

Neutropenie

- **Ursachen**
- **Inzidenz**

- **Symptome**
- **Auswirkungen**

Neutropenie

- Ist eine lebensbedrohliche Folge der Knochenmarksdepression
- Eine sinkende Neutrophilenzahl ist per se asymptomatisch
- Die Symptome gehen mit neutropenischen Komplikationen einher z.B. Infektionen
- Sie ist häufig die Ursache für Zyklusverschiebungen oder Dosisreduktionen

Neutropenie

Krankheitsinduziert und Behandlungsinduziert

Krankheitsinduziert

- Hämatologische Malignome
- Myeloproliferative Erkrankungen
- Knochenmetastasen
- Bestehende chronische Neutropenie

Behandlungsinduziert

- Chemotherapie
- Mehrere Medikamente gleichzeitig z.B. Antibiotika, Cortison
- Strahlentherapie besonders bei Beteiligung des Knochenmarks oder Ganzkörperbestrahlung

Chemotherapien und Neutropenie - Risiko

Mamma Ca

- Doxitaxel, Doxorubicin
- Doxitaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid
- Doxorubicin, Pacitaxel

Nicht kleinz. BC

- Pacitaxel, Cisplatin

Ovarial Ca

- Pacitaxel
- Topotecan

Non Hodgkin Lymphom

- CHOP

Kolorectales Ca

- Irinotecan

Neutropenie Grad 3-4

⇒ 97 %

⇒ 96 %

⇒ 89 %

⇒ 75 %

⇒ 78 %

⇒ 97 %

⇒ 75 – 93 %

⇒ 75 %

Neutropenie

- Das höchste Infektionsrisiko besteht in der Nadirphase d.h. 7-14 Tage nach Chemotherapie
- Die Erholungsphase hängt auch vom Behandlungsschema und Patientenstatus ab

Berechnung der ANC

ANC

(absoluten Neutrophilenzahl)

ANC =
Gesamtleuko x % Neutrophile
(Segmentkernige+Stabkernig)

$$\text{ANC} = 1,8 \times 10^9/l \times 0,52 = 0,9 \times 10^9/l$$
$$= 1.800/\text{mm}^3 \times 0,52 = 936/\text{mm}^3$$

d.h. eine Neutropenie Grad III obwohl die Leukozytenzahl bei 1800 liegt der ANC beträgt aber 936

Leukozyten = $1,8 \times 10^9/l$ ($1.800/\text{mm}^3$)

- Segmentkernige Neutrophile = 47%
- Stabkernige Neutrophile = 5%
- Gesamtneutrophile (47+5) = 52%

Gesamtneutrophile als Dezimalzahl
(/100) = 0,52

Zeitpunkt des Nadirs und Erholungsdauer

Wirkstoff

- Cyclophosphamid
- Doxorubicin
- Fluoracil
- Etoposid
- Vincristin
- Vinorelbine
- Paclitaxel
- Mitomycin
- Cisplatin

Nadir

- 7-14
- 14
- 7 – 14
- 7 - 14
- 7 – 14
- 7 – 14
- 7 – 14
- - 8 Wochen
- 7 – 14

Erholung

- 14 – 28
- 21 – 28
- 14 – 28
- 21
- 14
- 14 – 21
- 14 – 21
- 10 Wochen
- 14 – 21

Dauer und Schweregrad erhöhen das Risiko für Infektion und febrile Neutropenie

- Fieber im Zusammenhang mit niedrigem ANC nennt man febrile Neutropenie
- Es reicht von:
 - Keine Anzeichen
 - Unklare Anzeichen (Müdigkeit, Atmung, Schleimhäute, Harnwege, Nervensystem)
 - Schüttelfrost, Schwitzen und Fieber
- Oft stammt die Infektion von Bakterien im Darm oder der Haut
- **Eine febrile Neutropenie stellt immer einen Notfall dar und muss sofort behandelt werden. Jede Temperatur über 38° C muss dem Arzt gemeldet werden.**
- Eine Sepsis kann aber auch entstehen ohne das der Patient Fieber bekommt

Auswirkung einer Chemotherapieinduzierten einer Infektion Neutropenie/Infektion

Lebensqualität

- Längere Klinikaufenthalte
- Längere soziale Isolation
- Erhöhter Stress
- Erhöhtes Unwohlsein

Klinische Folgen

- Vermehrte Dosisverschiebungen und –reduktionen
- Vermehrte Infektionen
- Vermehrte i.v.Antibiotikagaben
- Erhöhte Behandlungsbedingte Mortalität

Ökonomisch

- Vermehrte Kosten für den Klinikaufenthalt
- Erhöhte Kosten für zusätzliche Pflege

Neutropenie

Die Neutropenie ist ein häufige und schwere Komplikation der Krebstherapie

- Das fehlen der Symptome bedeutet, dass Infektionen schnell lebensbedrohlich werden können
- In der Nadirphase ist das Infektionsrisiko am höchsten

- Dauer und Schweregrad einer Neutropenie sind die Hauptrisikofaktoren für das Einsetzen einer febrilen Episode
- Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und die Therapieergebnisse
- Einfluss auf direkte und indirekte Kosten

Risikostrategien bei Neutropenie

- **Identifikation von Risikopatienten**
- **Präventions-Maßnahmen**
 - ✓ Aufklärung
 - ✓ Kontinuierliche Beobachtung
 - ✓ Prophylaxe mit G-CSF
- **Verbesserung der Lebensqualität**
- **Verbesserung der klinischen Ergebnisse**
- **Vermeidung unnötiger Kosten**

Hindernisse bei der Identifikation von Risikopatienten und dem ergreifen von Präventionsmaßnahmen

- Fehlen von klinisch sinnvollen Risikobewertungsmodellen
- Uneinheitliche Praktiken
- Kaum Kenntnisse der Leitlinien zu G-CSF
- Geringes Bewusstsein für Risiken einer Neutropenie und Auswirkungen einer reduzierten RDI (Relativ Dosis Intensität)

Risikofaktoren für Neutropenie

- **Behandlungsbedingte Faktoren**

- ✓ Chemotherapieschema
- ✓ Strahlentherapiefeld
- ✓ Multimodale Therapien

- **Individuelle Faktoren vor der Behandlung**

- ✓ Hohes Alter
- ✓ Weiblich
- ✓ Geringe Leistungsfähigkeit
- ✓ Geringe Körperoberfläche
- ✓ Leukos und Lymphozyten
- ✓ Knochenmarkbeteiligung
- ✓ Niedriges Serumalbumin
- ✓ Erhöhtes LDH
- ✓ Erhöhte Temperatur
- ✓ Nicht intakte Schleimhäute/Haut
- ✓ Niereninsuffizienz
- ✓ Niedrige BZ
- ✓ Diverse Begleiterkrankungen

Risikofaktoren für Neutropenie

- **Individuelle Faktoren nach der Behandlung**

- ✓ Frühes neutropenisches Ereignis
- ✓ Längere Neutropenie
- ✓ Alter

- ✓ Behandlungsstadium
- ✓ Liegedauer
- ✓ Antibiotikaeinsatz

Ältere Patienten – ein erhöhtes Neutropenie - Risiko

- Bei Patienten die älter als 65 Jahre sind ist eine febrile Neutropenie doppelt so wahrscheinlich
- 62% der Fälle von febriler Neutropenie fanden sich bei Patienten über 65 Jahren
- 65% aller Fälle von febriler Neutropenie bei älteren Menschen traten in der ersten beiden Zyklen auf
- Wird G-CSF bei älteren Patienten prophylaktisch verwendet, wird das Alter als Risikofaktor ausgeschaltet

- Faktoren die neutropenische Komplikationen vorhersagen können
 - ✓ Serum LDH über 460 IU/l
 - ✓ Knochenmarkbeteiligung
 - ✓ Serumalbumin kleiner 3,5 g/dl
- Addieren sich diese 3 Faktoren multipliziert sich das Risiko aber nicht

Prophylaxe mit G - CSF

- **Primäre Prophylaxe**

Wenn zuvor **unbehandelte** Patienten **vor** dem 1. Chemotherapiezyklus G-CSF erhalten. Dieses ist abhängig vom Risiko und vom Chemotherapieschema

- **Sekundäre Prophylaxe**

Wenn Patienten **nach** dokumentiertem Auftreten einer Neutropenie in einem **frühen** Chemotherapiezyklus G-CSF erhalten. Dieses ist ebenso abhängig vom Risiko, Chemotherapieschemata **und** früheren Ereignissen.

G- CSF und Produktion von Neutrophilen

- Endogenes G-CSF wird in der Niere gebildet
- Er ist ein Wachstumsfaktor der die Proliferation und Differenzierung von Neutrophilen dirigiert.
- Therapeutisches G –CSF wirkt innerhalb von 24 Stunden und das Ansprechen ist damit rascher aber auch höher als bei endogenem G – CSF alleine
(Filgrastim, Lenograstim – tägliche Injektion)

Anwendung von G - SCF

- Die primär prophylaktische Gabe von G-CSF reduziert die Inzidenz von febriler Neutropenie bei Erwachsenen, die eine Chemotherapie mit einem Risiko über 40% erhalten um die Hälfte
- Es gibt keine Empfehlung für unterstützende Therapie bei unkompliziertem Fieber und Neutropenie
- G-CSF wird auch zur Stammzellsammlung vor Stammzellseparation für PBSCT gegeben.
- Die aktuellen Leitlinien empfehlen nur die prophylaktische Verwendung in bestimmten Hochrisikokonstellationen (z.B. ältere Patienten mit NHL, kleinzelligem BC oder Urothel Ca die eine myelotoxische Chemo erhalten)
- Verabreichung 24- 72 Stunden nach der Chemotherapie
- Fortsetzung bis ANC $>1,0 \times 10^9/l$

Nebenwirkungen von G-CSF

- Die häufigste Nebenwirkung:

leichte bis mittlere Knochenschmerzen, meistens mit leichten Schmerzmitteln zu behandeln.

- Weitere Nebenwirkungen die aber nur tendenziell beobachtet wurden:

Müdigkeit

Übelkeit

Alopezie

Erbrechen

Kopfschmerzen

Minimierung des Risikos für Komplikationen

- Unterweisung in Schutzmaßnahmen
 - ✓ Häufiges Händewaschen
 - ✓ Tägliche Körperhygiene
 - ✓ Gute Zahn- und Mundhygiene
 - ✓ Menschen mit Infekten und frisch Geimpfte meiden
 - ✓ Direkten Kontakt mit Haustieren meiden
 - ✓ Unversehrtheit der Haut schützen
- Patienten und angehörige zur Wachsamkeit anhalten
 - ✓ Einweisung in tägliche Kontrollen Temperatur, Untersuchung der Schleimhäute/Haut, Suche nach Infektionsanzeichen
 - ✓ Aufklärung über Infektionszeichen und-symptome
 - ✓ Ggf. Anleitung zur s.c. Injektion

Zusammenfassung

- Das Management einer Neutropenie verlangt einen aktiven und kollaborativen Ansatz
- Risikopatienten müssen früh und in jedem Zyklus erkannt werden
- Für Hochrisikopatienten sollte eine primäre Prophylaxe mit G-CSF in Betracht gezogen werden
- Zu einer aktiven Pflegestrategie gehört die Aufklärung von Patienten und Angehörigen über Wege, das Infektionsrisiko zu minimieren dazu

Febrile Neutropenie – Auswirkungen von Infektionen

- Die Kliniksterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis ist erhöht
- Dies kann bis zu 10% der Krebstoten ausmachen
- Die Inzidenz von schwerer Sepsis ist bei malignen hämatologischen Erkrankungen erhöht
- 4,9% der Klinikaufenthalte erfolgen wegen schwerer Sepsis, verursachen aber 14% der Kosten

- Die Patienten sind zu jedem Behandlungszeitpunkt für opportunistische Infektionen anfällig
- Die Zahl der Tage bis Symptome auftreten:
 - ✓ Bei atypischen, bakteriellen Infekten ca. 4-7 Tage
 - ✓ Bei Pilzinfektionen ca. 7 Tage
 - ✓ Bei Virusinfektionen ca. 10 Tage
- Da können die Patienten bereits stark immunsupprimiert sein

Klinisches Vorgehen bei neutropenischen Komplikationen

- Durchführung einer körperlichen Untersuchung
 - Mikrobielle Untersuchung von Urin, peripherem Blut, ZVK's und sonstigen Infektionsquellen
 - Röntgen Thorax
 - Gabe von gram- und gram+ Antibiotika, bis der Erreger bekannt ist. (Gerade bei gram – Erregern kommt es zum Zellzerfall und einer erhöhten Zytokinausschüttung)
 - Tägliche Überwachung der Blutkulturen
- Die Blutkulturen sollten wenn möglich vor Beginn der Antibiotikatherapie abgenommen sein
 - Durch Fieber und Schüttelfrost können Zytokine produziert werden, die die Kultur beeinflussen. (Der beste Zeitpunkt ist, wenn leichtes Fieber steigt.)
 - Kulturen sollten von ZVK's und Wunden angelegt werden

Katheterinfektionen bei Neutropenie

- Risikofaktoren
 - ✓ Multilumenkatheter, große Öffnungen
 - ✓ Anlage nach Einsetzen der Aplasie
 - ✓ Lange Aplasie
 - ✓ Vorherige Bakteriämie
- Symptome
 - ✓ Plötzliches, hohes Fieber
 - ✓ Rigor, nach Katheterspülungen

- Management
 - ✓ Konventionelle Antibiotika
 - ✓ Katheterwechsel
 - ✓ Katheterentfernung
 - ✓ Lokale Behandlung

Risikominimierung

- Beseitigung möglichst vieler Risikofaktoren
 - Wachsamkeit bei Risikopatienten
 - Wasserreinigung, -filtration und –Sterilisation schützen vor vielen resistenten Erregern
 - Korrekte Vorbereitung bei invasiven Verfahren
 - Händehygiene hat sich als wirksamster Mechanismus zur Infektionsprophylaxe erwiesen
- Sprechen Sie bildlich beim erklären (Obst schimmelt bei 38-40°C, extrem schnell, der Pilz in der Lunge genauso – Fazit: es kommt auf jede Stunde an, warten sie nicht ab)
 - Regelmäßige Reinigung und Desinfektion der Hände und Flächen
 - Einweisung von Patienten und Angehörigen in die richtige Methode des Händewaschens hat enorme Bedeutung

Sepsiskaskade

- **SIRS** (Systemic Inflammatory Respons Syndrom)

Die Reaktion des Körpers auf eine Reihe von schweren klinischen Beeinträchtigungen, bei denen es sich nicht um eine Infektion handeln muss

- **Sepsis**

Systemische inflammatorische Reaktion gegen eine Infektion

- **Schwere Sepsis**

Sepsis mit akuter Organfunktionsstörung oder Hypoperfusion oder Hypotonie

- **Septischer Schock**

Form einer schweren Sepsis mit Hypotonie trotz Gabe von Infusionen mit Perfusionsabnormitäten wie Laktatazidose, Oligurie oder mentalen vEränderungen

Vitalparameter bei SIRS

- **Zwei oder mehr der folgenden Symptome**

- ✓ Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
- ✓ Herzfrequenz > 90 Schläge/Minute
- ✓ Atemfrequenz > 20 Atemzüge/Minute oder PaCO_2 mm Hg

- ✓ Leukozyten $> 12 \times 10^9/\text{l}$ oder $> 10\%$ unreife Formen

- ✓ Blutdruckabfall

- **Damit lässt sich jedoch keine SIRS von einer Sepsis abgrenzen**

Aufklärung von Patienten und Angehörigen

- Patienten und Angehörige müssen auf folgendes achten und berichten:
 - ✓ Temperaturerhöhung
 - ✓ Schüttelfrost
 - ✓ Dysurie
 - ✓ Dyspnoe
 - ✓ Atemstauung/Atemnot
 - ✓ Schmerzen
- Immer wieder auf die Notwendigkeit von strengster Hygiene weisen
- Ggf. anleiten zur s.c. Injektion von G - CSF

Zusammenfassung zur febrilen Neutropenie

- Die febrile Neutropenie hat erhebliche Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität
- Die Behandlung einer febrilen Neutropenie ist mit hohen Kosten verbunden
- Das Management der febrilen Neutropenie erfordert:
 - ✓ Kontinuierliche Überwachung
 - ✓ Die sofortige Elimination des infektiösen Erregers
- Wirksames Händewaschen wird als wichtigste Maßnahme angesehen
- Es sind lokale und prophylaktische Strategien erforderlich