

9.1 Neutropene Sepsis

H. Bertz , H.Schäfer

Def: systemische Reaktion auf eine Infektion in der Neutropenie (insbesondere nach Chemotherapie oder Radiotherapie)

- *schwere Sepsis*: Sepsis mit Zeichen der Organdysfunktion oder Rückgang der Organperfusion (Laktatazidose, Oligurie < 30 ml/h oder < 0,5 ml/kg/h), Hypotonie (< 90 mmHg oder Abnahme um > 40 mmHg); Temperatur > 38,0 °C oder < 36 °C; Herzfrequenz > 90/min; Atemfrequenz > 20/min oder PaCO₂ < 32 mmHg; psychische Veränderungen
- *septischer Schock*: schwere Sepsis und Hypotonie trotz adäquater Flüssigkeitstherapie und Ausschluss anderer Gründe einer Hypotonie. Hypotonie mit RR < 90 mmHg systolisch bzw. RR-Abfall um > 40 mmHg mit beginnendem Organversagen: Laktatazidose, Oligurie, Multi-Organ-Versagen („multi organ failure“, MOF)

ICD-10: A 41

Ep: Fieber in der Neutropenie (FN, ⇒ Kap. 4.2) tritt als häufige Nebenwirkung bei Patienten nach myelosuppressiver Chemotherapie und Radiotherapie auf, die Inzidenz korreliert direkt mit Dauer und Ausprägung der Neutropenie. Patienten mit FN erleiden eine schwere Sepsis in etwa 20–30 % der Fälle, einen septischen Schock in bis zu 10 % der Fälle.

Pg: Prädisponierende Faktoren → Neutropenie → febrile Neutropenie → Sepsis

Prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks bei febriler Neutropenie

- *Hypophosphatämie*, Hypoproteinämie
- pulmonale Infektionen, Tachypnoe
- Lactat-Anstieg, Procalcitonin-Erhöhung
- reduzierte Spiegel von Bicarbonat, ATIII oder Faktor VIIa
- niedriger MASCC-Score < 21 (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

Sepsisrisiko bei Granulozytopenie

- *Niedrigrisiko*: Granulozyten $0,5\text{--}1 \times 10^9/l$ für 2–7 d → bei Sepsis Letalität 14 %
- *Hochrisiko*: Granulozyten < $0,1 \times 10^9/l$ für $\geq 7\text{--}10$ d → bei Sepsis Letalität 47 %

Im Sepsisverlauf sind proinflammatorische (TNF α , IL-6, IL-8) und antiinflammatorische (IL-1RA, IL-10) Zytokine von zentraler Bedeutung.

Sy:

- Fieber, Allgemeinsymptome, Schwäche, Leistungsminderung
- lokale Entzündungszeichen: Katheterinfekt, Hautinfekte, Mukositis, Gingivitis, akrale Entzündungsherde, Abszesse
- Sinusitis, pulmonale Infektzeichen
- gastrointestinale Symptome, Schmerzen, Diarrhoe
- Meningismus, Kopfschmerzen, Verwirrtheit
- *Sepsis*: Blutdruckabfall, Tachykardie, Hypothermie

Dg: *Anamnese, Klinik*

- Anamnese (Fieber, Diarrhoe, Dysurie etc.)
- körperliche Untersuchung: Einstichstellen intravenöser Zugänge, Katheterpforten, Haut, Mundschleimhaut, Perianalregion, pulmonale Auskultation und

Percussion, abdomineller Druckschmerz, Klopf-/Druckschmerz der Nasennebenhöhlen, Lymphadenopathie, Atemfrequenz, Blutdruck- und Pulskontrolle, Meningismus

Labor

Routinelabor, Entzündungsparameter, plasmatische Gerinnung, Antithrombin (AT), Procalcitonin, venöse Blutgase mit pH und Lactat

Mikrobiologie

- Blutkulturen peripher, aus intravenösen Zugängen und Kathetern (⇨ Kap 10.7). Aerobe und anaerobe Blutkulturen, Isolatorröhrchen. Ggf. Katheter entfernen, Katheterspitze mikrobiologisch aufarbeiten
- Urinkultur, Sputumkultur, Abstriche, Lumbal-/Pleura-/Aszitespunktion mit Kultur
- pulmonale Infiltrate: bronchoalveoläre Lavage (BAL), Multiplex-PCR, Aspergillus, Beta-D-Glucan Test
- Diarrhoe: Stuhlkulturen, Clostridium difficile-Enterotoxin,

Bildgebung

- „High resolution“-Computertomografie (hrCT) des Thorax, bei entsprechender Klinik auch hrCT der Nasennebenhöhlen (NNH) oder des Abdomens
- konventionelles Röntgen (Thorax, NNH), wenn hrCT nicht möglich
- ggf. Abdomensonografie

Th:

Vorgehen in der Akutsituation

CAVE: Die rasche Therapieeinleitung ist bei V. a. neutropene Sepsis entscheidend.

1. mikrobiologische Diagnostik (⇨ oben)
2. **Sofortige** Einleitung einer empirischen Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzlage sowie der „Keimhistorie“ des Patienten. Grundsätzlich: Breitspektrumantibiotikum mit gesicherter Wirksamkeit gegen Pseudomonas spp., ggf. zusätzlich ein Aminoglykosid und ein Glykopeptid (bei V. a. Kathetersepsis). Ferner hat sich die rasche Eskalation mit einem Antimykotikum bewährt (z. B. liposomales Amphotericin B)
Freiburger Empfehlung: Meropenem 3 × 1 gr. plus Ciprofloxacin/Tobramycin plus Vancomycin/Linezolid
3. Optimierung der Gewebeoxygenierung. Sauerstoffgabe über Nasensonde oder Maske, 2 l/min bis zu 12 l/min. ggf. künstliche Beatmung (nicht invasiv: CPAP „continuous positive airway pressure“; invasiv: Intubation)
4. frühzeitige und großzügige Volumensubstitution mit Kolloidlösungen, ggf. Katecholamingabe; **CAVE:** unter HAES vermehrt Niereninsuffizienz
5. frühzeitig intensivmedizinische Betreuung einleiten

Weitere Maßnahmen

- weitere Diagnostik: Bildgebung, Sonografie, bronchoalveoläre Lavage (BAL), Abszesspunktion etc.
- bei Nierenfunktionsstörung ggf. Dialyse
- bei erwarteter weiterer Neutropenie: G-CSF zur Unterstützung der Knochenmarkrekonstitution und/oder Granulozytentransfusion (⇨ Kap. 5.4) erwägen

Prg:

Negative prognostische Faktoren bei Vorliegen einer schweren Sepsis:

- verzögerter Beginn einer antibiotischen Therapie
- fortbestehende Neutropenie

Durchschnittliche Mortalität: 35 % bei schwerer Sepsis, 47 % bei septischem Schock, bis zu 85 % bei septischem Schock mit Multi-Organ-Versagen

- Px:**
- Maßnahmen der Krankenhaushygiene, sterile Durchführung invasiver Eingriffe
 - Hygiene des Patienten, insbesondere Hautpflege, Zahnpflege, Mukositisprophylaxe, Meidung potenziell keimbelasteter Lebensmittel
 - konsequente Behandlung von Fieber in der Neutropenie (⇨ Kap. 4.2)
 - Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, Filgrastim, Pegfilgrastim) entsprechend aktuellen Leitlinien (ASCO/ESMO Guidelines ⇨ Kap. 4.3)

- Lit:**
1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56–93.
 2. Kouroukis CT, Chia S, Verma S et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr Oncol* 2008;15:9–23.
 3. Penack O, Becker C, Buchheidt D et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from AGIHO/DGHO. *Ann Hematol* 2014;93:1083–95.
 4. Phillips R, Hancock B, Graham J et al. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: Summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;345:e5368.
 5. Azoulay E, Mokart D, Pene F et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium. *J Clin Oncol* 2013; 31:2810–8.
 6. Weissinger F, Auner HW, Bertz H et al. Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines of the AGIHO/DGHO. *Ann Hematol* 2012;91:1161–74.

- Web:**
- | | |
|---|---------------------------|
| 1. www.agiho.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien | DGHO, AG „Infekt“ |
| 2. www.onkosupport.de/asors/content/index_ger.html | AK „Supportive Onkologie“ |
| 3. www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html | AWMF – Leitlinie |
| 4. www.nccn.org/index.asp | NCCN |