

CCC_SOP_Fieber und Infektionen in der Neutropenie

Ablauf (Prozessdarstellung, Verantwortungen, relevante Dokumente und Aufzeichnungen)

Inhalt

1	Grundsätzliches/Definitionen	1
2	An Sepsis denken!	3
3	Basisuntersuchungen und erste Fieberepisode.....	4
4	Persistierendes Fieber > 48h ohne Fokus	5
5	Dauer der empirischen Antibiose.....	6
6	Patienten mit Nachweis von Lungeninfiltraten.....	6
7	Hinweise zur Einnahme von Antimykotika	8
8	Dauer einer Pilztherapie/retrospektive Beurteilung	8
9	Hinweise zur Zweitlinientherapie	9
10	Versionshinweise	9

1 Grundsätzliches/Definitionen

Fieber in der Neutropenie ist sehr häufig der Hinweis auf eine Infektion. Wenn es keine sehr plausible andere Ursache für das Fieber gibt, wird antibiotisch behandelt. Es darf kein Zeitverlust auftreten, da sich die klinische Situation rasch verschlechtern kann!

Die Empfehlungen beziehen sich auf Fieber ohne Fokus oder Fieber mit pulmonalen Infiltraten. Bei spezifischen Infektionen oder Infektionen mit anderem Fokus sind natürlich die entsprechenden Richtlinien und Standards zusätzlich zu berücksichtigen.

1.1 Definition für Fieber in der Neutropenie

- Neutrophile Granulozyten < 1000 / μ l (oder Leuko < 2000/ μ l wenn kein Diff gemacht)
- Orale Temperatur einmalig > 38,3°C oder mehrfach innerhalb 12h 38,0°C
- Kein klarer Hinweis auf eine nicht-infektiöse Ursache (Blutprodukte, Zytokine)

Patienten mit deutlichem (!) CRP-Anstieg ohne Fieber (z.B. unter Analgetika) werden analog (Diagnostik(!) + Therapie) behandelt, insbesondere wenn die Symptome zu einer Infektion passen.

1.2 Risikogruppen

- Niedrig-Risiko nach MASCC
- Intermediär (u. a. auto-PBSCT)
- Hochrisiko: erwartete Neutropenedauer > 10 Tage unter 500 Neutrophilen (i.d.R. nur allo KMT und akute Leukosen). Pat mit „host factors“ für Pilzinfektionen (s. nächster Abschnitt) nach E-ORTC Kriterien werden analog behandelt.

Version: 2	Ersteller: Krause, Stefan, 08.07.2021	Prüfer: Rösler, Wolf, 29.07.2021	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Caroline, Preuß), 23.08.2021	Kenn-Nr.: UKER-8-24571	Seite 1 von 9
---------------	--	-------------------------------------	---	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Fieber und Infektionen in der Neutropenie

1.3 Risikofaktoren nach der MASCC

Merkmal	Punkte
Schwere der Krankheit (Symptome) leicht	5
mittel	3
Keine Hypotension	4
Keine COPD	4
Solider Tumor oder (wenn hämatol. Neoplasie) keine Pilzinfektion in der Vorgeschichte	4
Ambulanter Patient	3
Keine Exsikkose	3
Alter < 60J	2

Hohe Punktzahl = niedriges Risiko. Niedriges Risiko bei ≥ 21 Punkten (max. = 26)

1.4 Kriterien für Pilzinfektionen (EORTC/MSG Kriterien, verkürzte Darstellung)

Kultureller oder mikroskopischer Nachweis aus sterilem Material (Biopsie) → „proven“ = gesichert

Host factor + Klinisch + Mykologisch → „probable“ = wahrscheinlich.

Ohne mykologisches Kriterium → „possible“ = möglich.

Host factor (Basisrisiko)

Neutropeniedauer > 10 Tage unter 500 Neutrophilen.

Steroide > 20mg über > 20Tage

Z.n. nach allo KMT

mabCampath oder Fludarabin in den letzten 3 Monaten

Klinische Kriterien

CT Throax: Herdförmige Verdichtungen *oder* Halo *oder* Luftsichel/Höhle

Sinusitis im CT *plus* Schmerzen *oder plus* Osteodestruktion

Nekrotisierende Tracheobronchitis

Bildgebend V.a. Candida in Milz, Leber oder Retina in Zusammenhang mit Candidämie

Mykologische Kriterien

Positive Zytologie oder Kultur für Fadenpilze aus nicht sterilem Material (z.B. BAL)

Aspergillus Ag oder β -Glucan in Serum, BAL, Liquor

(Anmerkung: Candida aus Rachen oder BAL zählt nicht als mykologisches Kriterium)

CCC_SOP_Fieber und Infektionen in der Neutropenie

2 An Sepsis denken!

Bei jedem Patienten mit Fieber und/oder Verdacht auf eine Infektion muss auch an eine Sepsis gedacht werden. Die akuten Maßnahmen unterscheiden sich zunächst nicht wesentlich zwischen neutropenischen und nicht neutropenischen Patienten. Ausführlichere Leitlinien zur Sepsis sollen mitberücksichtigt werden.

2.1 Diagnosestellung Sepsis

Der **Quick SOFA** (qSOFA) dient als einfaches Screening Werkzeug außerhalb der Intensivstation. Er spricht für eine Sepsis, wenn 2 der 3 folgenden Kriterien erfüllt sind und die Symptomatik nicht offensichtlich durch eine andere Ursache als eine Infektion erklärt ist.

- Atemfrequenz > 22/min
- Verändertes Bewusstsein (Glasgow Coma Scale <15, d.h. jegliche Einschränkung)
- RR systolisch < 100 mmHg

Mit einmaligem negativem qSOFA ist eine Sepsis nicht ausgeschlossen. Die folgenden Parameter sind mit zu berücksichtigen und können insbesondere in Kombination die Diagnose einer Sepsis begründen:

- weitere Vitalparameter (Fieber, Tachykardie, Ödeme)
- organische Dysfunktionen (Abfall der O₂ Sättigung, akute Oligurie, Gerinnungsstörungen, Ileus, Lebersversagen)
- verminderte kapillare Perfusion, **Laktaterhöhung** > 2mmol/l

Bei unklarer Situation Einleitung einer Therapie des Infektverdachts wie in Kapitel 3 unten beschrieben und parallel mehrfache Untersuchung des Patienten im Abstand von wenigen Stunden!

2.2 Maßnahmen bei Sepsis

Wird eine Sepsis diagnostiziert, sind unverzüglich (innerhalb 1 Stunde, "**sepsis bundle**") die folgenden Maßnahmen zu ergreifen

- Umgehend mikrobiologische Proben gewinnen (davon mindestens 2 unabhängige Blutkulturen) und **Suche nach Infektfokus** (klin. Untersuchung)
- Sofortige Einleitung einer breiten **antibiotischen Therapie**. Antibiotikagabe nicht verzögern, z.B. wenn mikrobiologische Proben schwer zu gewinnen sind, oder Katheteranlagen nicht gelingen!
- Venöse **BGA und Laktat** erfassen; Laktat engmaschig kontrollieren wenn Laktat > 2mmol/l
 - Sofort Kreislaufstabilisierungsmaßnahmen einleiten mit balancierten kristalloiden Lösungen. Initial 30ml/kg KG in der ersten Stunde (= 1,5 - 2,5 l)
 - Umgehende Kontaktaufnahme mit der Intensivstation. Dort ggf. Therapie mit Noradrenalin mit einem Ziel MAP von ≥ 65 mmHg als Richtwert

Ergänzende Maßnahmen:

- Bei gesicherter Sepsis oder V.a. Katheter-Infekt: ZVK entfernen
- erweiterte Suche nach Infektfokus (s.u.)
- Bei Abszess Chirurgie zuziehen
- Ggf. weitere Maßnahmen auf Intensivstation

Version: 2	Ersteller: Krause, Stefan, 08.07.2021	Prüfer: Rösler, Wolf, 29.07.2021	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Caroline, Preuß), 23.08.2021	Kenn-Nr.: UKER-8-24571	Seite 3 von 9
---------------	--	-------------------------------------	---	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Fieber und Infektionen in der Neutropenie

3 Basisuntersuchungen und erste Fieberepisode

3.1 Diagnostik vor Einleitung der Chemotherapie

Klinische Untersuchung und Labor wie in 2.2 beschrieben. Virusserologie vorhanden? In der Anamnese immer nach zurückliegenden Infekten und möglicherweise weiterbestehenden Risiken suchen (Pneumonien, Abszesse etc.)

Zusätzliche Low Dose CT nativ nach ZVK Anlage als Ausgangsstatus für die Lunge vor Hochrisiko Situationen (AL Induktion)

3.2 Diagnostik in der Fieberepisode

Immer: Anamnese, körperliche Untersuchung (alle Körperöffnungen und Kathetereinstichstellen inspizieren, Kurzdoku in Akte!), Blutkulturen peripher und zentral-(mindestens (!) 2 Paare), Kalium, Kreatinin, CRP, kleines BB, Quick, PTT, U-Status, weitere Werte nach Klinik

Ergänzend risikoadaptiert:

CT-Thorax nativ, wenn Symptome

bei Hochrisiko: CT Thorax nativ (sofort bei klin. Verdacht, nach 48h bei persistierendem Fieber auch ohne Symptome)

nur bei Host factor nach 1.4: β -D-Glucan Test (sensibel für Pilze und PcJ außer Mucor)

Bei V.a. Pneumonie: Legionellen-Antigen im Urin

CMV-PCR bei T-Zell Defekt (Fludarabin, Mabcampath, länger Steroide, allo KMT, ATG...)

Ergänzend symptomorientiert bei allen Risikogruppen (Beispiele):

- Stuhlkultur (nur C. diff., wenn Diarrhoe stationär erworben und kein klinischer Hinweis auf anderen Erreger, evtl. Norovirus, evtl. Rota-, Astro- und Adenoviren)
- Urinmikrobiologie
- Sono Abdomen
- CT NNH
- Abstrich (spezielles Abstrichröhrchen) oder Rachenspülwasser auf Herpes bei verdächtigen Läsionen
- Influenza, Covid-19, andere Viren bei entsprechenden Symptomen und passender Ausbreitungslage
- ggf. Wundabstrich
- bei Abszessverdacht ggf. chirurgische oder radiologische Vorstellung/Intervention

3.3 Therapie

- **Antibiotika-Erstgabe sofort nach BK** und körperlicher Untersuchung (vor apparativer Diagnostik!)
- Entfernung des **ZVK** nur bei Rötung/Schwellung/lokaler Sekretion/Druckschmerz oder bei Blutkultur positiv peripher und ZVK, dabei ZVK > 2h früher als peripher.

Version: 2	Ersteller: Krause, Stefan, 08.07.2021	Prüfer: Rösler, Wolf, 29.07.2021	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Caroline, Preuß), 23.08.2021	Kenn-Nr.: UKER-8-24571	Seite 4 von 9
---------------	--	-------------------------------------	---	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Fieber und Infektionen in der Neutropenie

3.4 Erstlinientherapie (keine Infiltrate)

Es wird empirisch antibiotisch therapiert. Bei Keimnachweis wird die Antibiose ggf. später optimiert. Antibiotika mit schmalen Wirkungsspektrum (z.B. Penicillin bei Streptokokken) nur bei Niedrigrisikopatienten als Monotherapie zulässig, sonst kombiniert mit Breitspektrumantibiotikum.

	Wirksubstanz	Dosierung
Relevanz bisher nachgewiesener Erreger für die Kalkulation prüfen. (z.B. bei vorbekannten resistenten Keimen diese ggf. bei der Antibiotikauswahl berücksichtigen)		
Laufende Prophylaxen Antimykose (Posaconazol, Fluconazol), Cotrim fortsetzen Ciprofloxazin, Levofloxazin, Colistin absetzen		
Standardtherapie (jede Risikostufe)	Piperacillin/Tazob.	3 x 4,5 g/d i.v.
Bei manifester Sepsis (Verdacht auf Gram negative Infektion)	Meropenem	3 x 1 g/d i.v.
orale Therapie alternativ zur Standardtherapie , nur bei Niedrigrisiko nach MDACC ohne Antibiotikaphylaxe + gute Compliance	Ciprofloxacin + Amoxicillin/Clav.	2 x 500 mg/d p.o. 3 x 875/125 mg/d p.o.
bei Penicillinallergie (aber bei Z.n. schwerer allergischer Reaktion β -Laktame eher ganz vermeiden)	Ceftazidim	3 x 2 g/d i.v.
bei vermuteter Katheterinfektion <i>zusätzlich</i>	Vancomycin	2 x 1 g/d i.v.
bei Nachweis von HSV Hohes oder mittl. Risiko <i>zusätzlich</i> alternativ: niedriges Risiko, nur Haut (bei Zoster/VZV höhere Dosen)	Acyclovir Acyclovir	3 x 10 mg/kg KG i.v. 5 x 400 mg p.o. oder 3 x 800mg

Bei allen Dosisangaben Nierenfunktion beachten!

4 Persistierendes Fieber > 48h ohne Fokus

4.1 Zeitablauf

- **Täglich** Anamnese und körperliche Untersuchung
- **Jederzeit** gezielte Diagnostik bei neuen klinischen Hinweisen (CT, Lavage, Stuhl etc.)
- **nach 72h** empirische Diagnostik und Umsetzen der Therapie, wenn Patient klinisch stabil.
 - Wiederholung der Kulturen
 - Hochrisiko (AML Induktion, allo KMT): CT Throax, falls nicht bereits gelaufen
 - Patienten unter Posaconazol: Spiegel-Messung (besser Routine-Spiegelmessung abfragen)
- Umsetzen evtl. bereits früher (48h), wenn unter Antibiose deutliche klinische Verschlechterung (nicht bei CRP-Anstieg alleine).

4.2 Weitere Diagnostik nach 5 - 6 Tagen

- CT-Thorax (plus Lavage bei positivem Befund, s.u.)
- Wiederholung der Kulturen

CCC_SOP_Fieber und Infektionen in der Neutropenie

4.3 Eskalation (weiterhin keine Infiltrate)

	Wirksubstanz	Dosierung
Standard-Eskalation (i.d.R. nach 72h) <i>oder (bei Unverträglichkeit alternativ zu Vanco)</i>	Meropenem +Vancomycin + Linezolid	3 x 1 g/d i.v. 2 x 1 g/d i.v. (langsame Appl.) 2 x 600 mg/d i.v.
Persistierende Infektzeichen ohne Fokus über 120h (kein Hochrisiko)	keine Änderung nach 1. Umsetzen	
Infektzeichen über 120h , kein sicherer Fokus, aber GI Symptomatik oder mögliche Weichteilinfektion	Tigecyclin + Ceftazidim	Tigec.: 100 mg load, dann 2x 50 mg/d i.v.;
Persistierende Infektzeichen ohne Fokus über 120h (Hochrisiko, unter Posaconazol)	Posaconazol weiter	
Persistierende Infektzeichen ohne Fokus über 120h (Hochrisiko, keine Posaconazol-Prohylaxe)	Caspofungin*	70mg load, dann 1x 50 mg/d i.v.2

*Hinweise zu Interaktionen beachten! Bei allen Dosisangaben Nierenfunktion beachten!

5 Dauer der empirischen Antibiose

Die Hinweise zur Therapiedauer gelten primär für Patienten ohne eindeutigen Fokus. Je nach Erregernachweis oder vermuteten Infekt muss ggf. länger therapiert werden.

- Übliches Therapieende: nach Erholung der Granulozyten > 0,5 (Leuko > 1) + 1 Tag
 - und 3 Tage fieberfrei
 - wenn Fieber nicht verwertbar (z.B. Novalgin) → Entzündungszeichen (CRP) müssen deutlich gesunken sein
 - vor Entlassung muss *kein* antibiotikafreies Intervall abgewartet werden
- falls Therapieende in der Neutropenie (in diesen Fällen ggf. Wiederbeginn Ciprofloxacin-Prophylaxe)
 - 7 Tage fieberfrei und Entzündungszeichen gut abgesunken *oder*
 - retrospektiv wird kein Infekt, sondern z.B. B-Symptome oder Drug Fever vermutet

6 Patienten mit Nachweis von Lungeninfiltraten

6.1 Ergänzende Diagnostik

- BAL: bei allen Hochrisiko-Patienten mit Infiltraten und alle anderen Patienten bei persistierendem Fieber > 72 - 96h oder klinischer Verschlechterung und Infiltraten (sofern klinisch vertretbar)
 - Mikrobiologische Diagnostik inkl. Pneumocystis
 - Aspergillus Ag aus der Lavage
 - CMV
 - Je nach Saison und Infiltratmorphologie: VZV, HSV, multiplex PCR (respiratorische Viren)
 - Tuberkulosedagnostik (Kulturen und Mikroskopie, bei konkretem Verdacht PCR)
- Legionellen-Ag im Urin
- Patienten unter Posaconazol: Spiegel-Messung (besser Routine-Spiegelmessung abfragen)

Version: 2	Ersteller: Krause, Stefan, 08.07.2021	Prüfer: Rösler, Wolf, 29.07.2021	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Caroline, Preuß), 23.08.2021	Kenn-Nr.: UKER-8-24571	Seite 6 von 9
---------------	--	-------------------------------------	---	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Fieber und Infektionen in der Neutropenie

6.2 Therapie

Bei Lungeninfiltraten nachfolgende spezifische Therapie **immer zusätzlich zur Breitbandantibiose (s.o.)**, ggf. nach Überwinden der Neutropenie und Besserung der Klinik als Monotherapie fortsetzen.

bei ambulant erworbener Pneumonie (außer Hochrisiko) <i>plus</i> <i>oder plus</i>	Ciprofloxacin Clarythromycin	2 x 500 mg/d p.o. 2 x 500 mg/d p.o/i.v.
PcP Pneumonie Bei resp. Insuffizienz Steroide	Cotrimoxazol	20+100 mg/kg/d in drei bis vier Dosen, zunächst i.v.
keine Posaconazol-Prophylaxe		
Aspergillus-Pneumonie (gesichert oder wahrscheinlich, Pat. hat keine Posaconazol-Prophylaxe)	Voriconazol*	6mg/kg/12h i.v. d1 dann 4mg/kg/12h i.v. o. oral 200mg/12h
mögliche Pilzinfektion (= Pilzverdächtige Infiltrate + Hochrisiko oder plus Aspergillus Ag, keine Posaconazol-Prophylaxe)	Voriconazol* <i>oder</i> Caspofungin	400 mg/12h p.o. d1 200 mg/12h ab d2 70 mg/d i.v. d1 50 mg/d ab d2 für Pat <80kg
Unspezifische Infiltrate mit neuem Fieber (Hochrisiko, keine Posaconazol-Prophylaxe, kein Pilznachweis)	zunächst keine Antimykose	
Unspezifische Infiltrate und Fieber > 72h (Hochrisiko, keine Posaconazol-Prophylaxe)	Voriconazol* <i>oder</i> Caspofungin	400 mg/12h p.o. d1 200 mg/12h ab d2 70 mg/d i.v. d1 50 mg/d ab d2 für Pat <80kg
Unspezifische Infiltrate (stat. erworben, kein Hochrisiko, kein Pilznachweis)	keine Antimykose, bei Persistenz Lavage	
unter Posaconazol-Prophylaxe		
Aspergillus-Pneumonie (gesichert oder wahrscheinlich)	lipAmB wenn KI: Caspofungin	3mg/kg/d i.v. 70 mg/d i.v. d1 50 mg/d ab d2 für Pat <80kg
Pilzverdächtige Infiltrate (= mögliche Pilzinfektion): individuelle Entscheidung	Posaconazol weiter Caspofungin <i>oder</i> lipAmB	70 mg/d i.v. d1 50 mg/d ab d2 für Pat <80kg 3mg/kg/d i.v.
Unspezifische Infiltrate (kein Pilznachweis)	Posaconazol weiter	

*Hinweise zu Interaktionen beachten! Bei allen Dosisangaben Nierenfunktion beachten!

CCC_SOP_Fieber und Infektionen in der Neutropenie

7 Hinweise zur Einnahme von Antimykotika

Posaconazol

Resorption der Suspension ist kritisch. Folgende Empfehlungen beachten (in absteigender Wirksamkeit): Nach fettreicher Mahlzeit einnehmen (Schokolade, Sahnepudding wenn Pat wenig Appetit hat) > nach irgendeiner Mahlzeit einnehmen > nach Nahrungsergänzung einnehmen > nach saurem Getränk einnehmen > Absetzen von PPI erwägen

- Medikamenteninteraktionen beachten! S. Liste in Fachinfo!
- Bevorzugt Posaconazol Tabletten besserer Resorption verwenden (halbe mg Dosis im Vgl zu Suspension)

Voriconazol

- Medikamenteninteraktionen beachten! S. Liste in Fachinfo!
- Relative Kontraindikation der i.v. Präparation bei Niereninsuffizienz. S. Fachinfo.
- Cave Neurotox, Sehstörungen

8 Dauer einer Pilztherapie/retrospektive Beurteilung

Die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich eine Pilzinfektion vorlag/vorliegt, muss im Verlauf beurteilt werden.

- Weitere Kontrolle des Aspergillus-Ag
- CT Thorax 3 - 4 Wochen nach ED Infiltrate bzw. vor dem nächsten Therapiezyklus
 - 1) Infektion bereits primär gesichert oder wahrscheinlich
 - mehrwöchige Therapie, bis Aspergillus-Ag und CRP im Normbereich, Herde im CT zurückgebildet und Risikosituation beendet. Therapie bevorzugt oral (Voriconazol oder Posaconazol).
 - Sekundärprophylaxe mit Voriconazol oder Posaconazol bei erneuter Risikosituation (Chemo, KMT)
 - 2)
 - a) bei möglicher Infektion keine rasche Auflösung der Infiltrate und/oder Ausbildung von Luftschel
 - retrospektiv Pilz plausibel, längerfristige Therapie wie 1)
 - im Zweifel erneute Diagnostik diskutieren
 - b) bei möglicher Infektion rasche Auflösung der Infiltrate und/oder plausible andere Ursache (Staphylokokken, ...)
 - 3) Kein Focus oder Infiltrate untypisch für Mykose
 - antimykotische Therapie nur bis Leukozyten-Regeneration
 - retrospektiv Pilz unwahrscheinlich, Antimykotikum dann absetzen

Version: 2	Ersteller: Krause, Stefan, 08.07.2021	Prüfer: Rösler, Wolf, 29.07.2021	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Caroline, Preuß), 23.08.2021	Kenn-Nr.: UKER-8-24571	Seite 8 von 9
---------------	--	-------------------------------------	--	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Fieber und Infektionen in der Neutropenie

9 Hinweise zur Zweitlinientherapie

Pilz-Pneumonie (gesichert oder wahrscheinlich) CT Beurteilung frühestens nach 2 Wochen, dann progredient unter Therapie	Substanzklassenwechsel	
V.a. Therapieversagen, Mucor (multilokuläre Herde trotz konsequenter Therapie)	lipAmB oder Posaconazol	5 mg/kg iv 4 x 200mg p.o.
Voriconazol – ZNS-Nebenwirkungen	Posaconazol oder Caspofungin	4 x 200mg p.o. 70mg, dann 50mg/d
Voriconazol – Einnahme problematisch oder schlechte Spiegel	Caspofungin oder lipAmB lipAmB in der Sekundärprophylaxe	70mg, dann 50mg 3mg/kg 1mg/kg
Posaconazol – Einnahme problematisch oder schlechte Spiegel	Caspofungin oder lipAmB Sekundärprophylaxe: lipAmB Primärprophylaxe ohne Pilzinfekt: Fluconazol	70mg, dann 50mg 3mg/kg 1mg/kg 400 mg p.o.

Bei allen Dosisangaben Nierenfunktion beachten!

10 Versionshinweise

Diese SOP beruht auf einer SOP der Medizin 5 aus 2015.

03/2020 Überarbeitung N. Meidenbauer

06/2021 Überarbeitung/Ergänzung S. Krause (Sepsis)