

Neutropenisches Fieber

Univ. Prof. Dr. D. Geissler
1. Med. Abt
Lkh. Klagenfurt

1

Immunsystem I

- Grundsätzlich unterscheidet man 2 Komponenten des Immunsystems:

ANGEBORENES IMMUNSYSTEM:

- Zelluläre Bestandteile: Phagozyten (neutrophile Granulozyten, Makrophagen), natürliche Killerzellen
- Lösliche Bestandteile: Lysozym, Komplement, CRP, Interferon

ERWORBENES IMMUNSYSTEM:

- B-Lymphozyten (bilden Antikörper!!!)
- T-Lymphozyten

2

Multiples Myelom und Immunsuppression – warum?

- Antikörpermangel
- Granulozytopenie (zu wenig Abwehrzellen, v.a. nach Chemotherapie)
- Beeinträchtigte Reaktion auf Antigenstimulation (Impfungen!)

es treten vor allem bakterielle Infektionen (in frühen Erkrankungsphasen oft Infekte der Atemwege) aber auch virale Infektionen (Herpes zoster) oder Pilzinfekte auf

Hargreaves et al; J Clin Pathol 1995;48:260-266

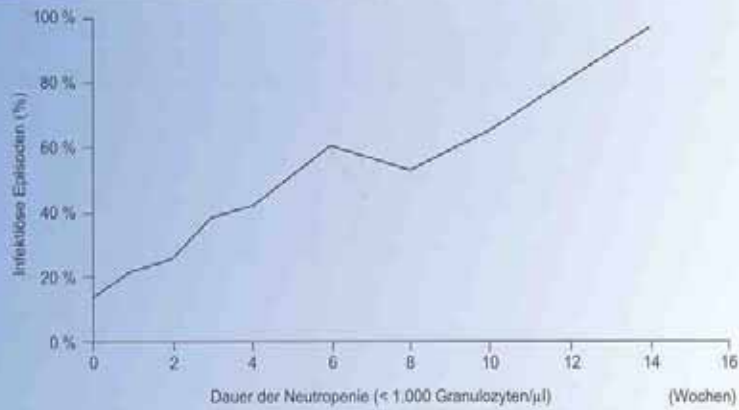
3

Phasen der Immunsuppression-bzw. Rekonstitution nach Stammzelltransplantation

- 1) Niedrige Leukozytenwerte (neutrophile Granulozyten unter 500/ μ l) bis Tag 10-15 nach Hochdosistherapie: in dieser Zeit gestörte Phagozytose von Keimen, gestörte Schleimhautbarriere, Katheterinfektionen etc.
- 2) Nach etwa 3 Monaten hat sich die Phagozytenfunktion wieder erholt
- 3) Bis zu vollständigen Erholung der B- und T-Lymphozytenfunktion dauert es ein Jahr oder länger!!!

Singhal et al, Bone marrow transplantation 1999 23,637-646
Biology of Blood and marrow Transplantation 6:659-734 (2000)

4

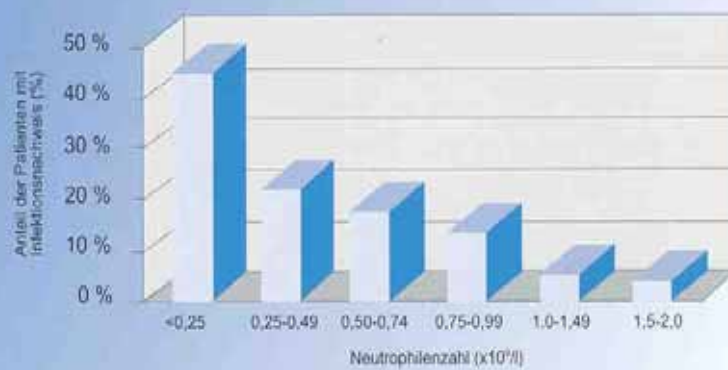


Bodey et al, 1966

Je länger die Neutropenie, desto größer das Risiko einer schwere Infektion

5

Neutropenie und Infektionsrisiko



Wilkinson und Robinson 1992

Je ausgeprägter die Neutropenie, desto größer das Risiko einer schwere Infektion

6

A Serious Clinical Consequence of Neutropenia: FN

FN is defined by

- Temperature $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ for more than 1 hour
- $< 0.5 \times 10^9$ neutrophils/L^{1,3}



Incidence varies depending on

- Chemotherapy regimen
- Type of cancer⁴
- Patient risk factors^{5,6}

¹ASCO recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. *J Clin Oncol.* 1994;12:2471-2508

²Ozer H, et al. *J Clin Oncol.* 2000;18:3558-3585

³ESMO recommendations for the application of haematopoietic growth factors (hGFs).

http://www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm

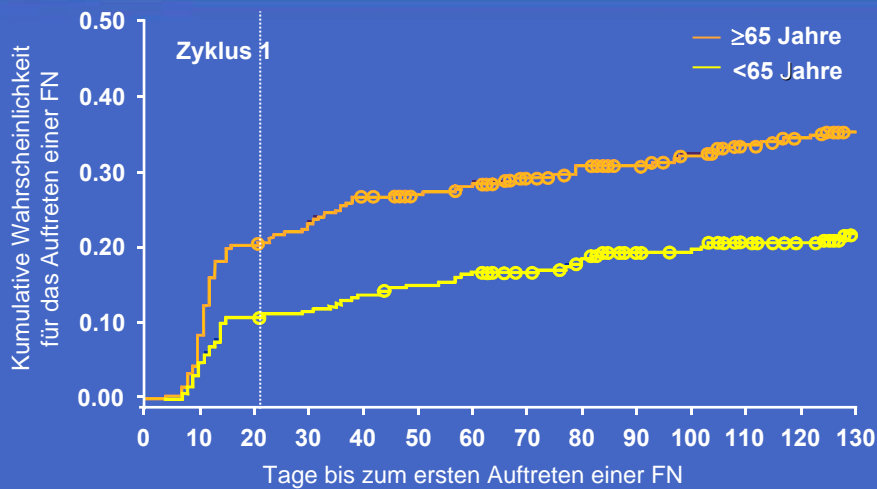
⁴Boyle P, et al. *J Clin Oncol.* 2004;22(suppl 14):886S. Abstract 9706

⁵Smith TJ, et al. *J Clin Oncol.* 2006;24:3187-3205

⁶Aapro MS, et al. *Eur J Cancer.* 2006. In press

7

FN-Risiko nach dem 1. CHOP-Zyklus bei NHL



Lyman G, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:358a. Abstract 1430.

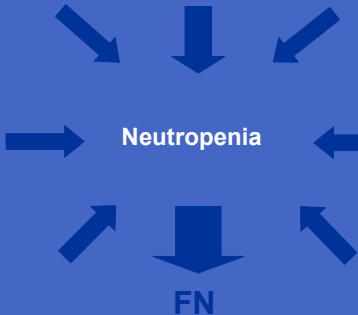
8

Risk Factors for Neutropenia

Independent and disease-related risk factors

- Advanced age > 65 years
- Advanced cancer
- Performance status (ECOG II-IV)
- Bone marrow involvement
- Infection, open wounds
- Renal disease*
Above normal LDH*
Serum albumin > 3.5 g/dL*

High-dose chemotherapy



Prior therapy-related risk factors

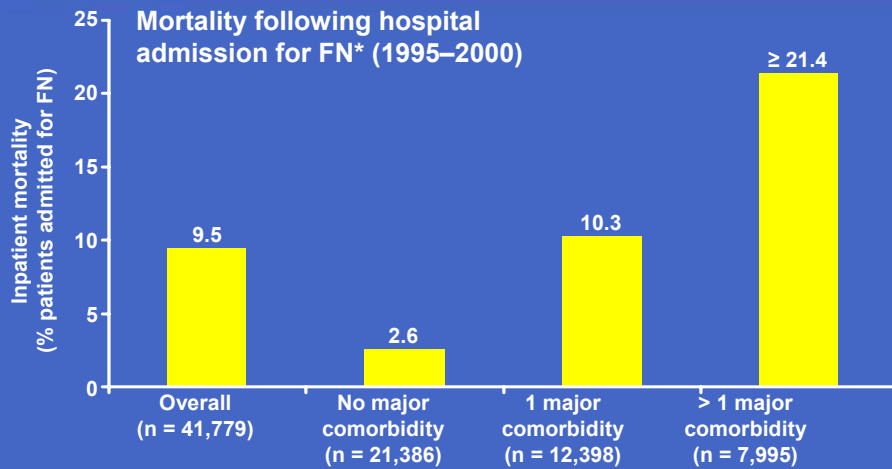
- Low cycle one nadir ANC**
- History of recurrent chemotherapy-induced neutropenia
- Pre-existing neutropenia due to
 - Extensive myelosuppressive therapy
 - Radiation therapy to pelvis or other large regions of bone marrow

*Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)
**Breast cancer
FN = febrile neutropenia
ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group
LDH = lactate dehydrogenase

Silber JH, et al. *J Clin Oncol.* 1998;16:2392-2400
Scott S. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(15 suppl 4):S16-S19
Ozer H, et al. *J Clin Oncol.* 2000;18:3558-3585
Crivellari D, et al. *J Clin Oncol.* 2000;18:1412-1422

9

FN is Associated with Mortality



*Data based on a single admission per patient

Kuderer NM, et al. *Cancer.* 2006;106:2258-2266

10

EORTC and ASCO G-CSF Guideline-Based FN Assessment

STEP 1: Assess FN risk for the planned chemotherapy regimen

- The patient's FN risk should be routinely assessed prior to each chemotherapy cycle
- Dose-dense chemotherapy regimens should always be considered high risk for FN (FN risk $\geq 20\%$)¹
- Patients with NHL > 65 years receiving curative chemotherapy should be considered at high risk of FN²

FN risk $\geq 20\%$

FN risk 10%–20%

FN risk < 10%

PROPHYLACTIC
G-CSF
RECOMMENDED

STEP 2: Assess factors that may increase the risk of FN

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Age ≥ 65 years^{1,2} Poor performance status^{1,2} Advanced disease^{1,2} Serious co-morbidities² Cytopenias due to tumour bone marrow involvement² Female gender¹ | <ul style="list-style-type: none"> Haemoglobin < 12 g/dL¹ Poor nutritional status^{1,2} Combined chemoradiotherapy² Previous episode of FN^{1,2} Open wounds or active infections² |
|--|---|

G-CSF USE
NOT
INDICATED

Overall FN risk $\geq 20\%$

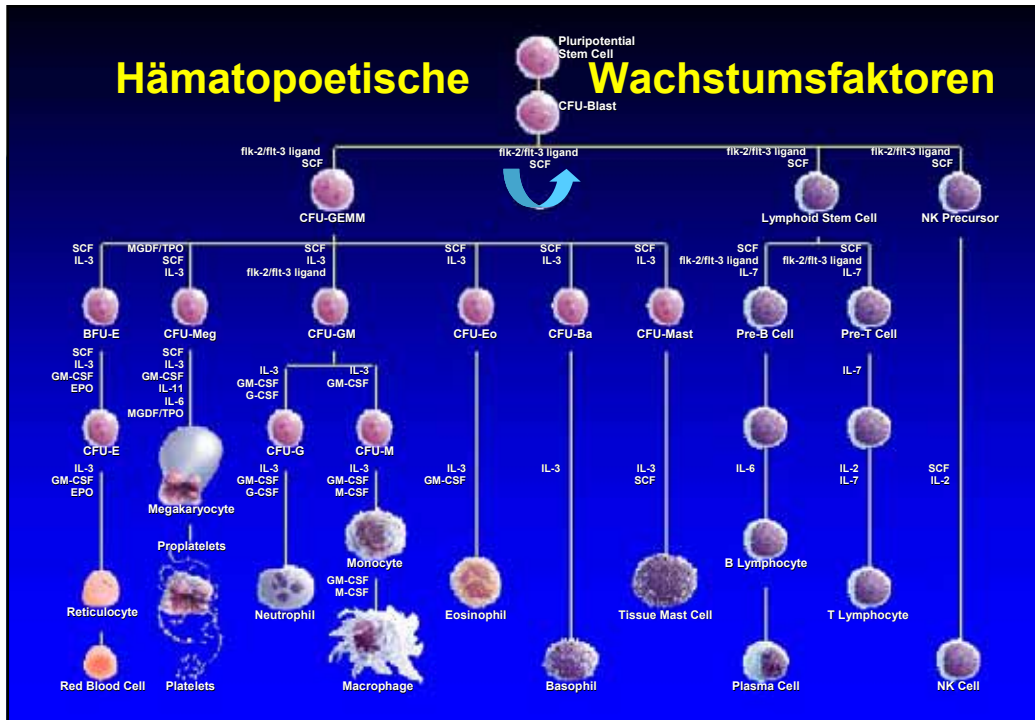
Overall FN risk < 20%

NHL = non-Hodgkin's lymphoma
This algorithm represents a combined interpretation of the 2006 G-CSF guidelines of EORTC and ASCO

¹Aapro MS, et al. *Eur J Cancer*. 2006. In press
²Smith TJ, et al. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-3205

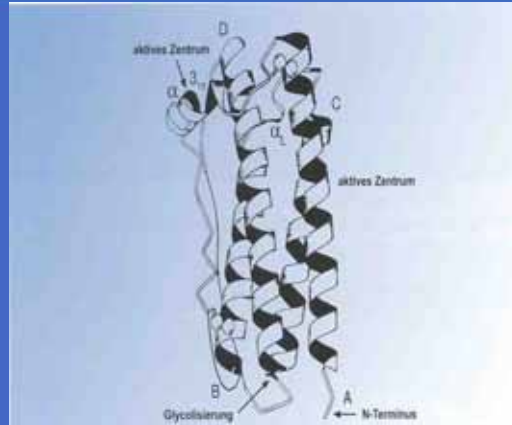
11

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren



Neupogen®

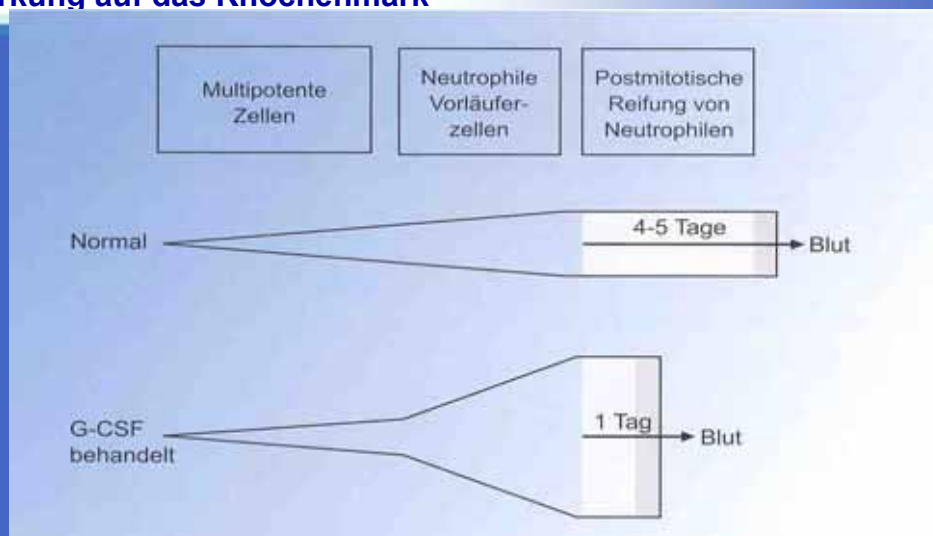
- Filgrastim
- Hämatopoetischer Wachstumsfaktor
- stimuliert neutrophile Granulozyten



nach Hill et al., Proc Natl Acad Sci 90, 1993

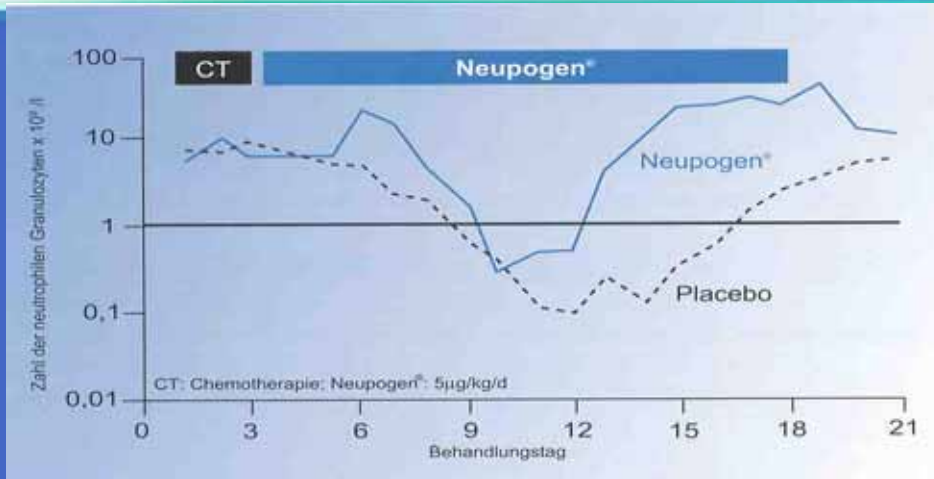
13

Wirkung auf das Knochenmark



14

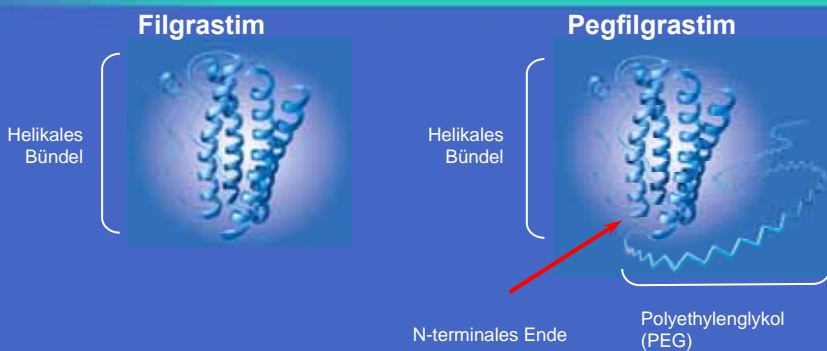
Klinischer Nutzen



Crawford et al., 1991

15

Pegfilgrastim = pegyliertes Filgrastim



18.800 Dalton
renal¹
täglich³

Molekulargewicht
Primärer Eliminationsweg
Verabreichung

39.000 Dalton
Neutrophilen-vermittelt²
1x/CT-Zyklus⁴

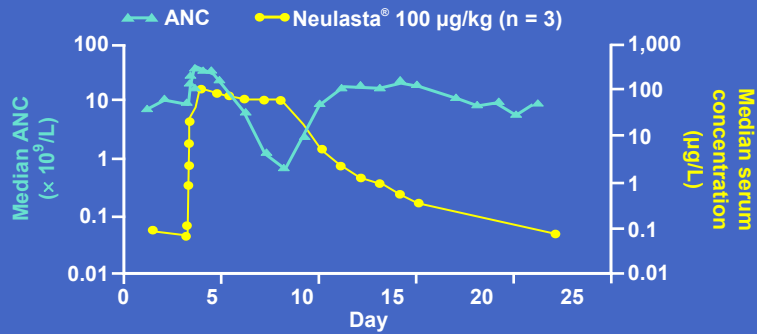
1. Roskos et al, Clin Pharmacol Ther 1999; Amgen, data on file; 2. Johnston et al, J Clin Oncol 2000; Roskos et al, Clin Pharmacol Ther 1999; Amgen, data on file; 3. Fachinformation Neupogen®, Stand März 2002; 4. Fachinformation Neulasta®, Stand August 2002

16

Prolonged Action with Neulasta® (Pegfilgrastim)

Neulasta®

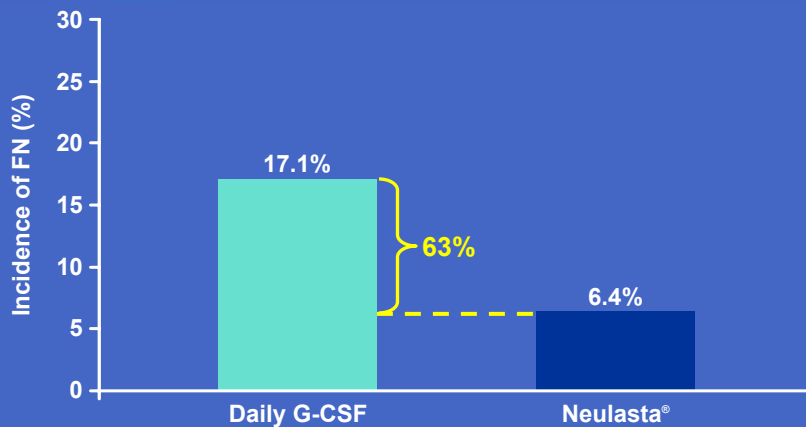
- Pegylated filgrastim → longer action
- Provides sustained stimulation of neutrophil production during neutropenia
- Self-regulated clearance mechanism allows Neulasta® to clear as the neutrophils recover



Molineux G, et al. *Exp Hematol.* 1999;27:1724-1734
 Graph adapted from Johnston E, et al. *J Clin Oncol.* 2000;18:2522-2528

17

Neulasta® (Pegfilgrastim) Showed a 63% Relative Reduction in FN Incidence



Adapted from von Minckwitz G, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23(suppl):731. Abstract 8008

18

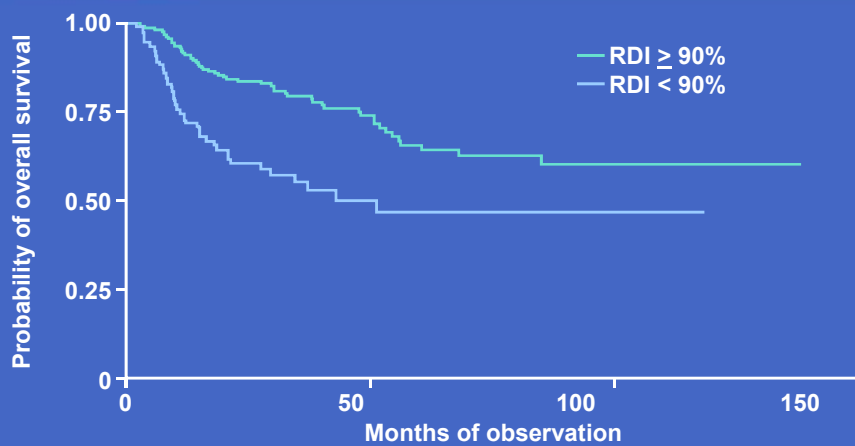
Vorteile der Prophylaxe

Wirkung

Parameter	Prophylaxe	Therapie
Inzidenz febriler Neutropenien	+	-
Inzidenz dokumentierter Infektionen	+	-
Dauer febriler Neutropenien	+	+
Tage mit Fieber	+	-
Antibiotikagabe	+	+/-
Krankenhausaufenthalte	+	+/-
Neutropenie-bedingte Mukositiden	+	n.a.
Dosisreduktion und Intervallverlängerung	+	n.a.

19

Full-Dose Chemotherapy on Schedule Increases the Likelihood of Survival for NHL Patients



RDI = relative dose intensity

Pettengell R, et al. *Eur J Cancer*. 2006. Abstract 0185

20

NCCN Richtlinien für das Management älterer Krebspatienten

- **Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren bei Patienten >70, die CHOP oder eine Chemotherapie ähnlicher Intensität erhalten (CAF, FEC 100, AC)**
- **Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren bei AML-Patienten >60 nach Induktions- und Konsolidierungstherapie**

Balducci L, et al. *Oncologist*. 2000;5:224-237.

Primäre vs. sekundäre Prophylaxe

- **Primäre Prophylaxe**
 - ab der ersten Chemotherapie Inzidenz einer febrilen Neutropenie >20%
z.B. SZT; DHAP; TAC
 - Dosis intensivierte Chemo.: z.B.: CHOP-14; BEACOPP int
 - Besonderes Risiko: alte P. mit NHL
- **Sekundäre Prophylaxe:**
 - nach schwerer Neutropenie < 500/µl und/oder Fieber
 - wenn Therapieziel gefährdet

22

Einteilung FN

- **FUO: fewer of unknown origin**
- **Klinisch gesicherte Infektion: eindeutig lokalisierter Befund (zb. Pneumonie)**

23

Einteilung nach Risiko

- **Ausmaß d. Neutropenie (<500/ul)**
- **Dauer d. Neutropenie**
 - Niedrig Risiko: < 5d**
 - Standardrisiko: 6-9d**
 - Hochrisiko: >10d**

24

Einteilung nach Risiko

- **Schwere der Infektion:**
 - septischer Schock**
 - Lungeninfiltrate**
 - ZNS-Infektion**

25

Gesicherte Infektion

- **Bacteriämie: pos. Blutkultur (zwei separat abgenommene BK)**
- **Lungeninfiltrate: Bronchoskopie u. BAL**
- **Abdominelle Infektionen: gestörte SH-Barriere, Stuhlkulturen**
- **Katheterinfektion: ZVK, PAC, gerötete Einstichstelle**
- **Harnwegsinfekte**

26

Erregerspektrum

Erregernachweis in ca. 50%

- **Grampos. Bakt.: koagulase neg. Staph.**
 - Staph. aureus**
 - Streptokokken spp.**
 - Enterokokken**
 - Corynebact.**

27

Erregerspektrum

- **Gram neg: E. coli**
 - Klebsiellen**
 - Pseudomonas aeruginosa**
- **Anaerobier: Clost. difficile**
 - Propionibact. spp.**
- **Pilze: Candida spp.**
 - Aspergillus spp.**

28

Infektionsmanifestationen

- **Fieber > 38°C**
- **Bacteriämie**
- **Sepsis, sept. Schock**
- **Pneumonie**
- **Hautinfektionen: Punktionsstellen**
 - PAC**
 - venöse Zugänge**

29

Infektionsmanifestation

- **orale Mucositis**
- **nekrotisierende Stomatitis**
- **Parodontitis**
- **Pharyngitis**
- **Sinusitis**
- **Ösophagitis**
- **Enterokolitis, fieberhafte Diarrhoe**
- **Perianale od. urogenitale Infektion**

30

Klinische Diagnostik

- Haut- SH- Veränderungen
- Eintrittsstellen zentraler od. peripherer Venenzugänge, PAC!
- exakte klinische Untersuchung
- Röntgen-Pulmo
- CT-Diagnostik
- OB-Sono

31

Mikrobiologische Diagnostik

- Blutkulturen: peripher, ZVK, PAC
aerob/anaerob
jeweils 2 separat abgenom.
- Harnkultur
- Stuhlkultur bei Diarrhoe: inkl. Clostr. Diff. Enterotoxin,
Candida

32

Mikrobiologische Diagnostik

- **Wundabstrich**
- **Liquorkultur**
- **Punktionsmaterial (Pleura, Aszites,...)**

33

Diagnostische Kriterien für Pilzinfektionen

- **Kulturnachweis aus sterilem Material:**
 - Blut**
 - Pleuraerguss**
 - BAL**
 - Lungenbiopsat**
- **Histolog. Nachweis**
- **neu aufgetretene Lungeninfiltrate (CT!)**

34

Therapie allgemeine Richtlinien

- **Patienteninformation: Auftreten von Fieber**
- **Fieber häufig einziges Infektionszeichen**
- **Sofortige (< 2h) empirische Therapie**
- **Ergänzung nach Kulturergebnis u. Antibiotogramm**
- **Ergänzung bei fehlendem Ansprechen nach 72h**
- **Empirische antimykotische Therapie**
- **Zweit-Mehrfachinfektionen ausschließen**

35

Initialtherapie Hoch-Standardrisiko

- Neutropenie < 500/ul für > 5 Tage**
- **Cephalosporine (3/4 Generation)**
Cefepim 3x2g, Cefpirom 2-3x2g
oder
Piperacillin/Tazobactam 3x4,5g
 - **Ergänzung mit Aminoglycosiden**

36

Initialtherapie Niedrigrisiko

- **Peroral: Ciprofloxacin 3 x 500mg**
Komb. mit
Amoxicillin/Clavulansäure
3 x 625mg
- **i.v.: Cephalosporine: Ceftriaxon 1 x 2g**
Ceftazidim 3 x 2g
Cefepim 2 x 2g

37

Infektionsprophylaxe

- **Expositionsprophylaxe: Händedesinfektion**
Nahrungsmittel
Bauarbeiten
- **Umkehrisolation**
- **Selektive orale antibiotische Prophylaxe**
- **Wachstumsfaktoren**

38

Antibakterielle /-mykotische Substanzen

- Cotrimoxazol
- Colistin
- Ciprofloxacin
- Amphotericin B Suspension
- Nystatin
- Fluconazol
- Posaconazol

39

Modifikation nach 72 h Hochrisiko

- persistierendes neutropenisches Fieber
- CRP-Anstieg
- Wiederholung d. Diagnostik: Röntgen-Pulmo
CT-Lunge
- Umstellung: Carbapeneme: Imipenem
Meropenem
und
Glycopeptide: Vancomycin
Teicoplanin

40

Antimykotika - Therapie

- **anhaltendes neutropenisches Fieber**
> 7 Tage
 - **Auftreten von neuen Lungeninfiltraten:**
 - **Amphotericin B, liposomales Amphotericin B, Fluconazol, Voriconazol, Caspofungin, Posaconazol**
- ATYPISCHE PNEUMONIE? CMV? PNEUMOCYSTIS C:?**

41

Infektprophylaxe bei Immunsuppremierten

WORAUF SOLLTE MAN ACHTEN?

- Händehygiene
- Expositionsprophylaxe (resp. Infekte, Kontakt mit kranken Personen, Kontakt mit Tieren)
- Ernährung

Gilt vor allem für Patienten nach autologer Stammzelltransplantation!

42

Lebendimpfstoffe:

- Unter gar keinen Umständen verabreicht werden sollten:
 - BCG (Tuberkulose) •Varicellen
 - oraler Polio-Lebendimpfstoff (Kinderlähmung)

- Unter speziellen Umständen:
 - Gelbfieber (für manche Destinationen obligat bzw. bei Reisen in Endemiegebiete in Afrika und Südamerika)
 - CAVE: auch bei Gesunden oft schwere Impfreaktionen
erst 24 Monate nach Transplantation
 - Masern, Mumps, Röteln
 - Typhus: nur bei Reisen in Endemiegebiete
-> sehr strenge Indikationsstellung!!!

Wolfe;Clinical Infectious diseases 1997;25:177-86
Ljungman et al; Bone marrow Transplantation 2005;35:737-746

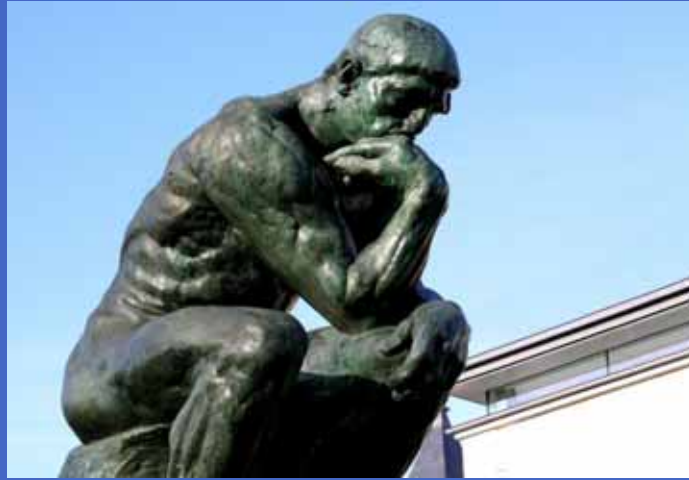
43

Impfungen nach autologer Transplantation:

Erreger	Impfzeitpunkt	Beispiel
Tetanus/Diphtherie/ Pertussis/Polio/HiB	12/14/24 Monate nach Transplant	Pentavac®
Hepatitis B	12/14/24	EngerixB ®
Pneumokokken	12	Pneumovax 23 ®
Meningokokken	12	Mencevax ACWY®
Influenza	>6 Monate nach Transplant	
Masern/Mumps/Röte In	24 Monate nach Transplant	MMR Triplovax ®

44

Ende



45