

Neutropenes Fieber

Fallbeispiel:

Der Melder piept und auf dem Display erscheint 19 Jahre, weiblich Fieber unter Chemotherapie. Als das Rettungsteam zum Einsatzort kommt sehen sie Amelie Peters, welche gestützt von ihrem Vater wird. Die Patientin berichtet, dass sie bei akuter myeloischer Leukämie in der Klinik behandelt wird und bis vor kurzem ihre erste Chemotherapie erhalten habe. Sie habe typische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall gehabt. Seit dem



Vortag ginge es ihr aber zunehmend schlechter. Nun habe sie Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit und Schwäche, dass sie sich kaum auf den Beinen halten könne. Sie habe die Notfallnummer der Klinik angerufen und man sagte ihr, dass sie sofort in die Klinik kommen solle. Der Notfallsanitäter nimmt die Vitalparameter auf und notiert Puls 118, SpO2 98%, RR 90/60mmHg, Fieber 38,8°C, AF 20.

Allgemeines:

Fieber ist ein unterschätztes Symptom und manchmal auch das Einzige, das bei Patienten unter Chemotherapie oder Immunsuppression auftauchen kann. Es darf unter keinen Umständen unterschätzt oder ignoriert werden. Neutropenes Fieber ist ein onkologischer Notfall!

Neutrophile Granulozyten nehmen den größten Anteil der Leukozyten mit ca. 50-65% ein und sind Teil der angeborenen Immunabwehr und quasi der Erstangriff gegen div. Mikroorganismen.

Patienten mit Neutropenie sind gefährdet eine lebensgefährliche Infektion zu bekommen.

Definitionsgemäß spricht man von der Neutropenie, wenn der Wert der Neutrophilen (Stab- und Segmentkernige) $<500/\mu\text{l}$ beträgt oder Neutrophile (Stab- und Segmentkernige) $<1.000/\mu\text{l}$ mit einem vorhersehbaren Abfall $<500/\mu\text{l}$ innerhalb der nächsten 2 Tagen. Eine schwere Neutropenie geht mit Werten $\leq 100/\mu\text{l}$ einher.

Fieber wird in den Empfehlungen bei Temperaturen $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, einmalig oral gemessen, oder Temperatur $> 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, mit Dauer über min. 1 h oder zweimal innerhalb von 12 Stunden gemessen, definiert.

Diagnostik:

Nach rascher Triage mit hoher Dringlichkeit (Rot) sollte allen Patienten mit Hinweis auf neutropenes Fieber folgendes Work-up unmittelbar unterzogen werden:

Anamnese (Vorerkrankungen, Therapien, Medikamente, Operationen, einliegendes Fremdmaterial z.B. ZVK oder Portsysteme, vorherige Infektionen und Antibiotikatherapien, Kolonisation mit multiresistenten Erregern)

Körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt der Fokussuche (Schleimhäute des Mundes beachten, Haut, Wunden und Punktionsstellen, Nasennebenhöhlen, Abdomen, teilweise Verzicht auf rektale Untersuchung da Bakterientransmission bei Mukositis des Darmes möglich ist).

CAVE: Infektionszeichen wie Schwellung, Rötung und eitrige Sekretion können bei Neutropenie fehlen

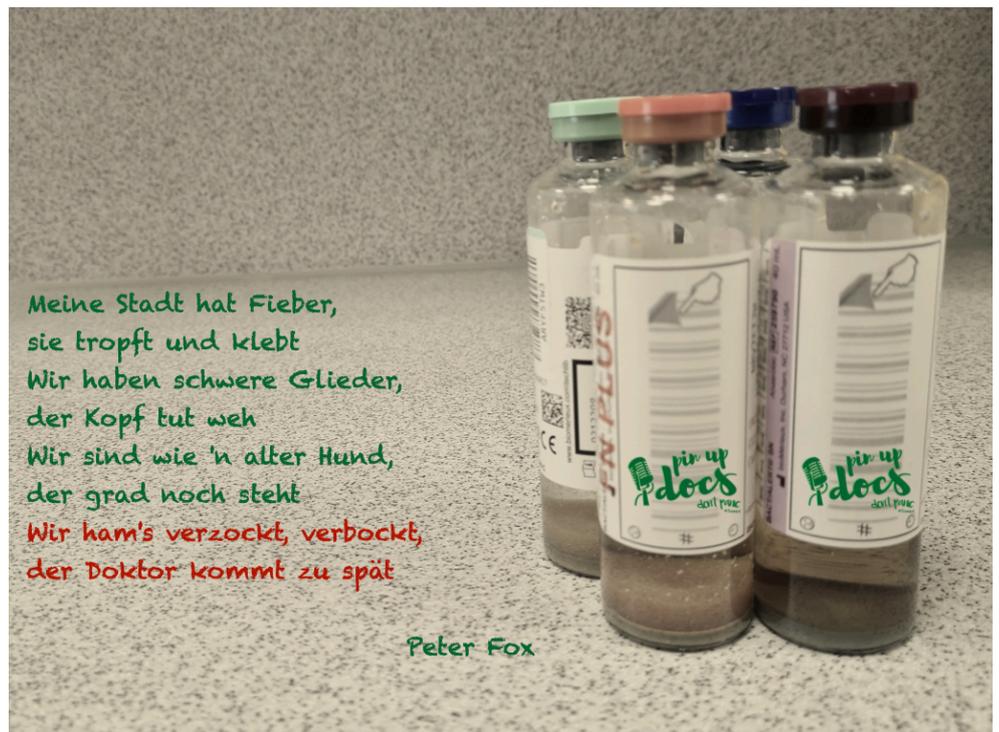
Min. 2 Paar (besser 3!)

Blutkulturen peripher und soweit vorhanden aus ZVK oder Port. Mit genauen Entnahmeort beschriften, zügiger Transport in das Labor, u.a. Blutentnahmen wie zur Sepsis-

Aufarbeitung, Differentialblutbild und Lactat, BGA.

Erweiterte Diagnostik nach Bedarf bei klinischem Befund:

- Erweiterte Blutentnahmen
- Sono-Abdomen
- Bei resp. Focus
 - CT-Thorax bei Hochrisikopatienten,
 - konv. Röntgen wird nicht empfohlen
 - Legionellen-Antigen im Urin
- Urinkontrollen mit Status und Kulturen
- bei Mukositis Abstrichentnahme
- CT-Untersuchungen niederschwellig (z.B. bei V.a. neutropene Enterokolitis oder Sinusitis)
- Abstriche (COVID/Influenza)
- Sputum-Kontrollen bei produktivem Husten
- Durchfall: Stuhlproben -> C.diff.
- Aspergillus-Galactomannan im Blut ggf. PCR



Differentialdiagnosen:

Zytokinsturm bei Targeted-Therapy, andere Ursachen der Neutropenie

Risikoabschätzung

Häufiger bei Leukämien und Lymphomen, aber auch bei soliden Tumoren. Alter, Menge der Chemotherapiezyklen, Art der Medikation und zusätzliche Immunsuppression z.B. Glucocorticoide, Größe des Bestrahlungsfeldes und Größe des bestrahlten Knochenmarks, Länge der Neutropenie, typischerweise ist tiefster Neutropeniewert ca. 10 Tage nach Chemotherapie, Vorerkrankungen und Einschränkungen der Organleistungen, Stärke der Beschwerden, Sepsisanzeichen

- **Niedrig-Risikopatienten:** Keine Komorbiditäten, kurze Neutropeniezeit < 1 Woche, normale Organfunktionen, klinisch stabil, MASCC-Score ≥ 21
- **Hoch-Risikopatienten:** Vorerkrankungen, lange Neutropeniezeit > 1 Woche, Organeinschränkungen, Instabilität/Sepsiskriterien, MASCC-Score < 21

MASCC (Multinational Association in Supportive Cancer Care) – Score. Und ein **Rechner** dazu.

Therapie:

Rascher Beginn der empirischen antibiotischen Therapie: (Breitspektrum, Abdeckung gramnegative und grampositive Bakterien und Pseudomonas-wirksam) Pilzinfektionen möglich aber seltenere Auslöser der Sepsis, eher bei langer Neutropeniedauer. Lokale Resistenzen und SOP beachten. Die Empfehlungen wurden aus der Leitlinie aus Onkopedia übernommen.

- **Hochrisikopatienten:** Gram-negative Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus und Streptokokken müssen mit der Antibiose abgedeckt werden. Geeignete Arzneimittel für die empirische Erstlinientherapie sind Piperacillin/Tazobactam, Imipenem, Meropenem, Cefepim, Ceftazidim
- Kein Hinweis auf Kolonisation mit multiresistenten Erregern: Pseudomonas-aktives Betalactamantibioticum
- **MRSA-Verdacht:** Pseudomonas-aktives Betalactamantibioticum + Teicoplanin oder Vancomycin
- **VRE:** Pseudomonas-aktives Betalactamantibioticum
- **ESBL-Bildner:** Imipenem oder Meropenem
- **Standardrisikopatienten:** Orale, empirische Erstlinientherapie: Amoxicillin/Clavulansäure, in Kombination mit Ciprofloxacin, Moxifloxacin.
- **Alternative bei Penicillin-Allergie:** Clindamycin in Kombination mit Ciprofloxacin, Cefuroxim in Kombination mit Ciprofloxacin
- **Intravenöse, empirische Erstlinientherapie:** Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam

Rücksprache halten mit dem behandelnden Onkologen. (Wie lange besteht die Neutropenie? Ist eine Verschlechterung zu erwarten? Zusätzliche Risiken?)

In den meisten Notaufnahmen ist ein Blutbildergebnis schnell zu bekommen. Sollte das Ergebnis auf sich warten lassen, darf dieses die Therapie nicht verzögern und es sollte mit der antibiotischen Therapie begonnen werden.

Evtl. intensivmedizinische Überwachung, schnelle Verschlechterung möglich, vor allem im Rahmen einer gramnegativen Sepsis



Nach Erregernachweis **Anpassung** der antibiotischen Therapie.

Eine antimykotische Therapie sollte bei Hochrisikopatienten bei persistierendem Fieber >96h eingeleitet werden. Diese ist bitte der Leitlinie zu entnehmen.

Typische Infektionen:

Intrinsische Infektionen durch eigene Besiedlung/Kolonisation

Orale Schleimhäute: Staphylokokken, Streptokokken, Klebsiellen

GI-Trakt: Clostridium difficile, Pseudomonas spp., Anaerobier, MRSA, VRE

Sonstiges:

Bei lang andauernder Neutropenie >10 Tage, kann es zu atypischen Infektionen der Lunge kommen. Standardtherapien decken eine Infektion mit Erregern wie Aspergillus spp., Pneumocystis jirovecii, Mykobakterien häufig nicht ab. Zudem sind auch Infektionen mit respiratorische Viren, Fadenpilze unter anderem möglich. Hierzu ist die Onkopedia Leitlinie Febrile Neutropenie mit Lungeninfiltraten hilfreich. Ebenso bei Infektionen des ZNS gibt es eine einzelne Leitlinie.

Bei angegebener Antibiotikaallergie sollte ein Hauttest unternommen werden um den Einsatz von Reserveantibiotika zu reduzieren.

Autor:

Ines Severloh

Referenzen:

Onkopedia Leitlinie Fieber unbekannter Genese bei neutropenischen Patienten Stand Juni 2018

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/febrile-unkannter-genese-fuo-bei-neutropenischen-patienten/@@guideline/html/index.html>

Onkopedia Leitlinie Febrile Neutropenie mit Lungeninfiltraten nach intensiver Chemotherapie

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/febrile-neutropenie-mit-lungeninfiltraten-nach-intensiver-chemotherapie-febrile-in-neutropenie/@@guideline/html/index.html>

<https://www.mdcalc.com/mascc-risk-index-febrile-neutropenia>

Ärzteblatt – Klug entscheiden in der Notaufnahme

[https://www.aerzteblatt.de/archiv/206991/Klug-entscheiden-in-der-Notaufnahme-\(2\)](https://www.aerzteblatt.de/archiv/206991/Klug-entscheiden-in-der-Notaufnahme-(2))

Amboss Febrile Neutropenie

https://next.amboss.com/de/article/j50_Pg

<https://www.mascc.org/mascc-fn-risk-index-score>

<https://www.mdcalc.com/mascc-risk-index-febrile-neutropenia>

Podcast:

Run The List Podcast Episode 45: Febrile Neutropenia

FEBRILE NEUTROPENIA

Dr. Walker Redd
Host

Dr. Marlise Luskin
Hematologist/Oncologist

Jakub Glowala
Case Presenter

Clinical Pearl
Avoid rectal exams
and rectal
temperature checks!

Fever

> 101 °F (38.3 °C)
or
> 100.5 °F for >1 hour (38 °C)

Neutropenia

ANC = WBC x (% Neutrophils + % Bands)
(Absolute Neutrophil Count)

- <500 = Neutropenia
- <100 = Severe Neutropenia



Febrile Neutropenia

Infections

Fungal

Consider with persistent or recurrent febrile neutropenia

- Candida
- Aspergillus

Others

- Autoimmune
- Malignancies

Bacterial

- Gram negatives are both the most common and the most concerning
- Gram positive: notably Staph epidermidis - likely due to prolonged indwelling central venous catheter use
- Anaerobic and polymicrobial infections are relatively rare
- Consider Tuberculosis if the patient has the appropriate risk factors - e.g.: chemotherapy

Viral

- Can be prevented by appropriate prophylactic agents
- Reactivation of:
 - Herpes simplex 1
 - Herpes simplex 2
 - Herpes Zoster
 - EBV
 - CMV, etc.
- Primary acquisition of community-acquired respiratory viruses:
 - Adenovirus, Rhinovirus, Coronaviruses, Metapneumovirus



Presentation

- Fever is often the patient's only symptom due to poor immune response preventing localizing symptoms

Risk Factors

- Advanced age (>65 years old)
- Mucosal disruption/damage allows for translocation of bacteria into the blood
- Hematologic malignancy (higher risk than solid malignancy)
- Solid tumors, obstruction and/or surgical interventions increase risk of infection
- Recent chemotherapy

All patients

- Assess patients within 15 minutes of triage
 - Rule out and manage sepsis
 - HPI / PE - Vital signs - IV Fluid

LABS

- Send 2x **blood cultures** immediately (peripheral and central lines)
- CBC w/ differential • BMP • Lactic Acid
- Urinalysis (UA) with culture • CXR

Work Up

Patients with localizing symptoms or risk factors

- Cross sectional imaging
- Glucan and galactomannan
- RSV
- COVID
- Sputum cultures

Antibiotics

REMEMBER: Empiric antibiotics are crucial, with guidelines suggesting administration within **60 minutes** of patient presentation even if labs confirming neutropenia are not back

Gram negatives (especially *Pseudomonas*): highest risk of acute shock

- Start with antibiotic coverage for gram negative bacteria
- Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam (Zosyn) are also options

MRSA and anaerobic coverage can be included if there is a suspected or confirmed infection of this type

- Coverage = **Vancomycin**
- No mortality benefit** except for severe sepsis, Gram (+) bacteremia, line infection, skin/soft tissue infection, severe mucositis, HDUS

Antifungals with micafungin can be added if persistent or recurrent fevers after 4-7 days. It is important to order serial glucan and galactomannan

Go-To ABX

Ceftazidime

or

Cefepime

Antibiotic Study

Monotherapy antibiotic treatment is as efficacious as combination therapy.

Consult Infectious Disease

- Mainly if fungal infection is suspected or patient is not progressing as expected

<https://podcasts.apple.com/ie/podcast/neutropenic-fever-101/id1305345744?i=1000483812160>

