

# Cotrimoxazol zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen in der Hämatologie und Onkologie

## Aktuelle Empfehlungen

### Zusammenfassung

Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) gehört zu den unverzichtbaren Antibiotika und steht auf der WHO Model List of Essential Medicines. Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat die Fachkreise über einen Lieferengpass bei Cotrimoxazol informiert. Die Dauer des Engpasses ist derzeit nicht abschätzbar.

Cotrimoxazol gehört bei Patienten\* mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren zum Standard in der antibiotischen Prophylaxe und Therapie. Vor dem Hintergrund des Versorgungsengpasses soll der Einsatz von Cotrimoxazol auf die Indikationen beschränkt werden, in denen dieses Antibiotikum Mittel der ersten Wahl in Abwägung der therapeutischen Alternativen ist. Unsere aktuellen Empfehlungen zum Umgang mit dem Cotrimoxazol-Engpass bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren sind:

- Die orale Gabe von Cotrimoxazol ist Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PjP). Eine Prophylaxe ist nur bei Patienten mit hohem Risiko indiziert. Die Indikationsstellung erfolgt auf der Basis der Evidenz und der aktuellen Leitlinien. Bei Nichtverfügbarkeit von Cotrimoxazol bestehen folgende Alternativen:
  - o Atovaquon ist hoch wirksam und insgesamt gut verträglich, es wird oral appliziert. Atovaquon hat keine Zulassung für die Prophylaxe der PjP.
  - o Dapson ist hoch wirksam, es wird oral appliziert. Dapson führt bei ca. 20% der Patienten zu einer Hämolyse, die insbesondere bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel lebensbedrohlich sein kann. Dapson hat keine Zulassung für die Prophylaxe der PjP.
  - o Pentamidin hat eine gute Schutzwirkung, ist den systemisch applizierten Arzneimitteln in seiner Wirksamkeit aber unterlegen und schützt nicht vor Toxoplasmose. Pentamidin wird inhaliert. Erforderlich ist eine spezielle Ausrüstung zum Schutz des Personals und anderer Patienten. Pentamidin hat eine Zulassung für die Prophylaxe der PjP.
- Cotrimoxazol ist auch zur Prophylaxe bakterieller Infektionen und febriler Neutropenie bei Hochrisiko-Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren geeignet, aber nicht Arzneimittel der ersten Wahl. Besteht eine Indikation bei Patienten mit hohem Risiko entsprechend den aktuellen Leitlinien kann die Prophylaxe mit einem Fluorchinolon erfolgen.
- Cotrimoxazol ist als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe von Toxoplasmose-Reaktivierungen bei seropositiven Patienten nach allogener Stammzelltransplantation indiziert. Alternative ist Dapson in Kombination mit Pyrimethamin.
- Cotrimoxazol ist Mittel der ersten Wahl in der Therapie der PjP. In Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes wird es oral oder intravenös eingesetzt. Alternativen bei Nichtverfügbarkeit von Cotrimoxazol sind (in dieser Reihenfolge) Clindamycin + Pyrimethamin, Trimethoprim + Dapson, oder intravenöses Pentamidin. Die Wahl der Arzneimittel erfolgt in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes und unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen.

\* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

## Grundlagen

Cotrimoxazol ist ein Kombinationspräparat aus dem Diaminopyrimidin Trimethoprim und dem Sulfonamid Sulfamethoxazol in einem festen Mengenverhältnis von 1:5. Die synergistische Wirkung dieser beiden Antibiotika war Ende der 60er Jahre beschrieben worden [1, 2, 3]. Seit den frühen 70er Jahren wurde Cotrimoxazol zur Therapie einer zunehmenden Anzahl unterschiedlicher Infektionskrankheiten eingesetzt, auch bei immunsupprimierten Patienten. 1977 erschienen im New England Journal of Medicine die Ergebnisse einer randomisierten Studie zum Einsatz von Cotrimoxazol in der Prophylaxe infektiöser Komplikationen bei Krebspatienten, überwiegend mit akuter lymphatischer Leukämie. Während bei 17 von 80 Patienten im Placebo-Arm eine *Pneumocystis carinii*-Pneumonie auftrat, erkrankte kein Patient im Cotrimoxazol-Arm an dieser Infektion. Gleichzeitig sank auch die Rate bakterieller Infektionen [4]. Inzwischen wird der Erreger dieser interstitiellen Pneumonie als *Pneumocystis jirovecii* bezeichnet. Diese und ähnliche Studien etablierten Cotrimoxazol als Standardprophylaxe bei Hochrisiko-Patienten.

## Indikationen

Infektionen sind eine häufige Komplikation bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen [Übersicht bei 5, 6]. Sie führen zu belastender Morbidität und können die Durchführung der wirksamen antineoplastischen Therapie verzögern oder gefährden. Das Risiko für opportunistische Infektionen nimmt mit Art und Intensität einer spezifischen Therapie zu und korreliert mit der Grunderkrankung, dem Remissionsstatus und dem Allgemeinzustand des Patienten. Das Spektrum der infektiösen Komplikationen ist sehr heterogen und hängt wesentlich vom zellulären Immunstatus sowie Dauer und Tiefe der Neutropenie ab.

### **Prophylaxe der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie**

Die *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PjP) gehört zu den schweren, lebensbedrohlichen Komplikationen bei immunsupprimierten Patienten. Das individuelle Erkrankungsrisiko bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren ist abhängig von der Grundkrankheit und der antineoplastischen Therapie [7, 8]. Eine Risikostratifikation ist in [Tabelle 1](#) dargestellt.

*Tabelle 1: Risikofaktoren für *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie*

Hohes Risiko	Intermediäres Risiko	Besondere Indikation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute lymphatische Leukämie</li> <li>• Allogene Stammzelltransplantation</li> <li>• Steroidtherapie mit &gt;20 mg Prednison-Äquivalent täglich für &gt;4 Wochen</li> <li>• Anti-CD20 Therapie + Fludarabin + Cyclophosphamid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R-CHOP14</li> <li>• BEACOPP eskaliert</li> <li>• Nukleosid-Analoga</li> <li>• Ganzhirnbestrahlung + hochdosierte Steroidtherapie</li> <li>• CD4 Zahl &lt;200/<math>\mu</math>L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab</li> <li>• Idelalisib</li> <li>• Temozolomid + Ganzhirnbestrahlung</li> </ul>

In Abhängigkeit des klinischen Risikos wird eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Indikationen zur Prophylaxe von *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien [8]**

Klinische Situation	Intention	Empfehlung	Stärke der Empfehlung <sup>1</sup>	Evidenz <sup>2</sup>	Referenz
Hohes Risiko	Prophylaxe der Infektion	Chemoprophylaxe	stark	I <sup>3</sup>	[9-21]
Intermediäres Risiko			schwach	III	[11, 22, 23]
Besondere Risikosituation <sup>4</sup>			stark	II <sub>u, t</sub>	[24-26]
Hohes Risiko	Reduktion der Mortalität	Cotrimoxazol	stark	II <sub>r</sub>	[11]
Intermediäres Risiko			schwach	III	[11]

Legende:

<sup>1</sup> SoR =Strength of recommendation; <sup>2</sup> QoE = quality of evidence;

<sup>3</sup> I – Ergebnisse aus  $\geq 1$  gut geplanten, randomisierten klinischen Studie; II - Ergebnisse aus  $\geq 1$  gut geplanten klinischen Studie, ohne Randomisation, oder aus Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien (möglichst aus  $> 1$  Zentrum); oder dramatische Ergebnisse aus nicht - kontrollierten Studien; III - basierend auf Meinungen angesehener Experten, auf klinischer Erfahrung, auf deskriptiven Fallstudien oder auf Berichten von Expertengruppen; <sub>r</sub> Metaanalyse oder systematische Übersicht kontrollierter, randomisierter Studien; <sub>t</sub> Evidenztransfer, d. h. Ergebnisse unterschiedlicher Patientenkohorten oder von Patienten mit ähnlichem Immunstatus; <sub>u</sub> nicht-kontrollierte klinische Studie

<sup>4</sup> Therapie mit Idelalisib, Alemtuzumab oder Temozolomid/Strahlentherapie

Eine Auswahl der möglichen Substanzen in Bezug zur klinischen Fragestellung ist mit dem entsprechendem Empfehlungsgrad in [Tabelle 3](#) dargestellt.

**Tabelle 3: Medikamente zur Prophylaxe von *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien**

Klinische Situation	Empfehlung	Stärke der Empfehlung <sup>1</sup>	Evidenz <sup>2</sup>	Referenz
Indikation PJP <sup>2</sup> Prophylaxe	Cotrimoxazol als Medikament der 1. Wahl	stark	II <sub>t, r</sub> <sup>3</sup>	[4, 10-12, 17, 27-29]
	Eine single-strength (80/400 mg) Tablette täglich <u>oder</u> eine double-strength Tablette (160/800 mg) täglich oder dreimal in der Woche	moderat	II <sub>t</sub>	[11, 28-33]
Cotrimoxazol nicht möglich	Atovaquon als Medikament der 2. Wahl - 1500 mg/Tag	stark	II <sub>t</sub>	[31,34-38]
	Dapson als Medikament der 2. Wahl - 100 mg/Tag	stark	II <sub>t</sub>	[28, 34, 39]
	Pentamidin (inhalativ) als Medikament der 2. Wahl - 300 mg einmal monatlich	moderat	II <sub>t</sub>	[28, 40-44]

Legende: siehe Tabelle 2

Medikament der ersten Wahl zur Prophylaxe der *PjP* ist Cotrimoxazol. Als Alternativen bei Unverträglichkeit oder bei Nichtverfügbarkeit werden Atovaquon, Dapson oder inhalatives Pentamidin empfohlen.

Atovaquon wurde vor allem bei HIV-infizierten Patienten untersucht, einige Studien bei nicht-HIV-infizierten Patienten erlauben einen Evidenztransfer. Atovaquon ist gut verträglich und nicht mit hämatologischer Toxizität belastet. Atovaquon hat keine Zulassung für die Prophylaxe der *PjP*. Der Preis liegt deutlich oberhalb des Preises von Cotrimoxazol und dem Preis der anderen Alternativen.

Dapson ist äquieffektiv im Vergleich mit Cotrimoxazol, häufigste Nebenwirkung von Dapson ist eine hämolytische Anämie. Sie tritt bei bis zu 20% der Patienten auf. Ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel soll vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden.

Die Inhalation von Pentamidin wird häufig bei Patienten mit Cotrimoxazol-Unverträglichkeit eingesetzt, da es nicht mit hämatologischer Toxizität oder Arzneimittelinteraktionen belastet ist. Allerdings ist die Wirksamkeit der Inhalation möglicherweise geringer als die systemische Gabe. Darüber hinaus schützt die Pentamidin-Inhalation nicht vor einer ZNS-Toxoplasmose, im Unterschied zu den systemisch wirksamen Alternativen. Zum Schutz des Personals und anderer Patienten muss die Inhalation in separaten Räumen stattfinden.

### **Prophylaxe weiterer Infektionen**

Der Einsatz einer systemischen Prophylaxe bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen erfordert eine sorgfältige Abwägung des möglichen Nutzens gegenüber dem Risiko von Antibiotika-assoziierten Nebenwirkungen und Multiresistenz. Die Indikation wird auf der Basis der Evidenz und der aktuellen Leitlinien gestellt [5, 6, 8]. Neben der zu erwartenden Dauer der Neutropenie spielen zusätzliche klinische Faktoren eine wichtige Rolle für die Einschätzung. Neutropenie für den Zweck der Risikoeinschätzung einer Infektion ist definiert als Neutrophile  $<500/\mu\text{l}$  zu irgendeinem Zeitpunkt oder  $<1.000/\mu\text{l}$ , wenn ein Absinken  $<500/\mu\text{l}$  innerhalb der nächsten 2 Tage erwartet wird. Eine Neutropenie, die nie unter  $500/\mu\text{l}$  fällt, erfordert keine routinemäßige Prophylaxe.

Besteht eine Indikation zur antibakteriellen Prophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko, kann die Prophylaxe mit einem Fluorchinolon erfolgen.

Cotrimoxazol ist grundsätzlich ebenfalls zur Prophylaxe bakterieller Infektionen und febriler Neutropenie bei Hochrisiko-Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren geeignet, aber nicht Arzneimittel der ersten Wahl. Eine Versorgungslücke entsteht bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Fluorchinolone. Gegebenenfalls muss auf eine systemische Prophylaxe verzichtet werden.

### **Therapie der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie**

Cotrimoxazol ist Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit *PjP*. In Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes wird es oral oder intravenös appliziert [45]. Bei Unverträglichkeit oder Nichtverfügbarkeit stehen evidenzbasierte Alternativen zur Verfügung, die allerdings bzgl. der Balance von Wirksamkeit und Verträglichkeit als ungünstiger bewertet werden:

Für milde und moderate Fälle (arterieller  $pO_2 \geq 60$  mmHg) können Trimethoprim (ohne Sulfamethoxazol)  $3 \times 5$  mg/kg in Kombination mit Dapson 100 mg 1x tgl. oder Clindamycin 600 mg 3x tgl. in Kombination mit Primaquin 30 mg 1x tgl. eingesetzt werden. Bei schweren Verläufen (arterieller  $pO_2 < 60$  mmHg) liegen die besten Daten für Clindamycin 900 mg 3x tgl. kombiniert mit Primaquin 30 mg 1x tgl. vor. Eine weitere Alternative ist Pentamidin i.v. 1x tgl. 4 mg/kg. Hierbei ist insbesondere die Gefahr schwerer Hypotonien zu beachten und eine Kreislaufüberwachung der Patienten erforderlich.

## Referenzen

1. Bushby SR, Hitchings GH: Trimethoprim, a sulphonamide potentiator". Br J Pharmacol. 33: 72–90, 1968. DOI:[10.1111/j.1476-5381.1968.tb00475.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1968.tb00475.x)
2. Böhni E: Vergleichende bakteriologische Untersuchungen mit der Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazole in vitro und in vivo. Chemotherapy 14 (Suppl):1–21, 1969. DOI:[10.1159/000220651](https://doi.org/10.1159/000220651)
3. Böhni E: Chemotherapeutic activity of the combination of trimethoprim and sulfamethoxazole in infections of mice. Postgrad Med J 45 (Suppl):18–21. PMID [4902845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4902845/)
4. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S et al.: Successful Chemoprophylaxis for Pneumocystis Carinii Pneumonitis. N Engl J Med 297:1419-1926, 1977. DOI: [10.1056/NEJM197712292972602](https://doi.org/10.1056/NEJM197712292972602)
5. Maschmeyer G für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO (AGIHO): Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Patienten – Übersicht, 2018. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektionen-bei-haematologischen-und-onkologischen-patienten-uebersicht/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektionen-bei-haematologischen-und-onkologischen-patienten-uebersicht/@_@guideline/html/index.html)
6. Sandherr M, Rieger C, Maschmeyer G für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie der DGHO (AGIHO): Infektionen in der Ambulanz, 2019. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektionen-in-der-ambulanz/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/infektionen-in-der-ambulanz/@_@guideline/html/index.html)
7. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G et al.: ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother, 71:2397-2404, 2016. DOI: [10.1093/jac/dkw157](https://doi.org/10.1093/jac/dkw157)
8. Claßen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal M et al.: Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: 2019 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO), in press.
9. Hughes WT, Feldman S, Aur RJ et al.: Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of Pneumocystis carinii pneumonitis. Cancer 36:2004-2009, 1975. DOI: [10.1002/cncr.2820360912](https://doi.org/10.1002/cncr.2820360912)
10. Sepkowitz KA: Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis 34:1098-1107, 2002. DOI: [10.1086/339548](https://doi.org/10.1086/339548)
11. Stern A, Green H, Paul M et al.: Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014:CD005590. DOI: [10.1002/14651858.CD005590.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005590.pub3)
12. Hughes WT, Price RA, Kim HK et al.: Pneumocystis carinii pneumonitis in children with malignancies. J Pediatr 82:404-415, 1973. DOI: [10.1016/s0022-3476\(73\)80113-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(73)80113-1)
13. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH: Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. Chest 144:258-265, 2013. DOI: [10.1378/chest.12-0477](https://doi.org/10.1378/chest.12-0477)
14. De Castro N, Neuville S, Sarfati C et al.: Occurrence of Pneumocystis jirovecii pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. Bone Marrow Transplant 36:879-83, 2005. DOI: [10.1038/sj.bmt.1705149](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705149)
15. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H\_ Management and Outcome Patterns for Adult Pneumocystis carinii Pneumonia, 1985 to 1995. Chest 118:704-711, 2000. DOI: [10.1378/chest.118.3.704](https://doi.org/10.1378/chest.118.3.704)
16. Maeda T, Babazono A, Nishi T et al.: Quantification of the effect of chemotherapy and steroids on

- risk of *Pneumocystis jiroveci* among hospitalized patients with adult T-cell leukaemia. *Br J Haematol* 168:501-506, 2015. DOI: [10.1111/bjh.13154](https://doi.org/10.1111/bjh.13154)
17. Sepkowitz KA: *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. *Clin Infect Dis* 17:416-422, 1993. DOI: [10.1093/clinids/17.supplement\\_2.s416](https://doi.org/10.1093/clinids/17.supplement_2.s416)
  18. Siegel SE, Nesbit ME, Baehner R et al.: Pneumonia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Dis Child* 134:28-34, 1980. DOI: [10.1001/archpedi.1980.02130130020007](https://doi.org/10.1001/archpedi.1980.02130130020007)
  19. Kulke MH, Vance EA: *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Clin Infect Dis* 25:215-218, 1997. DOI: [10.1086/514542](https://doi.org/10.1086/514542)
  20. Obeid KM, Aguilar J, Szpunar S et al.: Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with lymphoproliferative disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 12:66-69, 2012. DOI: [10.1016/j.clml.2011.07.006](https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.07.006)
  21. Waks AG, Tolaney SM, Galar A et al.: *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) in patients receiving neoadjuvant and adjuvant anthracycline-based chemotherapy for breast cancer: incidence and risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 154:359-367, 2015. DOI: [10.1007/s10549-015-3573-2](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3573-2)
  22. Huang YC, Liu CJ, Liu CY et al.: Low absolute lymphocyte count and addition of rituximab confer high risk for interstitial pneumonia in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol* 90:1145-1151, 2011. DOI: [10.1007/s00277-011-1268-2](https://doi.org/10.1007/s00277-011-1268-2)
  23. Kolstad A, Holte H, Fosså A et al.: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in B-cell lymphoma patients treated with the rituximab-CHOEP-14 regimen. *Haematologica* 92:139-140, 2007. DOI: [10.3324/haematol.10564](https://doi.org/10.3324/haematol.10564)
  24. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ et al.: Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 20:3891-3897, 2002. DOI: [10.1200/JCO.2002.06.119](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.06.119)
  25. Martin SI, Marty FM, Fiumara K et al.: Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* 43:16-24, 2006. DOI: [10.1086/504811](https://doi.org/10.1086/504811)
  26. Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J et al.: Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol* 88:121-132, 2009. DOI: [10.1007/s00277-008-0566-9](https://doi.org/10.1007/s00277-008-0566-9)
  27. Pagano L, Fianchi L, Mele L et al.: *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. *Br J Haematol* 117:379-386, 2002. DOI: [10.1046/j.1365-2141.2002.03419.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03419.x)
  28. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR et al.: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med* 156:177-188, 1996. PMID: 8546551
  29. Hughes WT: *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 317:1021-1023, 1987. DOI: [10.1056/NEJM198710153171608](https://doi.org/10.1056/NEJM198710153171608)
  30. Di Cocco P, Orlando G, Bonanni L et al.: A systematic review of two different trimetoprim-sulfamethoxazole regimens used to prevent *Pneumocystis jirovecii* and no prophylaxis at all in transplant recipients: appraising the evidence. *Transplant Proc* 41:1201-1203, 2009. DOI: [10.1016/j.transproceed.2009.03.004](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.03.004)
  31. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM et al.: A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis* 29:775-783, 1999. DOI: [10.1086/520433](https://doi.org/10.1086/520433)



32. Olsen SL, Renlund DG, O'Connell JB et al.: Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in cardiac transplant recipients by trimethoprim sulfamethoxazole. *Transplantation* 56:359-362, 1993. DOI: [10.1097/00007890-199308000-00021](https://doi.org/10.1097/00007890-199308000-00021)
33. Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S et al.: Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. Dutch AIDS Treatment Group. *J Infect Dis* 171:1632-1636, 1995. DOI: [10.1093/infdis/171.6.1632](https://doi.org/10.1093/infdis/171.6.1632)
34. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM et al.: Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 339:1889-1895, 1998. DOI: [10.1056/NEJM199812243392604](https://doi.org/10.1056/NEJM199812243392604)
35. Colby C, McAfee S, Sackstein R et al.: A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 24:897-902, 1999. DOI: [10.1038/sj.bmt.1702004](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702004)
36. Gabardi S, Millen P, Hurwitz S, Martin S, Roberts K, Chandraker A. Atovaquone versus trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis following renal transplantation. *Clin Transplant* 26:E184-190, 2012. DOI: [10.1111/j.1399-0012.2012.01624.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2012.01624.x)
37. Rodriguez M, Sifri CD, Fishman JA: Failure of low-dose atovaquone prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 38:e76-78, 2004. DOI: [10.1086/383150](https://doi.org/10.1086/383150)
38. Chan A, Chen C, Chiang J, Tan SH, Ng R. Incidence of febrile neutropenia among early-stage breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 20:1525-1532, 2012. DOI: [10.1007/s00520-011-1241-6](https://doi.org/10.1007/s00520-011-1241-6)
39. Sangiolo D, Storer B, Nash R et al.: Toxicity and efficacy of daily dapsone as *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a case-control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:521-529, 2005. DOI: [10.1016/j.bbmt.2005.04.011](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.04.011)
40. Chan C, Montaner J, Lefebvre E-A et al.: Atovaquone Suspension Compared with Aerosolized Pentamidine for Prevention of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus—Infected Subjects Intolerant of Trimethoprim or Sulfonamides. *J Infect Dis* 180:369-373, 1999. DOI: [10.1086/314893](https://doi.org/10.1086/314893)
41. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA et al.: A Randomized Trial of 3 Antipneumocystis Agents in Patients with Advanced Human-Immunodeficiency-Virus Infection. *New Engl J Med* 332:693-699, 1995. DOI: [10.1056/NEJM199503163321101](https://doi.org/10.1056/NEJM199503163321101)
42. Vasconcelles MJ, Bernardo MV, King C et al.: Aerosolized pentamidine as pneumocystis prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is associated with decreased survival and an increased risk of other infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 6:35-43, 2000. DOI: [10.1016/s1083-8791\(00\)70050-4](https://doi.org/10.1016/s1083-8791(00)70050-4)
43. Hirschel B, Lazzarin A, Chopard P et al.: A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 324:1079-1083, 1991. DOI: [10.1056/NEJM199104183241602](https://doi.org/10.1056/NEJM199104183241602)
44. Link H, Vöhringer HF, Wingen F et al.: Pentamidine aerosol for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia after BMT. *Bone Marrow Transplant*. 11:403-406, 1993. PMID: 8504275
45. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L et al.: ECIL Guidelines for Treatment of *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia in non-HIV-infected Haematology Patients. *J Antimicrob Chemother* 71:2405-

2013, 2016. DOI: [10.1093/jac/dkw158](https://doi.org/10.1093/jac/dkw158)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen mit Dr. Annika Claßen (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Oliver A. Cornely (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Lehrstuhl Translationale Forschung, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Prof. Dr. Marie von Lilienfeld (Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Jena), Prof. Dr. Georg Maschmeyer (Klinikum Ernst von Bergmann, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Potsdam), PD Dr. Dr. Michael Sandherr (Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Weilheim) und Prof. Dr. J. Janne Vehreschild (Universitätsklinikum Frankfurt, Med. Klinik 2, Frankfurt; Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung) erarbeitet.*