

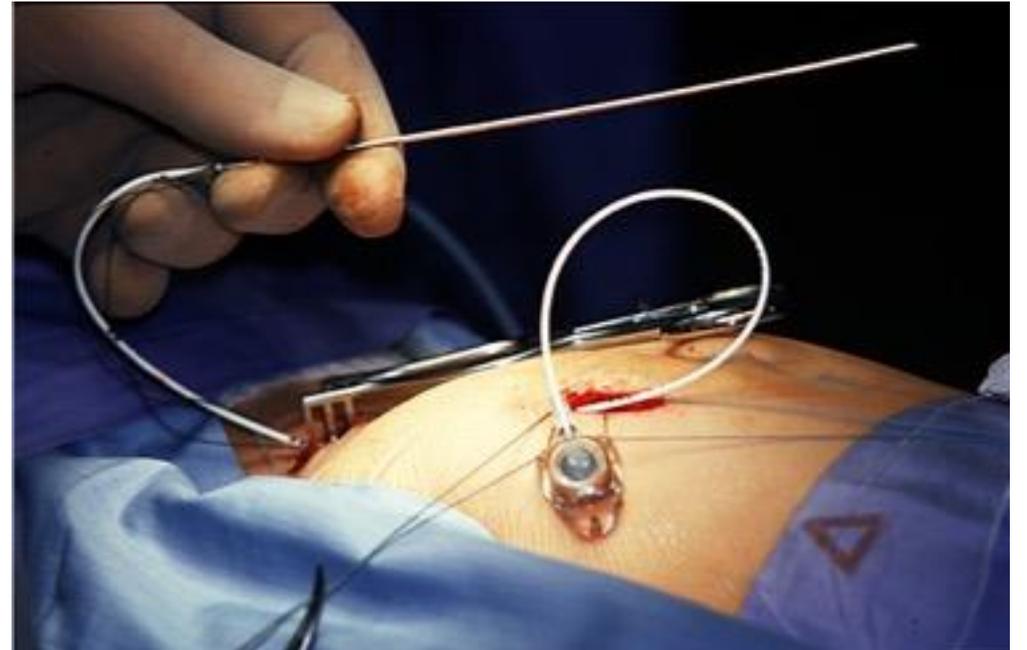
# **Infekte und Infektprophylaxe bei Krebspatienten**

**Andreas Günther**

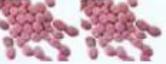
**Praxis für Hämatologie und Onkologie Koblenz**

# Wer hat ein Risiko?

- Grunderkrankung (Immunschwäche?)
- Neutropenie (v.a. > 7 Tage)
- Katheter etc.
- Operationen
- Immunkompromittierende Therapie



# Bakterieninfekte bei Krebspatienten – 6 Problemkeime

Bacterial infections during cancer treatment		
<p>Risk of bacterial infections is increased due to complications from</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Use of immunosuppressive medications in therapy</li> <li>→ Chemotherapy and radiation related neutropenia</li> <li>→ Surgery</li> </ul>		
Most common Bacteria species involved	Associated complications in cancer patients	Adaptation Strategies for evading treatment
<b>E</b> : <i>Enterococcus faecalis</i> 	Urinary tract infections, Blood stream infections, Bacteremia, Endocarditis	Genome plasticity, secretion of biofilms and other virulent factors.
<b>S</b> : <i>Staphylococcus aureus</i> 	Blood stream infections (BSI), Skin infections, pneumonia, endocarditis, bacteremia	formation of small colony variants (SCV), secretion of virulence factors
<b>K</b> : <i>Klebsiella pneumoniae</i> 	<b>Bacteremia, pneumonia, wound abscesses, urinary tract infections</b>	Genome plasticity, formation of a thick protective polysaccharide capsule
<b>A</b> : <i>Acinetobacter baumannii</i> 	BSI, respiratory infections, meningitis, urinary tract infections, skin infections	Biofilm formation, formation of pores, secretion of enzymes and virulence factors
<b>P</b> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 	Respiratory infections, BSI, endocarditis	Presence of a robust genome, secretion of secondary metabolites, quorum sensing, motility-sessility switch, biofilm formation
<b>E</b> : <i>Enterobacter spp.</i> 	Soft tissue infections, BSI endocarditis	formation of biofilms, secretion of endotoxins, usage of flagellum

# Prophylaxe gegen bakterielle Infektionen?

Nicht empfohlen!!!

Ausnahmen:

- Einzelfallentscheidung,
- allogene SZT
- Azithromycin bei Lungenpatienten (Bronchiektasien)

Gründe:

- Inzidenz der Clostridien-Infektionen steigt unter Prophylaxe
- Gefahr der Resistenzentwicklung
- Kein nachgewiesener Vorteil

# Multiresistente Keime

aerzteblatt.de

Politik

**Größerer Ausbruch mit multiresistentem Acinetobacter-Stamm am Universitätsklinikum Kiel**

Montag, 26. Januar 2015



- Multi-resistentes gram-negatives Bakterium (MRGN4)
- Ausnahmezustand („Albtraum“) für die Intensivstation
- 31 Patienten kolonisiert
- 12 Todesfälle (wegen oder bei Infektion)

# Lösung in unserer Praxis:

- nur bei Gefahr von Neutropenie
- Moxifloxacin als „stand by“
- Verbunden mit telefonischer Rücksprache
  
- Verbleibende Risiken: Achillessehnenentzündung/-ruptur + Allergie

# Pilze sind überall



# Pilze...



- sind nach älterer Taxonomie ein eigenes Reich in der Domäne der Eukaryoten und stehen Tieren näher als Pflanzen
- haben einen Zellkern, Vakuolen und eine Zellwand
- sind ein- oder mehrzellig
- haben Glykogen als Energiespeicher und häufig Chitin in der Zellwand, nie Zellulose
- Haben alle Lebensräume erobert
- Sind Saprophyten mit Enzymen ähnlich dem tierischen Verdauungssystem
- bilden als Mehrzeller häufig Myzele aus fadenförmigen Hyphen, die andere organische Strukturen wie ein Geflecht durchdringen
- stellen das vermutlich größte, schwerste und älteste Lebewesen der Welt: ein Hallimasch in Oregon ist etwa 900 Hectar groß, 600 Tonnen schwer und 2400 Jahre alt

# Die gute Seite



# Pilze und Medizin

- Pilze produzieren Gifte (Knollenblätterpilz) und Wirkstoffe (Penicillin!)
- Pilze besiedeln die Haut-und Darmflora
- Pilze können Allergien auslösen
- Pilze können topische oder invasive Infektionen auslösen

# Topische Pilzinfektionen

Hautmykosen

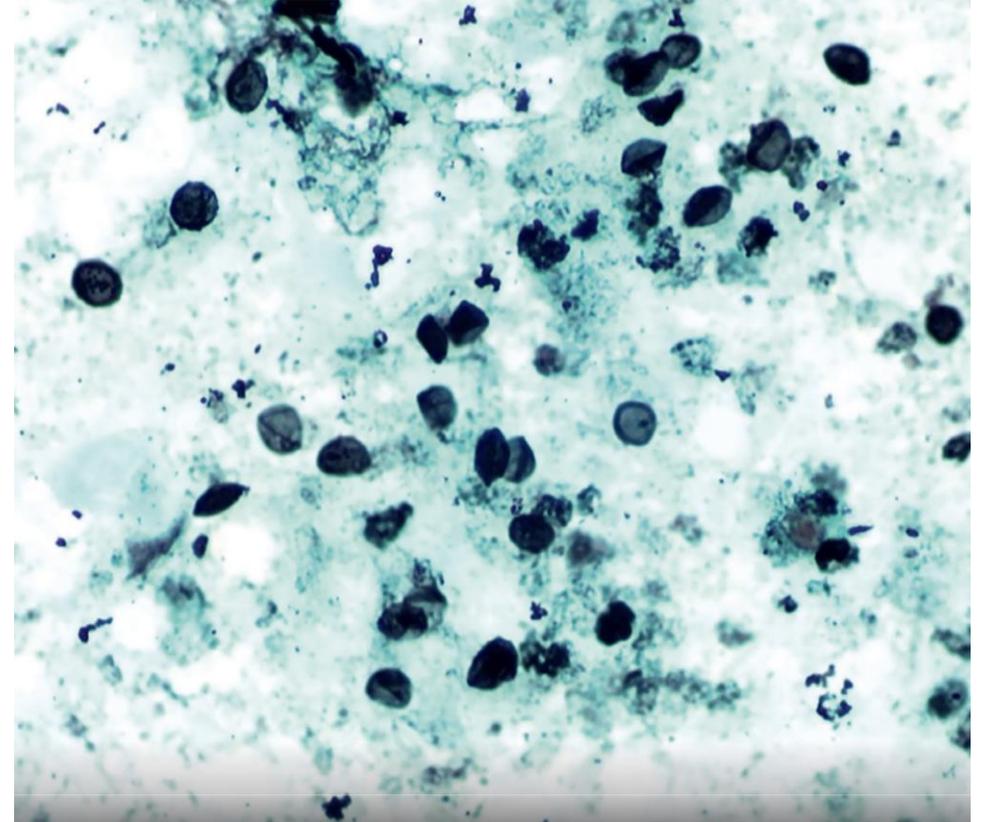
Nagelmykosen

Genitalmykosen ...

Klinisch gefährlich: invasive Mykosen

# Pneumocystis jirovecii

- Schlauchpilz
- Früher als Protozoe taxonomiert
- Früher mit nah verwandtem *Pneumocystis carinii* verwechselt



# Candida

- Hefe (einzellig), aus der Abteilung der Schlauchpilze (Ascomycota)
- weltweit verbreitet  
besiedelt häufig Haut,  
Schleimhaut + Stuhl

Verschiedene Subspezies:

*C. albicans*

*C. glabrata*

*C. tropicalis*

*C. krusei*

*C. parapsilosis*...



# Aspergillus

- Schimmelpilz  
(Gießkannenschimmel)
- Weltweit verbreitet
- Zersetzt organisches Material  
(ökologisch wichtig)
- Toxinbildner
- Allergen



Aspergillus-Modell  
im botanischen Museum Greifswald

# Mucor

- Schimmelpilz
- Weltweit verbreitet
- Zersetzt organisches Material
- Gehört zu den Zygomycota (Jochpilze)
- Vermuteter Infektionsweg:  
Lunge->Blut->andere Organe



Mucor mycedo  
Quelle: Wikipedia

# Fusarien

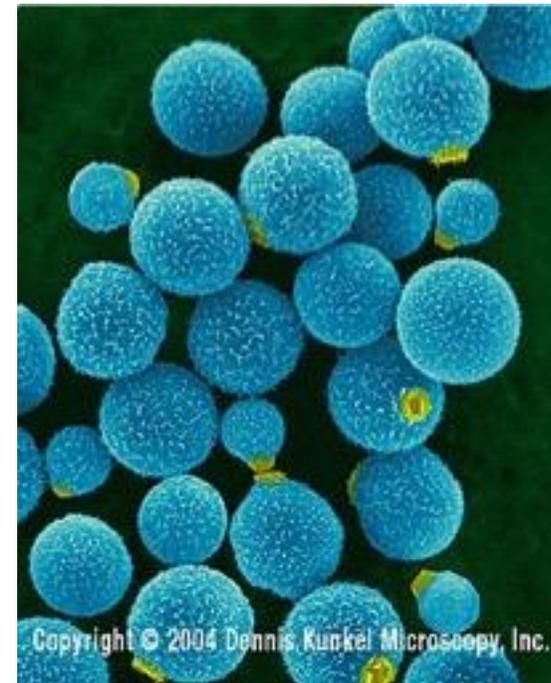
- Schlauchpilz (Pezizomycotina)
- 150 sehr ähnliche Arten
- Wächst meist auf Pflanzen
- Toxinbildner



Von Fusariose befallene Ähre  
(Quelle: Wikipedia)

# Cryptococcus

- Hefe
- Weltweites Vorkommen: Tiere, Erde, Baumrinde ... (Eukalyptus!, Vogelkot!)
- Medizinisch vor allem *C. neoformans* relevant
- Infektionsweg:  
Lunge->Blut->andere Organe  
(Meningen!)



# Klinische Beispiele

# Kryptokokkose

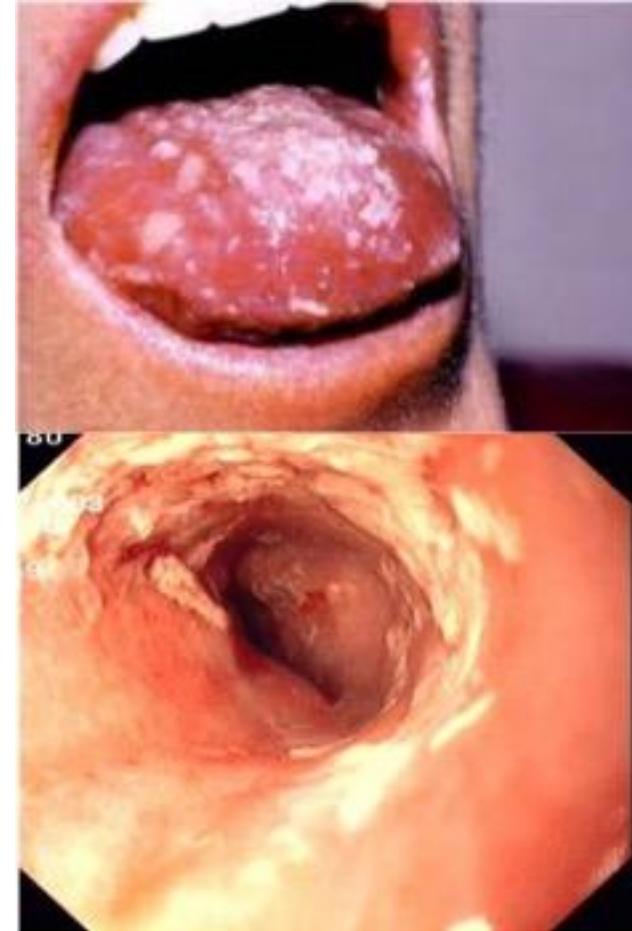
- Vor allem (aber nicht nur) bei Immunsupprimierten
- Symptome häufig unspezifisch
- Meningitis!
- ~600.000 Tote/Jahr weltweit (v. a. in Afrika bei HIV-Patienten)

- liposomales Amphotericin B!



# Candidose

- Problem:  
Besiedelung oder Infektion?
- Typisch:  
Soor an Mund und Ösophagus,  
Genitalmykose
- Zeichen der invasiven Infektion:  
Fieber, CRP-Erhöhung,  
Candidämie



# Verlust der Barrieren als Risiko



Beispiel: Schwere Graft versus Host-Disease (GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation

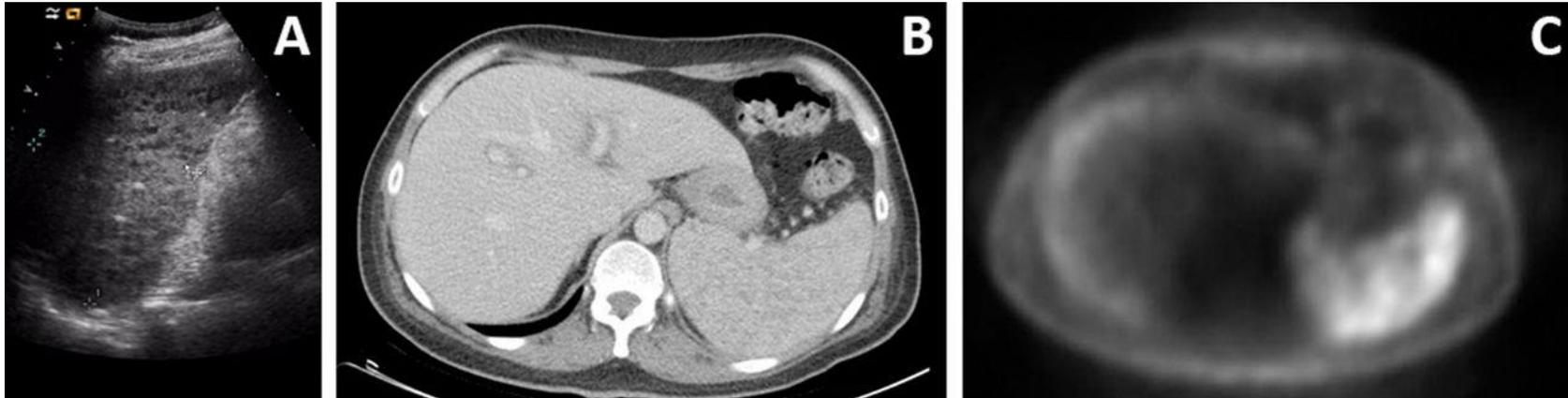
- Haut und Schleimhaut ohne Schutz
- Immunsuppression
- Andere Infektionen
- Selektion (Prophylaxen)
- Zentrale Katheter
- Operationen
- Neutropenie

# Neutropener Patient und...

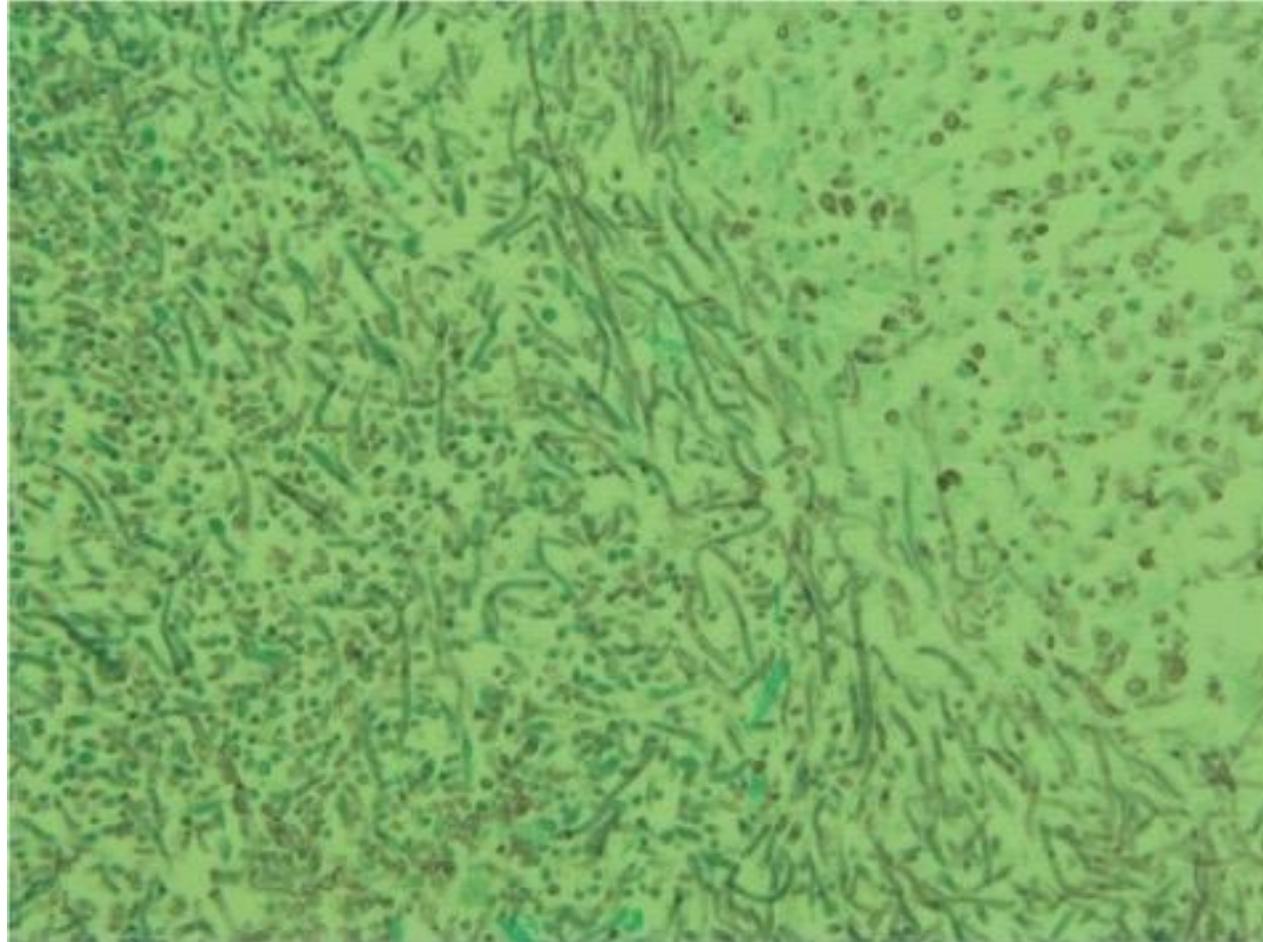
Oberbauchschmerz, moderate CRP- und Leberwert-Erhöhung sowie Fieber

-> an Candida denken!

Sonographie, CT (MRT) oder/und PET



# Histologie einer Leber-Candidose



# Aspergillose

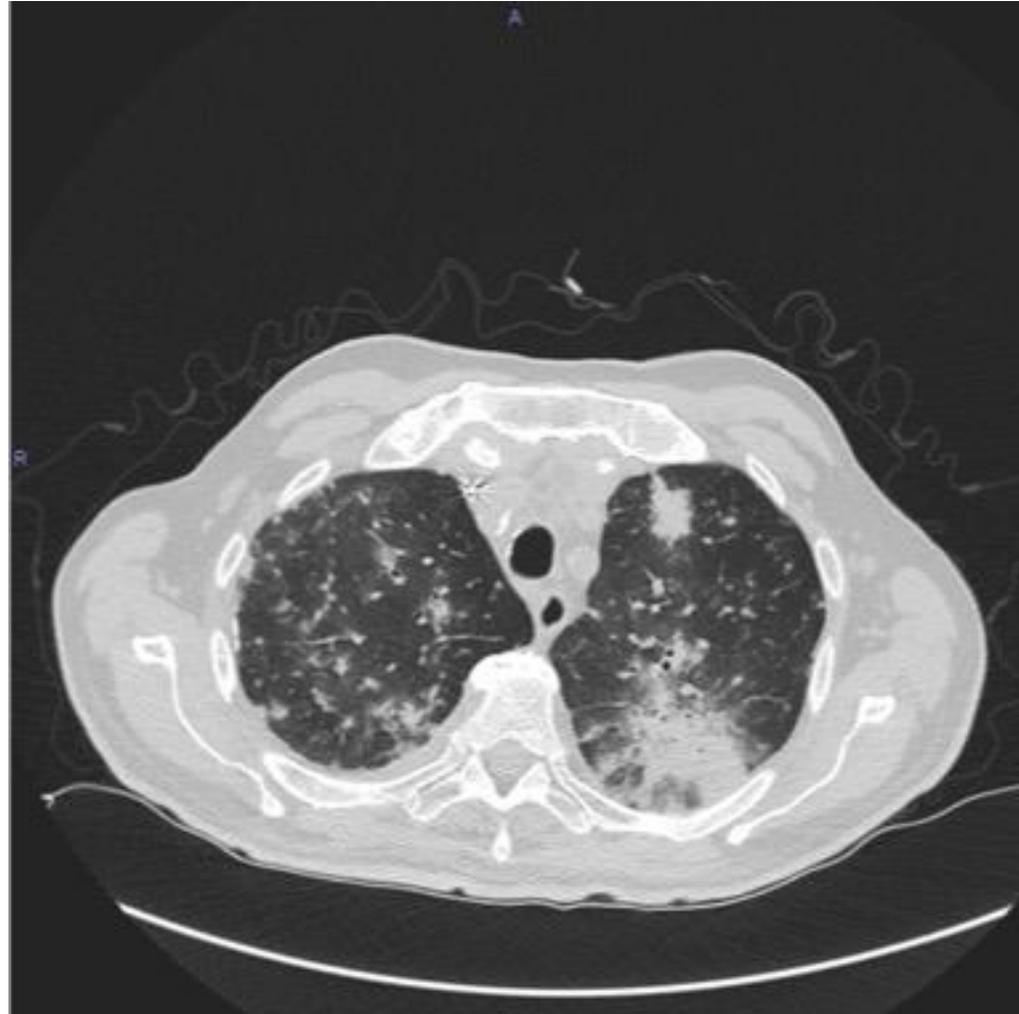
- Risiko: Leukopenie, v. a. Neutropenie
- Infektion der Lunge über inhalativ aufgenommene Sporen
- Diagnostik:
  - Rö Thorax (atypische Infiltrate, Erguss?)
  - CT Thorax (!)**, Bronchoskopie (Nachweis in der bronchioalveolären Lavage mittels Kultur, PCR oder Galactomannan-Test)

# Aspergillose



74 J, m., CLL, seit 2 Wochen Leukopenie,  
Fieber

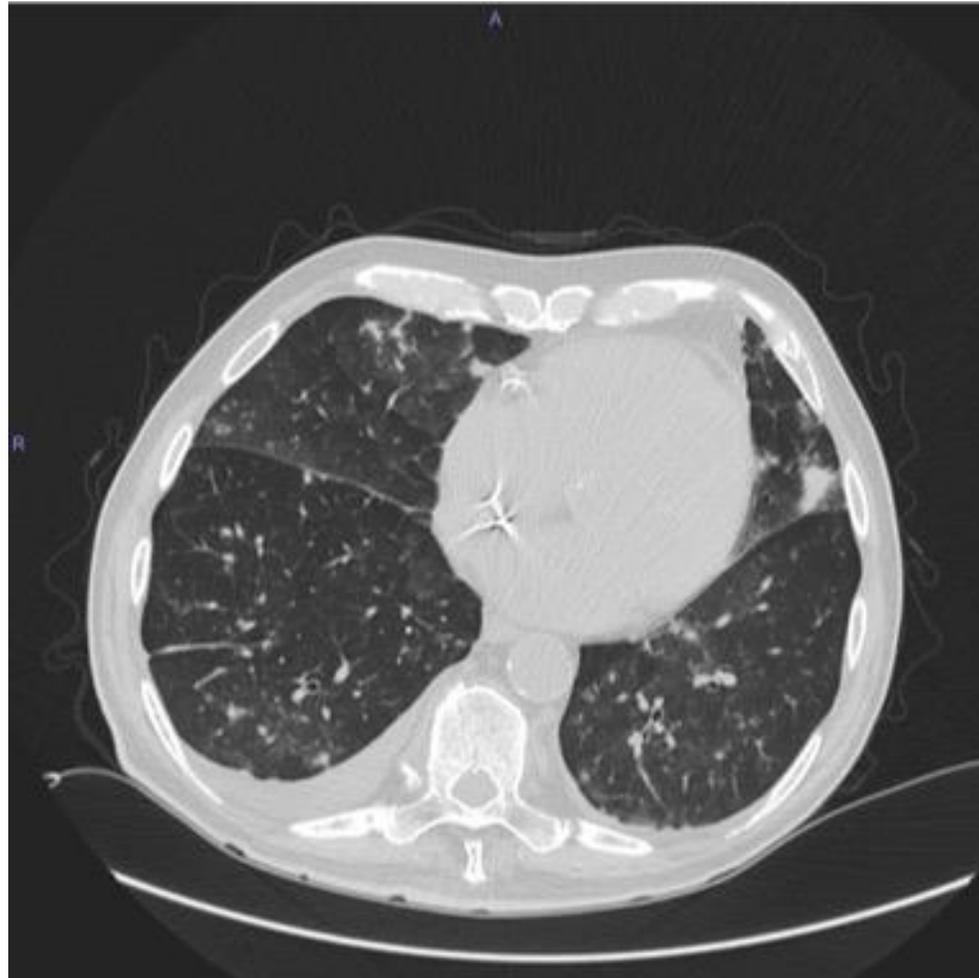
# Aspergillose



# Aspergillose



# Aspergillose



Typische Residuen nach 2 Wochen antimykotischer Therapie

# Aspergillom



# Unklares Fieber und Schwindel

- 68-jähriger Patient mit MDS (RAEB)
- Diabetes mellitus
- Zuletzt Verschlechterung
- In 8/17 Pneumonie
- Re-Evaluation vor evtl. intensiver Therapie (Azacitidin, allogene Transplantation) in 9/17 geplant
- 30.8.17 Aufnahme wegen Fieber und AZ-Verschlechterung
- Im Verlauf Gangunsicherheit und Schwindel
- Bei Vigilanzminderung am 1.9.17 Verlegung auf Intensivstation

# Unklares Fieber und Schwindel

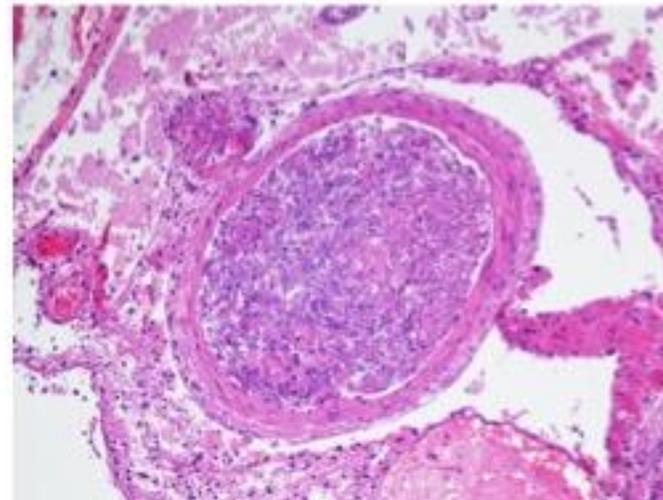
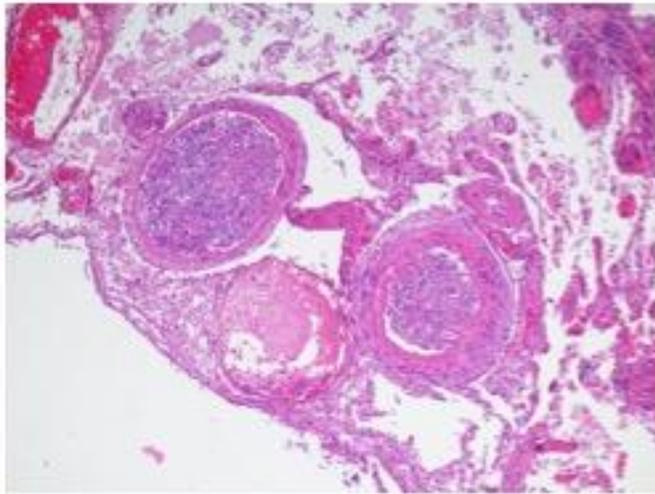
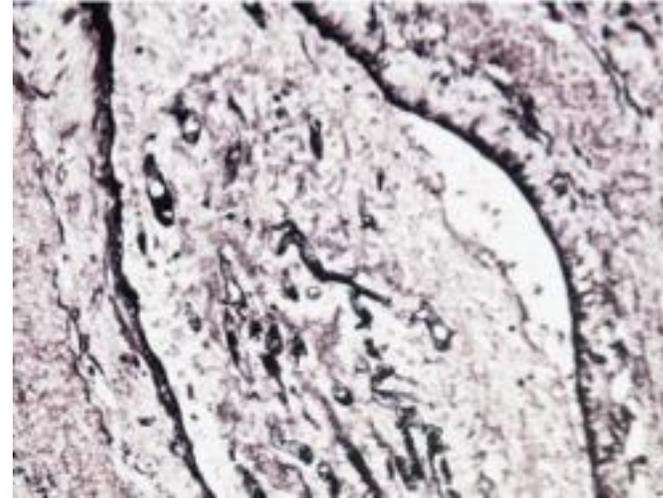
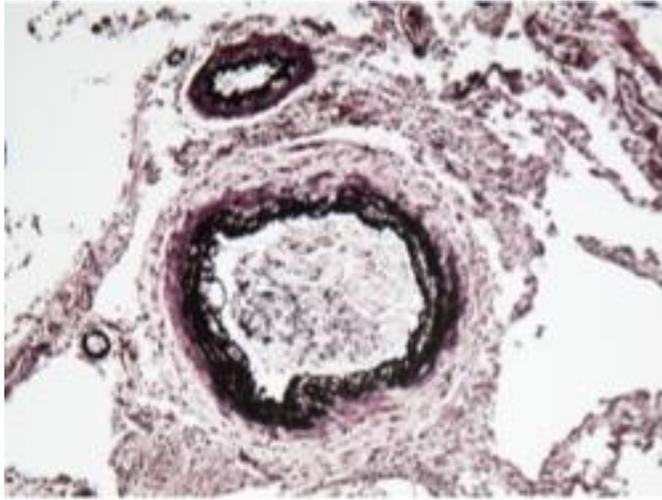


- Röntgen Thorax: erneut V. a. Pneumonie
- CT Kopf (nativ):  
keine Blutung, unklare raumfordernde Formation im linken Kleinhirn, Hydrocephalus occlusus

# Unklares Fieber und Schwindel

- entlastender OP
- Ausräumen der Raumforderung
- Breite Antibiose
- Exitus nach drei Tagen (4.9.17)
- Auffällige Histologie

# Unklares Fieber und Schwindel



Nachweis einer ZNS-Mykose, vermutlich Mucor (Bilder: J. Augustyniak, Schwerin, jetzt St. Gallen)

# Mucor:

## Empfehlung der ECIL-6 (Erstlinie)

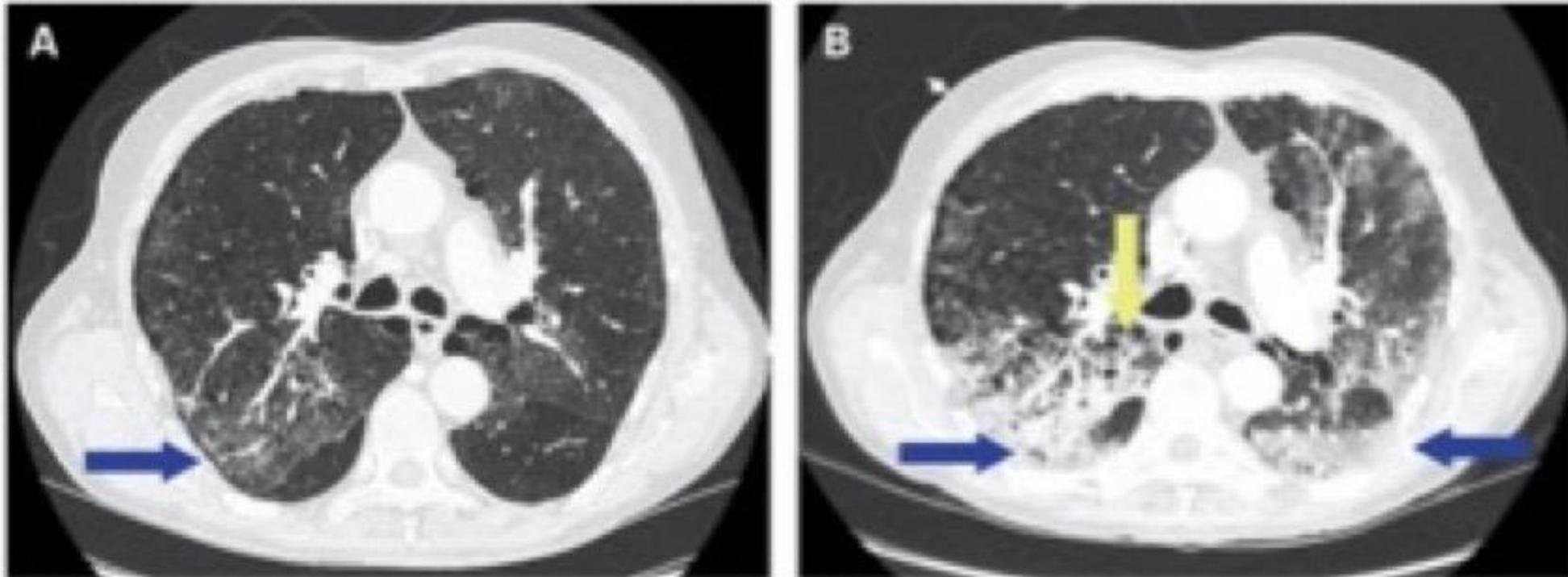
Therapie/Maßnahme	Empfehlung	Kommentar
Kombination von Antimykose, Chirurgie + allgemeine Verbesserungen (Diabeteskontrolle, Immunsuppression reduzieren, Wachstumsfaktoren...)	All	
<b>Antimykotika</b>		
liposomales Amphotericin B	BII	5 mg/kg
<b>Chirurgie</b>		
Infektion im Nasenraum/Orbita/ZNS	All	
Weichteilinfektion	All	

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia

A-E : Empfehlung von stark bis nie

I-III : Evidenzniveau von großen randomisierten, kontrollierten Studien bis  
Expertenmeinung

# Pneumocystis jirovecii-Pneumonie



Jakubickova, Christen et al.

Swiss Medical Forum, 2022 , „Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie bei Nicht-HIV-Infizierten“

# Pneumocystis jirovecii-Prophylaxe

Risiken:

Lymphopenie

Immundefizienz

Hirntumor

(besonders: Radiatio +/- Temozolomid)

Besonders:

Steroide, Idealisib, R-CHOP, BEACOPP,

Nukleosidanaloga ...

Prophylaxe:

Cotrimoxazol

(mind. 3 x 180/800 mg/Woche)

Alternativen:

Atovaquon

Dapson

Pentamidin-Inhalation

# Unklares Exanthem

- 32-jährige Patienten
- Bei Panzytopenie Erstdagnose einer paroxysmalen nocturne Hämaturie + aplastische Anämie
- Therapie: Haploidente Transplantation von der Schwester (lymphozytendepletiert)
- Langanhaltende Neutropenie/Lymphopenie
- Mehrmals neutropenes Fieber
- Breite Antibiose + Antimykose (Fluconazol, Caspofungin)
- kurz nach der Transplantation unklares Exanthem, erneute CRP-Erhöhung, Fieber

# Unklares Exanthem



# Unklares Exanthem

- Biopsie: Pilzverdacht
- Kultur: Fusarien
- Sofortige Umstellung der Therapie auf liposomales Amphotericin B in Kombination mit Voriconazol
- Respiratorische Verschlechterung
- Verlegung auf die Intensivstation
- Intubation
- Arrhythmien
- Exitus trotz CPR

## Autopsie:

- Komplette Durchsetzung des Körpers durch Pilze, u.a. Herz (Todesursache)

# Fusarien

- Bei invasiver Infektion hohe Mortalität
- Zusätzlich Toxinbildung
- Keine Leitlinien
- Frühe Diagnose (Biopsie!)
- Wenn möglich, Rahmenbedingungen verbessern (Immunsuppression)
- Optionen: liposomales Amphotericin B, Voriconazol, Posaconazol, Isavuconazol, Kombination?

# Das Erregerspektrum wandelt sich

Epidemiology of invasive mould infections

JAC

**Table 1.** Features of selected non-*A. fumigatus* infections

Species	Diseases	Specific characteristics	References
<i>Emicella nidulans</i>	IA in CGD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• More virulent than <i>A. fumigatus</i></li> <li>• Higher mortality</li> <li>• Propensity to spread from the lung to adjacent structures and to disseminate</li> <li>• Intrinsic resistance to amphotericin B</li> </ul>	35
<i>Emicella quadrilineata</i>	IA in CGD and IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistant to caspofungin?</li> </ul>	35
<i>Aspergillus calidoustus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propensity to disseminate</li> <li>• Intrinsic resistance to azoles</li> <li>• Intrinsic resistance to caspofungin?</li> </ul>	35, 36
<i>Aspergillus terreus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propensity to disseminate (63%)</li> <li>• Intrinsic resistance to amphotericin B</li> </ul>	5
<i>Aspergillus tubingensis</i>	IA, airway colonization and ear infections	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acquired resistance to azoles</li> <li>• Lower propensity to disseminate (10%-30%)</li> </ul>	37
<i>Aspergillus lentulus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistant to azoles and echinocandins</li> <li>• Resistant to amphotericin B</li> </ul>	38
<i>Aspergillus alliaceus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GM negative</li> <li>• High MICs of amphotericin B and caspofungin</li> </ul>	35
<i>Aspergillus carneus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GM low positive</li> </ul>	39
<i>Aspergillus novofumigatus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistant to azoles</li> </ul>	35
<i>Aspergillus alabamensis</i>	Mainly airway colonization	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistant to amphotericin B</li> </ul>	40
<i>Aspergillus ustus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistant to amphotericin B, azoles and echinocandins</li> </ul>	36
<i>Aspergillus felis</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High MICs against voriconazole and caspofungin</li> </ul>	35

IA, invasive aspergillosis; CGD, chronic granulomatous disease; GM, galactomannan.

**Table 2.** Epidemiological features of rare mould species

Species	Diseases	Specific characteristics	References
Mucorales	IFD in patients with risk factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increasing prevalence in haematological patients</li> <li>• Higher mortality than aspergillosis</li> <li>• Resistance to voriconazole</li> </ul>	42
<i>Fusarium</i> spp.	Local and disseminated mycoses in patients with risk factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leading cause of IFD in haematological patients in some areas (Brazil)</li> <li>• Mortality &gt;75% in IFD cases</li> <li>• Unpredictable resistance to some antifungal agents</li> </ul>	43, 44
<i>Scedosporium apiospermum</i> complex	Colonization, local infections and IFDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• More common in temperate areas</li> <li>• High mortality in IFD cases</li> </ul>	43, 45
<i>Scedosporium prolificans</i>	Colonization, local infections and IFDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voriconazole is the most potent antifungal agent against them</li> <li>• More common in southern Europe, Australia and California</li> <li>• Mortality &gt;90% in IFD cases</li> </ul>	43, 46
Other rare mould species	Colonization, local infections and IFDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiresistant organism</li> <li>• Unreliable data on prevalence and mortality</li> <li>• Identification at species level and AST are compulsory for correct management</li> </ul>	43, 47

IFD, invasive fungal disease; AST, antifungal susceptibility testing.

# Prophylaxe invasiver Mykosen

Bei

AML/MDS mit neutropenie-  
induzierender Therapie

Allogene Stammzelltransplantation +  
GvHD

Posaconazol

300 mg/d, initial 2 x

# Viren

*Übersetzung:* Virus (neutrum, aus dem Lateinischen): Gift, Schleim

*Definition:* Nicht belebte, nicht zelluläre, nukleinsäurehaltige Krankheitserreger, die sich außerhalb von Zellen verbreiten können, nur innerhalb von Wirtorganismen vermehrungsfähig sind und dabei einem eigenem Programm folgen.

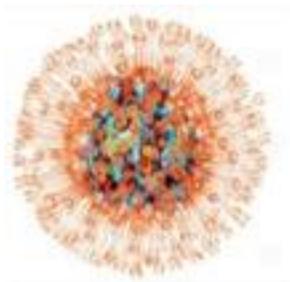
# Alpha-Herpesviren: HSV

## Herpes simplex Virus 1+ 2

Humanes Herpesvirus 1 bzw. 2  
umhülltes ds-DNA-Virus  
ikosaedrisches Kapsid

140 – 180 nm

Lytische Infektion



## Typische Klinik

Primärinfektion:

Stomatitis/Asymptomatisch

Reaktivierung:

Herpes labialis/Herpes genitalis

Komplikationen:

- Enzephalitis
- Keratitis
- Bei Säuglingen:  
Hepatitis/Generalisierung

# Alpha-Herpesviren: VZV

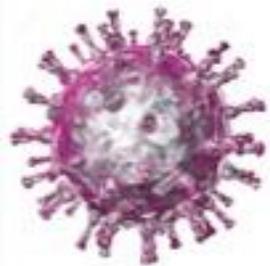
## **Varizella zoster Virus**

Humanes Herpesvirus 3

umhülltes ds-DNA-Virus  
ikosaedrisches Kapsid

150 – 200 nm

Lytische Infektion



## **Typische Klinik**

Primärinfektion: Varizellen

Reaktivierung: Herpes zoster

Komplikationen:

- Zoster Neuralgie
- Zoster ophthalmicus
- Generalisierung bei
- Immunsupprimierten
- Enzephalitis

# Der klinische Fall:

- 48-jähriger AML-Patient
- Allogene Stammzelltransplantation vor 60 Tagen, laufende Immunsuppression
- Aufnahme bei AZ-Verschlechterung, abdominelle Schmerzen, Fieber, keine GvHD, kein CRP, hohe Transaminasen, respiratorische Insuffizienz, nach 2 Tagen intensivpflichtig
- -> V.a. Virusinfekt  
PCR aus Peripherblut:  
CMV-, HSV-, HHV-6-, EBV-, Adenovirus-DNA negativ, keine Hepatitis A, B oder C
- -> Exitus letalis, Obduktion

- Bartträger!
- Post mortem fallen Bläschen im Gesicht auf!



- Im Peripherblut VZV-DNA positiv  
in allen Organen Zeichen einer lytischen Infektion  
-> disseminierte VZV-Infektion !!!
- Spender seronegativ/Empfänger seropositiv
- keine Aciclovirprophylaxe

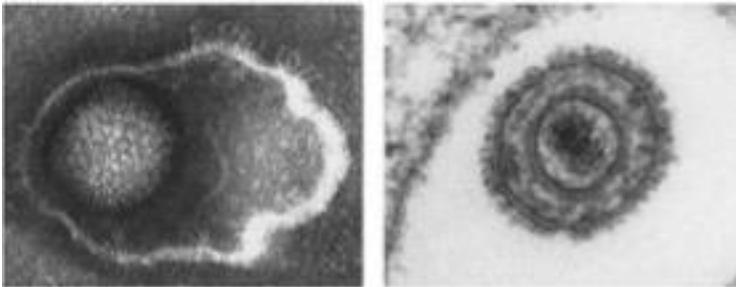
# Beta-Herpesviren: CMV

## Humanes Cytomegalovirus

Humanes Herpesvirus 5  
umhülltes ds-DNA-Virus  
ikosaedrisches Kapsid

200 nm

Riesenzellbildung



Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 8•2000

## Typische Klinik

Primärinfektion:

- Monokukleose-artig
- asymptomatisch

Reaktivierung  
(bei Immundefizienz):

- Hepatitis
- Pneumonitis
- Enteritis
- Enzephalitis
- .....

# Seltener bei schwerer Immunsuppression

Humanes Herpesvirus 6

Adenoviren

Polyoma-Viren

RS-Viren

West-Nil-Virus

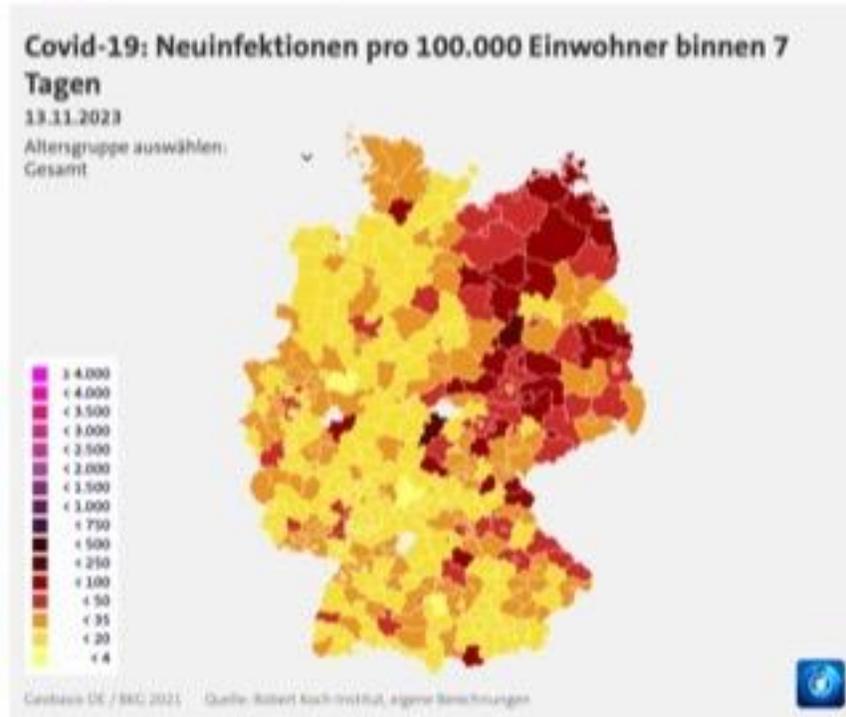
...

# Virostatika -Prophylaxe

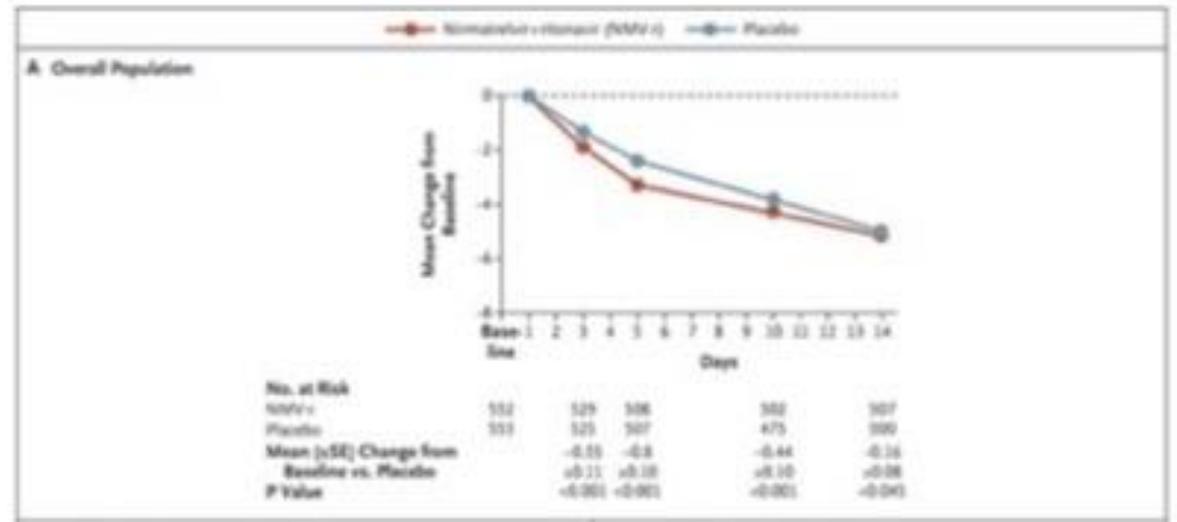
	Ziel	Wirksam bei	zugelassen	Besonderheit
Letemovir	CMV-Terminase	<u>Nur</u> CMV nur SZT	CMV-Prophylaxe	Geringe Toxizität
Aciclovir	Thymidinkinase	Alpha- Herpesviren	„bei schwerer Immunsuppression und hohem Risiko“	Bei Stammzelltransplantation + anderen zellulären Therapien  Bei Proteasomeninhibitoren!  Lymphopenie

# SARS-CoV2-Virus

Gekommen, um zu bleiben...



## Standby PF-07321332 + Ritonavir (Paxlovid®)



Hammond et al, N Engl J Med 2022; 386:1397-1408

**Danke für die Aufmerksamkeit!**