

Infektionskontrolle in der Onkologie

Prof. Dr. Rudolf Weide
Praxis für Hämatologie und Onkologie
Neversstrasse 5
56068 Koblenz

INFEKTIONSURSACHEN:



- Neutropenie**
- Reduktion der T-Zellzahl und –funktion**
- Reduktion der Makrophagenfunktion/NK-Zellfunktion**
- Immunglobulinmangel**
- Reaktivierung von Viruserkrankungen**
- Pilzinfektionen**

NEUTROPENIE:



Problem:

Gramnegative Sepsis und Pilzinfektionen bei Neutrophilen Granulozyten $<500/\mu\text{l}$

Ursachen: Zytostatika, IMiDs, Venetoclax

Empfehlungen:

-Granulozyten Kolonie Stimulierender Faktor (G-CSF)

-Bei Fieber über 38.0°C sofort Moxifloxacin 400mg (1-0-0) über 7 Tage nehmen und auch sofort in der Praxis melden, Sofern NIEDRIGRISIKO!

HOCHRISIKO: INTENSIVMEDIZINISCHE BEHANDLUNG

Range of pathogens encountered in febrile neutropenic patients

Commonly cultured organisms	Less commonly cultured organisms	Additional organisms
Gram-negative bacteria	Gram-negative bacteria	Fungi
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus</i> spp	<i>Cryptococcus</i> spp
<i>Klebsiella</i> spp	<i>Haemophilus</i> spp	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Enterobacter</i> spp	<i>Serratia</i> spp	<i>Coccidioides</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Mucorales
<i>Citrobacter</i> spp	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (formerly <i>P. carinii</i>)
<i>Acinetobacter</i> spp	<i>Legionella</i> spp	Viruses
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Moraxella</i> spp	Herpes simplex virus 1,2
Gram-positive bacteria	Gram-positive bacteria	Varicella-zoster virus
Coagulase-negative staphylococci	<i>Bacillus</i> spp	Cytomegalovirus
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Epstein-Barr virus
<i>Enterococcus</i> spp	<i>Stomatococcus</i> spp	Human herpesvirus 6
Viridans group streptococci	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Enteroviruses
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Respiratory syncytial virus
<i>Streptococcus pyogenes</i>		Influenza virus
Other bacteria		Parainfluenza virus
<i>Clostridioides</i> (formerly <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i>		Other
Anaerobes		<i>Babesia</i> spp
Mycobacteria		<i>Plasmodium</i> spp (the cause of malaria)
Fungi		<i>Toxoplasma</i> spp
<i>Aspergillus</i> spp		<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Candida</i> spp		<i>Nocardia</i> spp

Adapted from: Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56.

Risikoeinschätzung:



Calculator: Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index for patients with neutropenic fever (not appropriate for children <16 years of age)

Burden of illness*

- No or mild symptoms (5 points)
- Moderate symptoms (3 points)
- Severe symptoms (0 points)

Comorbidities

- No hypotension (systolic blood pressure >90 mmHg) (5 points)
- No chronic obstructive pulmonary disease (4 points)
- Solid tumor or hematologic malignancy with no history of previous fungal infections** (4 points)
- No dehydration requiring parenteral fluids (3 points)

Status

- Outpatient status at the time of onset of the neutropenic fever syndrome (3 points)

Age

- <60 years (2 points)
- ≥60 years (0 points)

Total criteria point count:

Reset form

MASCC risk index score interpretation

21 to 26 points: Patients at low risk for medical complications and those for whom outpatient management with an oral empiric antibacterial regimen may be safe and effective.

0 to 20 points: Patients at high risk for medical complications. High-risk patients require hospital admission for IV antibiotics and often require a prolonged hospitalization.

Patients with chemotherapy-induced neutropenic fever who are at high risk for serious complications

Patients with any of the following characteristics are considered to be at high risk for serious complications during episodes of neutropenic fever:
Receipt of cytotoxic therapy sufficiently myelosuppressive to result in anticipated severe neutropenia (ANC <500 cells/mcL) for >7 days*
MASCC risk index score <21 ^Δ
CISNE score of ≥3 ^Δ (in patients with solid tumors)
Presence of any active uncontrolled comorbid medical problems, including, but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> ■ Signs of severe sepsis or septic shock (eg, hemodynamic instability, mental status changes of new onset, respiratory dysfunction, oliguria) ■ Oral or gastrointestinal mucositis that interferes with swallowing or causes severe diarrhea ■ Gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, nausea and vomiting, or diarrhea ■ Intravascular catheter infection, especially catheter tunnel infection ■ New pulmonary infiltrate or hypoxemia ■ Underlying chronic lung disease ■ Complex infection at the time of presentation
Alemtuzumab use within the past two months
Uncontrolled or progressive cancer [¶]
Evidence of hepatic insufficiency (defined as aminotransferase levels >5 times normal values) or renal insufficiency (defined as a creatinine clearance of <30 mL/minute)

ANC: absolute neutrophil count; MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer; CISNE: Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia.

* The authors use an anticipated ANC threshold of <500 cells/microL for >7 days to consider a patient at high risk for serious complications. It should be noted that the Infectious Diseases Society of America and the National Comprehensive Cancer Network guidelines use an ANC threshold of ≤100 cells/microL for >7 days^[1,2]. At the time that the patient presents with neutropenic fever, it is not always possible to anticipate whether the patient will have severe neutropenia (<500 cells/microL) for >7 days. Clinical circumstances that are likely to result in severe neutropenia for >7 days put patients at high risk for serious complications; these criteria are most likely to be met following induction chemotherapy for acute leukemia and during the pre-engraftment phase of myeloablative hematopoietic cell transplantation (particularly allogeneic).

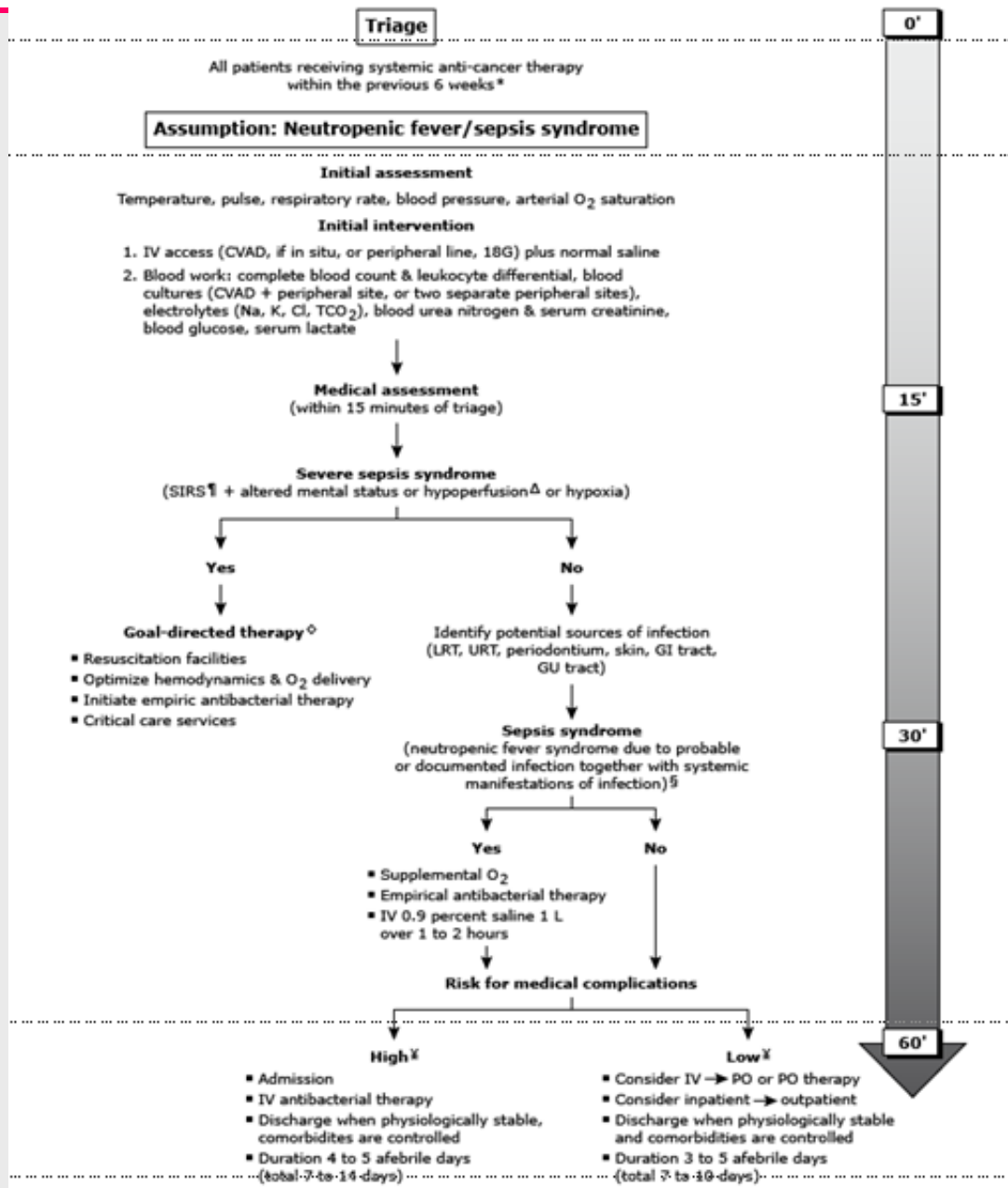
¶ Defined as any leukemic patient not in complete remission or a nonleukemic patient with evidence of disease progression after more than two courses of chemotherapy.

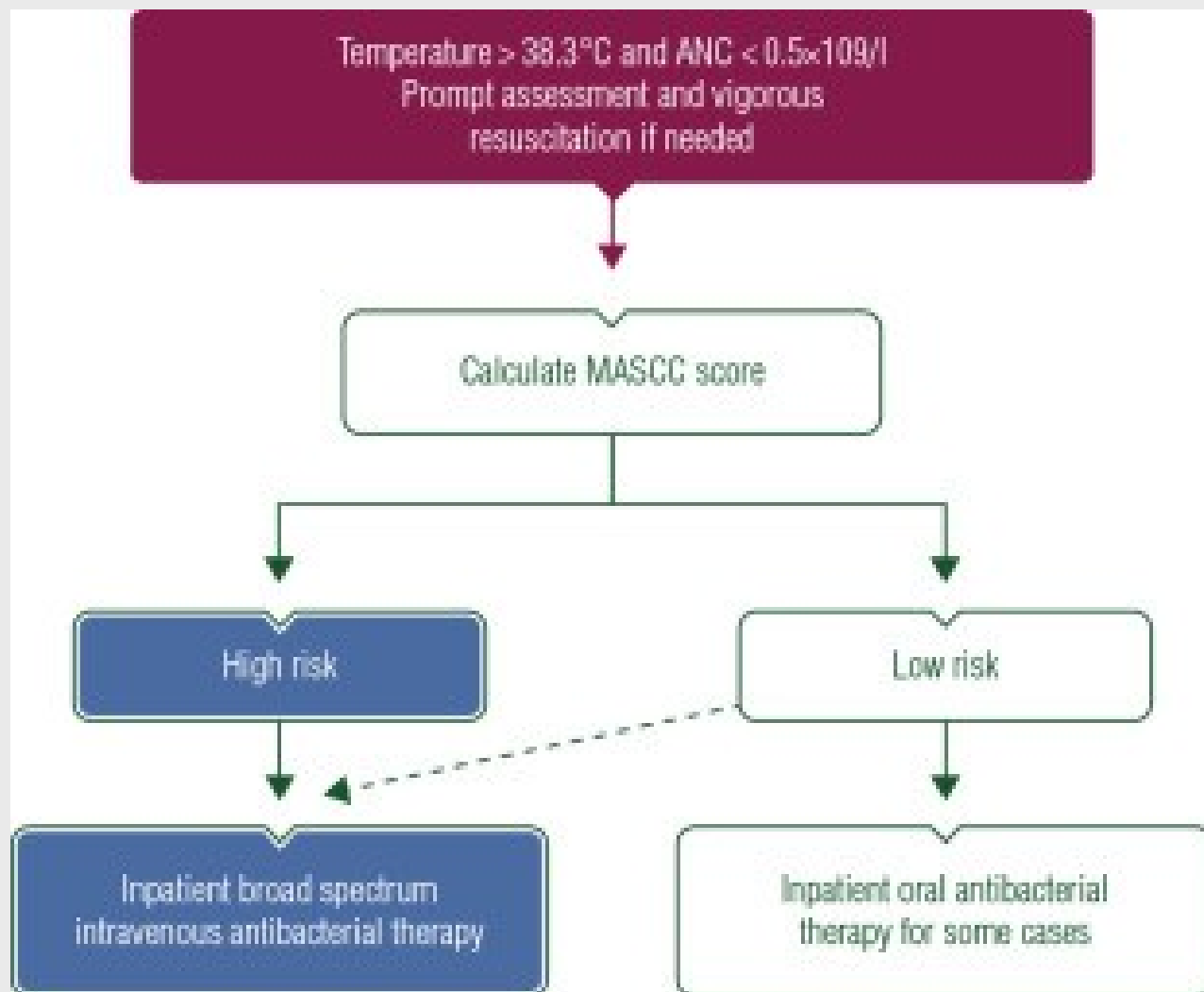
Δ Refer to the associated UpToDate topic review for details about the MASCC risk index and the CISNE score.

Data adapted from:

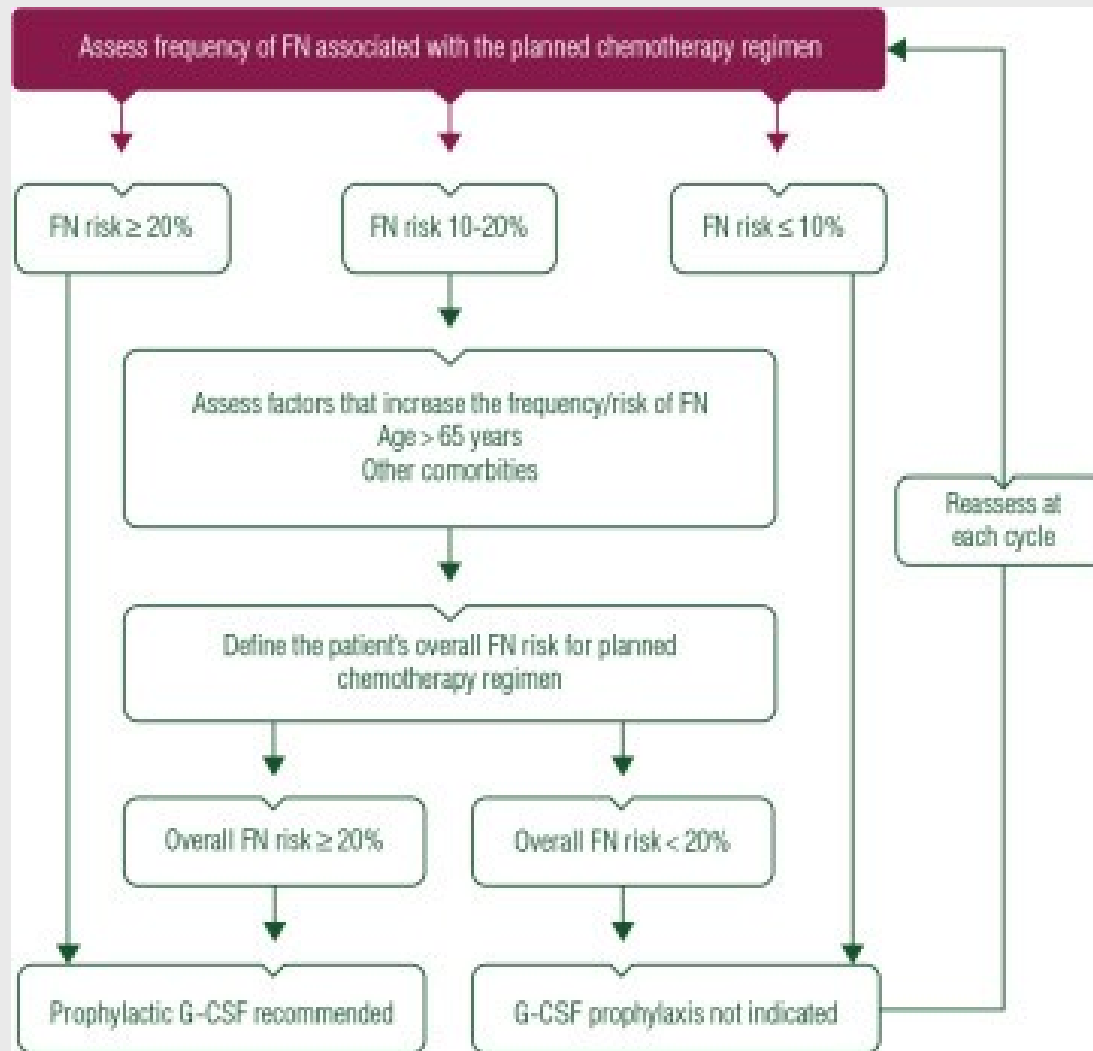
1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2018. Available at: <http://www.nccn.org> (Accessed on August 01, 2018).
3. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018; 36:1443.

Time-dependent algorithm for the initial assessment and management of cancer patients with neutropenic fever and suspected sepsis syndrome





Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor (G-CSF)



Reduktion der T-Zellzahl und –funktion:



Zytostatika (z.B. Steroide, Temozolomid, Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib) können zu einer signifikanten T-Zell-Verminderung führen

Eine T-Helferzellzahl $<200/\text{ul}$ geht mit einer gesteigerten Inzidenz an Pneumocystis jirovecii-Pneumonien einher

Die Letalität einer Pneumocystis jirovecii-Pneumonie liegt bei: HIV-Patienten bei 3,1% versus 29,2% bei Non-HIV-Patienten (Schütz et al, 2010, DOI: 10.1055/s-0030-1251157)

**Beispiel: 18-jähriger Patient mit Morbus Hodgkin
Vor Therapiebeginn: T-Helferzellen $600/\text{ul}$
Nach 1 Zyklus BEACOPPesc: $70/\text{ul}$**

**Strategie: Bei T-Helferzellen $< 200/\text{ul}$ und bei bestimmten Erkrankungen (Stammzelltransplantation, Akute Leukämien, Lymphome ua)
Cotrimprophylaxe (Cotrimforte 1-0-0, Montag, Mittwoch, Freitag)**

Bedeutung von 25-OH-Vitamin D



**Ein erniedrigter 25-Vitamin D-Spiegel kann die Funktion der Makrophagen und NK-Zellen signifikant reduzieren und so zu einer Infektneigung durch Viren und Bakterien beitragen!
(Aranow C et al, J Investig Med 2011, 59:881-886)**

Strategie: 25-Vitamin D- Bestimmung und ggf. Substitution

Immunglobulinmangel:



Viele hämatologische Erkrankungen, zum Beispiel die CLL gehen mit einem Immunglobulinmangel einher.

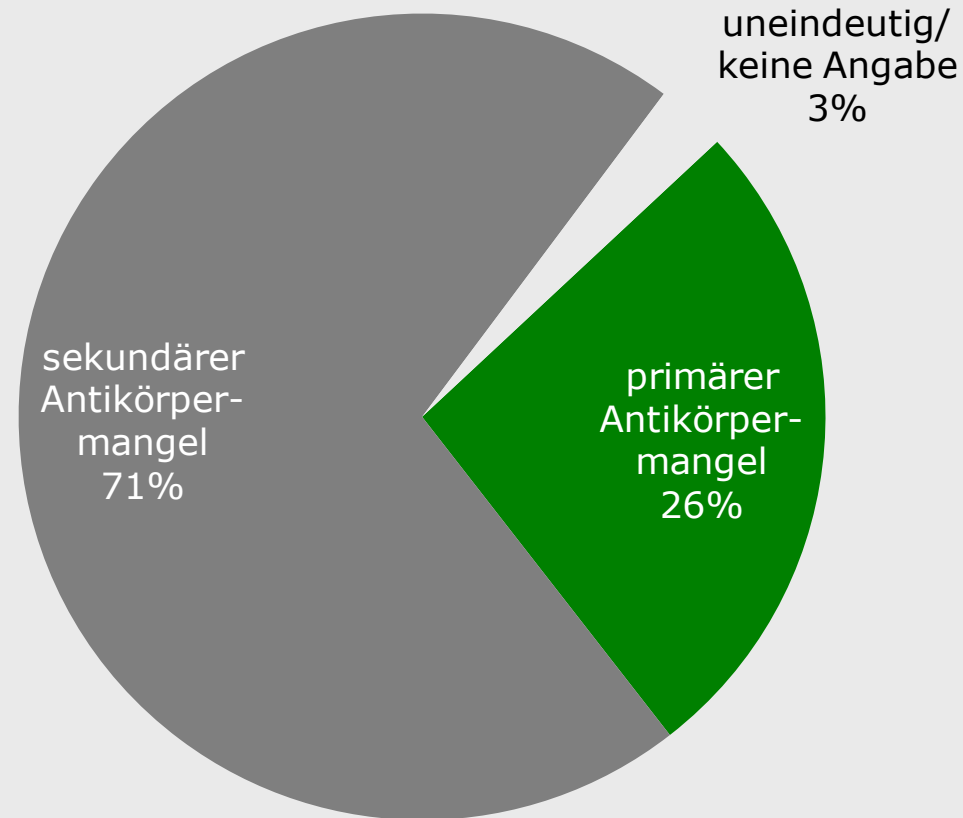
**Circa 10% der Lymphompatienten haben einen symptomatischen IgG-Mangel!
(Definition: Mehr als zwei antibiotikapflichtige Infekte pro Jahr, oder
1 lebensbedrohliche Infektion)
(Weide R et al. DMW 2015; 140(19):e201-206)**

**Durch eine spiegeladaptierte Immunglobulin G-Substitution kann die Infektrate signifikant reduziert und die Lebensqualität verbessert werden.
(Weide R et al. BMC Immunol 2020; 21: 39)**

**Strategie: Immunglobulin-Spiegelbestimmung und IgG-Subklassenbestimmung
Spiegeladaptierte IgG-Substitution bei symptomatischen Patienten
gemäß aktueller EMA-Kriterien:**

- >2 Antibiotikapflichtige Infekte/Jahr oder 1 lebensbedrohliche Infektion**
- IgG<400mg/dl, oder**
- Keine ausreichende Impfantwort auf eine Pneumokokkenimpfung**

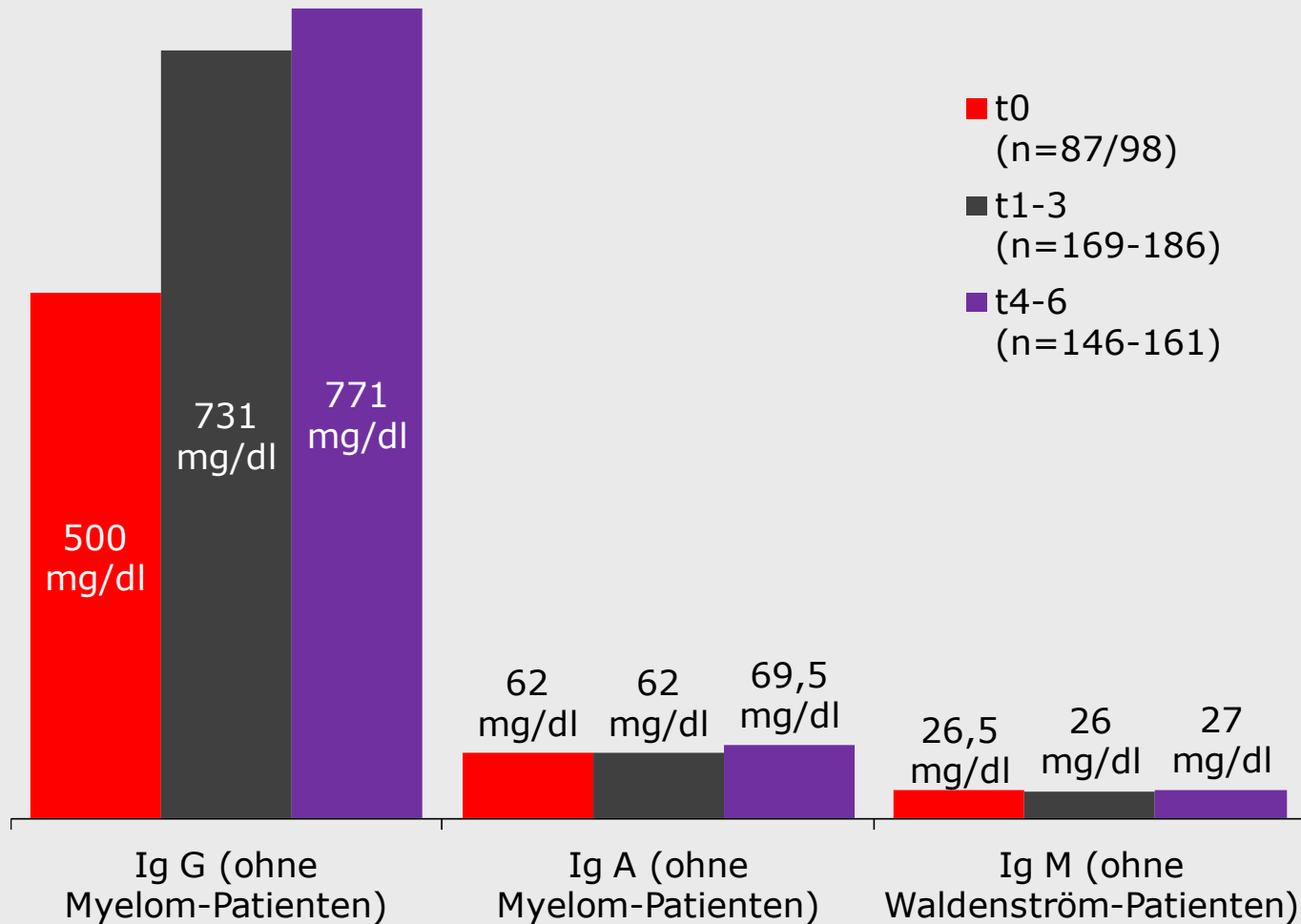
Indikation für die Immunglobulinsubstitution



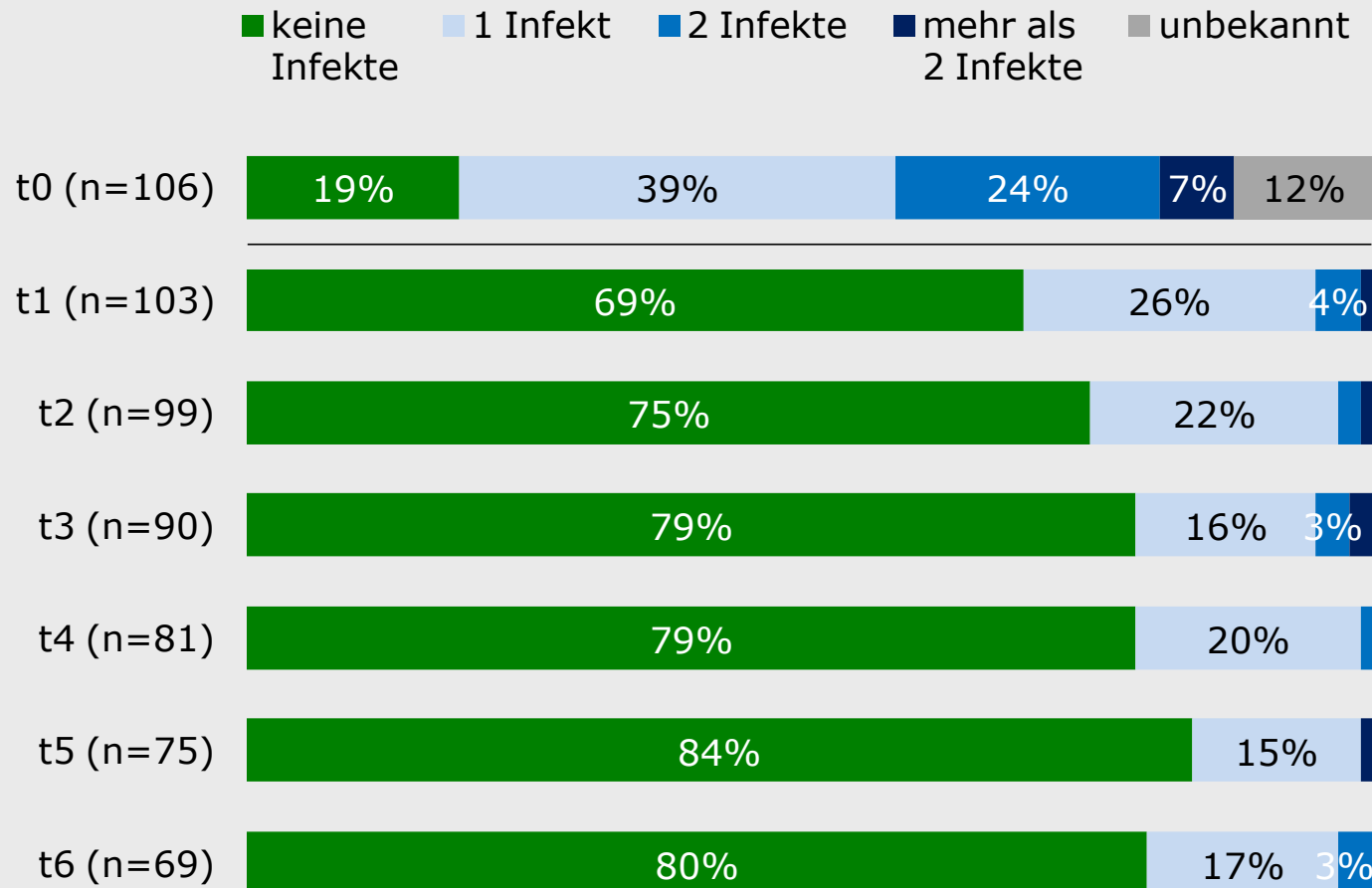
Die Indikation für eine IgG-Substitution wurde aufgrund der vorliegenden Symptomatik gestellt. Die Unterschreitung eines bestimmten IgG-Serumspiegelwerts war hierfür nicht ausreichend.

N=106

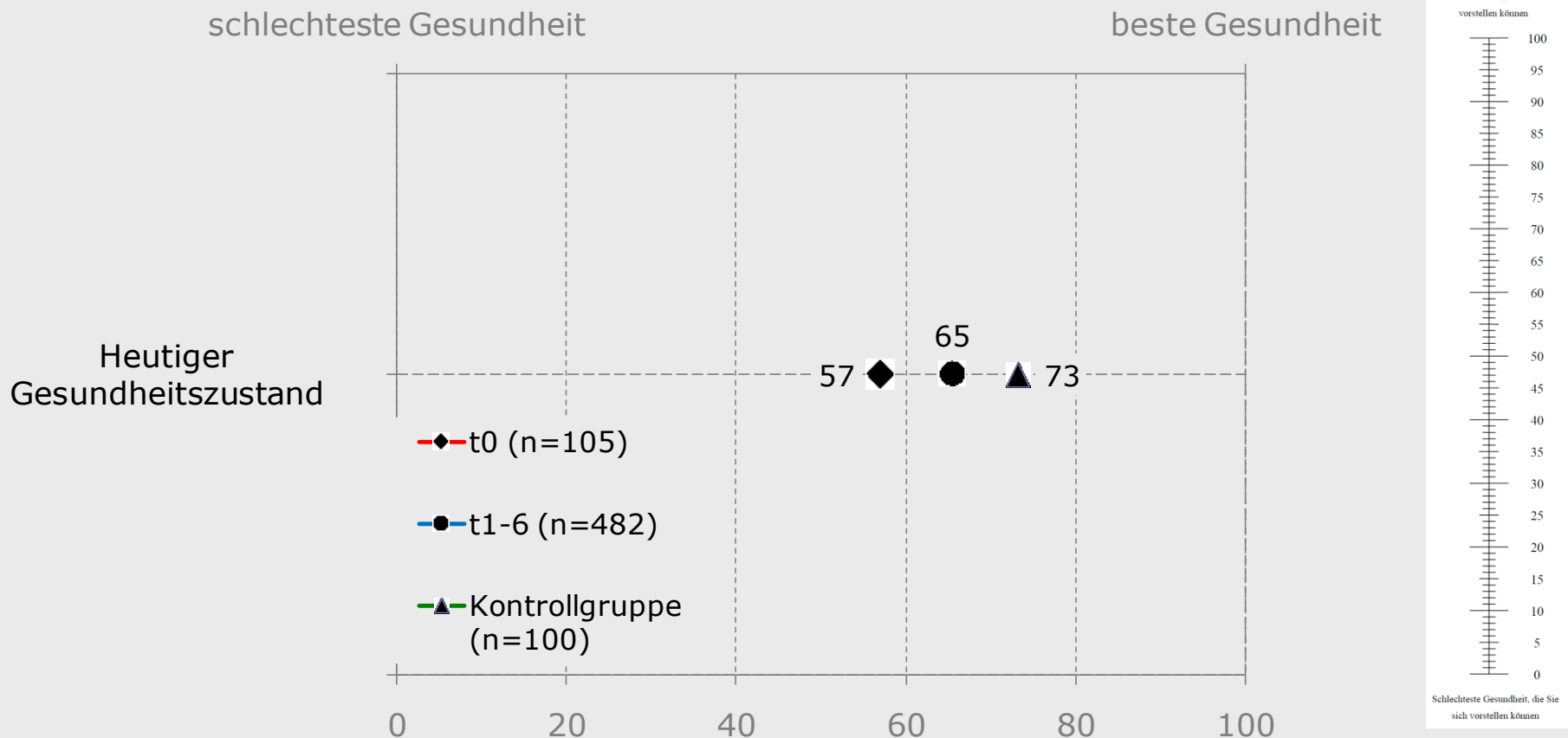
Serumimmunglobuline: Vergleich t_0 vs. t_{1-3} vs. t_{4-6} (Mediane)



Anzahl antibiotikpflichtiger Infekte im Laufe der Behandlung



Gesundheitsfragebogen EQ-5D: Vergleich t_0 vs. t_{1-6} vs. Kontrollgruppe (Mittelwerte)



Reaktivierung von Viruserkrankungen



- Hepatitis B,C,E
- Herpesviren (HSV,CMV,EBV)

Strategie: Vor jeder zytoreduktiven Therapie, Hepatitis B-Serologie

Bei Nachweis von HBs-Antigen Durchführung einer quantitativen PCR

Bei HBV-DNA < 2000 IE/ml: Lamivudin-Prophylaxe

Bei HBV-DNA > 2000 IE/ml: Entecavir-Prophylaxe

Prophylaxe mindestens 6-12 Monate nach Abschluß zytoreduktiver Therapie

Bis zur vollständigen Immunrekonstitution

CMV+EBV-Monitoring nach allogener Stammzelltransplantation

CMV-Monitoring nach Brentuximab-Vedotin und Idelalisib

Aciclovirprophylaxe unter Proteasomeninhibitoren und Purinanaloga

**Impfung gegen herpes zoster bei allen onkologischen Erkrankungen sinnvoll
(<https://www.onkopedia.de>)**

Pilzinfektionen:



Problem: Candida, Aspergillus, Mukormykose ua

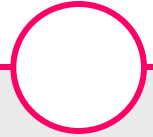
Risikofaktoren: Langandauernde Neutropenie (< 500/ul > 7 Tage)

Behandlungssituation: z.B. AML-Therapie, CAR-T-Zell-Therapie, MDS

Empfehlung: Posaconazolprophylaxe bei Neutropenie < 500/ul > 7 Tage

(<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antimykotische-primarprophylaxe-bei-patienten-mit-haematologischen-neoplasien/@@guideline/html/index.html>)

Empfehlungen aus der Praxis für die Praxis:



Bei Erstdiagnose und im Verlauf Bestimmung von: Blutbild+Differentialblutbild, Leberwerte, Nierenfunktion, 25-Vitamin D, HIV, Hepatitis-B-Serologie, Immunglobuline Quantitativ mit IgG-Subklassen

**Impfstatusüberprüfung: Tetanus, Polio, Diphtherie, Masern, Pneumokokken
Impfung gegen Influenza und Pneumokokken**

G-CSF-Therapie gemäß ESMO/DGHO-Empfehlungen

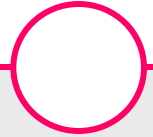
Bei Fieber: Rachenabstrich, Blutkulturen, Urinkulturen

**Niedrigrisiko+Fieber in der Neutropenie: Moxifloxacin 400mg (1-0-0) über 7 Tage
Hochrisiko+Fieber in der Neutropenie: iv-Antibiose stationär (zB Piperacillin+Tazobactam)**

Durchfall: Stuhlkulturen auf pathogene Keime, Clostridien, Norovirus, Elastase

**Symptomatisches sekundäres Antikörpermangelsyndrom:
Spiegeladaptierte IgG-Substitutionstherapie (Talspiegel 700-1000mg/dl)
gemäß aktueller EMA-Empfehlungen.**

Zusammenfassung:



Patienten mit hämatologischen Neoplasien haben häufig eine verminderte zelluläre und humorale Immunität.

Die präexistente Immunschwäche wird verstärkt durch die zytoreduktiven Therapien in der modernen Onkologie.

Zur Therapieoptimierung und Minimierung der infektiösen Komplikationen ist ein kontinuierliches Immunmonitoring unerlässlich.