

Diagnostische Strategien bei Infektionen hämatologisch/onkologischer Patienten

B. Grabein, A. Haas, G. Jäger, L. Peterson

Infektionen sind in der Hämato-Onkologie (HO) eine bedrohliche Komplikation. Den Fortschritten in Infektionsdiagnostik und Therapie stehen die zunehmende Resistenzentwicklung von Erregern und die Auswirkungen einer kontinuierlichen Intensivierung der Chemotherapieprotokolle bis hin zur Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation entgegen.

Die Fortschritte in der Infektionsdiagnostik wurden erzielt durch Verbesserung herkömmlicher Methoden, wie schnelle Identifizierung von Bakterien und Pilzen mittels MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time of Flight)-Massenspektrometrie und erweiterte Möglichkeiten der Antigen- und Antikörperbestimmung sowie durch den Einsatz von molekularbiologischen Nachweismethoden wie z. B. der Polymerasekettenreaktion (PCR).

Im Folgenden wird ein Überblick über mögliche Untersuchungsschritte zur differenzialdiagnostischen Abklärung von „Infektionen“ bei hämatologischen und onkologischen Patienten gegeben und Probleme einzelner Nachweisverfahren aufgezeigt.

Grundlagen

Tumorpatienten stellen ein ganz besonderes Risikokollektiv dar. Infektionen sind die häufigsten therapiebedingten Todesursachen bei Krebspatienten. Dabei korreliert das Risiko einer febrilen Neutropenie bzw. einer lebensbedrohlichen Infektion mit der Schwere und Dauer der chemotherapieinduzierten Zytopenie.

Meist liegt nicht nur ein iatrogener Immundefekt vor (durch zytostatische Chemotherapie oder „Biologicals“, siehe Tabelle 1), sondern insbesondere

Patienten mit hämatologischen Erkrankungen weisen auch zusätzlich einen krankheitsbedingten Immundefekt auf. Weitere Faktoren wie Komorbiditäten und ein oft stark reduzierter Allgemeinzustand sowie die Exposition gegenüber nosokomialen Problemerkregern tragen zu der besonderen Gefährdung dieser Patienten bei.

Ein großes Problem in der Diagnostik von Infektionen bei HO-Patienten besteht darin, dass sich der immundefiziente Patient mit abgeschwächten, untypischen oder erst sehr spät auftretenden klinischen Symptomen präsentiert. Insbesondere in Zytopenie ist Fieber meist das erste und oft auch einzige Symptom einer Infektion. Für eine möglichst frühzeitige, breite und dennoch effiziente Diagnostik ist es wichtig, das individuelle Risikoprofil des Patienten zu kennen. Dies ermöglicht es, die besondere Suszeptibilität gegenüber selteneren Erregern zu berücksichtigen und die Diagnostik darauf abzustimmen. Ein Beispiel hierfür wäre die Diagnostik auf Adenoviren und Polyomaviren in Urin und Serum bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

Risikostratifizierung

- Niedrigrisiko:
 - Neutropenie < 7 Tage
 - solider Tumor, konventionelle Chemotherapie
 - keine Komorbidität und klinisch stabil bei Fieberbeginn
- Hochrisiko:
 - Neutropenie ≥ 7 Tage
 - hämatologische Neoplasie oder allogene Stammzelltransplantation
 - bedeutsame Komorbidität, klinisch instabil

Tabelle 1. Zellulär-immunologische „Neben“-Wirkungen von Zytostatika und Immunsuppressiva.

	T-Lymphozyten	B-Lymphozyten	Granulozyten
Kortikoide	+	+	+
Azathioprin	+	+	+
Cyclophosphamid	+	+	+
Cyclosporin A	+		
Tacrolimus (FK506)	+		
Anti-Lymphozyten-Globulin (ATG)	+		
Zytostatika	gering	gering	++

Tabelle 2. Erregerspektrum in Abhängigkeit von den individuellen Risikofaktoren.

Art der Abwehrschwäche	Typische Erreger
Schwere prolongierte Neutropenie	invasive Pilzinfektion, v. a. Aspergillen und Candida
Schwere Mukositis	Sepsis durch α -hämolisierende Streptokokken, Candida spp.
Zentralvenöser Katheter	Katheterinfektion durch koagulasenegative Staphylokokken, Staphylococcus aureus, Streptokokken, Enterokokken, Candida spp.
CD4-Lymphopenie	Pneumonie durch Pneumocystis jirovecii, Virusinfektionen
Splenektomierte Patienten	foudroyante Sepsis durch bekapselte Bakterien (Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Meningokokken)
Allogene Knochenmarktransplantation	– früh nach KMT: Bakterien, Pilze (insbesondere bei intensiv vorbehandelten Pat.) – spät nach KMT: Pilze, Viren (z.B. CMV)

Tabelle 3. Typische Infektionserreger von ho Patienten (häufigste Erreger in Fettdruck).

Staphylococcus aureus Koagulasenegative Staphylokokken Alpha-hämolisierende Streptokokken Pneumokokken Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli Klebsiella spp. Enterobacter spp.
Anaerobier
Mycobacterium tuberculosis, atypische Mykobakterien
Nocardia spp.
Listeria spp.
Legionella spp. Mycoplasma pneumoniae Chlamydia spp.
Candida spp. Aspergillus spp. Cryptococcus neoformans Trichosporon spp. / Geotrichum spp. Fusarium spp. Zygomyzeten
Pneumocystis jirovecii Toxoplasma gondii Cryptosporidium spp.
Herpes-simplex-Virus Zytomegalievirus Epstein-Barr-Virus Respiratory-Syncytial-Virus Adenoviren Influenza-/Parainfluenzaviren (nur saisonal!)

Das Risikoprofil unterscheidet sich bereits zwischen hämatologischen und onkologischen Patienten, aber auch in Abhängigkeit von der Therapie (Tabelle 1 und 2). Der mit Abstand wichtigste Risikofaktor für eine Infektion ist die zytostatikaassoziierte Neutropenie, wobei deren Dauer (≥ 7 Tage: hohes Risiko) und Ausmaß (Neutropenie bei Granulozytenzahl $< 500/\mu\text{l}$, schwere Neutropenie bei Granulozytenzahl $< 100/\mu\text{l}$) entscheidend sind. So liegt das Infektionsrisiko eines Patienten mit schwerer, prolongierter Neutropenie immerhin bei 90 %. Daneben gibt es noch eine Reihe anderer Risikofaktoren, die für eine Infektion mit bestimmten Erre-

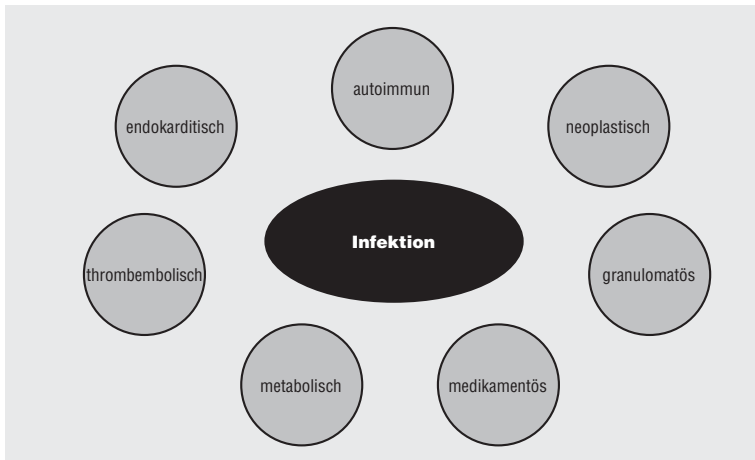


Abbildung 1.
Differenzialdiagnostik bei prolongiertem Fieber ohne organbezogene Symptomatik.

gern prädisponieren (siehe Tabelle 2); es muss aber immer ein weites Spektrum an möglichen Erregern berücksichtigt werden (Tabelle 3).

Infektionssymptome

Fieber ist häufig das erste – und beim neutropenischen Patienten oft auch das einzige – Zeichen einer Infektion, nur selten weisen lokale Zeichen wie Rötung oder Schmerzen auch ohne Fieber auf eine Infektion hin. Fieber ist hierbei definiert als eine Temperaturerhöhung über 38,5 °C bei einer Messung oder über 38 °C bei zwei Messungen im Abstand von mindestens vier Stunden.

Nicht jedes Fieber bedeutet allerdings eine Infektion: nur bei insgesamt etwa 40 % der Patienten mit Fieber gelingt ein Nachweis von Bakterien oder Pilzen. Die Hälfte dieser Patienten hat eine Bakteriämie, bei der anderen Hälfte lässt sich bei einer Organinfektion ein Erreger nachweisen. Bei weiteren 20 % der Patienten mit Fieber wird die Diagnose einer Infektion klinisch – ohne Erregernachweis – gestellt. In 40 % der Fälle bleibt die Ursache des Fiebers unklar, hier spricht man vom „fever of unknown origin“ (FUO). Über die Häufigkeit von Virusinfektionen in dieser Situation ist nichts bekannt, sie stellen möglicherweise aber einen relevanten Anteil an diesen Infektionen. Daneben muss differenzialdiagnostisch eine Progression der Grundkrankheit, eine Medikamentennebenwirkung (z. B. Bleomycin, Cytarabin, Nebenniereninsuffizienz nach Kortisongabe) oder die vorangegangene Gabe von Blutprodukten als Fieberursache erwo-

gen werden (Abbildung 1). Zeitgleich zu diesen differenzialdiagnostischen Überlegungen muss unmittelbar die Suche nach einer Infektion als Ursache des Fiebers beginnen, da eine Infektion beim abwehrgeschwächten Patienten innerhalb von Stunden zum Tode führen kann. Hieraus darf sich jedoch keine signifikante Verzögerung der u. U. lebensrettenden Therapie ergeben!

Durch frühzeitigen Therapiebeginn können Morbidität und Letalität gesenkt werden.

Üblicherweise kommen in der Onkologie zwei Strategien zum Einsatz, die zur Identifizierung von Krankheitserregern führen sollen:

- eine Basisdiagnostik mit der bereits vor Auftreten einer Infektion ein möglicher Erreger erkannt werden soll – diese umfasst die Untersuchung von Antigenen, Antikörpertitern und mikrobiologischen Kulturen aus verschiedenen Körperarealen
- eine Diagnostik bei Infektionssymptomen, welche z. B. bei Auftreten von Fieber, Diarrhö, Exanthenen etc. unverzüglich und zielgerichtet ablaufen soll

Diese beiden Möglichkeiten werden nachfolgend erörtert.

Basisdiagnostik

Serologischer Status

Bei Aufnahme bzw. vor Beginn der Chemotherapie oder in Vorbereitung auf eine Stammzelltransplantation sollten die Patienten im Hinblick auf durch-

gemachte Herpesvirus-Infektionen sowie Hepatitis B und C untersucht werden, da das größte Risiko von Virusinfektionen bei diesen Patienten von der Reaktivierung dieser eigentlich abgelaufenen Infektionen ausgeht. Bei Hochrisikopatienten (z. B. geplante Hochdosistherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation) werden zusätzlich Toxoplasma- und Adenovirus-Titer bestimmt. Die Kenntnis des Antikörperstatus ist außerdem bei der Auswahl von Blutprodukten oder einem Stammzellspender von Bedeutung und beeinflusst die Auswahl und Dosierung begleitender Medikamente (z. B. Aciclovir), die eine Reaktivierung verhindern sollen. Im Rahmen der Basisdiagnostik wird zusätzlich auf Candida- und Aspergillus-Antigen untersucht.

Mikrobiologischer Status

Bei der Interpretation von mikrobiologischen Befunden sind immer die ätiologische Relevanz in Relation zur klinischen Präsentation der Infektion sowie die mögliche Beteiligung eines zusätzlichen, durch die angewendete diagnostische Methode nicht erfassten Erregers in Betracht zu ziehen. Die enge Kooperation mit einem klinischen Mikrobiologen, Virologen oder Infektiologen ist daher besonders wünschenswert und sinnvoll.

Bei Erstaufnahme des Patienten (und bei Wiederaufnahme nach längerer Entlassung) sollten Abstriche von Rachen und Nase sowie ein Rektalabstrich oder eine Stuhlkultur entnommen werden, um den Besiedelungsstatus des Patienten – ggf. auch mit multiresistenten Erregern – festzustellen. Die routinemäßige Durchführung von mikrobiologischen Überwachungskulturen ohne Infektionssymptomatik ist umstritten, da sie zeit- und kostenaufwendig sind, vor allem aber auch, weil der positive prädiktive Wert gering ist, obwohl die erste Fieberepisode des Patienten häufig durch seine endogene Flora hervorgerufen wird. Daher werden Überwachungskulturen in den meisten Zentren nur bei Patienten durchgeführt, die einer Stammzelltransplantation zugeführt oder eine Hochdosistherapie erhalten sollen. Üblicherweise wird Rachenspülwasser sowie eine Urin- und Stuhlkultur oder ein Rektalabstrich entnommen. Aufgrund der deutlichen Resistenzentwicklung, insbesondere bei gramnegativen Erregern, dienen diese Kulturen auch der Information über eine Besiedelung mit multiresistenten

Erregern wie Breitspektrum-Betalaktamase (ESBL) bildenden Enterobacteriaceae oder multiresistenten Nonfermentern.

Vor allem im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation wird regelmäßig – meist wöchentlich – auch eine virologische Überwachungsuntersuchung durchgeführt, da Symptome von viralen Infektionen bei diesen Patienten häufig gar nicht oder erst sehr spät im Verlauf der Infektion auftreten und die Patienten zu spät behandelt würden. Bei chronischer oder abgelaufener Hepatitis B ist nach Beginn der Immunsuppression mindestens eine regelmäßige Kontrolle des Hepatitis-B-Status im Rhythmus von 4 Wochen erforderlich, zumeist sogar eine medikamentöse Prophylaxe der befürchteten Reaktivierung.

Wichtig: Nur die korrekte Entnahme von geeignetem Material mit raschem Transport in das diagnostische Labor unter optimalen Bedingungen, die Information über alle wesentlichen Symptome und der enge Kontakt zwischen Mikrobiologen/Virologen und klinisch Tätigen bei der Indikationsstellung und bei der Bewertung und der Interpretation der Befunde gewährleisten eine sinnvolle mikrobiologische Diagnostik.

Diagnostisches Vorgehen bei Auftreten von Fieber ohne organbezogene Symptomatik (FUO)

(siehe Abbildung 2)

Im Folgenden wird das empfohlene diagnostische Vorgehen bei der Risikogruppe „neutropenischer Patient mit Fieber“ exemplarisch abgehandelt, dieses Vorgehen gilt aber prinzipiell auch für ho Patienten mit andersartiger komplexer Abwehrstörung.

Klinische Untersuchung

Grundlagen der Beurteilung von fiebernden Patienten sind die Anamnese und die gründliche körperliche Untersuchung. Die Kreislaufparameter sind regelmäßig und engmaschig zu überwachen. Insbesondere ist nach möglichen lokalen Infektionsherden zu suchen, dabei muss besonders auf die Haut, vor allem im Bereich von Kathetereintrittsstellen und subkutanen Katheterverläufen, sowie auf den Oropharynx und den Anogenitalbereich geachtet

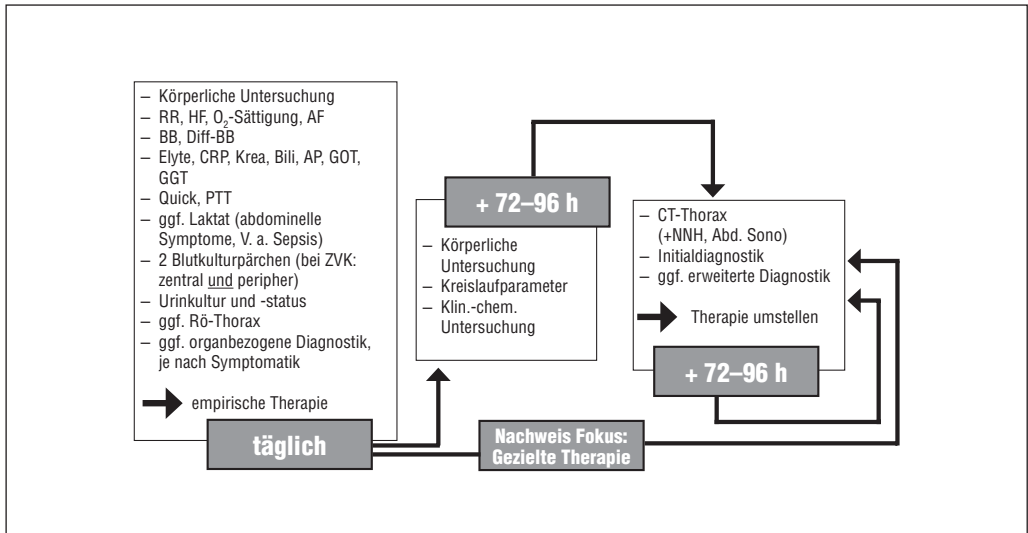


Abbildung 2. Diagnostisches Vorgehen bei Fieber und Neutropenie ohne organbezogene Symptomatik.

Tabelle 4. Klinische Symptome mit typischen Erregern.

Symptome	Typische Erreger
Rötung und/oder Schmerz an der Katheter-eintrittsstelle	koagulasenegative Staphylokokken
Ulzerierende Schleimhautläsionen	Herpes-simplex-Virus, Candida spp.
Nekrotisierende Hautläsionen	Pseudomonas aeruginosa, Aspergillus spp.
Diarrhö, Meteorismus	Clostridium difficile
Perianale Läsionen	polymikrobiell (aerob-anaerobe Mischflora)
Rhinitis, Konjunktivitis, Sinusitis	RSV, Influenza-, Parainfluenza-, Adenoviren

werden. Sollte ein Fokus gefunden werden, lässt dessen Lokalisation möglicherweise einen Rückschluss auf einen Erreger zu (siehe Tabelle 4). Bei organbezogener Symptomatik folgen weiterführende Untersuchungen (siehe unten).

Laboruntersuchungen

Klinisch-chemische Untersuchungen

Die klinisch-chemische Basisdiagnostik zu Beginn des Fiebers umfasst ein Blutbild (in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit sollte sobald wie möglich ein Differenzialblutbild ergänzt werden), C-reaktives Protein (CRP), Serumelektrolyte, Parameter für die Leber- und Nierenfunktion sowie den Gerinnungsstatus.

Das CRP ist ein sensitiver, aber wenig spezifischer Marker für Infektionen. Wenn das CRP nach 48 Stunden im Normbereich ist, kann eine Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Über die zusätzliche Bestimmung anderer Zytokine besteht kein Konsens. Interleukin 6 ist klinischen Studien zufolge ein sehr früher Marker für Infektionen, unterscheidet sich aber in der Sensitivität und Spezifität nicht wesentlich vom CRP. Procalcitonin (PCT) hingegen ist, trotz besserer Spezifität (bakterielle versus nichtbakterielle Fieberursache), durch seine mangelhafte Sensitivität (fehlender oder verspäteter Anstieg bei grampositiven Infektionen) für einen Therapieentscheid nicht verlässlich genug. Daten zu Patienten in Neutropenie liegen hierzu allerdings nicht vor.

Die Kontrolle der Antikörpertiter bei Verdacht auf Infektion wird zwar meist durchgeführt, erlaubt aber keine eindeutige Diagnose, da die Titer erst mit zeitlicher Verzögerung oder bei schwer immunsupprimierten Patienten gar nicht ansteigen. Die Bewertung einer Titerbewegung wird zusätzlich durch Gabe von Immunglobulinen erschwert.

Mikrobiologische Untersuchungen

Die mikrobiologische Standarddiagnostik zum Nachweis von Bakterien und Pilzen umfasst die Abnahme von Blutkulturen (mindestens zwei bis drei Sets, bestehend aus aerober und anaerober Blutkulturflasche) aus einer peripheren Vene sowie, falls vorhanden, aus jedem Lumen eines zentralvenösen Katheters, eine Urinkultur, Abstriche aus Nase und Rachen sowie gegebenenfalls Abstriche aus infektionsverdächtigen Bereichen (z. B. Kathetereintrittsstelle, Wundabstrich) und die Untersuchung von Sputum, wenn Sputum produziert wird. Zudem wird, abhängig vom Serostatus, im Blut und anderen Materialien, z. B. Urin, Rachenspülwasser, Stuhl, mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) – vorzugsweise quantitativ – nach dem Vorhandensein von viralen Infektionserregern

gefahrenet, da die Diagnose einer Virusinfektion meist nicht durch klinische Symptome zu stellen ist. Eine Ausnahme können Herpes-labialis-Rezidive sein. Die Interpretation der virologischen Ergebnisse sollte unbedingt in enger Kooperation mit dem durchführenden Labor erfolgen, da das Messergebnis allein keine eindeutige Aussage erlaubt. In Tabelle 5 und Tabelle 6 finden sich Angaben zur Materialgewinnung sowie zu Lagerung und Transport der Proben.

Bildgebende Verfahren

Die routinemäßige Durchführung bildgebender Verfahren ohne klinische Symptomatik ist obsolet. Hingegen sind radiologische und sonografische Untersuchungen indiziert bei organbezogener Symptomatik oder auch bei persistierendem Fieber (siehe Abbildung 2).

Vorgehen bei persistierendem Fieber ohne organbezogene Symptomatik

Bei Persistenz des Fiebers über 72–96 Stunden ist die gesamte Initialdiagnostik zu wiederholen (siehe

Tabelle 5. Probennahme für die Virologie.

Material	Menge und Gefäß	Geeignete Untersuchungen
Abstriche (Schleimhaut, Haut, Auge)	steriler Tupfer in 1 ml physiol. Kochsalzlösung	AG, PCR
Biopsiematerial	steriles Röhrchen, in 1 ml physiol. Kochsalzlösung	PCR
Bläscheninhalt	mit Tuberkulinspritze aspirieren	AG, PCR
Blut/Leukozyten (Blutprodukte)	10 ml, EDTA/Citratblutröhrchen	AG, PCR
Bronchiallavage	2–10 ml, steriles Röhrchen	AG, PCR
Knochenmarkpunktat	2–10 ml, EDTA/Citratblutröhrchen	PCR
Liquor	mind. 1 ml, steriles Röhrchen	PCR, Antikörpernachweis
Nasopharynxaspirat	nach Instillation 3 ml physiol. Kochsalzlösung in sterilem Röhrchen	AG, PCR
Rachenspülwasser	mit 3–10 ml spülen, Röhrchen	AG, PCR
Serum	10 ml, Serumröhrchen	AG, PCR
Stuhl	1 Löffelchen (2 ml/g)	AG, PCR
Trachealsekret	1–3 ml, steriles Röhrchen	AG, PCR
Urin	10 ml Morgenurin, steriles Röhrchen	PCR

AG Antigennachweis, PCR Polymerase-Ketten-Reaktion.

Anmerkung: Eine Anzucht von Viren auf Zellkulturen ist ggf. im Vorfeld mit dem Labor abzustimmen.