

DOKUMENTIERTE INFEKTIONEN BEI HÄMATOLOGISCHEN UND ONKOLOGISCHEN PATIENTEN - EMPFEHLUNGEN ZUR DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Arbeitsgemeinschaft Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
- Fachgruppe der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie -

Arbeitsgruppe „Dokumentierte Infektionen“

Dr. D. Buchheidt, Mannheim (Koordination)

PD Dr. A. Böhme, Frankfurt/M.

Dr. O. Cornely, Köln

PD Dr. G. Fätkenheuer, Köln

Dr. H.-G. Fuhr, Wiesbaden

Dr. G. Heußel, Mainz

Dr. Ch. Junghanß, Rostock/Seattle

PD Dr. M. Karthaus, Hannover/Bielefeld

Dr. O. Kellner, Halle

PD Dr. W. Kern, Ulm

Dr. X. Schiel, München

Dr. O. Sezer, Berlin

PD Dr. Th. Südhoff, Bochum

Dr. H. Szelenyi, Berlin/New York

30-10-2000

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	Seite 3
Bakteriämie	Seite 8
Haut- und Weichteil-Infektionen	Seite 14
Infektionen des Gastrointestinaltraktes	Seite 21
Harnwegsinfekte	Seite 27
Infektionen im HNO-Bereich	Seite 32
ZNS-Infektionen	Seite 36
Seltene Infektionen	Seite 46
Literaturverzeichnis	Seite 47
Autoren	Seite 61

VORBEMERKUNG

Diagnostik und Therapie bei Fieber unklarer Genese bei hämatologischen und onkologischen Patienten, bei Pilzinfektionen, Infektionen nach Knochenmark- und Stammzelltransplantation, ZVK-assoziierten Infektionen und pulmonalen Infektionen/Lungeninfiltraten sowie die Prophylaxe infektiöser Komplikationen sind in den entsprechenden Leitlinien der „Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie“ der DGHO publiziert.

EINLEITUNG

Infektionen sind die wichtigsten Komplikationen nach intensiver zytoreduktiver Chemotherapie und konsekutiver Neutropenie. Die Intensivierung der zytostatischen Chemotherapie maligner Erkrankungen in den letzten Jahren, vor allem bei der Behandlung akuter Leukämien, geht mit höheren Remissionsquoten, aber auch einer steigenden Inzidenz von Infektionen einher. Bei 85 % der Patienten mit akuten Leukämien unter intensiver antileukämischer Therapie sind Neutropeniephasen von drei Wochen die Regel, nahezu alle diese Patienten machen auch Infektionen durch oder haben Fieberepisoden. Zwischen 5 und 30% dieser Infektionen verlaufen tödlich, von den tödlichen Komplikationen bei akuten Leukämien sind insgesamt ca. 70% durch Infektionen hervorgerufen. Die Therapie dieser Infektionen ist somit auch von größter klinischer wie prognostischer Relevanz.

Seit Anfang der siebziger Jahre wurden zahlreiche klinische Studien durchgeführt, die sich mit der Therapie von Infektionen bei neutropenischen Patienten beschäftigen. Die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten, die Entwicklung neuer Antibiotika mit Breitspektrum-Wirkprofilen und die Kenntnis epidemiologischer Zusammenhänge haben zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose bei diesen Infektionen geführt und ermöglichten damit die Durchführung intensiverer antineoplastischer Therapieschemata. Analysiert man diese Studien nach Art der Infektion, so zeigt sich, daß trotz intensiver Diagnostik nur bei etwa der Hälfte der Patienten eine klinische, mikrobiologische oder klinisch-mikrobiologische dokumentierte Infektion nachweisbar ist.

Die meisten dieser Studien wurden primär zur Therapie von Fieber unklarer Genese (FUO) konzipiert und ausgewertet; die epidemiologischen Daten zu dokumentierten Infektionen (mit Ausnahme der Inzidenz von Bakteriämien) sind daher spärlich. Eine dezidierte Auswertung des Outcome von Patienten mit dokumentierten Infektionen wurde in der multizentrischen Studie I der Arbeitsgruppe Infektionen in der Hämatologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG-Studie I, 1985-1990) durchgeführt. Im Folgenden sind exemplarisch die Daten dieser Studie dargestellt. Bei 1573 auswertbaren Patienten lag als Infektionsart „Fieber unklarer Genese“ (FUO) bei 800 Patienten (50,9%) vor, dokumentierte Infektionen fanden sich bei 773 Patienten (49,1%) (initial oder im Verlauf), davon hatten 17,1% der Patienten Lungeninfiltrate, 14,1% der Patienten primäre Bakteriämien und/oder Fungämien, 12,6% andere klinisch dokumentierte Infektionen (CDI) und 5,3% klinisch und mikrobiologisch dokumentierte (CMDI) Infektionen. Die Responderate bei dokumentierten Infektionen lag signifikant niedriger als bei FUO, am schlechtesten bei Lungeninfiltraten. Zwischen Bakteriämie/Fungämie, CDI und CMDI fanden sich keine signifikanten Unterschiede im An-

sprechen. Von 198 Patienten mit anderen CDI (ohne Lungeninfiltrate) hatten 113 entzündliche Hautinfiltrate oder eine ZVK-assoziierte Infektion, 57 abdominelle oder perianale und 28 Patienten andere Infektionszeichen. 84 Patienten hatten andere CMDI (26 Haut-/ZVK-Infektionen, 18 Harnwegsinfektionen, 15 abdominelle/perianale und 25 andere infektionen), 38 CMDI mit Keimnachweis aus Blutkulturen, 46 Keimnachweis aus anderen Quellen. 222 Patienten hatten eine Bakteriämie/Fungämie, dabei 197 (88,7%) einen, 25 (11,3%) mehrere Erreger in der BK. Die Ansprechrate bei Bakteriämie/Fungämie lag bei 81,5%, ohne Unterschied zwischen mono- oder polymikrobieller Infektion, die Sterblichkeit in dieser Patientengruppe betrug 13,5%. Patienten mit Lungeninfiltraten hatten mit einer Sterblichkeit von 21,6% die schlechteste Prognose, gefolgt von den Patienten mit klinisch und oder mikrobiologisch gesicherten Infektionen. Die Sterblichkeit in der Patientengruppe mit FUIO betrug 6,1%. Während Lungeninfiltrate in der überwiegenden Mehrzahl erst nach Tag 6 gesichert wurden, wurden die meisten anderen dokumentierten Infektionen überwiegend innerhalb der ersten fünf Tage diagnostiziert (1-3).

In der PEG-Studie II (1991-1996) wurde bei 96 von 707 Patienten eine Bakteriämie und/oder Fungämie diagnostiziert (13,6%), bei 90 Patienten waren Lungeninfiltrate nachweisbar (12,7%), andere dokumentierte Infektionen bei 87 Patienten (12,3%). Die Responserate lag auch hier bei Patienten mit dokumentierten Infektionen schlechter als bei Patienten, bei denen Fieber das einzige Infektionszeichen war (und blieb) (4-6).

Generell ist zu erwarten, daß eine mikrobiologische Erregersicherung in ca. 15-20% der Fälle gelingt, v.a. im Initialzeitraum der Neutropenie-Episode; im weiteren FUIO-Verlauf nimmt die Anzahl positiver mikrobiologischer Befunde deutlich ab (PEG I, PEG II). Eine klinische Dokumentation einer Infektion ist bei etwa 15% der Patienten möglich, 15 bis 20% aller Hochrisikopatienten entwickeln Lungeninfiltrate (7).

Definitionen

Die Infektionen in der febrilen Neutropenie lassen sich nach den Empfehlungen der Konsensuskonferenz der International Immunocompromised Host Society und der Infectious Diseases Society of America wie folgt einteilen (8):

Fieber unklarer Genese:

Als Fieber unklarer Genese (»fever of unknown origin«, FUIO) wird neu aufgetretenes Fieber ohne richtungweisende klinische oder mikrobiologische Infektionsbefunde gewertet: Fieber einmalig (oral), ohne erkennbare Ursache, von $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ für mindestens eine Stunde anhaltend oder zweimal innerhalb von 12h.

Klinisch gesicherte Infektion:

Als klinisch gesicherte Infektion (»clinically documented/defined infection«, CDI) gilt Fieber in Verbindung mit einem diagnostisch eindeutigen lokalisierten Befund, beispielsweise einer Pneumonie oder einer Haut-Bindegewebe-Infektion, dessen mikrobiologische Pathogenese jedoch nicht bewiesen werden kann oder der einer Untersuchung nicht zugänglich ist.

Mikrobiologisch gesicherte Infektion mit oder ohne Bakteriämie:

Eine mikrobiologisch gesicherte Infektion (»microbiologically documented/defined infection«, MDI) liegt vor, wenn neben einem lokalisierbaren Infektionsbefund ein zeitlich und mikrobiologisch plausibler Erregernachweis gelingt oder wenn Infektionserreger in der Blutkultur auch ohne lokalisier-

ten Infektionsherd nachweisbar sind. Für koagulasenegative Staphylokokken und *Corynebacterium Species* ist ein mindestens zweimaliger Nachweis aus separat entnommenen Blutkulturen erforderlich, während ein einmaliger Nachweis als Kontamination gewertet wird. Bei Lungeninfiltraten wird der Nachweis in der Blutkultur oder der bronchoalveolären Lavage als zuverlässig angesehen, während Rachenabstriche, Sputum, Saliva oder Mundspülflüssigkeit nur im Falle des Nachweises obligat pathogener Erreger im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Lungeninfiltraten verwertbar sind. Bei abdominellen Infektionssymptomen wird der Nachweis von *Clostridium difficile* mit gleichzeitigem Toxinnachweis aus der Stuhlprobe als Erregersicherung akzeptiert, während andere potentiell pathogene Erreger in mindestens zwei konsekutiven Stuhlproben nachweisbar sein müssen. Bei katheterassoziierten Infektionen ist die positive Blutkultur in Verbindung mit dem Nachweis des gleichen Infektionserregers aus dem entfernten Kathetermaterial oder mit einem Abstrich von einer entzündeten Einstichstelle erforderlich. Bei Harnwegsinfektionen wird ein pathologisches Isolat in signifikanter Keimzahl gefordert, bei Wundinfektionen der Keimnachweis aus Abstrich- oder Punktionsmaterial.

Allgemeine Therapierichtlinien

Grundlage jeder interventionellen antibiotischen Therapie bei febriler Neutropenie sind validierte, evidenz-basierte Therapiekonzepte, die auch in der Primärtherapie dokumentierter Infektionen durchgeführt werden müssen. Für diese allgemeinen Therapierichtlinien (Indikation, Durchführung, Therapiedauer, Responsekriterien, Modifikationen, Diagnostik usw.) wird auf die Publikation der Arbeitsgruppe „FUO“ (1999; Update Mai 2000) (9,10) verwiesen. Die initialen Therapieprotokolle beinhalten entweder die Kombination eines Acylamino-Penicillins oder eines Dritt-/Viertgenerations-Cephalosporins, jeweils mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum, oder eine Monotherapie mit Ceftazidim, Cefepim, Piperazillin plus Tazobaktam oder mit einem Carbapenem.

Die Identifikation eines klinischen Fokus oder ein mikrobiologisch geführter Erregernachweis kann eine optimierte Therapie gestatten, die gegenüber einer empirischen oder kalkulierten Therapie gezielter durchgeführt werden kann und weniger Toxizität aufweisen kann. Die Responsequoten und die Überlebensraten bei Patienten mit DI sind dennoch schlechter als bei Patienten, bei denen Fieber das einzige Zeichen einer (möglichen) Infektion ist. Bei positivem Erregernachweis oder bei klinischer Dokumentation einer Infektion ist lediglich eine Modifikation der beizubehaltenden initialen Breitspektrumtherapie indiziert, da bei neutropenischen Infektionen Mischinfektionen vorliegen können und die Ergebnisse der durchgeführten diagnostischen Bemühungen relativ schlecht sind.

Während die Befunde bei klinisch gesicherten Infektionen häufig eindeutiger und richtungsweisender sind, ist bei mikrobiologisch dokumentierter Identifikation eines (potentiellen) Infektionserregers und bei der in-vitro-Resistenztestung jedoch zu bedenken, daß die Situation einer schweren Immunsuppression eine eindeutige Beurteilung/Bewertung der pathogenen Relevanz der diagnostizierten Keime erschwert; es besteht hier die Gefahr falscher Kausalannahmen bei unkritischer Wertung (11-13). Ein Beispiel ist die Wertung koagulasenegativer Staphylokokken als Infektionserreger bei Lungeninfiltraten und bei alleinigem, einmaligem Nachweis dieses Keimes aus der Blutkultur (12).

Problematisch ist die Wertung eines Keimnachweises aus Bereichen, die einer Besiedlung durch primär apathogene Keime unterliegen, z. B. aus dem HNO-Bereich, aus der Analregion usw., und die Zuordnung dieser Keime zu pathologischen Befunden (z. B. als Pneumonie-Erreger oder Erreger intraabdomineller Infektionen). Bei der Interpretation mikrobiologischer Befunde dürfen kolonisierende Mikroorganismen wie beispielsweise vergrünende Streptokokken, koagulasenegative Staphylokokken oder Enterokokken aus Mundhöhle und Oropharynx nicht als Erreger pulmonaler Infiltrate fehlinterpretiert werden. Ebenso darf der Nachweis einer selektierten Restflora, z. B. in Analabstrichen nach Antibiotikatherapie nicht überbewertet werden (12). Weitere Fehleinschätzungen können bei Verunreinigungen der Blutkulturen (insbesondere bei Abnahme aus liegenden Venenkathetern) entstehen, wenn hierbei einmalig nachgewiesene Keime als Bakteriämieerreger betrachtet werden (siehe auch Publikation der Arbeitsgruppe „ZVK-assoziierte Infektionen“, Fätkenheuer et al., 2000).

Die Interpretation mikrobiologischer Ergebnisse kann also nur im plausiblen klinischen Kontext erfolgen, um falsche Kausalzusammenhänge zwischen Keimnachweis und manifester Infektion auszuschließen. Die Bewertung sollte zudem in Betracht ziehen, daß weitere, bisher nicht nachgewiesene Erreger an der klinischen Symptomatik beteiligt sein können. Zusätzlich darf die Entwicklung von Zweit- und Folgeinfektionen, z. B. *Aspergillus*-Infektionen bei Hochrisikopatienten, trotz eines vorliegenden anderen positiven mikrobiologischen Befundes, nicht außer Acht gelassen werden, vor allem wenn sich der klinische Zustand des Patienten nicht stabilisiert.

Der Effekt einer empirischen Therapie ist häufig schon absehbar, wenn der mikrobiologische Befund eintrifft; eine eventuelle Modifikation der antibiotischen Therapie erfolgt dann wiederum unter strikter Berücksichtigung klinischer Befunde. Beim Nachweis eines plausiblen Erregers (aus relevantem Untersuchungsmaterial), der dem klinischen Verlauf entspricht, sollte sich die Antibiotikaauswahl nach folgenden Kriterien richten:

- Resistenzspektrum der Erregertestung
- Pharmakokinetik der Antibiotika (Fokus)
- Pharmakologische Interaktionen
- Toxizitäts- / Nebenwirkungsprofil
- Individuelle Kontraindikationen des Patienten
- Klinikinterne Erfahrung usw.
- Ökonomische Gesichtspunkte

(11,12,14).

Die Supplementierung spezifischer Antibiotika ist auch indiziert, wenn unter laufender empirischer Therapie neue Infektionslokalisationen nachweisbar werden oder eine bestehende klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion progredient ist. Diese gezielte Modifikation richtet sich dann nach den erwarteten Erregern, wie beispielsweise Staphylokokken bei Haut- oder Weichteil-Infektionen und nach den Erregern, für die die bestehende Antibiotika-Therapie Lücken aufweist. Bei zu „schmaler“, befundbezogener Therapie werden Disseminierung nicht erfasster Erreger und raschere Erregerwechsel und/oder Sekundärinfektionen möglich (9).

Zu risikoadaptierten Therapiemodifikationen existieren bislang keine validen Daten.

Ziel dieser Publikation ist es, Diagnostik und Therapie wichtiger und häufiger klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierter Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Patienten anhand publizierter Daten darzustellen und Empfehlungen für das Management dieser Infektionen im klinischen Alltag zu geben.

BAKTERIÄMIE

Bakteriämien gehören zu den häufigsten dokumentierten Infektionen während neutropenischer Episoden. Sie entstehen einerseits durch Translokation von aeroben Gram-negativen Stäbchen (häufig: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*; seltener: *Proteus* spp, *Enterobacter* spp.) aus dem Intestinaltrakt in die Blutstrombahn (Tabelle 1) Bei aggressiver Chemotherapie spielen auch weniger virulente, saprophytäre Mikroorganismen der Schleimhäute (oropharyngeal und intestinal) eine Rolle, z.B. vergrünende Streptokokken, *Fusobacterium* spp. u.a., insbesondere bei Suppression der aeroben Gram-negativen Stäbchen durch eine effektive Chemoprophylaxe. Die zunehmende Verwendung von zentralen Venenkathetern mit intensiver, länger-dauernder parenteraler Medikation hat in den letzten 20 Jahren andererseits zu einem beträchtlichen Anstieg katheterassoziierter Bakteriämien geführt. Eintrittspforte sind die Haut an der Kathetereinstichstelle sowie die Katheteranschlußstücke – Hautsaprophyten des Patienten und des medizinischen Personals sind die Haupterreger. Selten sind Bakteriämien durch kontaminierte Infusions- oder Injektionsflüssigkeiten oder Blutprodukte verursacht. Die Bakteriämiehäufigkeit sowie das -erregerspektrum bei neutropenischen Patienten hängen damit im wesentlichen von drei Faktoren ab: Neutropeniedauer und -stärke (bzw. Aggressivität der Chemotherapie), Wirksamkeit einer antibakteriellen Prophylaxe (Suppression aerober Gram-negativer Stäbchen in der Darmflora bzw. von Streptokokken in der Mundflora) und Venenkatheterverwendung (Katheterart, Pflege, Liegedauer).

Diagnostik

Die Diagnose wird durch Blutkulturen gesichert. Eine hohe Ausbeute ist bei Verwendung hoher Volumina (bei Erwachsenen 20 ml, verteilt auf zwei Blutkulturflaschen) und mindestens zweier, am besten dreier Entnahmen bei Fieberbeginn - davon mindestens eine Venenpunktion - gewährleistet. Eine ausreichende Desinfektion der Entnahmestelle (70% Alkohol; Einwirkzeit bis Trocknung; zweite Desinfektion mittels alkoholgetränktem sterilen Tupfer) ist notwendig. Das Wechseln der Kanüle vor Beimpfen der Blutkulturflaschen und eine Desinfektion des zu durchstechenden Gummistopfens sind erforderlich. Durch Verdünnung mit Nährmedium wird eine noch inhibitorische Restaktivität des Blutes und eventueller antimikrobieller Substanzen reduziert (15). Die Verwendung von Kunstharzen in Blutkulturflaschen kann die Ausbeute bei Patienten mit laufender antibakterieller Behandlung jedoch noch gering verbessern. Wichtig ist ein rasches (innerhalb einer Stunde) Einstellen der Flaschen in einen Brutschrank – falls notwendig auf Station. In konventionellen Verfahren nicht oder unzuverlässig angezüchtet werden Mykobakterien, Leptospiren, Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen sowie Fadenpilze. Die Diagnose einer katheterassozierten Bakteriämie gelingt vor Entfernen des Katheters nur mit vergleichenden quantitativen Blutkulturen; jedoch können der Nachweis bestimmter Erreger und bestimmte klinische Symptome Hinweise sein. Im Falle von koagulase-negativen Staphylokokken und anderen Hautsaprophyten (z.B. Corynebakterien oder *Propionibacterium* spp.) ist eine echte Bakteriämie nur dann anzunehmen, wenn mindestens zwei positive Blutkulturen – davon mindestens eine peripher-venöse – mit identischem Erreger inklusive identischem Antibiotogramm vorliegen.

Erregerart und –häufigkeit

Bei prophylaktisch unbehandelten, neutropenischen Patienten mit Fieber schwankt die Bakteriämiehäufigkeit zwischen 5 und 35% - die Hälfte bis zwei Drittel der Erreger sind aerobe Gram-negative Stäbchen (16-19). Bestimmte Erreger werden in bestimmten Patientensubgruppen gehäuft beobachtet (Tabelle 1). Antibakterielle Prophylaxe kann die Häufigkeit und das Erregerspektrum von Bakteriämien wesentlich verändern. Durch effektive Fluorochinolon-Prophylaxe bei Patienten mit akuter Leukämie beispielsweise läßt sich der Inzidenz Gram-negativer Bakteriämien deutlich reduzieren (von etwa 20-25% auf <3%), Ähnliches gilt auch für die Prophylaxe mit Cotrimoxazol (20). Die Verwendung bestimmter Substanzen (vor allem Norfloxacin und bei niedrigen Dosen von Ciprofloxacin) kann jedoch zugleich zu einem Anstieg von Streptokokken-Bakteriämien führen (21). Unter Fluorochinolonprophylaxe leicht vermehrt finden sich auch Bakteriämien durch sogenannte Nonfermenter (bestimmte Pseudomonaden, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Alcaligenes* u.a.). Die Inzidenz von Bakteriämien durch koagulasenegative Staphylokokken bleibt damit unbeeinflusst.

Klinische Syndrome - Komplikationen

Bakteriämische Infektionen bei neutropenischen Patienten können komplikationslos und – abgesehen von Fieber – ohne spezifische Symptome verlaufen. Andererseits sind rasche Entwicklungen in einen septischen Schock zu befürchten. Bestimmte Erreger sind nicht selten mit bestimmten klinischen Syndromen assoziiert (Tabelle 2) und führen häufiger zu einer schweren Sepsis oder septischem Schock. Die Letalität der Bakteriämie bei neutropenischen Patienten beträgt insgesamt etwa 10 bis 15%. Ungünstiger verlaufen polymikrobielle Bakteriämien, Bakteriämien durch Pseudomonaden oder Clostridien, Bakteriämien mit Entwicklung eines Schocks, Bakteriämien mit Pneumonie oder ausgedehnter Weichteilphlegmone (21,22). Die Letalität Gram-positiver Bakteriämien ist sehr unterschiedlich: koagulasenegative Staphylokokken führen nur ausnahmsweise zur schweren Sepsis und sind nur in Einzelfällen als tödliche Infektion beschrieben, obwohl sie mit empirischen initialen Antibiotika meist nicht adäquat behandelt sind. Viridans-Streptokokken-Bakteriämien sind dagegen häufiger kompliziert durch Lungenversagen und dann lebensbedrohlich (Tabelle 2). Trotz vergleichsweise häufigen Bakteriämien ist die bakterielle Endokarditis eine seltene Komplikation bei neutropenischen Patienten – vermutlich mitbedingt durch die infolge Thrombozytopenie erschwerte Ausbildung einer Vegetation. Bakteriämien mit Lungeninfiltraten sind eine diagnostische Herausforderung. Primäre bakterielle Pneumonien, septische pulmonale Emboli und bakteriämieunabhängige Zweit-Infektionen (z.B. durch Fadenpilze) müssen unterschieden werden. Gelegentlich (Häufigkeit ~5% nach größeren Studien) werden Bakteriämien als Superinfektionen bzw. sogenannte Durchbruchbakteriämien beobachtet. Ursachen sind Erregerresistenz oder Toleranz (d.h. fehlende Bakterizidie) oder Fremdkörperinfektionen. Nach zwei bis drei Tagen persistierendem Fiebers sollten daher Kontrollblutkulturen angelegt werden. Zahlreiche Spezies sind in Fallberichten oder kleinen Fallserien als ungewöhnliche, seltene Bakteriämieerreger bei neutropenischen Patienten beschrieben (23). Dabei lassen sich durchaus einige Charakteristika bezüglich Patientengruppe, Antibiotikaresistenz und klinischer Symptome erkennen (Tabelle 2). Erstaunlich selten sind bei Leukämiepatienten Bakteriämien durch *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* – ansonsten zu den häufigsten Bakteriämieerregern

gehörend.

Therapie

In den meisten Fällen sind die Bakteriämieerreger durch die initiale empirische Therapie adäquat behandelt – unterstellt man eine Behandlung mit einem pseudomonaswirksamen β -Lactam-Antibiotikum (gemäß den Empfehlungen zur interventionellen Therapie bei unerklärtem Fieber während Neutropenie (9,10)). Lücken der Initialtherapie stellen in erster Linie koagulasenegative Staphylokokken dar. Sie sind zu etwa 80-90% β -lactam- (Oxazillin-) resistent. Bei mehrfachem Nachweis oxacillinresistenter, koagulasenegativer Staphylokokken ist die zusätzliche Gabe eines Glykopeptids notwendig (Tabelle 3). Eine empirische Therapie mit Glykopeptiden ist dagegen nicht nötig (24,25). Aufgrund des Antibiogramms, des weiteren klinischen Verlaufs bzw. bei bestimmten Erregern können andere Modifikationen sinnvoll sein oder notwendig werden. Die erwartete Zeit bis zur Entfieberung bei adäquater Therapie beträgt zwischen 1 und 7 Tagen. Sie ist im Mittel bei Streptokokken-Bakteriämien länger als bei den meisten anderen Erregern (21). Der Zeitpunkt für Modifikationen bei gemäß Antibiogramm adäquater Therapie ist daher nicht starr auf (die oft verwendeten) drei Tage festzulegen. Bei gutem Ansprechen sollte die Behandlungsdauer mindestens 5 Tage über die Entfieberung hinaus weitergeführt werden (Ausnahme: Therapiedauer nach einer durch *Staph. aureus* verursachten Bakteriämie: zwei bis drei Wochen). Vielfach wird eine Therapie bis zur Neutrophilenregeneration empfohlen. Unklar ist, inwieweit man auf gezielte Therapie mit Schmalspektrumantibiotika wechseln kann. Bei Patienten mit längerdauernden Neutropenien ist ein solches Vorgehen mit einem erhöhten Risiko von Superinfektionen assoziiert (26). Vielerorts praktiziert wird in Fällen Gram-positiver Bakteriämie, in denen eine gezielte Therapie mit Schmalspektrumantibiotika möglich ist, die Wiederaufnahme einer gegen Gram-negative Bakterien gerichteten oralen Chemoprophylaxe (z.B. mit einem Fluorochinolon). Neuere Studien weisen daraufhin, daß Bakteriämien beim neutropenischen Niedrigrisiko-Patienten durchaus auch mit oralen Fluorochinolonen (mit oder ohne orales β -Lactam-Antibiotikum) behandelbar sind. Voraussetzung ist, daß die Infektion nicht unter Fluorochinolon-Prophylaxe aufgetreten ist und daß es sich um einen gut empfindlichen Erreger handelt, d.h. die meisten gram-positiven Bakteriämien stellen keine geeignete Indikation dar.

Tabelle 1: Häufige Bakteriämieerreger – epidemiologische Aspekte.

Erregerart	Kommentar
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., andere <i>Enterobacteriaceae</i>	Aus der intestinalen Mikroflora; bei Patienten ohne effektive Chemoprophylaxe die häufigsten Erreger (relative Häufigkeit >50%); bei Patienten mit effektiver Chemoprophylaxe extrem selten
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Feuchtkeim; wird oft auch mit rohem Gemüse, Obst und Salat ver-

	zehrt; Inzidenz rückläufig
Nicht- <i>P.aeruginosa</i> - Nonfermenterstäbchen (wie <i>Stenotrophomonas maltophi-</i> <i>lia</i> , <i>Burkholderia</i> spp., <i>Acine-</i> <i>tobacter</i> spp., u.a.)	Feuchtkeime; kolonisieren teilweise Haut und Schleimhäute; werden teilweise auch in Infusionslösungen gefunden; unübersichtliche Taxonomie; Inzidenz ansteigend
Vergrünende Streptokokken (<i>Streptococcus mitis</i> , <i>S.oralis</i> , <i>S.gordonii</i> , u.a.)	Gehäuft bei effektiver Suppression gram-negativer Stäbchen in der Darmflora; aggressive Chemotherapie (klassisch: Hochdosis-Ara-C) bzw. Mucositis und Herpes-simplex-Infektion als Risikofaktoren; gehören zur physiologischen Standortflora der Mundhöhle und des oberen Gastrointestinaltraktes
Koagulasenegative Sta- phylokokken (<i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , u.a.)	Meist fremdkörperassoziiert; bei Hochrisikopatienten in ~10-20% als Bakteriämieerreger zu erwarten; Hautsaprophyten; häufigste Kontaminanten von Blutkulturen

Tabelle 2: Bakteriämieerreger – klinische Aspekte.

Erregerart	Kommentar
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., andere <i>Enterobacteriaceae</i>	In etwa 20% schwer verlaufend (schwere Sepsis – septischer Schock); oft kein Fokus; selten katheterassoziiert; <i>Enterobacter</i> spp. und <i>Klebsiella</i> spp. gelegentlich Produzenten von Breitspektrum- β -Lactamasen oder Cephalosporinasen; Fluorchinolonresistenz seit 1990 ansteigend
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Häufiger assoziiert mit fulminanter schwerer Sepsis; Weichteilinfektionen inkl. perianale/perineale Phlegmonen, Pneumonie; gelegentlich multiresistent; Fluorchinolonresistenz ansteigend
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Gehäuft als Superinfektion in Kliniken mit hohem Carbapenemverbrauch; hohe Letalität in einigen Statistiken; klinisch ähnlich <i>P.aeruginosa</i> -Infektionen
<i>Acinetobacter</i> spp.	Meist katheterassoziierte Bakteriämien
Andere Nonfermenter	Meist katheterassoziierte Bakteriämien; oft unvorhersehbare Antibiotikaresistenzen; oft scheinbar unkompliziert, jedoch gewisses Potential als Erreger von (Rechtsherz-) Endokarditis
Vergrünende Streptokokken (<i>Streptococcus mitis</i> , <i>S.oralis</i> , <i>S.gordonii</i> , u.a.)	An sich niedrig virulente Mikroorganismen, dennoch gehäuft assoziiert (nach Hochdosis-Chemotherapie) mit Entwicklung einer schweren Sepsis mit Lungenversagen; Letalität insgesamt ~10%, bei schwerer Sepsis mit Lungenversagen ~30-40%; in manchen Kliniken bis zu 10% Penicillinresistenz
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Selten bei hospitalisierten Patienten mit Neutropenie; klinisch Bakteriämie mit oder ohne Pneumonie
<i>Enterococcus</i> spp.	Selten; als Komplikation einer schweren Darmmucositis; als Superinfektion unter Cephalosporintherapie; Kontrollkulturen nach Therapieende sinnvoll (Endokarditis) Cave: <i>E. faecium</i> ist Ampicillin-resistent, gelegentlich auch Glykopeptid-resistent
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	Selten; bei oropharyngealer Mucositis; auch katheterassoziiert, bei Kindern auch als Meningitis
Koagulasenegative Staphylokokken (<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , u.a.)	Meist katheterassoziiert; niedrig virulente Mikroorganismen; können bei lange persistierender Bakteriämie Endokarditis oder Osteomyelitis auslösen; häufigster Kontaminant von Blutkulturen
Corynebakterien	Hautsaprophyten; oft Kontaminanten von Blutkulturen; auch katheterassoziiert; <i>C.jejikeium</i> multiresistent
<i>Bacillus</i> spp.	Selten; meist katheterassoziiert

<i>Staphylococcus aureus</i>	Unerwartet selten; aggressive Therapie notwendig; teilweise katheterassoziiert
Mundhöhlenanaerobier (<i>Fusobacterium</i> spp., <i>Leptotrichia buccalis</i> , <i>Capnocytophaga</i> spp.)	Selten; meist assoziiert mit oropharyngealer Mucositis; meist unkomplizierte Infektionen
Darmananaerobier (<i>Bacteroides</i> -Gruppe, <i>Clostridium</i> spp.)	<i>Bacteroides</i> gelegentlich als Superinfektion einer Darmmucositis – insbesondere bei Cephalosporintherapie; <i>C.septicum</i> gefürchtet wegen fulminanter schwerer Sepsis; nicht selten bei Patienten mit kolorektalen Tumoren; <i>C.perfringens</i> gefürchtet wegen fulminanter intravaskulärer Hämolyse und nekrotisierender Enteropathie
Sonstige Anaerobier	Selten (<i>Lactobacillus</i> spp.); <i>Propionibacterium</i> spp. meist Kontaminant
Atypische Mykobakterien	Selten; meist katheterassoziiert (<i>M.fortuitum</i>); nahezu immer Rezidive bei Belassen des Katheters in situ

HAUT- UND WEICHTEILINFEKTIONEN

Diagnostik und Therapie

Bei allen Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, auch lokalisierten, muß eine Inspektion der gesamten Haut und der Schleimhäute erfolgen. Von der Läsion ist eine mikrobiologische Diagnostik (Abstriche, Eiter-/ Sekretgewinnung) zwingend erforderlich. Blutkulturen sollten bei Symptomen und / oder Verdacht auf eine systemische Infektion vor Beginn der Therapie abgenommen werden. Bei unklaren oder therapieresistenten Befunden sollte frühzeitig eine Hautbiopsie angestrebt werden, um Pilzinfektionen der Haut nicht zu übersehen, insbesondere bei knochenmarktransplantierten Patienten. Kultur und Direktpräparate zum Nachweis oder Ausschluß einer tuberkulösen Weichteilinfektion sind bei entsprechendem Verdacht in die Diagnostik einzubeziehen.

Bei Haut- und Weichteil-Infektionen ist die Sonographie zur Diagnostik, Lokalisation und gezielten Punktion hilfreich, gelegentlich auch die bildgebende Diagnostik mit CT oder MRT (Fasziitis) (27). Die Therapie bei immunsupprimierten Patienten besteht in der Regel in einer systemischen antibiotischen Therapie unter besonderer Berücksichtigung der für die Haut- oder Weichteilinfektion verantwortlichen Erreger. Über lokale Maßnahmen muß von Fall zu Fall entschieden werden.

Biopsie

Die Hautbiopsie wird bei gegebener Indikation in Lokalanästhesie unter sterilen Bedingungen durchgeführt (28). Zerkratzte, verkrustete, lokal anbehandelte Herde sind meist unergiebig. Stets sollte auch ein Stück gesunde Haut im Präparat enthalten sein (Beurteilung der Läsionsgrenze ist wichtig). Bei kleinen Läsionen kann sie als Hautstanzung erfolgen: Die PE erfolgt mit einem zylindrischen Messer (Einmalgeräte bis 8mm Durchmesser), das unter drehender Bewegungen durch Epidermis, Dermis und Subkutangewebe schneidet. Der Gewebszylinder wird an der Basis mit der Schere abgeschnitten. Die Wunde wird durch Einzelnähte geschlossen (28). Größere Biopsien werden als ovaläre Exzision mit dem Skalpell durchgeführt (29). Dies sollte jedoch bei bestehender Thrombopenie nur bei dringender Indikation wegen der erhöhten Blutungsgefahr durchgeführt werden (30). Entsprechend der Indikation sollte das gewonnene Gewebe in einem sterilen Behälter transportiert werden, durch Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung muß ein Austrocknen der Probe verhindert werden (31). Größere Proben können auch zum Schutz vor Austrocknung in einem reduzierenden Konservierungsmedium (z.B. Port-A-Cul) transportiert werden (32)

Infektionen

Herpes simplex- und Varizella Zoster- Virusinfektionen

Infektionen mit Viren der Herpes-Gruppe stellen in der Regel eine Reaktivierung von endogenen Viren dar, wie dies beim Herpes labialis und Herpes zoster der Fall ist. Primärinfektionen sind selten. Bei immunsupprimierten Patienten, unter Therapie mit hochdosierten Kortikoiden, Purinanaloga und insbesondere bei transplantierten Patienten, führen Reaktivierungen dieser endogenen Viren oft zu kutanen Manifestationen und / oder viszeralen Disseminierung, die lebensbedrohlich

sein können.

Die Prävalenz von Antikörpern bei Erwachsenen liegt für HSV-1 bei 95%, für HSV-2 bei 25% und für VZV bei 90% (33). Nur wenige Daten zur Inzidenz von Infektionen mit HSV und VZV bei hämatologischen und onkologischen Patienten liegen vor. Die Frequenz von Infektionen mit HSV bzw. VZV in verschiedenen Gruppen immunsupprimierter Patienten liegt bei der ALL bei 75% bzw. 17%, bei Knochenmarktransplantierten Patienten bei 40 – 60% (34-36). HSV-Reaktivierungen treten bei seropositiven Patienten nach 0 bis 4 Wochen, VZV-Infektionen nach einer allogenen KMT nach 2 bis 12 Monaten auf (34,37). Nach einer PBSCT tritt die Infektion früher auf, im Mittel 2 Monate nach der Transplantation (38).

HSV-1 bevorzugt den orofacialen Bereich, HSV-2 den Genitalbereich, prinzipiell ist aber eine Infektion an jeder Körperstelle möglich. Bei VZV sind die Läsionen meist Dermatome-assoziiert, selten in mehreren Dermatomen. Unter Immunsuppression neigen diese schwer heilenden Läsionen zur Progression und Generalisierung. Charakteristisch sind Juckreiz und Schmerzen, vor allem bei VZV-Infektionen. Es bilden sich vesikuläre oder bullöse, peripher sich ausdehnende Effloreszenzen, die zu tiefen Ulzerationen führen können. Die Diagnose wird klinisch durch die charakteristischen Hautveränderungen und die Lokalisation gestellt. Der indirekte Nachweis einer Virus-Infektion (Titeranstieg, Nachweis von virusspezifischen IgM-Antikörpern im Serum) hat bei immunsupprimierten Patienten keine Bedeutung. Der direkte Nachweis der Virus-DNA, der Virus-Antigene oder des Virus selbst (Zellkultur, ELISA, IFT, PCR) ist beweisend für die Infektion (34,39,40). Bei disseminierten Formen muß immer an eine viszerale Beteiligung, hauptsächlich Lunge und Leber, seltener Ösophagus, Auge und Gehirn betreffend, gedacht werden. Bei Verdacht muß die Diagnostik entsprechend ausgedehnt werden (Bronchiallavage, Biopsien, Liquoruntersuchung).

Bei Niedrigrisiko-Patienten ist eine alleinige lokale Therapie möglich, bei allen anderen Patienten ist eine frühzeitige systemische Therapie erforderlich. Bei Zoster oticus und Zoster ophthalmicus besteht eine besondere Indikation zur sofortigen Therapie. Die Therapie der Wahl bei Infektionen mit HSV-1, HSV-2 und VZV ist Aciclovir in der Dosierung von 10mg/kgKG alle 8 Stunden (als Infusion über mindestens 60 min., um Ablagerungen von Aciclovir-Kristallen in den Nierentubuli zu vermeiden). Die Therapiedauer beträgt bei HSV-Infektionen 5 bis 7 Tage, bei Varizella zoster-Infektionen 14 Tage. Reservemedikament bei Resistenz oder Nichtansprechen ist Foscarnet (41).

Zoster generalisatus

Nach Bilgrami zeigten 5% von 215 Patienten (nach autologer KMT) eine kutane oder systemische Dissemination, einer dieser Patienten verstarb (38). Zu den oben genannten Symptomen sind zusätzlich oft Fieber, Myalgien und Arthralgien vorhanden, oft bevor es zur Generalisation der Hauteffloreszenzen kommt (42). Weitere organspezifische Symptome sind je nach befallenem Organ vorhanden (z.B. Husten, Hämoptoe bei Pneumonie, neurologische Zeichen bei Beteiligung des zentralen Nervensystems). Bei der Diagnose einer Dissemination oder Verdacht auf eine Organbeteiligung muß nach den diagnostischen Maßnahmen (s. oben), ohne deren Ergebnis abzuwarten, sofort die antivirale Therapie eingeleitet werden. Die systemische Therapie besteht in Aciclovir 3 x 10mg/kgKG i.v. für mindestens 14d (bis zur beginnenden Abheilung), dann eine orale Therapie mit 2 bis 4g/d Aciclovir. Bei fehlendem Ansprechen: Foscarnet: 3 x 60mg/d i.v. (über

jeweils mindestens eine Stunde).

Kutane Manifestation einer systemischen Candida-Infektion

Unter Candidiasis versteht man Infektionen, die meist durch *Candida albicans*, aber auch durch eine Vielzahl anderer *Candida*-Spezies wie *C. stellatoidea*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* und *Candida glabrata* hervorgerufen werden. Dabei handelt es sich einerseits um lokale Haut – oder Schleimhautinfektionen, andererseits um systemische Candidainfektionen mit Hautmanifestation. Genaue Zahlen zur primären Erkrankung der Haut durch Hefepilze bei immunsupprimierten Patienten liegen nicht vor (43).

Die disseminierte Candidiasis ist eine häufige und schwere Komplikation bei immunsupprimierten Patienten (44). Autopsiestudien konnten zeigen, daß eine disseminierte Candidiasis bei etwa 20 bis 30% der Patienten mit akuter Leukämie vorlag (45,46). *Candida*-assoziierte Hautveränderungen wurden in retrospektiven Studien bei etwa 13% aller Patienten mit disseminierter Candidiasis gesehen (47,48). Typischerweise finden sich makulopapulöse, makulonoduläre, hämorrhagische Knötchen von 0,3 bis 1,0 cm Durchmesser am ganzen Körper; Kopf und Nacken bleiben ausgenommen (44,47,49,50). Auch über eine *Candida*-Myositis wird berichtet (47,50,51). In diesen Fällen entwickelten die Patienten Fieber, Hautveränderungen (s.o.), Muskelschmerzen, sowie eine starke muskuläre Schwäche besonders der unteren Extremitäten (50). Bei unklaren Hautveränderungen oder Muskelschmerzen sollte daher auch eine Biopsie durchgeführt werden (47,49). Insbesondere *Candida krusei* und *Candida tropicalis* wurden bei Patienten mit *Candida*-Myositis in Muskelbiopsien nachgewiesen (47). Wichtigste diagnostische Massnahme sind jedoch (wiederholte) Blutkulturen. Bei v. a. disseminierter Candidiasis, d.h. unklaren Hautveränderungen mit Muskelschmerzen und Fieber, sollte eine empirische antimykotische Therapie begonnen und eine weiterführende Diagnostik (HRCT des Thorax, Sonographie des Abdomens, ggf. CT Oberbauch, MRT Oberbauch, bei unklaren oder negativen Befunden ggf. Wiederholung der Diagnostik) durchgeführt werden, um das Ausmaß einer eventuellen systemischen Erkrankung zu erfassen.

Die Therapie umfasst bei der lokalen, oberflächlichen, nicht disseminierten kutanen Candidiasis eine lokale Therapie und die systemische Gabe von 200mg/d Fluconazol, bei der disseminierten, kutanen Candidiasis die Applikation von 400mg/d Fluconazol i.v. oder von Amphotericin B bei Nachweis von *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* in Blutkultur und/oder Haut-PE in der Dosierung von 0,5-1mg/kgKG/d i.v.

Kutane Manifestation einer systemischen Aspergillus-Infektion

Die kutane Aspergillose ist eine sehr seltene Variante der invasiven Aspergillusinfektion (52-54). Bei phlegmonösen Läsionen der Haut, die nicht auf eine antibiotische Therapie ansprechen, ist an eine kutane Aspergillose zu denken. Sie kann als pustulöser Knoten, Abzeß, phlegmonöse oder hämorrhagische Läsion bevorzugt im Bereich der Extremitäten auftreten (30,55). Bei verdächtigen Hautläsionen sollte zur Diagnosefindung eine Hautbiopsie durchgeführt werden. *Aspergillus flavus* und *Aspergillus fumigatus* sind die häufigsten Erreger kutaner Aspergillosen (53,56). Bei immunsupprimierten Patienten kann diese als primäre Infektion der Haut oder als sekundäre metastatische Läsion einer Organinfektion auftreten. Oftmals findet sich eine pulmo-

nale Aspergillose als Ausgangsort einer kutanen Aspergillusinfektion (57). Allerdings kommt es bei weniger als 5% der disseminierten Aspergillosen zu einer Hautbeteiligung (58). Ebenfalls beschrieben ist eine direkte Ausbreitung, ausgehend von einer Aspergillus-Sinusitis, auf die benachbarte Gesichtshaut (59). Primäre kutane Aspergillusinfektionen sind sehr selten. Sie finden sich gehäuft im Bereich von Hautverletzungen, z.B. durch zentralvenöse Zugänge, Pflasterverletzungen oder Armschienen (53,57,60). Zumeist finden sich zum Zeitpunkt der Diagnose keine anderen Organbeteiligungen (53). Beim Auftreten einer primären kutanen Aspergillose ist eine weiterführende Diagnostik (CT der Nasennebenhöhlen, bei entsprechender Symptomatik HRCT des Thorax) zum Ausschluß einer systemischen Aspergillus-Infektion dringend erforderlich (siehe auch „Diagnostik systemischer Pilzinfektionen in der Hämatologie“ (61).

Therapeutisch ist ein früher Therapiebeginn mit Amphotericin B und ggf. ein chirurgisches Wunddebridement bei Nekrosen durchzuführen (57). Die Heilungsrate wird mit bis zu 60% beschrieben (53). Die systemische Therapie besteht in Amphotericin B in der Dosierung von 1mg/kgKG/d i.v. (ggf. bei fehlendem Ansprechen bis 1,5mg/kg KG).

Weichteilinfektionen

Phlegmone

Eine Phlegmone ist definiert als schwere abszenderende Infektion mit diffuser Ausbreitung in den tiefen Hautschichten. Meist entstehen Phlegmonen nach Verletzungen oder postoperativ durch *Staphylococcus aureus*, selten durch Streptokokken der Gruppe A oder gramnegative Bakterien. Besonders gefährlich sind Mundboden- und Sehnenscheidenphlegmonen. Die Therapie umfasst eine systemische antibiotische Therapie unter besonderer Berücksichtigung von Staphylokokken und Streptokokken. Bei Mundbodenphlegmonen sollte ein anaerobierwirksames Antibiotikum (z. B. Metronidazol) supplementiert werden oder primär mit einem anaerobierwirksamen Antibiotikum behandelt werden. Die symptomatische Behandlung beinhaltet feuchte Umschläge, eventuell auch ein chirurgisches Vorgehen.

Weitere Hautinfektionen

wie Impetigo, Erysipel, Follikulitis, Furunkel, Zellulitis, Schweißdrüsenabszeß, Myositis / Pyomyositis, Ecthyma gangraenosum können auch bei hämatologisch-onkologischen Patienten vorkommen. Die Inzidenz dieser Erkrankungen ist bei hämatologisch-onkologischen Patienten nicht bekannt. Spezielle Therapieempfehlungen für neutropenische Patienten liegen derzeit nicht vor.

Impetigo

Sie stellt eine der häufigsten oberflächlichen Hautinfektionen dar, welche vorwiegend im Kindesalter, aber auch bei älteren Patienten und bei immunsupprimierten Patienten auftreten kann. Sie wird am häufigsten im Sommer beobachtet. Es handelt sich um oberflächliche, intraepidermale Bläschen, die später verkrusten. Als Erreger werden β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, aber zunehmend auch *Staphylococcus aureus* nachgewiesen (49). Der bakteriologische Nachweis der Erreger aus Haut-, Nasen- und Rachenabstrich sowie das klinisch typische Bild sind richtungsweisend (62,63).

Erysipel

Eine eher selten beim neutropenischen Patienten auftretende, akute Infektion in den Lymphspalten des oberen Koriums, durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, selten auch *Staphylococcus aureus* hervorgerufen. Die Bakterien gelangen typischerweise über eine Eintrittsforte (Rhagaden, Interdigitalmykosen, Wunden, Ulzerationen) in die Lymphspalten. Besonders betroffen sind Beine (70 – 80%) und Gesicht (5 – 20%).

Auch durch andere Keime (*E. coli*) können erysipel-ähnliche Effloreszenzen hervorgerufen werden (49,62,63).

Folikulitis

Hierbei handelt es sich um eine oberflächliche, pustulöse Infektion des Haarfollikels, welche durch *Staphylococcus aureus*, selten auch durch Candida-Spezies, *Malassezia furfur* und *Pseudomonas aeruginosa* hervorgerufen werden kann (49,63).

Furunkel

Es besteht eine tiefe bakterielle, abszedierende Entzündung, ausgehend vom Haarfollikel, welche durch eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* hervorgerufen wird.

Häufig geht der Erkrankung eine Follikulitis voraus. Der Erregernachweis ist aus dem Eiter möglich (49,62).

Komplizierend kann es bei Oberlippen- und Nasenfurunkeln zur septischen Sinus cavernosus-Thrombosen über die Vv. angulares kommen.

„Zellulitis“ (Infektion des Subkutangewebes)

Die Erkrankung ist definiert als eine sich akut ausbreitende Infektion des subkutanen Gewebes, welche durch hämolysierende Streptokokken (*Streptococcus pyogenes*) der Gruppe A, selten auch *Staphylococcus aureus* ausgelöst wird. Eine Superinfektion mit gramnegativen Bakterien ist möglich. Bei immunsupprimierten Patienten können verschiedene Bakterien und Hefen eine Zellulitis hervorrufen (*Enterobacteriaceae*, Legionella-Spezies, *Haemophilus influenzae*, *Cryptococcus neoformans*). Der betroffene Hautbereich ist meist scharf abgetrennt, gerötet, überwärmt und schmerzhaft. Regionale Lymphknotenschwellungen sind häufig, eine Bakteriämie ist oft nachweisbar (49,62) (63).

Schweißdrüsenabszeße (Hidradenitis suppurativa)

Abszedierende, furunkelartige Entzündung in den Achselhöhlen. Es können Korynebakterien oder auch *Staphylococcus aureus* und gramnegative Bakterien (*Enterobacteriaceae*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*, *E. coli*) sekundär isoliert werden. Es finden sich konfluierende, rot-braune, indurierte Knoten mit Neigung zu eitriger Einschmelzung, narbiger Abheilung und Fistelbildung (29,49).

Myositis / Pyomyositis

Infektionen des Skelettmuskels (infektiöse Myositis) sind sehr selten und können durch verschie-

denste Erreger hervorgerufen werden.

Akute bakterielle Infektion des Skelettmuskels hervorgerufen durch *Staphylococcus aureus* sind ebenfalls sehr selten. Sie können sich durch Ausbreitung von einer Infektion im angrenzenden Knochen- oder Weichteilgewebe oder durch hämatogene Aussaat entwickeln. Als Erreger kommen aber auch Streptokokken der Gruppe A, seltener der Gruppen B, C und G, Enterobakteriaceen (*E.coli*, *Klebsiellae oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*), *Yersinia enterocolitica*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, Anaerobier (*Fusobacterium nucleatum*, *Clostridium septicum*) und Pilze (*Candida sp.*, *Aspergillus sp.*) in Frage (49,62). Klinisch-differentialdiagnostisch ist an eine toxische Rhabdomyolyse zu denken.

Ecthyma gangraenosum

Diese Infektion wird meist durch *Pseudomonas aeruginosa*, seltener durch *E. coli*, *Proteus vulgaris* oder Klebsiellen verursachte Erkrankung tritt nur gelegentlich beim immunsupprimierten Erwachsenen auf. Die in der Regel über den Stamm und die Oberschenkel verteilten, oft mehrere Zentimeter großen, polyzyklisch begrenzten Ulzera sind durch gruppiert angeordnete, weiche oder schwammige Knoten charakterisiert. Typischerweise zeigen sich die Knoten anfangs erythematös, dann hämorrhagisch-bläulich (metallisch-grau). Im Vollbild sind schwärzliche zentrale Nekrosen mit erythematösem Randsaum zu sehen. Wegen der Gefahr einer Bakteriämie ist die Prognose ernst.

Anhang: Differentialdiagnostisch wichtige, nicht infektiöse Hauterscheinungen

Sweet's-Syndrom (Akute febrile neutrophile Dermatose)

1964 wurde die akute febrile neutrophile Dermatose erstmals von R. D. Sweet beschrieben (64). Annähernd 10–15% der Sweet's-Syndrome treten bei Patienten mit malignen Erkrankungen zwischen dem 30. und 60 Lebensjahr auf. Besonders Patienten mit malignen, hämatologischen Erkrankungen, dabei insbesondere akuten myeloischen Leukämien, sind betroffen (65,66). In der Mehrzahl der Patienten wurde die Diagnose eines Sweet's-Syndrom gleichzeitig oder vor der Diagnose der malignen Grunderkrankung gestellt (65). In einigen Fällen wurde ein vorausgegangener Infekt des Respirationstraktes beschrieben (65-67). Typischerweise kommt es zur plötzlichen Ausbildung von geröteten, schmerzhaften Hautinfiltraten, besonders im Bereich des Gesichtes, Nacken, Lippen, Mundschleimhaut und der Extremitäten mit Ausbildung von Fieber (65). Eine ausgeprägte Leukozytose bei gleichzeitig bestehender Neutrophilie kann jedoch bei hämatologischen Patienten fehlen. Bei etwa einem Drittel der Patienten finden sich Myalgien und Polyarthralgien unterschiedlicher Ausprägung, die große und kleine Gelenke betreffen können. Nierenbeteiligung mit Ausbildung einer Proteinurie, Hämaturie und Abfall der Kreatininclearance sowie das Auftreten von Augensymptomen wie Konjunktivitis und Episkleritis sind beschrieben (65,66). Auch die Beteiligung anderer parenchymatöser Organe wie Lunge und Leber wird berichtet (68,69).

Zur Diagnosestellung ist eine Hautbiopsie erforderlich. Histologisch finden sich dichte, perivaskulär angeordnete, reife Granulozyten mit einer lympho-histiozytären Begleitreaktion (67). Kulturen auf Bakterien, Pilze und Viren bleiben in der Regel negativ.

Die Pathogenese des Sweet-Syndroms ist immer noch unklar.

Therapeutisch zeigt sich ein rasches Ansprechen auf systemische Kortisontherapie (30mg - 80mg /d p.o.), welche über vier bis acht Wochen fortgeführt und dann langsam ausgeschlichen werden sollte, sofern aufgrund der Grunderkrankung keine Kontraindikationen gegen eine Kortisontherapie bestehen (65,66). Ohne Therapie kann es innerhalb von einem bis drei Monaten unter Ausbildung einer Hyperpigmentierung ohne weitere Narbenbildung zur spontanen Abheilung kommen. Zu frühes Absetzen der Kortisontherapie kann wie bei der spontanen Abheilung in etwa 30% zu Rezidiven führen (65,66). Eine antibiotische Therapie zeigt keinen Erfolg. Eine Therapie der Grunderkrankung ist unerlässlich.

Pyoderma gangraenosum

„Pyoderma gangraenosum“ ist eine aufgrund des typischen Erscheinungsbildes klinisch gestellte Diagnose. Es besteht eine enge Assoziation mit der Colitis ulcerosa: etwa 40 bis 60% aller Patienten mit einem Pyoderma gangraenosum leiden an einer Colitis ulcerosa (70). Aber auch Patienten mit akuten und chronischen myeloischen Leukämien, MDS und monoklonalen Gammopathien entwickeln in etwa 2% ein Pyoderma gangraenosum (70-73). Perry beschreibt eine enge Korrelation zwischen Progreß / Rezidiv der zugrundeliegenden malignen Erkrankung und dem Auftreten bzw. Progreß des Pyoderma gangraenosum (74). Die Pathogenese ist noch unklar (73,74). Üblicherweise zeigt sich zunächst eine kleine kutane Blase, welche innerhalb von zwei bis drei Tagen aufplatzt und in eine polyzyklisch begrenzte, oberflächliche Ulzeration übergeht. Dies breitet sich auf eine Größe von bis zu 10 cm im Durchmesser rasch aus und kann sehr schmerzhaft sein (71,73). Der Randbereich der Ulzeration zeigt sich zunächst erythematös, später blau-grau (73). Besonders betroffen sind die unteren Extremitäten, aber auch andere Bereiche der Haut können erkranken. Besonders prädisponiert sind Hautbereiche nach vorausgegangener Verletzung (71-73,75). Nach Wochen bis Monaten kann es unter Narbenbildung zur spontanen Abheilung kommen und es kann sich nach Jahren ein Rezidiv entwickeln (70). Es sollte eine Hautbiopsie angestrebt werden, um bakterielle, virale und Pilzinfektionen, sowie Neoplasien der Haut auszuschließen (74).

Therapeutisch zeigt sich ein rasches Ansprechen auf systemische Steroidtherapie (40mg/d ((70,72)). Auch Salicylazosulipyridin mit oder ohne Steroide hat sich in einigen Fällen als wirksam erwiesen (74). Differentialdiagnostisch muß an ein Ecthyma gangraenosum gedacht werden.

INFEKTIONEN DES GASTROINTESTINALTRAKTES

Bei etwa 5% aller hämatologischen und onkologischen Patienten finden sich im Rahmen einer zytostatischen Behandlung Symptome eines akuten Abdomens (2,76-78). Allerdings werden nur bei etwa jedem dritten dieser Patienten für eine Infektion verantwortliche Mikroorganismen aus klinischen Materialien gewonnen (79). Unter den nachgewiesenen Erregern bei neutropenischen Infektionen im Gastrointestinaltrakt überwiegen gramnegative Aerobier (z.B. *P.aeruginosa*, *E.coli*, Klebsiellen, Salmonellen) und Anaerobier (z.B. Clostridien), aber in einzelnen Fällen werden auch *Candida sp.*, Herpes simplex, Cytomegalie-Viren und Cryptosporidien beschrieben (79). Im folgenden wird auf vier häufige gastrointestinale Infektionskomplikationen der chemotherapieinduzierten Neutropenie eingegangen.

Neutropenische Enterokolitis

Als häufigste gastrointestinale Infektion (bis zu 50%) bei Tumorpatienten in der Chemotherapieinduzierten Myelosuppression wird die neutropenische Enterokolitis, auch als neutropenische Typhilitis bezeichnet, beschrieben (77,80). Das Erkrankungsbild wird insbesondere bei der Behandlung kindlicher Leukämien, aber auch bei der Chemotherapie Erwachsener mit soliden Tumoren gesehen. Die neutropenische Enterokolitis bietet das klinische Bild eines akuten Abdomens mit Fieber und überwiegend diffus lokalisierten Schmerzen im Abdomen verbunden mit Übelkeit, Erbrechen, Subileus und Ileus (76). Die Mortalität ist hoch. Die Angaben in der Literatur variieren beträchtlich zwischen einzelnen Todesfällen unter konservativ medikamentöser Therapie (81) und Mortalitätsraten von bis zu über 80% (76,82). Das Komplikationsrisiko scheint unter einer Prednisontherapie anzusteigen (82).

Keimnachweise können bei bis zu 80% der Fälle mit abdominalen Komplikationen aus Blutkulturen gewonnen werden (76). Gramnegative Stäbchen (z.B. *E. coli*, Klebsiellen) aber auch grampositive Erreger (79) (z.B. Streptokokken, Enterokokken) wurden ursächlich mit diesem Krankheitsbild in Verbindung gebracht (76,79). Im Rahmen der neutropenischen Enterokolitis wurde *Clostridium septicum* in nekrotischen Bezirken des Colon ascendens und der Coecalregion nachgewiesen (78,83). Kommt es zu Komplikationen der neutropenischen Typhilitis (z.B. Perforation, Peritonitis), muß mit Mischinfektionen gerechnet werden, die z.B. durch *Bacterioides fragilis*, anaerobe Streptokokken, Enterobakterien, *E. coli* und Staphylokokken hervorgerufen sind.

Die Ätiologie der neutropenischen Enterokolitis ist nicht geklärt. Pathogenetisch wird ein primärer Schleimhautdefekt im Rahmen der zytotoxischen Therapie und der Neutropenie angenommen, der eine sekundäre bakterielle Invasion der Darmwand ermöglicht. Neutropenische Enterokolitiden treten möglicherweise unter einzelnen Chemotherapeutika, z.B. Cytosinarabinosid oder Doxorubicin, gehäuft auf (76). Der Infektionsprozeß befällt bevorzugt das terminale Ileum und Coecum, aber auch andere Darmabschnitte können betroffen sein. Histologisch findet sich eine transmurale Entzündung mit Wandverdickung (83). Weiterhin wurden im Rahmen der neutropenischen Enterokolitis submuköse Ischämien mit intramuraler Gasbildung, fehlende Pseudomembranen und entzündliche Reaktionen im Bereich der Darmwand (83) sowie Nekrosen mit leukämischen Infiltraten beschrieben (75). Retroperitoneale Einblutungen, aber auch Einblutungen in die Darmmucosa

aufgrund einer vorliegenden hämorrhagischen Diathese und eine Veränderung der abdominalen Mikroflora nach prolongierter antibiotischer Therapien sind berichtet.

Diagnostisch ist die körperliche Untersuchung mit Inspektion, Palpation, Auskultation und Perkussion des Abdomens obligat, ebenso die Abnahme von Blutkulturen und eine Röntgen-Abdomenübersichtsaufnahme. Die mikrobiologischen Stuhluntersuchungen sollten eine Untersuchung auf *Clostridium difficile*-Toxin und den kulturellen Nachweis von *Clostridium difficile* einschließen. Zusätzlich können CT-Untersuchungen des Abdomens hilfreich sein (84). Diese zeigen im Einzelfall eine Verdickung der Zökalwand mit Lufteinschlüssen. Bei Verdacht auf einen Ileus kann eine röntgenologische Darstellung des Intestinums mit wasserlöslichem oral verabreichten Kontrastmittel Hinweise auf möglicherweise vorhandene umschriebene Passagestörungen oder Perforationen liefern. Die abdominale Sonographie kann im Bereich des betroffenen Darmabschnittes, z.B. der Ileozökalregion bei Appendizitis eine kleine Kokarde mit echogener Wandverdickung der Mukosa im rechten Unterbauch (Untersuchung mit 5-Mhz-Sonde) zeigen (85). Auch umschriebene Aszitesbildungen, lokale Abszedierungen oder Einblutungen lassen sich sonographisch nachweisen.

Es wird kontrovers diskutiert, ob eine primär chirurgische Behandlung oder ein konservatives Abwarten unter breiter Antibiotikatherapie die Behandlung der Wahl darstellt (86). Prinzipiell sind die Indikationen für eine Laparotomie bei dem klinischen Bild eines akuten Abdomens die gleichen wie bei nicht neutropenischen Patienten und sollten in interdisziplinärer Beurteilung mit dem chirurgischen Konsiliarium vorgenommen werden (76). Auch im Fall einer chirurgischen Sanierung des Infektionsherdes ist eine ergänzende breite antibakterielle Therapie dringend erforderlich. Allerdings liegen keine kontrollierten Studien bei neutropenischer Typhilitis vor, die die Überlegenheit einer spezifischen antimikrobiellen Therapie belegen. Die Therapie kann aus empirischen Überlegungen hinsichtlich der zu erwartenden Keime mit einem Acylureidopenicillin plus Beta-Laktamase-Hemmer (Piperazillin plus Tazobaktam), einem Dritt-/Viert-Generations-Cephalosporin plus Aminoglykosid in Kombination mit Metronidazol oder als Monotherapie mit einem Carbapenem erfolgen.

Akalkulöse Cholezystitis

Sowohl im Rahmen von allogenen wie autologen Knochenmark-/ Blutstammzelltransplantationen, aber auch bei der Therapie akuter Leukämien sind vereinzelt akalkulöse Cholezystitiden (Synonym: Stress-Cholezystitis) beschrieben worden (87-89). Das klinische Bild umfaßt sowohl den spontanen lokalen Schmerz im rechten Oberbauch als auch den provozierbaren Schmerz unter (sonographisch) gezielter Palpation.

Das Erregerspektrum kann *E. coli*, Streptokokken, Bacterioides-Arten, seltener andere Enterobakterien, Salmonellen, *Clostridium perfringens* u.a. (oft liegen Mischinfektionen vor) umfassen. Der Keimnachweis aus der Blutkultur gelingt nur in wenigen Fällen.

Bei etwa 70% der Patienten mit akalkulöser Cholezystitis finden sich keine Gallensteine, ganz im Gegensatz zu Cholezystitiden bei nicht neutropenischen Patienten. Als ursächlich wird eine Störung des Galleabflusses angenommen. Diese Störung tritt gehäuft unter parenteraler Ernährung und im Rahmen chemotherapieassoziierter Mukosiden auf. Dabei führen sowohl die parenterale

Ernährung selbst, aber auch der zusätzliche Einsatz der Opiatanalgesie schwerer Mukositiden zu einer Störung des Galleabflusses und einem konsekutiven Gallestau in der Gallenblase mit sekundärer Infektion. In seltenen Fällen kann ein Rezidiv der Leukämie im Bereich der Gallenblasenwand das klinische Bild einer Cholezystitis vortäuschen (90). Differentialdiagnostisch muß eine durch Chemotherapeutika wie Busulfan und Cyclophosphamid in den ersten 20 Tagen nach Knochenmarktransplantationen verursachte Cholezystitis neben einer bakteriell, viral (CMV) und mykotisch induzierten Form erwogen werden (90,91).

Die wiederholte klinische Untersuchung des Abdomens zur Verlaufsbeurteilung ist von besonderer diagnostischer Bedeutung. Die mikrobiologische Diagnostik schließt die Abnahme von Blutkulturen ein. Das wichtigste bildgebende Verfahren ist die abdominelle Sonographie. Das sonographische Bild der akalkulösen Cholezystitiden ist mit der Bildung von Sludge (reflexkräftige Schichten in der Gallenblase) assoziiert (89). Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer sekundär entzündlichen Veränderung der Gallenblasenwand kommen. Diese läßt sich sonographisch als eine dreischichtige Aufsplitterung und Verbreiterung der Gallenblasenwand (> 3 mm) darstellen. In fortgeschrittenen Fällen kann eine breite echoarme Zone der äußeren Gallenblasenwandabschnitte nachweisbar sein. Ergänzend dazu erbringt die sonographische Untersuchung den Nachweis- bzw. den Ausschluß einer extrahepatischen Abflußstörung in den Gallenwegen. Eine Röntgen-Abdomenleeraufnahme empfiehlt sich zur Abgrenzung möglicher anderer Differentialdiagnosen (Ileus, Perforation).

Für die antibiotische Therapie empfiehlt sich ein Acylureidopenicillin plus Beta-Laktamase-Hemmer (Piperazillin plus Tazobaktam) oder ein Drittgenerations-Cephalosporin plus Aminoglykosid, jeweils in Kombination mit Metronidazol, oder ein Carbapenem. Eine nachgewiesene Perforation der Gallenblase stellt eine Indikation zum chirurgischen Eingriff dar. Chirurgische Eingriffe konnten bei akalkulösen Cholezystitiden trotz Aplasie ohne weitere Komplikationen durchgeführt werden (87).

***Clostridium difficile* – Infektionen (Pseudomembranöse Enterokolitis)**

Bei der Infektion mit *Clostridium difficile* handelt es sich nach neueren Untersuchungen nahezu ausschließlich (>90%) um nosokomiale Infektionen (92). Zur Inzidenz von *Clostridium difficile*-Infektionen bei Tumorpatienten liegen allerdings nur wenige, überwiegend retrospektive Untersuchungen vor. Diese zeigen, daß bei Durchfällen nach Chemotherapie in etwa 10-45% auch ohne begleitende Antibiotikatherapie der Nachweis von *Clostridium difficile*-Toxin im Stuhl geführt werden kann (92-94). Dabei erkranken Patienten mit akuten Leukämien und Patienten mit soliden Tumoren in vergleichbarer Häufigkeit (95). Neben Antibiotika (besonders häufig bei Cephalosporinen und Clindamycin) konnten auch Chemotherapeutika als prädisponierende Faktoren für eine *Clostridium difficile*-Infektion identifiziert werden. Die Auslösung der pseudomembranösen Enterokolitis durch Methotrexat und 5-Fluorouracil konnte im Tiermodell zweifelfrei belegt werden (96). Die meist kleinen Fallzahlen erlauben jedoch keine exakte Einschätzung hinsichtlich des Risikos der einzelnen Chemotherapeutika. Es scheint aber gesichert, daß die Inzidenz mit zunehmender Dauer der Chemotherapie ansteigt (94). Rückfälle sind bei Fortsetzung der Chemotherapie häufig (40%) (95). Die Prognose von Chemotherapeutika- oder Antibiotika-induzierten *Clostridium difficile*-

Infektionen scheint nicht wesentlich unterschiedlich zu sein.

Die Zusammenhänge zwischen Chemotherapie und Auslösung einer *Clostridium difficile*-Infektion sind weit weniger klar als bei der Antibiotika-induzierten Enterokolitis. Es wird angenommen, daß Zytostatika intestinale Schleimhautnekrosen mit Desquamation induzieren, die ein optimales anaerobes Milieu für das Wachstum von *Clostridium difficile* darstellen (97). Diese Hypothese wird durch die Tatsache unterstützt, daß die Antimetaboliten Methotrexat und 5-Fluorouracil, deren Anwendung in der Regel mit starker Mukositisaktivität einhergeht, besonders häufig mit Infektionen durch *Clostridium difficile* in Verbindung gebracht werden. Der Einfluß von Maßnahmen der "selektiven Darmdekontamination" auf die Inzidenz von *Clostridium difficile*-Infektionen ist bisher nicht ausreichend untersucht.

Bei jeder symptomatischen Diarrhoe nach Chemotherapie erfolgt eine körperliche Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung des Abdomens. Die mikrobiologischen Untersuchungen schließen eine Untersuchung auf *Clostridium difficile*-Toxin A + B (hohe Spezifität) und einen kulturellen Test zum Nachweis von *Clostridium difficile* (hohe Sensitivität) ein. Standard im Toxinnachweis ist der Zell-Zytotoxin-Assay, alternativ können EIA-Nachweismethoden durchgeführt werden (98). Entsprechende Stuhluntersuchungen sind für Patienten mit Diarrhoen und für solche mit Verdacht auf *C. difficile*-assoziierten Ileus vorbehalten (99). Bei negativem Toxinnachweis und weiter bestehendem Verdacht auf eine Infektion durch *Clostridium difficile* kann der endoskopische Nachweis gelblicher Beläge die Diagnose sichern helfen.

Eine antibiotische Behandlung ist nur bei symptomatischen Patienten mit Toxinnachweis und/oder positivem endoskopischem Befund indiziert. Die Wirksamkeit von Metronidazol (oral, ggf. auch i.v., 3 x 500 mg) und Vancomycin oral (4 x 125 mg) dürfte auch bei der Chemotherapie-induzierten pseudomembranösen Enterokolitis identisch sein (100). Die Gabe von Antidiarrhoika bei *Clostridium difficile*-Infektionen kann zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes führen.

Vorbeugende Hygienemaßnahmen sind von großer Bedeutung. Die Übertragung geschieht häufig durch asymptomatische oder symptomatische Keimträger oder über eine Kontamination der Umgebung. Daher ist eine räumliche Isolierung von Keimträgern zu empfehlen. Auch das Stationpersonal trägt zur Verbreitung der Keime bei. So konnte in Abklatschkulturen von ärztlichem und pflegerischem Personal, die infizierte Patienten betreuten, in über 50% *Clostridium difficile* isoliert werden (94). Daher sollte eine intensive Unterweisung in Maßnahmen der Händedesinfektion erfolgen (sachgerechte Händedesinfektion, ggf. Tragen von Einmalhandschuhen).

Auch der alleinige Nachweis von *Clostridium difficile* rechtfertigt noch nicht den Beginn einer antibiotischen Therapie; eine primär symptomlose Kolonisation scheint eine Immunantwort auf Toxin A zu bewirken (101) sowie eine Reduktion des Risikos, an einer Clostridien-assoziierten Diarrhoe zu erkranken (102)

Infektionen der Perianalregion

In größeren Sammelstatistiken stellen perianale Infektionen nach der neutropenischen Enterokolitis die zweithäufigste Infektion des Gastrointestinaltrakts während der Chemotherapie-induzierten

Neutropenie dar (103). Bei Patienten mit akuten Leukämien erscheint ihr Anteil mit 7-9% besonders hoch (104,105). Nach allogener KMT wird eine Inzidenzrate von 2-3% angenommen (106). Klinisch handelt es sich meist um eine umschriebene subkutane Infektion mit schmerzhafter Induration im Bereich der Zona anocutanea. Mit Erholung der Leukozytenzahlen werden häufig Abszeß- und seltener Fistelbildungen beobachtet. Auf diese in der Literatur unter dem Begriff "Perianalabszesse" subsummierten Läsionen beschränken sich die folgenden Ausführungen. Leitsymptom sind lokalisierte Schmerzen (>95%) oft in Verbindung mit der Defäkation. In abnehmender Häufigkeit werden bei Erstdiagnose Induration (80%), Fieber (70%), Rötung (60%) und eine Fluktuation nur in etwa 20% gefunden (107). Im Vergleich zu älteren Studien (Letalität 45-78%) (108) zeigten perianale Infektionen in neueren Studien (105,107) eine deutlich reduzierte Letalitätsrate (4-20%). Diese Verbesserung der Prognose scheint in erster Linie auf die inzwischen standardisierte Gabe einer empirischen antibiotischen Therapie im Management von Patienten mit neutropenischem Fieber zurückzuführen zu sein.

Der mikrobiologische Keimnachweis gelingt in der Mehrzahl der Fälle aus Blutkultur (ca. 32-90%) oder aus Abszeßpunktat (52-70%) (104,107). Ganz überwiegend handelt es sich um ein endogenes Keimspektrum. So werden meist gramnegative Keime (*E. coli*, Klebsiellen, *Pseudomonas aeruginosa*) seltener grampositive Keime (Enterokokken, koagulase-negative Staphylokokken) gefunden. Mischinfektionen sind dabei häufig, während isolierte Infektionen durch anaerobe Erreger seltener nachgewiesen werden (106).

Die Chemotherapie-induzierte-Schädigung von Immunsystem und Scheimhautbarriere (Mukositis, Ulzerationen) begünstigen die Entstehung von perianalen Infektionen. Als Risikofaktoren konnten zudem präexistente Läsionen im Perianalbereich identifiziert werden (104).

Von großer Bedeutung ist die wiederholte klinische Untersuchung zur Verlaufsbeurteilung, ggf. unter interdisziplinärer Einbindung chirurgischer Kollegen. Zusätzlich ist je nach Verlauf der Einsatz von Sonographie oder Computertomographie zu erwägen. Eine bessere Darstellung des Ausmaßes der Weichteilbeteiligung ist mit Hilfe der MRT möglich. Die mikrobiologische Diagnostik umfaßt die Entnahme von Blutkulturen und Abstrichproben sowie die Punktion von Abszessen.

Die konservative Therapie umfaßt eine Breitspektrum-Antibiotika-Therapie, die regelhaft ein Acylureidopenicillin oder ein Dritt-/Viert-Generations-Cephalosporin, jeweils in Kombination mit einem Aminoglykosid enthält. Ein bestimmtes Antibiotikaregime wurde in prospektiv randomisierten Studien nicht validiert. Metronidazol als Bestandteil der Initialtherapie ist sinnvoll (105). Schmerzhaftes Defäkationen sollten durch Stuhlregulierung mittels milden Laxantien (z.B. Lactulose) erleichtert werden.

Während der generelle Stellenwert chirurgischer Maßnahmen in der Behandlung von perianalen Läsionen bei neutropenischen Patienten Gegenstand kontrovers geführter Diskussionen ist (109), wird bei umschriebenen tastbaren Fluktuationen unabhängig von der Leukozytenzahl überwiegend eine chirurgische Intervention empfohlen. Prospektive randomisierte Studien mit ausreichenden Patientenzahlen sind zu dieser Fragestellung jedoch nicht verfügbar (105). Eine weitere Indikation zur chirurgischen Intervention stellt die trotz zielgerichteter antibiotischer Therapie persistierende Infektion dar. Diese ist insbesondere bei persistierender Neutropenie mit einer sehr schlechten Prognose behaftet (105). Gelegentlich wird auch eine ausgedehnte rasch progrediente Gewebenekrose (Fournier-Gangrän) beobachtet, die eine sofortige chirurgische Intervention

notwendig macht (103).

Die häufigen und klinisch wichtigen Krankheitsbilder der oralen und ösophagealen Candidiasis werden im Rahmen der Richtlinien zur Therapie von Pilzinfektionen behandelt.

INFEKTIONEN DES UROGENITALTRAKTES

Infektionen des Urogenitaltraktes machen bei neutropenischen Patienten mit einer Tumorerkrankung 3-12%, bei Patienten nach Knochenmarktransplantation 5-10% aller dokumentierten Infektionen aus (110-115). In der Therapie-Interventionsstudie I der Paul-Ehrlich-Gesellschaft hatten 18 von 773 Patienten, entsprechend 2,3%, eine Harnwegsinfektion (2). Neben den im Folgenden genannten allgemeinen Risikofaktoren sind bei immunsupprimierten oder neutropenischen Patienten einige weitere Besonderheiten zu erwähnen.

Allgemein sind in der Genese von Harnwegsinfektionen Obstruktionen im Verlauf der ableitenden Harnwege wie Ureterkompressionen durch Tumore, Konkremente, Prostatahypertrophie oder Blasentamponaden wichtige Entstehungsfaktoren. Nichtobstruktive Ursachen einer Harnwegsinfektion können angeborene Fehlbildungen (Hydronephrose, Megaureter und andere Anomalien) sein. Bei Frauen erhöht Geschlechtsverkehr das Risiko einer Harnwegsinfektion (116,117). Transurethrale urologische Eingriffe können zu einer retrograden Verschleppung der urethralen Standortflora mit der Gefahr einer ascendierenden Urogenitalinfektion führen. Diese Gefahr besteht besonders bei Harnblasenkatheterisierungen und Zystoskopien. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Harnwegsinfekten sind die Medikation mit Kortikosteroiden, Immunsuppressiva, das Bestehen eines Diabetes mellitus, Östrogenmangel, hohes Alter, Strahlentherapie, Chemotherapie und die Länge des Krankenhausaufenthaltes bei hospitalisierten Patienten (118,119). Für durch Pilze hervorgerufenen Harnwegsinfektionen ist die Einnahme von Breitspektrumantibiotika ein weiterer Risikofaktor (120).

Die Therapie mit Antibiotika fördert die Veränderung der periurethralen Keimflora von physiologischen Laktobazillen zu vermehrt Harnwegsinfektionen verursachenden Bakterien wie z.B. Enterobakteriazeen und *Pseudomonas*-Spezies. Diese Veränderung kann bei Frauen ein wesentlicher pathophysiologischer Grund für rezidivierende Harnwegsinfektionen sein (121). Ferner erhöht sich bei veränderter Standortflora das Risiko einer katheterassoziierten Harnwegsinfektion (122). Kommt es unter der zytotoxischen Therapie zu einer Schädigung der Blasenepithelzellen, verlieren diese ihre schützenden chemotaktischen Eigenschaften und ihre Mukopolysaccharidschicht. In der Folge können Bakterien die Blasenschleimhaut leichter besiedeln (121). Bei Auftreten einer Niereninsuffizienz mit verminderten Harnfluß erhöht sich das Risiko für eine ascendierende Harnwegsinfektion.

Die Bildung spezifischer Antikörper nach Harnwegsinfektionen konnte in mehreren Untersuchungen gezeigt werden, die protektive Rolle der Immunglobuline in der Verhinderung von Blaseninfektionen bleibt jedoch unklar (121,122). Die zellvermittelte Immunität scheint bei Harnwegsinfektionen von untergeordneter Bedeutung zu sein. Untersuchungen an athymischen Mäusen bzw. immunsupprimierten Ratten haben keine vermehrte Empfindlichkeit bezüglich Harnwegsinfektionen gezeigt (123,124). Andererseits könnte die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen durch T-Zellen für den Infektionsverlauf von Wichtigkeit sein (125,126).

Definitionen

In Abgrenzung zur Definition der Harnwegsinfektionen nicht neutropenischer Patienten (z.B.

(127)) existiert für neutropenische Patienten keine allgemein akzeptierte Definition. Auf die Wichtigkeit veränderter Definitionen in diesem Patientengut wurde hingewiesen (128). Die einzige publizierte Definition für diese Patientengruppe wurde im Rahmen einer Therapiestudie formuliert und ist im klinischen Alltag wenig hilfreich (128). Praktikabel erscheint die Definition einer symptomatischen Harnwegsinfektion des Center for Disease Control der USA (CDC), analog der Definition einer Harnwegsinfektion bei nicht neutropenischen Patienten (129): Urinkultur mit $>100\ 000/\text{ml}$ potentiell pathogenen Mikroorganismen mit maximal zwei verschiedenen Erregerarten im aseptisch (d.h. mittels Katheter) gewonnenen Urin und mindestens ein weiteres Kriterium: Pyurie von >10 Leukozyten/ μl oder 9 Leukozyten/Gesichtsfeld (Urinsediment) und/oder Fieber $>38^\circ\text{C}$.

Ein signifikanter Bakterienachweis kann jedoch trotz eines Harnwegsinfektes bei Infektionen mit Chlamydien, Trichomonaden, Ureaplasmen, bei komplettem Ureterverschluß, Nierenabszeß ohne Verbindung zum Hohlraum, Verweildauer des Urins in der Blase unter vier Stunden, pH-Wert des Urins $< 5,0$, Anbehandlung mit Chemotherapeutika und fehlerhafter Uringewinnung unter Verwendung von Desinfektionsmitteln fehlen. Bei steriler Leukozyturie ist immer an eine Mykobakterieninfektion zu denken (127).

Die Definition einer durch **Pilze** hervorgerufenen Harnwegsinfektion ist schwierig (130). Diskutiert wird, ob der alleinige Nachweis oder quantitative Kulturen zur Diagnosestellung nötig sind. Die Differenzierung einer Kolonisation von einer Infektion ist unklar, ebenso die Definition möglicher Lokalisationen von Infektionen. Die Anzahl der aus dem Urin angezüchteten koloniebildenden Einheiten konnte nicht mit dem klinischen Verlauf korreliert werden (131). Der Begriff der Fungurie ist uneinheitlich definiert (Wachstum von >1000 KBE einer Pilzspezies/ml Urin in zwei aufeinanderfolgenden Urinkulturen (MSU) (132), Differenzierung zwischen Infektion und Kolonisation mit einem Grenzwert bei $10\ 000$ - $15\ 000$ KBE/ml Urin (133), Fungurie bei mikroskopischen Nachweis einer Spezies (120)). Die Pilzserologie ist zur Diagnosestellung und Differenzierung nicht hilfreich. Zystoskopisch können sich Candida-Infektionen mit weißlichen Belägen an der Mukosa und hyperämischen oder hämorrhagischen Arealen zeigen (131).

Mikrobiologische Diagnostik

Die valide mikroskopische und bakteriologische Urindiagnostik setzt die Untersuchung von Mittelstrahlurin voraus, der nach Reinigung der Urethraöffnung bzw. Vulvula mit physiologischer Kochsalzlösung oder sterilen Tupfern gewonnen werden kann. Urin aus liegenden Blasenverweilkathetern sollte nicht verwendet werden.

Der frische, unzentrifugierte Mittelstrahlurin sollte in der Zählkammer mikroskopisch auf Granulozyten und Erythrozyten untersucht werden. Die Quantifizierung der Leukozytenzahl im Sediment ist einer großen Schwankungsbreite unterworfen. Keimzahlen $>100\ 000/\text{ml}$ zeigen eine signifikante Bakteriurie an. Verunreinigungen oder Keime der Urethraflora zeigen niedrigere Keimzahlen ($<10\ 000/\text{ml}$, Grenzbereich 10000 - $100000/\text{ml}$). Bei neutropenischen Patienten kann eine hohe Keimzahl im Urin ohne Leukozyturie vorkommen. Ein Antibiotogramm sollte bei Infektionsverdacht stets angefertigt werden. (Bei der Interpretation des Antibiotogramms ist zu berücksichtigen, daß im Urin häufig sehr hohe, nicht mit den Blut- und Gewebsspiegeln vergleichbare Antibiotikakonzentrationen erreicht werden.) Kontrollen des MSU während und nach der Behandlung sind häufig in-

formativer als das Antibiotogramm.

Bakterielle Erreger von Harnwegsinfektionen sind Enterobakterien wie *E. coli* (60-80%), Enterokokken (*Enterococcus faecalis*), *Proteus* (vorwiegend *Proteus mirabilis*), Klebsiellen, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* zu je etwa 5%. Seltene Erreger sind *Staphylococcus saprophyticus*, B-Streptokokken, Anaerobier, *Providencia*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Serratia* (134,135). Bei hospitalisierten Patienten kommt es zu einer Erregerverschiebung von *E. coli* zu letztgenannten Erregern (136). Infektionswechsel, Mischinfektionen und Infektionen durch hochresistente Erreger sind bei Pyelonephritis (und nach urologischen Eingriffen) relativ häufig (136). Harnwegsinfektionen, die nach der Anwendung von Antibiotika rezidivieren, sind gehäuft durch gramnegative Bakterien bedingt. Häufig wechselnde Kulturbefunde weisen besonders bei Mischinfektionen auf Verunreinigungen des Urins durch die Genitalflora hin.

Das Risiko für einen katheterinduzierten Harnwegsinfekt bei Dauerkatheterisierung steigt bei der transurethralen Harnableitung pro Tag um 5-10% und ist für weibliche Patienten signifikant häufiger als für männliche (137,138). Weder Spülungen noch prophylaktische Antibiotikagaben können Harnwegsinfektionen in dieser Situation vermeiden. Im Falle einer Harnwegsinfektion bei liegenden Katheter ist die Entfernung oder das Auswechseln des infizierten Katheters vorzunehmen.

Das Center for Disease Control der USA hat allgemeine Empfehlungen zur Prävention von Harnwegsinfektionen publiziert (139). Kontinuierliche Blasenspülungen, routinemäßige Wechsel des Blasenkatheters und tägliche Blasenkatheterpflege im Bereich des Meatus urethrae mit Wasser und Seife oder Polyvidon-Jod sind nicht indiziert. Neben allgemeinen hygienischen Maßnahmen und einer strengen Indikationsstellung wird die Verwendung steriler geschlossener Drainagesysteme empfohlen. Der Katheter sollte nie vom Drainagesystem gelöst werden, es sei denn, der Katheter muß gespült werden. Urinprobenentnahmen sollten aseptisch aus dem Auffangbeutel und nur in Ausnahmefällen aus dem Schlauch entnommen werden. Der Auffangbeutel sollte immer mit Einmalhandschuhen entleert werden und sollte nie über das Blaseniveau gehoben werden. Ein freier Urinfluß ist zu gewährleisten, d.h. "Blasentraining" sollte nicht durchgeführt werden (139). Als Alternativen zum transurethralen Katheter sind im Einzelfall suprapubische Katheter, Kondomkatheter bzw. intermittierende Katheterisierungen zu erwägen.

Therapie

Valide Daten zur Therapie von Harnwegsinfektionen bei hämatologischen und onkologischen Patienten existieren **nicht**. Die Therapie ist bei diesen Patienten abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, von der Grunderkrankung, von der Art der Immunsuppression, von der Prophylaxe und der empirischen Antibiotikatherapie. Die im folgenden beschriebenen Therapieempfehlungen basieren weitestgehend auf Daten von immunkompetenten Patienten.

Eine intravesikuläre Installation eines Antibiotikums, Antimykotikums oder Desinfektionsmittels ist in der Regel nicht ausreichend für eine suffiziente Therapie der Harnwegsinfektionen (140).

Empirisch-kalkulierte systemische Therapie

Nach erfolgter Diagnostik muß bei einer Harnwegsinfektion, analog zu anderen Infektionen oder Fieber während Neutropenie eine systemische Therapie eingeleitet werden, ehe das Resultat der

bakteriologische Untersuchung vorliegt. Hierbei ist besonders bei onkologischen Patienten die Vorgeschichte wichtig. Bei erstmaligem Auftreten einer Infektion treten mehrfach resistente Erreger (*Pseudomonas*-Spezies, Enterobakteriaceen) kaum auf. Bei febrilen neutropenischen Patienten sollte die Behandlung mit einem Acylureido-Penicillin, einem Cephalosporin der 3./4. Generation (eventuell in Kombination mit einem Aminoglykosid), Piperacillin plus Tazobactam oder einem Carbapenem begonnen werden (141,142).

Bei Männern mit einer akuten Harnwegsinfektion und bei allen komplizierten Harnwegsinfektionen sollte konsequent über mindestens 10 Tage behandelt werden. Im Falle eines Rezidivs ist eine längere Therapie nötig. Eine Einmaltherapie, wie sie bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen bei jüngeren Frauen zum Teil empfohlen wird, sollte bei immunkompromittierten Patientinnen mit onkologischen Erkrankungen nicht durchgeführt werden. Die Therapiedauer in diesem Kollektiv sollte bei 7-10 Tagen liegen. Bei unzureichender Besserung sollten erneut MSU-Kulturen abgenommen werden. Eine persistierende Bakteriurie ist ein Zeichen für eine ungenügende Therapie, bedingt durch Mischinfektionen, Erregerwechsel, sekundäre Resistenzentwicklung, mechanische Faktoren, eine unzureichende Therapie bei Unterdosierung oder Wahl des falschen Medikamentes.

Eine systemische antimykotische Therapie wird bei persistierender Fungurie oder bei symptomatischer Fungurie begonnen (131).

Zu den meisten Infektionserregern im Urogenitalbereich gibt es nur wenige oder keine speziellen Daten für neutropenische Patienten, so daß die Therapie sich in diesen Fällen nach den allgemeinen Richtlinien für Interventionstherapien während Neutropenie richtet. Ausnahmen sind im Folgenden ausgeführt.

Nephritis

Nephritiden, die durch Pilzspezies hervorgerufen werden, sind in der Regel bedingt durch systemische Pilzinfektionen und sollten je nach Speziesnachweis mit systemischen Antimykotika (Fluconazol, Amphotericin B) behandelt werden. Klinisch zeigen sie die gleiche Symptomatik wie bakteriellen Pyelonephritiden (131). Hinweise auf eine Beteiligung der Niere können Untersuchungen des Urinsediments mit Nachweis von Pilzzylindern geben.

Zystitis

Pyurie, Algurie, Pollakisurie, eventuell mit blutigem Urin, sind bei der Zystitis häufig und als Hinweis auf eine Infektion der unteren Harnwege zu werten. Bei Patienten mit tiefer Neutropenie (<100/mm³) fehlen diese Symptome allerdings häufig (122). Differenzialdiagnostisch ist zu bedenken, daß eine akute hämorrhagische abakterielle Zystitis durch Viren (Adenoviren) und bei hämatologisch/onkologischen Patienten durch Stickstoff-Lost-Derivate (Cyclophosphamid) sowie im Rahmen einer GvHD hervorgerufen werden kann. Wenn im Urin bei dysurischen Beschwerden keine Erreger nachweisbar sind, kann eine Gonorrhoe, Trichomonaden- oder Chlamydieninfektion vorliegen.

Im Gegensatz zur bakteriell verursachten Zystitis sind bei der durch Pilze bedingten Zystitis die klinischen Symptome (Polyurie, Dysurie, suprapubische Schmerzen) weniger konstant anzutreffen (132). Fieber tritt unregelmäßig auf. Die Gefahr einer Fungämie in Folge einer Harnwegsinfektion

durch Pilze liegt bei 3,6 bis 10,4% und tritt häufig in Folge von Manipulationen an den Harnwegen auf (120,143).

Sind in der Urinkultur *Candida spp.* nachweisbar, sollte eine Therapie mit einem Azolpräparat begonnen werden. Für Fluconazol liegen für immunkompetente Patienten mehrere Studien vor, die einen positiven Effekt gezeigt haben (144,145). Die Dosierungen lagen bei 100-200 mg/die (bei Neutropenie: 400 mg/die) und die Behandlungsdauer bei 4-7 Tagen. Itraconazol erreicht infrequent wirksame Urinkonzentrationen, andererseits konnte im Kaninchenmodell eine gute Wirksamkeit nachgewiesen werden (146). Randomisierte Studien müssen bei dieser Substanz für diesen Indikationsbereich abgewartet werden.

Bei Nachweis von *Aspergillus spp.* muß eine systemische Therapie mit Amphotericin B durchgeführt werden.

Flucytosin erreicht im Urin wirksame Konzentrationen, ist aber aufgrund seiner Resistenzen (*Candida*: bis 25%) und aufgrund seiner Nebenwirkungen nicht Mittel der ersten Wahl (147).

Fungurische Patienten, bei denen eine systemische Pilzinfektion gesichert ist (Fungämie, retinale Candidiasis) bzw. vermutet wird, müssen entsprechend der Spezies und Resistenztestung, sofern valide, mit systemischen Antimykotika behandelt werden (148).

Vulvitis/Vaginitis

Klinisch kommt es zu Bläschenbildungen, zu Ulcerationen und Belägen auf den Schleimhäuten. Häufige Erreger sind *Candida spp.*, Herpes simplex Viren und Bakterien. Abhängig vom klinischen Bild kann eine Lokalthherapie durchgeführt werden (Azol +/- Aciclovir), ansonsten ist eine systemische Therapie indiziert (121). Unsicher ist der Erfolg von lokalen Therapien wie Polyvidon-Jod, Vidarabin- und Acyclovir-Creme (121). Bei Herpesinfektionen sind Sekundärinfektionen mit Pilzen und Bakterien häufig.

Bei Nachweis von *Candida albicans* sollte lokal mit Nystatin oder Clotrimazol (Ovula oder Creme) behandelt werden. Alternativen sind Fluconazol p.o. oder Miconazol lokal. Bei neutropenischen Patientinnen sollte sofort eine systemische Therapie mit Fluconazol begonnen werden.

INFEKTIONEN IM HNO-BEREICH

Infektionen im HNO-Bereich können zu schweren Komplikationen wie Meningitis, Hirnabszeß, Mastoiditis und Jugularvenenthrombose prädisponieren. Die Kenntnis der Normalflora ist erforderlich, um mikrobiologische Befunde adäquat zu interpretieren: in der Mundhöhle können Anaerobier, im Bereich der Nasenschleimhaut vergrünende Streptokokken, apathogene Neisserien, Corynebakterien, *Staph. epidermidis* physiologisch vorkommen.

Bei neutropenischen Patienten liegen keine verlässlichen Daten über die Inzidenz von Infektionen im HNO-Bereich vor. Die häufigsten Infektionen sind Sinusitis, Stomatitis und odontogene Infektionen. Kontrollierte Studien zur Therapie der Infektionen im HNO-Bereich wurden bei neutropenischen Patienten nicht publiziert. Bei der Therapie der einzelnen Krankheitsbilder müssen deswegen übliche Kriterien der antimikrobiellen Therapie bei neutropenischen Patienten (Einsatz von Breitbandantibiotika, etc.) unter besonderer Berücksichtigung des zu erwartenden Erregerspektrums beachtet werden.

Sinusitis

Ätiologie und Pathogenese: Nasennebenhöhlen sind durch die mukoziliare Aktivität des Flimmerepithels normalerweise steril. Häufig geht einer bakteriellen Infektion eine Virusinfektion voraus. Faktoren, die zur akuten Sinusitis prädisponieren, sind anatomische Abweichungen und Behinderung des Abflusses durch Tumoren sowie Fremdkörper. Eine Sinusitis entsteht meist rhinogen, die Sinusitis maxillaris auch dentogen. Prolongierte oder rezidivierende Infektionen können zum Ersatz des Flimmerepithels durch Plattenepithel führen, wodurch eine Sterilität der Sinusräume nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Der Verdacht auf eine präexistierende oder chronische Sinusitis sollte vor intensiven Tumortherapien zu einem HNO-Konsil und CT der NNH Anlaß geben (149,150).

Häufigste Erreger bei ambulant erworbener Sinusitis sind *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (diese beiden Erreger machen zusammen 50% der Fälle aus), Anaerobier, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae* (151,152). Bei chronischer Sinusitis dominieren *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Streptococcus*-Spezies (153).

Häufigste Erreger bei nosokomialer Sinusitis sind *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, Enterobacter und *Proteus mirabilis* (154). Zusätzlich kommen Pilze wie Aspergillus (*A. fumigatus*, *A. flavus*), Mucorales und Fusarium in Betracht (155).

Diagnose und Verlauf: Eine akute Sinusitis führt in der Regel zu deutlichen Beschwerden wie Fieber, Kopfschmerzen, eitriger Sekretion aus der Nase und Obstruktion der Nase. Diagnosekriterien wurden ausgearbeitet (156). Bei der chronischen Sinusitis können diese Beschwerden fehlen und die Folgeerscheinungen wie Pharyngolaryngitis, Otitis media und Bronchitis im Vordergrund stehen. Klinische Befunde sind weniger sensitiv als eine konventionelle Röntgenuntersuchung, diese wiederum weniger sensitiv als eine CT. Der Stellenwert der NNH-Sonographie ist nicht validiert. Eine Flüssigkeitsansammlung in der Kieferhöhle läßt sich häufig durch die konventionelle

Röntgenaufnahme der Nasennebenhöhlen und immer im CT erkennen. Endoskopisch sollte nach Möglichkeit eine Sekretgewinnung zur mikrobiologischer Untersuchung erfolgen, die Kulturen können jedoch durch eine Kontamination mit bakterieller Nasenflora verfälscht werden. Als Komplikationen der Sinusitis können Meningitis, Epi- und Subduralempyem, Hirnabszeß, Sinusthrombose, bei Sinusitis ethmoidalis auch Orbitalphlegmone auftreten.

Bei chronischer Sinusitis kommt es zu einer bakteriellen Kolonisation der NNH. Eine Sterilität der NNH kann in diesem Fall durch antibiotische Therapie nicht mehr erreicht werden. Patienten mit chronischer Sinusitis zeigen akute Exazerbationen, die wie eine akute Sinusitis antibiotisch behandelt werden müssen. Eine Obstruktion im Osteomeatalbereich im vorderen Siebbein ist ein Hauptfaktor für eine chronische Sinusitis, so daß operative Eingriffe erforderlich werden können (157).

Bei immunsupprimierten Patienten müssen auch (Faden-) Pilze als Ursache einer Sinusitis in Betracht gezogen werden (158). Dieser Verdacht ergibt sich bei neutropenischen Patienten mit persistierendem Fieber trotz antibiotischer Therapie sowie bei Symptomen einer Rhinitis oder Sinusitis, Gesichtsschmerzen, Orbitaschwellung, Hautveränderungen im Bereich der Nase und der NNH sowie Ulzerationen des harten Gaumens oder der Gingiva (159). Die invasive Pilzsinusitis ist eine sehr bedrohliche Infektion, die einer antimykotischen und häufig operativen Therapie bedarf (160). Bei Verdacht auf eine mykotische Rhinosinusitis ist eine endoskopische Biopsieentnahme dringend anzustreben. Bei der fungalen Sinusitis ist sowohl die Rate der Komplikationen mit Beteiligung der Orbita, des Gehirns sowie Arrosion der Knochen, als auch die daraus resultierende Mortalität hoch (161,162). Frühzeitig sollte eine bildgebende Diagnostik des Gehirns durchgeführt werden. Patienten, bei denen eine vollständige Resektion durchgeführt werden konnte, haben eine wesentlich höhere Überlebenschancen (163). Eine Sinusitis kommt nach allogener Knochenmarktransplantation wesentlich häufiger als nach einer autologen Stammzelltransplantation vor (164). Die Sinusitis tritt meist in der Neutropeniephase auf. Etwa 25% der Patienten haben auch eine Pneumonie. Bei 5-10% der Fälle kann die Diagnose der Sinusitis nicht durch konventionelle Röntgenuntersuchungen, sondern erst im CT gestellt werden. Bei 2/3 aller Patienten kann sich eine chronische Sinusitis entwickeln. In einer Studie wurden bei Patienten mit Sinusitis nach allogener Knochenmarktransplantation bei Aspiration aus dem Sinus maxillaris kulturell am häufigsten gramnegative Keime nachgewiesen, gefolgt von grampositiven Bakterien und Fadenpilzen (165). Die Inzidenz der Pilzsinusitis beträgt nach Knochenmarktransplantation 2-3% (162,166). *Aspergillus flavus* ist der häufigste Erreger. Führende Symptome sind Fieber und lokale Schmerzen. Radiologisch ist häufig keine Spiegelbildung sondern eine Verschattung der NNH erkennbar. Eine Operation muß bei den meisten Patienten dringend angestrebt werden. Die Mortalität der Infektion beträgt ca. 80% (162,166).

Therapie: Die antibiotische Therapie muß bei einer Sinusitis in erster Linie eine gute Wirksamkeit gegen *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* aufweisen (167). Bei akuter Sinusitis wird eine parenterale Therapie mit Cephalosporinen empfohlen. Bei ambulant erworbenen und leichteren Krankheitsformen kommt eine orale Therapie mit einem Aminopenicillin + β -Laktamaseinhibitor in Betracht. Bei nosokomialer Sinusitis sowie bei Patienten mit Neutropenie oder Immunsuppression werden Acylureido-Penicilline oder Cephalosporine der dritten Generation

eingesetzt. Zusätzliche Gabe von abschwellenden Nasentropfen ist zwingend erforderlich. Bei dentogener Entstehung sollten Anaerobier als mögliche Erreger berücksichtigt werden. Bei einer Pilzinfektion ist neben einer Therapie mit Amphotericin B eine operative Sanierung indiziert.

Stomatitis

Mukositis und Stomatitis: Bei den Infektionsabwehrmechanismen spielen intakte Schleimhautbarrieren und die „Kolonisationsresistenz“ der normalen Anaerobierflora gegen pathogene Keime eine wichtige Rolle (168). Darüber hinaus enthält Mundspeichel Proteine (u.a. Lysozym, Lactoferrin, IgA), die immunologisch bedeutsam sind. Durch Chemo- und Radiotherapie werden Epithelproliferation und Schleimproduktion negativ beeinflusst. Die Beeinträchtigung der Mukosa-Integrität durch Chemotherapie, Radiotherapie und Neutropenie, Immundefekte oder Immunsuppression kann sekundär zu bakteriellen oder mykotischen Infektionen sowie zu einer Aktivierung einer latenten Virusinfektion führen (169,170). Häufigste Infektionen sind hier orale Candidiasis, Herpes simplex-, Varizella- und CMV-Infektionen. Die Therapie besteht in topischer und systemischer antimikrobieller Therapie, Mundspülungen, antiseptischen Lösungen wie Chlorhexidin, ggf. lokalen Anästhetika.

Bei der *Stomatitis aphthosa* sind die ursächlichen Erreger Herpes- oder Coxsackie-Viren. Die Therapie besteht in Mundhygiene mit antiseptischem Mundwasser, bei Immunsuppression Acyclovir.

Die *Candida-Stomatitis* zeigt abwischbare weiße Schleimhautbeläge. Ein Abstrich zur Subgruppendifferenzierung erforderlich.

Eine *Stomatitis ulcerosa* (gangraenosa) entsteht bei schwerem Immundefekt und Ernährungsstörung. Erreger sind Anaerobier, seltener Streptokokken, Staphylokokken. Die systemische antibiotische Therapie muss diese Keime erfassen.

Odontogene Infektionen

Ätiologie und Pathogenese: Infektionen der Mundhöhle sind häufig dentogenen Ursprungs. Sie können zu Abszessen, intrakraniellen Infektionen oder einer hämatogenen Disseminierung mit Befall der Herzklappen führen. Physiologischerweise machen Streptokokken, Peptostreptokokken und Corynebakterien mehr als 80% der Mundflora aus. Gramnegative Stäbchen oder *Staph. aureus* kommen beim Gesunden kaum vor (171). Odontogene Infektionen werden durch Mikroorganismen durch Bildung von dentalen Plaques initiiert. Die ätiologische Rolle von *Streptococcus mutans* bei Karies ist nachgewiesen (172). Bei Gingivitis oder Periodontitis kommt es zu einer Zunahme von gramnegativen Anaerobiern (173). *Häufigste Erreger* sind hier Peptostreptokokken und Bacteroides. Die Therapie besteht in einer systemischen antibiotischen Therapie unter Berücksichtigung von Anaerobiern.

Seltene HNO-Infektionen

Anatomische Veränderungen oder Dysfunktion der Eustachischen Röhre sind die kritischen Punkte bei der Entstehung der **akuten Otitis media**. Die akute seröse Otitis media entsteht häufig im Rahmen von Virusinfektionen, bei Abwehrschwäche kommt es häufig zu bakteriellen Sekundärin-

fektionen. *Häufigste Erreger* sind Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Selten kommen Streptokokken der Gruppe A, *Staphylococcus aureus* und gramnegative Keime vor. Richtungweisende Symptome wie Ohrenscherzen, Sekretion aus dem Ohr, Hörstörung können fehlen, die Infektion kann sich durch allein Allgemeinsymptome wie Fieber und Lethargie bemerkbar machen. Komplikationen sind Hörverlust, Trommelfellperforation und Mastoiditis. Die antibiotische Therapie richtet sich nach dem zu erwartenden Erregerspektrum. Eine **akute Mastoiditis** entsteht in der 2.-4. Woche einer akuten Otitis media. *Häufigste Erreger* sind Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*. Selten *Staph. aureus*, gramnegative Keime. Symptome wie Verschlechterung des Hörvermögens, Schwellung, Rötung sowie Schmerzen über Mastoid sind typisch, diagnostisch sind konventionelle Röntgen- und CT-Verfahren.

Häufigste Erreger der **chronischen Otitis media** sind gramnegative Bakterien (am häufigsten *Pseudomonas aeruginosa*, dann Proteus, Klebsiella, *E. coli*, Serratia), Staphylokokken, Anaerobier (Bacteroides, Peptostreptococcus). Komplikationen sind Cholesteatombildung und intrakranielle Infektausbreitung. Eine **chronische Mastoiditis** entsteht in der Folge einer chronischen Otitis media. *Häufigste Erreger* sind hier Staphylokokken, gramnegative Bakterien und Anaerobier. Zur Sanierung ist eine operative Therapie erforderlich.

Häufigste Erreger bei **Otitis externa** sind *Staph. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, Herpesviren, *Candida* spp., *Aspergillus* spp.. Bei **Otitis externa maligna** kommt es zu einer nekrotisierenden Entzündung des Gehörgangknorpels mit anschließender Osteomyelitis der Schädelbasis (174). Fast ausschließlich ist der Erreger *Pseudomonas aeruginosa*.

Orale Abszesse wie Peritonsillarabszeß, Retropharyngealabszeß, Mundbodenphlegmone sind immer Mischinfektionen. *Häufigste Erreger* sind aerobe und anaerobe Streptokokken, Staphylokokken, Bacteroides. Die wichtigsten Komplikation sind Jugularvenenthrombose mit Sepsis (175), septische Sinus-cavernosus-Thrombose, Sinusitis maxillaris, Osteomyelitis des Kiefers. Die antibiotische Therapie muss die häufigsten Erreger umfassen.

ZNS-INFEKTIONEN

Obwohl in einigen Studien die Inzidenz von ZNS-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten mit bis zu 14% aller Infektionen (s. u.) angegeben wird, gibt es insbesondere bei Patienten mit Neutropenie bisher nur wenige Studien und einzelne Fallberichte. Ein Teil der hier vorgestellten Daten resultiert deshalb aus Erfahrungen bei Patienten mit AIDS. Im Folgenden soll versucht werden, aus den publizierten Daten eine Empfehlung für Diagnostik, Therapie und Sekundärprophylaxe abzuleiten.

Epidemiologie, Klinik und Diagnostik

Für Infektionen im Bereich des ZNS können besondere Risikofaktoren bestehen. Einerseits kann es durch die Erkrankung selbst oder deren Behandlung (Chemotherapie, Radiatio) zu einer Veränderung der Blut-Hirn Schranke kommen. Intrazerebrale (z.B. Ventrikel-Shunt, Ommaya-Reservoir, Rickham-Reservoir) und extrazerebrale Katheter sind eine zusätzliche Quelle für die Absiedlung von Keimen in das ZNS. Andererseits können Keime auch über direkten Kontakt (Tumore des Gesichtsbereiches) oder per continuitatem, beispielsweise bei Besiedlung der Nasennebenhöhlen mit z.B. *Aspergillus spec.* oder Mucorales, in das ZNS gelangen.

Zur Epidemiologie von ZNS-Infektionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen gibt es nur wenige Daten. Es existieren spärliche, allgemeine epidemiologische Untersuchungen aus den frühen 80er Jahren (176-179) über die Inzidenz von ZNS-Infektionen oder über Infektionen bei bestimmten Patientengruppen (beispielsweise Patienten nach KMT) (180).

Schätzungen gehen derzeit von einer Inzidenz von ZNS-Infektionen in einer Bandbreite von 0,4 bis 14% bei immunkompromittierten Patienten aus (181). Daneben gibt es epidemiologische Studien, die sich auf einzelne Erreger konzentrieren wie Bakterien (179) oder Pilze (181).

Klinisch ergeben sich zwei wesentliche Infektionsarten: lokalisierte (Abszesse) und diffuse Entzündung des ZNS (Meningitis, Enzephalitis).

Bei Hirnabszessen kam es zu einem Wechsel in der Epidemiologie der Erreger: in einer Publikation aus dem Jahr 1973 waren Bakterien die Haupterreger (72%), Pilze spielten mit 28 % eher eine untergeordnete Rolle (176). In einer Publikation aus dem Jahr 1994 waren hingegen Pilze, voran *Aspergillus spec.* 58% und *Candida spec.* 33%, die Haupterreger (182). Daneben wurde eine Vielzahl von anderen Erregern, allen voran Pilze der Gattung *Zygomycetes*, als pathogene Keime identifiziert. Die Mortalität der Pilzabszesse liegt mit 42 bis 77% extrem hoch (181). *Toxoplasma gondii* wird bei neutropenischen Patienten, im Gegensatz zu Patienten mit AIDS, selten als pathogener Erreger gefunden. Bei Meningitis stehen vorwiegend bakterielle Erreger im Vordergrund. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* (179). Bei Patienten mit humoralen Immundefekten (z.B. bei multiplem Myelom) treten *Haemophilus influenzae*, *Streptokokkus pneumoniae* oder *Neisseria meningitidis* gehäuft auf. Bei Patienten mit intrazerebralen Kathetern (Ommaya-Reservoir, Ventrikel-Shunt) finden sich Infektion mit *Staphylococcus epidermis* (183).

Klinik

Die typische Symptomatik für eine Infektion des ZNS sind Meningismus, Fieber, Bewußtseinsänderungen, Krampfanfälle sowie Lähmungen einzelner oder mehrere Hirnnerven; die Symptome sind oft für eine Differenzierung zwischen Hirnabszeß und Meningitis/Meningoenzephalitis richtungsweisend und können bereits Hinweise auf mögliche Erreger geben:

- fokale neurologische Störungen (fokale Krampfanfälle, Lähmungen) sind Hinweise auf einen intrazerebralen Abszeß
- Hirnnervenläsionen sind Hinweise auf eine basale Meningitis (Tuberkulose, Pilze)
- eine spinale Symptomatik oder Polyradikulitis ist ein Hinweis auf eine virale Ursache
- Retinitiden sind Hinweise auf CMV-, Candida-, Toxoplasmose-Infektion

ZNS-Infektionen können initial wenig symptomatisch (auf Grund einer bestehenden Immunsuppression) verlaufen. Als Ursache einer ZNS-Symptomatik müssen neben einer Infektion auch andere Ursachen berücksichtigt werden:

- ZNS-Manifestation der Grunderkrankung (Metastasen bei soliden Tumoren, Meningeosis leucaemica).
- Hirninfarkt, Sinusvenenthrombose
- Neurotoxizität von Chemotherapeutika (z.B. Ifosfamid, Interferon, Cyclosporin), metabolische Ursachen, paraneoplastische Syndrome, Folgen einer zerebralen Bestrahlung, Nebenwirkungen anderer Pharmaka (z.B. Chinolone, Imipenem), Sepsis.

Diagnostik

Die wichtigsten Bestandteile der Diagnostik sind die Anamnese, die klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren, Liquoruntersuchung, serologische Untersuchungen sowie stereotaktische Biopsie.

Bildgebende Diagnostik

Prinzipiell stehen mit der Computertomographie (cCT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) zwei Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Die Vorteile der cCT sind die flächendeckende Verbreitung, die rasche Verfügbarkeit und die Möglichkeit, auch kritisch kranke Patienten schnell untersuchen zu können. Die Fragen nach Hirndruck oder intrazerebralen Blutungen können auch ohne Kontrastmittel schnell beantwortet werden. Dennoch ist die Sensitivität der cCT, auch mit Kontrastmittelverstärkung, bei Läsionen des Hirnparenchyms und der Meningen im Vergleich zur MRT niedriger. Allgemein kann die bildgebende Diagnostik jedoch nur unspezifische Hinweise auf die Ursache einer infektiösen Symptomatik geben.

Liquordiagnostik

Beim Verdacht auf eine zerebrale Infektion (nicht nur bei Verdacht auf Meningitis) sollte nach der Bildgebung (Ausschluß von Hirndruck) unverzüglich eine Liquorpunktion durchgeführt werden, sofern keine Kontraindikation besteht. Der Liquor sollte routinemäßig auf Zellzahl, Differentialzytologie (Pappenheim-Färbung), Eiweiß- und Zuckergehalt sowie mikrobiologisch (Ausstrich-, Tuschepräparat, Gram-, Ziehl-Neelsen-, Methylenblau-Färbung, Kultur, Kryptokokken-Antigen, evtl. PCR auf Viren (VZV, HSV, CMV)) untersucht werden. Die Zellzahl sollte innerhalb von 30 Minuten nach Punktion bestimmt werden. Die Zellzahl liegt bei ca. 25% der Patienten mit bakterieller Meningitis trotz peripherer Neutropenie über 100/ μ l. Eine Differenzierung der im Liquor gefundenen Zellen kann weitere Hinweise, insbesondere auf eine ZNS-Beteiligung der Grunderkrankung geben, ist aber nicht so diskriminierend wie bei immunkompetenten Patienten. Handelt es sich um eine bakterielle Infektion, so findet sich eine deutliche Vermehrung der Neutrophilen bis hin zu 100%. Bei einer Kryptokokkose und bei einer Listerien-Infektion finden sich überwiegend mononukleäre Zellen im Liquor. Bei der Untersuchung des Zucker- und Proteingehaltes gibt es sehr widersprüchliche Angaben. Lediglich ca. 10% der Patienten zeigen einen normalen Liquorbefund. Mittels Tuschepräparat können 30%, mit Hilfe des Kryptokokken-Antigen-Nachweises im Liquor alle zerebralen Kryptokokken-Infektionen sicher identifiziert werden.

Bereits in der Gram-Färbung können bei über 50% der Liquores bakterielle Erreger nachgewiesen werden. Bei über 80% der Liquores lassen sich kulturell dann die bakteriellen Erreger nachweisen (evtl. auch nach antibiotischer Anbehandlung ((178)). Auch wenn sich in der Durchsicht des Liquorpräparates kein Hinweis auf eine Infektion des ZNS durch einen Pilz nachweisen läßt, sollten wegen der Häufigkeit systemischer Pilz-Infektionen immer auch Kulturen auf Pilze angelegt werden.

Mittels PCR lassen sich mittlerweile im Liquor einige Erreger, z.B. VZV; HSV; CMV und Tuberkulose, nachweisen.

Weiterführende klinische Hinweise

Bei einigen Erregern kommt es vor der Beteiligung des ZNS zu extrazerebralen Manifestationen: *Candida spec.*, *Aspergillus spec.*, Nocardien, CMV (Retinitis), HSV (Haut, Zoster ophtalmicus). Oft gelingt bereits der Nachweis der Erreger aus extrazerebralem Gewebe, so daß eine Verdachtsdiagnose gestellt und eine empirische Therapie eingeleitet werden kann. Eine Fundusinspektion kann zusätzlich Hinweise geben.

Der Nachweis von Listerien in Blutkulturen erfordert wegen der häufigen zerebralen Beteiligung **immer** eine Liquordiagnostik.

Bei intrazerebralen Abszessen ist, bis zum Beweis des Gegenteiles, von einer Infektion durch einen fungalen Erreger auszugehen. Die Toxoplasmose spielt, im Gegensatz zu Patienten mit AIDS, hier nur eine sehr geringe Rolle.

Hirnbiopsie

Wegen der Vielzahl an Differentialdiagnosen und der daraus resultierenden Therapien ist eine sichere Diagnose unerlässlich. Dies ist oft auch aus der Kombination von Klinik, Bildgebung und

Liquordiagnostik nicht möglich. Die Wertigkeit der Hirnbiopsie im Vergleich zu einer empirischen antimykotischen Therapie ist bisher noch nicht untersucht worden. Auch gibt es zu Hirnbiopsien bei Patienten mit Neutropenie oder einer schweren Immunsuppression bisher nur Kasuistiken (181,184-186). Von einer Vielzahl von Autoren wird bei Abszessen eine invasive Diagnostik mittels Biopsie empfohlen. Dies ist bei normalen Gerinnungsverhältnissen ein Eingriff mit nur geringer Komplikationsrate (Morbidität und Mortalität je 0,7% (184)).

Neben einer histologischen Klärung kann man operativ auch (therapeutisch) eine lokale Dekompression bei Hirndruck erreichen.

Serologische Methoden

Die klinische Wertigkeit vieler serologischer Methoden ist bei immunkompromittierten Patienten zweifelhaft. Eine Ausnahme bildet die Toxoplasmose- und die Kryptokokken-Serologie. Da es sich bei der Toxoplasmose in der Regel um eine reaktivierte Erkrankung handelt, schließt der fehlende Nachweis von Toxoplasmose-Antikörpern (IgG) eine floride Erkrankung aus.

Darstellung spezieller Krankheitsbilder:

Meningitiden durch fungale Erreger

Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz der durch Pilze verursachten Meningitiden nahm in letzten Jahren zu, mit der ansteigenden Zahl der Patienten entsprechender Risikogruppen.

Cryptococcus neoformans ist der häufigste Erreger einer fungalen Meningitis. Unter hämatologisch/onkologischen Patienten erkranken häufig solche mit T-Zell-Defekten, am häufigsten Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom an Kryptokokkenmeningitis. 6-13% der Patienten mit HIV-Infektion entwickeln eine Kryptokokkenmeningitis (187). Nach der Inhalation der Erregers mit nachfolgender pulmonaler Infektion, die häufig asymptomatisch verläuft, folgt eine hämatogene Disseminierung; das ZNS ist nach der Lunge das am häufigsten beteiligte Organ. Die ZNS-Beteiligung stellt sich in der Regel als Meningitis oder Meningoenzephalitis dar, selten können isolierte granulomatöse Läsionen entstehen. Meningitiden durch andere Pilze sind in Mitteleuropa selten: eine Candidameningitis tritt in weniger als 15% der Fälle einer Candidiasis des ZNS auf.

Diagnose und klinischer Verlauf

Fungale Meningitiden können akut, subakut oder chronisch verlaufen. Die Kryptokokkenmeningitis verläuft subakut bis chronisch, Kopfschmerzen sind das häufigste Symptom (80-90%) (188). Fieber (ca. 70%), Meningismus (ca. 40%), Übelkeit und Sehstörungen (ca. 40%) stellen weitere rel. häufige Symptome dar. Konfusion und andere Zeichen der Meningoenzephalitis treten bei weniger als der Hälfte der Patienten auf. Hirnnervenausfälle können auftreten. Krämpfe oder fokale neurologische Defizite sind selten. Bei Patienten mit AIDS können die Symptome gering ausgeprägt sein. Bei den meisten Patienten mit Kryptokokkenmeningitis tritt im Liquor eine Pleozytose von 20-500 Zellen/ μ L auf. Der Anteil der Neutrophilen ist häufig weniger als 50%. Schwer immunsupprimierte Patienten, insbesondere Patienten mit AIDS können deutlich niedrigere Leukozyten-

zahlen im Liquor aufweisen (188). 65% der AIDS-Patienten mit Kryptokokkenmeningitis haben weniger als 5 Leukozyten/ μ L Liquor. Die Proteinkonzentration ist meistens erhöht. Die Glucosekonzentration ist i.d.R. reduziert, kann aber bei 2/3 der AIDS-Patienten im Normbereich liegen. Die Pilzkulturen sind in 95% der Fälle positiv. Für eine schnellere Diagnose wird die Untersuchung eines Tusche-Präparats (Sensitivität 50-85%) und Latex-Antigentest (189) durchgeführt. Der Latex-Antigentest weist eine hohe Sensitivität (85-100%) und Spezifität auf (188,190).

Bei der Candidameningitis ist die Liquorpleozytose die Regel, durchschnittlich treten 600 Zellen/ μ L auf. Lymphozyten oder Neutrophile können dominieren. Die Hefen werden in 40% der Fälle bei der direkten Mikroskopie gesehen, sonst werden sie kulturell nachgewiesen (191). In 90% der Fälle liegt eine Infektion mit *Candida albicans* vor.

Therapie:

Cryptococcus neoformans: Die Kombination von Amphotericin B (0,7 mg/kg/d) und Flucytosin (100 mg/kg/d), gefolgt von Fluconazol (400 mg/d) ist als Standardtherapie der Kryptokokkenmeningitis anzusehen (192) (**Evidenzkategorie +**).

Candida-Meningitis: Randomisierte Studien liegen nicht vor. Eine Kombination von Amphotericin B und Flucytosin wird empfohlen (193).

Hirnabszesse durch fungale Erreger

Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz der fungalen Hirnabszesse nahm in den letzten Jahrzehnten zu. Diese Zunahme ist einerseits auf die verbesserte Diagnostik und größere Aufmerksamkeit in Bezug auf Pilzinfektionen, andererseits aber auf eine wachsende Anzahl ausgeprägt immunkompromittierter Patienten zurückzuführen (194,195). Pilze können prinzipiell auch Hirnabszesse verursachen. Diese entstehen meistens durch eine hämatogene Disseminierung aus einem Fokus. Seltener kommt es zu einer direkten Invasion aus den anatomisch benachbarten Regionen der Nasennebenhöhlen oder dem Mastoid. Größe und Struktur der Pilze beeinflussen die Morphologie der entstehenden ZNS-Läsionen (195). Kleine Hefen (*Candida*, *Cryptococcus*) erreichen die Kapillaren und verursachen eine Leptomeningitis. Große Hyphen (*Aspergillus*, *Mucor*) können mittlere oder große Arterien obstruieren und somit zu großen Infarkten führen. Mittelgroße Pseudomyzelien (*Candida*) können kleine Gefäße der Mikrozirkulation okkludieren und zu Nekrosen des umgebenden Gewebes und Mikroabszessen führen. Obwohl in früheren Arbeiten *Candida* als die häufigste Ursache von fungal bedingten Hirnabszessen (196) beschrieben wurde, ist zur Zeit *Aspergillus* als häufigster Erreger anzusehen (182). Bei 58 Patienten, die nach einer Knochenmarktransplantation Hirnabszesse entwickelten, waren in 58% der Fälle *Aspergillus*- und in 33% *Candida*-Spezies die Ursache (182). Bakterien waren in weniger als 10% der Fälle beteiligt.

Diagnostik, klinischer Verlauf und Therapie

Die Diagnose von Pilzabszessen wirft Schwierigkeiten auf. CT und MRT sind sensitive bildgebende Verfahren, die zwar Läsionen erkennen lassen, aber artdiagnostisch nicht weiter führen. Fron-

tal- und Temporallappen werden gehäuft befallen. Die definitive Diagnose erfordert eine stereotaktische Punktion mit mikroskopischer (Gram-, Silberfärbung) und kultureller Untersuchung. Bei Patienten mit Hirnabszessen ist eine Lumbalpunktion meist kontraindiziert, da einerseits die Liquorbefunde häufig unergiebig sind, andererseits die Gefahr der Herniation nach der Lumbalpunktion besteht (197,198).

Die Prognose der Pilzabszesse des Gehirns ist ungünstig. Die Standardtherapie besteht in Gabe von Amphotericin B i.v. sowie in Drainage oder Exzision, soweit möglich. Über die intrathekale (185,199) oder intrakavitäre Applikation (200) von Amphotericin B als eine Begleitmaßnahme zur systemischen antimykotischen Therapie gibt es nur sehr spärliche Daten. Amphotericin B ist für die intrathekale oder intrakavitäre Applikation in den Hirnabszeß nicht zugelassen.

Aspergillusinfektionen des ZNS haben ihren Ursprung in der Regel entweder in der Lunge, aus der eine Disseminierung entsteht oder es kommt zu einer direkten Invasion aus den anatomisch benachbarten Regionen der Nasennebenhöhlen. Die meisten Fälle der ZNS-Infektion werden durch *A. fumigatus* und *A. flavus* hervorgerufen. Wegen des hohen Angiotropismus von *Aspergillus* kommt es zu einer Gefäßinvasion mit Thrombose oder zum Teil hämorrhagischen Infarkten und sekundären Abszessen, die meist 0,1-2,5 cm groß sind (195). Häufigstes klinisches Symptom sind neurologische Ausfallerscheinungen wie bei einem Zerebralinsult im Bereich der Art. cerebri anterior oder Art. cerebri media (201). Akut einsetzende, Insult-ähnliche Defizite bei febrilen, immun-supprimierten Patienten mit Lungeninfiltraten sind verdächtig für eine cerebrale Aspergillose (202). Die Diagnose kann biotisch gestellt werden. Der Pilz wird im Liquor in der Regel nicht nachgewiesen. Dieser zeigt eine Pleozytose unter 600/µL sowie eine geringe Proteinerhöhung. Die Mortalität liegt insgesamt bei über 90%. In einer retrospektiven Studie über 33 Patienten mit ante mortem diagnostizierter und mindestens über 14 Tage behandelter cerebraler Aspergillose wiesen 11 Patienten hämatologisch-onkologische Erkrankungen auf, vor allem akute Leukämien, oder sie hatten eine Knochenmarktransplantation erhalten. Die Ansprechrate betrug in dieser Gruppe 2/11 (18%) und in der Gesamtgruppe 8/33 (24%) (203). Die Standardtherapie ist Amphotericin B in der Dosierung von 1 bis 1,5 mg/kg/d. Eine begleitende Therapie mit 5-Flucytosin wurde eingesetzt, kontrollierte Studien liegen jedoch nicht vor. Es gibt einzelne Berichte über den Einsatz von liposomalem Amphotericin B (204). Liposomale Verkapselung von Amphotericin B kann zu einer Erhöhung der Akkumulation im Hirngewebe von Mäusen und Ratten führen (205,206). Pharmakologische Daten liegen beim Menschen nicht vor. Ebenso liegen keine Daten randomisierter Studien mit liposomalem Amphotericin B vs. konventionellem Amphotericin B bei zerebralen Mykosen vor. Neben der antimykotischen Therapie erscheinen eine Drainage oder eine Exzision des Abszesses wichtig.

Mucorales: Die primäre Infektion ist meistens im Bereich der oberen (Sinusitis, rhinocerebrale Mucormykose) oder unteren Atemwege (Pneumonie) lokalisiert. Risikofaktoren sind Neutropenie, diabetische Ketoazidose, Malnutrition und Eisenüberladung, unabhängig von einer begleitenden Therapie mit Deferoxamin (207). Bei Diabetikern ist die rhinocerebrale Form häufiger. Die Diagnose muß biotisch gestellt werden. Der Pilz wird in der H&E-Färbung gut, aber mit PAS- oder Silber-

färbung besser dargestellt. Patienten mit rhinocerebraler Mucormykose entwickeln Beschwerden in Bezug auf Nasennebenhöhlen und Augen sowie Schmerzen im Gesichtsbereich (160). Eine Orbitabeteiligung tritt in 2/3 der Fälle auf. Der Pilz breitet sich entlang der Arterien aus und kann zu Thrombosen führen. Hirnnervenausfälle sind häufig. Mucormykosen können zu fulminanten Verläufen führen. Im Gehirn entstehen nekrotisch-hämorrhagische Läsionen, am häufigsten im Frontallappen oder in den Basalganglien (195). Eine Thrombose der Art. carotis oder des Sinus cavernosus kann auftreten. Die Prognose ist bei neutropenischen Patienten äußerst schlecht (208). Die Therapie besteht aus Amphotericin B in der Dosierung von 1,0 bis 1,5 mg/kg/d, in Kombination mit einem operativen Vorgehen. Heilungen von Mucormykosen des ZNS ohne Operation wurden bislang nicht berichtet. Es gibt einzelne Berichte über den Einsatz von liposomalem Amphotericin B (209). Die Daten über Azole sind sehr spärlich (210).

Candida-Hirnabszessen liegt eine hämatogene Disseminierung zugrunde. Candida führt häufiger zu Hirnabszessen als zu einer Meningitis (196). Meistens liegen multiple Mikroabszesse vor, die von Mikrogranulomen begleitet sein können (195). Der Liquor zeigt eine leichte lymphozytäre Pleozytose und eine geringe Proteinerhöhung. Candida kann im Liquor kulturell nachgewiesen werden. Klinische Studien zur Therapie der zerebralen Candidiasis liegen nicht vor.

Bakterielle und virale Infektionen des ZNS

Meningitis

Epidemiologie und Ätiologie

Bei Erwachsenen kommen Meningokokken und Pneumokokken als Erreger am häufigsten vor. Bei immunsupprimierten Patienten müssen zusätzlich Listerien, Enterobakterien, Pseudomonaden und Staphylokokken berücksichtigt werden (211). Bei otogener Meningitis können Mischinfektionen mit Anaerobiern vorkommen. Bei intrazerebralen Kathetern steigt das Risiko von Infektionen mit Staphylokokken (212). Bei immunsupprimierten Patienten im allgemeinen stellen Listerien, bei neutropenischen Patienten die Enterobakterien die häufigsten Erreger dar (179,213-215). Die Unterscheidung von lymphozytären und granulozytären Meningitis steht nicht in strenger Korrelation zur Ätiologie. Zwar sind lymphozytäre Meningitiden häufig virusbedingt, können aber u.a. durch Tuberkelbakterien, Kryptokokken, Borrelien und Leptospiren verursacht werden. Auf der anderen Seite können granulozytäre Meningitiden auch durch Viren verursacht werden. Die Zellzahl im Liquor gibt ebenfalls keine sicheren Hinweise auf die Erreger: Seröse Meningitiden mit Leukozytenzahlen unter 300/µl sind zwar häufig viral bedingt, können aber auch durch Leptospiren, Tuberkelbakterien, Borrelien oder Kryptokokken bedingt sein. Leukozytenzahlen über 300/µl können ein Hinweis auf eine bakterielle Genese sein, kommen aber auch bei viraler Meningitis vor.

Diagnostik und Therapie

Die Entnahme von Liquor zur Diagnostik muß bei Verdacht auf eine Meningitis möglichst vor der Einleitung der empirischen antimikrobiellen Therapie durchgeführt werden, da sonst die Rate positiver Befunde deutlich abnimmt. Bei unvorbehandelten Patienten ist die Gramfärbung des Liquors in 60-90% der Fälle positiv und positive kulturelle Ergebnisse können bei 80% erhoben werden

(216). Bei anbehandelten Patienten sinkt die Nachweisbarkeit mit beiden Methoden unter 50%. Ein sofortiger Behandlungsbeginn ist prognostisch entscheidend. Bei Patienten mit fokalem neurologischen Defizit oder Papillenödem sollte eine bildgebende Untersuchung des Gehirns vor der Lumbalpunktion zügig durchgeführt werden. Falls dies nicht realisierbar ist, wird mit der empirischen antibiotischen Therapie begonnen, ohne eine Lumbalpunktion durchzuführen, da die Mortalität bei Verzögerung der antibiotischen Therapie ansteigt (216). Bei der Wahl der Medikamente müssen Liquorgängigkeit und bakterizide Wirksamkeit auch bei niedrigem Liquor-pH berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis besteht die Initialtherapie aus Ceftriaxon 2 x 2g i.v./d. Ceftriaxon erreicht relativ hohe Liquorkonzentrationen und ist bei den häufigsten Erregern einer bakteriellen Meningitis (Pneumokokken, Meningokokken, *Haemophilus influenzae*) wirksam. Für die Therapie der Listerienmeningitis eignet sich Ampicillin 10 g/d i.v. am besten, so daß die Initialtherapie bei immunsupprimierten Patienten bis zum Erregernachweis aus der Kombination von Ceftriaxon und Ampicillin bestehen sollte. Für die Therapie einer Meningitis durch *Pseudomonas* kann Ceftazidim (+Tobramycin) eingesetzt werden. Die Dauer der Therapie beträgt bei einer Meningitis durch Pneumokokken oder Meningokokken etwa 2 Wochen, bei einer Meningitis durch gramnegative Bakterien 3 Wochen (217). Bei der Meningitis tuberculosa erfolgt die Initialtherapie mit der Kombination von INH, Rifampicin, Pyrazinamid und Streptomycin. Eine intrathekale Gabe von Tuberkulostatika ist nicht sinnvoll.

Hirnabszeß

Epidemiologie und Ätiologie

Hirnabszesse entstehen entweder durch eine hämatogene Disseminierung aus einem Fokus, der häufig in den Lungen oder an den Herzklappen lokalisiert ist oder durch eine direkte Invasion aus den Nasennebenhöhlen oder aus dem Mastoid (218). Bei bakteriellen Hirnabszessen sind häufig *Staphylococcus aureus*, Enterobakterien, Bakteroides und anaerobe Streptokokken beteiligt. In 30-60% der Fälle liegen Mischinfektionen vor (219). Die Zunahme der Verfügbarkeit der Computertomographie zur Diagnostik und Verlaufskontrolle sowie die Realisierung der Bedeutung von anaeroben Bakterien haben bei der Reduktion der Mortalität von bakteriellen Hirnabszessen von ehemals 50% auf nunmehr 10% eine wesentliche Rolle gespielt (220). Patienten, die nach einer Knochenmarktransplantation Hirnabszesse entwickelten, hatten jedoch nur in 6% der Fälle einen bakteriellen Hirnabszeß, sondern überwiegend fungale Hirnabszesse (182).

Diagnostik und Therapie

Bei Patienten mit einem Hirnabszeß stehen weniger die Zeichen einer Infektion, sondern Symptome eines raumfordernden Prozesses im Gehirn im Vordergrund. Häufige Symptome sind Kopfschmerzen, Erbrechen, Wesensveränderungen, Lethargie und fokales neurologisches Defizit. Die klassische Trias Fieber, Kopfschmerzen, fokales neurologisches Defizit kommt jedoch nur etwa bei der Hälfte der Patienten vor. Eine bildgebende Diagnostik mit CT oder MRT sowie nach Möglichkeit eine stereotaktische Punktion mit mikroskopischer und kultureller Untersuchung sind erforderlich. Eine Aspiration des Abszesses oder eine operative Sanierung muß erwogen werden. Für die antibiotische Therapie eignet sich die Kombination von Penicillin G in hoher Dosierung und Metro-

nidazol, bei otogenem Hirnabszeß oder bei neutropenischen Patienten Cefotaxim und Metronidazol. Bei Staphylokokkenabszeß können Fosfomycin oder Rifampicin eingesetzt werden.

Virale Meningitis und Meningoenzephalitis

Eine Vielzahl von Virenarten wie Herpes-Viren, Enteroviren und Adenoviren können eine virale Meningoenzephalitis verursachen. Wegen der therapeutischen Konsequenzen wird im Folgenden die Herpes-Meningoenzephalitis näher geschildert. Auch HIV kann zu einer Meningoenzephalitis führen, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen wird.

Herpes-simplex-Meningoenzephalitis: Sie ist die häufigste fatal verlaufende Enzephalitisform in Europa. Bei der Herpes-simplex-Meningoenzephalitis handelt es sich um eine nekrotisierende Herdenzephalitis, die typischerweise Frontal- und Temporallappen befällt. Beim Erwachsenen wird die Krankheit in der Regel durch *Herpes-simplex-Virus* Typ 1 ausgelöst. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Kopfschmerzen, Dysphasie, Bewußtseins- und Wesensveränderungen sowie Krämpfe (221). Eine Hemiparese kann in etwa einem Drittel der Fälle auftreten. Im Liquor findet sich eine lymphozytäre Pleozytose und Eiweißerhöhung. Die Sensitivität und Spezifität der Antikörperdiagnostik im Liquor betragen jeweils ca. 80% (221).

Die PCR mit Nachweis der Virus-DNA im Liquor ist die Methode der Wahl bei Verdacht auf eine Meningoenzephalitis (222). Die Methode ist schnell durchführbar, problematisch aber die Kontaminationsgefahr. Die Sensitivität und Spezifität betragen nahezu 100% (223). Die Züchtung von infektiösen Viren in der Zellkultur ist der sicherste Nachweis, das identifizierte Virus steht für eine Resistenzbestimmung zur Verfügung. Die Proben müssen schnell und gekühlt zur Analyse gebracht werden. Die Virusisolierung aus Liquor ist selten erfolgreich. Hirnbiopsien zum Virusnachweis sind in der Regel kontraindiziert.

Die MRT kann hilfreich sein. EEG-Veränderungen sind mäßig sensitiv und wenig spezifisch, somit ist das EEG in der Diagnostik nicht hilfreich (224). Bereits bei Verdacht auf eine Herpes-simplex-Enzephalitis sollte eine Therapie mit Acyclovir (3 x 10 mg/kg/d i.v.) eingeleitet werden. Der Therapiebeginn in den ersten Krankheitstagen ist für das Erreichen einer Heilung wichtig. In einer randomisierten Studie betrug die Mortalität der Herpes-simplex Enzephalitis bei einer Therapie mit Acyclovir 19% gegenüber 50% mit Vidarabin (225). In einer zweiten randomisierten Studie betrug die Mortalität unter Acyclovirtherapie 28% und unter Vidarabin 54% (226). Somit gilt Acyclovir als Standardtherapie für Herpes-simplex Enzephalitis (**Evidenzkategorie: ++**).

Varizella-Zoster-Meningoenzephalitis: Die Therapie besteht aus Acyclovir 3 x 10 mg/kg/d i.v.

HHV-6: Das Auftreten wurde nach allogener Knochenmarktransplantation beschrieben (227). Der Liquor zeigt eine Lymphozytose und Proteinerhöhung. Zur Diagnose können serologische Methoden oder die PCR eingesetzt werden (228). Der DNA-Nachweis im Liquor war in 23% der Patienten, die nach einer allogenen Knochenmarktransplantation ZNS-Symptome entwickelten, positiv. Dagegen war die PCR nur in weniger als 1% der Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation ohne ZNS-Symptome positiv (229). Eine Prophylaxe mit Acyclovir ist unwirksam. Die Therapie erfolgt mit Ganciclovir oder Foscarnet (229).

CMV-Enzephalitis: Diagnose durch PCR im Liquor (230). Die Therapie erfolgt mit Ganciclovir oder

Foscarnet oder mit der Kombination der beiden Präparate (231).

EBV-Enzephalitis: Ein Therapieversuch kann mit Ganciclovir durchgeführt werden (232).

Parasitäre Erreger:

Toxoplasmose: siehe KMT-Skript

SELTENE INFEKTIONEN, INFEKTIONEN ANDERER ORGANSYSTEME

Kardiale Infektionen, ophthalmologische und Infektionen der Knochen und Gelenke bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen in der Neutropenie oder in der Phase nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation mit der Besonderheit einer krankheitsassoziierten oder therapieinduzierten Immunsuppression haben, abgesehen von der CMV-Retinitis, nur kasuistische Bedeutung. Auf Grund des seltenen Auftretens gibt es keine allgemeingültigen Zahlen zur Inzidenz. Ebenso gibt es keine speziellen therapeutischen Richtlinien zur Behandlung dieser Infektionen. Bei Auftreten einer kardialen (Endocarditis, Pericarditis, Myocarditis), ophthalmologischen (Retinitis, Konjunktivitis, Iritis) und Knochen- und Gelenk-Infektionen (Osteomyelitis, Arthritis) gelten, da keine eigenen Standards existieren, im wesentlichen die gleichen diagnostischen und therapeutischen Richtlinien wie bei Patienten ohne maligne Grunderkrankung, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Situation der Immunsuppression.

Literatur

1. Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Adam D. Interventional antimicrobial strategy in febrile neutropenic patients. Results of a multicenter study in 1,260 patients with hematological malignancies. The Interventional Antimicrobial Strategy Study Group, Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Onkologie* 1990;13(1):38-42.
2. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol* 1994;69(5):231-43.
3. Hiddemann W, Maschmeyer G, Link H, Helmerking M, Adam D. Therapie von Infektionen bei Patienten mit akuten Leukämien. *Med Klin* 1997;92(7):406-9.
4. Cornely OA, Hiddemann W, Link H, et al. Hiddemann W, et al.eds., editors. Acute Leukemias VII. Experimental Approaches and novel Therapies. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 1998; Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients (PEG Study II). p. 1045-9.
5. Buchheidt D, Hiddemann W, Link H, Maschmeyer G, Glass B, Cornely OA, Wilhelm M, Helmerking M, Adam D, on behalf of the PEG-Study Group. Interventional antimicrobial therapy in neutropenic patients with fever of unknown origin (FUO) and with fever accompanied by lung infiltrates (LI): results of the Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) Study Group Trial II. *JMM* 1997;75(7):A 267
6. Link H, Hiddemann W, Maschmeyer G, Buchheidt D, Glass B, Cornely OA, Wilhelm M, Helmerking M, Adam D, and the PEG Study Group. Antimicrobial therapy in neutropenic patients with unexplained fever, PEG Study II. Abstracts of the 37th ICAAC 1997;LM 47
7. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Holler E. Diagnostik und Therapie von Lungeninfiltraten bei febrilen neutropenischen Patienten. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124 Suppl 1:S18-S23
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997;25(3):551-73.
9. Link H, Blumenstengel K, Bohme A, Cornely O, Kellner O, Nowrousian MR, Ostermann H, Schiel X, Wilhelm M. . Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124 Suppl 1:S3-S8
10. Link, H., Blumenstengel, K., Böhme, A. et al. Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie - Update 2000. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.
11. Maschmeyer G, Hiddemann W, Link H, Cornely OA, Buchheidt D, Glass B, Adam D. Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann Hematol* 1997;75(1-2):9-16.
12. Maschmeyer G, Vogt K, Hahn H, Dörken B. Antimikrobielle Therapie bei Neutropenie. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122(27):864-9.
13. Maschmeyer G. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34(3):205-12.
14. Hiddemann W, Maschmeyer G, Runde V, Einsele H. Prävention, Diagnose und Therapie von Infektionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen. *Internist (Berl)* 1996;37(12):1212-24.

15. Seifert H, Shah P, Ullmann U, et al. Mauch H, Lütticken R, Gatermann S, editors. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Im Auftrag der DGHM. Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Gustav Fischer; 1997; Sepsis - Blutkulturdiagnostik.
16. D'Antonio D, Pizzigallo E, Iacone A, Dell'Isola M, Fioritoni G, Betti S, Piergallini A, Di Gianfilippo R, Olivos P, Torlontano G. Occurrence of bacteremia in hematologic patients. *Eur.J Epidemiol.* 1992;8(5):687-92.
17. Escande MC, Herbrecht R. Prospective study of bacteraemia in cancer patients. Results of a French multicentre study. *Support.Care Cancer* 1998;6(3):273-80.
18. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur.J Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 1996;15(4):291-6.
19. Whimbey E, Kiehn TE, Brannon P, Blevins A, Armstrong D. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am.J Med.* 1987;82(4):723-30.
20. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16(3):1179-87.
21. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am.J Med.* 1994;97(3):256-64.
22. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25(2):247-59.
23. Beebe JL, Koneman EW. Recovery of uncommon bacteria from blood: association with neoplastic disease. *Clin.Microbiol.Rev.* 1995;8(3):336-56.
24. Dompeling EC, Donnelly JP, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, de Pauw BE. Early identification of neutropenic patients at risk of grampositive bacteraemia and the impact of empirical administration of vancomycin. *Eur J Cancer* 1996;32A(8):1332-9.
25. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect.Dis.* 1991;163(5):951-8.
26. Pizzo PA, Ladisch S, Ribichaud K. Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 1980;45(1):206-7.
27. Loyer EM, DuBrow RA, David CL, Coan JD, Eftekhari F. Imaging of superficial soft-tissue infections: sonographic findings in cases of cellulitis and abscess. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(1):149-52.
28. Fritsch P. Dermatologie und Venerologie. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, Milan, Paris, Singapore, Tokyo: Springer Verlag; 1998; Dermatologischer Untersuchungsgang, Labor- und apparative Diagnostik. p. 103
29. Braun-Falco O, Plewig G WH. Braun-Falco O, Plewig G WH, editors. Dermatologie und Venerologie. 4th ed. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hongkong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio: Springer Verlag; 1996; Biopsietechnik. p. 13
30. Orfanos CE GC. Therapie der Hautkrankheiten einschließlich Andrologie, Phlebologie, Proktologie, pädiatrische Dermatologie, tropische Dermatosen und Venerologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1995.
31. Miller JM, Holmes H. Murray PR, editors. Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press; 1995; Specimen, collection, transport and storage. p. 19-32.

32. Schaal KP, Burkhardt F, editors. Mikrobiologische Diagnostik. Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 1996; Biopsie-, Operations- und Sektionsmaterial. p. 36-7.
33. Heinzmann WR, EG. Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1991.
34. Lazarus HM, Belanger R, Candoni A, Aoun M, Jurewicz R, Marks L. Intravenous penciclovir for treatment of herpes simplex infections in immunocompromised patients: results of a multicenter, acyclovir- controlled trial. The Penciclovir Immunocompromised Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(5):1192-7.
35. Schubert MM, Peterson DE, Flournoy N, Meyers JD, Truelove EL. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70(3):286-93.
36. Skinhoj P. Herpesvirus infections in the immunocompromised patient. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985;47:121-7.
37. Meier JL, Straus SE. Comparative biology of latent varicella-zoster virus and herpes simplex virus infections. *J Infect Dis* 1992;166 Suppl 1:S13-S23
38. Bilgrami S, Chakraborty NG, Rodriguez-Pinero F, Khan AM, Feingold JM, Bona RD, Edwards RL, Dorsky D, Clive J, Mukherji B, et al. Varicella zoster virus infection associated with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell rescue. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(5):469-74.
39. Ring J; Zander AR; Malin JP. Diagnostik und Therapie von Herpes-Virus-Infektionen. Braun Fachverlag GmbH; 1995.
40. Fätkenheuer G, Hummerich W, Keller R, Schrappe M, editors. Klinischer Leitfaden durch das Labor. Biermann Verlag GmbH; 1997;p. 408
41. Iino T, Gondo H, Ohno Y, Minagawa H, Iwasaki H, Maruyama T, Nakashima H, Niho Y. Successful foscarnet therapy for mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a recipient after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;18(6):1185-8.
42. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G, Felser JM, Freifeld A, Croen KD, Sawyer MH. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 1988;108(2):221-37.
43. Hauck H, Korting GW, editors. Dermatologie in Praxis und Klinik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1980;Hefemykosen. p. 19.24-19.39
44. Fine JD, Miller JA, Harrist TJ, Haynes HA. Cutaneous lesions in disseminated candidiasis mimicking ecthyma gangrenosum. *Am J Med* 1981;70(5):1133-5.
45. Bodey GP. Infections in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1975;2(2):89-128.
46. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, Mall G, Martino P, Meunier F, Milliken S. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(2):99-109.
47. Kressel B, Szewczyk C, Tuazon CU. Early clinical recognition of disseminated candidiasis by muscle and skin biopsy. *Arch Intern Med* 1978;138(3):429-33.
48. Bodey GP, Luna M. Skin lesions associated with disseminated candidiasis. *JAMA* 1974;229(11):1466-8.
49. Swartz MN, Mandell GA, BJDR, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone; 1995;Skin and soft tissue infections. p. 909-45.

50. Jarowski CI, Fialk MA, Murray HW, Gottlieb GJ, Coleman M, Steinberg CR, Silver RT. Fever, rash, and muscle tenderness. A distinctive clinical presentation of disseminated candidiasis. *Arch Intern Med* 1978;138(4):544-6.
51. Diggs CH, Eskenasy GM, Sutherland JC, Wiernik PH. Fungal infection of muscle in acute leukemia. *Cancer* 1976;38(4):1771-2.
52. Walsh TJ. Primary cutaneous aspergillosis--an emerging infection among immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1998;27(3):453-7.
53. Papouli M, Roilides E, Bibashi E, Andreou A. Primary cutaneous aspergillosis in neonates: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;22(6):1102-4.
54. Vedder JS, Schorr WF. Primary disseminated pulmonary aspergillosis with metastatic skin nodules. Successful treatment with inhalation nystatin therapy. *JAMA* 1969;209(8):1191-5.
55. Benett JE. Mandell GA BJDR, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone; 1995;Aspergillus species. p. 2306-11.
56. Suseelan AV, Gugnani HC, Ojukwu JO. Letter: Primary cutaneous aspergillosis due to *Aspergillus terreus*. *Arch Dermatol* 1976;112(10):1468
57. Allo MD, Miller J, Townsend T, Tan C. Primary cutaneous aspergillosis associated with Hickman intravenous catheters. *N Engl J Med* 1987;317(18):1105-8.
58. Findlay G, Roux H, Simson I. Skin manifestation in disseminated aspergillosis. *Br J Dermatol* 1971;85(S 7):94-7.
59. Wolfson JS, Sober AJ, Rubin RH. Dermatologic manifestations of infections in immunocompromised patients. *Medicine (Baltimore)* 1985;64(2):115-33.
60. Meunier F. Mandell GA BJDR, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone; 1995;Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. p. 2675-86.
61. Böhme A, Karthaus M, Einsele H, Ruhnke M, Südhoff T, Buchheidt D, Enzensberger R, Szelenyi H, Glasmacher A, Just-Nubling G, et al. Diagnostik systemischer Pilzinfektionen in der Hämatologie. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124 Suppl 1:S24-S30
62. Jung EG et al. *Dermatologie*. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1989.
63. Hirschmann JV, Feingold DS. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. Infectious Diseases. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company; 1992;Skin and soft Tissue Infections. p. 1064-88.
64. Sweet RD. An acute neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatology* 1964;76:349-56.
65. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and malignancy. *Am J Med* 1987;82(6):1220-6.
66. Cooper PH, Innes DJJ, Greer KE. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) and myeloproliferative disorders. *Cancer* 1983;51(8):1518-26.
67. Hofmann C, Braun-Falco O, Petzoldt D. Akute febrile neutrophile Dermatose: Sweet's Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 1976;101(30):1113-8.
68. Matta M, Malak J, Tabet E, Kurban AK. Sweet's Syndrome: systemic Associations. *Cutis* 1973;122:561-5.

69. Gibson LE, Dicken CH, Flach DB. Neutrophilic dermatoses and myeloproliferative disease: report of two cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60(11):735-40.
70. Lewis SJ, Poh-Fitzpatrick MB, Walther RR. Atypical pyoderma gangrenosum with leukemia. *JAMA* 1978;239(10):935-8.
71. Romano J, Safai B. Pyoderma gangrenosum and myeloproliferative disorders. Report of a case and review of the literature. *Arch Intern Med* 1979;139(8):932-4.
72. Hay CR, Messenger AG, Cotton DW, Bleehe SS, Winfield DA. Atypical bullous pyoderma gangrenosum associated with myeloid malignancies. *J Clin Pathol* 1987;40(4):387-92.
73. Callen JP, Dubin HV, Gehrke CF. Recurrent pyoderma gangrenosum and agnogenic myeloid metaplasia. *Arch Dermatol* 1977;113(11):1585-6.
74. Perry HO, Winkelmann RK. Bullous pyoderma gangrenosum and leukemia. *Arch Dermatol* 1972;106(6):901-5.
75. Muller G, Dargent JL, Duwel V, D'Olne D, Vanvuchelen J, Haot J, Hustin J. Leukaemia and lymphoma of the appendix presenting as acute appendicitis or acute abdomen. Four case reports with a review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123(10):560-4.
76. Wade DS, Nava HR, Douglass HOJ. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer* 1992;69(1):17-23.
77. Starnes HFJ, Moore FDJ, Mentzer S, Osteen RT, Steele GDJ, Wilson RE. Abdominal pain in neutropenic cancer patients. *Cancer* 1986;57(3):616-21.
78. Stellato TA, Shenk RR. Gastrointestinal emergencies in the oncology patient. *Semin Oncol* 1989;16(6):521-31.
79. Yuen KY, Woo PC, Liang RH, Chiu EK, Chen FF, Wong SS, Lau YL, Ha SY, Peiris JS, Siau H, et al. Clinical significance of alimentary tract microbes in bone marrow transplant recipients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30(2):75-81.
80. Chirletti P, Barillari P, Sammartino P, Cardi M, Caronna R, Arcese W, Petti C, Stipa V. The surgical choice in neutropenic patients with hematological disorders and acute abdominal complications. *Leuk Lymphoma* 1993;9(3):237-41.
81. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986;57(3):603-9.
82. Koea JB, Shaw JH. Surgical management of neutropenic enterocolitis. *Br J Surg* 1989;76(8):821-4.
83. von Herbay A, Moller P, Ludwig W, Otto HF. Neutropenische Enterocolitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1989;114(8):293-7.
84. Frick MP, Maile CW, Crass JR, Goldberg ME, Delaney JP. Computed tomography of neutropenic colitis. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143(4):763-5.
85. Alexander JE, Williamson SL, Seibert JJ, Golladay ES, Jimenez JF. The ultrasonographic diagnosis of typhlitis (neutropenic colitis). *Pediatr Radiol* 1988;18(3):200-4.
86. Montalban C, Patier JL, Calleja JL, Perales J, Serrano M, Bellas C. [Neutropenic enterocolitis during treatment of lymphoproliferative neoplasms]. *Med Clin (Barc)* 1989;93(17):649-52.
87. Pitkaranta P, Haapiainen R, Taavitsainen M, Elonen E. Acalculous cholecystitis after bone marrow transplantation in adults with acute leukaemia. Case report. *Eur J Surg* 1991;157(5):361-4.

88. Topeli A, Demiroglu H, Dundar S. Acalculous cholecystitis in patients with acute leukaemia. *Br J Clin Pract* 1996;50(4):224-5.
89. Frick MP, Snover DC, Feinberg SB, Salomonowitz E, Crass JR, Ramsay NK. Sonography of the gallbladder in bone marrow transplant patients. *Am J Gastroenterol* 1984;79(2):122-7.
90. Hurley R, Weisdorf DJ, Jessurun J, Vercellotti GM, Miller WJ. Relapse of acute leukemia presenting as acute cholecystitis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10(4):387-9.
91. McGuire N, Hutson J, Huebl H. Gangrenous cholecystitis secondary to *Candida tropicalis* infection in a patient with leukemia. *Clin Infect Dis* 1992;14(1):367-8.
92. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320(4):204-10.
93. Cirisano FD, Greenspoon JS, Stenson R, Farias-Eisner R, Karlan BY, Lagasse LD. The etiology and management of diarrhea in the gynecologic oncology patient. *Gynecol Oncol* 1993;50(1):45-8.
94. Nielsen H, Daugaard G, Tvede M, Bruun B. High prevalence of *Clostridium difficile* diarrhoea during intensive chemotherapy for disseminated germ cell cancer. *Br J Cancer* 1992;66(4):666-7.
95. Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993;17(1):109-13.
96. Silva J, Fekety R, Werk C, Ebricht J, Cudmore M, Batts D, Syrjamaki C, Lukens J. Inciting and etiologic agents of colitis. *Rev Infect Dis* 1984;6 Suppl 1:S214-S221
97. Kamthan AG, Bruckner HW, Hirschman SZ, Agus SG. *Clostridium difficile* diarrhea induced by cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992;152(8):1715-7.
98. Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*--associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1027-34.
99. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J jr. Society for Healthcare and Epidemiology of America: Position Paper on *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;(16):459-77.
100. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, Lee JTJ. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2(8358):1043-6.
101. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342(6):390-7.
102. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998;351(9103):633-6.
103. Villar HV, Warneke JA, Peck MD, Durie B, Bjelland JC, Hunter TB. Role of surgical treatment in the management of complications of the gastrointestinal tract in patients with leukemia. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165(3):217-22.
104. Barnes SG, Sattler FR, Ballard JO. Perirectal infections in acute leukemia. Improved survival after incision and debridement. *Ann Intern Med* 1984;100(4):515-8.
105. Buyukasik Y, Ozcebe OI, Sayinalp N, Haznedaroglu IC, Altundag OO, Ozdemir O, Dundar S. Perianal infections in patients with leukemia: importance of the course of neutrophil count. *Dis Colon Rectum* 1998;41(1):81-5.

106. Cohen JS, Paz IB, O'Donnell MR, Ellenhorn JD. Treatment of perianal infection following bone marrow transplantation. *Dis Colon Rectum* 1996;39(9):981-5.
107. North JHJ, Weber TK, Rodriguez-Bigas MA, Meropol NJ, Petrelli NJ. The management of infectious and noninfectious anorectal complications in patients with leukemia. *J Am Coll Surg* 1996;183(4):322-8.
108. Vanhueverzwyn R, Delannoy A, Michaux JL, Dive C. Anal lesions in hematologic diseases. *Dis Colon Rectum* 1980;23(5):310-2.
109. Carlson GW, Ferguson CM, Amerson JR. Perianal infections in acute leukemia. Second place winner: Conrad Jobst Award. *Am Surg* 1988;54(12):693-5.
110. Dompeling EC, Donnelly JP, Raemaekers JM, Deresinski SC, Feld R, de Pauw BE. Evolution of the clinical manifestations of infection during the course of febrile neutropenia in patients with malignancy [In Process Citation]. *Infection* 1998;26(6):349-54.
111. Carlisle PS, Gucalp R, Wiernik PH. Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14(6):320-4.
112. Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1986;81(1A):27-38.
113. Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999;341(5):312-8.
114. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, Rubin M, Jarosinski P, Gill V, Young RC. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13(1):165-76.
115. Lew MA, Kehoe K, Ritz J, Antman KH, Nadler L, Takvorian T, Mayer R, Kalish L, Finberg R. Prophylaxis of bacterial infections with ciprofloxacin in patients undergoing bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991;51(3):630-6.
116. Foxman B, Zhang L, Tallman P, Andree BC, Geiger AM, Koopman JS, Gillespie BW, Palin KA, Sobel JD, Rode CK, et al. Transmission of uropathogens between sex partners. *J Infect Dis* 1997;175(4):989-92.
117. Stapleton A, Stamm WE. Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):719-33.
118. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Treatment of funguria. *JAMA* 1992;267(20):2780-5.
119. Nguyen-Van-Tam SE, Nguyen-Van-Tam JS, Myint S, Pearson JC. Risk factors for hospital-acquired urinary tract infection in a large English teaching hospital: a case-control study. *Infection* 1999;27(3):192-7.
120. Ang BS, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR. Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993;17(4):662-6.
121. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infections. Host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1(4):751-72.
122. Korzeniowski OM. Urinary tract infection in the impaired host. *Med Clin North Am* 1991;75(2):391-404.
123. Rene P, Dinolfo M, Silverblatt FJ. Serum and urogenital antibody responses to *Escherichia coli* pili in cystitis. *Infect Immun* 1982;38(2):542-7.
124. Svanborg EC, Briles D, Hagberg L, McGhee J, Michalec S. Genetic factors in host resi-

- stance to urinary tract infection. *Infection* 1984;12(2):118-23.
125. Hedges S, Svensson M, Agace W, Svanborg C. Cytokines induce an epithelial cell cytokine response. *Adv Exp Med Biol* 1995;371A:189-93.
 126. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):707-17.
 127. Simon C; Stille W. *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*. 10th ed. Stuttgart, New York: Schattauer; 2000. 490p.
 128. Donnelly JP. Bacterial complications of transplantation: diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 Suppl B:59-72.
 129. CDC definitions for nosocomial infections (1988). *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
 130. Denning DW, Evans EG, Kibbler CC, Richardson MD, Roberts MM, Rogers TR, Warnock DW, Warren RE. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *British Society for Medical Mycology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16(6):424-36.
 131. Jacobs LG. Fungal urinary tract infections in the elderly: treatment guidelines. *Drugs Aging* 1996;8(2):89-96.
 132. Leu HS, Huang CT. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1152-7.
 133. Kozinn PJ, Goldberg PK, Gambino SR. Bacteriuria: colonization or infection. *JAMA* 1985;253(13):1878-9.
 134. Sharifi R, Geckler R, Childs S. Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections. *Am J Med* 1996;100(6A):76S-82S.
 135. Vartivarian SE, Papadakis KA, Anaissie EJ. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* urinary tract infection. A disease that is usually severe and complicated. *Arch Intern Med* 1996;156(4):433-5.
 136. Matsumoto T, Takahashi K, Tanaka M, Kumazawa J. Infectious complications of combination anticancer chemotherapy for urogenital cancers. *Int Urol Nephrol* 1999;31(1):7-14.
 137. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):609-22.
 138. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med* 1991;91(3B):65S-71S.
 139. Wong ES, Hooton TM. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Center for Disease Control, Atlanta* 1998;November 1998:1-8.
 140. Jacobs LG, Skidmore EA, Cardoso LA, Ziv F. Bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1994;18(3):313-8.
 141. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, Delvecchio A, Cosimi AB, Delmonico FL, Auchincloss HJ, Rubin RH. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *Online J Curr Clin Trials* 1992;Doc No 15:4083
 142. Abramowicz M. The choice of antibacterial drugs. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1998;38:25-34.
 143. Rivett AG, Perry JA, Cohen J. Urinary candidiasis: a prospective study in hospital patients.

- Urol Res 1986;14(4):183-6.
144. Voss A, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. Fluconazole in the management of fungal urinary tract infections. *Infection* 1994;22(4):247-51.
 145. Jacobs LG, Skidmore EA, Freeman K, Lipschultz D, Fox N. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 1996;22(1):30-5.
 146. Perfect JR, Savani DV, Durack DT. Comparison of itraconazole and fluconazole in treatment of cryptococcal meningitis and candida pyelonephritis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29(4):579-83.
 147. Fisher JF, Newman CL, Sobel JD. Yeast in the urine: solutions for a budding problem. *Clin Infect Dis* 1995;20(1):183-9.
 148. Tacker JR. Successful use of fluconazole for treatment of urinary tract fungal infections. *J Urol* 1992;148(6):1917-8.
 149. Mirza N, Montone KT, Stadtmauer EA, Lanza DC. A schematic approach to preexisting sinus disease for the immunocompromised individual. *Am J Rhinol* 1998;12(2):93-8.
 150. Oberholzer K, Kauczor HU, Heussel CP, Derigs G, Thelen M. [Clinical relevance of CT of paranasal sinuses prior to bone marrow transplantation]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1997;166(6):493-7.
 151. Hamory BH, Sande MA, Sydnor AJ, Seale DL, Gwaltney JMJ. Etiology and antimicrobial therapy of acute maxillary sinusitis. *J Infect Dis* 1979;139(2):197-202.
 152. Grayston JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis* 1992;15(5):757-61.
 153. Nadel DM, Lanza DC, Kennedy DW. Endoscopically guided cultures in chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998;12(4):233-41.
 154. Caplan ES, Hoyt NJ. Nosocomial sinusitis. *JAMA* 1982;247(5):639-41.
 155. Morgan MA, Wilson WR, Neel HB, Roberts GD. Fungal sinusitis in healthy and immunocompromised individuals. *Am J Clin Pathol* 1984;82(5):597-601.
 156. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JWJ, Remy H, Fenton RS, Forte V, Balter M, Rotstein C, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis [see comments]. *CMAJ* 1997;156 Suppl 6:S1-14.
 157. Lanza DC, Kennedy DW. Current concepts in the surgical management of chronic and recurrent acute sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(3 Pt 2):505-10.
 158. deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med* 1997;337(4):254-9.
 159. Talbot GH, Huang A, Provencher M. Invasive aspergillus rhinosinusitis in patients with acute leukemia. *Rev Infect Dis* 1991;13(2):219-32.
 160. Peterson KL, Wang M, Canalis RF, Abemayor E. Rhinocerebral mucormycosis: evolution of the disease and treatment options. *Laryngoscope* 1997;107(7):855-62.
 161. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992;14 Suppl 1:S126-S129
 162. Drakos PE, Nagler A, Or R, Naparstek E, Kapelushnik J, Engelhard D, Rahav G, Ne'eme-an D, Slavin S. Invasive fungal sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;12(3):203-8.
 163. Gillespie MB, O'Malley BWJ, Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*

- 1998;124(5):520-6.
164. Savage DG, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szydlo RM, Rule SA, Spencer A, Apperley JF, Goldman JM. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(1):55-9.
 165. Imamura R, Voegels R, Sperandio F, Sennes LU, Silva R, Butugan O, Miniti A. Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(2):279-82.
 166. Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(6 Pt 1):610-6.
 167. Bamberger DM. Antimicrobial treatment of sinusitis. *Semin Respir Infect* 1991;6(2):77-84.
 168. Roscoe DL, Chow AW. Normal flora and mucosal immunity of the head and neck. *Infect Dis Clin North Am* 1988;2(1):1-19.
 169. Epstein JB. The painful mouth. Mucositis, gingivitis, and stomatitis. *Infect Dis Clin North Am* 1988;2(1):183-202.
 170. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis - are there new strategies? *Bone Marrow Transplant* 1999;24(10):1095-108.
 171. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 1978;298(20):1108-11.
 172. Shaw JH. Causes and control of dental caries. *N Engl J Med* 1987;317(16):996-1004.
 173. Tanner A, Stillman N. Oral and dental infections with anaerobic bacteria: clinical features, predominant pathogens, and treatment. *Clin Infect Dis* 1993;16 Suppl 4:S304-S309
 174. Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med* 1988;85(3):391-8.
 175. Sinave CP, Hardy GJ, Fardy PW. The Lemierre syndrome: suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection. *Medicine (Baltimore)* 1989;68(2):85-94.
 176. Chernik NL, Armstrong D, Posner JB. Central nervous system infections in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1973;52(6):563-81.
 177. Chernik NL, Armstrong D, Posner JB. Central nervous system infections in patients with cancer. Changing patterns. *Cancer* 1977;40(1):268-74.
 178. Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RH. Central nervous system infection in the chronically immunosuppressed. *Medicine (Baltimore)* 1982;61(3):166-88.
 179. Lukes SA, Posner JB, Nielsen S, Armstrong D. Bacterial infections of the CNS in neutropenic patients. *Neurology* 1984;34(3):269-75.
 180. Patchell RA, Posner JB. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin* 1985;3(4):729-50.
 181. Guppy KH, Thomas C, Thomas K, Anderson D. Cerebral fungal infections in the immunocompromised host: a literature review and a new pathogen--*Chaetomium atrobrunneum*: case report. *Neurosurgery* 1998;43(6):1463-9.
 182. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis* 1994;19(3):402-8.

183. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, Spadora AC, Baggett JW, Ward JD, Narayan RK. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984;310(9):553-9.
184. Hall WA, Martinez AJ, Dummer JS, Lunsford LD. Nocardial brain abscess: diagnostic and therapeutic use of stereotactic aspiration. *Surg Neurol* 1987;28(2):114-8.
185. Hamill R, Oney LA, Crane LR. Successful therapy for rhinocerebral mucormycosis with associated bilateral brain abscesses. *Arch Intern Med* 1983;143(3):581-3.
186. Bonham CA, Dominguez EA, Fukui MB, Paterson DL, Pankey GA, Wagener MM, Fung JJ, Singh N. Central nervous system lesions in liver transplant recipients: prospective assessment of indications for biopsy and implications for management. *Transplantation* 1998;66(12):1596-604.
187. Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986;104(2):234-40.
188. Patterson TF, Andriole VT. Current concepts in cryptococcosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8(5):457-65.
189. Goodman JS, Kaufman L, Koenig MG. Diagnosis of cryptococcal meningitis. Value of immunologic detection of cryptococcal antigen. *N Engl J Med* 1971;285(8):434-6.
190. Snow RM, Dismukes WE. Cryptococcal meningitis: diagnostic value of cryptococcal antigen in cerebrospinal fluid. *Arch Intern Med* 1975;135(9):1155-7.
191. Lipton SA, Hickey WF, Morris JH, Loscalzo J. Candidal infection in the central nervous system. *Am J Med* 1984;76(1):101-8.
192. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, Johnson PC, Tuazon CU, Kerkering T, Moskowitz BL, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group [see comments]. *N Engl J Med* 1997;337(1):15-21.
193. Smego RAJ, Perfect JR, Durack DT. Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida* meningitis. *Rev Infect Dis* 1984;6(6):791-801.
194. Salaki JS, Louria DB, Chmel H. Fungal and yeast infections of the central nervous system. A clinical review. *Medicine (Baltimore)* 1984;63(2):108-32.
195. Chimelli L, Mahler-Araujo MB. Fungal infections. *Brain Pathol* 1997;7(1):613-27.
196. Parker JCJ, McCloskey JJ, Lee RS. The emergence of candidosis. The dominant postmortem cerebral mycosis. *Am J Clin Pathol* 1978;70(1):31-6.
197. Garfield J. Management of supratentorial intracranial abscess: a review of 200 cases. *Br Med J* 1969;2(648):7-11.
198. Samson DS, Clark K. A current review of brain abscess. *Am J Med* 1973;54(2):201-10.
199. Fong KM, Seneviratne EM, McCormack JG. Mucor cerebral abscess associated with intravenous drug abuse. *Aust.N.Z.J Med.* 1990;20(1):74-7.
200. Camarata PJ, Dunn DL, Farney AC, Parker RG, Seljeskog EL. Continual intracavitary administration of amphotericin B as an adjunct in the treatment of aspergillus brain abscess: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1992;31(3):575-9.
201. Beal MF, O'Carroll CP, Kleinman GM, Grossman RI. Aspergillosis of the nervous system. *Neurology* 1982;32(5):473-9.

202. Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Aspergillosis of the central nervous system: clinicopathological analysis of 17 patients. *Ann Neurol* 1985;18(5):574-82.
203. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases [published erratum appears in *Rev Infect Dis* 1991 Mar-Apr;13(2):345]. *Rev Infect Dis* 1990;12(6):1147-201.
204. Mahlkecht U, von Lintig F, Mertelsmann R, Lindemann A, Lubbert M. Successful treatment of disseminated central nervous aspergillosis in a patient with acute myeloblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1997;27(1-2):191-4.
205. Lopez-Berestein G, Rosenblum MG, Mehta R. Altered tissue distribution of amphotericin B by liposomal encapsulation: comparison of normal mice to mice infected with *Candida albicans*. *Cancer Drug Deliv* 1984;1(3):199-205.
206. Proffitt RT, Satorius A, Chiang SM, Sullivan L, Adler-Moore JP. Pharmacology and toxicology of a liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in rodents. *J Antimicrob Chemother* 1991;28 Suppl B:49-61.
207. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992;14 Suppl 1:S126-S129
208. Pagano L, Ricci P, Tonso A, Nosari A, Cudillo L, Montillo M, Cenacchi A, Pacilli L, Fabbiano F, Del Favero A. Mucormycosis in patients with haematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. GIMEMA Infection Program (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto). *Br J Haematol* 1997;99(2):331-6.
209. Saltoglu N, Tasova Y, Zorludemir S, Dundar IH. Rhinocerebral zygomycosis treated with liposomal amphotericin B and surgery. *Mycoses* 1998;41(1-2):45-9.
210. Sica S, Morace G, La Rocca LM, Etuk B, Di Mario A, Pagano L, Zini G, Rutella S, Leone G. Rhinocerebral zygomycosis in acute lymphoblastic leukaemia. *Mycoses* 1993;36(9-10):289-91.
211. Armstrong D. Central nervous system infections in the immunocompromised host. *Infection* 1984;12 Suppl 1: S58-64:S58-S64
212. Guiot HF, Visser LG, Barge RM, Bosboom R, van de Klundert JA. Fatal meningitis due to catheter-related *Staphylococcus epidermidis* bacteraemia in a granulocytopenic patient without predisposing trauma. *Eur.J Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 1994;13(9):772-3.
213. Carpentier AF, Bernard L, Poisson M, Delattre JY. [Central nervous system infections in patients with malignant diseases]. *Rev.Neurol.(Paris.)* 1996;152(10):587-601.
214. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore.)* 1998;77(5):313-36.
215. Coley SC, Jager HR, Szydlo RM, Goldman JM. CT and MRI manifestations of central nervous system infection following allogeneic bone marrow transplantation. *Clin.Radiol.* 1999;54(6):390-7.
216. Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. *Lancet* 1995;346(8991-8992):1675-80.
217. Radetsky M. Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. *Pediatr.Infect.Dis.J* 1990;9(1):2-9.
218. Yang SH. Brain abscess: a review of 400 cases. *J Neurosurg* 1981;55:794-9.
219. Wispelwey B, Scheld MW. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone; 1995; Brain abscess.
220. Kaplan K. Brain abscess. *Med.Clin.North Am.* 1985;69(2):345-60.

221. Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin.Infect.Dis.* 1995;20(2):414-20.
222. Schrappe M, Hummerich W, Keller R, Schrappe M, editors. *Klinischer Leitfaden durch das Labor*. Biermann Verlag GmbH; 1997;p. 351-5.
223. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect.Dis.* 1995;171(4):857-63.
224. Brick JF, Brick JE, Morgan JJ, Gutierrez AR. EEG and pathologic findings in patients undergoing brain biopsy for suspected encephalitis. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1990;76(1):86-9.
225. Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Bergstrom T, Burman L, Dahlqvist E, Forkman A, Fryden A, Lovgren K, Norlin K. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984;2(8405):707-11.
226. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong SJ. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N.Engl.J Med.* 1986;314(3):144-9.
227. Rieux C, Gautheret-Dejean A, Challine-Lehmann D, Kirch C, Agut H, Vernant JP. Human herpesvirus-6 meningoencephalitis in a recipient of an unrelated allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1998;65(10):1408-11.
228. Kadakia MP. Human herpesvirus 6 infection and associated pathogenesis following bone marrow transplantation. *Leuk.Lymphoma.* 1998;31(3-4):251-66.
229. Wang FZ, Linde A, Hagglund H, Testa M, Locasciulli A, Ljungman P. Human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: does it have clinical significance? *Clin.Infect.Dis.* 1999;28(3):562-8.
230. Mussini C, Mongiardo N, Manicardi G, Trenti F, Alessandri A, Paolillo F, Catania A, Portolani M, Pecorari M, Borghi V, et al. Relevance of clinical and laboratory findings in the diagnosis of cytomegalovirus encephalitis in patients with AIDS. *Eur.J Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 1997;16(6):437-44.
231. Peters M, Timm U, Schurmann D, Pohle HD, Ruf B. Combined and alternating ganciclovir and foscarnet in acute and maintenance therapy of human immunodeficiency virus-related cytomegalovirus encephalitis refractory to ganciclovir alone. A case report and review of the literature. *Clin.Investig.* 1992;70(5):456-8.
232. DelleMijn PL, Brandenburg A, Niesters HG, van den Bent MJ, Rothbarth PH, Vlasveld LT. Successful treatment with ganciclovir of presumed Epstein-Barr meningo- encephalitis following bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1995;16(2):311-2.

AUTOREN

- Dr. Dieter Buchheidt, III. Medizinische Universitätsklinik, Klinikum Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Wiesbadener Str. 7-11, 68305 Mannheim (Koordination)
- PD Dr. Angelika Böhme, Medizinische Klinik III, Hämatologie/Onkologie, J.W. Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/M.
- Dr. Oliver Cornely, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum, Universität zu Köln, Josef-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln
- PD Dr. Gerd Fätkenheuer, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum, Universität zu Köln, Josef-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln
- Dr. Heinz-Georg Fuhr, Klinik für Innere Medizin III, Dr. Horst-Schmidt-Klinikum Wiesbaden, Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden
- Dr. Gudula Heußel, III. Medizinische Klinik-Hämatologie, Universitätskliniken, Universität Mainz, Langenbeckstr. 11, 55131 Mainz
- Dr. Christian Junghanß, Klinik für Hämatologie/Onkologie, Klinikum der Universität Rostock, E.-Heydemann-Str.6, 18057 Rostock;
zur Zeit: Fred Hutchinson Cancer Research Center, Clinical Research Division, 1101 Fairview Ave. North D1-107, Seattle WA 98109-1024
- PD Dr. Meinolf Karthaus, Medizinische Klinik, Evang. Johannes-Krankenhaus, Schildescher Str. 101, 33611 Bielefeld
- Dr. Olaf Kellner, Klinik für Innere Medizin IV, Zentrum für Innere Medizin, Marthin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 49, 06120 Halle/Saale
- PD Dr. Winfried V. Kern, Medizinische Klinik und Poliklinik, Infektiologie und Klinische Immunologie, Universität Ulm, Robert-Koch-Str. 8, 89081 Ulm
- Dr. Xaver Schiel, Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilian-Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München
- Dr. Orhan Sezer, Universitätsklinikum Charité, Medizinische Klinik und Poliklinik für Onkologie und Hämatologie, Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin
- PD Dr. Thomas Südhoff, Med. Universitätsklinik, Abt. Hämatologie/Onkologie, Knappschafts-krankenhaus Bochum, In der Schornau 23-25, 44892 Bochum
- Dr. Hubert Szelenyi, Med. Klinik III: Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin; Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin;
zur Zeit: Cornell University, Division of Hematology/Oncology, C 609, 525 East 68th Street, New York, NY, 10021

Korrespondenz:

Dr. Dieter Buchheidt
III. Medizinische Universitätsklinik
Klinikum Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Wiesbadener Str. 7-11
68305 Mannheim
Tel.: 0621-383.4110
Fax: 0621-383.4201
e-mail: dieter.buchheidt@urz.uni-heidelberg.de