

Zusammenfassung der Empfehlungen aus:

# **Sonderband Klinische Pädiatrie**

**Zeitschrift für Klinik und Praxis**

**S1 Band 213  
September 2001  
Seite A1-A114**

## **Infektionsprophylaxe bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Pädiatrie**

Berichte der Qualitätssicherungsgruppe der GPOH in  
Zusammenarbeit mit der AG „Infektionen bei Neutropenie“  
der DGPI

### **Herausgeber**

Prof. Dr. U. Creutzig, Münster  
Prof. Dr. B. Belohradsky, München

# Sonderband Klinische Pädiatrie

## Infektionsprophylaxe bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Pädiatrie

- |             |                                                                                                                                                                               |             |                                                                                                                                                              |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A3</b>   | <b>Vorwort</b><br><b>U. Creutzig, B. H. Belohradsky</b>                                                                                                                       | <b>A3</b>   | <b>Preface</b><br><b>U. Creutzig, B. H. Belohradsky</b>                                                                                                      |
| <b>A5</b>   | <b>G. Fleischhack, A. Simon</b><br>Infektionsprävention bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Pädiatrie.<br>Problemstellung                                        | <b>A5</b>   | <b>G. Fleischhack, A. Simon</b><br>Importance of prevention of infectious complications in pediatric hematologic-oncologic patients                          |
| <b>A9</b>   | <b>A. Simon, G. Fleischhack</b><br>Nicht medikamentöse Infektionsprophylaxe in der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie                                                        | <b>A9</b>   | <b>A. Simon, G. Fleischhack</b><br>Non-pharmacologic strategies to prevent and control infectious complications in pediatric hematology-oncology patients    |
| <b>A22</b>  | <b>A Simon, G. Fleischhack, G. Marklein, J. Ritter</b><br>Chemoprophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten in der pädiatrischen Onkologie                                   | <b>A22</b>  | <b>A Simon, G. Fleischhack, G. Marklein, J. Ritter</b><br>Antimicrobial prophylaxis of bacterial infections in pediatric oncology patients                   |
| <b>A38</b>  | <b>A. H. Groll, J. Ritter, F.-M. C. Müller</b><br>Empfehlungen zur Prävention der Pneumocystis carinii Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen | <b>A38</b>  | <b>A. H. Groll, J. Ritter, F.-M. C. Müller</b><br>Recommendations for prevention of Pneumocystis carinii Pneumonitis in children and adolescents with cancer |
| <b>A50</b>  | <b>A. H. Groll, J. Ritter, F.-M. C. Müller</b><br>Prävention von Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen                                 | <b>A50</b>  | <b>A. H. Groll, J. Ritter, F.-M. C. Müller</b><br>Prevention of fungal infections in children and adolescents with cancer                                    |
| <b>A69</b>  | <b>U. B Graubner</b><br>Antivirale Prophylaxe                                                                                                                                 | <b>A69</b>  | <b>U. B Graubner</b><br>Antiviral prophylaxis                                                                                                                |
| <b>A77</b>  | <b>U. B. Graubner, J. Liese, B. H. Belohradsky</b><br>Impfungen                                                                                                               | <b>A77</b>  | <b>U. B. Graubner, J. Liese, B. H. Belohradsky</b><br>Vaccination                                                                                            |
| <b>A84</b>  | <b>S. Eber, B. H. Belohradsky, M. Weiß</b><br>Infektionsprophylaxe bei Asplenie                                                                                               | <b>A84</b>  | <b>S. Eber, B. H. Belohradsky, M. Weiß</b><br>Antiinfectious prophylaxis in asplenia                                                                         |
| <b>A88</b>  | <b>Th. Lehrnbecher</b><br>Hämatopoetische Wachstumsfaktoren in der Infektionsprävention bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen                              | <b>A88</b>  | <b>Th. Lehrnbecher</b><br>Hematopoietic growth factors in the prevention of infection complications in children with hematologic-oncologic diseases          |
| <b>A103</b> | <b>Th. Lehrnbecher</b><br>Intravenöse Immunglobuline in der Infektionsprävention bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen                                     | <b>A103</b> | <b>Th. Lehrnbecher</b><br>Intravenous immunoglobulins in the prevention of infection in children with hematologic-oncologic diseases                         |
| <b>A106</b> | <b>A. Simon, G. Fleischhack</b><br>Surveillance nosokomialer Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie                                                           | <b>A106</b> | <b>A. Simon, G. Fleischhack</b><br>Surveillance for nosocomial infections in pediatric hematology-oncology patients                                          |

## **Infektionsprävention bei hämatologisch-onkologischen Patienten in der Pädiatrie. Problemstellung.**

**Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A5-A8**

Die Beherrschung infektiöser Komplikationen durch eine medikamentöse Prophylaxe, frühzeitige Diagnostik und adäquate antimikrobielle Therapie hat neben einer intensivierten zytostatischen Therapie die Heilungschancen der meisten Malignome bei Kindern über die letzten 20 Jahre verbessert.

Der Artikel gibt einen Überblick über die Bedeutung der Infektionsprävention bei pädiatrischen hämatologisch-onkologischen Patienten, die Besonderheiten dieser Patientengruppe bei der Infektionsentstehung und -ausbreitung sowie das Spektrum der Erreger von Infektionen und die Möglichkeiten prophylaktischer Massnahmen.

Vorrangiges Ziel aller Massnahmen zur Prävention von Infektionen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten ist die Senkung der krankheits- und therapiebedingten Morbidität und Letalität und damit die Verbesserung der kurz- und langzeitigen Lebensqualität dieser Patienten. Prophylaktische Massnahmen können daneben zur Reduktion der stationären und ambulanten Behandlungskosten in erheblichen Maß beitragen. Eine individuelle Risikoanalyse ist Voraussetzung für die individuelle Festlegung der Art und Dauer der prophylaktischen Massnahmen.

Zu einer Vielzahl der derzeit in den deutschen pädiatrisch-onkologischen Therapiestudien empfohlenen prophylaktischen antiinfektiven Massnahmen gibt es bisher keine randomisierten Studien bzw. keine Studien an pädiatrischen Patienten. Benötigt werden daher wissenschaftliche Studien zur nicht-medikamentösen und medikamentösen Prophylaxe, zur Infektionssurveillance sowie zur hygienisch-mikrobiologischen Qualitätssicherung unter besonderer Beachtung krebskranker Kinder und Jugendliche.

**Arne Simon, Gudrun Fleischhack**

## **Nicht medikamentöse Infektionsprophylaxe in der pädiatrischen Hämatologie-Onkologie**

**Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A9-A21**

Nicht-medikamentöse Strategien sind das Fundament der Infektionsprophylaxe in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. Dabei sind Besonderheiten zu berücksichtigen, die sich aus dem Lebensalter der Patienten und aus dem für die pädiatrische Infektiologie typischen Erregerspektrum ergeben. Das Spektrum und die Inzidenz infektiöser Komplikationen wird zudem durch das Ausmaß der Immunsuppression bestimmt, so dass ein Schutzstufenkonzept mit unterschiedlich aufwendigen Barrieremaßnahmen sinnvoll und effizient erscheint. Nach einer Analyse der kritischen Kontrollpunkte und vor dem Hintergrund der fehlenden wissenschaftlichen Evidenz einzelner Maßnahmen (keine prospektiv randomisierten und kontrollierten Studien) werden bauliche und personelle Voraussetzungen, die Händedesinfektion, die Umgebungsdesinfektion nach Hygieneplan, die standardisierte Pflege von intravaskulären Kathetern und Harnwegskathetern, der Einsatz patientenbezogener Schutzkittel, die Verwendung von Atemschutzmasken und der korrekte Umgang mit der Inhalationstherapie dargestellt. Hygienische Aspekte der Mundpflege und der zahnärztlichen Behandlung, die Vermeidung keimreicher Lebensmittel, die Minimierung bestimmter Keimreservoirs (Pilzsporen, Feuchtkeime, Zoonosen) im Umfeld des Patienten, ein pragmatisches Konzept der Besucherregelung, zusätzliche Barrieren bei infektiösen Patienten, der Einsatz der protektiven Umkehrisolierung bei hochgradig Immunsupprimierten und die Vermeidung von nosokomialen Infektionen beim Behandlungsteam werden vorgestellt und nach dem Grad der wissenschaftlichen Evidenz kategorisiert.

## Chemoprophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten in der pädiatrischen Onkologie

Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A22-A37

Die Prävention bakterieller Infektionen ist von vorrangiger Bedeutung für die Morbidität und Letalität immunsupprimierter Patienten in der pädiatrischen Onkologie. Mit unterschiedlicher Evidenz können für die antibakterielle Chemoprophylaxe (ABCP) folgende Empfehlungen für pädiatrisch-onkologische Patienten ausgesprochen werden: Bei Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts (oder eines ventrikulären Reservoirs) wird eine perioperative antimikrobielle Prophylaxe empfohlen (IB). Zur Prävention systemischer Infektionen mit *Streptococcus viridans* sollten Patienten nach einer Knochenmark-transplantation eine Prophylaxe mit Penicillin erwogen werden, wenn es sich bei den Isolaten häufiger und schwerer Infektionen überwiegend um penicillin-sensible *S. viridans* handelt (IIIC). Pädiatrisch-onkologische Abteilungen müssen ein zeitnahes Monitoring der bakteriellen Resistenzsituation nach dem Infektionsschutzgesetz durchführen (IB, IV). Das Risiko der Besiedlung und Infektion mit resistenten Bakterienstämmen muss gegen den objektiven Nutzen der ABCP abgewogen werden (IB). Nicht empfohlen werden die perioperative antibiotische Prophylaxe bei Implantation eines getunnelten oder vollständig subkutan gelegenen zentralen Venenkatheters (IIID) und die antibakterielle Prophylaxe ZVK-assoziiierter Infektionen durch den Zusatz von Vancomycin zur Katheterspüllösung (IB). Ebenso kann eine orale antibakterielle Prophylaxe mit nicht-resorbierbaren Antibiotika auf der Grundlage der bislang vorliegenden Studien auch für pädiatrische Patienten mit lang anhaltender, hochgradiger Granulozytopenie nicht empfohlen werden (IC). Die bisher verfügbaren Studien sprechen gegen den Nutzen einer antibakteriellen Chemoprophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol für neutropenische Patienten in der pädiatrischen Onkologie (die PCP-Prophylaxe bleibt davon unberührt) (ID). Für oder gegen die antibakterielle Chemoprophylaxe mit (den in der Pädiatrie bislang nicht zugelassenen) Fluorchinolonen kann keine Empfehlung abgegeben werden (IIIC).

**Andreas H. Groll, Jörg Ritter und Frank-Michael C. Müller**

## **Empfehlungen zur Prävention der *Pneumocystis carinii* Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen**

**Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A38-A49**

Die *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PCP) ist eine der wichtigsten opportunistische Infektion bei Kindern und Jugendlichen mit bösartigen Erkrankungen. Hohes Erkrankungsrisiko und eine beträchtliche Mortalität haben zur Chemoprophylaxe bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation geführt. Bei autolog transplantierten Patienten und Patienten mit soliden Tumoren und dosisintensiver Chemotherapie kann aufgrund der ausgeprägten T-Zell Depletion von einem ähnlich hohen Infektionsrisiko ausgegangen werden. Seit mehr als zwei Jahrzehnten steht mit der Gabe von Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMX) eine bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen evaluierte, im allgemeinen gut verträgliche und nahezu 100% effektive Chemoprophylaxe der PCP zur Verfügung. Sekundäre, nachgewiesenermaßen weniger wirksame und vorwiegend bei HIV-infizierten Patienten evaluierte Verfahren umfassen die Gabe von Dapson bzw. Atovaquone und die Inhalation von aerosolisiertem Pentamidin-Isethionat. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die Epidemiologie der PCP bei Kindern und Jugendlichen mit bösartigen Erkrankungen bzw. hämatopoetischer Stammzelltransplantation sowie die verfügbaren Verfahren der Chemoprophylaxe und enthält Empfehlungen zu Indikationen und Modalitäten der Chemoprophylaxe der PCP auf der Basis der Literatur.

## **Prävention von Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen**

**Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A50-A68**

Opportunistische Pilzinfektionen sind eine wichtige Ursache von Morbidität und Mortalität krebskranker Kinder und Jugendlicher. Betroffen sind vor allem Patienten mit intensiv zytostatisch behandelten hämatologischen Neoplasien, allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation und aplastischer Anämie. Die Inzidenz invasiver Pilzinfektionen in diesen Populationen beträgt 10 bis 25% trotz empirischer antimykotischer Therapie, und die unbereinigte Mortalität liegt in Abhängigkeit vom Erreger zwischen 50 und 75%. Präventive Interventionen einschliesslich der Chemoprophylaxe mit antimykotischen Substanzen sind daher gerechtfertigt und auch grundsätzlich angezeigt. Eine wirksame Chemoprophylaxe invasiver *Candida*-Infektionen mit langanhaltendem Effekt auf die Überlebenschancen wurde bei Patienten mit allogener Knochenmark-transplantation nachgewiesen. Bei anderen Hochrisikopatienten ist ihr Nutzen weniger eindeutig, und eine effektive Chemoprophylaxe invasiver *Aspergillus*-Infektionen ist bislang nicht durch adäquate klinische Studien belegt. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die Epidemiologie opportunistischer invasiver Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit bösartigen Erkrankungen bzw. Stammzelltransplantation sowie die derzeitigen Ansätze der Chemoprophylaxe und enthält Empfehlungen zu Indikationen und Modalitäten der antimykotischen Chemoprophylaxe und allgemeinen Infektionskontrolle auf der Basis der publizierten Literatur.

**Ulrike B. Graubner**

## **Antivirale Prophylaxe**

**Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A69-A76**

Die antivirale Prophylaxe in der pädiatrischen Onkologie und Knochenmark-transplantation (KMT) / Stammzelltransplantation (SZT) richtet sich überwiegend gegen Viren der Herpesgruppe: Herpes simplex Virus (HSV), Varicella - Zoster - Virus (VZV) und Zytomegalievirus (CMV). Diese Viren sind verantwortlich für erhebliche Morbidität und Mortalität entweder im Rahmen einer Erstinfektion oder einer Reaktivierung bei Viruslatenz.

Die Mehrzahl der in einer Auswahl vorgestellten publizierten Studien zur antiviralen Prophylaxe, insbesondere zur CMV - Prophylaxe, sind Untersuchungen adulter Patienten. Prophylaxe - Empfehlungen liegen vor von der „Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie“ und von folgenden amerikanischen Institutionen: „Centers for Disease Control and Prevention“, „Infectious Diseases Society of America“, „American Society of Blood and Marrow Transplantation“, die zusammengefaßt sind in den „ Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients“. Die Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaft und der genannten amerikanischen Institutionen weisen im Hinblick auf die HSV - und VZV-Prophylaxe große Ähnlichkeiten auf, hinsichtlich der Prophylaxe einer CMV -Reaktivierung bzw. einer symptomatischen CMV - Erkrankung unterscheiden sie sich jedoch deutlich.

Wünschenswert für die nahe Zukunft sind pädiatrische Studien zur antiviralen Prophylaxe und fachübergreifende, von Onkologen und Infektiologen erarbeitete Konsensusempfehlungen zu derzeit kontroversen Aspekten.

Tabelle 1 : Häufige Abkürzungen

| Abkürzung          | Gesellschaften / Institutionen                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CDC                | Centers for Disease Control and Prevention                                                                                                                                                                                              |
| „CDC - guidelines“ | Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America and the American Society of Blood and Marrow Transplantation |
| DGPI               | Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie                                                                                                                                                                                             |
| STIKO              | Ständige Impfkommission                                                                                                                                                                                                                 |

Tabelle 2:

**Offizielle Empfehlungen zur Herpes simplex Virus (HSV) Prophylaxe HSV - seropositiver pädiatrischer Patienten in der Onkologie und KMT / SZT**

| <i>Institution</i> | <i>Medikament</i> | <i>Dosierung</i>                                           | <i>Dauer</i>                                     |
|--------------------|-------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| DGPI               | Aciclovir         | 5x200mg/d p.o.                                             | 3 Tage vor bis 6 Wochen nach Transplantation     |
| „CDC - guidelines“ | Aciclovir         | 3x200mg/d p.o.<br>oder<br>3x250mg/m <sup>2</sup> KO/d i.v. | bei allogener KMT ca. 30 Tage ab Konditionierung |

Tabelle 3

**Offizielle Empfehlungen zur Varicella Zoster Virus (VZV) Prophylaxe in der Onkologie und KMT / SZT**

| DGPI */ „CDC - guidelines“ **/ STIKO ***    | Empfehlungen zur <b>VZV - Expositionsprophylaxe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Isolierung ( * / **)                     | <p>Immunsupprimierte Patienten mit einer akuten Varizellen - oder Zoster - Infektion müssen bis zur Abtrocknung ihres Exanthems isoliert werden.</p> <p>Exponierte empfängliche Personen sollten bei Erhalt von Varicella Zoster Immunglobulin (VZIG) bis zum Tag 28 nach Beginn der Exposition isoliert werden.</p>                                                         |
| 2. Aktive Varizellenimpfung ( * / ** / ***) | <p>Folgenden gesunden, VZV - seronegativen Kontaktpersonen wird die Varizellenimpfung empfohlen: Mitarbeiter auf onkologischen / KMT - Stationen, Familienmitgliedern, Haushaltskontaktpersonen, Besucher von KMT / SZT - Patienten.</p>                                                                                                                                     |
| DGPI * / „CDC - guidelines“ **              | Empfehlungen zur <b>VZV - Postexpositionsprophylaxe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 1. Passive Immunprophylaxe ( * / **)        | <p>Sie ist indiziert in Form von VZIG für VZV seronegative immunsupprimierte Patienten innerhalb von 24 bis spätestens 96 Std. nach Kontakt. VZIG i.v. 1ml/kgKG</p> <p>Für VZV seronegative KMT / SZT Patienten gilt diese Empfehlung bis zu 24 Monate nach KMT / SZT, für Patienten mit chronischer GVHD und / oder anhaltender Immunsuppression über 24 Monate hinaus.</p> |
| 2. Chemoprophylaxe mit Aciclovir (*)        | <p>Die Chemoprophylaxe mit hoch dosiertem Aciclovir wird bei immundefizienten Patienten nur ausnahmsweise empfohlen, z.B. wenn eine passive Immunprophylaxe wegen zu spät erkannter Exposition nicht mehr indiziert ist.</p>                                                                                                                                                 |
| „CDC - guidelines“                          | <b>Besondere Empfehlungen für Patienten mit KMT / SZT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 1. Prophylaxe der VZV - Reaktivierung       | <p>Eine Langzeitprophylaxe mit Aciclovir wird nur bei schwerer, anhaltender Immundefizienz empfohlen</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2. Aktive Varizellenimpfung                 | <p>Sie ist kontraindiziert für alle Patienten mit KMT / SZT für mindestens 2 Jahre nach Transplantation</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Tabelle 4:

**Offizielle Empfehlungen zur Cytomegalie Virus (CMV) Prophylaxe in der pädiatrischen Onkologie und KMT / SZT**

| DGPI * / „CDC - guidelines“ **                                        | Empfehlungen zur CMV - <b>Expositionsprophylaxe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Transfusionen (* / **)                                                | <p>CMV – seronegative Patienten der Onkologie und CMV – seronegative Empfänger von CMV – seronegativen KMT / SZT Spendern erhalten entweder CMV - freie Blutprodukte oder leukozytenreduzierte Blutprodukte</p> <p>(Es liegen unzureichende Daten vor, um diese Empfehlungen auszuweiten auf CMV - seronegative Empfänger von CMV - sero-positiven KMT / SZT Spendern. ** )</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Organspende (*)                                                       | <p>CMV – seronegative Organtransplantatempfänger sollten möglichst das Organ von einem CMV – seronegativen Spender erhalten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Empfehlungen zur <b>Prophylaxe symptomatischer CMV – Erkrankungen</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| DGPI                                                                  | <p>CMV – seronegativen Transplantatempfängern wird polyvalentes i.v. Immunglobulin mit überprüfem Titer gegen CMV empfohlen, oder spezielles Immunglobulin, wöchentlich bis 3wöchentlich 100 - 200mg/kgKG i.v..</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| „CDC-guidelines“                                                      | <p>KMT / SZT - Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CMV – Erkrankung, also CMV - seropositive Empfänger und CMV - seronegative Empfänger mit seropositiven Spendern, sollten ab Engraftment bis Tag 100 nach KMT / SZT an einem Programm zur CMV – Prävention teilnehmen:</p> <p>(a.) Prophylaxe mit Ganciclovir ab Engraftment bis Tag 100 nach KMT / SZT. Dosierung: 2x5mg/kgKG/d i.v. für 5 bzw. 7 Tage, dann 5mg/kgKG/d i.v. an 5 Tagen / Woche.</p> <p>(b.) Präemptive Therapie mit Ganciclovir bei erstem Nachweis einer CMV - Antigenämie bzw. Virämie oder bei positiver CMV - PCR. Dosierung: 2x5mg/kgKG/d i.v. über 7 - 14 Tage, gefolgt von 5mg/kgKG/d an 5 Tagen pro Woche bis Tag 100 nach KMT / SZT .</p> |

## Impfungen

**Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A77-A83**

Impfungen als ein wichtiger Bestandteil der antiinfektiösen Prophylaxe in der pädiatrischen Onkologie umfassen Indikationsimpfungen, z.B. die Varizellenimpfung, sowie die Wiederaufnahme bzw. das Fortsetzen der Grundimmunisierung nach Beendigung der antineoplastischen Therapie.

Aktuelle Untersuchungen weisen - bei adäquaten Impfungen vor onkologischer Erkrankung - auf einen Impf-Antikörper-Verlust in der Mehrzahl der Patienten nach intensiver Chemotherapie und Knochenmarktransplantation (KMT)/ Stammzell-transplantation (SZT) hin.

Impfungen nach Chemotherapie wurden bisher nicht systematisch prospektiv untersucht. Impfstudien nach KMT/SZT ergaben, daß ab 12 Monate nach Transplantation und in Abwesenheit einer GVHD und einer immunsuppressiven Therapie Impfungen mit Totimpfstoffen - und ab ca 24 Monate Lebendimpfungen - zu adäquaten immunologischen Antworten führten.

Infektiologische und onkologische Fachgesellschaften äußern sich zu Teilaspekten des Themas: (1.) Die „Ständige Impfkommission“ (STIKO) und (2.) die „Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie“ (DGPI) empfehlen die aktive Varizellenimpfung als Indikationsimpfung für Patienten mit Leukämien in Remission und mit soliden Tumoren sowie für Patienten vor Organtransplantation. Sie nehmen keine Stellung zur Frage des Wieder - bzw. Weiterimpfens nach Abschluß der Therapie. (3.) Die Qualitätssicherungsgruppe (QS) der „Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ (GPOH) empfiehlt dagegen die Wiederaufnahme von Impfungen 3 - 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie. Zu der in der GPOH kontrovers diskutierten Varizellenimpfung hat die QS - Gruppe bisher keine Empfehlung formuliert.

Von der (4.) „infectious diseases working party of the European group for Blood and Marrow Transplantation“ (EBMT) werden Totimpfungen ab 12 Monate nach KMT/SZT für Patienten ohne „graft versus host disease“ (GVHD) empfohlen.

Die (5.) „Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients“ ( in diesem Kapitel „CDC - guidelines“ genannt) folgender amerikanischer Institutionen und Fachgesellschaften: „Centers for Disease Control and Prevention“, „Infectious Diseases Society of America“, „American Society of Blood and Marrow Transplantation“ enthalten detaillierte Impfeempfehlungen für Empfänger von allogenen oder autologen hämatopoietischen Stammzellen, die weder eine GVHD noch eine anhaltende immunsuppressive Therapie aufweisen. Diesen Patienten werden Totimpfungen ab 12 Monate nach KMT/SZT, die Masern - Mumps-Röteln-Impfung ab 24 Monate nach KMT/SZT und die Durchführung der Influenza-Impfung lebenslang - mit Beginn vor KMT/SZT und Fortsetzung ab >6 Monate nach KMT/SZT - empfohlen. In naher Zukunft sollten sich Arbeitsgruppen der genannten Gesellschaften um fachübergreifende Konsensus Empfehlungen zu derzeit noch kontroversen Fragen bemühen.

## **Infektionsprophylaxe bei Asplenie**

**Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A84-A87**

Die Asplenie im Kindesalter kann angeboren oder erworben sein. Bei jeder Form von Asplenie ist das Risiko für eine fulminant verlaufende Sepsis und/oder Meningitis (meist durch Pneumokokken) erhöht. Jeder Patient mit Milzverlust muss daher gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae und ggf. Meningokokken geimpft sein. Darüberhinaus wird eine mindestens dreijährige kontinuierliche Antibiotika-Prophylaxe (oder in Abhängigkeit von der Erkrankung auch länger bis lebenslang) empfohlen. Im Anschluss ist ein lebenslanger interventioneller Einsatz eines Breitbandantibiotikums bei allen hochfieberhaften Infektionen erforderlich. Dabei könnte die zunehmende Penicillinresistenz der Pneumokokken eine wirksame Dauerprophylaxe nach Splenektomie in Zukunft erschweren. Die Indikation zur Splenektomie bei hämatologischen Erkrankungen wird im Kindesalter daher zunehmend zurückhaltender gestellt; möglicherweise kann bei Patienten mit hereditärer Sphärozytose ein kleiner Milzrest erhalten bleiben.

## Hämatopoetische Wachstumsfaktoren in der Infektionsprävention bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen

Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A88-A102

Mit dem Einsatz von gentechnologisch hergestellten hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) oder GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) versprach man sich einen großen Fortschritt in der Supportivtherapie krebskranker Patienten. Beide Wachstumsfaktoren stimulieren Proliferation und Reifung der myeloischen Vorläuferzellen und verringern so Ausmaß und Dauer der Neutropenie. Allerdings können durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren infektiöse Komplikationen nicht verhindert werden. Basierend auf den Ergebnissen zahlreicher Studien wurden in den letzten Jahren Leitlinien für den rationalen Einsatz der teuren Wachstumsfaktoren erstellt. Weitere Studien müssen jedoch für einzelne Patientengruppen die optimale Dosis und die geeignete Dauer der Wachstumsfaktorgabe herausfinden. Dabei muss für jede Indikationsstellung der teuren Wachstumsfaktoren der klinische und der ökonomische Nutzen mit der Einsparung der Gesamttherapiekosten kritisch gegeneinander abgewogen werden.

### Zusammenfassung und Ausblick

Mit dem Einsatz von gentechnologisch hergestellten hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) oder GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) versprach man sich einen großen Fortschritt in der Supportivtherapie krebskranker Patienten. Beide Wachstumsfaktoren stimulieren Proliferation und Reifung der myeloischen Vorläuferzellen und verringern so Ausmaß und Dauer der Neutropenie. Allerdings können durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren infektiöse Komplikationen nicht verhindert werden. Basierend auf den Ergebnissen zahlreicher Studien wurden in den letzten Jahren Leitlinien für den rationalen Einsatz der teuren Wachstumsfaktoren erstellt [2, 3, 78, 92]. Um das Risiko schwerer infektiöser Komplikationen zu verringern, wird der Einsatz von G-CSF oder GM-CSF bei einer Untergruppe von Patienten kurz nach Gabe der zytotoxischen Therapie oder nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation empfohlen. So profitieren Kinder mit sehr intensiver Chemotherapie, wie z.B. Hochrisikopatienten mit ALL oder NHL und Patienten mit metastasiertem Neuroblastom von der Gabe der Wachstumsfaktoren, während dies für Patienten mit soliden Tumoren, wie z.B. für Patienten mit Rhabdomyosarkom oder Ewing Sarkom, noch unklar ist. Die Mobilisierung peripherer Stammzellen stellt ein neues und vielversprechendes Einsatzgebiet der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren dar. Allerdings müssen zukünftige Studien noch zahlreiche offene Fragen klären. So fehlen Daten, welche Untergruppen von Patienten wirklich von der Gabe der Wachstumsfaktoren profitieren, das heißt, bei welchen Patienten G-CSF oder GM-CSF die Inzidenz von Infektionen oder die Dauer von intravenösen Antibiotikagaben verringert, die Krankenhauszeit verkürzt oder zu einer Verbesserung der Überlebensrate führt. Zudem müssen weitere Studien für die einzelnen Patientengruppen die optimale Dosis und die geeignete Dauer der Wachstumsfaktorgabe herausfinden. Dabei muss für jede Indikationsstellung der teuren Wachstumsfaktoren der klinische und der ökonomische Nutzen mit der Einsparung der Gesamttherapiekosten kritisch gegeneinander abgewogen werden.

## Prophylaktischer Einsatz von G-CSF und GM-CSF im Rahmen einer zytotoxischen Therapie

### Analyse und Empfehlung:

Der prophylaktische Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren im Rahmen einer zytotoxischen Therapie kann Ausmaß und Dauer der Neutropenie vermindern (A). Bei Patienten mit einer sehr intensiven Chemotherapie, wie bei Hochrisikopatienten mit ALL, NHL oder metastasiertem Neuroblastom können die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren zudem die Inzidenz von Fieber bei Neutropenie, die Anzahl der dokumentierten Infektionen und die intravenösen Antibiotikagaben signifikant verringern sowie den Krankenhausaufenthalt signifikant verkürzen (A). Bei Patienten mit AML konnte dies bisher nur bei erwachsenen Patienten gezeigt werden (A), Daten für das Kindesalter fehlen. Obwohl leukämische Blasten Rezeptoren für G-CSF oder GM-CSF tragen können, gibt es bisher keinen Hinweis, dass die Wachstumsfaktoren einen negativen Einfluss bei Patienten mit Leukämie, insbesondere bei Patienten mit AML, haben (B). Bezüglich des klinischen Nutzens der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren wie Rhabdomyosarkom und Ewingsarkom liegen bisher keine validen Daten vor. In keiner größeren Studie konnte durch den Einsatz der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren die Überlebensrate verbessert werden (D)

Aufgrund der bisherigen Daten wird in Europa der Einsatz der Wachstumsfaktoren für die primäre Prophylaxe zur Zeit nur bei pädiatrischen Patienten mit sehr dosisintensiver Behandlung wie bei Hochrisikopatienten mit ALL, AML, NHL und Neuroblastom empfohlen (I). Bei anderen soliden Tumoren wie Rhabdomyosarkom und Ewingsarkom liegen bisher keine validen Daten vor.

Ein möglicher Nutzen hinsichtlich der Reduktion weiterer Fieberepisoden bei Neutropenie durch den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren in der sekundären Prophylaxe wird lediglich bei erwachsenen Patienten beschrieben (B). Aufgrund dieser Daten wird die sekundäre Prophylaxe bei den Kindern empfohlen, die in der bisherigen Chemotherapie mindestens eine Episode einer dokumentierten bakteriellen Infektion bzw. einer Pilzinfektion im Rahmen einer mehr als 7 Tage anhaltenden Neutropenie oder im Rahmen einer schweren Neutropenie erlitten haben, die jeweils zu Modifikationen der Chemotherapie führte (I). Die sekundäre Prophylaxe wird auch für die Kinder empfohlen, die in der bisherigen Chemotherapie mindestens zwei längerdauernde oder schwere Episoden einer Neutropenie erlitten haben, auch wenn hier keine Infektion aufgetreten war (I).

Bei erwachsenen Patienten konnte bisher kein klinischer Nutzen von G-CSF oder GM-CSF im Rahmen einer Chemoradiotherapie gesehen werden (A). Dahingegen verkürzen Wachstumsfaktoren bei Patienten mit ausgedehntem Bestrahlungsfeld, die nicht gleichzeitig eine Chemotherapie erhalten, die Dauer der Neutropenie, ohne dabei negative Auswirkungen auf die Thrombozyten zu haben (B). Daten für das Kindesalter fehlen jedoch. Derzeit wird bei Kindern von einer Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren während einer Chemoradiotherapie abgeraten (I), während dies bei Kindern mit prolongierter Neutropenie bei ausgedehntem Bestrahlungsfeld erwogen werden kann, wenn die Patienten nicht gleichzeitig eine Chemotherapie erhalten (II).

Obwohl kontrollierte Studien fehlen, kann der Einsatz von G-CSF und GM-CSF individuell erwogen werden, wenn Patienten z.B. aufgrund eines Malignoms bereits eine Chemotherapie oder Bestrahlung hinter sich haben oder wenn bei Patienten das Risiko für schwere Infektionen erhöht ist, wie z.B. bei Patienten mit offenen Wunden (II).

Für die Prophylaxe erscheint eine Dosierung von 5 g/kg/Tag für G-CSF oder von 250 g/m<sup>2</sup>/Tag für GM-CSF sinnvoll (I). Unklar ist noch, ob die subcutane Gabe hinsichtlich Effektivität und Toxizität deutliche Vorteile gegenüber der intravenösen Gabe bietet. Der Beginn der prophylaktischen Gaben der Wachstumsfaktoren sollte zwischen 1 und 5 Tagen nach Ende der jeweiligen Chemotherapieeinheit liegen, wobei nach Gabe von Doxorubicin oder anderen Chemotherapeutika mit langer Halbwertszeit eher ein später Beginn gewählt werden sollte (I). Die Gaben der Wachstumsfaktoren sollten mindestens so lange fortgeführt werden, bis die absolute Neutrophilenzahl 1000/ l übersteigt (II).

## **G-CSF und GM-CSF bei autologer Knochenmarktransplantation**

### *Analyse und Empfehlung:*

*Obwohl die Datenlage bei pädiatrischen Patienten sehr begrenzt ist, kann entsprechend den Leitlinien bei erwachsenen Patienten die Gabe von G-CSF nach autologer KMT empfohlen werden (I). Dabei sollte mit der prophylaktischen Gabe der Wachstumsfaktoren zwischen Tag +1 und +7 nach KMT begonnen werden (I).*

## **G-CSF und GM-CSF bei allogener Knochenmarktransplantation**

### *Analyse und Empfehlung:*

*Obwohl der klinische Nutzen von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren bei der allogenen KMT im Kindesalter nicht sicher durch große, randomisierte Studien belegt ist, scheint durch Ergebnisse von Studien bei Erwachsenen auch ein Einsatz der Wachstumsfaktoren bei pädiatrischen Patienten mit allogener KMT gerechtfertigt (I).*

## **G-CSF und GM-CSF bei fehlendem/verzögertem Engraftment**

### *Analyse und Empfehlung:*

*Da bei fehlendem oder verzögertem Engraftment die Therapieoptionen limitiert sind, kann in dieser Situation trotz fehlender Daten bei pädiatrischen Patienten der Behandlungsversuch mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren empfohlen werden (II).*

## **Transplantation peripherer Stammzellen**

### Autologe Stammzelltransplantation

#### *Analyse und Empfehlung:*

*Die Mobilisierung peripherer Stammzellen für die autologe Stammzelltransplantation kann durch die Gabe eines hämatopoetischen Wachstumsfaktors alleine oder durch die Kombination eines hämatopoetischen Wachstumsfaktors mit einer nicht ablativen Chemotherapie erfolgen (A). Pädiatrische und erwachsene Patienten weisen dabei nach Transplantation autologer peripherer Stammzellen eine kürzere Neutropeniedauer, eine kürzere Dauer der Fieberepisoden bei Neutropenie und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt gegenüber Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation auf (A).*

*Deshalb kann bei Kindern generell die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren für die Mobilisierung von Stammzellen im Rahmen autologer Stammzelltransplantationen empfohlen werden (I).*

*Die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren nach Transplantation peripherer Stammzellen kann bei Kindern zwar möglicherweise die Zeit der neutropenischen Phase verkürzen, führt aber nicht zur Verbesserung anderer klinischer Parameter (A).*

*Deshalb kann die routinemäßige Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren nach autologer Stammzelltransplantation bei Kindern nicht empfohlen werden (I).*

### Allogene Stammzelltransplantation

#### *Analyse und Empfehlung:*

*Der Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren zur Mobilisierung peripherer Stammzellen bei allogenen Spendern ist auch im Kindesalter möglich (B).*

*Da die Langzeiteffekte der G-CSF oder GM-CSF Gaben zur Mobilisierung von Stammzellen jedoch unbekannt sind, kann aus ethischen Gründen die Mobilisierung von Stammzellen durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren zur allogenen Stammzelltransplantation im Kindesalter nicht allgemein empfohlen werden (III). Allerdings kann in Ausnahmefällen auch bei Kindern eine allogene periphere Stammzellsammlung durchgeführt werden und so eine Alternative zur allogenen*

*KMT darstellen (II). Aufgrund fehlender Daten können derzeit keine festen Empfehlungen zum Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren nach allogener Stammzelltransplantation gegeben werden.*

### **Transplantation von Nabelschnurblut**

*Analyse und Empfehlung:*

*Da bisher ungenügend Daten zur Transplantation von Nabelschnurblut vorliegen, kann hinsichtlich eines Einsatzes hämatopoetischer Wachstumsfaktoren keine Empfehlung gegeben werden.*

Thomas Lehrnbecher

## Intravenöse Immunglobuline in der Infektionsprävention bei Kindern mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen

Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A103-A105

Bei Kindern mit malignen Erkrankungen finden sich vor sowie während einer zytotoxischen Therapie verminderte Antikörperspiegel, was die Rationale für eine prophylaktische Gabe von Immunglobulinen darstellt.

### *Analyse und Empfehlung:*

*Während bei Kindern während einer konventionellen Chemotherapie bisher kein Nutzen prophylaktischer intravenöser Immunglobulingaben nachgewiesen werden konnte (D), können Immunglobuline bei Kindern nach Knochenmarktransplantation (KMT) oder peripherer Stammzelltransplantation wahrscheinlich die Rate infektiöser Komplikationen, insbesondere die von CMV-Erkrankungen, verringern und so auch die Überlebensrate dieser Patienten verbessern (A).*

*Die routinemäßige prophylaktische Gabe von intravenösen Immunglobulinen kann bei Kindern mit konventioneller Chemotherapie derzeit nicht empfohlen werden (I). Dahingegen scheint eine prophylaktische Gabe von intravenösen Immunglobulinen bei Kindern nach KMT oder Stammzelltransplantation entsprechend der Art der Transplantation und der damit zu erwartenden Immunrekonstitution als sinnvoll (I). Allerdings müssen zukünftige randomisierte Studien die Untergruppen, die am meisten von den Immunglobulinen profitieren, sowie die jeweilige optimale Dosierung der Immunglobuline herausfinden.*

*Die Postexpositionsprophylaxe nach Kontakt zu Varizellen oder Masern kann für Kinder mit Krebserkrankungen empfohlen werden (I).*

## **Surveillance nosokomialer Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie**

**Klin Pädiatr 2001; 213 Sonderheft 1: A106-A113**

Immunsupprimierte hämatologisch-onkologische Patienten haben ein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen (NI). Der Anteil der NI an allen infektiösen Komplikationen, die Rate der durch Hygieneinterventionen vermeidbaren NI und der Stellenwert einzelner Risikofaktoren für die Entstehung von NI ist in dieser Patientengruppe nicht ausreichend untersucht. Die Surveillance sollte sich nach dem Infektionsschutzgesetz auf Device-assoziierte Infektionen (Zentrale Venenkatheter, Harnwegskatheter), darüber hinaus auf nosokomiale Pneumonien (insbesondere die invasive pulmonale Aspergillose) und auf Infektionen durch Respiratory-Syncytial-Virus und Rotavirus konzentrieren. Die gezielte, aktive, abteilungsbezogene Surveillance nach den Methoden der Centers for Disease Control and Prevention scheint der effizienteste Weg zu aussagekräftigen Daten zu sein. Die Definitionen der NI müssen an Besonderheiten bei immunsupprimierten Kindern und Jugendlichen angepasst werden. In diesem Sinne kontinuierlich und prospektiv erhobene Daten tragen zur internen Qualitätssicherung bei. Sie sind unabdingbare Voraussetzung für die rasche Erkennung von Ausbrüchen und die Evaluation krankenhaushygienischer Interventionen. Aus mit einheitlichen Methoden gewonnenen Surveillancedaten mehrerer Zentren - z.B. im Rahmen der ONKOPÄD-NKI Studie - kann eine Referenzdatenbank für nosokomiale Infektionen bei in Deutschland behandelten pädiatrisch hämatologisch-onkologischen Patienten hervorgehen.