

IPS-Symposium

Januar 2009

Antibiotische Prophylaxe und Therapie bei Agranulozytose

Fieber in Aplasie auf der IPS

Dr. med. Katia Boggian
Leitende Ärztin
Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene
Kantonsspital St.Gallen

Einteilung

1. Neutropenie und IPS

- Zulassung zur IPS

2. Immunsystem

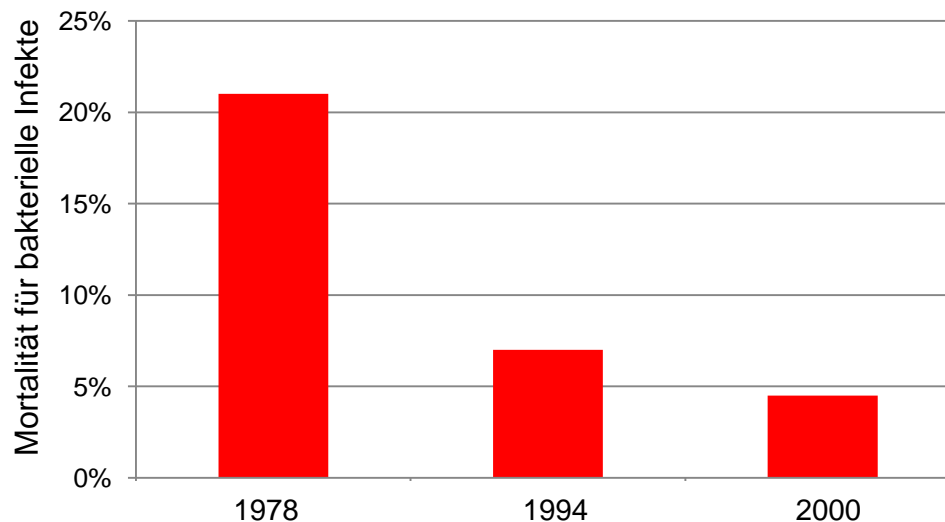
- Immunantwort

3. Infektionen bei Neutropenie

Wandel der Zeit

- Mortalität für bakterielle Infekte, hat deutlich abgenommen

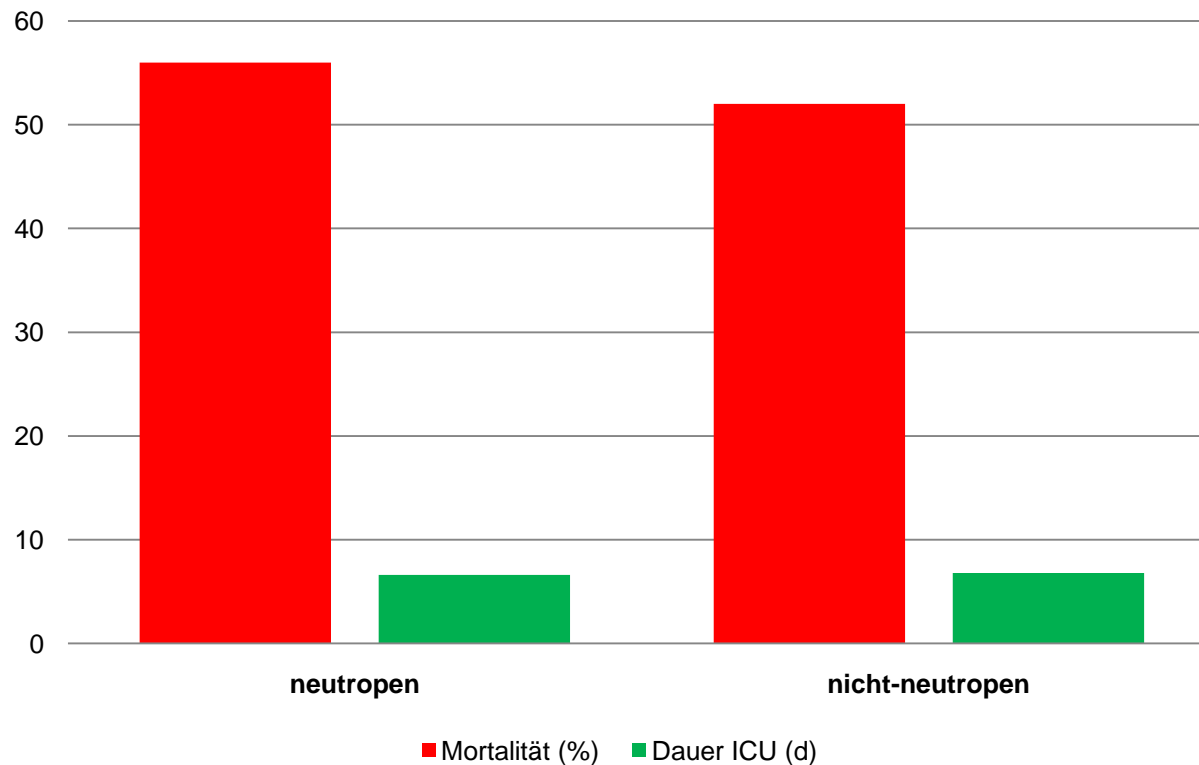
EORTC- IATG Trials European Organisation for Research and Treatment of Cancer/International Antimicrobial Therapy Group



Neutropenie als RF für ICU

bei septischem Schock

Mortalität und Aufenthalt auf Intensivstation



Regazzoni CJ Support Care Cancer 2004

Einteilung

1. Neutropenie und IPS

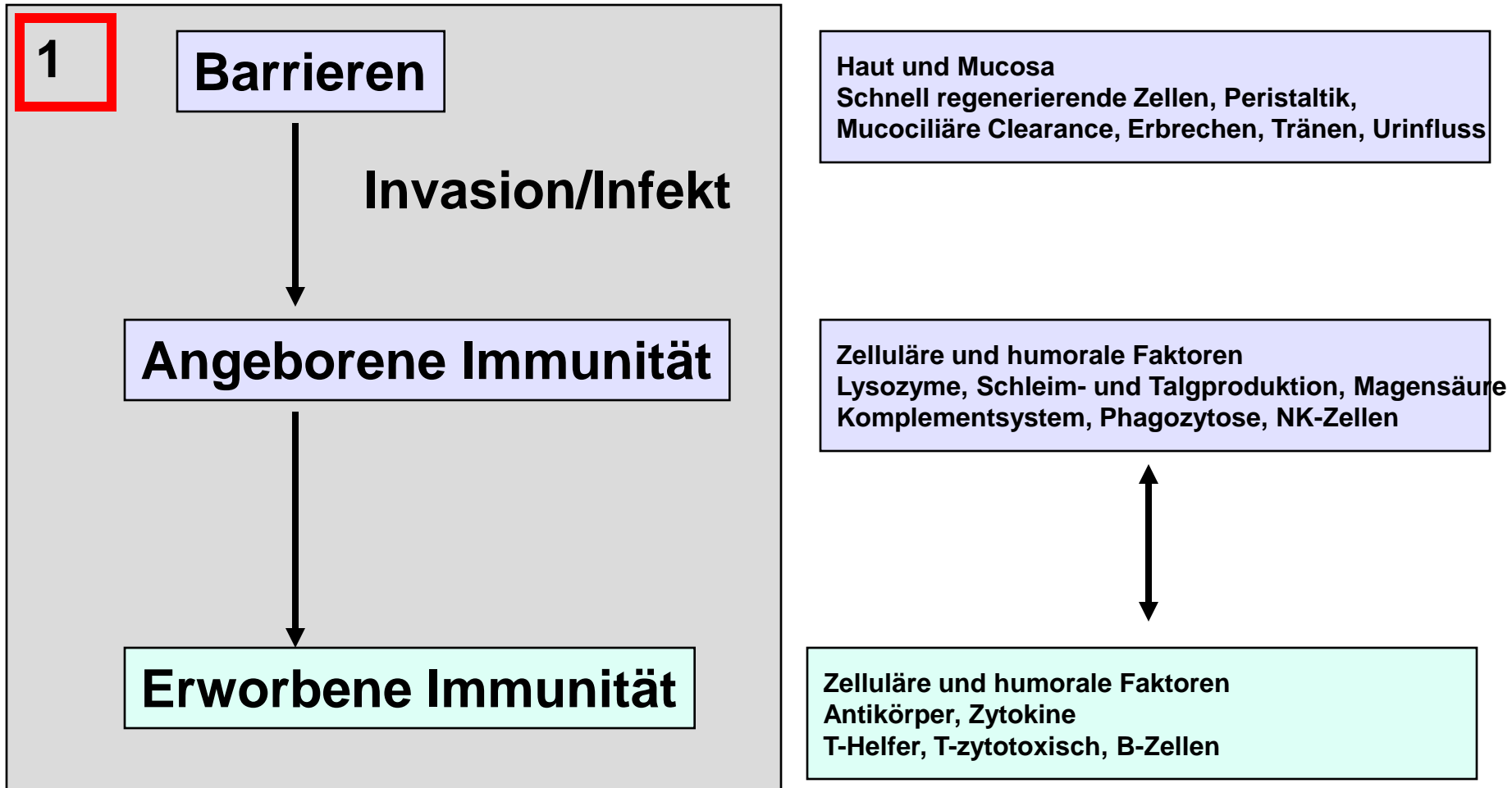
- Zulassung zur IPS

2. Immunsystem

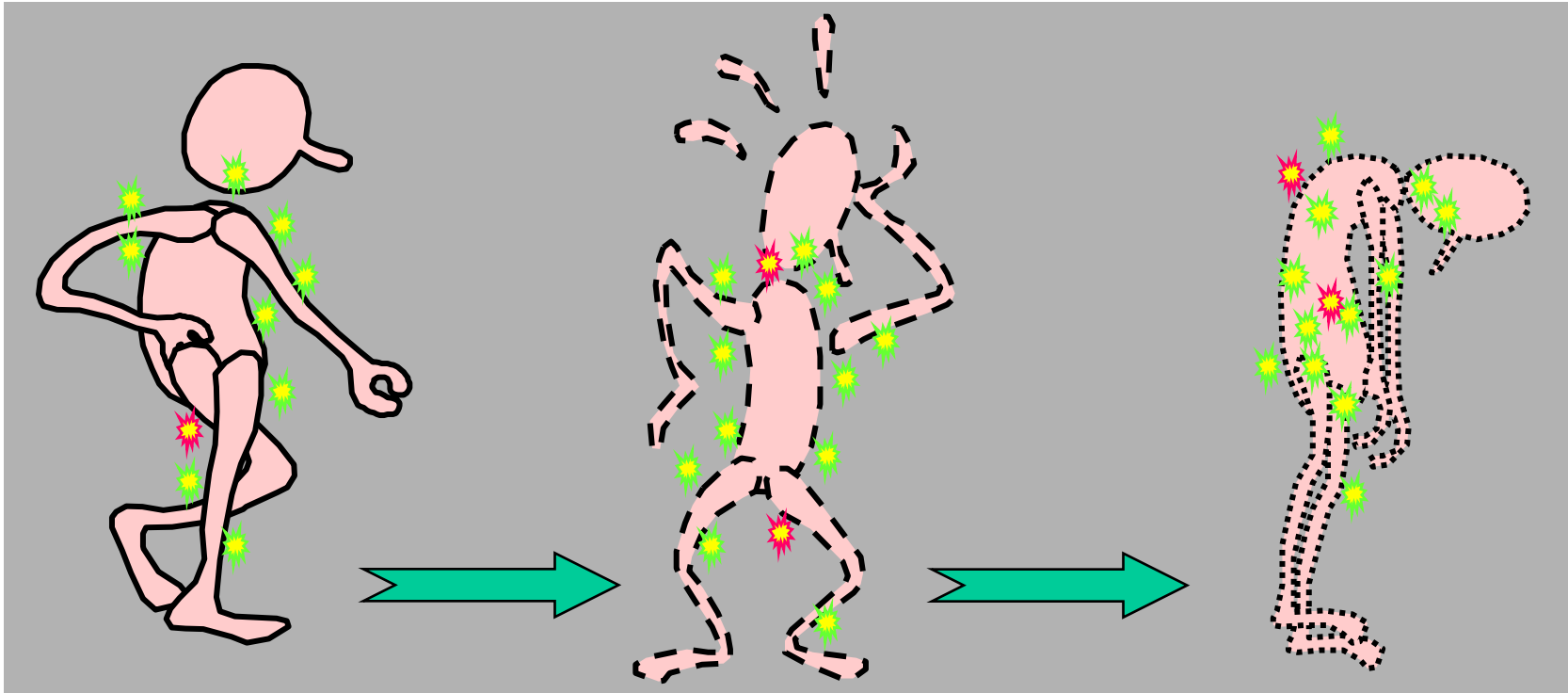
- Immunantwort

3. Infektionen bei Neutropenie

Immunantwort



1. Barrierenbruch



Initiale Situation:
Besiedelung
 10^{14} Keime

Barrierschaden

Invasion

1. Barrierenbruch

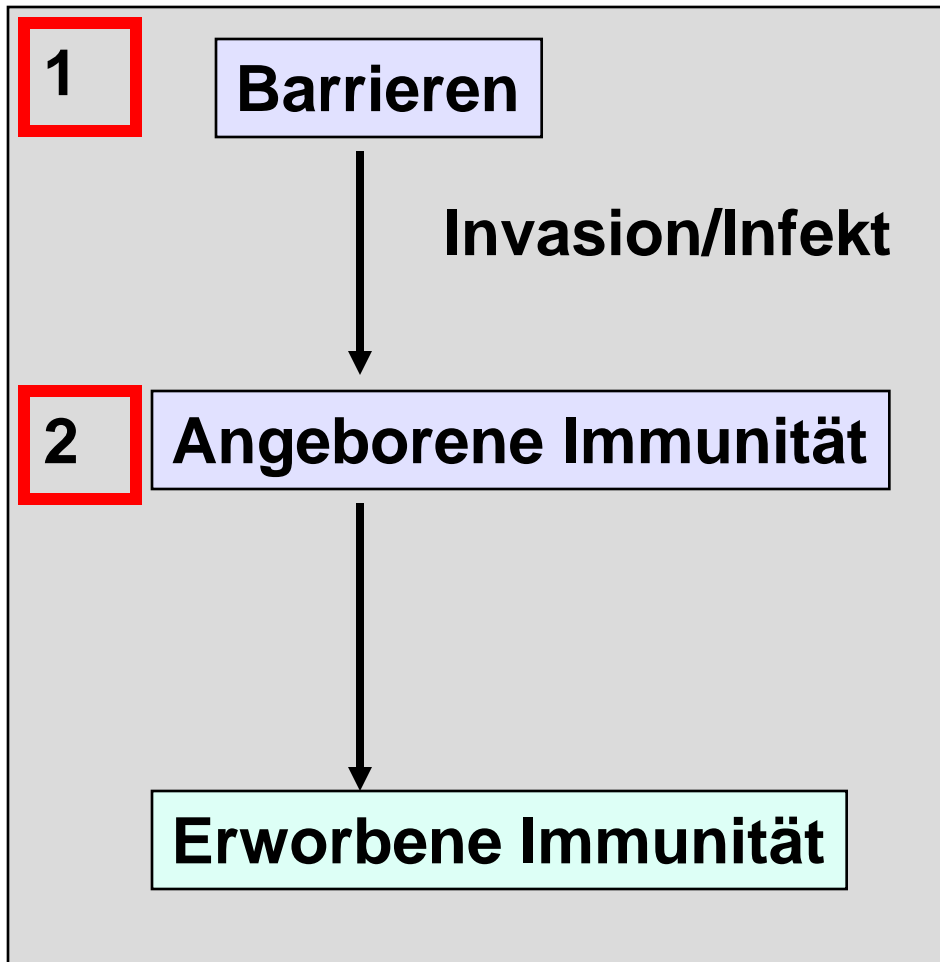
- **Haut**
 - Kleine oder grosse Verletzungen
 - Verbrennungen
 - Nosokomial (Venflon, ZVK, Vascath etc)
- **Schleimhaut**
 - Ulcus durch Infekte
 - Mucositis durch Chemotherapie
 - Invasive Massnahmen

Patienten auf Intensivstation sind alle immunsupprimiert!

- Peripherer Venenzugang
- Zentralvenöser Katheter, art. Kath.
- Trachealtubus
- Urinkatheter
- Invasive Eingriffe

 Die **Nr 1** in der Abwehr fehlt !

Immunantwort



Haut und Mucosa
Schnell regenerierende Zellen, Peristaltik,
Mucociliäre Clearance, Erbrechen, Tränen, Urinfluss

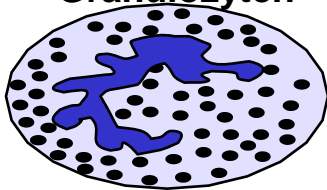
Zelluläre und humorale Faktoren
Lysozyme, Schleim- und Talgproduktion, Magensäure
Komplementsystem, Phagozytose, NK-Zellen



Zelluläre und humorale Faktoren
Antikörper, Zytokine
T-Helfer, T-zytotoxisch, B-Zellen

2. Angeborene Immunität

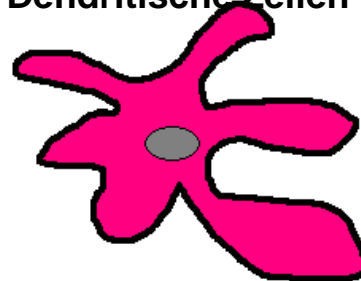
Granulozyten



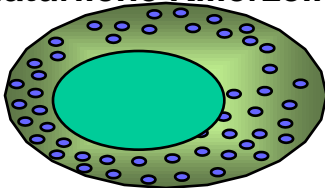
Macrophagen



Dendritische Zellen



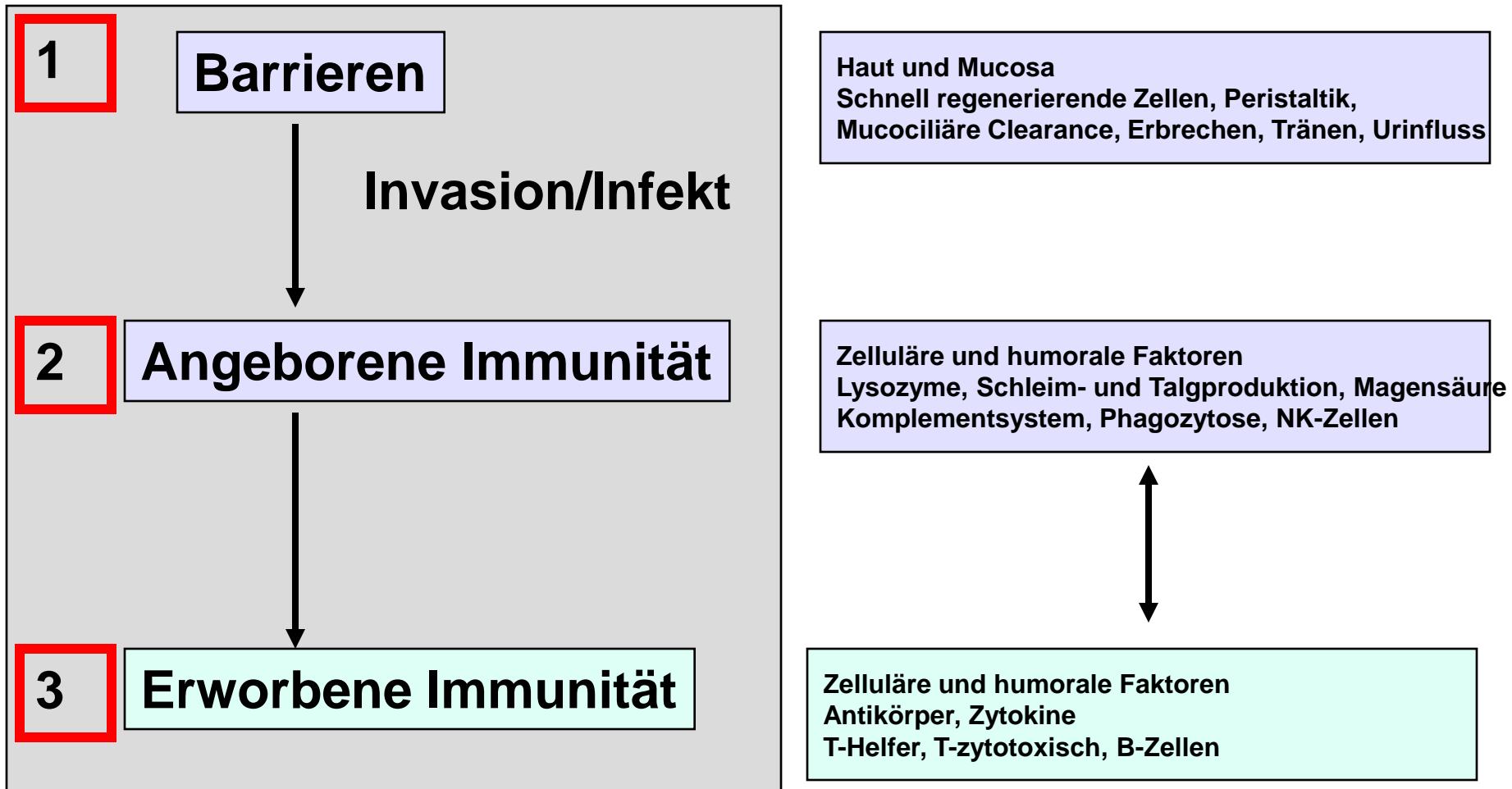
Natürliche Killerzellen (NK)



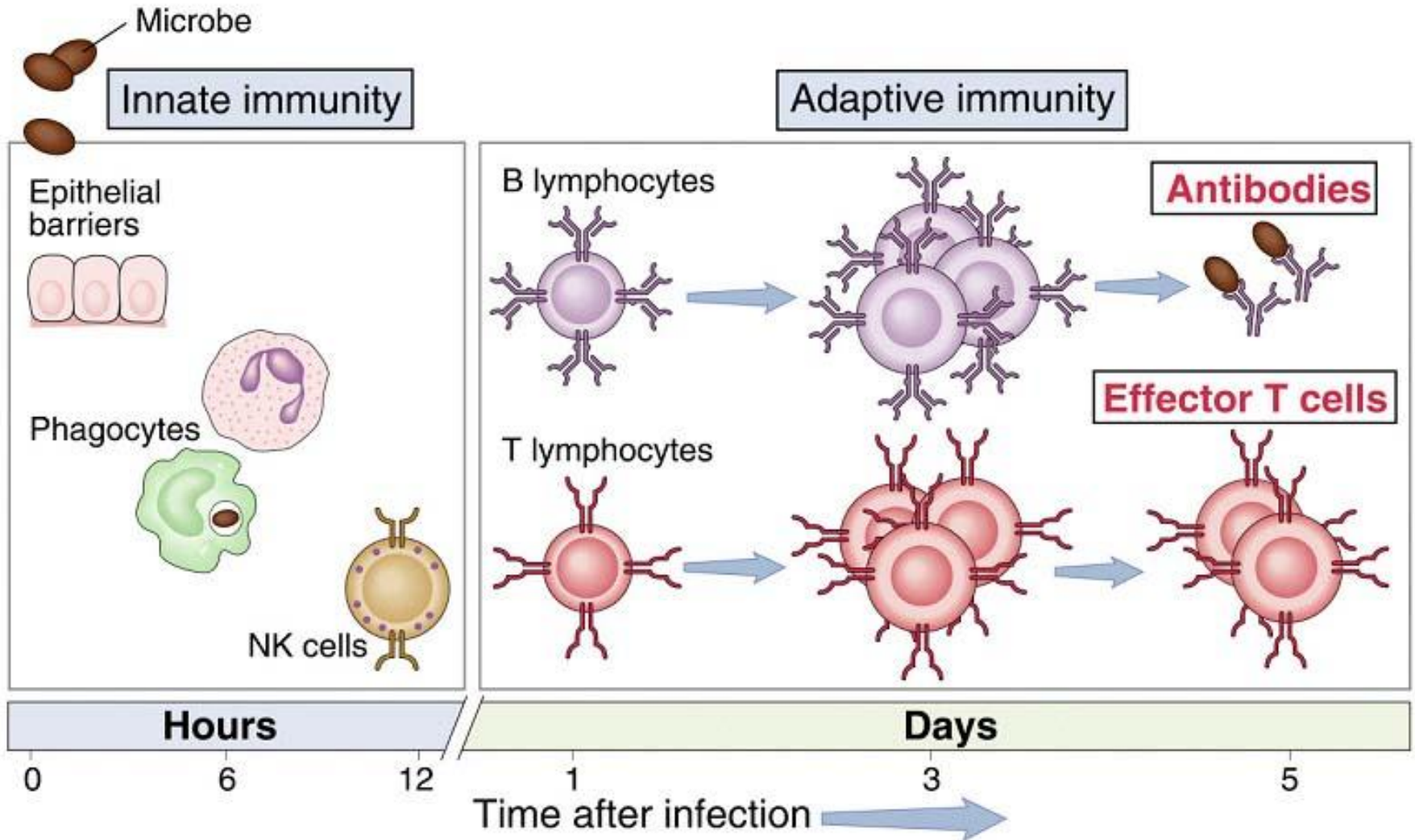
Angeborene Immunität

- **First Line Antwort:**
 - Hochspezifisch
 - Allzeit bereit, sehr schnelle Antwort
 - Sehr effizient
- **Induziert und regelt erworbene Immunität**

Immunantwort



Immunantwort



Einteilung

1. Neutropenie und IPS

- Zulassung zur IPS

2. Immunsystem

- Immunantwort

3. Infektionen bei Neutropenie

Begriffsklärung

Neutropenie wenn Granulozyten < 1000

Aplasie oder Agranulozytose wenn Granulozyten < 500

High Risk

Granulozyten < 100

Dauer > 10 Tage

Low Risk

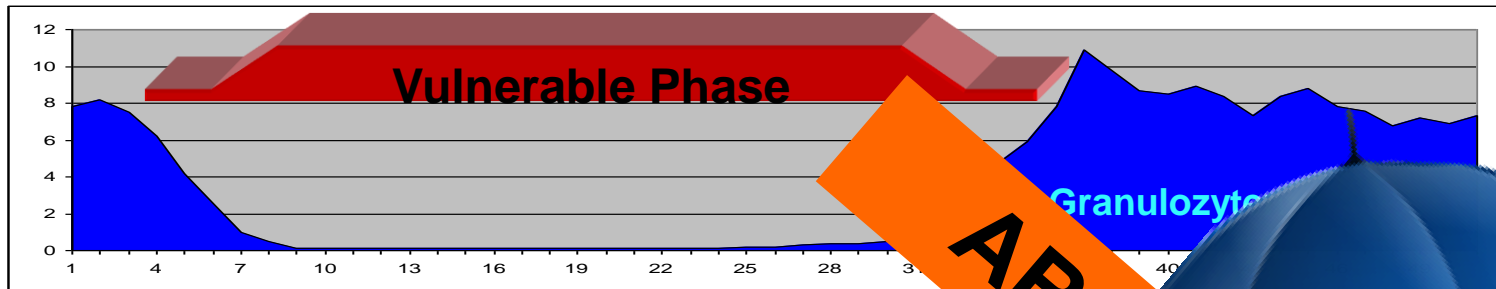
Granulozyten < 500

oder

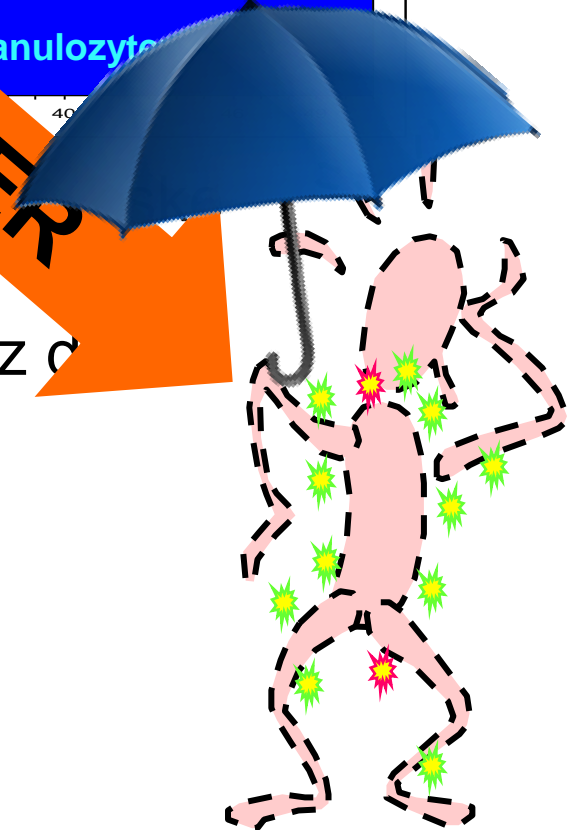
Granulozyten < 100

aber nur kurz ($< 7d$)

Allgemeine Prophylaxe



- keine kranken Besucher oder nur
- strikte Händedesinfektion
- beim Verlassen des Zimmers: Schutz d
- Patienten mit Maske
- Invasive Massnahmen reduzieren
- keine rektale Palpation
- Raum mit Hepa-Filter bei High Risk

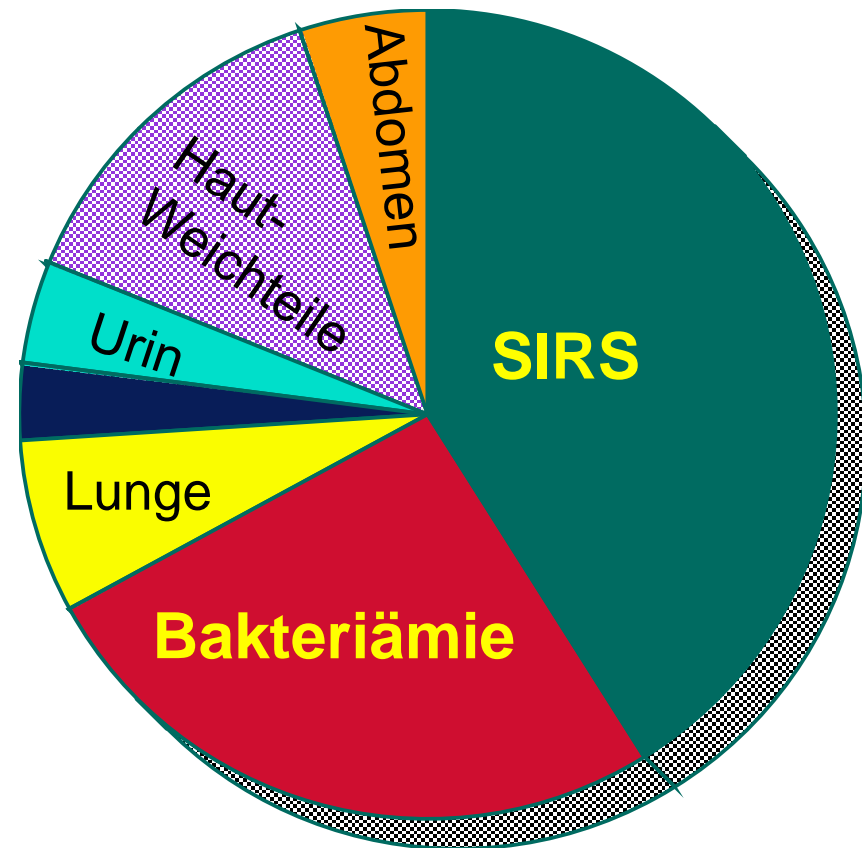


Neutropene Patienten auf der IPS

- Sowohl **Barriere**, wie **angeborene Immunität** nicht vorhanden
 - keine Neutrophile
 - Katheter, Mucositis, Intubation etc
- **Endogene** Infekte am Häufigsten
- Bei längerdauernder Neutropenie an Pilzinfekte denken

Ursachen Fieber in Aplasie (IDSA)

- **SIRS**
- **Klinisch dokumentierte Infektion**
 - Abdominaler Infekt
 - Enoral
 - Neutropene Typhlitis
 - Anal/perianal
 - Katheterinfekt
 - Haut-/Weichteilinfekt
 - Pneumonie
- **Mikrobiologisch dokumentiert (Bakteriämie)**

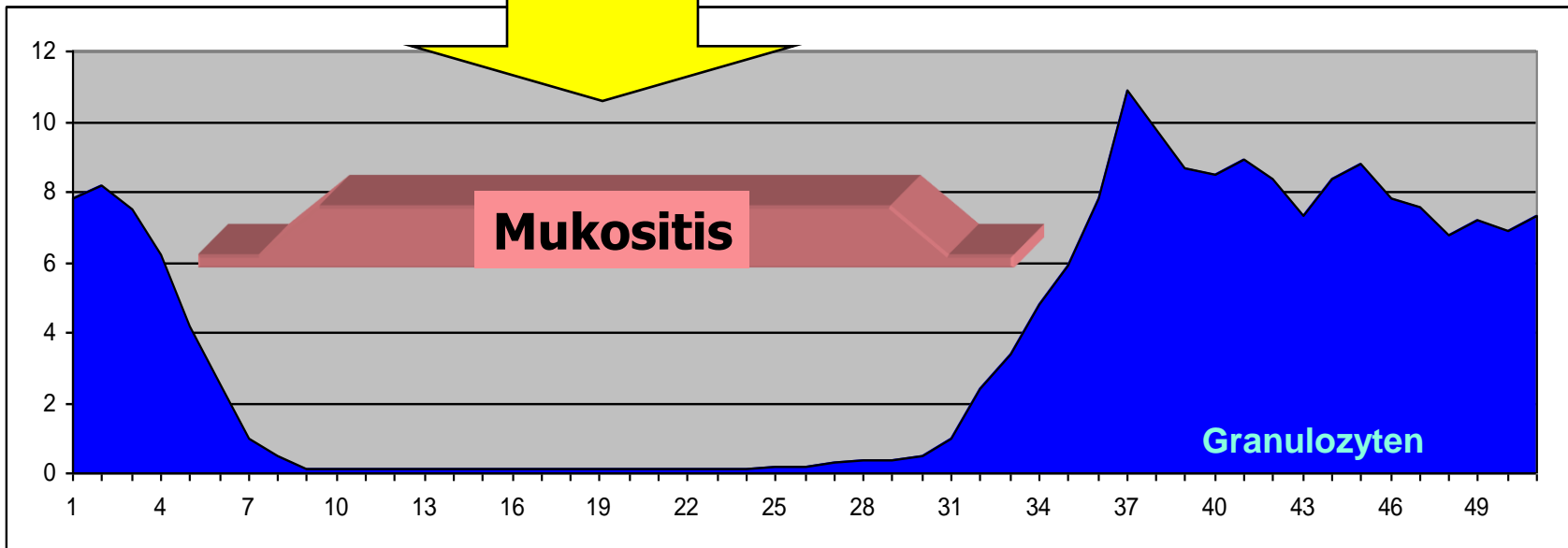


Infection 1998; 26:349-354

Aplasie = Agranulozytose

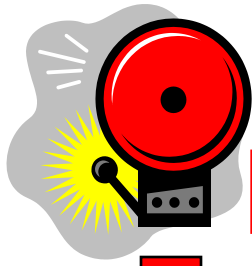


**Barrierebruch
Keime werden in
Blutbahn geschwemmt**

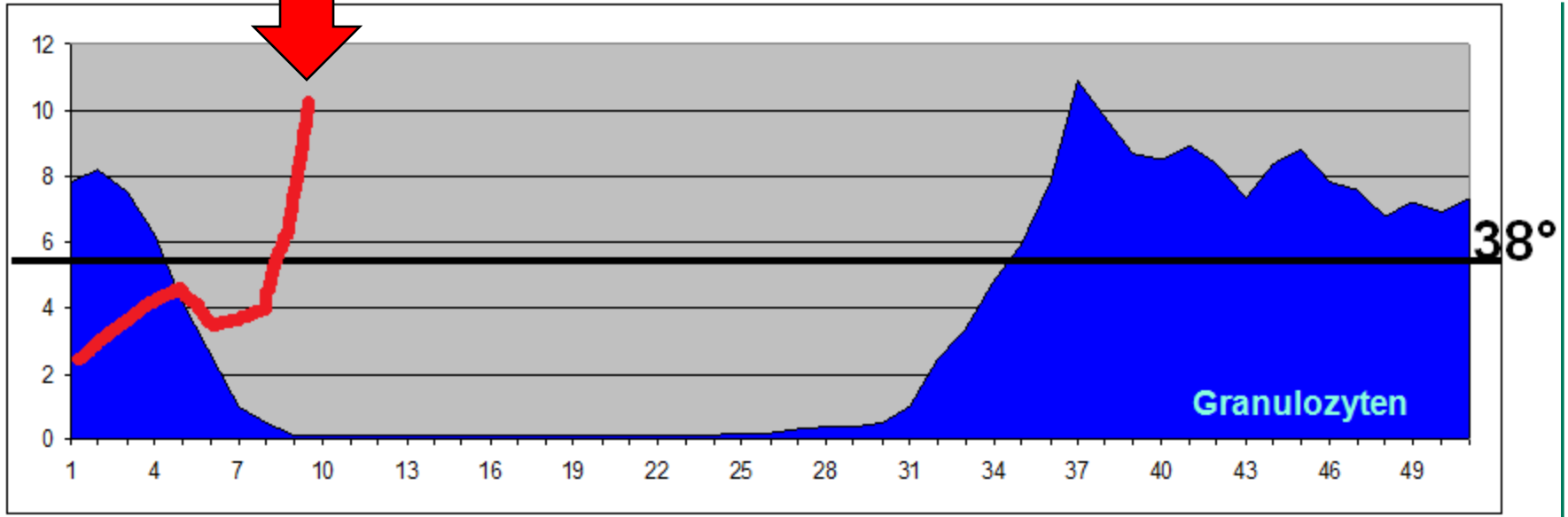


Fieber in Aplasie

- **Definition**
 - 1 x $> 38.3^{\circ}\text{C}$ über 1h
- **Diagnose**
 - 2 x $> 38.3^{\circ}\text{C}$ (2 Stellen!)
 - je $> 38.3^{\circ}\text{C}$ Antik
- **Sofortige Antibiotikatherapie** (Breitbandantibiotikum)



Fieber in Aplasie



Antibiotische Therapie

Antibiotische Therapie

- **Empirischer Beginn mit Breitband**
 - Cefepime 3 x 2 g i.v.
 - Pip/Tazo 3 x 4.5. g i.v.
 - Imipenem 4 x 500 mg i.v.
- **Monotherapie genügend ?**
 - Kein Aminoglykosid primär ?
 - Kein Vancocin primär ?

Kombination mit Aminoglykosid

- **Verschiedene randomisierte Studien zeigen keinen Benefit**
 - Also keine primäre Kombination notwendig (Evidenz A I)

Consensus Conference EJC Supplements 5 (2007)

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Kombination mit Aminoglykosid

- **Verschiedene randomisierte Studien zeigen keinen Benefit**
 - Also keine primäre Kombination notwendig (Evidenz A I)
 - Bei schwerer Sepsis oder septischem Schock? (Evidenz C III)

Consensus Conference EJC Supplements 5 (2007)

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Vancocin primär

- **Kein Benefit** für Vancocin in der empirischen Therapie, sondern sogar eher einen Schaden (Evidenz D I)

Consensus Conference EJC Supplements 5 (2007)

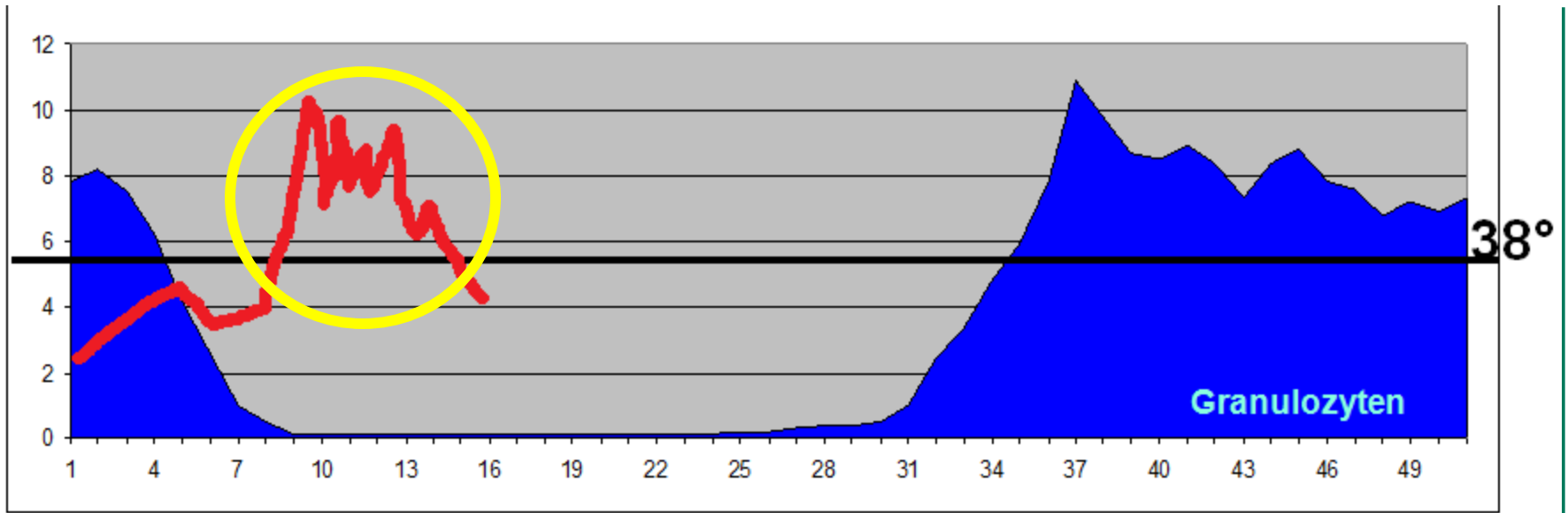
Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Vancocin primär

- **Kein Benefit** für Vancocin in der empirischen Therapie, sondern sogar eher einen Schaden (Evidenz D I)
- **In gewissen Situationen** gerechtfertigt (z.b. hohe Prävalenz von MRSA oder penicillinresistenten Pneumokokken)

Consensus Conference EJC Supplements 5 (2007)

Fieber in Aplasie



Antibiotische Therapie

Nach Beginn der antibiotischen Therapie kann und soll 48-72h gewartet werden, bevor wieder BK abgenommen werden

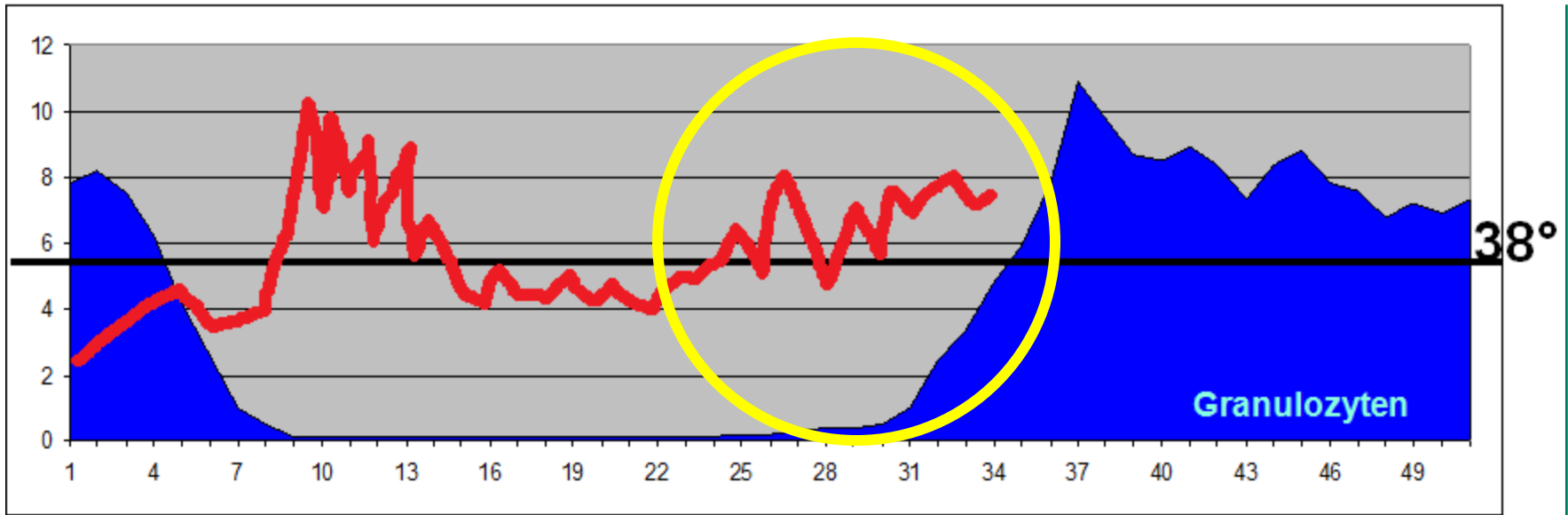
Anibiotische Therapie bei Fieber in Aplasie

- **Empirischer Beginn mit:**
 - Breitspektrum
 - Monotherapie genügend
 - Kein Vancocin primär
- **Anpassung je nach Kulturergebnaten**
- **So lange Mucositis vorhanden, breit bleiben im Spektrum**

Fieber in Aplasie (KSSG)

- **Ohne Infektfokus:** Beginn mit Cefepime 3 x 2 g i.v.
- **Infektfokus im Abdomen:** Beginn mit Pip/Tazo 3 x 4.5. g i.v.
 - Bei schwerster Mucositis und High Risk zusätzlich Fluconazol 400 mg/d
 - Bei oesophagitischen Beschwerden allenfalls noch Acyclovir 5mg/kgKG alle 8 h

Fieber in Aplasie



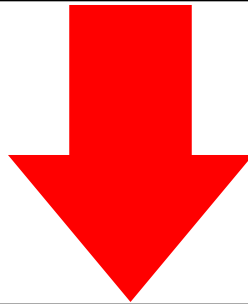
Antibiotische Therapie

Fieber unter Breitband-AB

- **Klinische Fokussuche**
 - ZVK Einstichstelle
 - Abdomen, ev. Perianale Läsionen, orale Läsionen
 - Pulmonal
 - Harnwege

Infektfokus in Aplasie

Keine Neutrophile



**Keine Rötung
Keine Schwellung
Keine Infiltrate**

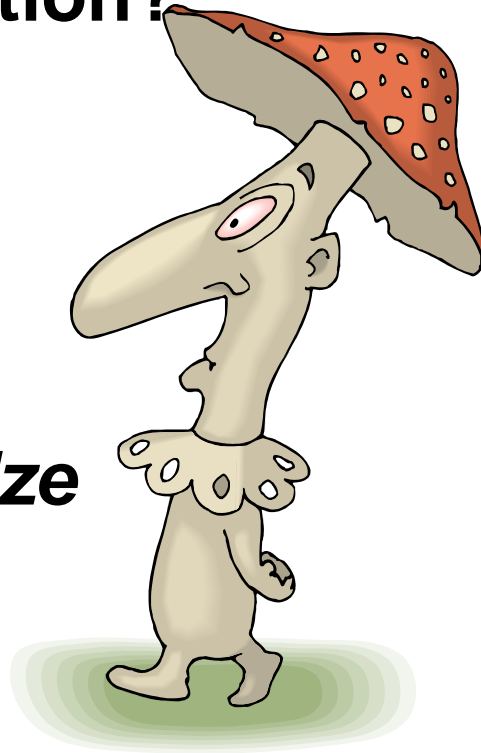
Fieber unter Breitband-AB

- **Klinische Fokussuche**
 - ZVK Einstichstelle
 - Abdomen, ev. Perianale Läsionen, orale Läsionen
 - Pulmonal
 - Harnwege
- **Abnahme von BK**
- **Je nach klinischem Fokus: Änderung der antibiotischen Therapie**

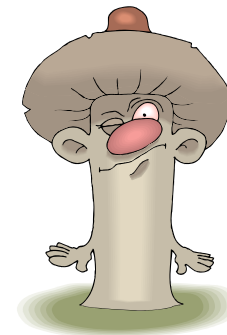
Fieber unter Breitband-AB

- Falls kein evidenter klinischer Fokus:
 - Pilzinfektion?

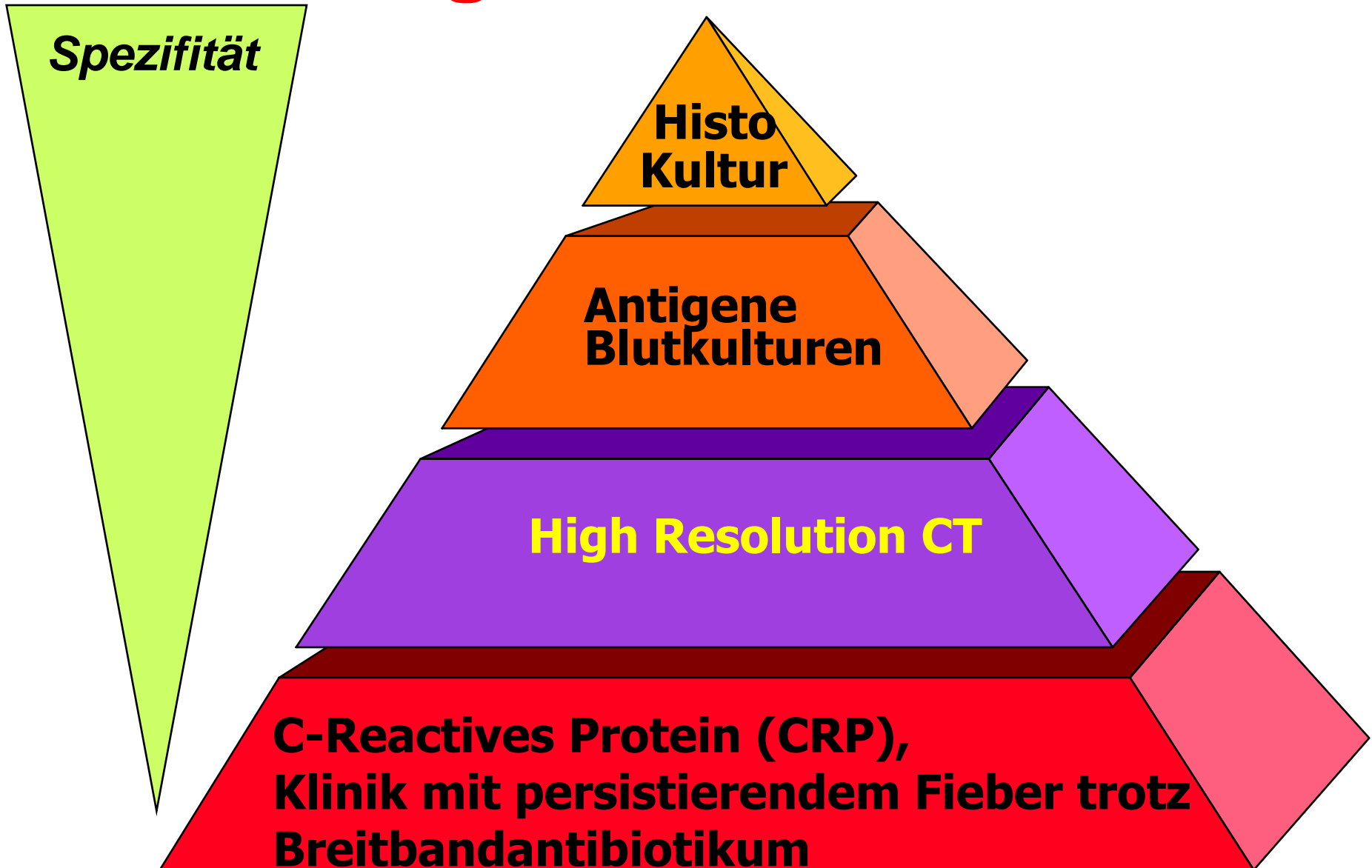
Schimmelpilze



Sprosspilze



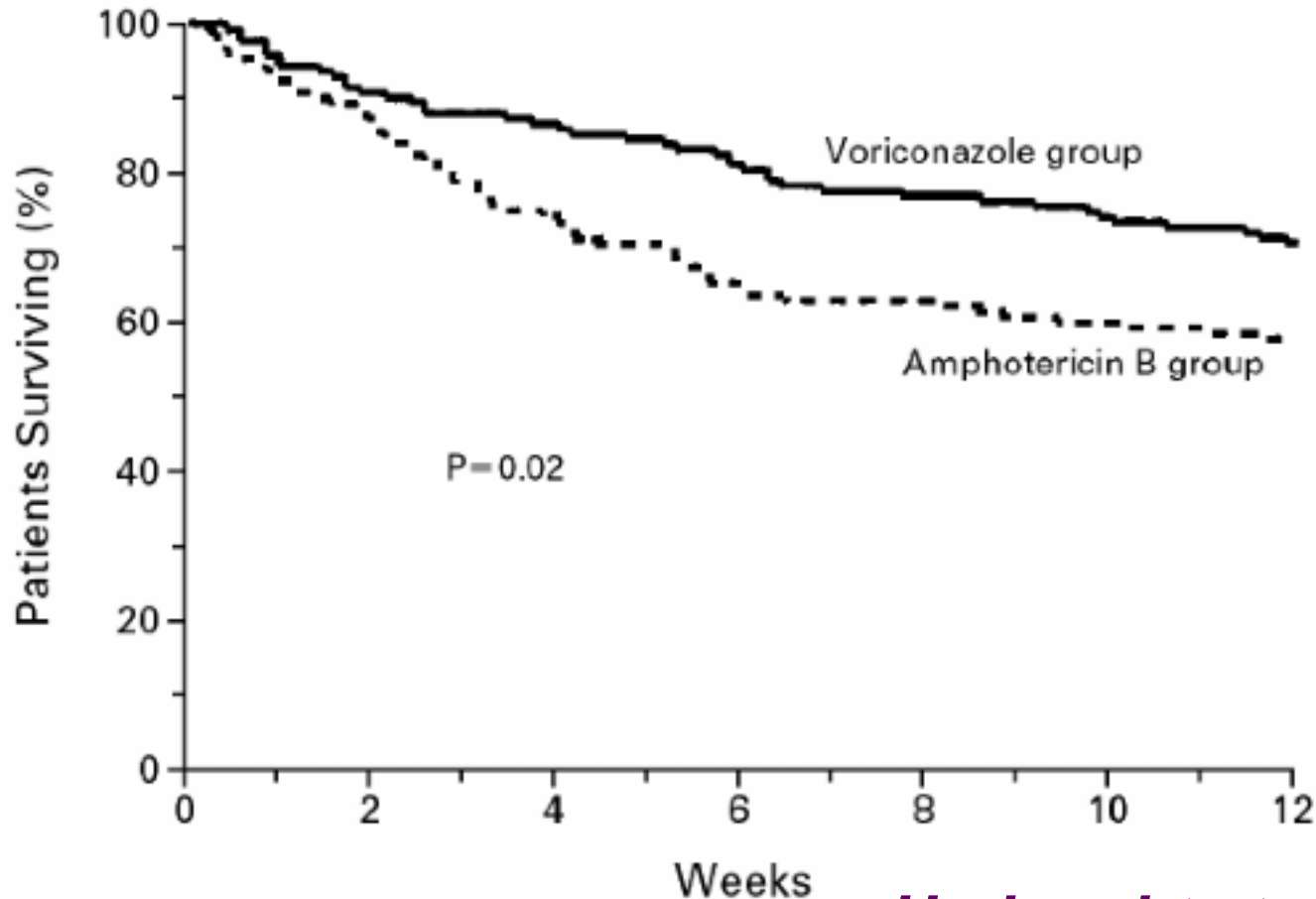
Diagnose Pilzinfekt



Persistierendes Fieber in Aplasie

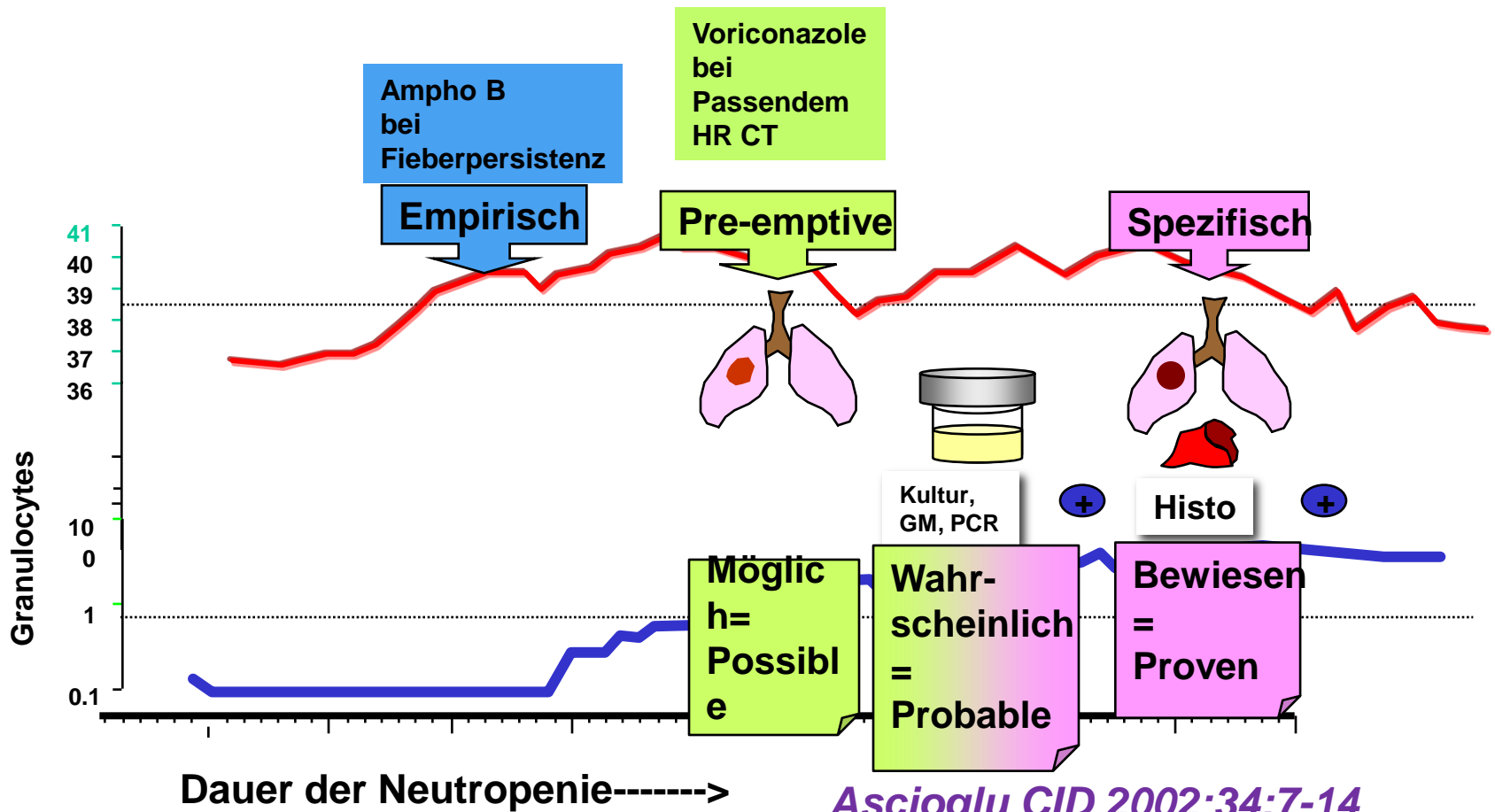
- **Empirischer Beginn mit Fungizone**
(Verabreichung über 24 h 1mg/kgKG)
- **Diagnostik:**
 - HRCT der Lunge
 - CT NNH, falls hier symptomatisch
 - Galactomannan oder PCR
- **Je nach Befunden, ev. Wechsel der antifungalen Medikation**

Voriconazol bei Aspergillose



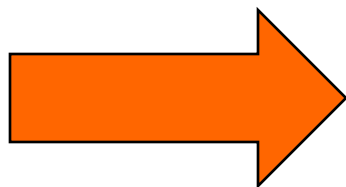
Herbrecht et al; NEJM 2002

Invasive Aspergillose

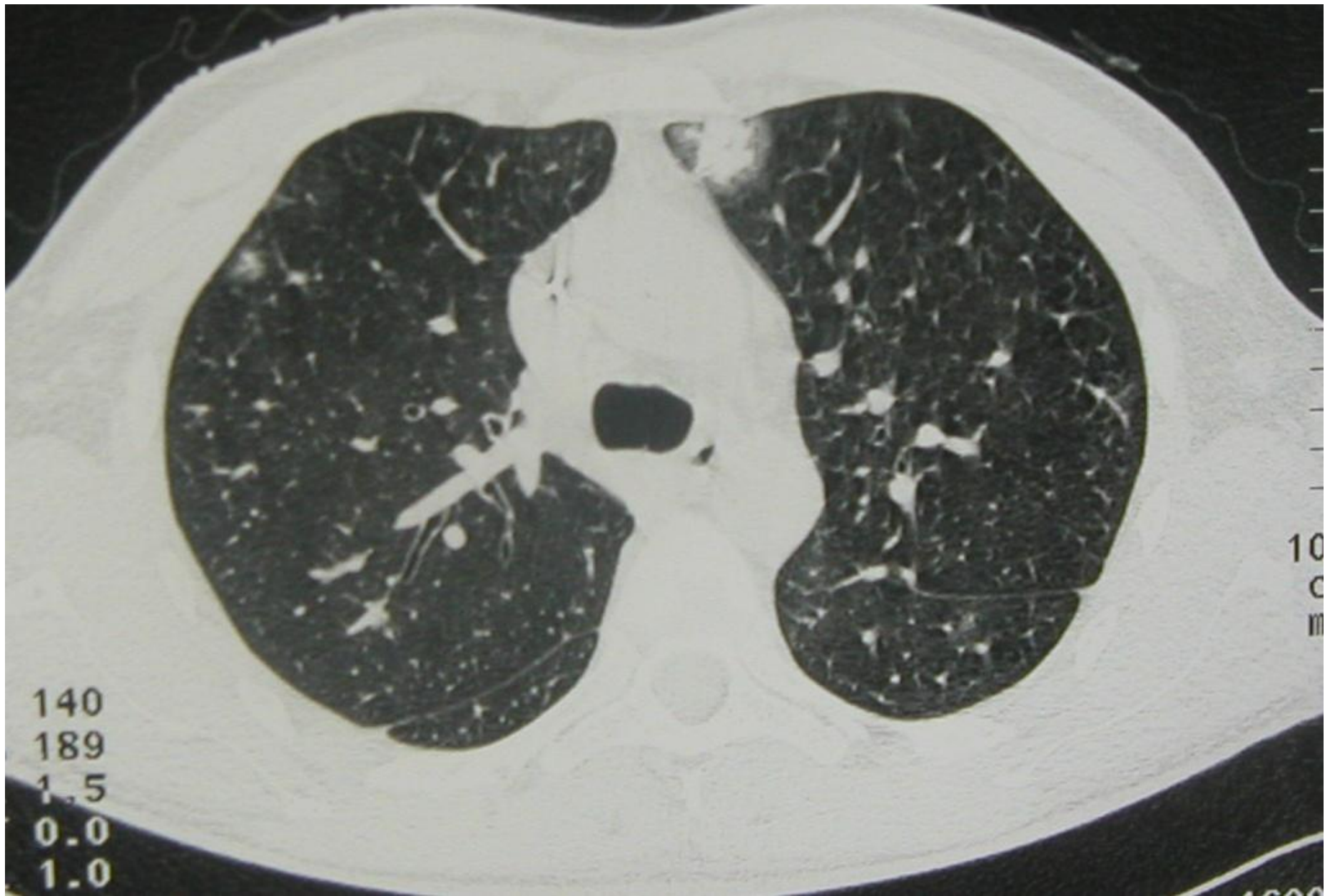


Hinweise im HRCT

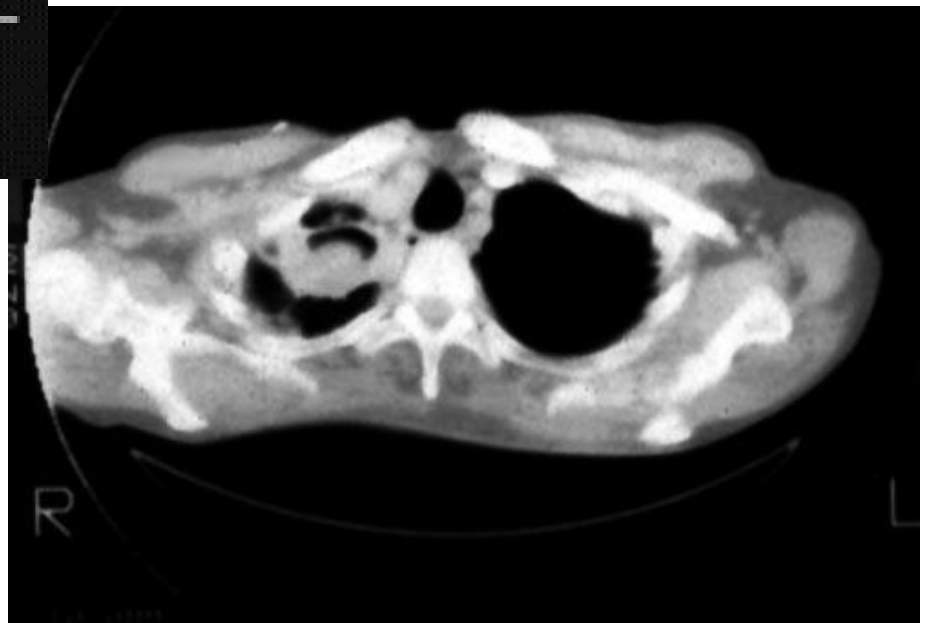
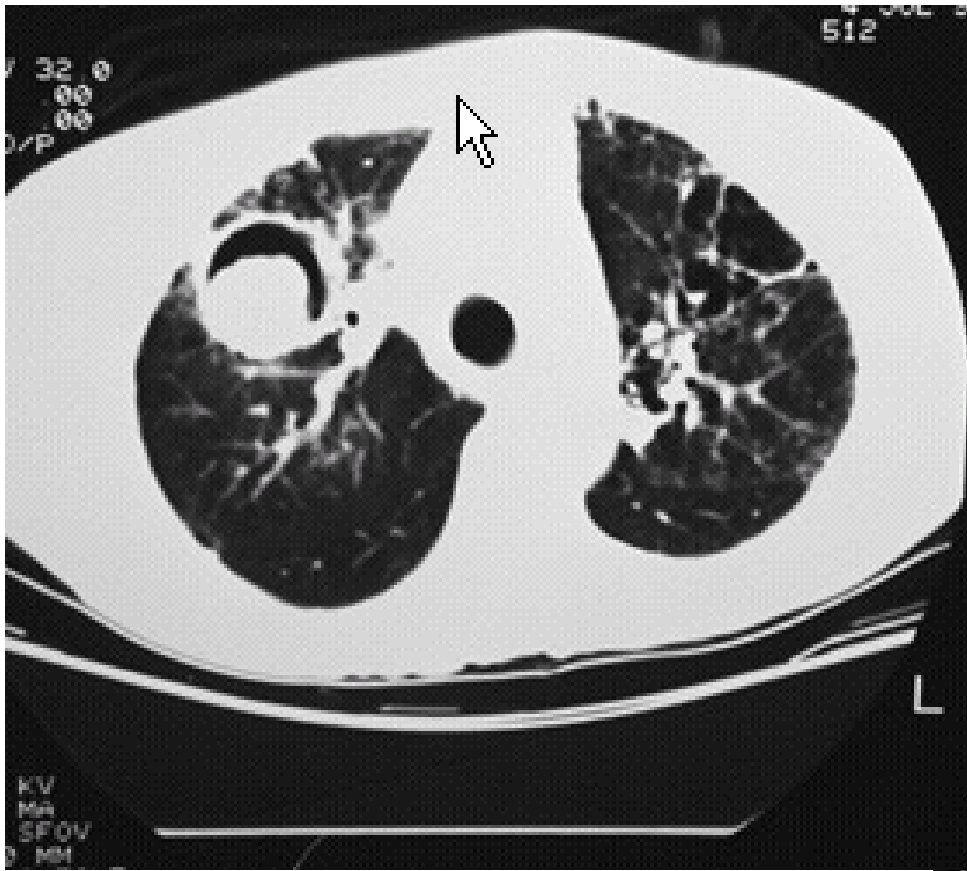
- **Multiple Herde**
 - Liegen meist Pleura- nahe
 - Halten sich nicht mehr an anatomische Grenzen
- **Halo-Zeichen**
- **Air Crescent Zeichen**



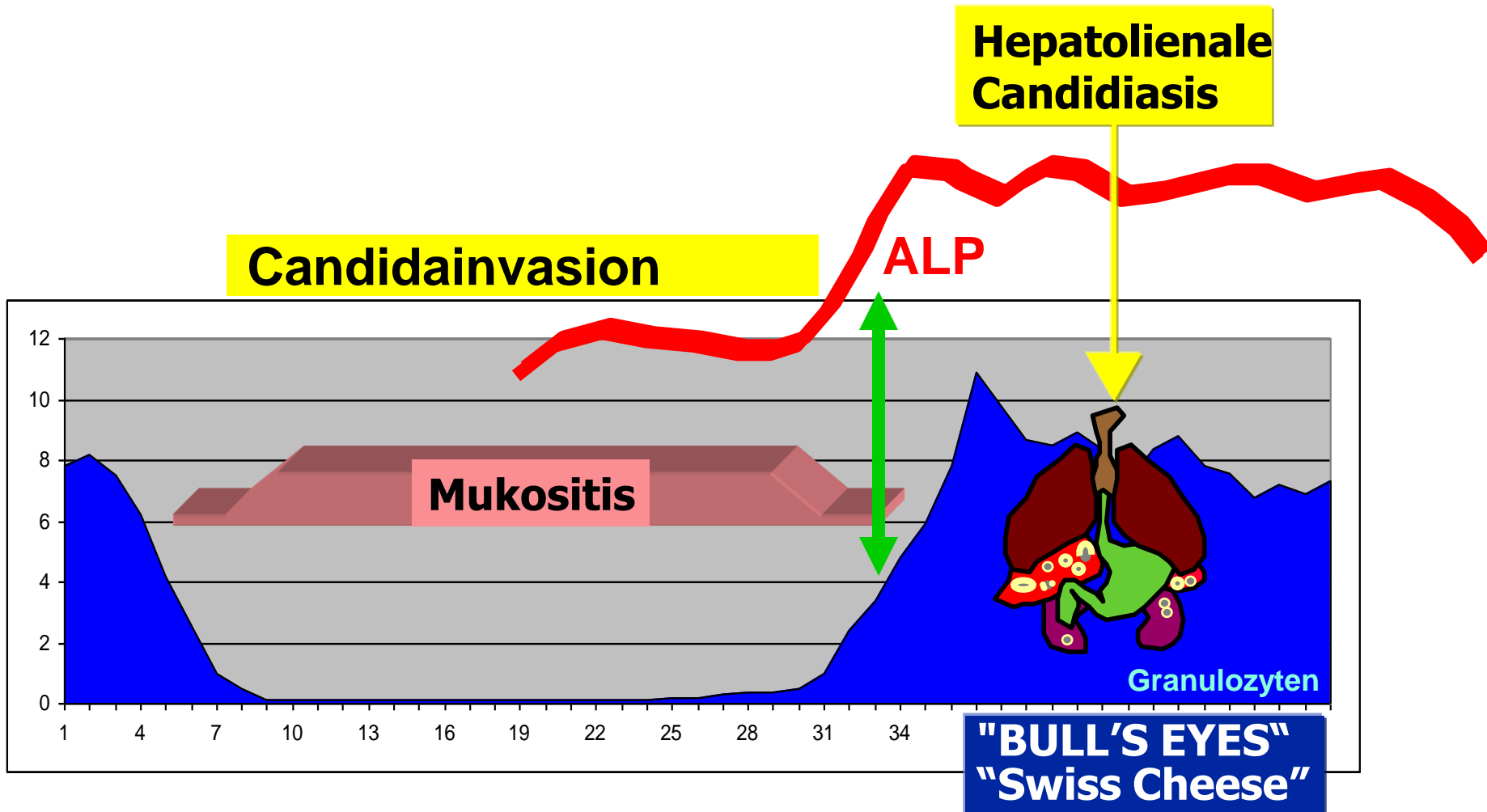
Therapie mit Voriconazol



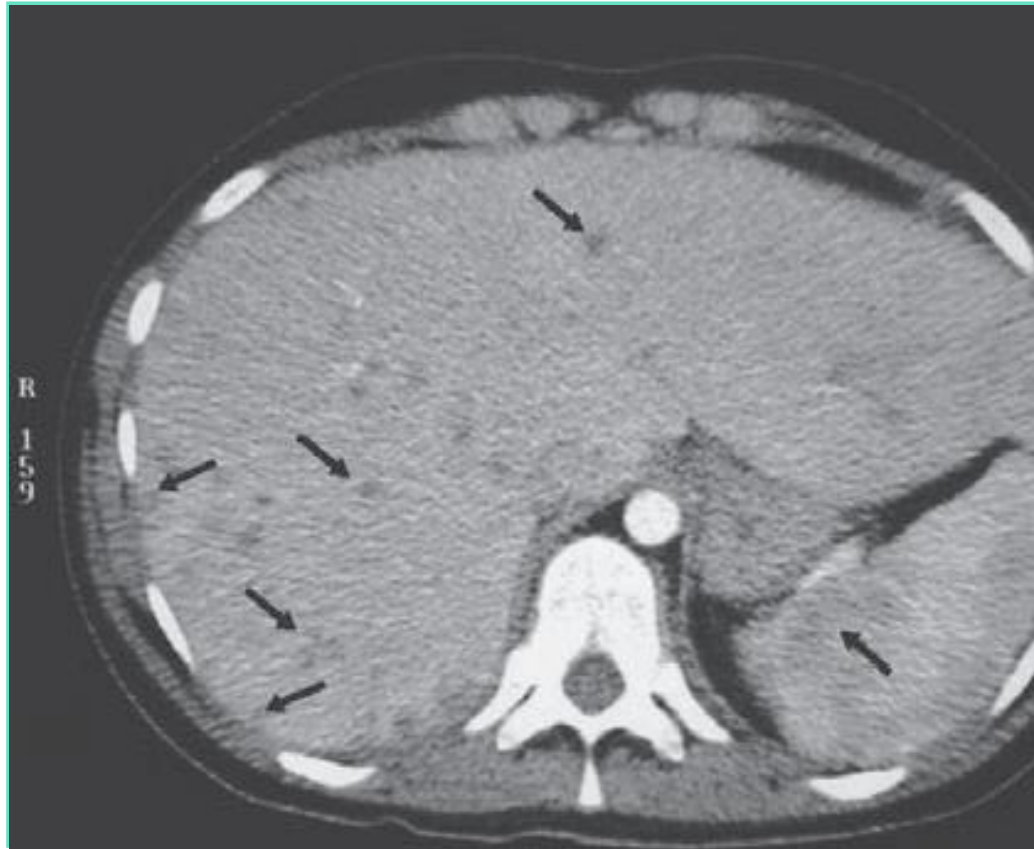




Hepatolienale Candidiasis



Hepatolienale Candidiasis

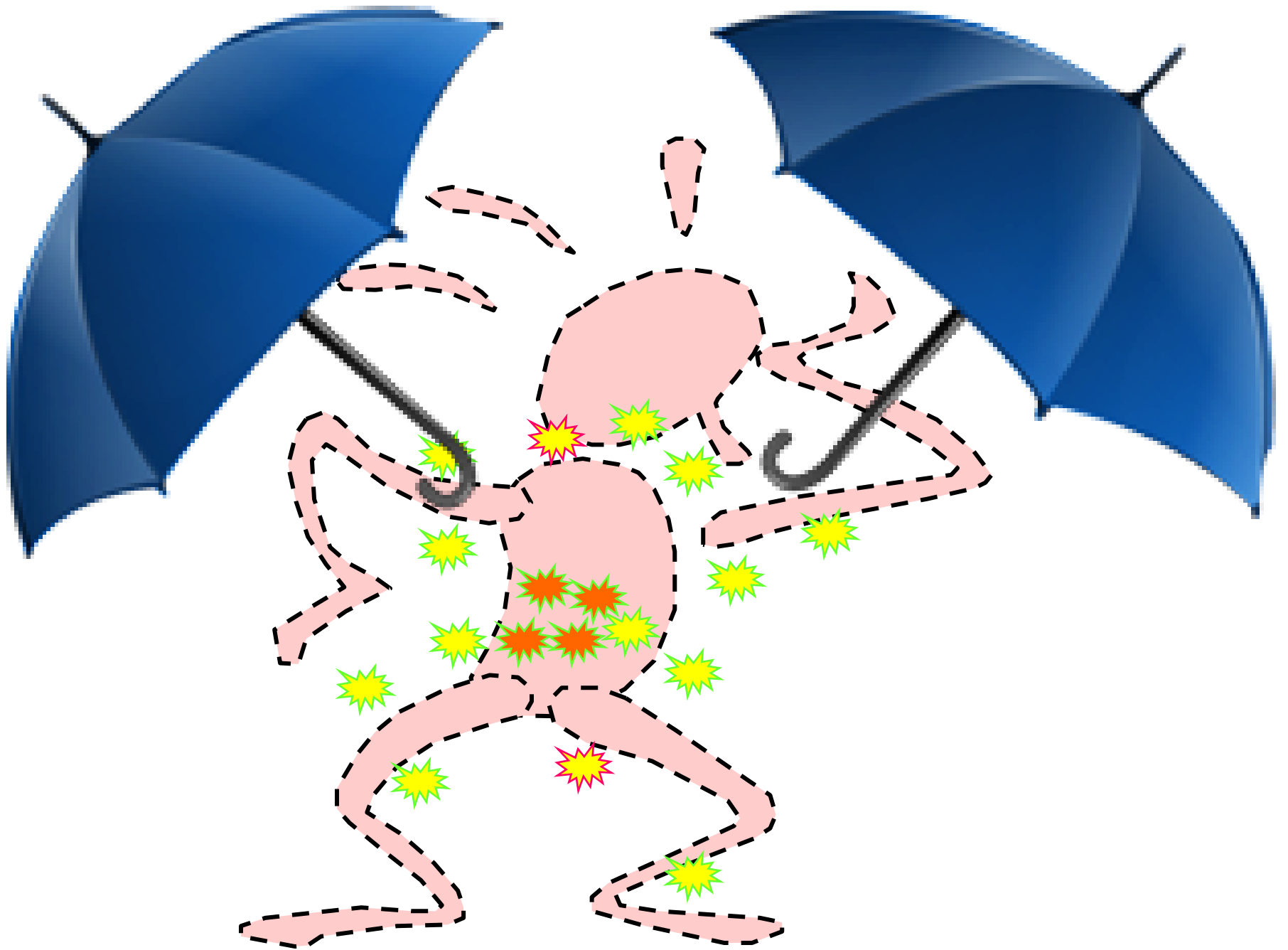


Hepatolienale Candidiasis

- **Anstieg der Cholestaseparameter**
 - Beim Anstieg der Granulozyten
- **Sonografische oder radiologische Darstellung multipler Rundherde**
 - Wiederholung der Sonografie wenn Leukozyten über mehrere Tage wieder da

Umgang mit Aplasiepatienten auf der Intensivstation

- **Gute Hygiene**
- **Invasivität reduzieren**



Umgang mit Aplasiepatienten auf der Intensivstation

- Gute **Hygiene**
- **Invasivität** reduzieren
- **Schnelle** und **breite** antibiotische Abdeckung bei Fieber
- Bei persistierendem Fieber unter Breitspektrum an **Pilze** denken

