

„Choosing wisely“

Pitfalls in der antimikrobiellen Therapie – Hinweise der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)

GEORG MASCHMEYER
HELMUT OSTERMANN
MARIE VON LILIENFELD-TOAL
CHRISTINA RIEGER
MARIA VEHRESCHILD
OLIVER CORNELY
DIETER BUCHHEIDT

Infektionen sind die häufigste therapieassoziierte Todesursache bei Patienten mit Krebserkrankungen. Diese Erkenntnis hat ihren Niederschlag gefunden in Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie von Infektionen. Nicht zuletzt der effektiveren Behandlung schwerwiegender Infektionen ist es zu verdanken, dass in den letzten Jahrzehnten die Lebenserwartung von Krebspatienten zugenommen hat (Ferrara & Schiffer 2013). Allerdings kann ein solcher Fokus auch zu einem übermäßigen Gebrauch von Antiinfektiva führen, mit der Folge einer Zunahme der Entwicklung von Resistenzen, vermeidbarer Nebenwirkungen (nicht zuletzt durch Arzneimittelinteraktionen) und unnötiger Behandlungskosten. Vor diesem Hintergrund möchte die AGIHO auf typische „Pitfalls“ in der Prophylaxe und Therapie von Infektionen bei Patienten mit malignen Systemerkrankungen hinweisen. Diese Fallstricke gilt es in der klinischen Praxis aber auch in der Erstellung von Verfahrensanweisungen oder Empfehlungen in Studienprotokollen zu beachten.

Häufige „Pitfalls“

1. Systemische antimikrobielle Prophylaxe

- Indikationen zur prophylaktischen Gabe antimikrobieller Substanzen müssen kritisch gestellt werden. So besteht bei Patienten mit **multiplem Myelom** unter Therapie mit Proteasom-Inhibitoren KEINE gesicherte Indikation zur Prophylaxe mit Azol-Antimykotika, Breitspektrumantibiotika, Cotrimoxazol oder CMV-wirksamen Virustatika (Ludwig et al 2018). Indiziert ist hier lediglich eine Zoster-Prophylaxe mit Aciclovir.
- Eine gesicherte Indikation für eine systemische **antibakterielle** Prophylaxe besteht bei Hochrisikopatienten mit einer mehr als 7 Tage anhaltenden Granulozytopenie <0.5 Gpt/L. Hier wird vorzugsweise Ciprofloxacin (2x500 mg täglich, in der Regel beginnend mit der Gabe der Chemotherapie) eingesetzt, wobei die lokale Resistenzlage unter gramnegativen Aerobiern (vor allem *E.coli*) die Größenordnung von 25% nicht überschreiten sollte. Zur Gabe von Levofloxacin ist der Rote-Hand-Brief des Herstellers von 2012 zu beachten. Eine (seltene) Indikation zur Gabe Meningokokken-wirksamer Antibiotika besteht bei Patienten unter Therapie mit Eculizumab, sofern sie keine Meningokokkenimpfung erhalten haben.
- Die prophylaktische Gabe von **Cotrimoxazol** zur Vermeidung einer ***Pneumocystis***-Pneumonie ist indiziert bei (und 6 Monate nach!) Behandlung mit Fludarabin, Cladribin oder ATG, nach allogener Stammzelltransplantation, unter Therapie einer ALL und bei Hodgkin-Patienten unter eskalierendem BEACOPP. Sie wird ebenso empfohlen bei Patienten unter Therapie mit Dexamethason oder anderen Glukokortikoiden mit einem Prednison-Dosisäquivalent von >0.4 /kg oder 16 mg täglich über mehr als 3 Wochen (Maertens ECIL 2016). Optional ist diese Indikation bei Patienten nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. Neu hinzugekommen ist die Cotrimoxazol-Prophylaxe für Patienten unter Idelalisib-Therapie (Fachinformation). Eine relevante Erhöhung des *Pneumocystis*-Risikos unter Substanzen wie Proteasom-Inhibitoren, Ibrutinib oder Ruxolitinib ist bislang NICHT gesichert.

- Die prophylaktische Gabe systemischer Azol-**Antimykotika** hat ebenfalls nur eine sehr limitierte Indikation: Posaconazol wird empfohlen bei AML-Patienten unter intensiver Chemotherapie mit einer Granulozytopenie <0.5 Gpt/L über mehr als 7 Tage sowie bei Patienten mit moderater bis schwerer GvHD nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aSZT). Fluconazol (bis Tag +100) wird empfohlen bei Patienten ohne klinisch relevante GvHD nach aSZT. Zur Infektionsprophylaxe bei neutropenischen Patienten besteht für Fluconazol KEINE generelle Indikation.

Indikationen zur systemischen **antiviralen** Prophylaxe sind ebenfalls sehr begrenzt und in der folgenden Tabelle aus Onkopedia (www.onkopedia.com) zusammengefasst.

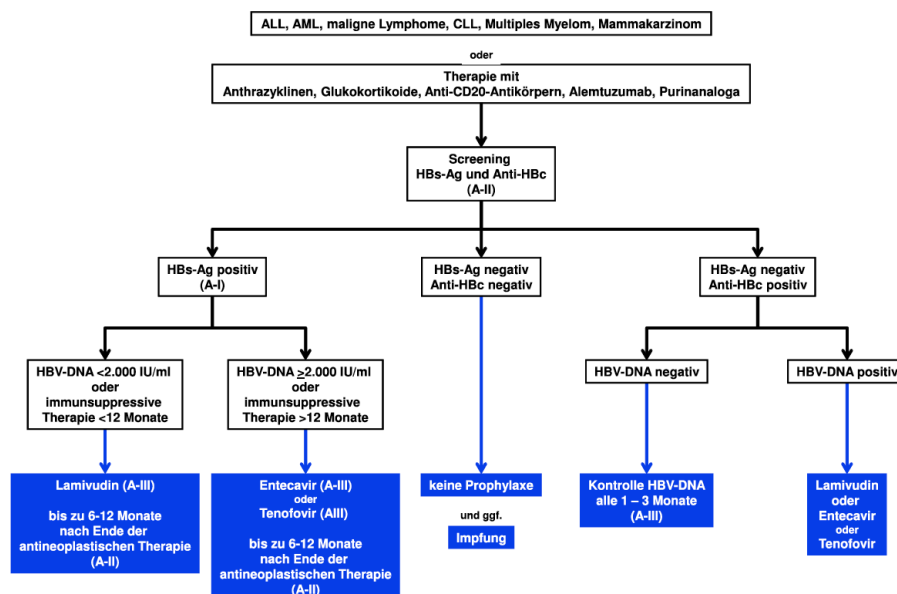
	Chemo-therapie	Rituximab	Alemtuzumab	Proteasom-Inhibitoren	Purin-Analoga	Autologe SZT
HSV/VZV	keine C-II	keine C-II	Aciclovir A-II	Aciclovir A-II	Aciclovir ¹ A-II	keine C-II
Influenza	Impfung A-II	Impfung B-III	Impfung B-III	Impfung A-III	Impfung B-III	Impfung B-III
CMV	keine C-II	keine C-II	keine B-II	keine C-III	keine C-III	keine C-II
EBV	keine E-III	keine E-III	keine E-III	keine E-III	keine E-III	keine E-III
Respiratori-sche Viren, Adenoviren	keine C-II	keine C-II	keine C-II	keine C-II	keine C-II	keine C-II
HCV	keine C-II	keine C-II	keine C-II	keine C-II	keine C-II	keine C-II

Legende:

¹bei folgenden Risikofaktoren: Zweitlinientherapie, Glukokortikoide, $CD4 < 50/\mu l$, Alter > 65 Jahre, Neutrophile $< 1.000/\mu l$

HSV - Herpes-simplex-Virus, VSV - Varicella-Zoster-Virus, CMV - Cytomegalievirus, EBV - Epstein-Barr-Virus, RSV - Respiratory Syncytial Virus, HCV - Hepatitis-C-Virus, HBV - Hepatitis-B-Virus

Für die medikamentöse **Prophylaxe von Hepatitis-B-Reaktivierungen** werden gesonderte Empfehlungen gegeben (www.onkopedia.com):



2. Diagnostik bei Verdacht auf Infektion in der Neutropenie

Für Patienten mit klinischen Zeichen einer Infektion in der Neutropenie sind aus AGIHO-Sicht einige wichtige Empfehlungen zu unterstreichen:

- Eine **alleinige** Erhöhung von Laborparametern wie CRP rechtfertigt nicht die Einleitung einer systemischen Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika; dies gilt auch für die Erweiterung oder Umstellung einer bereits laufenden antimikrobiellen Therapie. Sie kann aber Anlass zu erneuter (z. B. bildgebender) Diagnostik geben.
- Die sorgfältige **klinische Untersuchung** auf Hinweise auf einen möglichen Infektionsfokus (einschließlich ZVK-Eintrittsstelle, Lungen, Haut und sichtbaren Schleimhäuten, Abdomen und Perianalregion) ist von elementarer Wichtigkeit.
- Eine ausreichende Anzahl von **Blutkulturen** (mit ausreichender Befüllung) aus peripheren Venen und zentralen Venenkathetern (einschl. PORT) ist ebenso essentiell wie die Veranlassung einer **CT-Untersuchung der Thoraxorgane** bei Zeichen einer Atemwegsinfektion und nach 4 Tagen Fieberpersistenz trotz Breitspektrumantibiotika. Eine „Rundum“-Entnahme von Proben/Abstrichen zur ungezielten mikrobiologischen Diagnostik ist nicht indiziert und im Zweifelsfall irreführend hinsichtlich vermeintlich relevanter Infektionserreger.
- Ergebnisse **mikrobiologischer Kulturen** müssen kritisch hinsichtlich ihrer Einordnung als Infektionsursache vs. Standortflora vs. Ersatzflora unter laufender Antibiotikatherapie interpretiert werden. Enterokokken, koagulasenegative Staphylokokken oder *Candida*-Spezies sind keine Pneumonie-Erreger! Der einmalige Nachweis koagulasenegativer Staphylokokken in einer Blutkultur wird definitionsgemäß als Kontamination eingestuft.
- Bei Patienten mit respiratorischer Symptomatik und entsprechendem Risiko muss unverzüglich an **respiratorische Viren** gedacht werden.

3. Empirische antimikrobielle Therapie bei febriler Neutropenie

- Bei Patienten mit Fieber unklarer Genese besteht die initiale Behandlung aus einem pseudomonaswirksamen Beta-Lactam als **Monotherapie**. Der Zusatz weiterer Antibiotika ist nur gerechtfertigt bei a) einer bewiesenen ungewöhnlich hohen lokalen Resistenz gegen pseudomonaswirksame Beta-Lactame oder einer bekannten Besiedelung mit **MRSA** (oxacillin-resistentem *S.aureus*). Bei bekannter Besiedelung mit „**3-MRGN**“ bzw. „**ESBL**“ wird als pseudomonaswirksames Beta-Lactam Imipenem oder Meropenem gewählt.
- Die empirische antimikrobielle Therapie wird in der Regel 4 Tage unverändert gelassen. Ist nach dieser Zeit kein Ansprechen zu erkennen, wird die Diagnostik wiederholt und eine CT der Thoraxorgane veranlasst. Bei anhaltendem Fieber unklarer Genese ist der Zusatz eines **aspergilluswirksamen Antimykotikums** (liposomales Amphotericin oder Caspofungin) entscheidend. Die empirische Gabe von Vancomycin oder Teicoplanin ist auch in dieser Situation NICHT gerechtfertigt. Bei klinisch stabilen Patienten ist eine Fortführung der laufenden Therapie zulässig.
- Bei Ansprechen der Patienten wird die empirische Therapie für **insgesamt bis zu 7 Tagen** nach Eintreten der Entfieberung weitergeführt, solange die Neutropenie weiterbesteht.

4. Bei klinischem Infektionsfokus präemptiv (kalkuliert) behandeln!

- Ergibt die klinische oder bildgebende Diagnostik einen Hinweis auf einen Infektionsfokus, wird die empirische durch eine präemptive Therapie ersetzt. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Gabe **aspergilluswirksamer Antimykotika** (Voriconazol, Isavuconazol, liposomales Amphotericin) bei Patienten mit **Lungeninfiltraten**. „Atypische Erreger“ pulmonaler Infiltrate sind bei hospitalisierten Patienten mit Fieber in der Neutropenie nicht relevant. Der Einsatz von Makrolid-Antibiotika oder Fluorchinolonen zur Behandlung dieser Patienten ist nicht indiziert und (insbesondere bei Makroliden) mit dem Risiko schwerer Nebenwirkungen durch Arzneimittelinteraktionen assoziiert!

5. Einsatz von Reserveantibiotika

- Substanzen wie Linezolid, Daptomycin, Oritavancin, Dalbavancin, Ceftobiprol oder Tigecyclin haben **keinen Platz** in der EMPIRISCHEN Therapie febriler neutropenischer Patienten. Ihr Einsatz kann im Einzelfall bei mikrobiologisch gesicherter Infektionen in Absprache mit der Mikrobiologie/Infektiologie erfolgen.

6. Wichtige Grundsätze

- Die lokale Epidemiologie der nachgewiesenen Infektionserreger in der Hämatologie/Onkologie/Stammzelltransplantation muss regelmäßig überprüft werden, damit das lokale Resistenzprofil bekannt ist.
- Die Leitlinien der AGIHO (www.agiho.de; www.onkopedia.com) bieten für alle Aspekte der Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Hämatologie und Onkologie aktualisierte Leitlinien, die regelmäßig eingesehen und in der eigenen Klinik/Ambulanz implementiert werden sollten.
- Ein unbegründeter und übermäßiger Einsatz dient nicht der „Sicherheit“, sondern erhöht das Risiko arzneimittelbedingter Nebenwirkungen und der Ausbreitung von Resistenzen, die den erfolgreichen Einsatz systemischer Antiinfektiva dramatisch weiter einschränkt.

Literatur

Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. Lancet. 2013;381(9865):484-95.

Ludwig H, Delforge M, Facon T et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. Leukemia. 2018 May 2. doi: 10.1038/s41375-018-0040-1. [Epub ahead of print]

Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2016;71:2397-404.

www.onkopedia.com

www.agiho.de