

Gefahr für Jung und Alt - respiratorische Infekte

Respiratorische Infekte in der Hämatoonkologie

19. September 2022

Thomas Valentin
Klinische Abteilung für Infektiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
LKH Universitätsklinikum Graz

Risikofaktoren für Atemwegsinfektionen in der Hämatoonkologie

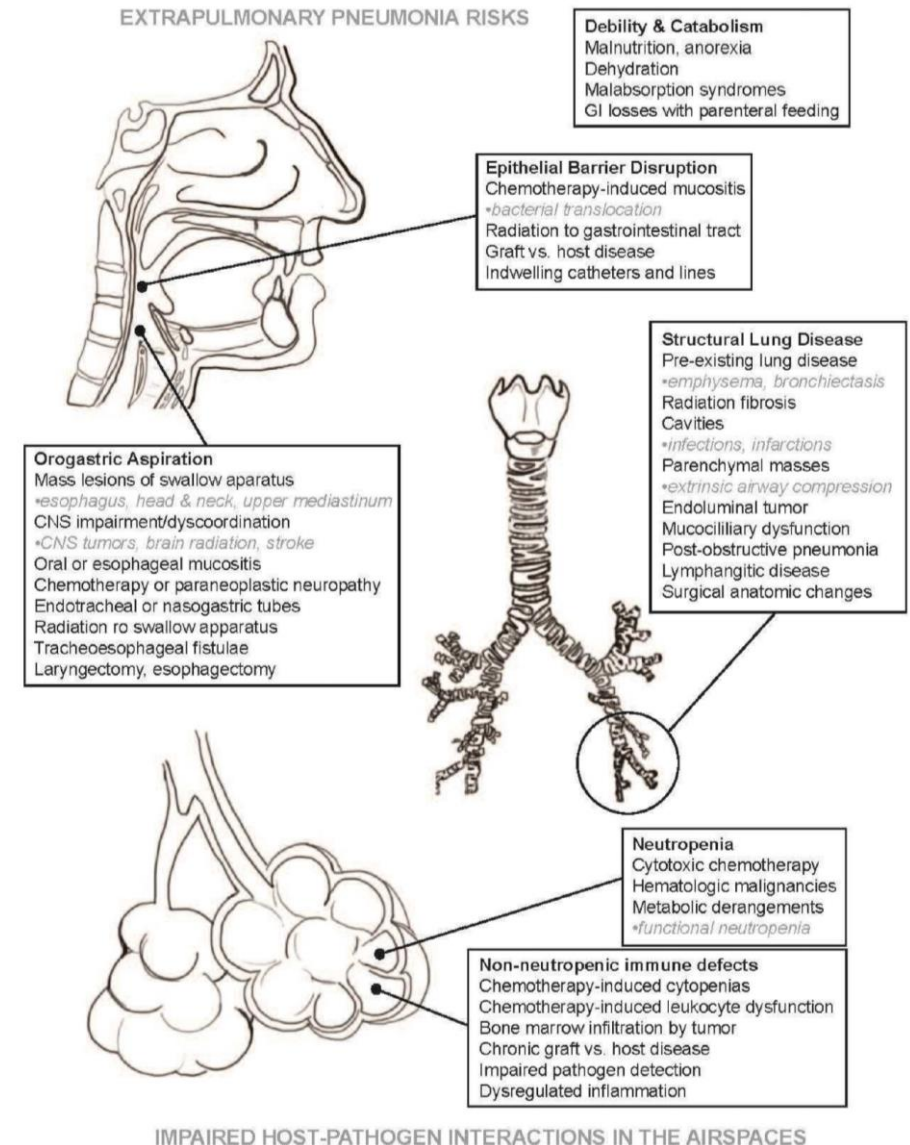
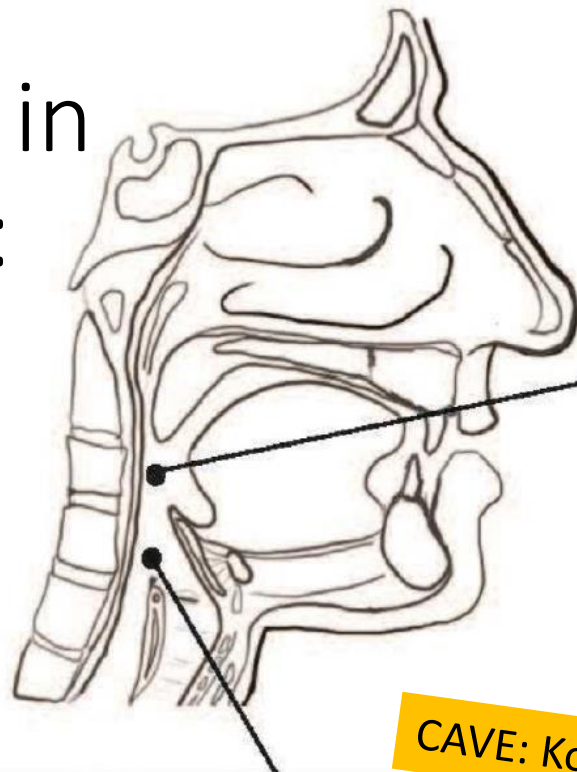


Figure 1. Host factors that promote bacterial pneumonia susceptibility in cancer patients

Risikofaktoren für Atemwegsinfektionen in der Hämatonkologie: extrapulmonal

EXTRAPULMONARY PNEUMONIA RISKS



Debility & Catabolism
Malnutrition, anorexia
Dehydration
Malabsorption syndromes
GI losses with parenteral feeding

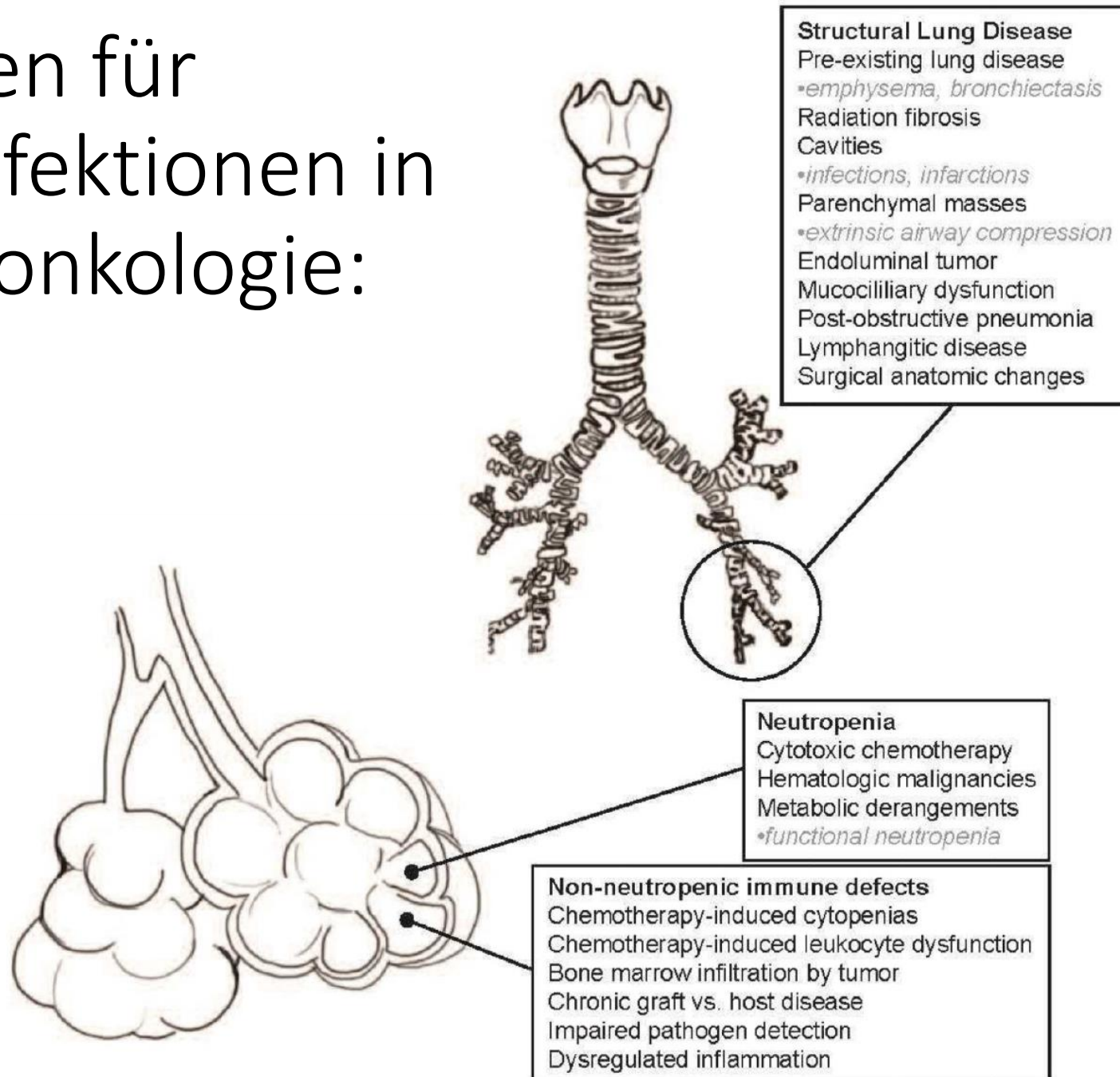
Epithelial Barrier Disruption
Chemotherapy-induced mucositis
•*bacterial translocation*
Radiation to gastrointestinal tract
Graft vs. host disease
Indwelling catheters and lines

CAVE: Kolonisation

CAVE: Kolonisation

Orogastric Aspiration
Mass lesions of swallow apparatus
•*esophagus, head & neck, upper mediastinum*
CNS impairment/dyscoordination
•*CNS tumors, brain radiation, stroke*
Oral or esophageal mucositis
Chemotherapy or paraneoplastic neuropathy
Endotracheal or nasogastric tubes
Radiation to swallow apparatus
Tracheoesophageal fistulae
Laryngectomy, esophagectomy

Risikofaktoren für Atemwegsinfektionen in der Hämatoonkologie: pulmonal



Immunsuppression und Atemwegsinfektionen

- Atemwegsinfektionen sind die häufigsten invasiven Infektionen bei Immunsupprimierten
- Routine-Prophylaxe ändert das Spektrum hin zu seltenen und resistenten Erregern
- Risiko für pulmonale Infektionen ist bei soliden Tumoren geringer als bei den meisten hämatologischen Erkrankungen/Therapien.

Risikofaktoren nach Immunsuppression

Art der Immunsuppression	Beispiele aus der Hämato-Onkologie	Risiko-Erreger
Humorale Abwehr	Hypogammaglobulinämie, sekundärer Antikörper-Mangel, Chemotherapie, B-Zell-depletierende Therapie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitis</i>
T-zelluläre Antwort	GvHD-Prophylaxe, T-Zell-depletierende Therapien, verschiedene hämatologische Neoplasien	Mykobakterien, Legionellen, Nocardien, Pneumocystis, Kryptokokken, dimorphe Pilze, Schimmelpilze, CMV, VZV, HSV, Strongyloides, Toxoplasma
Neutropenie	Chemotherapie, Hämatologische Neoplasien	endogene Bakterien (metastatische pulmonale Infektionen), Schimmelpilze, Nocardien
Glucocorticoide	konkomitante Therapie, hämatologische Erkrankungen	Bakterien, Pneumocystis, Nocardien, Aspergillus, CMV, VZV, Strongyloides

Konkomitante CMV-Infektion/Reaktivierung erhöht Risiko für zusätzliche pulmonale Infektion weiter

Infektiöse Ätiologie bei Immunsupprimierten (non-HIV)

Ätiologie	Rate	Anmerkungen
Bakteriell	24-37%	Höher bei Neutropenie
Fungal	14-17%	Höher mit zunehmender Neutropenie-Dauer, Ko-Infektion mit Influenza, SARS-CoV-2 und CMV
Viral	10-14%	Mehr bei T-Zell-Depletion
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5-15%	Ohne Prophylaxe, Risiko steigt mit Cortison
Nocardien	7%	
<i>M. tuberculosis</i>	1%	Je Endemiegebiet
Polymikrobiell	20%	

Risikofaktor: Immunsuppression

Definition:

- Empfänglichkeit gegenüber Infektionen mit Organismen von normalerweise geringer Virulenz ODER
- Höherer Schweregrad von Infektionen.

Zunahme von

- Anzahl immunsupprimierter Personen
- Langzeitüberleben mit Immunsuppression
- Spektrum der Immunsuppression

Ursachen:

- Bessere und differenziertere Behandlungsmöglichkeiten
- Verbesserung bei Screening, Prophylaxe und Therapie opportunistischer Infektionen

Hochrisikosituationen für Infektion

- Rasch progrediente Tumorerkrankung
- Rezente HSCT, insbesondere mit GvHD
- Rezente infektiöse Komplikation (bakteriell, viral...)
- Evtl. Kolonisation mit MDR Organismen
- Neutropenie (Dauer, ANC-Werte)
- Hochdosis-Corticosteroidtherapie
- Rezente Intensivierung immunsuppressiver Therapie

Neutropenie

- Infektionsrate historisch ca. 46 / 1000 Tage Neutropenie bzw. 0,76 Episoden pro 30 Tagen.
- Focus oft nicht detektiert
- Falls identifiziert, dann häufig Atemwegsinfektion, v.a. bei Mucositis oder Aspiration.

Pathogens of special concern in neutropenic pneumonia.

Gram positive bacteria	Gram negative bacteria	Viruses
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.*	Influenza A/B viruses
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	Parainfluenza 1–3 viruses
<i>Staphylococcus aureus</i> *	<i>Escherichia coli</i> *	Human metapneumovirus
<i>Nocardia</i> spp.	<i>Enterobacter cloacae</i> *	Adenoviruses
<i>Rhodococcus equi</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> *	Cytomegalovirus
	<i>Citrobacter</i> spp.*	Respiratory syncytial virus
Fungi	<i>Serratia marcescens</i> *	Varicella-zoster virus
<i>Aspergillus</i> spp.*	<i>Acinetobacter baumannii</i> -complex	Human herpes virus 6
<i>Fusarium</i> spp.	Nontypeable <i>Hemophilus influenzae</i>	
<i>Pseudallesheria boydii</i>	<i>Proteus</i> spp.*	Mycobacteria
<i>Scedosporium</i> spp.		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>		acid fast, non-tuberculous mycobacteria
<i>Blastomyces dermatitidis</i>		
<i>Coccidioides immitis</i>		Other organisms
<i>Mucor</i> spp.*	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Rhizopus</i> spp.*		<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Pneumocystis jirovecii</i>		<i>Legionella</i> spp

**Resistenzraten:
Lokale Epidemiologie**

* particular risk for antimicrobial resistance, depending on local exposure patterns

Spektrum nach Erwerb

Art	Beispiele
Ambulant erworben	<p>Übliche <u>CAP-Erreger</u> (Pneumokokken, <i>Haemophilus influenzae</i>...), häufiger auch nach viralen Atemwegsinfektionen</p> <p>Primär virale Infektionen (Influenza, Parainfluenza, RSV, Metapneumovirus, Adenoviren, Coronaviren...)</p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Nicht-tuberkulöse Mykobakterien</p> <p>Pilze (<i>Cryptococcus neoformans</i>, Schimmelpilze v.a. <i>A. fumigatus</i>, <i>Pneumocystis jirovecii</i>)</p> <p>(<i>M. tuberculosis</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>)</p>
Nosokomial	<p>Übliche <u>HAP/VAP-Erreger</u> (Enterobacterales, Acinetobacter, Pseudomonas), Hämatogene Absiedelung bei Bakteriämie oder Fungämie (RF: Neutropenie).</p>
Reaktivierung	<p>CMV, Strongyloides stercoralis, <i>C. neoformans</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, NTM, <i>M. tuberculosis</i>.</p>

CAVE: Resistenten / Prophylaxe

CAVE: Vortherapie / Kolonisation

Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

Tab.3: Auswahl typischer Konditionen mit schwerer Immunsuppression [6].

Typische Konditionen mit schwerer Immunsuppression

- 1) Neutropenie ($< 1000/\mu\text{L}$ Neutrophile)
- 2) Iatrogen-medikamentöse Immunsuppression (z. B. systemische Steroide (≥ 20 mg Prednison bzw. Äquivalent täglich über ≥ 14 Tage oder kumulative Dosis von > 700 mg)
- 3) Transplantation solider Organe
- 4) Stammzelltransplantation
- 5) HIV-Infektion bzw. $\text{CD4} < 200/\mu\text{L}$
- 6) Antikörpermangelsyndrome
- 7) Angeborene Immundefekte
- 8) Aktive hämatologische Erkrankung mit assoziierter schwerer Immunsuppression

Eine schwere Immunsuppression liegt in der Regel nicht vor bei schwerer Nephro- und Hepatopathie [7, 8], Diabetes mellitus [9] oder struktureller Lungenerkrankung ohne systemische Steroidtherapie [10], ebenso nicht bei Tumorerkrankungen ohne Neutropenie [11] .

schwere
Immunsuppression

CAP: CRB-65-Score

Tab. 4 CRB-65-Index [13, 56, 61].

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien
1) Atemfrequenz ≥ 30 /min
2) diastolischer Blutdruck ≤ 60 mmHg oder systolischer Blutdruck < 90 mmHg
3) Bewusstseinstrübung
4) Alter ≥ 65 Jahre

0 Punkte: Letalität 0-2%

1-2 Punkte: Letalität 6-13%

3-4 Punkte: Letalität 23-34%

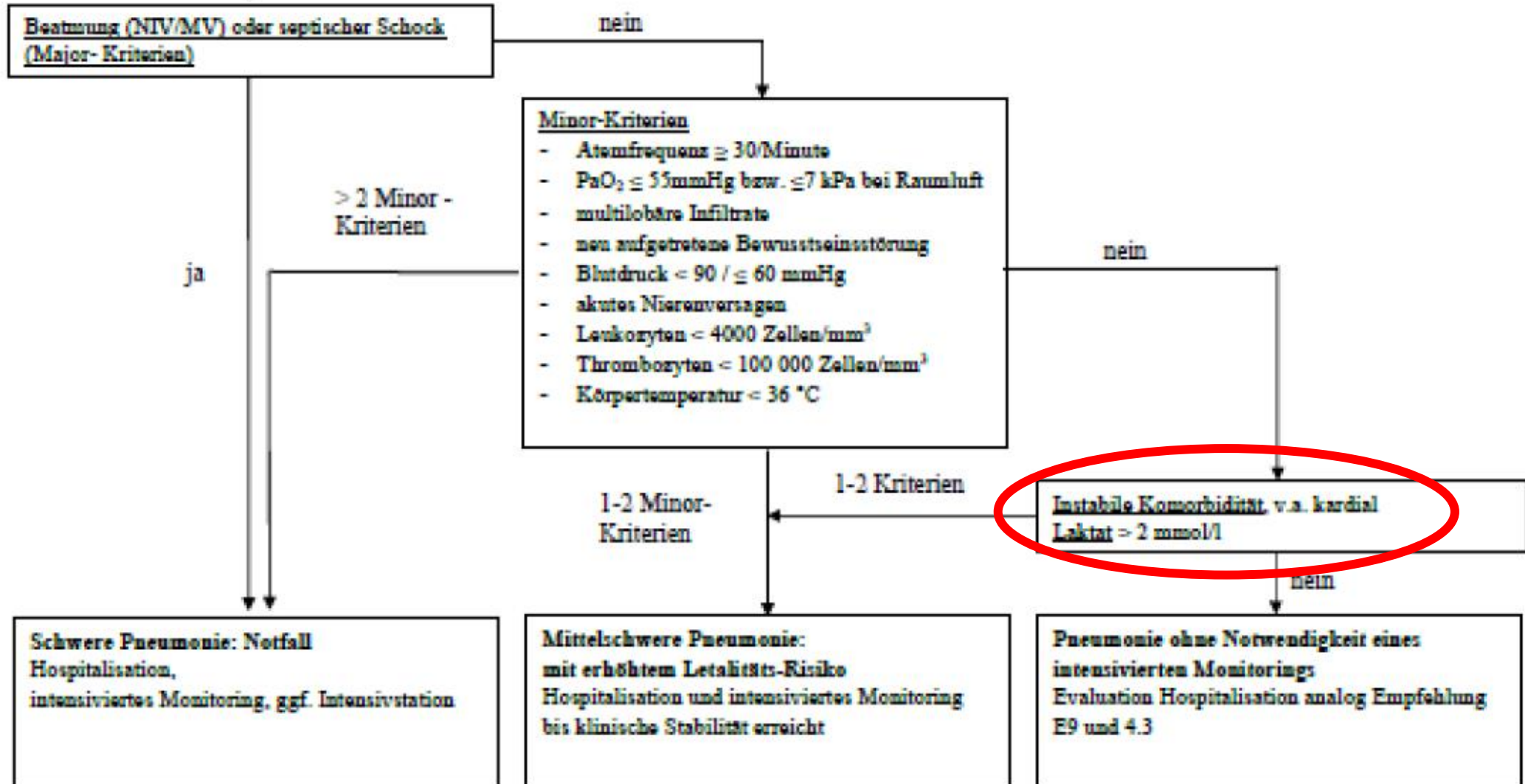
Zusätzliche Risikofaktoren:

1. Funktioneller Status („chronische Bettlägerigkeit“, d.h. $> 50\%$ des Tages \rightarrow stärkster unabhängiger Letalitätsprädiktor)
2. Instabile Komorbiditäten (cardial, cerebrovasculär, renal, **onkologisch**, hepatisch)
3. Oxygenierungsstörung ($SO_2 < 90\%$)

Risikostratifizierung in der Notaufnahme

Evaluation akute Organdysfunktion, validiert durch Kriterien

Definition individuelles Therapieziel



Diagnostik

- Ersteinschätzung: RR, HF, AF, SO₂, Vigilanz
- Anamnese und klinische Untersuchung
- Frühzeitige Bildgebung
- Mikrobiologische Diagnostik essentiell
- Invasive Maßnahmen (BSK, Biopsien) oft notwendig zur korrekten Diagnose bei Immunsuppression
- Immunsupprimierte haben auch höheres Risiko für Dissemination aus pulmonaler Infektion (z.B. in ZNS bei Mykobakterien, Nocardien oder Schimmelpilzen) → Hautzeichen? Weitere Herde?

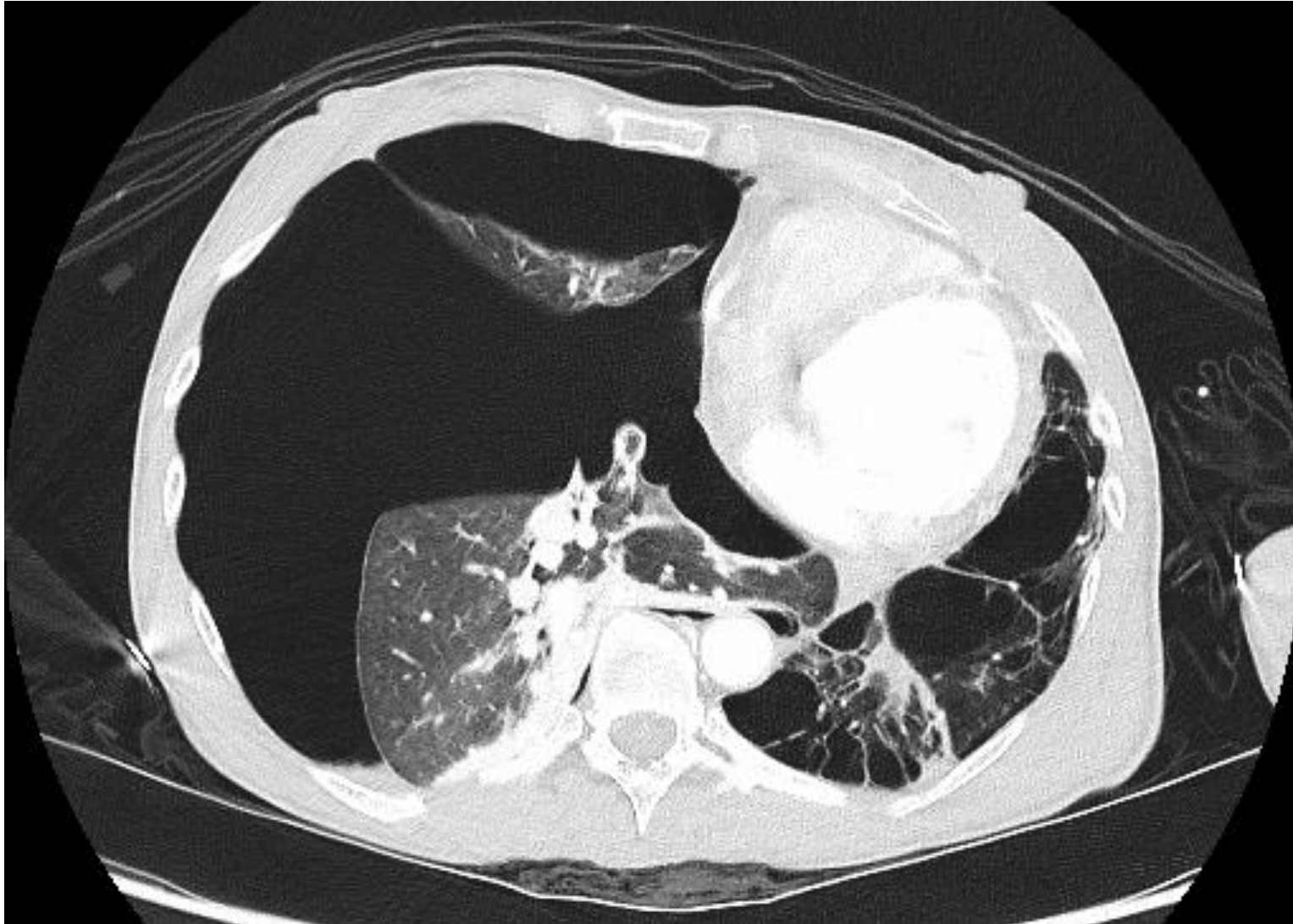
Diagnostik bei Immunsuppression

- Bei immunsupprimierten Patient*innen ist meist eine stationäre Aufnahme zur Abklärung erforderlich
- Thoraxröntgen und Sputumkultur sind oft nicht ausreichend
- Antikörper-Bestimmungen sind für die akute Fragestellung unzureichend → Antigen oder PCR zusätzlich zur Kultur.
- Neutropenie und dann Rekonstitution → ThRö/CT verschlechtert.
- Mehrfachinfektionen möglich, sowohl gleichzeitig als auch sequentiell
- Differenzierte Interpretation der Laborergebnisse

Radiologische Hinweise

Bild	Mögliche Ätiologie
Akute (multi-)fokale Konsolidierung	Bakterielle Pneumonie, (mykobakteriell, Nocardien, fungal)
Große Rundherde, subakut	Pilze, Nocardien
Subakute, diffuse Veränderungen (mikronodulär, peribronchovasculär, milchglasartig)	Viral, Pneumocystis
Kavitäre Veränderungen	Schimmelpilze, Mykobakterien, Nocardien, Gram-negative Bakterien (<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>)
„Halo-sign“, „air-crescent sign“	Aspergillus, andere Schimmelpilze, Nocardien, bakteriell, maligne Genese
Pleuraerguss	Bakteriell (parapneumonisch, Empyem), Tb, maligne
Pneumothorax	Pneumocystis, Tuberkulose, Schimmelpilze

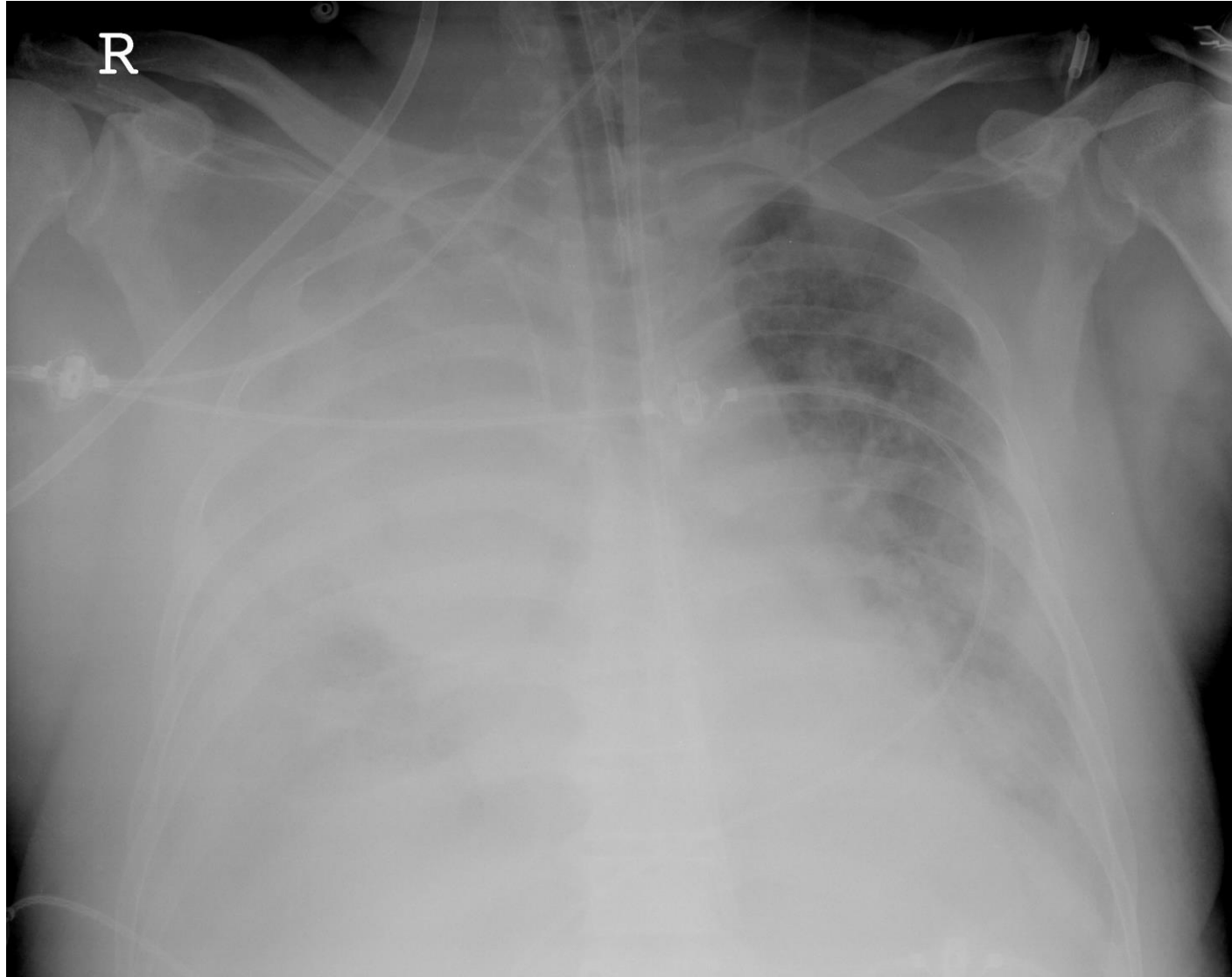
Pneumothorax bei pulmonaler Tuberkulose



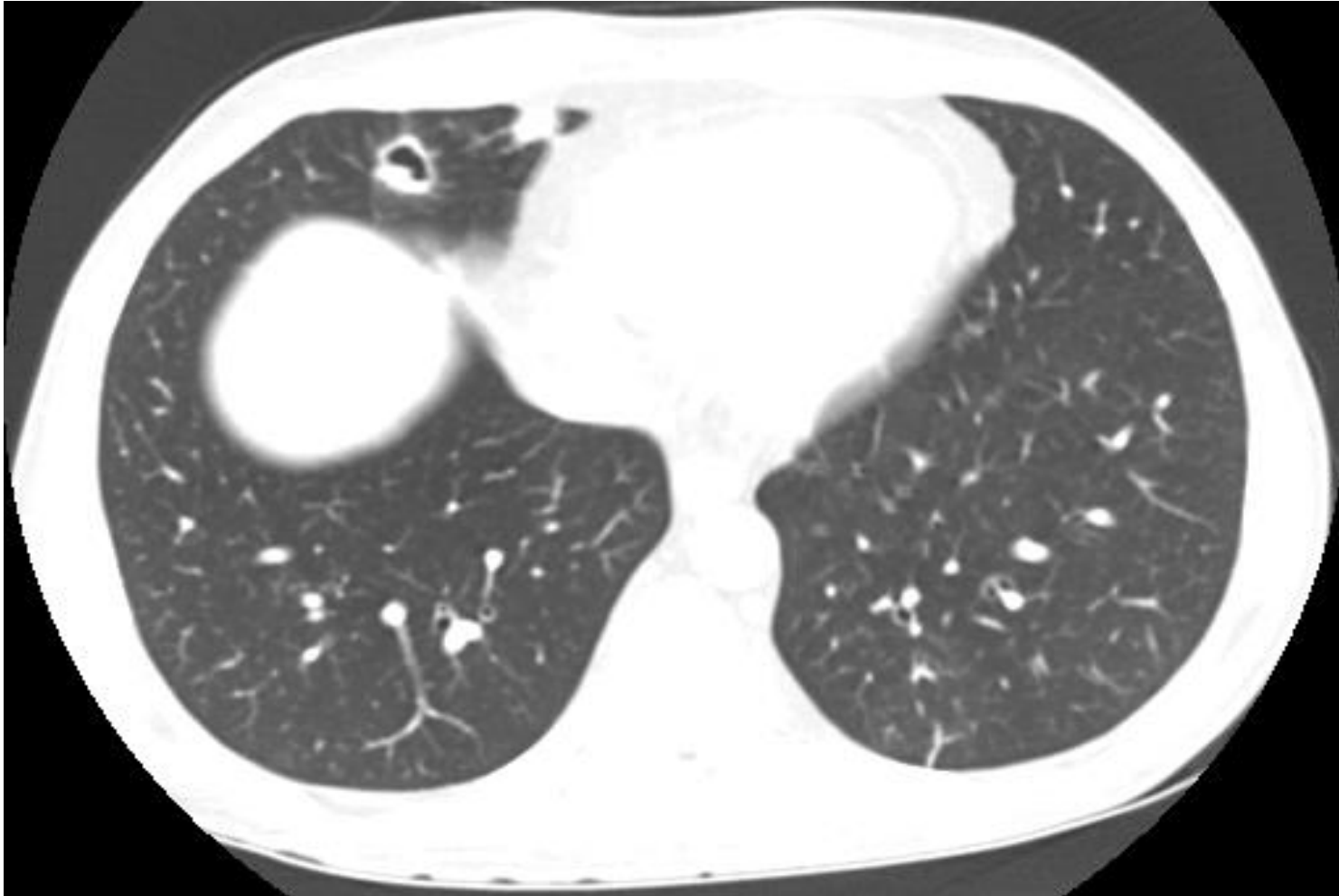
Kavitäre Läsion bei Mucormykose



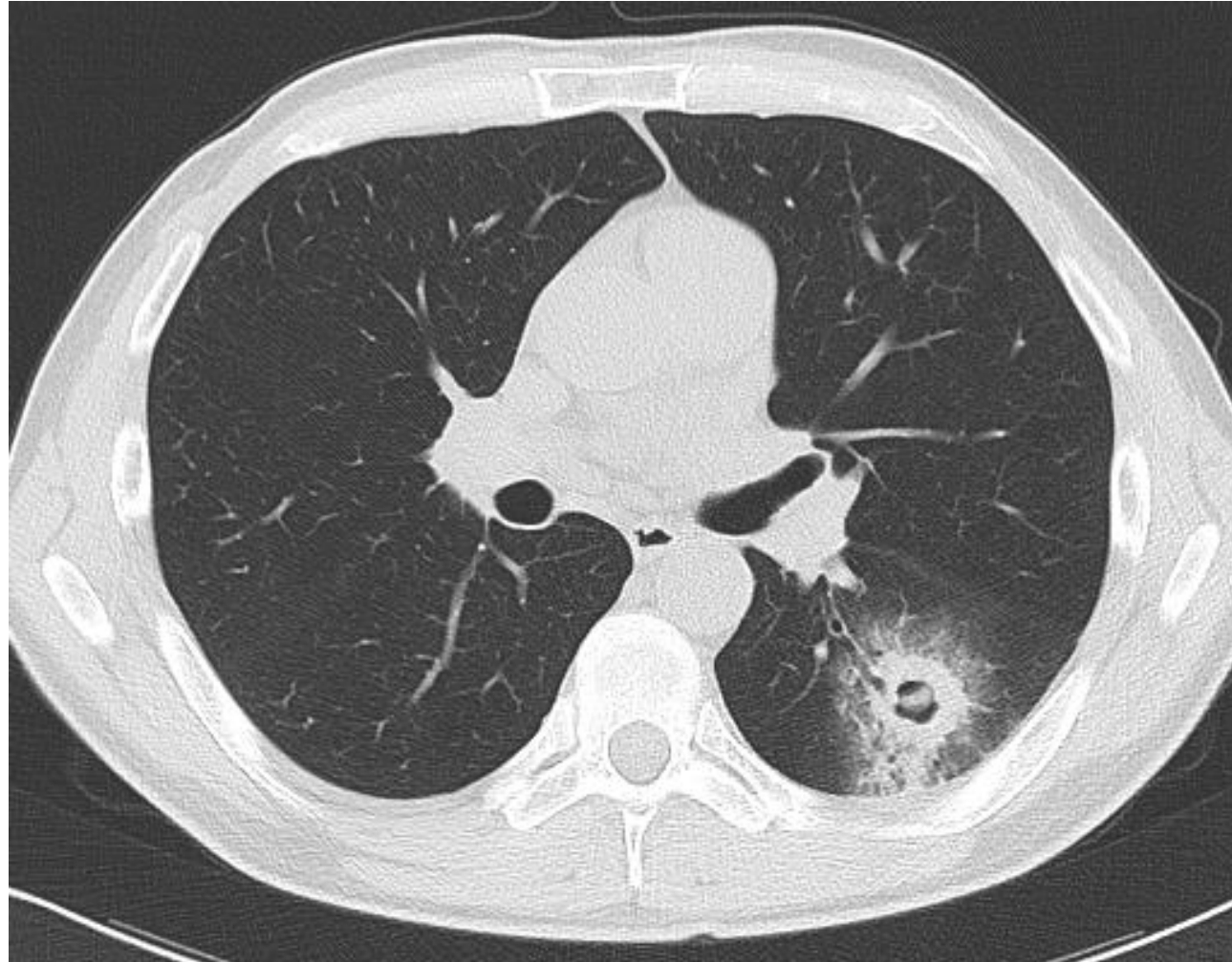
Progression bei Mucormykose



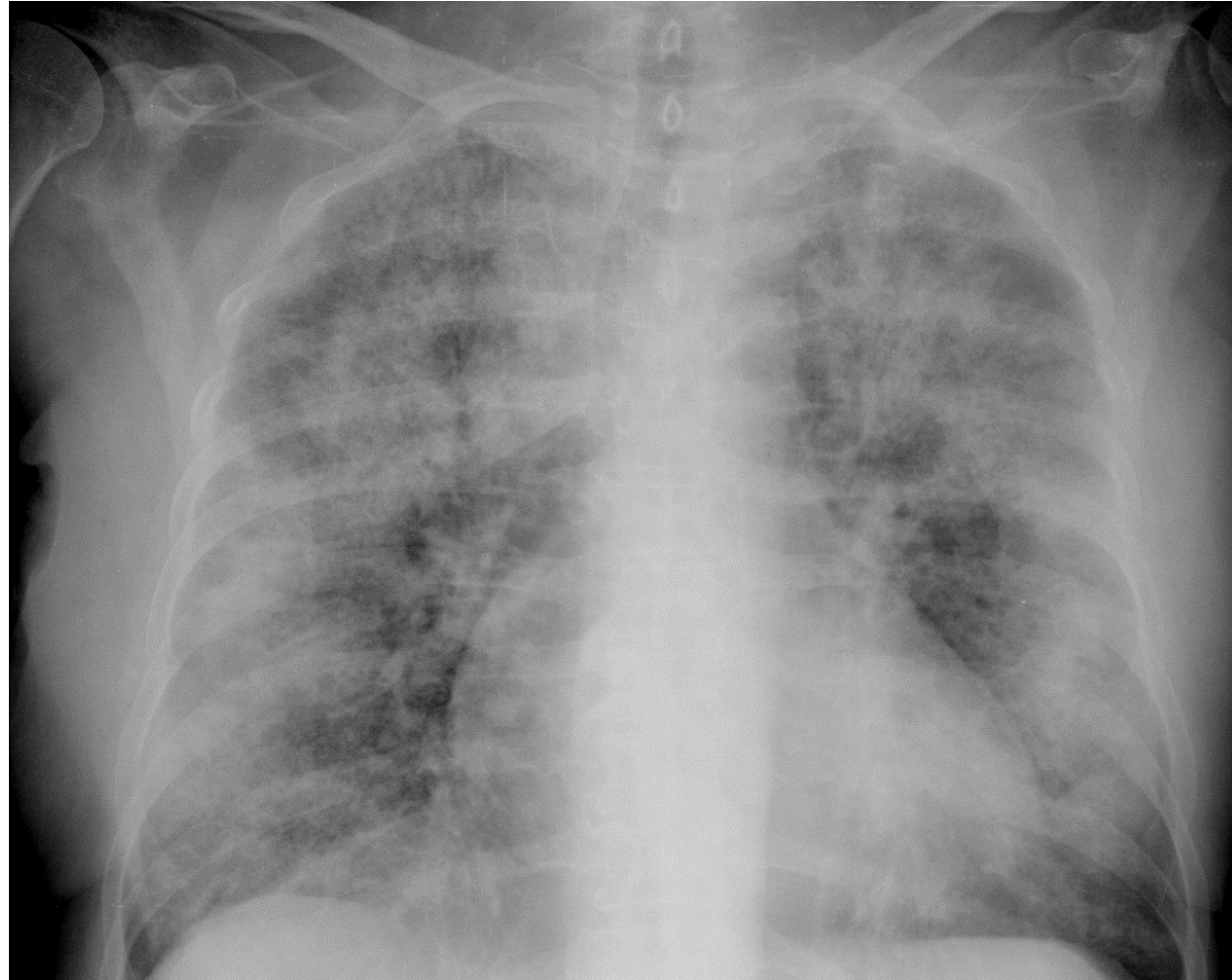
Kavitäre Läsion bei Fusariose



Kaverne mit Halo-sign bei Aspergillose



Diffuse bilaterale Infiltrate bei Influenza-ARDS



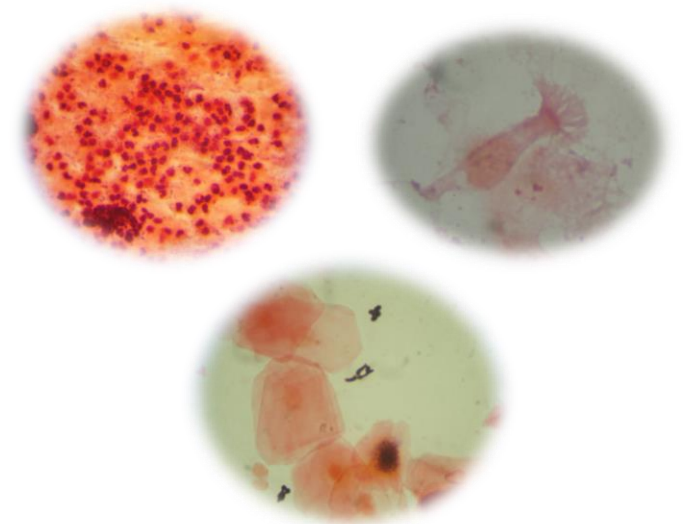
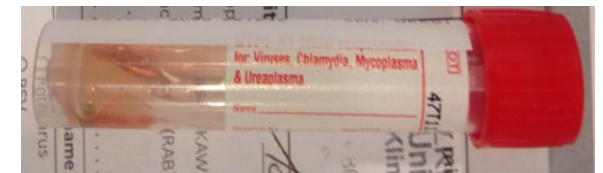
Nicht-Infektiöse Ätiologie bei Immunsupprimierten

- PAE
- Neoplastisch
- Strahlungspneumonitis
- Atelektase
- Lungenödem
- Medikamentös-toxisch
- Alveolarblutung
- Transfusionsreaktion (TRALI)
- PTLD
- Bronchiolitis obliterans



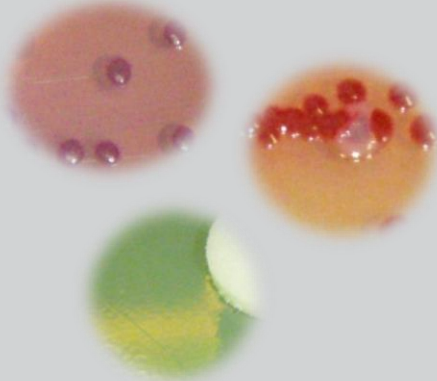
Diagnostik: Labor

- Routine-Labor + Blutkulturen
- PCRs auf respiratorische Erreger (z.B. SARS-CoV-2, Influenza, RSV) → Nasopharyngealabstrich
- Sputumkulturen (CAVE: bei Neutropenie selten purulentes Sputum), Gram-Präparat, ZN-Färbung
- Evtl. Harn: Legionellen/Pneumokokken-Antigen-Test
- Weitere Diagnostik je Risikoprofil: GM, 1,3-BDG, CMV, Adenoviren, Cryptokokken-Ag, ...



Tab. 7 Interpretation von Sputumkulturen. Häufige und seltene Erreger ambulant erworbener Pneumonien bei Diagnostik aus dem Sputum.



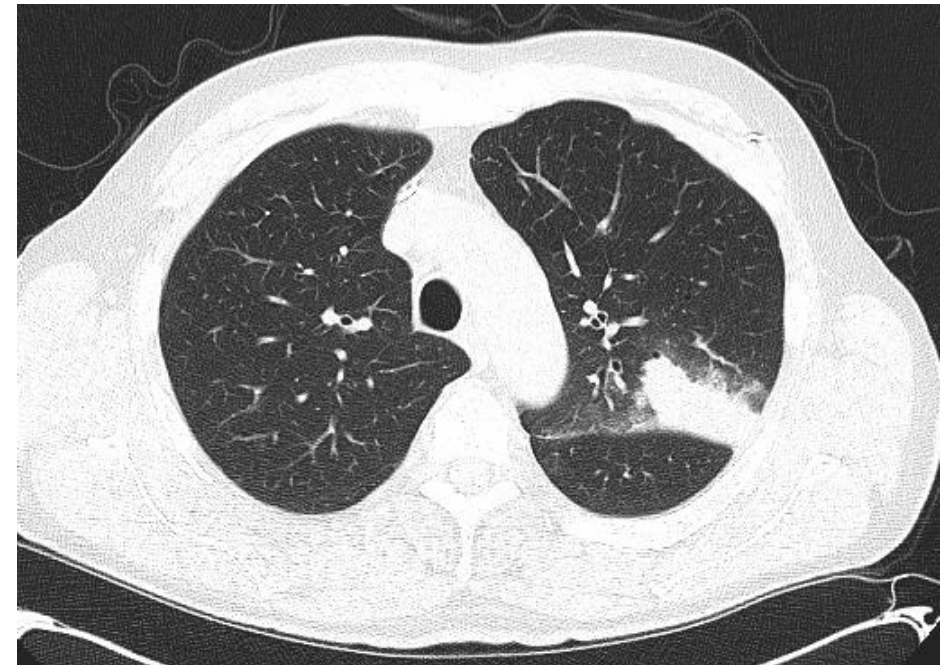
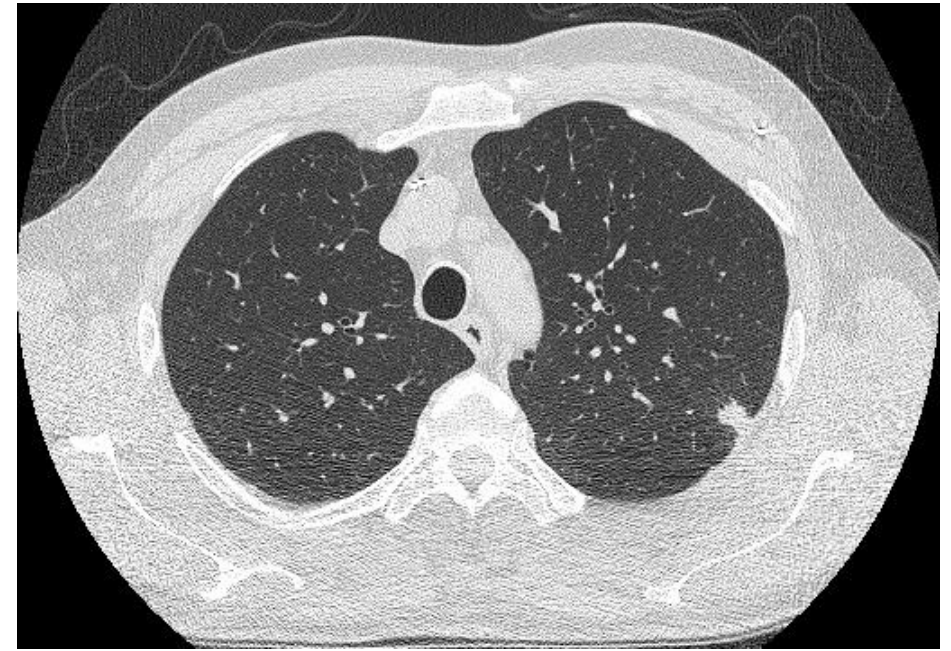
Häufige und mögliche Erreger	Seltene Erreger	Keine Erreger
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Enterobakterien (<i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>) - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - vergrünend wachsende Streptokokken - <i>Staphylococcus epidermidis</i> und andere koagulase-negative Staphylokokken - Enterokokken - Corynebakterien - Neisserien (außer (sehr selten) <i>N. meningitidis</i>) - <i>Haemophilus spp.</i> (außer <i>H. influenzae</i>)¹ - <i>Candida spp.</i>

¹ *H. parainfluenzae* kann in seltenen Fällen Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie sein.

Weitere Diagnostik

- BSK mit BAL +/- Biopsie
 - frühzeitig planen
 - Early vs late: bessere Ergebnisse bei BSK binnen 4 Tagen vs > 4 Tagen, am besten binnen 24h (75%)
 - Kulturen auf Bakterien, Pilze, Mykobakterien; Galactomannan, PCR auf Pneumocystis, Viren und Bakterien
- CT-gezielte Biopsie je nach Läsion
- Bei spezifischen Hautveränderungen Biopsie (z.B. Schimmelpilze, Kryptokokken, Mykobakterien)

Haut: *C. neoformans*



Therapie: Faustregeln

- Empirische antiinfektive Therapie nach Gewinnung der ersten mikrobiologischen Proben (Blutkultur, Sputumkultur) und individualisiert
- Anamnestische Hinweise sind zu beachten:
 - Beruf
 - Reise
 - Vorkolonisation
 - Vorgeschichte
 - Vortherapie
 - Antimikrobielle Prophylaxe (Rezente Änderung?)
 - Exposition (Viren wie RSV, Influenza, SARS-CoV-2, Tb...)
- Falls möglich, Reduktion der Immunsuppression anstreben

Empirische antibiotische Therapie: Faustregeln

- **NICHT** in der Prophylaxe verwendete Substanzen (oder ähnliche)
- Lokale Epidemiologie
- Je kränker, desto breiter → Alarmzeichen:
 - Hypotonie
 - Hypoxie
 - Meningismus
 - Hämorrhagische Diathese
 - Schwere Hyperglykämie
 - Längere Neutropenie

Ausgewählte Erkrankungen

- *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie
- Aspergillose
- Influenza
- COVID-19
- Mucormykose
- Pulmonale Kryptokokkose
- CMV-Pneumonitis

Pneumocystis jirovecii

Risikofaktoren:

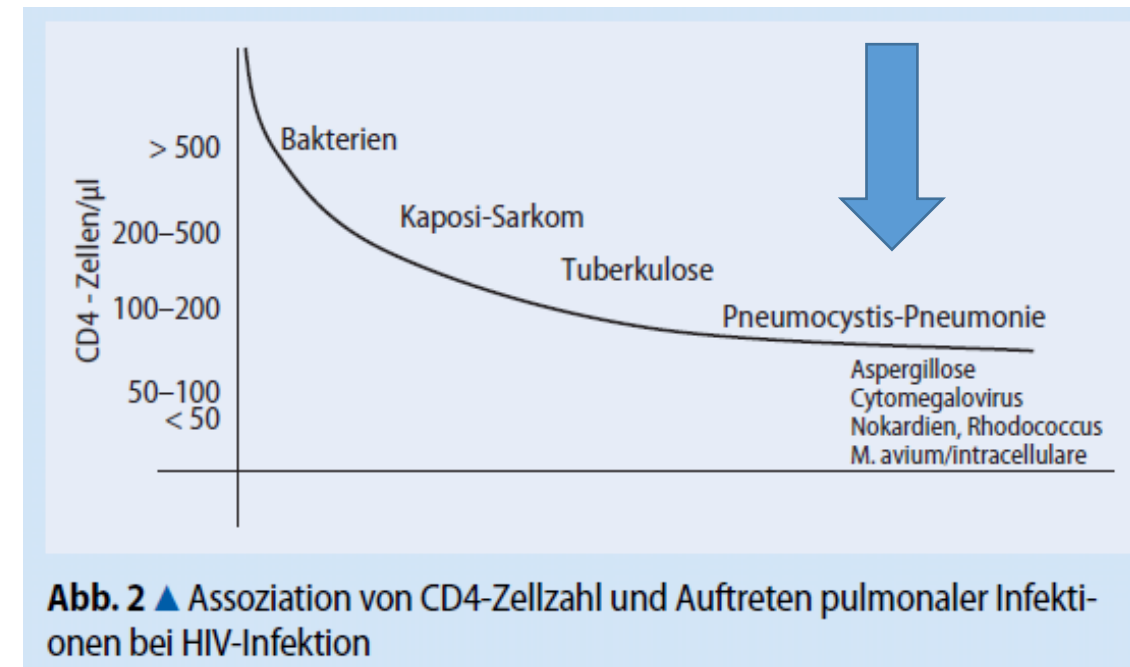
SOT, HSCT, v.a. binnen
6 Monaten

prolongierte Neutropenie

systemische Glucocorticoide
(v.a. > 15mg für > 2 Wochen)

T-Zell-Depletion, MTX,
TNF-alpha-Blocker,
Cyclophosphamid, Rituximab,
CMV-Reaktivierung, ...

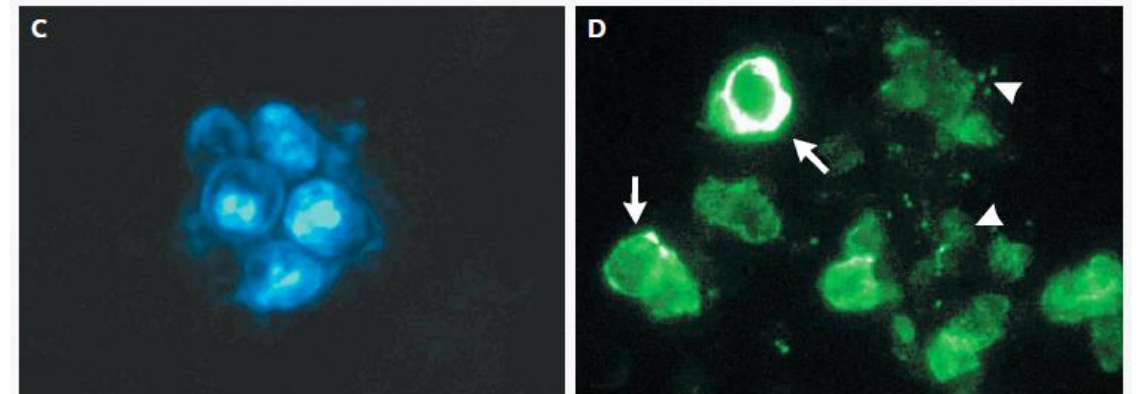
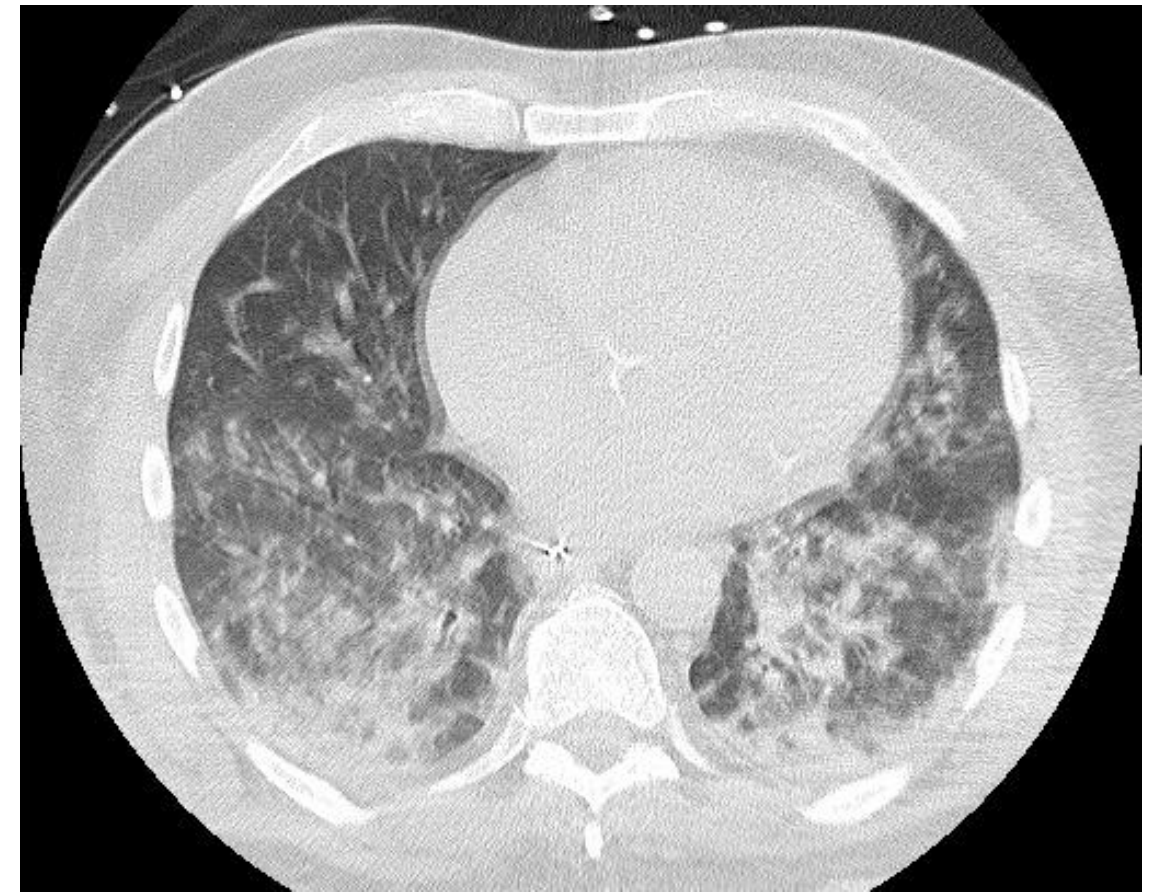
Asymptomatische Kolonisation häufig



Pneumocystis jirovecii

Klinik:

- anfangs relativ geringe radiologische Zeichen
- ausgeprägte Hypoxämie
- Fieber
- Langsam progrediente Dyspnoe
- Nichtproduktiver Husten
- Fulminanter Beginn als Pneumonie bis zum ARDS bei non-HIV-Patienten



Pneumocystis jirovecii

Diagnostik

BSK+BAL bei Verdacht

- Grocott-Färbung
- Modifizierte Giemsa-Färbung
- Immunfluoreszenz
- PCR

Serum-1,3-Beta-D-Glucan

Therapie

Tab. 1 Optionen der Therapie und Prophylaxe bei <i>Pneumocystis-jirovecii</i> -Pneumonie. (Nach [21])		
Substanz	Dosierung	Bemerkungen
<i>Cotrimoxazol</i> (TMP/Sulfamethoxazol) i.v. oder p.o.	15–20 mg TMP-Anteil/kgKG, aufgeteilt in 3–4 Gaben (dies entspricht bei einem 75 kg schweren Patienten mindestens 14 Ampullen Cotrimoxazol à 80 mg/400 mg)	Prinzipiell ist auch die orale Gabe möglich, gerade bei der schweren PcP sollte initial i.v. behandelt werden Cotrimoxazol stellt den Goldstandard der Therapie dar
Begleitende Gabe von <i>Prednisolon</i>	Tag 1–5: 40 mg 1-0-1 Tag 6–10: 40 mg 1-0-0 Tag 11–21: 20 mg 1-0-0	Bei $p_aO_2 < 70$ mm Hg (bei Raumluft) empfohlen
<i>Alternativen zu Cotrimoxazol, Zweitlinientherapien</i>		
<i>Atovaquon</i> , nur p.o.	750 mg 1-0-1	Für milde (oder moderate) PcP
<i>Clindamycin und Primaquin</i>	Clindamycin 3-mal 900 mg i.v./p.o. plus Primaquin 1-mal 30 mg p.o.	Für milde oder moderate PcP <i>Dapson und Primaquin nur nach Testung auf Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel</i>
<i>Dapson und TMP</i>	TMP 15 mg/kgKG in 3–4 Gaben plus Dapson 100 mg p.o.	
<i>Pentamidin</i> , nur i.v.	4 mg/kgKG 1-mal täglich über mindestens 60 min	Alternative bei schwerer PcP, jedoch <i>hohe</i> Toxizität (Hypotonie, Nephrotoxizität, Pankreatitis), in Effektivität aber Cotrimoxazol gleichwertig [12]
<i>Primär- und Sekundärprophylaxe</i>		
<i>Cotrimoxazol p.o.</i>	80 mg/400 mg 1-mal täglich 160 mg/800 mg 3-mal/Woche	Beide Schemata gleich effektiv, erste Wahl
<i>Dapson p.o.</i>	100 mg 1-mal täglich 2-mal 50 mg täglich	<i>Testung auf Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel vor Einsatz</i>
<i>Atovaquon p.o.</i>	2-mal 750 mg	Zu fettreicher Mahlzeit einnehmen

Pneumocystis jirovecii - Prophylaxe

<i>Hämatologische und onkologische Erkrankungen</i>	Hohes Risiko	Empfehlungen der AGIHO mit Leitliniencharakter [19]
	Akute lymphatische Leukämie, CD4-Zell-Zahl <200 Zellen/ μ l über längeren Zeitraum (beispielsweise nach allogener Stammzelltransplantation), Langzeitgabe von hoch dosierten Steroiden	
	<i>Klare Empfehlung mit guter Evidenz</i>	
	Moderates Risiko	
	R-CHOP, BEACOPP eskaliert, akute myeloische Leukämie, hoch dosierte Gabe von Cytarabin, Temozolomid und Radiatio	
<i>Empfehlung bei geringer Evidenz</i>		

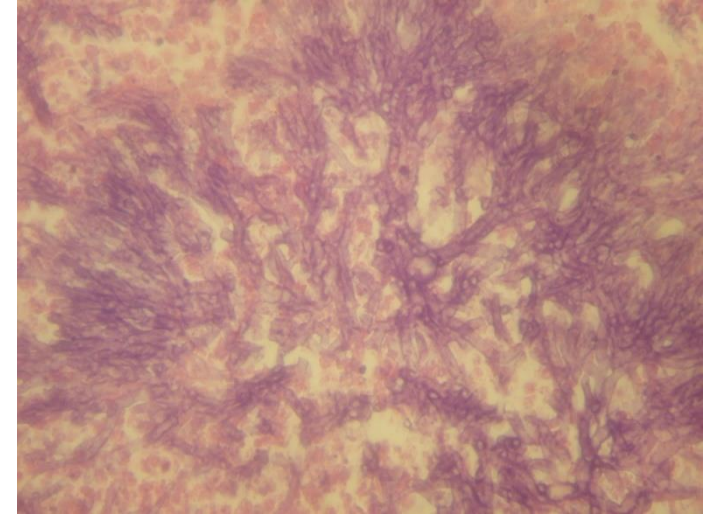
Invasive Pulmonale Aspergillose

- Immunsupprimierte Risikopatienten (v.a. Neutropenie, allo-SCT, GvHD, SOT, CMV-Reaktivierung, Ibrutinib¹)
- Intensivpatienten
- Hoch dosiertes Cortison oder HIV eher selten
- Infektion primär oder durch Aktivierung im Rahmen der Immunsuppression
- Aufgrund klinischer und radiologischer Kriterien ist eine Unterscheidung der Aspergillus-Spezies nicht möglich.

Early diagnosis of invasive aspergillosis (IA) is a challenge and should be based on the integration of clinical, radiological and microbiological data.

Aspergillose: Klinische Zeichen

- **Dyspnoe**
- **Husten**
- **Fieber**
- **pleuritische Thoraxschmerzen**
- **Hämoptysen**

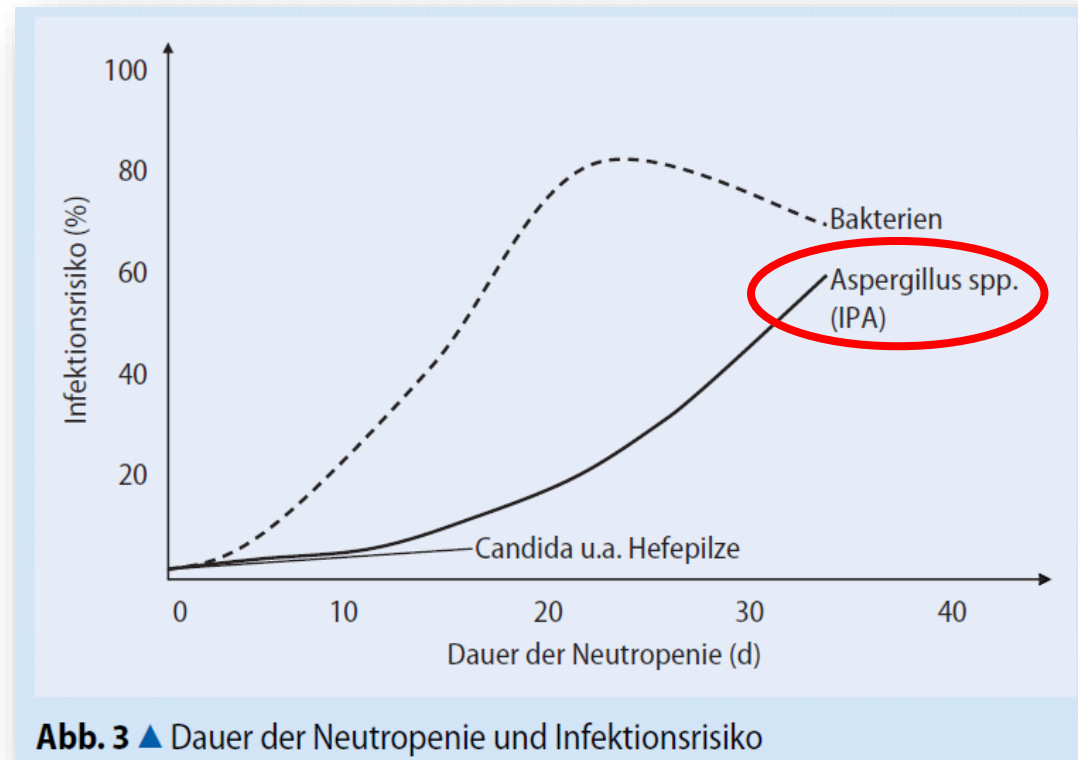


*Klassische Triade
bei neutropenischen
Patienten*

Invasive pulmonale Aspergillose: „vulnerable“ Phasen

Risikofaktoren:

prolongierte **Neutropenie**, Hochdosis-Cortison, herabgesetzte zelluläre Immunität



Aspergillose: Diagnostische Tests aus BAL

- Mikroskopie (sens max 50%)
- Kultur (schnell ins Labor wegen bakt. Überwucherung)
- Galactomannan (hohe sens, cut-off 0.5-1-0)
- Lateral Flow Device
- Aspergillus PCR: bessere Sensitivität wenn mit GM aus BAL kombiniert.

Therapie pulmonaler Aspergillose

Tab. 1 Systemische Therapie der invasiven Mykosen durch Schimmelpilze

	Wirkstoff	Dosierung
Erstlinientherapie Aspergillose	Voriconazol	6 mg ^a /kgKG 2-mal täglich i.v. Tag 1, ab Tag 2 4 mg/kgKG 2-mal täglich i.v.
	Isavuconazol	200 mg ^a 3-mal täglich i.v. (6 Dosen/Tag 1 + 2), ab Dosis 7 (Tag 3) 200 mg 1-mal täglich i.v.
Zweitlinientherapie Aspergillose/bei Durchbruch unter Azolprophylaxe	Liposomales Amphotericin B	3 mg/kgKG 1-mal täglich i.v.
	Caspofungin	70 mg ^a /50 mg 1-mal täglich i.v.; bei KG >70 kg 70 mg ^a /70 mg 1-mal täglich i.v.

Pulmonale Aspergillose bei Influenza ARDS

- Bei 19% (83/432) der Patienten mit ICU-pflichtiger Influenza wurde zwischen 2009 und 2016 eine invasive pulmonale Aspergillose diagnostiziert.
- Bei Immunsupprimierten 32%, nicht-immunsupprimierte 14%
- Influenza A und B gleich
- 90-Tages Letalität mit IPA 51%, ohne IPA 28%

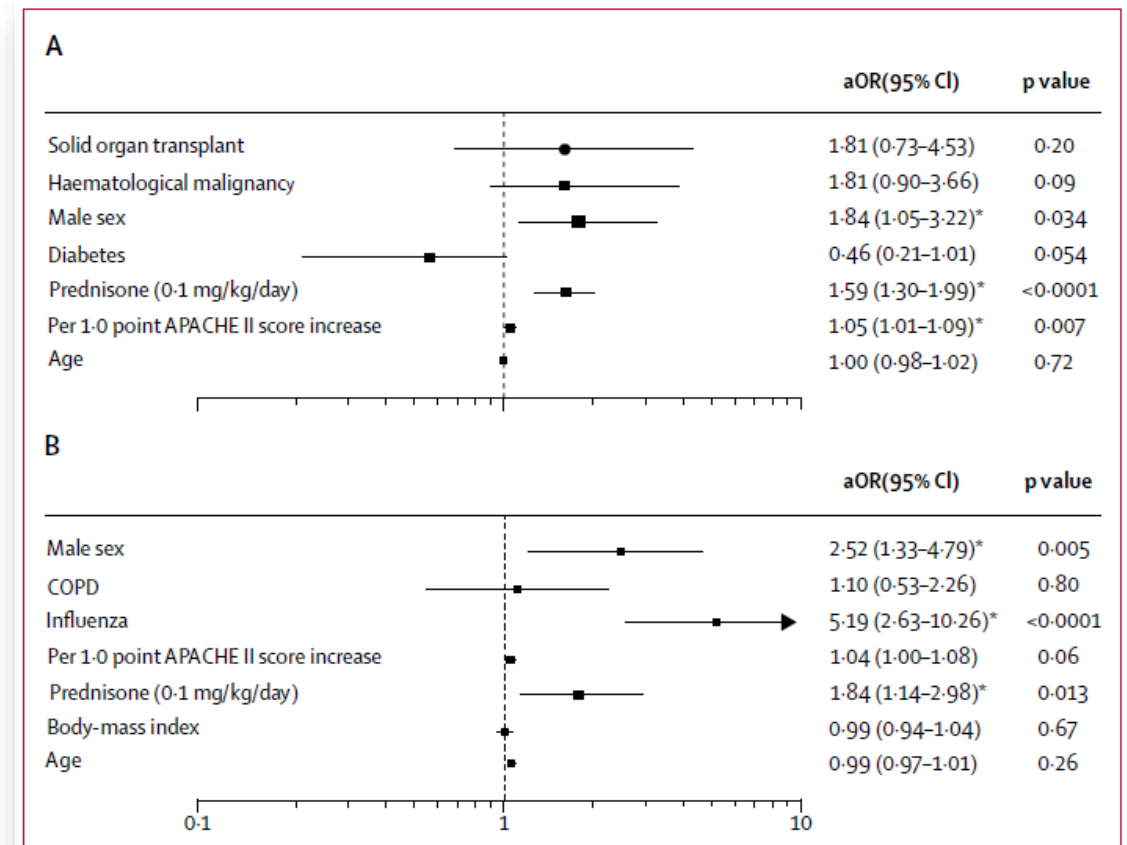
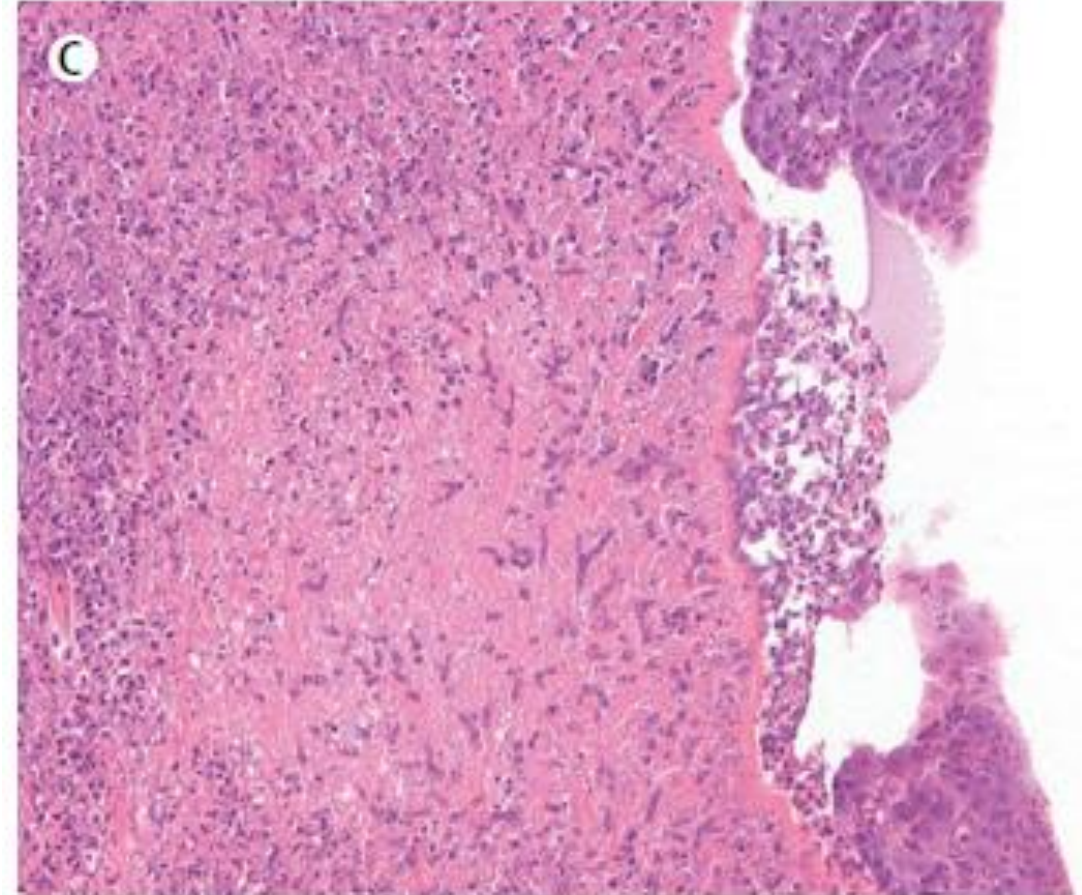
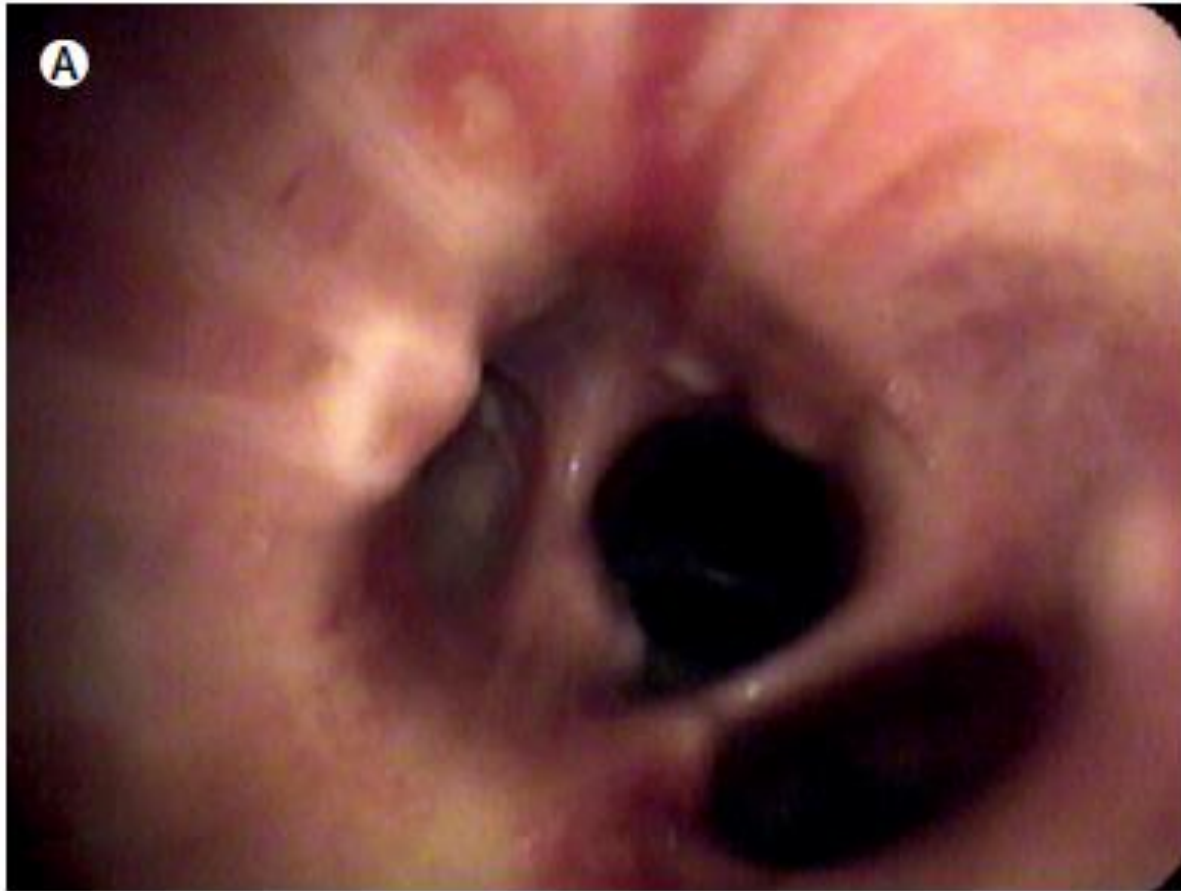
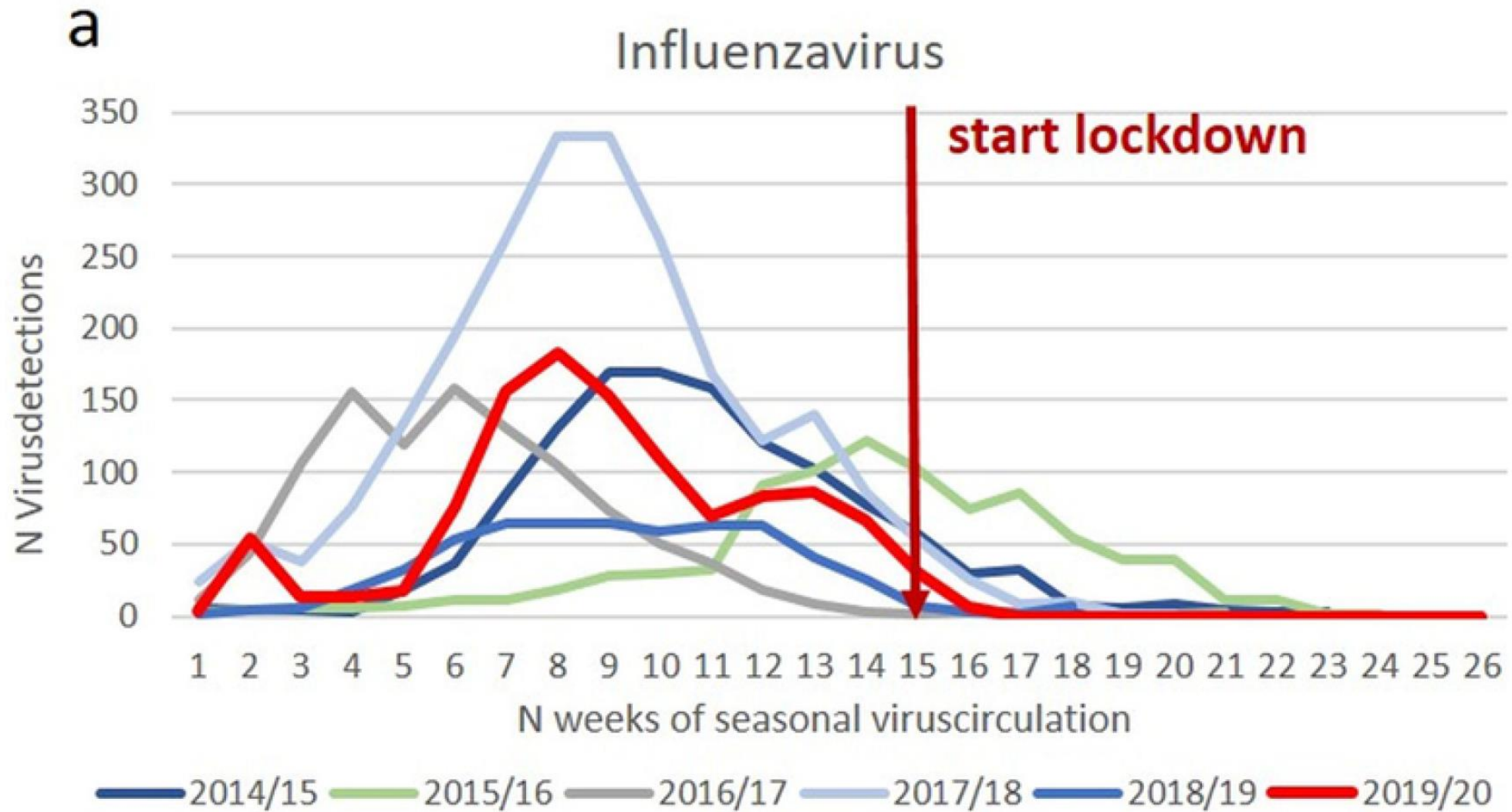


Figure 2: Forest plots of risk factors for the development of invasive pulmonary aspergillosis
 These have been corrected for centre as well but this is not depicted here as no significant differences were found. (A) Analysis of risk factors for the influenza cohort to develop invasive pulmonary aspergillosis. (B) Overview of comparison between the influenza case group and the control group. aOR=adjusted odds ratio. APACHE=acute physiology and chronic evaluation score. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. *Factors independently associated with the development of invasive pulmonary aspergillosis.

Pulmonale Aspergillose bei Influenza ARDS





SARS-CoV-2

- Immunsuppression kann ein Risikofaktor für schweren Verlauf sein
- Risiko für Superinfektion noch weiter erhöht

- Impfung mit einem der zugelassenen Impfstoffe
- Bei unzureichendem Ansprechen Präexpositionsprophylaxe mit Tixagevimab/Cilgavimab möglich.

- Virustatische Therapie zur Verhinderung eines schweren Verlaufs
 - Molnupiravir (Lagevrio[®]), p.o. über 5 Tage
 - Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid[®]), p.o. über 5 Tage
 - Remdesivir (Veklury[®]), i.v. über 3 Tage

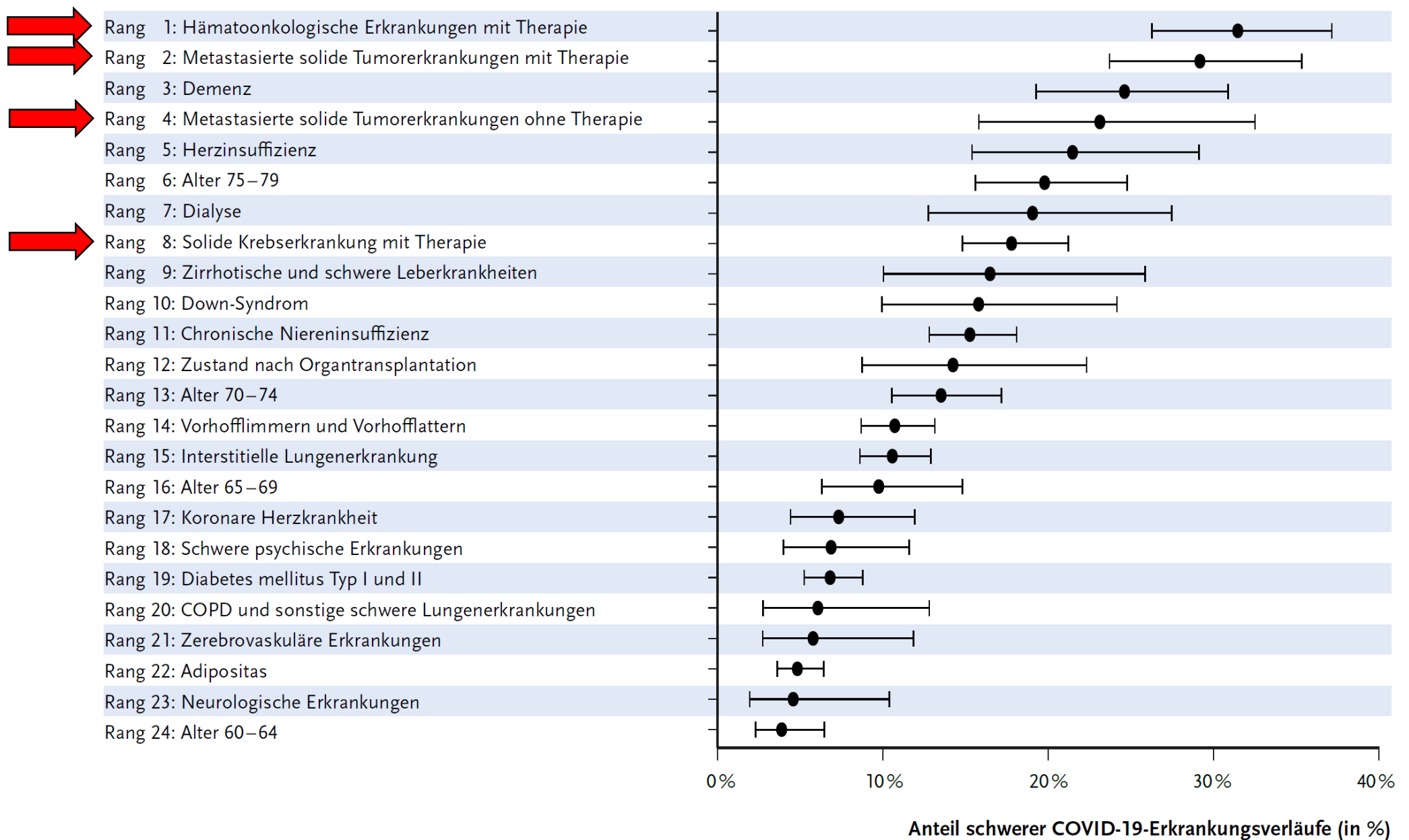
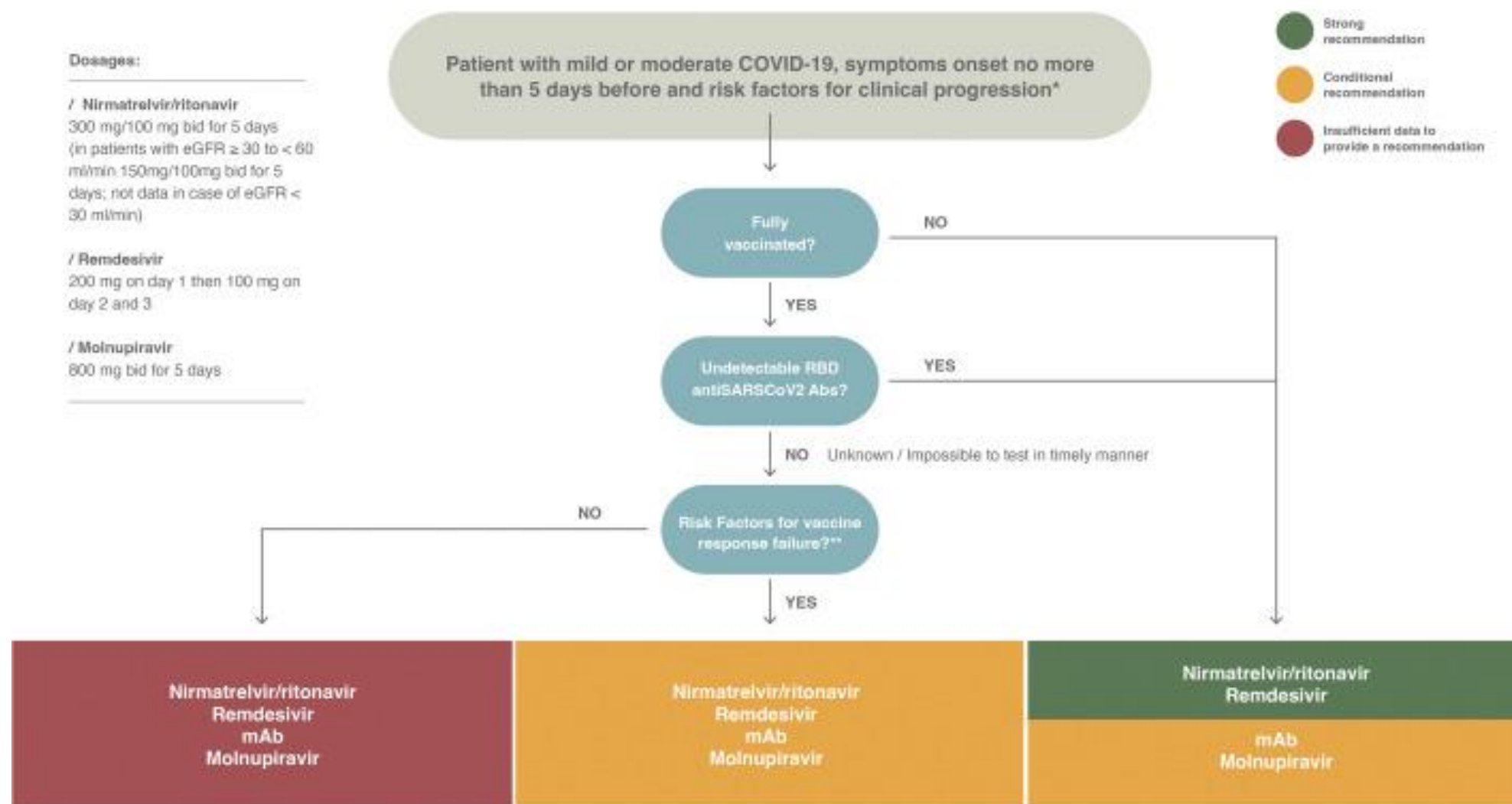


Abb. 1 | Ergebnisse des hierarchischen Verfahrens zur Bildung einer Rangfolge nach erwartetem präventivem Nutzen, Ränge 1–24 der Risikofaktoren. Dargestellt sind die hierarchisch geschätzten absoluten Risiken für schwere COVID-19-Erkrankungsverläufe mit 95%-Konfidenzintervallen.

ESCMID Guideline COVID-19 (August 2022)



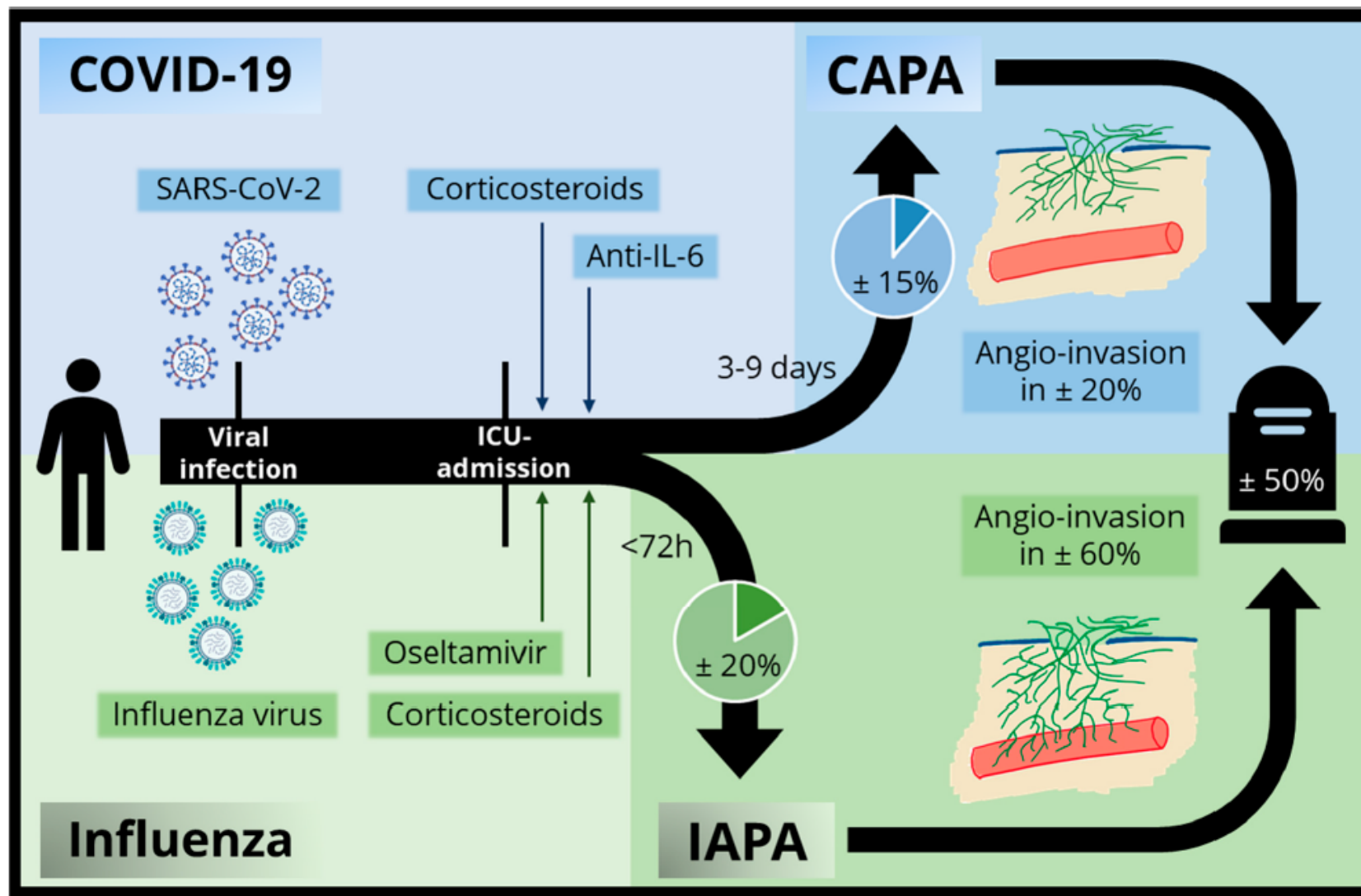
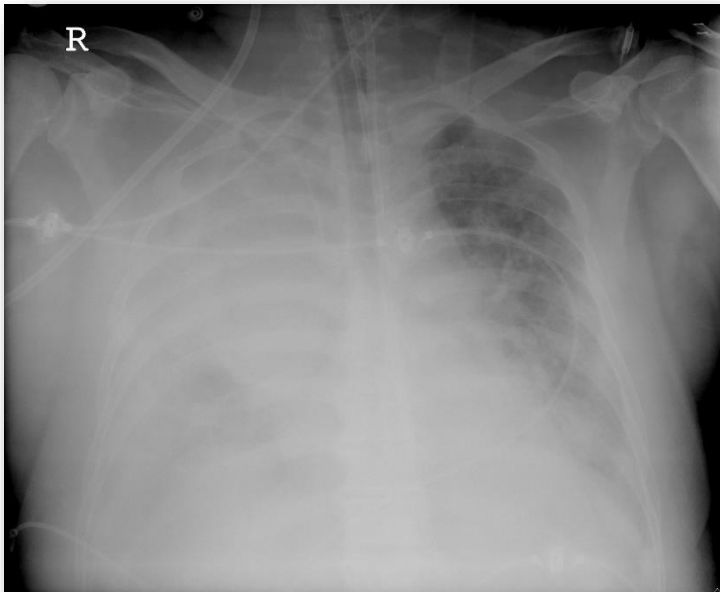


Figure 4. Comparison between IAPA and CAPA. Infograph on the similarities and differences between CAPA and IAPA. Both co-infections occur in ICU-admitted patients. Corticosteroids and anti-IL-6 therapy have been implicated in CAPA pathophysiology, while this is the case for corticosteroids and oseltamivir in IAPA. IAPA tends to occur earlier, more frequently and with more frequent angi-invasion than CAPA. Both lead to an increased mortality. Created with the aid of BioRender.com.

Mucormykose

- Mucorales: ubiquitäre Schimmelpilze
- Häufigste Genera: *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Lichtheimia*



Mucormykose

Risikofaktoren

- Diabetes
- Corticosteroid-Therapie
- Hämatologische Erkrankung
- HSCT
- SOT
- Eisenüberladung
- AIDS
- Verbrennungen
- Trauma
- Malnutrition
- Voriconazol-Vortherapie

Manifestationen

- Rhino-orbito-cerebral
- Pulmonal
- Gastrointestinal
- Cutan
- Renal
- isoliert ZNS
- disseminiert

Mucormykose mit Thoraxwandbeteiligung



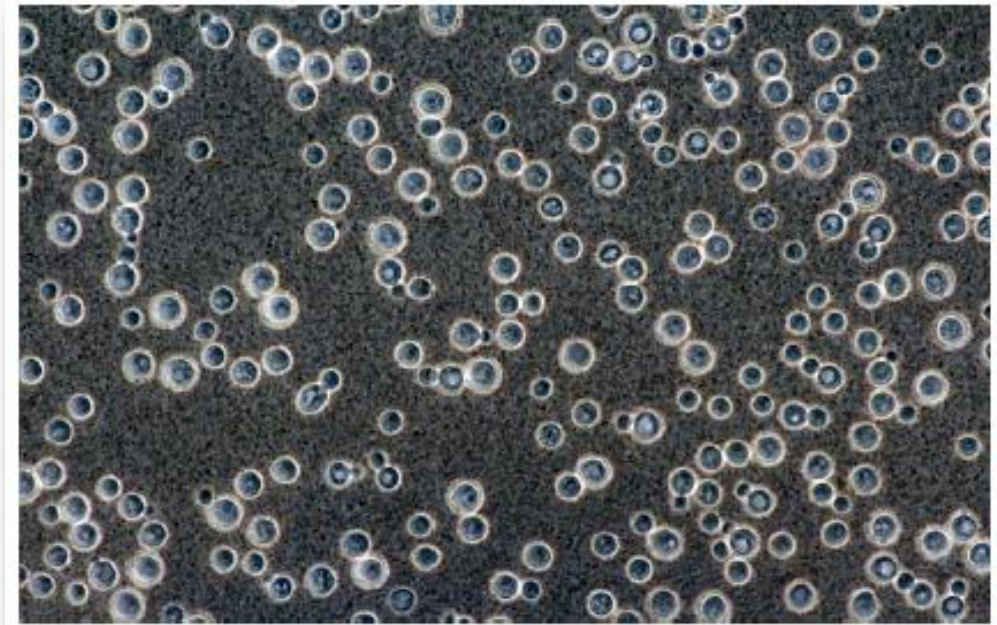
Mucormykose: Diagnostik und Therapie

- Direkter Erregernachweis mit rascher invasiver Diagnostik bei klinischem Verdacht
- 1,3-Beta-D-Glucan und Galactomannan negativ

- **Liposomales Amphotericin B 5(-10)mg/kg iv +/- Echinocandin**
- **Step-down nach Empfindlichkeit (Posaconazol, Isavuconazol)**
- **Chirurgie**

Cryptococcus neoformans und *C. gattii*

- Gekapselte Hefepilze
- In organischem Material, v.a. Vogelkot, Erde, Pflanzen.
- Risiko:
 - HIV und niedrige CD4-Zahl
 - SOT, HSCT
 - Ibrutinib, Ruxolitinib, Fingolimod
- Diagnose: Direkter Nachweis, Tuschefärbung, Kultur, Antigennachweis aus Blut und Liquor



Cryptococcus neoformans und *C. gattii*

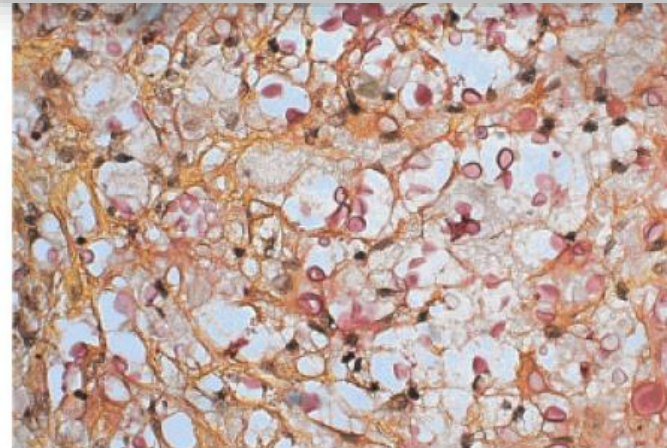
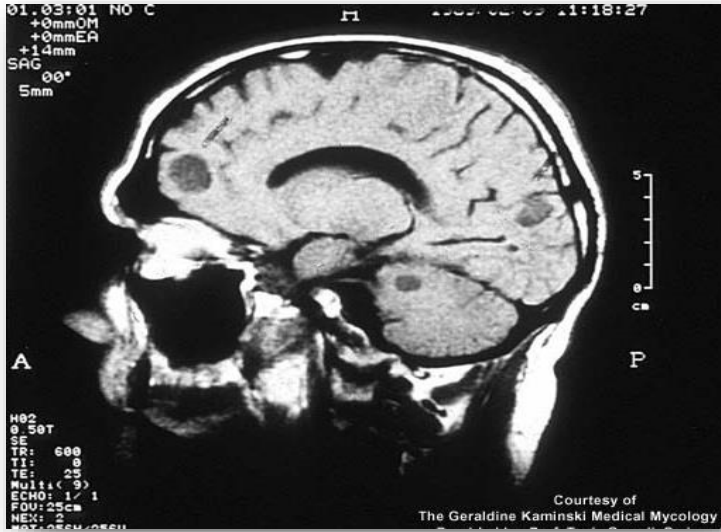


Figure 2 Cryptococcal lymphadenitis demonstrating Grocott-Gomori (A) methenamine silver (GMS)-positive and (B) mucicarmine-positive organisms, 400 × .

Cryptococcus neoformans und *C. gattii*

Tab. 3 Therapieempfehlungen für die Kryptokokkeninfektion ohne meningeale Beteiligung.
(Adaptiert nach [2, 3, 20])

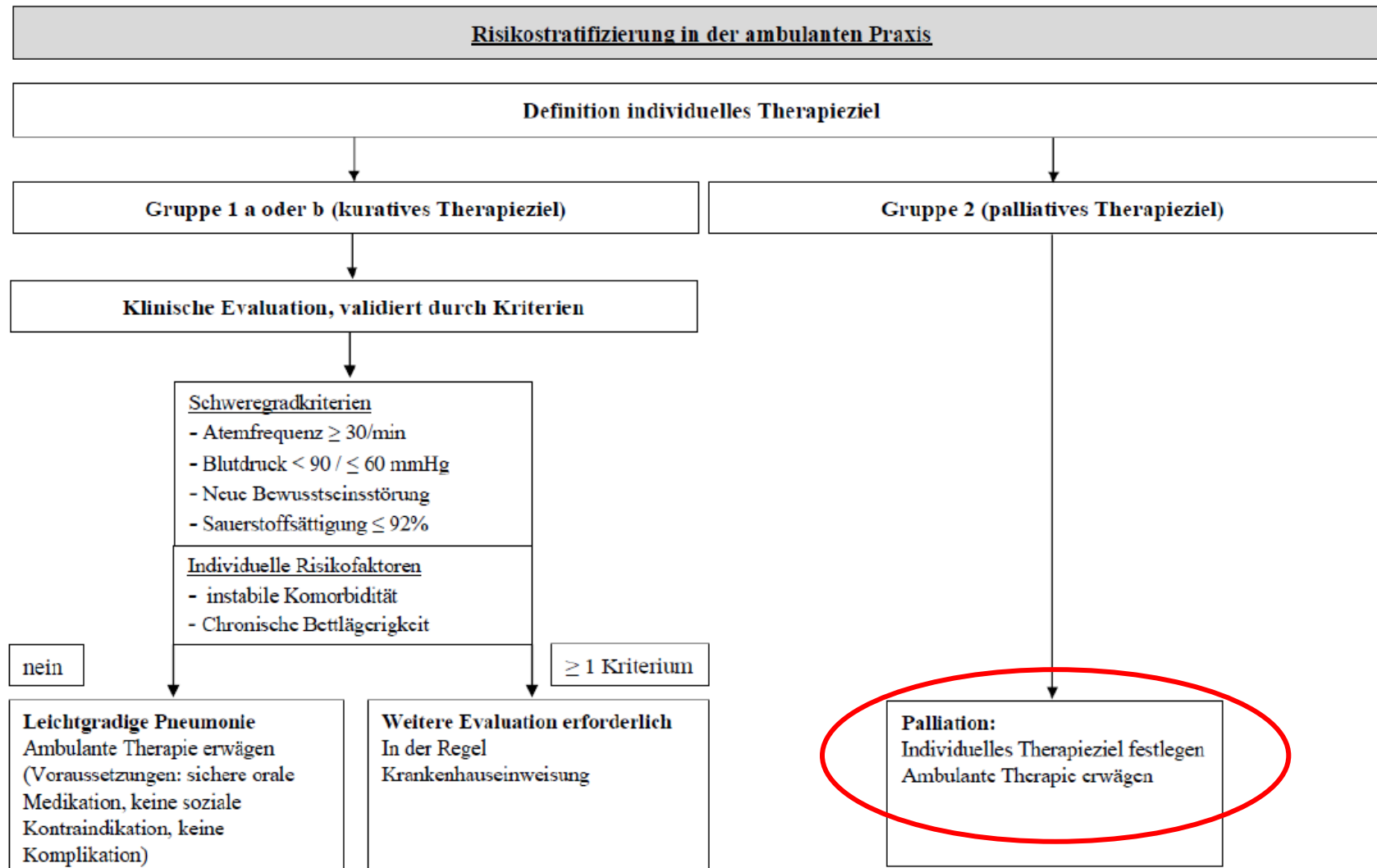
Patientengruppe	Therapieregime	Dauer
Leicht- bis mittelgradige pulmonale Kryptokokkose	Fluconazol 400 mg 1-mal täglich	6–12 Monate
Schwere pulmonale Kryptokokkose	Wie bei Meningitis	
Andere Formen		
Mit Kryptokokkämie	Wie bei Meningitis	12 Monate
Isolierte Organinfektion	Fluconazol 400 mg 1-mal täglich	6–12 Monate

Schrittweise Reduktion der Immunsuppression, wenn möglich. Beginnend mit Reduktion der Steroiddosis
Eine Infektion des zentralen Nervensystems ist obligat auszuschließen

Cytomegalie-Virus-Pneumonitis

- Hohes Risiko:
 - seropositive HSCT-Empfänger von seronegativen Stammzellen
 - T-Zell-depletierende Therapien
- Radiologie:
 - Variabel
 - meist symmetrisch bilateral, basal betont
- Diagnostik:
 - Hohe CMV-copies im peripheren Blut und in BAL
 - (Transbronchiale Biopsie Goldstandard)
- Therapie:
 - Ganciclovir

CAP-Leitlinie: Palliatives Management



Palliative Therapie bei CAP

- E75 Bei Patienten, die eine schwere Grunderkrankung mit einer infausten Prognose aufweisen, soll eine Palliativversorgung mit dem Ziel einer optimalen Symptomlinderung erfolgen. Dabei handelt es sich in der Regel um Patienten, die an einer oder mehreren schweren Komorbiditäten leiden, und bei denen die Pneumonie als akutes terminales Ereignis angesehen werden kann. Starke Empfehlung, Evidenz C.
- E76 Die Entscheidung für eine Palliativversorgung mit dem Fokus auf Leidenslinderung und möglichen Verzicht auf kausale Behandlungsansätze soll auf einer Objektivierung des Schweregrades der Pneumonie sowie der prognostischen Einschätzung |der Komorbidität begründet sein. Starke Empfehlung, Evidenz C.
- E77 Die Entscheidung zur Therapiebegrenzung mit Verzicht auf krankheitsspezifische Therapieansätze und Fokussierung auf Palliativversorgung soll im Einklang mit dem Willen bzw. mutmaßlichen Willen des Patienten bzw. seines Betreuers erfolgen und entsprechend dokumentiert werden. In Zweifelsfällen soll das Therapieziel wiederholt Gegenstand der Evaluation werden. Starke Empfehlung, Evidenz C.
- E78 Die Gabe von Sauerstoff sollte bei Vorliegen einer Hypoxämie erfolgen. Moderate Empfehlung, Evidenz B.

Palliative Therapie bei CAP

- E79 Bei Patienten mit palliativem Therapieziel soll Morphin zur symptomatischen Behandlung der Dyspnoe eingesetzt werden. Die Dosierung sollte einschleichend erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz A.
- E80 Bei Patienten mit kurativem Therapieziel kann Morphin zur symptomatischen Behandlung der therapieresistenter Dyspnoe parallel zur krankheitsspezifischen Therapie eingesetzt werden. Schwache Empfehlung, Evidenz A
- E81 Die NIV kann zur Therapie der Dyspnoe mit ventilatorischer Insuffizienz eingesetzt werden, wenn medikamentöse Maßnahmen allein nicht ausreichend erscheinen und der Patient von einer NIV zur Reduktion von Dyspnoe profitiert. Schwache Empfehlung, Evidenz C.
- E82 Eine High-Flow-Therapie kann zur Therapie der Dyspnoe bei respiratorischer Insuffizienz angeboten werden, wenn medikamentöse Maßnahmen allein nicht ausreichend erscheinen und der Patient von einer High-Flow-Therapie zur Reduktion von Dyspnoe profitiert. Schwache Empfehlung, Evidenz C
- E83 Bei unheilbarer Grunderkrankung und deutlich begrenzter Prognose kann auf eine antimikrobielle Therapie verzichtet werden, wenn hierdurch die Symptomlast nicht gemindert werden kann. Schwache Empfehlung, Evidenz C.

Zusammenfassung

- Atemwegsinfektionen sind im hämatonkologischen Setting häufig
- Das Spektrum hängt vom Grad der Immunsuppression ab
- Bei Immunsuppression ist oft stationäres Management erforderlich
- Ein frühzeitiger Erregernachweis ist anzustreben
- Je schwerer krank und je ausgeprägter die Immunsuppression, desto breiter die kalkulierte Initialtherapie (unter Berücksichtigung von Risikofaktoren)
- Im palliativen Setting kann zugunsten der Symptomlinderung auf eine kausale Therapie verzichtet werden

**Danke für die
Aufmerksamkeit**



Aspergillose: EORTC/MSG Kriterien 2008

EORTC/MSG criteria

Proven invasive pulmonary aspergillosis

Microscopic analysis on sterile material: histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination of a specimen obtained by needle aspiration or sterile biopsy in which hyphae are seen accompanied by evidence of associated tissue damage. Culture on sterile material: recovery of *Aspergillus* by culture of a specimen obtained by lung biopsy

Probable invasive pulmonary aspergillosis (all three criteria must be met)

1. Host factors (one of the following)

- Recent history of neutropenia (<500 neutrophils/mm³) for 110 d
- Receipt of an allogeneic stem cell transplant
- Prolonged use of corticosteroids at a mean minimum dose of 0.3 mg/kg/d of prednisone equivalent for 13 wk
- Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants
- Inherited severe immunodeficiency

2. Clinical features (one of the following three signs on CT)

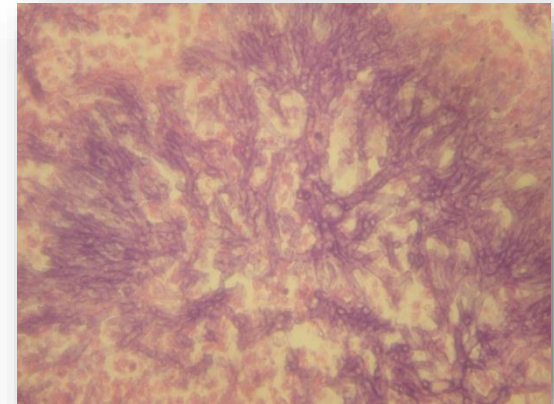
- Dense, well-circumscribed lesion(s) with or without a halo sign
- Air-crescent sign
- Cavity

3. Mycological criteria (one of the following)

- Direct test (cytology, direct microscopy, or culture) on sputum, BAL fluid, bronchial brush indicating presence of fungal elements or culture recovery *Aspergillus* spp.
- Indirect tests (detection of antigen or cell-wall constituents): galactomannan antigen detected in plasma, serum, or BAL fluid

Possible invasive pulmonary aspergillosis

Presence of host factors and clinical features (cf. probable invasive aspergillosis) but in the absence of or negative mycological findings.



Aspergillose: Blot Kriterien 2012

Proven invasive pulmonary aspergillosis

Idem EORTC/MSG criteria

Putative invasive pulmonary aspergillosis (all four criteria must be met)

1. *Aspergillus*-positive lower respiratory tract specimen culture (= entry criterion)
2. Compatible signs and symptoms (one of the following)
 - Fever refractory to at least 3 d of appropriate antibiotic therapy
 - Recrudescence fever after a period of defervescence of at least 48 h while still on antibiotics and without other apparent cause
 - Pleuritic chest pain
 - Pleuritic rub
 - Dyspnea
 - Hemoptysis
 - Worsening respiratory insufficiency in spite of appropriate antibiotic therapy and ventilatory support
3. Abnormal medical imaging by portable chest X-ray or CT scan of the lungs
4. Either 4a or 4b
 - 4a. Host risk factors (one of the following conditions)
 - Neutropenia (absolute neutrophil count $<500/\text{mm}^3$) preceding or at the time of ICU admission
 - Underlying hematological or oncological malignancy treated with cytotoxic agents
 - Glucocorticoid treatment (prednisone equivalent, >20 mg/d)
 - Congenital or acquired immunodeficiency
 - 4b. Semiquantitative *Aspergillus*-positive culture of BAL fluid (+ or ++), without bacterial growth together with a positive cytological smear showing branching hyphae

Aspergillus respiratory tract colonization

When ≥ 1 criterion necessary for a diagnosis of putative IPA is not met, the case is classified as *Aspergillus* colonization.

Strongyloides stercoralis



Verbreitung: Weltweit

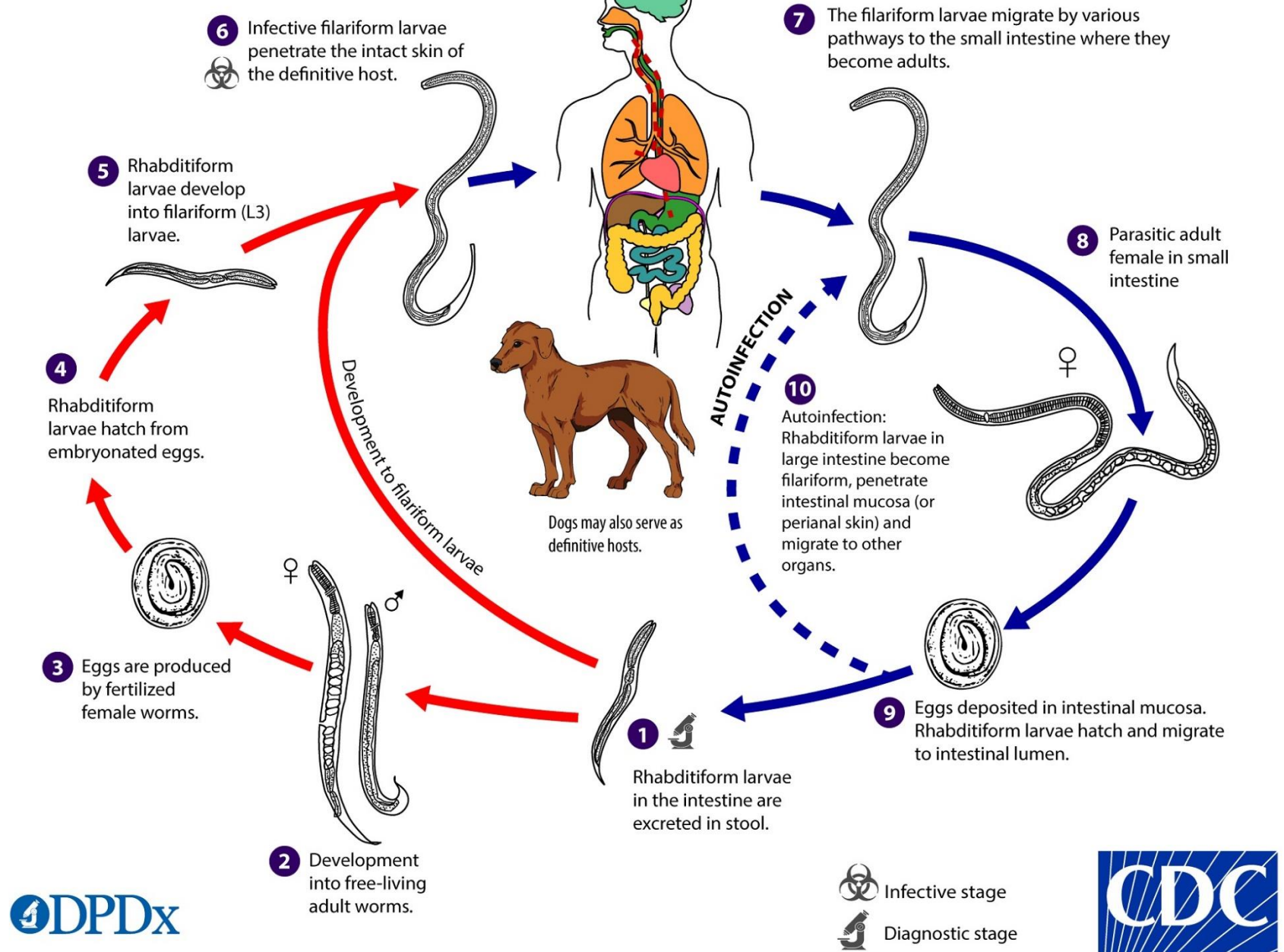
Infektion:

- Cutane Penetration
- Autoinfektion
- Klinik: cutane Invasion (evtl. Sichtbar) → venöser Kreislauf → Löffler-Syndrom → nach 2-3 Wochen Dünndarm (Ulcera, Blutung), bei mehrfacher Autoinokulation / Immunsuppression Hyperinfektionssyndrom (In diesem Rahmen auch **hämatogene Pneumonitis** möglich)
- Diagnose: Stuhl-Mikroskopie, Serologie
- Therapie: Ivermectin (Scabioral[®]), Albendazol (Eskazole[®])
→ Eosinophilie-Kontrolle und ggfs. Zweiter Zyklus

Strongyloides stercoralis

Free-Living Cycle

Parasitic Cycle



Strongyloidiasis

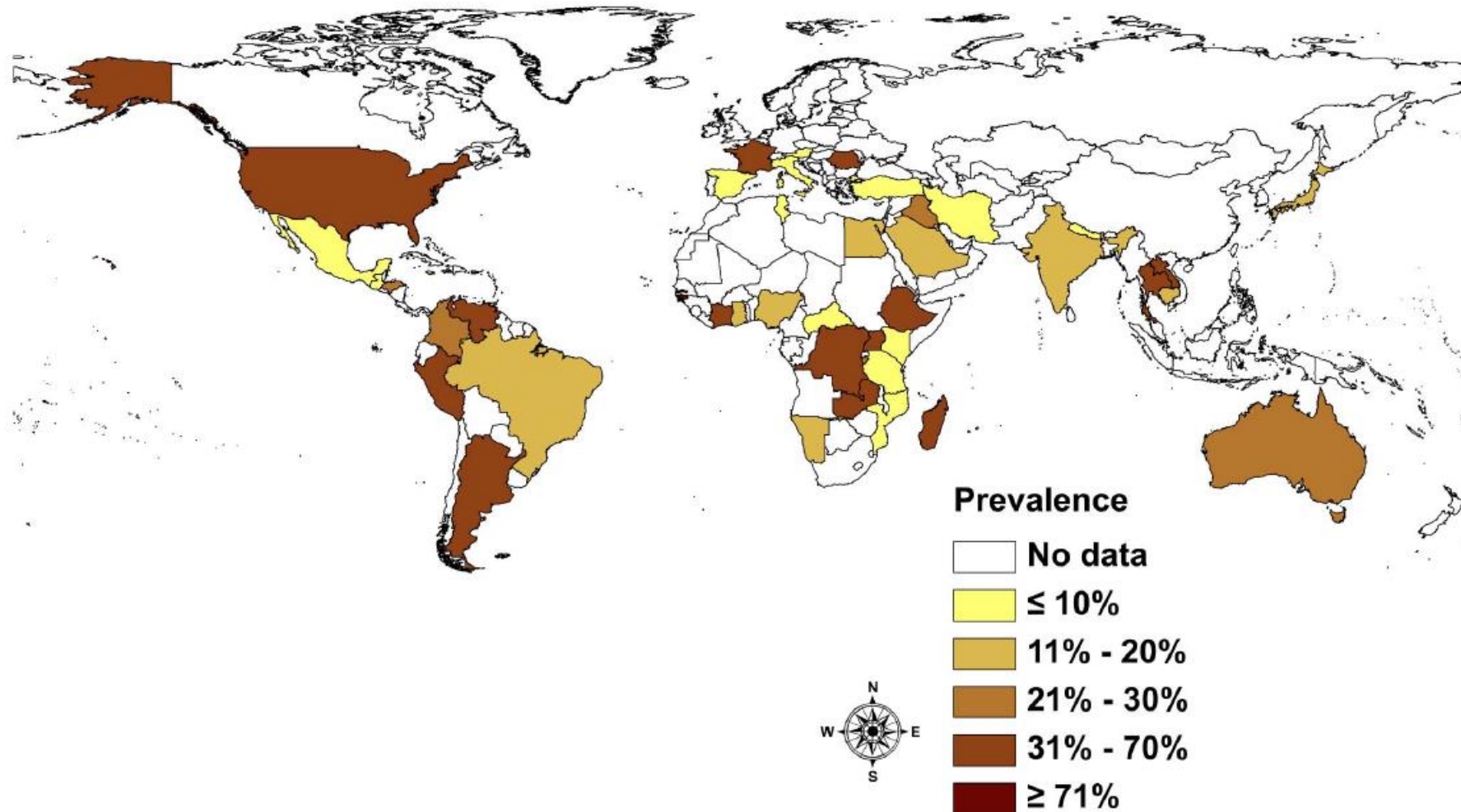


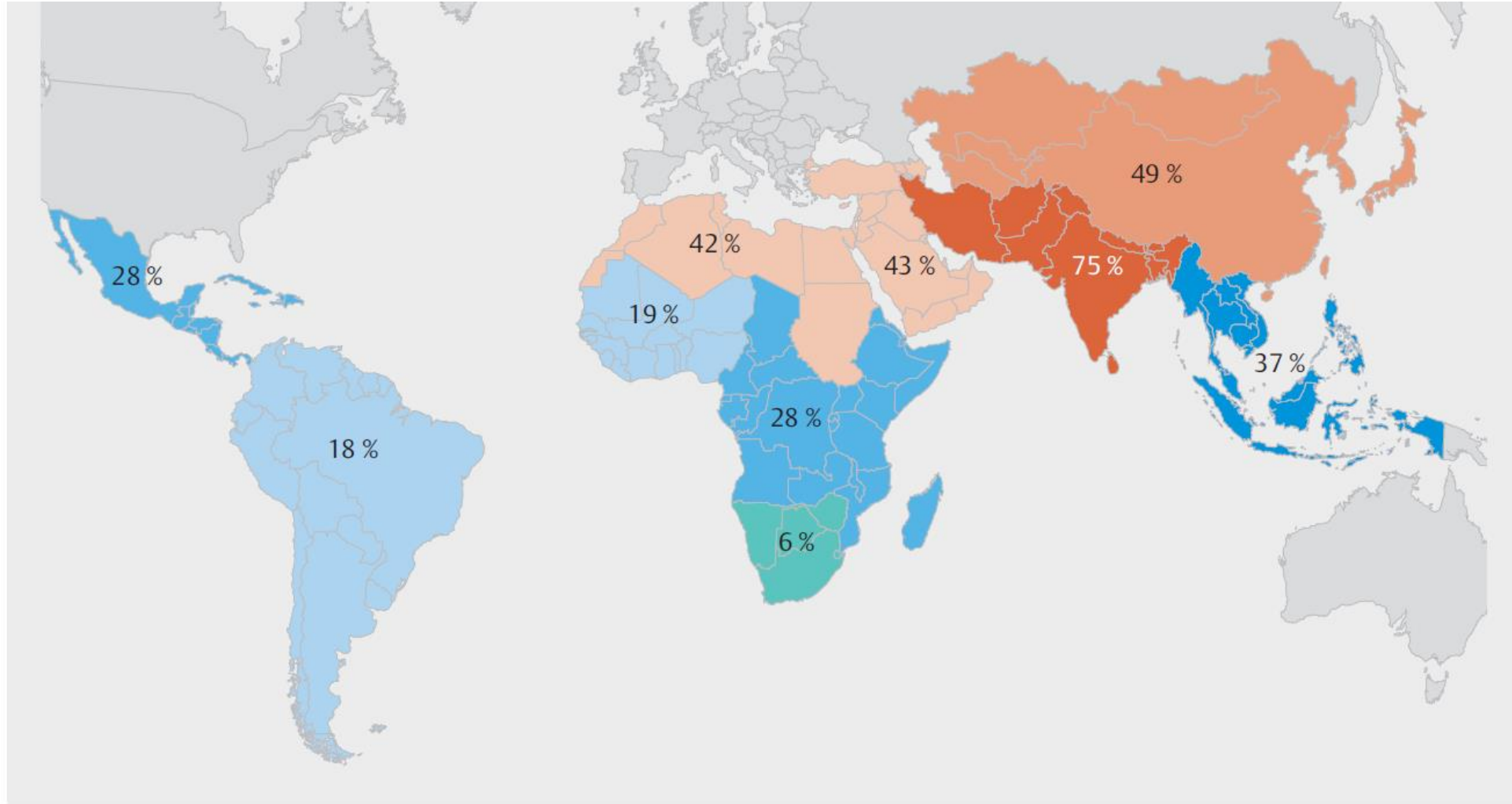
Figure 5. Prevalence of *S. stercoralis* infection by country based on health services studies.
doi:10.1371/journal.pntd.0002288.g005

MRE-Risiko

Tab. 12: Faktoren für die Gewichtung der Risikofaktoren für ansonsten unerwartete resistente bzw. multiresistente Erreger (MRE).

Faktoren für die Gewichtung der Risikofaktoren für ansonsten unerwartete resistente bzw. multiresistente Erreger (MRE).		
Exposition	Risikofaktor	Modifizierende Faktoren
Übertragung von resistenten Erregern	stark: vorhergehende Hospitalisation möglich: Dialyse, Pflegeheim	Häufigkeit Dauer Setting (z. B. ICU) Intervention (z. B. invasive Beatmung)
vorhergehende antimikrobielle Therapie	„Kollateralschäden“ der antimikrobiellen Therapie	Spektrum Häufigkeit Dosis und Dauer

MRE-Risiko mit Reiseanamnese



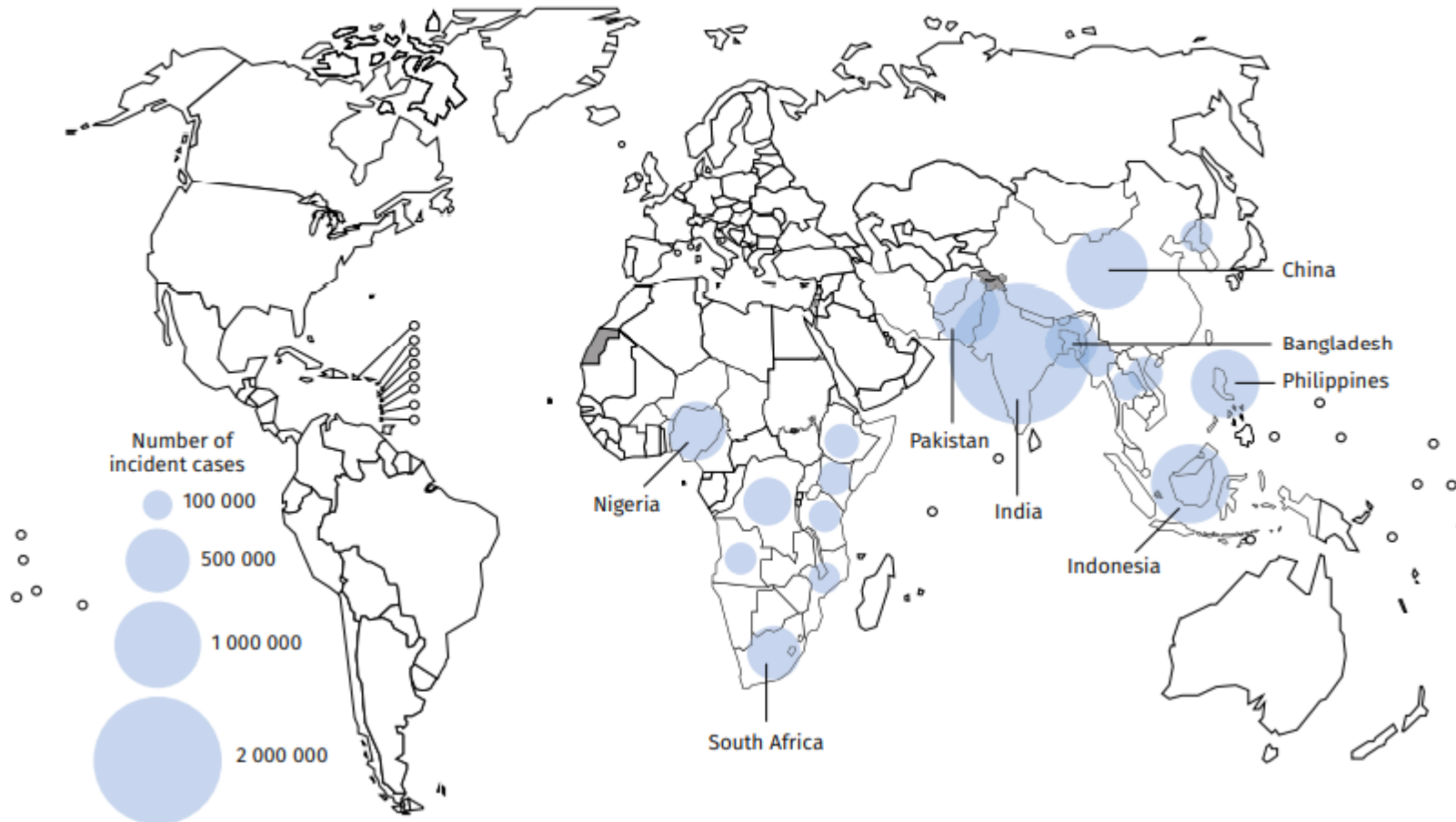
► **Abb. 5** Prozentsatz von Fernreisenden mit erworbener Kolonisation durch ESBL-Bildner (Datenquelle: [13]).

TB-Risiko nach geographischer Region

FIG. 11

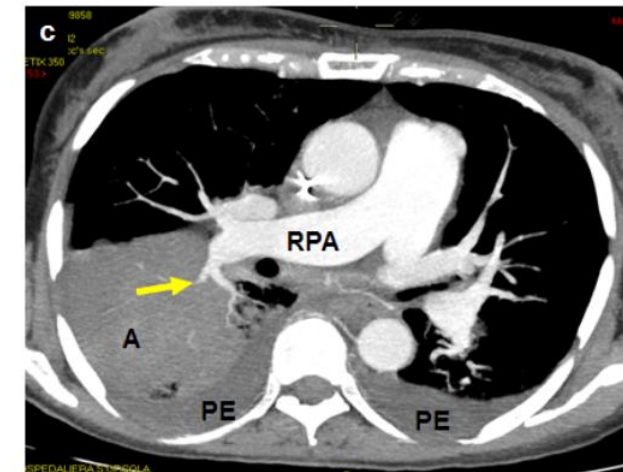
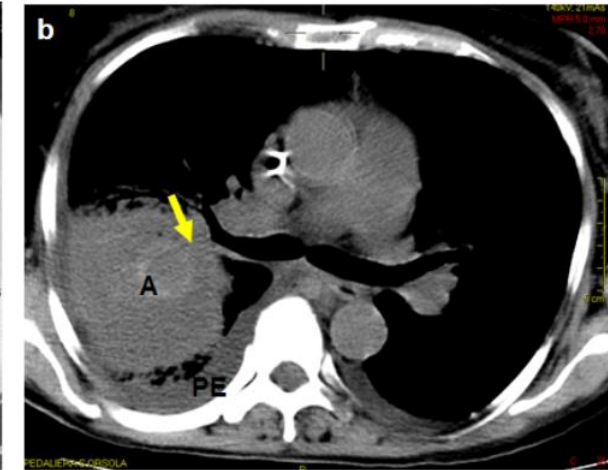
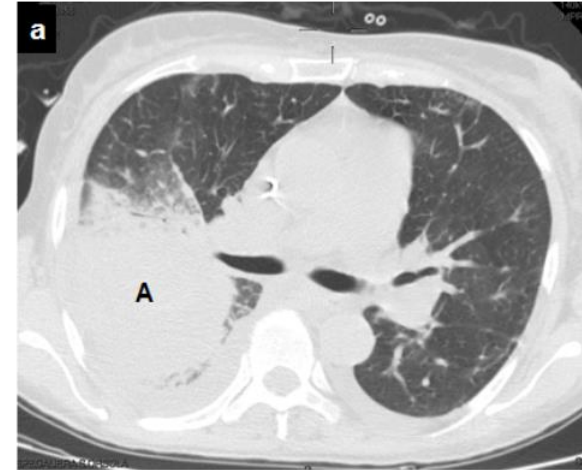
Estimated TB incidence in 2020, for countries with at least 100 000 incident cases

The eight countries that rank first to eighth in terms of numbers of cases, and that accounted for two thirds of global cases in 2020, are labelled.



Aspergillose: Radiologische Zeichen

- HR-CT
 - Noduli > 1cm mit Halo
 - Keilförmige pleuranahe Konsolidierung
 - alveoläre Infiltrate
 - reverse Halo
 - air crescent sign
 - Milchglasinfiltrate
 - tree-in-bud
- CT-Angiographie¹ („small vessel occlusion“) bei ausgewählten Patienten und bei Hämoptysen
- MRT bei CT-KI
- *ThRö ungeeignet wegen geringer Sensitivität*



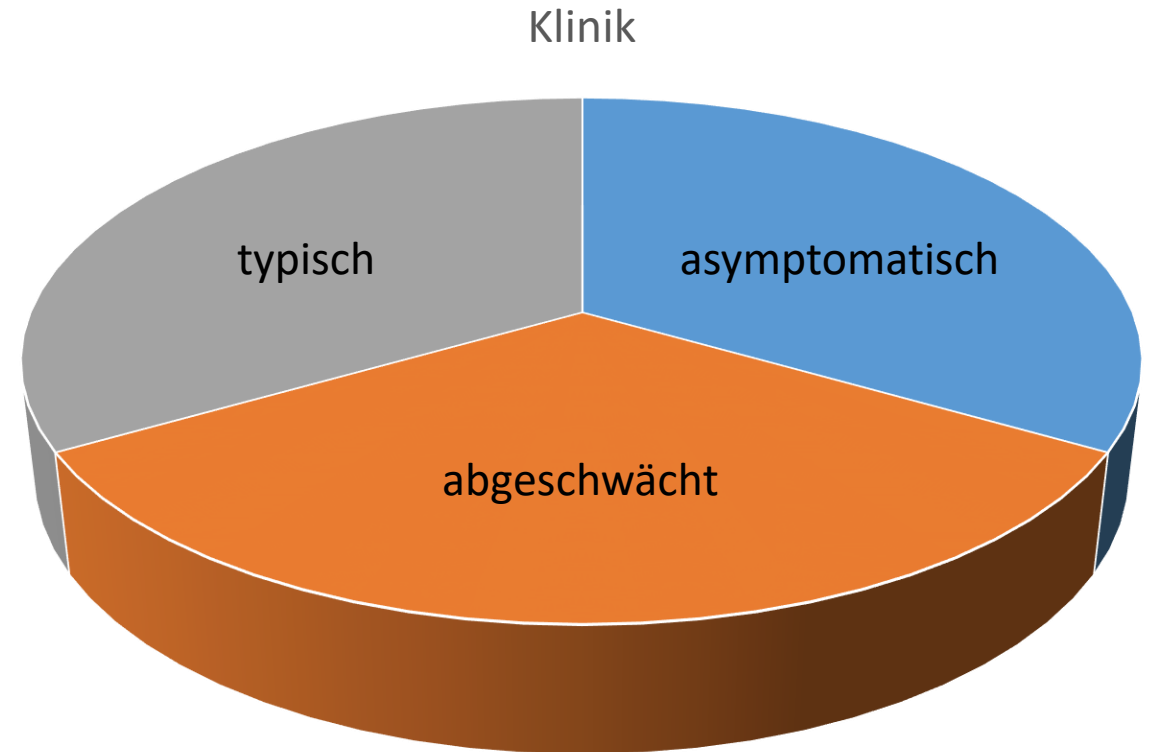
Empirische initiale antibiotische Therapie bei CAP

Tab.10: Empfehlungen zur initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. *) Bei älteren Patienten und solchen mit Interaktions-relevanter Ko-Medikation ist Azithromycin das Makrolid der Wahl. **) In der Schweiz auch üblich: Ampicillin/β-laktamaseinhibitor.

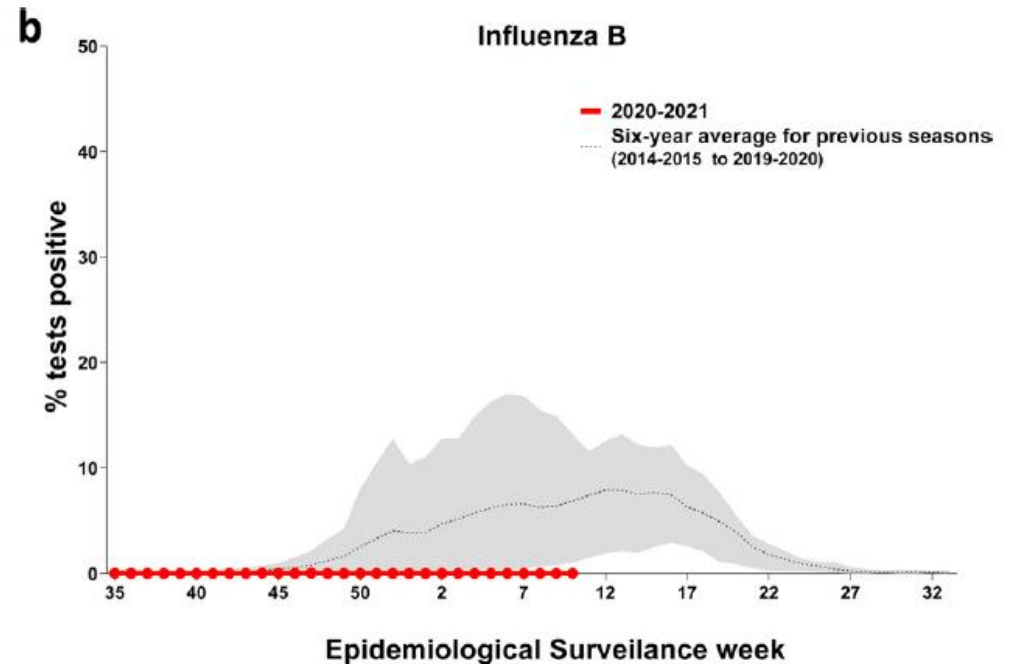
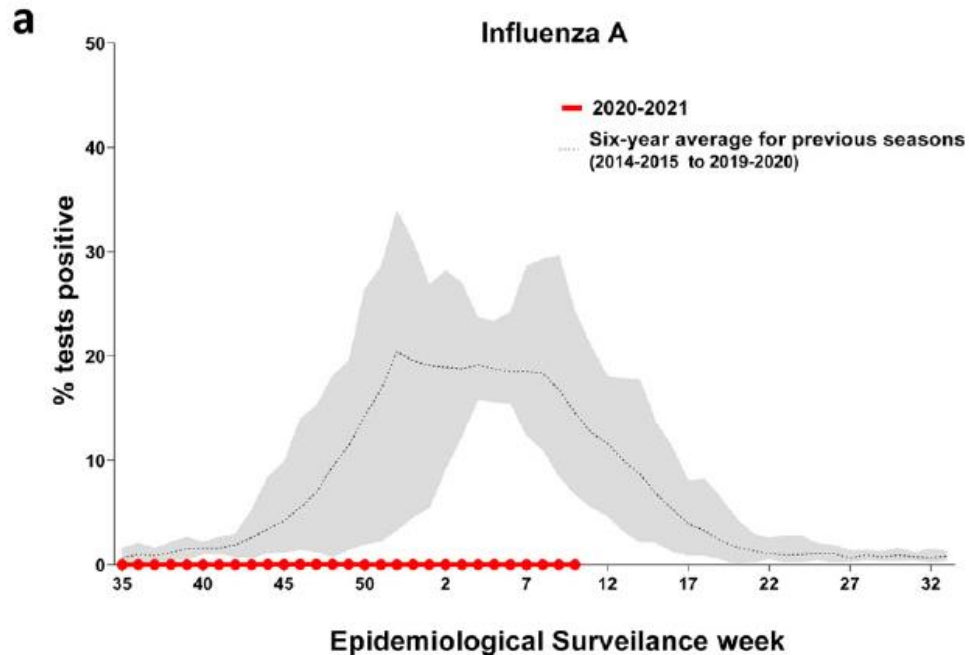
Schweregradklasse	Primärtherapie	Alternativtherapie
leichte Pneumonie ohne Komorbidität (orale Therapie)	Amoxicillin	Doxycyclin Azithromycin*, Clarithromycin Moxifloxacin, Levofloxacin
leichte Pneumonie mit definierter, stabiler Komorbidität (orale Therapie) chronische Herzinsuffizienz ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen schwere COPD, Bronchiektasen Bettlägerigkeit, PEG	Amoxicillin-Clavulansäure	Moxifloxacin, Levofloxacin
mittelschwere Pneumonie (in der Regel Sequenztherapie)	Amoxicillin-Clavulansäure Ampicillin /Sulbactam Cefuroxim Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils +/- Makrolid* für 3 Tage Moxifloxacin, Levofloxacin
schwere Pneumonie (Beginn immer i. v., Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Piperacillin/Tazobactam ** Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils + Makrolid für 3 Tage* Moxifloxacin, Levofloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)

Saisonale Influenza

- Inkubation 1-2 Tage
- Typisch:
 - Plötzlicher Beginn
 - Fieber
 - Husten
 - Kopf- und Muskelschmerzen
 - Rhinorrhoe
 - selten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Erkrankungsdauer 5-7 Tage
- Ansteckungsfähigkeit: 12h vor bis 7 Tage nach Symptombeginn



The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study



Ähnliches Bild auch bei RSV, PIV, ADV, hMPV, saisonales COV