

Antimikrobielle Prophylaxe

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Heidrun Kerschner (OKL); Natalia Rotter (OKL); Johannes Clausen (OKL); Sigrid Machherndl-Spandl (OKL); Rainer Gattringer (KWG)
Leitlinie geprüft von:	Michael Girschikofsky (OKL); Franz Wakolbinger (SD); Dietrich Strohm (SD); Jörn Decker (RO); Johannes Andel (PEK); Hanns Hauser (PEK); Georg Schreil (PEK); Michael Schiffer (SKI); Klaus Wilthoner (SK); Beatrix Murauer (SK); Ferdinand Haslbauer (SK); Ansgar Weltermann (TZ)
Fachliche Freigabe:	Heidrun Kerschner Revision v. 12.04.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend enubeziehen.

Inhalt

1	Allgemeines.....	3
2	Diagnostik und Scoring.....	3
3	Behandlungsplan.....	4
	AML fit für Induktion.....	4
	Autologe Stammzelltransplantation.....	5
	Allogene Stammzelltransplantation.....	6
	ALL.....	7
	HR-MDS --- AML nicht fit für Induktion --- aplastische Anämie --- Myelofibrose.....	8
	CAR-T Zelltherapie.....	9
	Multiples Myelom --- Lymphome --- M. Hodgkin --- CLL.....	11
	Solide Tumoren.....	13
4	Besondere klinische Situationen.....	14
	4.1 Covid-19.....	14
	4.2 Tuberkulose.....	14
	4.3 Hepatitis B.....	15
	4.4 Toxoplasmose.....	16
	4.5 Influenza.....	16
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	17
6	Dokumentation und Qualitätsparameter.....	17
7	Literatur/Quellenangaben.....	17

1 Allgemeines

Patienten mit onkologischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Infektionsrisiko. Einerseits kann aufgrund ihrer Grunderkrankung die Infektionsgefahr steigen, andererseits erhöhen die meisten Chemo-Immuntherapien die Wahrscheinlichkeit für schwere Infektionen. Diese Leitlinie gibt einen Überblick über die empfohlenen Prophylaxe-Regimes für erwachsene Patienten mit onkologischen Erkrankungen.

2 Diagnostik und Scoring

Eine Risikostratifizierung (niedriges – mittleres – hohes Infektionsrisiko) kann aufgrund verschiedener Faktoren erfolgen: Grunderkrankung, Remissionsstatus, Neutropeniedauer, vorangehende Chemotherapien, Ausmaß der Immunsuppression (siehe Abbildung unten). "Neutropenie" wird definiert als Leukozytenzahl <1000/ μ l bzw. Granulozyten <500/ μ l. Ist ein Patient länger als 7 Tage neutropen, wird dies als „längere Neutropeniedauer“ bezeichnet.

Insgesamtes Infektionsrisiko für Patienten	Beispiele für Erkrankungen / Therapien	Risiko für Fieber und Neutropenie	Antimikrobielle Prophylaxe
Gering	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solide Tumoren mit Standard-Chemotherapie ▪ Erwartete Neutropenie <7 Tage 	↑	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bakterien: Keine ▪ Pilze: Keine ▪ Viren: Keine, außer HSV Sekundärprophylaxe
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autologe Stammzelltransplantation ▪ Lymphome ▪ Multiples Myelom ▪ CLL ▪ AML: Konsolidierungstherapie ▪ Therapie mit Purinanaloga ▪ Therapie mit BiTEs ▪ Erwartete Neutropenie 7-10 Tage 	↑ ↑	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bakterien: Erwägen ▪ Pilze: Erwägen bei Neutropenie, Mukositis; Pneumocystisprophylaxe erwägen ▪ Viren: Während Neutropenie, ggf. länger
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Allogene Stammzelltransplantation ▪ ALL: Induktions- und Konsolidierungstherapie ▪ AML: Induktionstherapie ▪ Therapie mit Alemtuzumab ▪ Moderate bis schwere GvHD ▪ Erwartete Neutropenie >10 Tage ▪ CAR T-Zelltherapie 	↑ ↑ ↑	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bakterien: Prophylaxe ▪ Pilze: Prophylaxe, inkl. Pneumozystis ▪ Viren: Prophylaxe

Tabelle adaptiert nach NCCN Guideline „Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections“ (1.2023)

Gegen einige häufige Infektionen gibt es wirksame medikamentöse Prophylaxe-Strategien. In diesem Dokument werden die im Tumorzentrum Oberösterreich nach aktuellen Leitlinien im Standardfall verwendeten antimikrobiellen Prophylaxen zusammengefasst. Bei komplexeren Fragestellungen ist eventuell ein individuelles Vorgehen notwendig. Das betrifft insbesondere intensiv vorthera-pierte Patienten, ältere Patienten, Patienten mit sehr niedrigen CD4+ Zellzahlen und Patienten nach vorangegangenen Infektionsepisoden.

3 Behandlungsplan

AML fit für Induktion			
Erreger	Prophylaxe	Einsatz und Dauer	Kommentar
Bakterien	Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 oder Levofloxacin 500mg 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Induktion und Konsolidierung Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l oder Start antibiotische Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Prophylaxe bei nachgewiesenen Ciprofloxacin-resistenten Enterobakterien Alternativ: Lidaprim forte 800/160mg 1-0-0
	<u>Mycobacterium tuberculosis:</u> Siehe Anhang		
Pilze	Voriconazol 200mg 1-0-1 (am ersten Tag loading dose 200mg 2-0-2) bzw. Posaconazol Tbl. 100mg 0-0-3 (am ersten Tag loading dose 100mg 3-0-3)	<ul style="list-style-type: none"> Induktion (ab erstem chemotherapiefreiem Tag bis Leukozyten >1 G/l) 	<ul style="list-style-type: none"> Bei erhöhter Mucorales-Prävalenz Posaconazol bevorzugen Azol-Spiegelbestimmung bei Toxizität, Resorptionsstörung, Durchbruchinfektion Alternativ Cresemba (off-label) bei QT-verlängernder Begleittherapie: loading dose 200 mg alle 8h über 48h (=6x), ab 12-24h nach letzter loading dose 200 mg 1-0-0 Cave Beeinflussung der CYP450-Enzyme! Interaktionscheck und ggf. Dosisanpassungen empfohlen (z.B. Venetoclax, Ivosidinib, Midostaurin, Vincristin, Anthrazykline)
	<u>Pneumocystis jiroveci:</u> Lidaprim forte 800/160mg, Mo+Mi+Fr 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Induktion (ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l) Prophylaxe fortsetzen, wenn allo-SCT geplant 	<ul style="list-style-type: none"> Routinemäßig keine Folsäuresubstitution Alternativ Atovaquon (Wellvone) Saft 750mg/5ml 1-0-1 oder 10 ml 1-0-0, bzw. Dapson 50 mg 1-0-1 oder 100 mg 1-0-0
Viren	<u>HSV/VZV:</u> Valaciclovir 500mg 1-0-1	<ul style="list-style-type: none"> Ab Diagnosestellung bis Leukozyten >1 G/l nach der letzten Induktionschemotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> Wenn i.v.: Aciclovir 5 mg/kg KG 1-(1)-1
	<u>CMV:</u> Keine Prophylaxe		
	<u>Hepatitis B Virus:</u> Siehe Anhang		<ul style="list-style-type: none"> Screening bei Erstdiagnose

Autologe Stammzelltransplantation			
Erreger	Prophylaxe	Einsatz und Dauer	Kommentar
Bakterien	Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 oder Levofloxacin 500mg 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l oder Start antibiotische Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Bei Auftreten von Mukositis/Enteritis gegebenenfalls früher beginnen Keine Prophylaxe bei nachgewiesenen Ciprofloxacin-resistenten Enterobakterien Alternativ: Lidaprim forte 800/160mg 1-0-0
	<u>Mycobacterium tuberculosis:</u> Siehe Anhang		
Pilze	Fluconazol 400mg 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Ab Tag +1 nach Stammzellgabe bis Leukozyten >1 G/l 	<ul style="list-style-type: none"> Bei Konditionierung mit erhöhtem Mukositisrisiko erwägen Cave Beeinflussung der CYP450-Enzyme! Interaktionscheck und ggf. Dosisanpassungen empfohlen (z.B. Venetoclax, Ivosidinib, Midostaurin, Vincristin, Anthrazykline)
	<u>Pneumocystis jiroveci:</u> Lidaprim forte 800/160mg, Mo+Mi+Fr 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Ab Aufnahme bis zumindest Tag +100 nach Stammzellgabe 	<ul style="list-style-type: none"> Wirkt auch als Prophylaxe gegen T. gondii Vor Absetzen CD4+ Zellzahl bestimmen (>200/μl?) Cave Hochdosis-MTX Routinemäßig keine Folsäuresubstitution Alternativ Atovaquon (Wellvone) Saft 750mg/5ml 1-0-1 oder 10 ml 1-0-0, bzw. Dapson 50 mg 1-0-1 oder 100 mg 1-0-0
Viren	<u>HSV/VZV:</u> Valaciclovir 500mg 1-0-1	<ul style="list-style-type: none"> Ab Aufnahme bis Tag +180 nach Stammzellgabe 	<ul style="list-style-type: none"> Wenn i.v.: Aciclovir 5 mg/kg KG 1-(1)-1
	<u>CMV:</u> Keine Prophylaxe		
	<u>Hepatitis B Virus:</u> Siehe Anhang		<ul style="list-style-type: none"> Screening bei Check-up

Allogene Stammzelltransplantation			
Erreger	Prophylaxe	Einsatz und Dauer	Kommentar
Bakterien	Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 oder Levofloxacin 500mg 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l oder Start antibiotische Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Prophylaxe bei nachgewiesenen Ciprofloxacin-resistenten Enterobakterien Alternativ: Lidaprim forte 800/160mg 1-0-0
	Immunglobulin G 0,2 – 0,4 g/kg KG	<ul style="list-style-type: none"> Bei Hypogammaglobulinämie <400 mg/dl Alle 3-4 Wochen bzw. Spiegel >400 mg/dl halten 	<ul style="list-style-type: none"> S.c. Gabe IG Substitution (siehe dazu spezifische Firmeninfo)
	<u>Mycobacterium tuberculosis:</u> Siehe Anhang		
Pilze	Posaconazol Tbl. 100mg 0-0-3 (am ersten Tag loading dose 100mg 3-0-3)	<ul style="list-style-type: none"> Ab Tag -3 vor Stammzellgabe bzw. nach Busulfan Bis Tag +30 (keine GvHD, kein ATG) Bis Tag +60 (keine GvHD, ATG) Darüber hinaus solange aktive GvHD (≥Grad II) unter systemischer Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Azol-Spiegelbestimmung bei Toxizität, Resorptionsstörung, Durchbruchinfektion Alternativ Cresemba (off-label) bei QT-verlängernder Begleittherapie: loading dose 200 mg alle 8h über 48h (=6x), ab 12-24h nach letzter loading dose 200 mg 1-0-0 Cave Beeinflussung der CYP450-Enzyme! Interaktionscheck und ggf. Dosisanpassungen empfohlen (z.B. Venetoclax, Ivosidinib, Midostaurin, Vincristin, Anthrazykline)
	<u>Pneumocystis jiroveci:</u> Lidaprim forte 800/160mg, Mo+Mi+Fr 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Ab Aufnahme Bis Tag +180 nach Stammzellgabe Darüber hinaus solange aktive GvHD unter systemischer Therapie ± topischer Steroidtherapie 	<ul style="list-style-type: none"> Wirkt auch als Prophylaxe gegen T. gondii Vor Absetzen nach GvHD Therapie ggf. CD4+ Zellzahl bestimmen (>200/µl) Alternativ Atovaquon (Wellvone) Saft 750mg/5ml 1-0-1 oder 10 ml 1-0-0, bzw. Dapson 50 mg 1-0-1 oder 100 mg 1-0-0
Viren	<u>HSV/VZV:</u> Valaciclovir 500mg 1-0-1	<ul style="list-style-type: none"> Ab Aufnahme Bis Tag +365 nach Stammzellgabe Darüber hinaus solange aktive GvHD (systemisch, ≥Grad II) unter Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Wenn i.v.: Aciclovir 5 mg/kg KG 1-1-1 Pause unter Therapie mit (Val-)Ganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir Vor Absetzen der Prophylaxe sollte die Shingrix Impfung abgeschlossen sein

	<p><u>CMV:</u> Letermovir p.o. oder i.v. 480mg 1-0-0</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ab Tag +7 • Bei CMV R+D- • In anderen Konstellationen nach SZT Leitlinie • Bis ca. 90 Tage nach Entlassung 	<ul style="list-style-type: none"> • Cave Interaktionen! • Dosierung bei Patienten unter CyA: 240 mg 1-0-0 • Patienten ohne Letermovir: Monitoring und präemptive Therapie
	<p><u>Hepatitis B Virus:</u> Siehe Anhang</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Screening bei Check-up
ALL			
Erreger	Prophylaxe	Einsatz und Dauer	Kommentar
Bakterien	<p>Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 oder Levofloxacin 500mg 1-0-0</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Induktion, Reinduktion und Konsolidierung¹ • Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l oder Start antibiotische Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Prophylaxe bei nachgewiesenen Ciprofloxacin-resistenten Enterobakterien • Alternativ: Lidaprim forte 800/160mg 1-0-0
	<p><u>Mycobacterium tuberculosis:</u> Siehe Anhang</p>		
Pilze	<p>Voriconazol 200mg 1-0-1 (am ersten Tag loading dose 200mg 2-0-2) Bzw. Posaconazol Tbl. 100mg 0-0-3 (am ersten Tag loading dose 100mg 3-0-3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Induktion, Reinduktion und Konsolidierung¹ • Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l 	<ul style="list-style-type: none"> • Cave Kontraindikation bei Vincristingabe → Azolpause notwendig! • Bei erhöhter Mucorales-Prävalenz Posaconazol bevorzugen • Azol-Spiegelbestimmung bei Toxizität, Resorptionsstörung, Durchbruchinfektion • Alternativ Cresemba (off-label) bei QT-verlängernder Begleittherapie: loading dose 200 mg alle 8h über 48h (=6x), ab 12-24h nach letzter loading dose 200 mg 1-0-0 • Cave Beeinflussung der CYP450-Enzyme! Interaktionscheck und ggf. Dosisanpassungen empfohlen (z.B. Venetoclax, Ivosidinib, Midostaurin, Vincristin, Anthrazykline)
	<p><u>Pneumocystis jiroveci:</u> Lidaprim forte 800/160mg, Mo+Mi+Fr 1-0-0</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Während der gesamten Therapiedauer • Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l • Prophylaxe fortsetzen, wenn allo-SCT geplant 	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkt auch als Prophylaxe gegen T. gondii • Vor Absetzen CD4+ Zellzahl bestimmen (>200/μl?) • Cave Hochdosis-MTX • Routinemäßig keine Folsäuresubstitution • Alternativ Atovaquon (Wellvone) Saft 750mg/5ml 1-0-1 oder 10 ml 1-0-0, bzw. Dapson 50 mg 1-0-1 oder 100 mg 1-0-0

Viren	<u>HSV/VZV:</u> Valaciclovir 500mg 1-0-1	<ul style="list-style-type: none"> • Während der gesamten Therapiedauer • Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l • Als Sekundärprophylaxe bis Therapieende 	• Wenn i.v.: Aciclovir 5 mg/kg KG 1-(1)-1
	<u>CMV:</u> Keine Prophylaxe		
	<u>Hepatitis B Virus:</u> Siehe Anhang		• Screening bei Erstdiagnose

HR-MDS --- AML nicht fit für Induktion --- aplastische Anämie --- Myelofibrose NUR WENN THERAPIE GEPLANT/DURCHGEFÜHRT WIRD			
Erreger	Prophylaxe	Einsatz und Dauer	Kommentar
Bakterien	Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 oder Levofloxacin 500mg 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> • Erwägen bei Neutropenie >7 Tage oder bei zusätzlichen Risikofaktoren (erster Chemotherapiezyklus, aggressives Regime, älterer Patient) • Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l oder Start antibiotische Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Prophylaxe bei nachgewiesenen Ciprofloxacin-resistenten Enterobakterien • Alternativ: Lidaprim forte 800/160mg 1-0-0
	<u>Mycobacterium tuberculosis:</u> Siehe Anhang		• Jakavi (Ruxolitinib): Vor Therapiestart Tb-Abklärung (Anamnese / Lungenröntgen / IGRA – siehe Anhang)
Pilze	Voriconazol 200mg 1-0-1 (am ersten Tag loading dose 200mg 2-0-2) Bzw. Posaconazol Tbl. 100mg 0-0-3 (am ersten Tag loading dose 100mg 3-0-3)	<ul style="list-style-type: none"> • Erwägen bei Neutropenie >7 Tage oder bei zusätzlichen Risikofaktoren (erster Chemotherapiezyklus, aggressives Regime, älterer Patient,...) • Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei erhöhter Mucorales-Prävalenz Posaconazol bevorzugen • Azol-Spiegelbestimmung bei Toxizität, Resorptionsstörung, Durchbruchinfektion • Alternativ Cresemba (off-label) bei QT-verlängernder Begleittherapie: loading dose 200 mg alle 8h über 48h (=6x), ab 12-24h nach letzter loading dose 200 mg 1-0-0 • Cave Beeinflussung der CYP450-Enzyme! Interaktionscheck und ggf. Dosisanpassungen empfohlen (z.B. Venetoclax, Ivosidinib, Midostaurin, Vincristin, Anthrazykline)
	<u>Pneumocystis jiroveci:</u> Lidaprim forte 800/160mg, Mo+Mi+Fr 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Neutropenie >7 Tage • Bei CD4+ <200/μl • Bei Hochdosis-Steroidtherapie • Bei Alemtuzumab • Bei Ruxolitinib und zusätzlichen Risikofaktoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkt auch als Prophylaxe gegen T. gondii • Routinemäßig keine Folsäuresubstitution • Alternativ Atovaquon (Wellvone) Saft 750mg/5ml 1-0-1 oder 10 ml 1-0-0, bzw. Dapson 50 mg 1-0-1 oder 100 mg 1-0-0

Viren	<u>HSV/VZV:</u> Valaciclovir 500mg 1-0-1	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Neutropenie >7 Tage • Bei CD4+ <200/μl • Bei Hochdosis-Steroidtherapie • Bei Alemtuzumab • Bei Ruxolitinib • Bei ATG • Als Sekundärprophylaxe bis Therapieende 	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn i.v.: Aciclovir 5 mg/kg KG 1-(1)-1 • Vor Absetzen CD4+ Zellzahl bestimmen (>200/μl?)
	<u>CMV:</u> Keine Prophylaxe		<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab: Monitoring mittels PCR alle 2-3 Wochen bis 2 Monate nach Therapieende, alternativ Letemovir-Prophylaxe (off-label/compassionate use?)
	<u>Hepatitis B Virus:</u> Siehe Anhang		<ul style="list-style-type: none"> • Screening bei Erstdiagnose

CAR-T Zelltherapie			
Erreger	Prophylaxe	Einsatz und Dauer	Kommentar
Bakterien	Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 oder Levofloxacin 500mg 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> • Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l oder Start antibiotische Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Prophylaxe bei nachgewiesenen Ciprofloxacin-resistenten Enterobakterien • Alternativ: Lidaprim forte 800/160mg 1-0-0
	Immunglobulin G 0,2 – 0,4 g/kg KG	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Hypogammaglobulinämie <400 mg/dl • Alle 3-4 Wochen bzw. Spiegel >400 mg/dl halten 	S.c. Gabe IG Substitution (siehe dazu spezifische Firmeninfo)
	<u>Mycobacterium tuberculosis:</u> Siehe Anhang		
Pilze	Fluconazol 400mg 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Leukozyten <1 G/l • Bei Leukopenie >7 Tage Wechsel auf Voriconazol bzw. Posaconazol • Bei immunsuppressiver Therapie eines Cytokine release Syndroms Wechsel auf Voriconazol bzw. Posaconazol 	<ul style="list-style-type: none"> • Cave Beeinflussung der CYP450-Enzyme! Interaktionscheck und ggf. Dosisanpassungen empfohlen (z.B. Venetoclax, Ivosidinib, Midostaurin, Vincristin, Anthrazykline)
	<u>Mycostatin 1 Pipette p.o. 4x tgl.</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Ab Aufnahmetag bis Leukozytenregeneration 	
	<u>Pneumocystis jiroveci:</u> Wellvone 1500 mg p.o. 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> • Ab Aufnahmetag bis Tag +30, danach Wechsel auf Lidaprim forte 1-0-0 Mo/Mi/Fr möglich • Bis 1 Jahr nach CAR-T-Zell Therapie (abhängig von Ly-Subpopulationen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alternativ Atovaquon (Wellvone) Saft 750mg/5ml 1-0-1 oder 10 ml 1-0-0, bzw. Dapson 50 mg 1-0-1 oder 100 mg 1-0-0

		<ul style="list-style-type: none"> Ggf. schon früher beenden wenn CD4+>200 absolut 	
Viren	<u>HSV/VZV:</u> Valaciclovir 500mg 1-0-1	<ul style="list-style-type: none"> Ab Aufnahmetag bis 1 Jahr nach CAR-T-Zell Therapie Ggf. schon früher beenden wenn CD4+>200 absolut 	<ul style="list-style-type: none"> Wenn i.v.: Aciclovir 5 mg/kg KG 1-1-1
	<u>CMV:</u> Keine Prophylaxe		<ul style="list-style-type: none"> Monitoring mittels PCR bis 1 Jahr nach CAR-T-Zell Therapie erwägen
	<u>Hepatitis B Virus:</u> Siehe Anhang		

Multiples Myelom --- Lymphome --- M. Hodgkin --- CLL			
Erreger	Prophylaxe	Einsatz und Dauer	Kommentar
Bakterien	Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 oder Levofloxacin 500mg 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Bei Neutropenie >7 Tage (z.B. DCEP, BEACOPPesc., DexaBEAM, ...) Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l oder Start antibiotische Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Prophylaxe bei nachgewiesenen Ciprofloxacin-resistenten Enterobakterien Alternativ: Lidaprim forte 800/160mg 1-0-0
	Immunglobulin G 0,2 – 0,4 g/kg KG alle drei-vier Wochen	<ul style="list-style-type: none"> Bei Hypogammaglobulinämie <400-500 mg/dl und rekurreierenden schweren Infektionen (≥2/Jahr) Zielspiegel individuell, 500-800 mg/dl anstreben 	<ul style="list-style-type: none"> CLL und MM S.c. Gabe IG Substitution (siehe dazu spezifische Firmeninfo)
	<u>Mycobacterium tuberculosis:</u> Siehe Anhang		
Pilze	Fluconazol 400mg 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Neutropenie >7 Tage ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l Bei längerer Steroidtherapie (z.B. DHAP, BEACOPPesc., ...) 	<ul style="list-style-type: none"> Cave Beeinflussung der CYP450-Enzyme! Interaktionscheck und ggf. Dosisanpassungen empfohlen (z.B. Venetoclax, Ivosidinib, Midostaurin, Vincristin, Anthrazyklone)
	<u>Pneumocystis jiroveci:</u> Lidaprim forte 800/160mg, Mo+Mi+Fr 1-0-0	<p>Bei</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenie >7 Tage (z.B. DHAP, ICE, DCEP, BEACOPPesc., DexaBEAM, ...) CD4+ <200/μl Hochdosis-Steroidtherapie Hochdosis-Steroidtherapie + anti-CD20-Ak: bis mind. 2 Monate nach Ende Alemtuzumab: bis mind. 2 Monate nach Ende Purinanalog + Cyclophosphamid (+ anti-CD-20-Ak) R-Bendamustin Bei PI3K-Inhibitoren CLL unter Venetoclax + Obinutuzumab Erwägen bei Brentuximab, Daratumumab Bei bispezifischen Antikörpern 	<ul style="list-style-type: none"> Wirkt auch als Prophylaxe gegen T. gondii Vor Absetzen CD4+ Zellzahl bestimmen (>200/μl?) Routinemäßig keine Folsäuresubstitution Alternativ Atovaquon (Wellvone) Saft 750mg/5ml 1-0-1 oder 10 ml 1-0-0, bzw. Dapson 50 mg 1-0-1 oder 100 mg 1-0-0
Viren	<u>HSV/VZV:</u> Valaciclovir 500mg 1-0-1	<p>Bei</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutropenie >7 Tage (z.B. DHAP, ICE, DCEP, BEACOPPesc., DexaBEAM, ...) CD4+ <200/μl 	<ul style="list-style-type: none"> Wenn i.v.: Aciclovir 5 mg/kg KG 1-(-1)-1 Vor Absetzen CD4+ Zellzahl bestimmen (>200/μl?) Pause unter Therapie mit (Val-)Ganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir

		<ul style="list-style-type: none"> • Proteasominhibitoren (z.B. Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib) • Vortherapierte Patienten mit aktuell intensiver Therapie (z.B. DCEP, DHAP, ICE...) • Purinanaloga • Purinanalog + Cyclophosphamid (+ anti-CD-20-Ak): bis mind. 6 Monate nach Ende • Purinanalog + anti-CD-20-Ak (+ Cyclophosphamid): bis mind. 6 Monate nach Ende • Idelalisib, Copanlisib, BTK-Inhibitoren • CLL unter Venetoclax + Obinutuzumab • Hochdosis-Steroidtherapie + anti-CD20-Ak: bis 2 Monate nach Ende • Alemtuzumab: bis 2 Monate nach Ende • Daratumumab, Elotuzumab, Isatuximab • Erwägen bei Brentuximab • Lenalidomid + anti-CD-20-Ak/Steroid • Als Sekundärprophylaxe bis Therapieende • Bei bispezifischen Antikörpern • Erwägen bei Kombination klinischer Risikofaktoren wie Langzeit-Steroidbehandlung, persistierende Neutropenie, Alter>65, fortgeschrittene Grunderkrankung 	
	<p><u>CMV:</u> Keine Prophylaxe</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab: Monitoring mittels PCR alle 2-3 Wochen bis 2 Monate nach Therapieende, alternativ Letemovir-Prophylaxe (off-label/compassionate use?) • PI3K Inhibitoren (Idelalisib, Copanlisib): Monitoring mittels PCR, bei nachgewiesener aktiver CMV Infektion Pause erwägen, bei Wiederbeginn zumindest 1x/Monat Monitoring mittels PCR während der Therapie • Bispezifische Antikörper: Monitoring mittels PCR erwägen
	<p><u>Hepatitis B Virus:</u> Siehe Anhang</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Screening bei Erstdiagnose

Solide Tumoren			
Erreger	Prophylaxe	Einsatz und Dauer	Kommentar
Bakterien	Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 oder Levofloxacin 500mg 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Bei Neutropenie >7 Tage Ab Neutropenie bis Leukozyten >1 G/l oder Start antibiotische Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Prophylaxe bei nachgewiesenen Ciprofloxacin-resistenten Enterobakterien Alternativ: Lidaprim forte 800/160mg 1-0-0
	Pneumokokkenimpfung: 1x PNC13, nach ≥8 Wochen PPV23	<ul style="list-style-type: none"> Drei Monate nach Therapieende 	<ul style="list-style-type: none"> Im Arztbrief Impfempfehlung vermerken Impfung deckt nicht alle Serotypen ab
	<u>Mycobacterium tuberculosis:</u> Siehe Anhang		
Pilze	Keine Prophylaxe		
	<u>Pneumocystis jiroveci:</u> Lidaprim forte 800/160mg, Mo+Mi+Fr 1-0-0	<ul style="list-style-type: none"> Bei ≥20mg Prednisolon/Tag für >1 Monat Erwägen bei Immuncheckpointinhibitoren + weitere Immunsuppression >3 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> Routinemäßig keine Folsäuresubstitution Alternativ Atovaquon (Wellvone) Saft 750mg/5ml 1-0-1 oder 10 ml 1-0-0, bzw. Dapson 50 mg 1-0-1 oder 100 mg 1-0-0
Viren	<u>HSV/VZV:</u> Valaciclovir 500mg 1-0-1	<ul style="list-style-type: none"> Als Sekundärprophylaxe bis Therapieende Erwägen bei Prednisolonäquivalent 10mg/d >14 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> Wenn i.v.: Aciclovir 5 mg/kg KG 1-1-1
	<u>CMV:</u> Keine Prophylaxe		
	<u>Hepatitis B Virus:</u> Siehe Anhang		<ul style="list-style-type: none"> Screening bei Erstdiagnose Insbesondere bei Mammakarzinom mit Anthrazyklintherapie und CTLA-4 / PD-1 / PD-L1 Inhibitoren plus Steroid
	<u>Influenzavirus:</u> Inaktivierter Impfstoff	<ul style="list-style-type: none"> September bis April (je nach Influenzasaison) Zwischen Chemotherapiezyklen (ideal 1 Woche nach letztem bzw. 2 Wochen vor nächstem Zyklus) 	<ul style="list-style-type: none"> Im Arztbrief Impfempfehlung vermerken Angehörigen Impfung empfehlen

4 Besondere klinische Situationen

4.1 Covid-19

Onkologische Patienten haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, schwer an COVID-19 zu erkranken, gleichzeitig ist aber oft das immunologische Ansprechen auf die Impfung nicht optimal ausgeprägt. Es gibt laufend neue Daten und Erkenntnisse zur Wirksamkeit der verschiedenen Impfstoffe und Therapeutika. Bezüglich Details wird aufgrund der dynamischen Lage auf aktuelle Publikationen der Fachgesellschaften (Links siehe unten) verwiesen. Zusätzlich hat die konsequente und lückenlose Impfung des Umfelds und das konsequente Einhalten von Hygienemaßnahmen besondere Bedeutung.

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/covid19-overview>

<https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>

<https://www.hematology.org/covid-19>

<https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>

4.2 Tuberkulose

Eine immunsuppressive Therapie kann die Reaktivierung einer latenten Infektion mit M.tuberculosis-Komplex (LTBI) begünstigen. Mit einer präventiven Therapie lässt sich die Progression zu einer Tuberkulose verhindern.

Indikation für Diagnostik

- Diagnostik nur durchführen, wenn eine therapeutische Konsequenz geplant ist
- Diagnostik erwägen je nach Risikoprofil (Schwere/Dauer der geplanten Immunsuppression → Risiko für Tb-Reaktivierung, Herkunftsland, rezenter Kontakt mit Indexpatient) und absehbarem Nutzen für den Patienten.
- Diagnostik empfohlen für Patienten vor/mit schwerer Immunsuppression (SCT, CD4 länger <200/μl, HIV, mTOR Inhibitoren, JAK Inhibitoren)

Diagnose der latenten Infektion mit M. tuberculosis

- Anamnese (Tb-Kontakt, Tb-Behandlung, frühere Tb-Tests, aktuelle Symptomatik: Fieber, Husten, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme)
- Thoraxröntgen
- Einmaliger IGRA (Quantiferon oder T-SPOT.TB) oder TST (falls positiv: Bestätigung durch IGRA)
- Bei positivem IGRA: aktive Tb ausschließen → Thoraxröntgen, 3x (induziertes) Sputum für Tb-Diagnostik, Anamnese früherer Tb-Therapie (vollständige Therapie in der Vergangenheit = keine Indikation für weitere Therapie)
- Unter Immunsuppression können falsch-negative TST bzw. IGRA Ergebnisse auftreten.

Therapie der latenten Infektion mit M. tuberculosis

- Bei positivem IGRA bzw. TST wenn keine aktive Tb vorliegt und bisher keine Therapie erfolgt ist
 - Isoniazid 5 mg/kg/d (max. 300 mg) morgens auf nüchternen Magen, für neun Monate
 - Alternativ Rifampicin 10 mg/kg/d (max. 600 mg) für 4 Monate
 - Alternativ Isoniazid 5 mg/kg/d (max. 300 mg) PLUS Rifampicin 10 mg/kg/d (max. 600 mg) für 3 Monate
- Bei INH Therapie zusätzlich Pyridoxinsupplementation (Vit. B6 Tabletten, 50 mg / Tag)
- Unter der Therapie: Kontrolle der Leberwerte, Interaktionen beachten

Links

- Eine jährlich aktualisierte Liste von Tuberkulose-Hochprävalenzländern findet sich hier: <https://www.stoptb.org/securing-quality-tb-care-all/high-burden-countries-tuberculosis>
- Das ECDC stellt Daten für Europa zur Verfügung: <https://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis>
- IGRA-Interpretation und Risiko-Kalkulation: <http://www.tstin3d.com/en/calc.html>
- Tb-risk predictor: <http://www.periskope.org/tb-risk-predictor/>

4.3 Hepatitis B

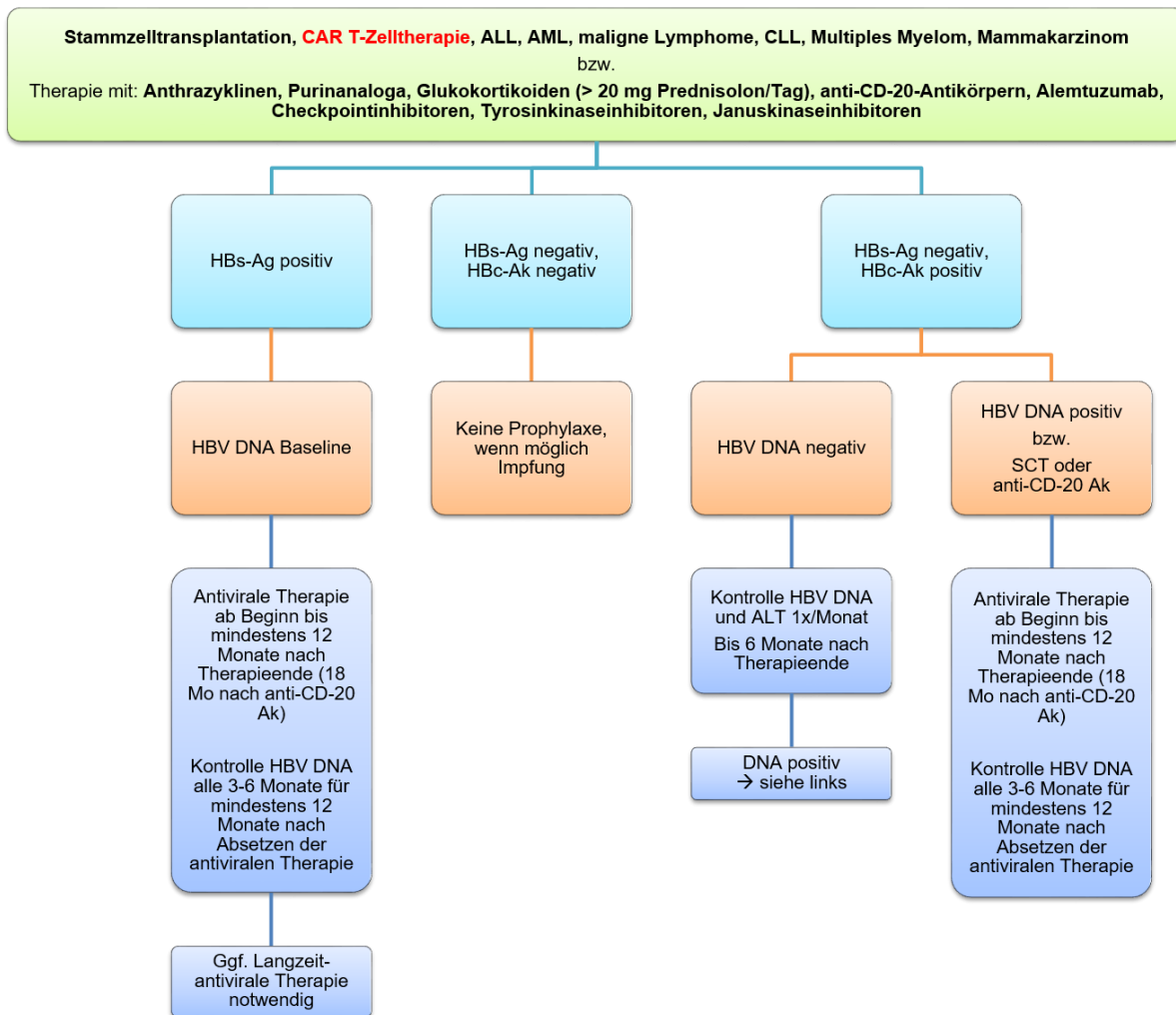
Das Hepatitis B Virus (HBV) persistiert in allen infizierten Patienten, auch wenn serologisch ein Zustand nach durchgemachter Hepatitis B besteht. Daher kann es unter immunsuppressiver Therapie zu einer Reaktivierung von HBV kommen. Die Symptome einer Reaktivierung reichen von erhöhten Transaminasen bis hin zu fulminanter Hepatitis und Leberversagen. Für Patienten vor Chemotherapie bzw. Immunsuppression ist folglich ein Screening auf HBV-Infektion mit nachfolgendem Monitoring oder antiviraler Prophylaxe empfohlen. Dies sollte in Zusammenarbeit mit einer entsprechenden Ambulanz bzw. einem Facharzt erfolgen. HBV negative Patienten sollten geimpft werden.

Diagnostik und Indikation für Prophylaxe

- Siehe nachfolgendes Diagramm

Therapie

- Tenofovir (Viread) 245mg 0-1-0 (bevorzugt)
- Entecavir (Baraclude) 500mg 0-1-0 (bei Patienten mit Niereninsuffizienz)



4.4 Toxoplasmosis

Empfänger autologer bzw. allogener Stammzelltransplantationen haben ein Risiko für Erkrankungen durch *Toxoplasma gondii* (zumeist Reaktivierung). Die in diesem Dokument enthaltenen Vorgaben für die Pneumocystis-Prophylaxe entsprechen auch einer adäquaten Toxoplasma-Prophylaxe.

Nicht-transplantierte (hämato-)onkologische Patienten, die keine CAR-T Zellen erhalten, benötigen keine Prophylaxe und kein Screening.

4.5 Influenza

Eine postexpositionelle Prophylaxe ist nach Influenzkontakt möglich mit:

- Oseltamivir (innerhalb von 48h nach Kontakt): 1-mal täglich 75mg über 10 Tage
- Zanamivir (innerhalb von 36h nach Kontakt): 1-mal täglich 2 Inhalationen (2x 5mg) über 10 Tage
- Baloxavir (innerhalb von 48h nach Kontakt): Einmaldosis 40mg (bei <80kg Körpergewicht) oder 80mg (bei >80kg Körpergewicht)

Bei Auftreten von klinischen Symptomen muss auf die therapeutische Dosis gewechselt werden.

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation entsprechend der lokalen Vorgaben

7 Literatur/Quellenangaben

NCCN, 2023, Guidelines Prevention and Treatment of Cancer-related Infections

ASCO IDSA, 2018, Guideline for Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-related immunosuppression

UptoDate

Prevention of infections in hematopoietic cell transplant recipients, Prevention of viral infections in hematopoietic cell transplant recipients, Prophylaxis of invasive fungal infections in adult hematopoietic cell transplant recipients, Prophylaxis of infection during chemotherapy-induced neutropenia in high-risk adults, Prophylaxis of invasive fungal infections in adults with hematologic malignancies, (WIngard JR/U of Florida)

Treatment and prevention of Pneumocystis pneumonia in patients without HIV (Thomas CF, Mayo Clinic)

Infections in patients with multiple myeloma (Nucci M, U of Rio de Janeiro)

Management of the hematologic complications of the myelodysplastic syndromes (Estey E, U of Washington), Treatment of aplastic anemia in adults (Schrier SL, Stanford), Management of primary myelofibrosis (Teffery A, Mayo Clinic), Overview of the treatment of CML+ Clinical use of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia (Negrin RS, Stanford), Treatment of the complications of multiple myeloma (Rajkumar SV, Mayo Clinic), Treatment and prevention of neutropenic fever syndromes in adult cancer patients at low risk for complications (Bow E, U of Manitoba), Prevention of infections in patients with CLL (Morrison VA, U of Minnesota)

Treatment of tuberculosis infection in nonpregnant adults without HIV infection (Horsburgh CR, U of Boston), Tuberculosis infection (latent tuberculosis) in adults: Approach to diagnosis (screening) (Menzies D, McGill)

Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy (Lok AF, U of Michigan, Bonis PAL, Tufts School of Medicine)

ECIL 9, Toxoplasmosis

ECIL 9, COVID

ECIL 9, Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia

ECIL 8, Tuberculosis

ECIL 7, CMV

ECIL 7, 2019, Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology

ECIL 5, 2016, Guidelines for preventing pneumocystis pneumonia in patients with hematologic malignancies and SCT

ECIL 5, 2013, Antifungal prophylaxis

ECIL 5, 2013, Guidelines on Viral Hepatitis

ECIL 4, 2011, Influenza

ECIL 2, 2007, HSV recommendations

ECIL 2, 2007, VZV recommendations

ECIL 1, 2005, Fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients

DGHO, 2022, Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus

DGHO, 2021, prophylaxis of bacterial infections and pneumocystis in patients with hematological malignancies and solid tumors guideline

DGHO, 2020, Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation.

DGHO, 2017, Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies

DGHO, 2016, allo-SCT prevention and prophylaxis of infectious diseases

DGHO, 2015, Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies

DGHO, 2013, Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO)

AASLD, 2018, Chronic Hepatitis B Update

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

RKI, 2023, Ratgeber Tuberkulose

NICE, 2016, Tuberculosis Guideline

AWMF S2k Leitlinie Tuberkulose im Erwachsenenalter