

Sepsis bei neutropenischen Patienten

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformation	2
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	3
2.4 Risikofaktoren	4
5 Diagnose	4
5.2 Diagnostik	4
5.4 Prognostische Faktoren	5
6 Therapie	5
6.1 Therapiestruktur	5
6.1.1 Antimikrobielle Therapie	5
6.1.2 Therapie der kardiovaskulären Insuffizienz	5
6.1.3 Therapie der respiratorischen Insuffizienz	6
6.1.4 Management der Niereninsuffizienz	6
6.1.5 Ernährung und Kontrolle metabolischer Funktionen	6
6.1.6 Glukokortikoide	6
6.1.7 Therapie mit Gerinnungshemmern	7
6.1.8 Zytokine und hämatopoetische Wachstumsfaktoren	7
6.1.9 Immunglobuline	7
6.1.10 Transfusionen	7
9 Literatur	7
14 Links	8
15 Anschriften der Verfasser	8
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	10

Sepsis bei neutropenischen Patienten

Stand: August 2014

Autoren: Olaf Penack, Carolin Krämer, Dieter Buchheidt, Maximilian Christopeit, Michael Kiehl, Marie von Lilienfeld-Toal, Marcus Hentrich, Mark Reinwald, Hans-Jürgen Salwender, Enrico Schalk, Martin Schmidt-Hieber, Thomas Weber, Helmut Ostermann
für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO

1 Zusammenfassung

Sepsis ist die führende Todesursache neutropenischer Patienten. Das Krankheitsbild ist hochakut. Die frühzeitige Einleitung kausaler und unterstützender Therapiemaßnahmen kann die Mortalität senken.

Die Leitlinie ‚Management der Sepsis bei neutropenischen Patienten‘ wurde von der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der DGHO (AGIHO) für die Diagnostik und Therapie dieser Patienten erstellt [1]. Grundlagen sind eine systematische Literaturrecherche, die einheitliche Bewertung der Evidenzstärke [2] und ein Konsensfindungsprozess. Dies ist die Kurzfassung dieser Empfehlungen.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Eine umfassende Definition der Sepsis ist angesichts des breiten Reaktionsspektrums auf unterschiedliche Infektionserreger schwierig. Kriterien der Sepsis sind in [Tabelle 1](#), Kriterien von schwerer Sepsis und septischem Schock in [Tabelle 2](#) zusammengefasst. Das Kriterium der Neutropenie ist bei diesen Patienten nicht anwendbar.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der Sepsis

Kategorie	Parameter
allgemein	<ul style="list-style-type: none">• Fieber (Kerntemperatur > 38,3° C)• Hypothermie (Kerntemperatur < 36,0° C)• Herzfrequenz > 90 Schläge / min oder > 2 SD über dem altersentsprechenden Normwert• Tachypnoe: > 30 Atemzüge / min• Psychische Veränderungen• Signifikante Ödeme oder positive Flüssigkeitsbilanz (> 20 ml / kg über 24 h)• Hyperglykämie (Plasma-Glukose > 110 mg / dl oder 7,7 mM / l) bei Patienten ohne Diabetes mellitus
entzündlich	<ul style="list-style-type: none">• C reaktives Protein <u>oder</u> Procalcitonin im Plasma > 2 SD über dem Normwert
hämodynamisch	<ul style="list-style-type: none">• Arterielle Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg, mittlerer arterieller Druck < 70 <u>oder</u> systolischer Blutdruckabfall > 40 mmHg bei Erwachsenen)• Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung > 70%• Cardiac-Index (Herzzeitvolumen) > 3,5 l / min / m²
Organdysfunktion	<ul style="list-style-type: none">• Arterielle Hypoxämie (PaO₂/FIO₂ < 300)• Akute Oligurie (Urinausscheidung < 0,5 ml / kg / h für mindestens 2 h)• Kreatinin-Anstieg ≥ 0,5 mg / dl• Gerinnungsstörungen (INR > 1,5 oder aPTT > 60 s)

Kategorie	Parameter
	<ul style="list-style-type: none"> Ileus (fehlende Darmgeräusche) Hyperbilirubinämie (Plasma-Gesamt-Bilirubin > 4 mg / dl oder 70 mmol / l)
Gewebeperfusion	<ul style="list-style-type: none"> Laktat > 3 mmol / l Verminderte Kapillarfüllung oder Marmorierung der Haut

Legende:
SD - Standardabweichung (Standard Deviation)

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien von schwerer Sepsis und septischem Schock

Kategorie	Parameter
Schwere Sepsis	<ul style="list-style-type: none"> Sepsis mit neuen Zeichen der Organdysfunktion oder ein Rückgang der Organperfusion (Laktatazidose, Oligurie (< 30 ml / h oder < 0,5 ml / kg / h), Hypotonie (< 90 mm Hg oder Abnahme von > 40 mm Hg), psychische Veränderungen
Septischer Schock	<ul style="list-style-type: none"> Schwere Sepsis und Hypotonie trotz adäquater Flüssigkeitstherapie und Ausschluss anderer Gründe einer Hypotonie

2.2 Epidemiologie

Ergebnisse systematischer Untersuchungen über die Inzidenz der neutropenischen Sepsis bei Krebspatienten liegen nicht vor. Bei Patienten mit soliden Tumoren liegt die Inzidenz einer febrilen Neutropenie bei 10-40%, bei hämatologischen Neoplasien bei bis zu 80%. Es kann angenommen werden, dass >50% der Patienten mit febriler Neutropenie oder Bakteriämie eine Sepsis entwickeln. Eine schwere Sepsis kann bei 20-30%, ein septischer Schock bei 5-10% der Patienten auftreten. Es ist davon auszugehen, dass die zunehmende Zahl älterer Patienten mit intensiver Therapie zu einer Steigerung der Sepsisfrequenz führen wird.

2.3 Pathogenese

Das Krankheitsbild der Sepsis und des septischen Schocks entsteht aus der komplexen und variablen Reaktion des Körpers auf infektiöse Erreger. Die spezifische Ausprägung wird bestimmt durch den Erreger (Menge, Pathogenität) und den Wirt, d. h. durch den Patienten. Bei der neutropenischen Sepsis onkologischer Patienten findet diese Reaktion auf dem Hintergrund des erworbenen, transienten Immundefektes statt. Dazu kommen andere Faktoren wie genetische Charakteristika (innate immunity) und Komorbidität. Schematisch kann die entzündliche Reaktion in proinflammatorische Faktoren mit dem Ziel der Elimination des Erregers und antiinflammatorische Faktoren mit dem Ziel der Begrenzung oder Reparatur von Gewebsschäden unterschieden werden [3].

Typische Erreger der bakteriellen Sepsis bei neutropenischen Patienten sind in [Tabelle 3](#) zusammengestellt.

Tabelle 3: Typische Erreger der Sepsis bei neutropenen Patienten

Quelle	Erreger
unbekannt	Koagulase-negative Staphylokokken, <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus species</i>
Lunge	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumokokken) <i>Viridans</i> (alpha-hämolyisierende) <i>Streptokokken</i> , <i>Acinetobacter species</i>
Abdomen	<i>Escherichia coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Klebsiella species</i>
Urogenitaltrakt	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella species</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Quelle	Erreger
Weichteilgewebe	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>alpha-haemolytic streptococci</i>
Zentrale Venenkatheter	Koagulase-negative Staphylokokken, <i>Coryneform bacteria</i> , <i>Propionibacterium species</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Stenotrophomonas maltiphilia</i>

2.4 Risikofaktoren

Es gibt nur wenige Daten zu Risikofaktoren bei neutropenischen Patienten. Folgende Parameter wurden beschrieben:

- Erhöhtes Risiko für Bakteriämie
 - Neutrophile < 0,5 G/L
 - Akute Myeloische Leukämie
 - Längerer Krankheitsaufenthalt
 - Hickman-Katheter
 - Vorbehandlung mit Antibiotika, Chemotherapie oder Operation
- Erhöhtes Risiko für schwere Sepsis
 - Hypophosphatämie (<0,8 mmol/L)
 - Hypoproteinämie (<62 g/L)
 - Pulmonale Infektion
 - Tachypnoe
 - Procalcitonin erhöht (≥1,5 ng/mL)
 - Laktat erhöht
 - Bikarbonat erniedrigt (≤17 mmol/L)
 - ATIII (<70%) oder Faktor VIIa (<0,8 ng/mL) erniedrigt
 - Niedriger MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) Risiko-Score (<21)

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

Blutkulturen sind der Goldstandard der mikrobiologischen Diagnostik. Sie sollten standardisiert sein (Volumen, Abnahme-Set, Häufigkeit, Verarbeitung, Interpretation, Befundung). Obwohl bei fast allen Episoden febriler Neutropenie eine infektiöse Ursache angenommen wird, sind Blutkulturen bei weniger als 30% der Fieberepisoden positiv.

Die Epidemiologie gram-positiver versus gram-negativer Bakteriämien ist regional unterschiedlich. In Deutschland dominieren (>50%) gram-positive Erreger. Kenntnisse der regionalen Verteilung sind essenziell für die Wahl der initialen, empirischen Antibiotikatherapie. PCR-basierte Methoden zum Nachweis bakterieller oder mykotischer DNS sind noch nicht in größeren, prospektiven Studien validiert. Sie spielen aber eine entscheidende Rolle in der Differenzierung viraler Erreger bei schwer immunsupprimierten Patienten.

5.4 Prognostische Faktoren

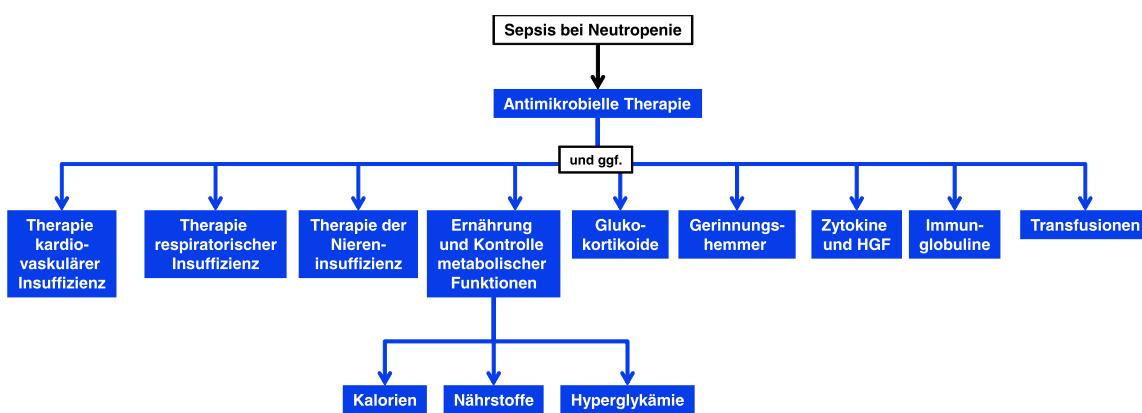
Zahlreiche Faktoren beeinflussen den klinischen Verlauf und die Mortalität. Sie sind prognostisch relevant, aber nicht prädiktiv für spezifische Therapiemaßnahmen.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Bei Sepsis in Neutropenie ist sofort eine empirische, antimikrobielle Therapie einzuleiten. Die weiteren Elemente der supportiven Therapie orientieren sich am individuellen Krankheitsverlauf. Die Therapiestruktur ist in [Abbildung 1](#) dargestellt. Die Empfehlungen zu den verschiedenen Therapieinhalten sind in den nachfolgenden Tabellen 4 – 13 zusammengefasst.

Abbildung 1: Therapie bei Sepsis in Neutropenie



Legende:

— kurative Therapie; HGF – hämatopoetische Wachstumsfaktoren

6.1.1 Antimikrobielle Therapie

Tabelle 4: Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Initiale Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> • Meropenem <i>oder</i> • Imipenem/Cilastin <i>oder</i> • Piperacillin/Tazobactam 	A-III
Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock kann die antibiotische Therapie mit einem Aminoglykosid kombiniert werden.	B-III

6.1.2 Therapie der kardiovaskulären Insuffizienz

Tabelle 5: Empfehlungen zur Therapie der kardiovaskulären Insuffizienz

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Albumin-haltige Lösungen können bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock eingesetzt werden.	C-II
Der Vasotonus soll mit Noradrenalin angehoben werden.	B-II
Wenn im Rahmen der Sepsis trotz adäquater Volumensubstitution eine myokardiale Funktionseinschränkung mit niedriger kardialer Auswurfleistung auftritt, sollte eine Behandlung mit Dobutamin durchgeführt werden.	A-II

6.1.3 Therapie der respiratorischen Insuffizienz

Tabelle 6: Empfehlungen zur Therapie der kardiovaskulären Insuffizienz

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Nicht-invasive positive Druckbeatmung (CPAP oder BIPAP) sollte bei Patienten ohne Hypotonie oder Bewusstseins Einschränkung bevorzugt werden.	A-II
Die nicht-invasive Beatmung sollte frühzeitig begonnen werden, noch bevor sich eine schwere Hypoxämie entwickelt.	B-II

6.1.4 Management der Niereninsuffizienz

Tabelle 7: Empfehlungen zur Therapie der Niereninsuffizienz

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Intermittierende Hämodialyse und kontinuierliche Nierenersatztherapien sind gleichwertig.	B-I
Zu höherfrequenten Nierenersatztherapien können keine gesicherten Empfehlungen gegeben werden.	C-I
Niedrig-dosiertes Dopamin (low-dose dopamine) wird nicht zum Schutz der Nierenfunktion empfohlen.	E-I

6.1.5 Ernährung und Kontrolle metabolischer Funktionen

Tabelle 8: Empfehlungen zur Ernährung und zur Kontrolle metabolischer Funktionen

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Die orale sollte der parenteralen Nahrungsaufnahme vorgezogen werden.	B-II
Während der Frühphase der Sepsis sollte die Kalorienzufuhr nicht mehr als 20-25 kcal/kg des Idealgewichtes (IBW) betragen.	D-III
In der Erholungsphase der Sepsis sollte die Kalorienzufuhr 25-30 kcal/kg IBW betragen.	B-III
Die generelle Gabe von Arginin, ω -3-Fettsäuren und/oder Kombinationsprodukten wird bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock nicht empfohlen.	D-II
Die Substitution von Glutamin wird bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock nicht empfohlen.	E-I
Zum Einsatz von Selen sind weitere klinische Studien zur adäquaten Dosierung und zur Behandlungsdauer erforderlich, bevor Behandlungsempfehlungen gegeben werden können.	D-I
Ein Blutzuckereinstellung mit dem Ziel der Erreichung von Normalwerten (80-120 mg/dl (4.4-6.6 mmol/L)) wird nicht empfohlen.	E-I
Die Blutzuckerwerte bei Patienten mit Sepsis in Neutropenie sollten \leq 180 mg/dl (9.9 mmol/L) liegen.	B-III
Starke Schwankungen der Blutzuckerwerte sollten bei septischen Patienten vermieden werden, da sie mit einer erhöhten Letalität assoziiert sind.	B-III

6.1.6 Glukokortikoide

Tabelle 9: Empfehlungen zur Therapie mit Glukokortikoiden

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Hochdosierte Glukokortikoide sollten bei septischen Patienten nicht verwendet werden.	E-I

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Die routinemäßige Gabe unterstützender Hydrocortisongaben wird bei neutropenischen Patienten mit Sepsis nicht empfohlen.	D-I
Niedrigdosierte Glukokortikoide können eingesetzt werden bei Patienten mit unzureichender Kreislaufstabilisierung trotz angemessener Flüssigkeitssubstitution und Gabe von Vasopressoren.	B-II

6.1.7 Therapie mit Gerinnungshemmern

Tabelle 10: Empfehlungen zur Therapie mit Gerinnungshemmern

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Zum Einsatz von niedrigdosiertem Heparin (500 IU/Stunde über 7 Tage) sind weitere klinische Studien erforderlich, bevor eine Empfehlung gegeben werden kann.	C-I
Die routinemäßige Gabe von Antithrombin wird bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock in Neutropenie nicht empfohlen.	D-I
Antithrombin kann bei Verbrauchskoagulopathie (DIC) im Rahmen der Sepsis eingesetzt werden.	B-II

6.1.8 Zytokine und hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Tabelle 11: Empfehlungen zur Therapie mit Zytokinen und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Die routinemäßige Gabe von G-CSF oder GM-CSF wird bei Sepsis in Neutropenie nicht empfohlen.	D-I

6.1.9 Immunglobuline

Tabelle 12: Empfehlungen zur Therapie mit Immunglobulinen

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Mit moderater Evidenzstärke wird die Behandlung der Sepsis mit Immunglobulinen empfohlen.	B-II

6.1.10 Transfusionen

Tabelle 13: Empfehlungen zur Gabe von Transfusionen

Empfehlungen	Empfehlung und Evidenz [2]
Während der Sepsis wird die Triggerschwelle für die Substitution von Thrombozyten oft auf einen höheren Wert gesetzt (20.000/µL statt 10.000/µL).	B-III
Als Triggerschwelle für die Substitution von Erythrozyten wird ein Wert von <9 g/dL empfohlen.	B-III

9 Literatur

1. Penack O et al.: Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 Updated Guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). Ann Hematol 93:1083-1095, 2014. DOI:10.1007/s00277-014-2086-0
2. Maschmeyer G et al.: *Infektionen in der Hämatologie und Onkologie*, 2014

3. Angus DC, van der Poll T: Sepsis and septic shock. N Engl J Med 369:840-851, 2013. DOI: [10.1056/NEJMra1208623](https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623)

14 Links

Text der vollständigen Empfehlungen: http://download.springer.com/static/pdf/762/art%253A10.1007%252Fs00277-014-2086-0.pdf?auth66=1409162769_5589269c130ccfd75f4d75146c656d5b&ext=.pdf

15 Anschriften der Verfasser

PD Dr. med. Olaf Penack

Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 14: Tumormedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: 030 450653192
Fax: 030 450553914
olaf.penack@charite.de

Dr. med. Carolin Krämer

Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Onkologie, Hämatologie
und Stammzelltransplantation
Pauwelstr. 30
52074 Aachen
Tel: 0241 8035648
Fax: 0241 8082137
cabecker@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Dieter Buchheidt

Klinikum Mannheim GmbH
Medizinische Fakultät Mannheim
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383-4110
Fax: 0621 383-4201
dieter.buchheidt@umm.de

PD Dr. med. habil. Maximilian Christopeit

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Interdisziplinäre Klinik für Stammzelltransplantation
Martinistr. 52
20246 Hamburg
mchristo@uke.de

Prof. Dr. med. Michael Kiehl

Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH
Medizinische Klinik I
Müllroser Chaussee 7
15236 Frankfurt (Oder)
Tel: 0335 548-4600
Fax: 0335 548-4602
michael.kiehl@klinikumffo.de

Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Hämatologie und Intern. Onkologie
Am Klinikum 1
07747 Jena
Tel: 03641 9-3244568
Fax: 03641 9-324202
Marie.von_Lilienfeld-Toal@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Marcus Hentrich

Rotkreuzklinikum München gGmbH
III. Medizinische Abteilung -
Hämatologie und Onkologie
Nymphenburger Str. 163
80634 München
Tel: 089 1303-39250
Fax: 089 1303-394335
marcus.hentrich@swmbrk.de

PD Dr. Mark Reinwald

Städtisches Klinikum Brandenburg
Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Palliativmedizin
Hochstr. 29
14770 Brandenburg an der Havel
m.reinwald@klinikum-brandenburg.de

Dr. med. Hans-Jürgen Salwender

Asklepios Klinik Hamburg-Altona
II. Medizinische Abteilung
Hämatologie / Stammzelltransplantation
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg
Tel: 040 181881-1211
Fax: 040 181881-4904
h.salwender@asklepios.com

Dr. med. Enrico Schalk

Universitätsklinikum Magdeburg
Klinik für Hämatologie/Onkologie
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Tel: 0391 67-13429
Fax: 0391 67-290315
enrico.schalk@med.ovgu.de

PD Dr. med. Martin Schmidt-Hieber

Carl-Thiem-Klinikum Cottbus
2. Medizinische Klinik
Hämatologie/Onkologie
Thiemstr. 111
03048 Cottbus
2.med.klinik@ctk.de

Dr. med. Thomas Weber

Universitätsklinikum Halle
Klinik für Innere Medizin IV
Onkologie und Hämatologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)
Tel: 0345 557-7285
Fax: 0345 557-7247
thomas.weber@uk-halle.de

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann

Klinikum der Universität München
Der Vorstand
Stabstelle Strategische Unternehmenssteuerung
Marchioninstr. 15
81377 München
Tel: 089 4400-0
Fax: 089 7095-6039
helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen