion der Neutropeniebedingten Mortalität, die bei Vorliegen von zwei oder mehr bedeutsamen Komorbiditäten über 20% liegt [45], andererseits in einer Vermeidung der Notwendigkeit, die Dosisintensität der Chemotherapie zu reduzieren („Reduction of Dose Intensity“ – RDI). Eine RDI wegen FN kommt häufig vor [46, 47] und führt zu einer Reduktion des progressionsfreien Überlebens (PFS), der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens (OS) von Tumorpatienten [48, 49]. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von G-CSF zu einer Reduktion der FN-Inzidenz, des FN-Schweregrads, der mikrobiologisch dokumentierten Infektionsrate, der Dauer der Antibiotikatherapie und der Hospitalisierungsdauer führt [50]. Obwohl die prophylaktische Gabe von G-CSF zu einer Verminderung der Infekt-assoziierten Frühmortalität führt, reicht die derzeitige Datenlage nicht aus, um eine direkte Steigerung von krankheitsfreiem und Gesamtüberleben durch Wachstumsfaktoren zu belegen [51].

Abb. 3: EORTC-Algorithmus zur G-CSF-Gabe



Laut EORTC-Leitlinien sollte bei Verwendung von Chemotherapie-Regimen mit einem FN-Risiko über 20% (häufig z.B. bei Taxan-hältigen Regimen) prophylaktisch G-CSF verabreicht werden [52]. Bei Verwendung von Regimen mit einem FN-Risiko zwischen 10 und 20% sollten individuelle Risikofaktoren wie ein Alter über 65 Jahren, ein Albuminspiegel $\leq 3,5$ g/dl, ein Hämoglobin < 12 g/dl sowie hepatische, renale und kardiovaskuläre Risikofaktoren berücksichtigt werden [52-54]. Auch die Lebensqualität der Patienten sollte bei diesen Überlegungen berücksichtigt werden. Vor allem wird ein G-CSF-Einsatz dann empfohlen, wenn eine dosisdichte bzw. -intensive Chemotherapie mit einem Überlebensnutzen assoziiert ist bzw. eine RDI bekanntermaßen zu einer schlechteren Prognose führt [52].

Liegt das FN-Risiko unter 10%, sollte keine G-CSF-Prophylaxe verabreicht werden [52], siehe auch Abbildung 3.

In Österreich zugelassene G-CSF-Präparate sind Filgrastim (sowie Biosimilars), Lenograstim und Pegfilgrastim. Laut EORTC sind alle drei Präparate klinisch wirksam und können für die Prävention der FN bei entsprechender Indikation mit großer Sicherheit eingesetzt werden [52].

Während Filgrastim und Lenograstim einmal täglich verabreicht werden, muss Pegfilgrastim aufgrund der Pegylierung nur einmal pro Chemotherapiezyklus gegeben werden, da es nur im Rahmen der Immunrestitution über G-CSF-Rezeptoren auf myeloischen Zellen eliminiert wird. Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einmal täglich zu verabreichenden Präparaten im ambulanten Management häufig unterdosiert sind und für einen optimalen Schutz vor FN zehn bis elf tägliche Gaben notwendig sind. Aus diesem Grund ist speziell bei Patienten in der Hochrisikokategorie, bei denen die Compliance nicht gesichert erscheint, die Verabreichung eines Einmalpräparates zu empfehlen.

3.5 Impfungen

Da neutropenische Patienten massiv infektionsgefährdet sind, sollte ein Schutz gegen bakterielle und virale Infektionen durch Impfungen angestrebt werden. Zusätzlich zum altersgemäßen Impfschema sollten erwachsene Patienten mit FN bzw. FN-Risiko auch gegen Meningokokken, Pneumokokken und jährlich gegen Influenza geimpft werden. Die Begründung für die Forderung nach einer Influenzaimpfung als antiviralem Impfstoff liegt darin, dass die Influenza als Wegbereiter für sekundäre bakterielle Infektionen der Atemwege fungiert.

Die Immunantwort auf Impfungen wird selbst bei bereits bestehender Neutropenie kaum beeinträchtigt, weil die fehlenden Zellen an der Antigen-Erkennung und -Verarbeitung nicht beteiligt sind. Folglich sind Totimpfstoffe, bei denen es im Organismus nicht zu einer Erregervermehrung kommen kann, auch bei Neutropenie risikolos zu verabreichen.

Von den antibakteriellen Totimpfstoffen gegen Diphtherie, Haemophilus influenzae Typ B, Keuchhusten, Meningokokken, Pneumokokken, Tetanus und Typhus sind im Hinblick auf die FN vor allem die Meningokokken- und die Pneumokokken-Impfung von Bedeutung.

Gegen Meningokokken steht ein quadrivalenter konjugierter Impfstoff gegen die Stämme A, C, W135 und Y zur Verfügung, der in Österreich erst ab elf Jahren (in anderen Ländern jedoch schon ab zwei Jahren) zugelassen ist, jedoch den hierzulande am häufigsten vorkommenden B-Stamm nicht abdeckt, gegen den es noch keinen Impfstoff gibt.

Gegen Pneumokokken gibt es verschiedene Impfstoffe mit unterschiedlicher Serotyp-Abdeckung. Generell sollte heute den konjugierten Impfstoffen der Vorzug gegenüber dem Polysaccharid-Impfstoff gegeben werden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass der 13-valente Konjugatimpfstoff seit September 2011 nicht nur für Kinder zwischen sechs Wochen und fünf Jahren, sondern auch für Erwachsene über 50 Jahren zugelassen ist.

Impfstoffe gegen Influenza werden jährlich, nach den aktuellsten möglichen Informationen zu den vorherrschenden Virusstämmen neu hergestellt, wobei für die Saison 2011/2012 keine großen Änderungen gegenüber den Impfstoffen aus der Vorsaison bestehen.

In diesem Zusammenhang sei auch auf das ÖGIT-Expertenstatement zu Impfungen bei Immunschwäche und Immunsuppression verwiesen [55].

4. Therapieoptionen

4.1 Antibiotikatherapie

4.1.1 Empirische Therapie

Bei FN ist eine sofortige Antibiotikatherapie indiziert, die daher zunächst empirisch sein muss und die wichtigsten grampositiven und gramnegativen Erreger, inklusive Pseudomonas aeruginosa, abdecken sollte [6]. Auch hier ist zunächst zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko zu unterscheiden. Grundsätzlich ist keine empirische Monotherapie der anderen eindeutig überlegen [6, 56]. Ein weiterer zu beachtender Punkt ist die Tatsache, dass hämatologische FN-Patienten ein höheres Risiko für Pseudomonasinfektionen aufweisen als Patienten mit soliden Tumoren.

Hochrisikopatienten werden stationär und mittels intravenöser Antibiotikaapplikation behandelt. Als Monotherapie sind grundsätzlich Pseudomonas-wirksame Betalaktame zu verwenden. Als erster Schritt sollte entweder ein Cephalosporin 4 (Cefepim, Cefpirom) oder Piperacillin/Tazobactam verabreicht werden. Führt dies nicht zum Erfolg, so sollte auf eines der drei Carbapeneme – Doripenem, Imipenem-Cilastin,

Meropenem – zurückgegriffen werden, die – unabhängig von der Fachinformation – alle gleich zu dosieren sind (3x 1–2g täglich).

Betalaktame sind zeitabhängige Antibiotika, d.h., ihre Wirkung hängt von der Zeitdauer ab, während deren die MHK überschritten wird. Deshalb ist, wo immer administrativ machbar, eine kontinuierliche Verabreichung überlegenswert.

Andere Antibiotika wie Fluorchinolone, Aminoglykoside und/oder Glykopeptide (Teicoplanin, Vancomycin) können bei Komplikationen (Hypotonie, Pneumonie) oder bei Verdacht auf Antibiotikaresistenzen hinzugefügt werden [6]. Eine Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid hat bei Patienten mit febriler Neutropenie keinen Vorteil gebracht [57].

Vancomycin und andere gegen grampositive aerobe Kokken wirksame Substanzen sollten nicht Teil des initialen Antibiotikaregimes sein, sondern speziellen Indikationen (Katheter-, Haut oder Weichteilinfektionen, hämodynamische Instabilität) vorbehalten bleiben [6].

Patienten mit niedrigem Risiko können initial stationär oder ambulant, i.v. oder oral, behandelt werden. Als orale empirische Therapie wird von den IDSA-Guidelines Ciprofloxacin plus Amoxicillin/Clavulansäure empfohlen [6]. Andere empirische Therapieregime wie Moxifloxacin-, Levofloxacin- oder Ciprofloxacin-Monotherapie oder Ciprofloxacin plus

Clindamycin werden häufig verwendet, es gibt jedoch dafür viel weniger gute Daten [6].

Patienten, die eine Fluorchinolon-Prophylaxe erhalten haben, sollten nicht empirisch mit einem Fluorchinolon behandelt werden [6]. Nach den neuen EUCAST-Empfehlungen können Chinolone inklusive Ciprofloxacin wegen ihrer unzureichenden Aktivität nicht bei systemischen Pseudomonas-Infektionen eingesetzt werden.

Allgemein ist zu beachten, dass bei verschiedenen Erkrankungen und insbesondere auch bei Neutropenie die Gewebepenetration verschiedener Antibiotika gegenüber Gesunden erheblich verringert sein kann [58, 59].

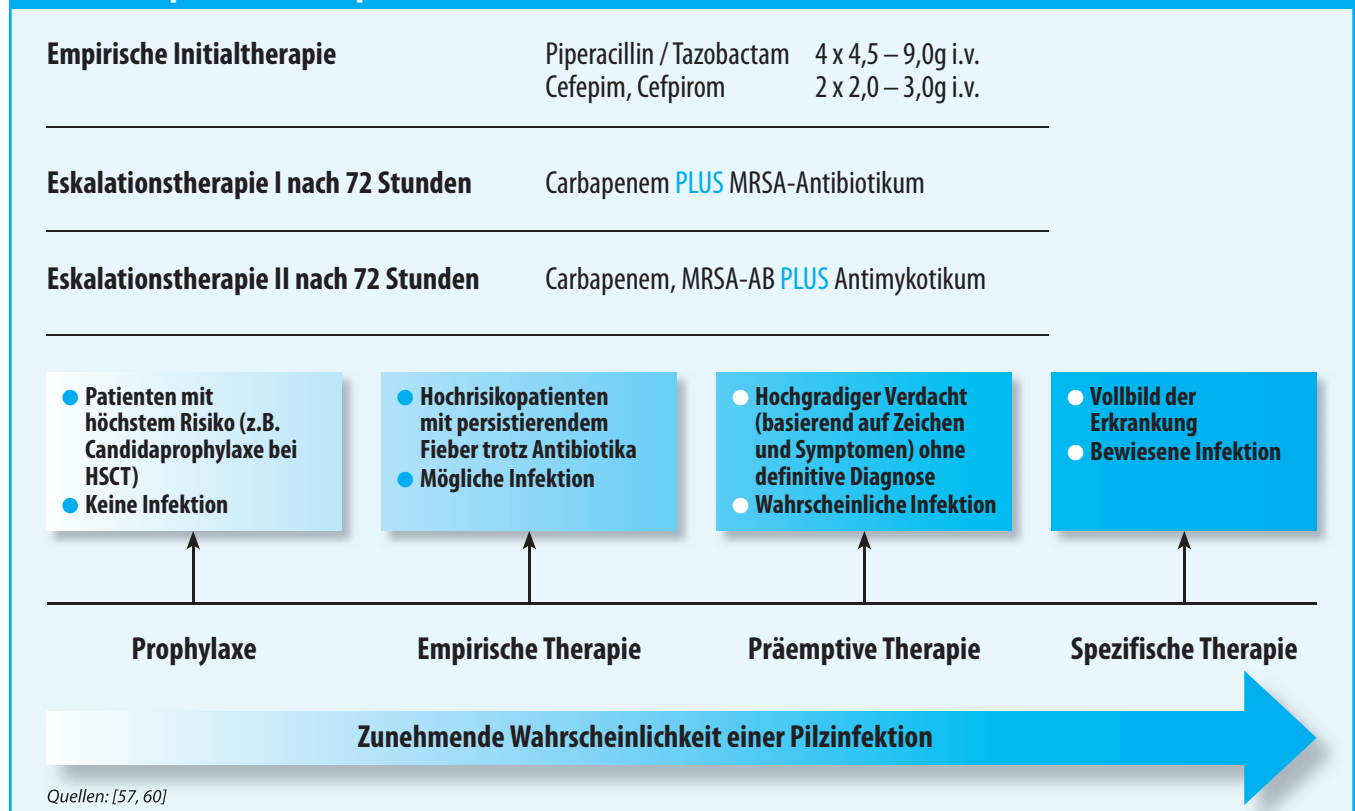
Einen Überblick der Therapie der FN gibt Abbildung 4.

4.1.2 gramnegative Infektionen

Einen Überblick zur Therapie gramnegativer, bakteriämischer Infektionen gibt Tabelle 4.

In der Gruppe der Betalaktame weisen Cephalosporine der Gruppen 3 und 4, Carbapeneme, Piperacillin/Tazobactam und Aztreonam die beste Wirkung gegen gramnegative Erreger auf. Gegen Pseudomonas aeruginosa wirken allerdings lediglich Cephalosporine der Gruppen 3b (Ceftazidim) und 4 (Cefepim, Cefpirom), Carbapeneme (Doripenem,

Abb. 4: Empirische Therapie der FN



Quellen: [57, 60]

Imipenem, Meropenem) und Piperacillin/Tazobactam. Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) wirken gegen gramnegative Erreger.

Aminoglykoside zeigen gegen gramnegative Erreger eine den Fluorchinolonen vergleichbare Wirkung, wirken jedoch besser gegen Pseudomonas (Tobramycin und Amikacin besser als Gentamicin).

Fosfomycin wirkt ebenfalls gegen gramnegative Erreger und in geringerem Ausmaß gegen Pseudomonas. Eine Metaanalyse zeigte, dass ein sehr hoher Anteil multiresistenter, ESBL-bildender Enterobakterien gegen Fosfomycin empfindlich war – diese Daten stammen jedoch nicht von FN-Patienten [62].

Tigecyclin zeigt gute Wirkung gegen einige gramnegative Erreger wie E. coli oder Klebsiellen, hat jedoch keine Pseudomonas-Aktivität [63]. Bei multi- und teilweise auch Carbapenem-resistenten Enterobakterien zeigte es jedoch in klinischen Studien eine Ansprechrate von 70%, wobei auch diese Daten nicht von FN-Patienten stammen [64].

Colistin (=Polymyxin E) wirkt u.a. gegen Enterobacter-, Klebsiella- und Acinetobacter-Spezies sowie gegen Pseudomonas aeruginosa, ist jedoch wegen seiner massiven Nebenwirkungen (Nephrotoxizität, neuromuskuläre Blockade) als Reservemittel anzusehen [65, 66].

Besorgniserregend ist zweifellos die steigende Rate von ESBL*-Bildnern unter den gramnegativen Erregern, wobei derzeit innerhalb der Mikrobiologie aufgrund der Vielzahl neu entdeckter Resistenzmechanismen über eine neue ESBL-Definition, die insbesondere auch die Bildung von Carbapenemasen umfasst, diskutiert wird. Der AURES-Resistenzbericht 2010 zeigt für Österreich einen sprunghaften Anstieg der Resistenzraten von Klebsiella pneumoniae gegen Drittgenerations-Cephalosporine (von 7,7% 2009 auf 12,5%) und gegen Fluorchinolone (von 8,8% auf 18,4%) [38]. Bei Pseudomonas aeruginosa findet sich ein Anstieg der Carbapenem-Resistenzen von 8,9% (2009) auf 14,7% [38]. Lokal können die Resistenzraten, insbesondere bei invasiven Isolaten, noch deutlich höher liegen.

Ein Nutzen für antibiotische Kombinationstherapien (Beta-laktam plus Chinolon) für gramnegative Bakteriämien konnte nicht nachgewiesen werden; dies gilt wahrscheinlich auch für Bakteriämien durch Pseudomonas aeruginosa [67, 68].

4.1.3 grampositive Infektionen

Einen Überblick zur Therapie Gram-positiver, bakteriämischer Infektionen gibt Tabelle 5.

Wenn sich noch im Rahmen der empirischen Therapie der FN der Verdacht auf eine Infektion mit MRSA ergibt, so sollte dem

Regime laut IDSA-Guidelines entweder Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid oder Daptomycin hinzugefügt werden, bei Verdacht auf VRE entweder Linezolid oder Daptomycin.

Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) sind der häufigste Erreger, der bei FN gefunden wird. Auch wenn bei nur einem abgenommenen BK-Set (was nicht State of the Art ist) ein KNS-Befund schwer zu bewerten ist, sollte der neutropenische Patient unter bestimmten Umständen doch behandelt werden, nämlich dann, wenn die BK innerhalb von weniger als 24 Stunden positiv geworden ist [69], wenn mehr als zwei Stunden vor einer peripheren BK

*) Die bisherige Definition von ESBL- („Extended Spectrum Beta-Lactamase“-bildenden Erregern war Unempfindlichkeit gegen sonst im gramnegativen Bereich wirksame Antibiotika wie Cephalosporine der dritten Generation (Marker-substanzen), jedoch Empfindlichkeit gegen Carbapeneme.

Tab. 4: Therapie gramnegativer Infektionen

Erreger	Monotherapie	Kombinations-therapie
<ul style="list-style-type: none"> ● Escherichia coli ● Klebsiella pneumoniae ● Proteus mirabilis 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aminopenicillin/BLI ● Acylaminopenicillin/BLI ● Cephalosporin 3a/3b/4 ● Fluorchinolon 2/3 ● Carbapenem 	
ESBL-bildende Enterobakterien wie <ul style="list-style-type: none"> ● E. coli ● K. pneumoniae ● P. mirabilis 	<ul style="list-style-type: none"> ● Carbapenem ● Colistin (nicht bei Proteus mirabilis!) ● Tigecyclin (nicht bei Proteus mirabilis!) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Carbapenem + Fosfomycin ● Ceftazidim + Tigecyclin ● Colistin + Fosfomycin
<ul style="list-style-type: none"> ● Citrobacter freundii ● Serratia marcescens 	<ul style="list-style-type: none"> ● Carbapenem ● Fluorchinolon 2/3 	
<ul style="list-style-type: none"> ● Pseudomonas aeruginosa 	<ul style="list-style-type: none"> ● Piperacillin ● Ceftazidim ● Cephalosporin 4 ● Carbapenem 1 ● Aztreonam 	

BLI = Betalaktamininhibitor

ESBL = „Extended Spectrum BetaLactamase“ (siehe auch die Fußnote rechts)

Quelle: [61]

eine zentrale BK ebenfalls positiv auf KNS war [70], wenn das Procalcitonin einen Wert von 0,1ng/ml übersteigt [71] und wenn, zusätzlich zu einer positiven BK, klinische Zeichen einer Infektion wie abnorme Leukozytenzahlen, Fieber oder Hypotonie vorliegen [72]. Wenn KNS einen Fremdkörper wie z.B. einen ZVK besiedeln, so sollte dieser gewechselt werden, da sonst die Rezidivrate siebenmal höher ist [73]. Ein sogenannter „guidewire exchange“ sollte vermieden werden (siehe dazu auch das Konsensus-Statement der ÖGIT [74]).

Linezolid erwies sich bei FN-Patienten gleichwertig zu Vancomycin, sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Sicherheit [75]. Teicoplanin ist ebenfalls gleich wirksam wie Vancomycin, zeigt aber nahezu keine Nephrotoxizität [76, 77]. Daptomycin zeigte bei grampositiven Bakteriämien bei Krebspatienten signifikant höhere Ansprechraten und eine geringere

Nephrotoxizität als Vancomycin [78]. Registerdaten ergaben bei FN mit grampositiven Erregern (KNS, VRE, S. aureus) für Daptomycin eine Heilungsrate von 90% [79].

Für Tigecyclin wurde, bei relativ schlechter Datenlage, eine klinische Ansprechrate von 64% bei Krebspatienten (von denen jedoch nur ein Teil neutropenisch war) gezeigt, wobei Patienten mit Bakteriämie eine signifikant niedrigere Mortalität aufwiesen als Patienten mit Pneumonie [80].

Für Telavancin liegen keine Daten von FN-Patienten vor.

4.2 Pilzinfektionen

4.2.1 Empirische und präemptive Therapie

Bei der Verabreichung von Antimykotika ohne Erregernachweis sind neben der formalen Zulassung (siehe Abb. 5) drei Situationen zu unterscheiden:

Tab. 5: Therapie grampositiver Infektionen

Erreger	Monotherapie	Kombinationstherapie bzw. Alternativtherapie
Staphylococcus aureus (MSSA)	<ul style="list-style-type: none"> ● Cephalosporin 1/2 ● Isoxazolylpenicillin 	<ul style="list-style-type: none"> ● Clindamycin ● Kombinationstherapie bei schweren Infektionen bzw. bei Fremdkörper-assoziierten Infektionen mit ● Rifampicin ● Fosfomycin
Staphylococcus aureus (MRSA)	<ul style="list-style-type: none"> ● Vancomycin (Talspiegel 15–20 mg/L) ● Teicoplanin (Talspiegel 25–30 mg/L) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Linezolid (pneumogene Sepsis) ● Daptomycin (nicht bei pneumogener Sepsis) ● Tigecyclin ● Kombination mit Fosfomycin oder Rifampicin
Koagulase-negative Staphylokokken (MSSE)	<ul style="list-style-type: none"> ● Cephalosporin 1/2 ● Isoxazolylpenicillin 	<ul style="list-style-type: none"> ● Clindamycin ● Kombinationstherapie bei schweren Infektionen bzw. bei Fremdkörper-assoziierten Infektionen mit ● Rifampicin ● Fosfomycin
Koagulase-negative Staphylokokken (MRSE)	<ul style="list-style-type: none"> ● Daptomycin ● Linezolid 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tigecyclin ● Kombination mit Fosfomycin oder Rifampicin
Enterococcus faecalis	<ul style="list-style-type: none"> ● Aminopenicillin (hochdosiert) ● Acylaminopenicillin (hochdosiert) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Vancomycin (Talspiegel 15–20 mg/L) ● Teicoplanin (Talspiegel 25–30 mg/L) ● Daptomycin (VRE) ● Linezolid (VRE) ● Tigecyclin (VRE)
Enterococcus faecium	<ul style="list-style-type: none"> ● Vancomycin (Talspiegel 15–20 mg/L) ● Teicoplanin (Talspiegel 25–30 mg/L) ● Daptomycin (VRE) ● Linezolid (VRE) 	Tigecyclin (VRE)

MSSA = „Methicillin-sensitiver Staphylococcus aureus“, MRSA = „Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus“

MSSE = „Methicillin-sensitiver Staphylococcus epidermidis“, MRSE = „Methicillin-resistenter Staphylococcus epidermidis“

Quelle: modifiziert nach [61]

- Die Prophylaxe (keine klinischen Infektionszeichen, keine Zusatzhinweise; s. Punkt 3.2.1)
- Die empirische Therapie (klinische Infektionszeichen, aber keine Zusatzhinweise, wie z.B. Labor, Radiologie)
- Die präemptive Therapie (klinische Infektionszeichen und Zusatzhinweise)

Das Rationale für eine empirische antimykotische Therapie bei FN besteht vor allem darin, dass bei invasiver Aspergillose die Mortalität durch frühzeitige Behandlung sinkt [82]. Allerdings besteht eine IFI nur bei ca. 15% aller FN, wobei die Datenlage durch unterschiedliche Kollektive mit unterschiedlicher Neutropeniedauer kompliziert wird.

Eine empirische Therapie wird bei FN-Patienten mit hohem Risiko empfohlen, wenn vier bis sieben Tage nach Beginn einer Antibiotikatherapie weiterhin persistierendes oder intermittierendes Fieber besteht. Laut IDSA-Leitlinien 2010 gibt es keine eindeutige Empfehlung für ein bestimmtes Antimykotikum [6]. Infrage kommen, abhängig von einer ggf. vorher verabreichten Prophylaxe, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Amphotericin B (inkl. Lipidformulierungen) sowie Echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin, Micafungin). Im Vergleich mit konventionellem Amphotericin B weist liposomales Amphotericin B eine signifikant geringere Toxizität auf [83, 84]. Unter Voriconazol treten weniger Infusionsreaktionen und weniger Nephrotoxizität, aber etwa gleich viel Hepatotoxizität auf wie unter liposomalem Amphotericin B [85]. Auch die Echinocandine werden, bei gleicher Wirksamkeit wie liposomales Amphotericin B, in der Regel besser vertragen als dieses [86] [87].

Als Alternative zur empirischen Therapie ist die präemptive Therapie anzusehen, d.h., dass nur jene Patienten antimykotisch behandelt werden, die zusätzlich zu klinischen Zeichen einer Pilzinfektion nach den oben angeführten Kriterien auch radiologische oder Laborhinweise auf eine solche aufweisen [6]. Studien zeigten, dass der präemptive Ansatz im Vergleich zur empirischen Therapie die Verwendung von Antimykotika erheblich reduziert, dass aber nicht durch Aspergillen verursachte IFI übersehen werden können [88, 89]. In einer auf PCR-Diagnostik basierenden Studie zeigte sich hingegen kein Unterschied in IFI-Inzidenz und Mortalität zwischen dem empirischen und dem präemptiven Ansatz [90]. Auch zwei im Jahr 2011 erschienene Studien widersprechen einander hinsichtlich der Frage, ob eine präemptive Therapie eine höhere Mortalität nach sich zieht als die empirische Strategie oder nicht [91, 92] – die Frage muss daher offen bleiben.

4.2.2 Therapie nachgewiesener IFI

Für die Therapie candidämischer Infektionen bei FN werden grundsätzlich Fluconazol (nach Maßgabe der Prophylaxe), Voriconazol, lipidformuliertes Amphotericin B, Caspofungin, Anidulafungin und Micafungin gleichwertig empfohlen, wobei die Evidenzlage für hämatologische Patienten etwas schlechter ist [93]. Bei nachgewiesener Candidämie sollten ZVK entfernt werden, wobei auch hier die Datenlage für hämatologische Patienten schlechter ist. In jedem Fall sollte eine ZVK-Entfernung bei Nachweis von Candida parapsilosis erfolgen [93]. Die Therapie sollte zumindest zwei Wochen nach Einlangen der letzten positiven BK fortgesetzt werden [93].

Für die Therapie der invasiven pulmonalen Aspergillose ist Voriconazol Therapie der ersten Wahl, lipidformuliertes

Abb. 5: Antimykotika-Zulassungen laut österreichischer Fachinformation

Indikationen	Polyene			Azole				Echinocandine		S-FU		
	Amphotericin B „BMS“	AMBISOME	ABELCET	AMPHOCIL	DIFLUCAN	SPORANOX	NOXAFIL	VFEND	ECALTA		CANGIDAS	MYCAMINE*
Prophylaxe												
Candida												
Aspergillus												
Empirie												
Empirische Therapie												
Erstlinientherapie												
Candidiasis (Neutropenie)												
Candidiasis (Nicht-Neutropenie)												
Soorösophagitis												
Aspergillose												
Mucormykose												
Kryptokokken												
Zweitlinien-, Salvagetherapie												
Zweitlinien- & Salvagetherapie												

■ Laut Fachinformation zugelassen	Amphotericin B (AmB)	Liposomales AmB	AmB-Lipidkomplex	Kolloidales AmB	Fluconazol	Itraconazol	Posaconazol	Voriconazol	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Flucytosin
■ Laut Fachinformation keine Zulassung												

*) Micafungin: Zitat aus der Fachinformation: „Mycamine ist daher nur anzuwenden, wenn andere Antimykotika nicht geeignet sind.“
Quelle: [61]

Amphotericin B ist zweite Wahl, gefolgt von Caspofungin und Itraconazol [93]. Als Salvage-Therapie können die Kombinationen Caspofungin/lipidformuliertes Amphotericin B oder Caspofungin/Voriconazol verwendet werden [93].

Als Therapie einer Mucormykose kann die Kombination von hochdosiertem liposomalem Amphotericin B (bis 10 mg/kg) mit Posaconazol eingesetzt werden.

Vor allem bei Voriconazol sowie auch bei Posaconazol wird aufgrund bestehender Spiegelschwankungen die Notwendigkeit regelmäßiger Spiegelbestimmungen in der Literatur diskutiert.

4.3 Virusinfektionen

Neutropenische Patienten leiden häufig an Reaktivierungen oder Primärinfektionen von Zytomegalievirus (CMV), BK-Virus, humanem Herpesvirus 6 (HHV6), Herpes-simplex-Virus (HSV), Varizella-zoster-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV) bzw. erkranken häufiger an Infektionen mit Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), Influenza- und Parainfluenzaviren, aber auch mit Adenoviren, und humanem Metapneumovirus (hMPV).

CMV-Infektionen treten häufig nach Allo-HSCT auf. Eine Prophylaxe mit Ganciclovir ist nur bei Patienten, die schon vor der SCT eine CMV-Infektion hatten, indiziert, wobei orales Valganciclovir eine höhere Bioverfügbarkeit aufweist als orales Ganciclovir [94]. Eine orale Therapie ist bei Patienten mit schwerer Darm-GvHD („graft-versus-host disease“) nicht indiziert. Ein engmaschiges Monitoring dieser Patienten mittels CMV-PCR und einer präemptiven Therapie bei entsprechender Befundkonstellation wird empfohlen. Bei CMV-seronegativen Patienten sollten nach Möglichkeit ein CMV-negativer Spende verwendet werden. Bei CMV-seronegativen SCT-

Patienten mit CMV-negativen Spendern sollen nur Leukozyten-depletierte bzw. CMV-negative Blutprodukte verabreicht werden.

Auch eine EBV-Infektion ist nach Allo-HSCT möglich. Hochrisikopatienten sollten eine präemptive Therapie mit Rituximab erhalten [95], ansonsten sollte zumindest 100 Tage nach HSCT ein engmaschiges EBV-Monitoring erfolgen.

RSV-Infektion nach Allo-HSCT ist ebenfalls beschrieben, zieht eine geringe Mortalität nach sich, kann durch Infektion des unteren Respirationstrakts zu Todesfällen führen [96].

Das lymphotrope *HHV6* ist ubiquitär, persistiert in Lymphozyten und Speicheldrüsen, und die meisten Menschen sind ab etwa dem zweiten Lebensjahr infiziert. Nach HSCT kann es zu einer HHV6-Reaktivierung mit Enzephalitis und gestörtem Monozyten- und Thrombozyten-Engrafterment, mit zerebraler Dysfunktion, GvHD und erhöhter Mortalität kommen [97]. In vitro sind Foscarnet, Ganciclovir und Cidofovir gegen HHV6 wirksam, es gibt dazu jedoch keine kontrollierten Studien.

Infektionen mit *Adenoviren* sind sowohl bei erwachsenen [98] als auch pädiatrischen Patienten [99] beschrieben. Therapieansätze sind eine Reduktion der Immunsuppression, falls möglich, eine antivirale Therapie mit Ribavirin oder Cidofovir [100] und eventuell Infusionen mit Spenderleukozyten.

Das *BK-Virus*, mit dem 60 bis 80% aller Erwachsenen latent infiziert sind, kann bei Neutropenie ebenfalls reaktiviert werden und bei HSCT-Patienten eine hämorrhagische Zystitis auslösen.

Das erst 2001 beschriebene *humane Metapneumovirus* (hMPV) kann bei HSCT-Patienten eine potenziell tödliche Pneumonie verursachen [101]. ■

Literaturverzeichnis siehe Seiten 14/15

Literatur

1. Segal BH und Freifeld AG: Antibacterial prophylaxis in patients with neutropenia. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(2):235-242
2. Bodey GP et al.: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328-340
3. Mandell GL et al.: „Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases“. 7. Aufl., 2010. Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia. ISBN 9780443068393
4. Kuderer NM et al.: Cost and mortality associated with febrile neutropenia in adult cancer patients, ASCO Annual Meeting 2002. Abstract #998 (Proc Am Soc Clin Oncol 21)
5. de Naurois J et al.: Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v252-256
6. Freifeld AG et al.: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-93
7. Unpublizierte Daten aus De Pauw BE et al.: Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. The Intercontinental Antimicrobial Study Group. *Ann Intern Med* 1994;120(10):834-844, hier zitiert nach [3]
8. Klasterky J et al.: Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30 Suppl 1:S51-59
9. Bodey GP et al.: Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985;145(9):1621-1629
10. Martin GS et al.: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-1554
11. Prentice HG et al.: Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000;110(2):273-284
12. Pagano L et al.: Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 2007;45(9):1161-1170
13. Lin SJ et al.: Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):358-366
14. Tortorano AM et al.: Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(4):317-322
15. Maschmeyer G: State of the art: antifungal therapy in cancer patients, *Trends in Medical Mycology (TIMM)* 2005. Lecture A1.1
16. Morrell M et al.: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(9):3640-3645
17. Garey KW et al.: Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):25-31
18. Lee A et al.: Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007;45(11):3546-3548
19. Cockerill FR, 3rd et al.: Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1724-1730
20. Tokars JI: Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):333-341
21. Klein S et al.: Integration of MALDI-TOF mass spectrometry in blood-culture diagnosis. A fast and effective approach. *J Med Microbiol* 2012;61(Pt 3):323-331
22. Loonen AJ et al.: An evaluation of three processing methods and the effect of reduced culture times for faster direct identification of pathogens from BacT/ALERT blood cultures by MALDI-TOF MS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; e-pub;doi:10.1007/s10096-011-1480-y
23. Spanu T et al.: Direct MALDI-TOF Mass Spectrometry Assay of Blood Culture Broths for Rapid Identification of Candida Species Causing Bloodstream Infections: an Observational Study in Two Large Microbiology Laboratories. *J Clin Microbiol* 2012;50(1):176-179
24. Hoenigl M et al.: Impact of galactomannan testing on the prevalence of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Med Mycol* 2012;50(3):266-269
25. Aubry A et al.: Occurrence and kinetics of false-positive Aspergillus galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2006;44(2):389-394
26. Mancini N et al.: Molecular diagnosis of sepsis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Med Microbiol* 2008;57(Pt 5):601-604
27. von Lilienfeld-Toal M et al.: Utility of a commercially available multiplex real-time PCR assay to detect bacterial and fungal pathogens in febrile neutropenia. *J Clin Microbiol* 2009;47(8):2405-2410
28. Lamoth F et al.: Multiplex blood PCR in combination with blood cultures for improvement of microbiological documentation of infection in febrile neutropenia. *J Clin Microbiol* 2010;48(10):3510-3516
29. Link H: „Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen Prävention und Behandlung von Erkrankungssymptomen und therapiebedingten Nebenwirkungen“, 2006. Dt. Ärzte-Verlag, Köln. 470 S. ISBN 3-7691-0466-8
30. Raad I et al., ICAAC 2004. Abstract #M-669
31. Schering Plough Research Institute: Study Report P02952 2004.
32. Marr KA et al.: Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96(6):2055-2061
33. Robenshtok E et al.: Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5471-5489
34. Ullmann AJ et al.: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335-347
35. Cornely OA et al.: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348-359
36. Cullen M et al.: Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353(10):988-998
37. Bucaneve G et al.: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353(10):977-987
38. Bundesministerium für Gesundheit: Resistenzbericht Österreich - AURES 2010. Adresse: <http://www.ages.at/ages/gesundheit/mensch/antibiotikaresistenzen/aires-2010/>. Zuletzt aufgerufen 2011/12/14.
39. Peck-Radosavljevic M et al.: [4. Austrian consensus-statement for diagnosis and therapy of hepatitis B 2009]. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(9-10):280-302
40. Kohrt HE et al.: Antiviral prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Liver Dis* 2007;11(4):965-991, x
41. Yeo W et al.: Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90(7):1306-1311
42. Cornberg M et al.: [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Z Gastroenterol* 2011;49(7):871-930
43. Artz AS et al.: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3199-3202
44. Martyak LA et al.: Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2008;28(1):28-38
45. Kuderer NM et al.: Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10):2258-2266
46. Lopez AD et al. *Blood* 2006;108:475b (Abstr. #5512)
47. Lyman GH et al.: Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol* 2004;22(21):4302-4311
48. Lyman GH: Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(1):99-108
49. Luciani A et al.: Dose intensity correlate with survival in elderly patients treated with chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;66(1):94-96
50. Crawford J et al.: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325(3):164-170
51. Kuderer NM et al.: Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158-3167
52. Aapro MS et al.: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8-32
53. Lyman GH und Delgado DJ: Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2003;98(11):2402-2409
54. Lyman GH et al.: Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003;44(12):2069-2076
55. ÖGIT, 2010: Impfungen bei Immunschwäche und Immunsuppression. Adresse: www.oegit.eu (Menüpunkt "Publikationen"). Zuletzt aufgerufen 2011/12/14.
56. Antoniadou A und Giamarellou H: Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(4):1055-1090, x
57. Furno P et al.: Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002;2(4):231-242

58. Joukhadar C et al.: Plasma and tissue pharmacokinetics of cefpirome in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2002;30(7):1478-1482
59. Lortholary O et al.: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis* 2008;8(10):612-620
60. Rolston KV et al.: Oral moxifloxacin for outpatient treatment of low-risk, febrile neutropenic patients. *Support Care Cancer* 2010;18(1):89-94
61. Bodmann KF et al.: Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. Adresse: <http://www.p-e-g.org/aktuelles/435>. Zuletzt aufgerufen 2011/12/15.
62. Falagas ME et al.: Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10(1):43-50
63. Pankey GA: Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):470-480
64. Kelesidis T et al.: Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(5):895-904
65. Falagas ME und Kasiakou SK: Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1333-1341
66. Gamacho-Montero J et al.: Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1111-1118
67. Safdar N et al.: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):519-527
68. Paul M und Leibovici L: Combination antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2005;5(4):192-193; discussion 193-194
69. Garcia P et al.: Coagulase-negative staphylococci: clinical, microbiological and molecular features to predict true bacteraemia. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 1):67-72
70. Blot F et al.: Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354(9184):1071-1077
71. Schuetz P et al.: Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection* 2007;35(5):352-355
72. Beekmann SE et al.: Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2005;26(6):559-566
73. Raad I et al.: Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia: remove or retain? *Clin Infect Dis* 2009;49(8):1187-1194
74. ÖGIT, 2011: Gefäßkatheter-bezogene Infektionen. Adresse: www.oegit.eu (Menüpunkt "Publikationen"). Zuletzt aufgerufen 2011/12/15.
75. Jaksic B et al.: Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006;42(5):597-607
76. Chow AW et al.: Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Eur J Haematol Suppl* 1993;54:18-24
77. Hahn-Ast C et al.: An audit of efficacy and toxicity of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenia: is the different toxicity profile clinically relevant? *Infection* 2008;36(1):54-58
78. Chaftari AM et al.: Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(2):182-186
79. Rolston KV et al.: Daptomycin use in patients with cancer and neutropenia: data from a retrospective registry. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8(4):249-256, 290
80. Chemaly RF et al.: Tigecycline use in cancer patients with serious infections: a report on 110 cases from a single institution. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(4):211-220
81. Austria Codex Fachinformation Adresse: www.pharmazie.com. Zuletzt aufgerufen 2012/02/19.
82. Klastersky J: Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(2):105-112
83. Boogaerts M et al.: 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(6):412-422
84. Walsh TJ et al.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(10):764-771
85. Walsh TJ et al.: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346(4):225-234
86. Walsh TJ et al.: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351(14):1391-1402
87. Kuse ER et al.: Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369(9572):1519-1527
88. Maertens J et al.: Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1242-1250
89. Cordonnier C et al.: Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48(8):1042-1051
90. Hebart H et al.: A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(7):553-561
91. Pagano L et al.: The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematologica* 2011;96(9):1366-1370
92. Schneider T et al.: Pre-emptive diagnosis and treatment of fungal infections: evaluation of a single-centre policy. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(2):189-194
93. Maertens J et al.: European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3–2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(5):709-718
94. Einsele H et al.: Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006;107(7):3002-3008
95. van Esser JW et al.: Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99(12):4364-4369
96. Avetisyan G et al.: Respiratory syncytial virus infection in recipients of allogeneic stem-cell transplantation: a retrospective study of the incidence, clinical features, and outcome. *Transplantation* 2009;88(10):1222-1226
97. Zerr DM et al.: Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;40(7):932-940
98. Chakrabarti S et al.: Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* 2002;100(5):1619-1627
99. Lion T et al.: Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood* 2003;102(3):1114-1120
100. Morfin F et al.: In vitro susceptibility of adenovirus to antiviral drugs is species-dependent. *Antivir Ther* 2005;10(2):225-229
101. Englund P *Blood* 2004;104:58a (Abstract #189)

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch; Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. ÖÄZ-Supplementa sind Verlagsbeilagen, die über medizinische Themen, Indikationen und einzelne Substanzen informieren; ÖÄZ-Supplementa werden durch Sponsoring finanziert. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** K. Geissler, F. Thalhammer, P. Apfalter, G. Gastl, D. Geissler, M. Girschikofsky, P. Kalhs, F. Keil, R. Krause, C. Lass-Flörl, H. Ludwig, I. Mutz, M. Peck-Radosavljevic, W. Rabitsch, G. Weiss, C. Wenisch, A. Wölfler; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Archiv, **Titelbild:** Mauritius Images; **Auflage:** 11.000 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firmen Amgen, Astellas, Merck Sharp & Dohme und Novartis.

Mit finanzieller Unterstützung von

