



SÄCHSISCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

INFORMATIONEN ZUM UMGANG MIT NEBENWIRKUNGEN



NEUTROPENIE (VERMINDERUNG WEISSER BLUTKÖRPERCHEN)

- EIN RATGEBER -



Herausgeber

Sächsische Krebsgesellschaft e. V.

Schlobigplatz 23, 08056 Zwickau

Telefon: 0375 - 281403

Fax: 0375 - 281404

E-Mail: info@skg-ev.de

Autorin

Dr. med. Regina Herbst

Oberärztin an der Klinik für Innere Medizin III am
Klinikum Chemnitz gGmbH und Vorstandsmitglied
der Sächsischen Krebsgesellschaft e. V.

Literatur bei der Autorin

Spendenkonto - Sächsische Krebsgesellschaft e. V.

IBAN DE87 8704 0000 0255 0671 01

Spenden sind steuerbegünstigt und auch online möglich!

www.skg-ev.de/spenden

Vielen Dank!

Wussten Sie schon? Die Sächsische Krebsgesellschaft e. V. ist eine wissenschaftliche Fachgesellschaft mit einer stark ausgeprägten gesundheitspolitischen Zielsetzung. Sie arbeitet zur Erfüllung ihrer Aufgaben eng mit allen Behörden, Körperschaften, Organisationen und Einzelpersonen zusammen, die gleiche oder ähnliche Ziele verfolgen und fördert alle Bestrebungen zur Bekämpfung der Krebskrankheiten im Freistaat Sachsen. Die Sächsische Krebsgesellschaft e. V. gründete sich im November 1990 als selbstständige, gemeinnützig tätige Landeskrebsgesellschaft. Im März 1991 erfolgte die Eintragung als gemeinnütziger Verein im Vereinsregister.

Sie ist Mitglied der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (Berlin) und des Paritätischen Wohlfahrtsverbandes e. V. Sachsen. Mitglied der Sächsischen Krebsgesellschaft e. V. kann jeder werden, der ihre satzungsmäßigen, humanitären Ziele anerkennt und unterstützt. Weitere Informationen erhalten Sie unter www.skg-ev.de

Inhalt

Was ist Neutropenie?	4
Warum eine Broschüre über Neutropenie?	4
Warum führt die Tumorthherapie zu einer Neutropenie?	5
Welche Tumorthherapie ruft eine Neutropenie hervor?	8
Neutropenie nach Rituximab	9
Neutropenie unter Checkpointinhibitoren	9
Neutropenie unter Zytoralia	10
Maßnahmen bei Neutropenie.....	12
Wann kommt G-CSF prophylaktisch zum Einsatz?	14
Risikofaktoren für febrile Neutropenie.....	16
Dosierung von G-CSF.....	17
Prophylaxe bei Neutropenie ohne Symptome	17
Hygienische Maßnahmen bei Neutropenie.....	18
Wann ist eine spezielle keimarme Nahrung erforderlich?.....	19
Prophylaktische Gabe von Antibiotika	20
Therapie von Infektionen bei Neutropenie	21
Febrile Neutropenie und Sepsis als hämatologi- scher Notfall.....	21
COVID-19	22
Zusammenfassung	22

Was ist Neutropenie?

Unter *Neutropenie* versteht man die Erniedrigung der Zahl einer bestimmten Untergruppe der weißen Blutkörperchen im Blut, den sog. **neutrophilen Granulozyten** oder „*Neutrophilen*“. Manchmal wird der Begriff auch mit *Leukopenie* gleichgesetzt. Die Leukozyten sind die *weißen Blutkörperchen*, deren Hauptanteil (etwa 2/3) die neutrophilen Granulozyten sind. Der Anhang „...*penie*“ bedeutet Verminderung.

Warum eine Broschüre über Neutropenie?

Praktisch jede Form der Tumorthherapie kann eine Neutropenie hervorrufen.

Dabei ist die Dauer der Neutropenie zeitlich begrenzt, also nur vorübergehend nachweisbar.

Die Folge der Neutropenie ist eine *verminderte Abwehr von Infektionen*, also eine ernstzunehmende Gefahr, aus der sich wichtige Verhaltensmaßnahmen ableiten.

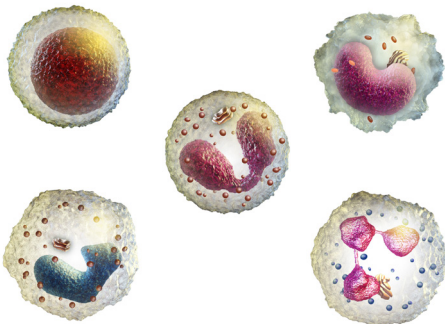


Abbildung 1: Weiße Blutkörperchen: Myelozyt, Metamyelozyt, Stabkernige- und Segmentkernige Neutrophile

Dauer und Tiefe der Neutropenie sind entscheidend für die Infektionsgefahr.

Tab. 1: Einteilung der Neutropenie nach Tiefe; CTC = common toxicity criteria; Agranulozytose = "ohne Granulozyten"

Normalwert der Neutrophilen	>/ = 1500 Zellen pro Mikroliter (µl) Blut
leichte Neutropenie (CTC-Grad 1)	1000 bis < 1500 pro Mikroliter (µl) Blut
moderate Neutropenie (CTC-Grad 2)	500 bis < 1000 pro Mikroliter (µl) Blut
schwere Neutropenie (CTC-Grad 3)	< 500 pro Mikroliter (µl) Blut
Agranulozytose (CTC- Grad 4)	< 200 pro Mikroliter (µl) Blut

Warum führt die Tumorthherapie zu einer Neutropenie?

Alle Zellen des Blutes stammen aus dem *blutbildenden Knochenmark*. Dieses befindet sich in den Knochen des zentralen Skelettes (Wirbelsäule, Beckenknochen, Brustbein, Rippen) und der Stammnahen großen Knochen (Oberarm- und Oberschenkelknochen).

Während des gesamten Lebens erfolgt die Bildung der Blutzellen im Knochenmark aus den sogenannten *Stammzellen*, die die Fähigkeit besitzen, sich fortlaufend selbst zu erneuern und auszureifen zu den Zellen, die wir schließlich im Blut finden: den roten Blutkörperchen, den Blutplättchen und den weißen Blutkörperchen mit ihren Unterarten.

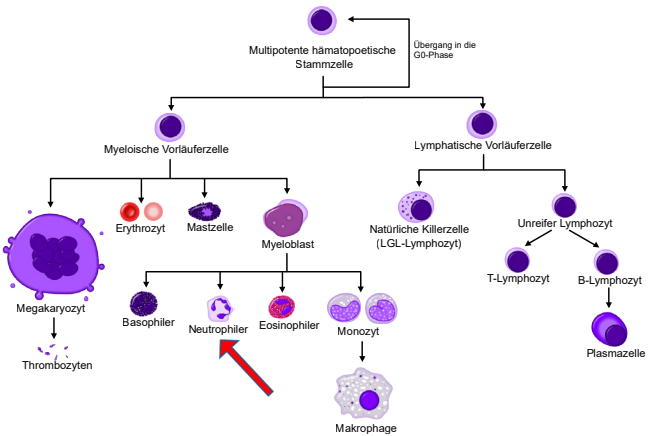


Abbildung 2: Ablauf der Blutbildung

Dieser Prozess muss *fortlaufend* erfolgen, weil beispielsweise die Neutrophilen eine *Lebensspanne* von *nur 10h im Blutkreislauf* haben. Dort erfüllen sie ihre Funktion, den Körper vor Infektionen zu schützen. Über Botenstoffe werden sie zu den Orten im Körper gelockt, wo eine Infektion droht, zum Beispiel in die Atemwege (Bronchitis). Wenn ausreichend Neutrophile vorhanden sind, wird die Infektion begrenzt und die Erreger (z.B. Bakterien) abgetötet. Granulozyten gehören zu den Fresszellen – sie können Bakterien auffressen (wissenschaftlich: Phagozytose). Damit kann in dem Beispiel vermieden werden, dass sich aus der Bronchitis eine Lungenentzündung entwickelt. Auf diese Weise werden die neutrophilen Granulozyten ständig verbraucht und müssen fortlaufend nachproduziert werden: etwa 100 Millionen Zellen pro Minute.

Die **Chemotherapie** kommt über das Blut an alle

Orte des Körpers und greift in den Zellstoffwechsel ein. Das trifft die Zellen, die sich besonders schnell teilen, das sind in erster Linie die Krebszellen, aber auch andere sich schnell teilende Zellen, wie die des blutbildenden Knochenmarkes oder der Schleimhäute des gesamten Magen-Darm-Kanals sowie Haut- und Hautanhangsgebilde (Haare, Nägel). Dadurch entstehen die typischen Chemo-Nebenwirkungen wie Schleimhautentzündungen (Mukositis) des Mundes, des Magen- Darm-Kanals mit der Folge Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall und auch der Haarausfall.

Bezüglich des Knochenmarkes entsteht in zeitlichem Zusammenhang zur Chemotherapie das sogenannte *Blutbild-Tief (Nadir)*. Betroffen sind neben den weißen Blutkörperchen (Leukopenie) auch die roten Blutkörperchen (Anämie = Blutarmut) und die Blutplättchen (Thrombozyten – Thrombopenie). Während sich die Anämie in Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Kurzatmigkeit äußert und die Thrombopenie zu einer Blutungsneigung führt, macht die Neutropenie zunächst keine Symptome. Die erhöhte Infektanfälligkeit macht sich erst bemerkbar, wenn die Infektion bereits den Körper befallen hat. Das häufigste Zeichen ist dann *Fieber*.

Bei der **Strahlentherapie** hängen die Nebenwirkungen auf das Knochenmark von dem bestrahlten Volumen des Stammskelettes (Wirbelsäule, Oberarme, Oberschenkel)



einschließlich der Schädeldecke ab. Es ergibt sich ein Zusammenhang zwischen bestrahltem Knochenmarkvolumen und dem Blutbildverlauf. Allerdings sind Großfeldbestrahlungen eher selten, kommen aber vor, zum Beispiel bei der Bestrahlung der sogenannten Neuroachse bei Tumor-Befall der Hirnhäute, die das Rückenmark und das Gehirn umhüllen. Daraus ergibt sich ein großes Strahlenvolumen.

Bei **kombinierter Chemo- und Strahlentherapie**, bestimmt in der Regel die Chemotherapie das Ausmaß der Blutbild-Nebenwirkungen. Eine kombinierte Chemo-Strahlentherapie wird beispielsweise angewendet bei Tumoren im Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Bereich, beim Speiseröhrenkrebs, bei Tumoren des End- und Mastdarms, bei gynäkologischen Tumoren und beim Lungenkrebs.

Welche Tumorthherapie ruft eine Neutropenie hervor?

Die *klassische Chemotherapie* und die *Strahlentherapie* führen zu einer vorübergehenden Schädigung des blutbildenden Knochenmarkes. Die meisten Standardchemotherapie-Regime sind mit 6-8 neutropenischen Tagen verbunden.

In der modernen systemischen Tumorthherapie kommen viele neue Substanzen zum Einsatz – die sogenannte *zielgerichtete Therapie* mit *Antikörpern* oder *Zytoralia* (in Tablettenform).

Auch diese Formen der Tumorthherapie rufen eine Neutropenie hervor, oftmals jedoch mit einem

anderen zeitlichen Ablauf als bei der klassischen Chemotherapie. Eine immer größere Rolle spielen Weiterentwicklungen von Antikörpern, in dem diese mit Chemotherapie gekoppelt werden – sogenannte *Antikörper-Wirkstoff-Konjugate*. Die Toxizität der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate hängt wesentlich von dem angekoppelten Wirkstoff ab und beinhaltet ebenfalls die Gefahr einer Neutropenie.

Neutropenie nach Rituximab

Während die Neutropenie im Rahmen des Blutbild-Tiefs nach einer klassischen Chemotherapie zwischen 10 und 14 Tagen nach der Therapie auftritt und das Blutbild sich dann wieder auf Normalwerte erholt, tritt bei einem Teil der Patienten, die den Antikörper Rituximab erhalten haben, eine Neutropenie nach mehreren Monaten auf. Diese Form der Neutropenie wird als „*Spätneutropenie*“ bezeichnet und ist dadurch definiert, dass mindestens 4- 6 Wochen zwischen der Antikörper-Gabe bis zum Auftreten der Neutropenie vergangen sind. Oftmals mehrere Wochen bis Monate anhaltend, normalisiert sich die Neutropenie von allein wieder. Das Ereignis ist selten und betrifft weniger als 10% der Patienten, die Rituximab erhalten.

Neutropenie unter Checkpointinhibitoren

Checkpointinhibitoren sind Antikörper, die körpereigene Immunzellen, die sogenannten T-Zellen gegen Krebszellen aktivieren. Nivolumab war der erste zugelassene Checkpointinhibitor.

Einsatzgebiete sind das maligne Melanom (schwarzer Hautkrebs), der Nichtkleinzellige Lungenkrebs, Nierenzell-Krebs und das klassische Hodgkin- Lymphom. Die Nebenwirkungen erklären sich durch das Auslösen einer überschießenden Immunreaktion gegen verschiedene Organe und Gewebe. Ziel dieser überschießenden Immunreaktion kann aber auch die Blutbildung sein und damit auch die neutrophilen Granulozyten. Diese immunvermittelte Nebenwirkung tritt etwa 3 Wochen nach Gabe des Checkpointinhibitors auf. Aufgrund der immunvermittelten Natur dieser Neutropenie wird Prednisolon oder andere *Steroide* als Therapie eingesetzt.

Neutropenie unter Zytoralia

Immunmodulierende Substanzen (Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid), *Tyrosinkinase-Hemmer* (z.B. Sunitinib, Imatinib, Ibrutinib, Encorafenib und viele andere), *Bcl2-Hemmer* (Venetoclax) und *CDK4-/CDK6- Hemmer* (Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib) werden als Anti-Tumorthherapie in Tablettenform eingesetzt und rufen *häufig* eine Neutropenie hervor. Von den Patienten werden diese Therapien oft nicht als Chemotherapie wahrgenommen und in diesem Zusammenhang bezüglich ihrer Nebenwirkungen auch oft unterschätzt bzw. mangelt es ehrlich gesagt auch häufig an der notwendigen Aufklärung der Patienten. Alle diese in Tablettenform einzunehmenden Medikamente sind Krebsarzneimittel, die teils in Form von „Zyklen“, also zum Beispiel über 21 Tage, gefolgt von 7 Tagen Pause oder auch kontinuierlich

eingenommen werden. Sie blockieren die Aktivität von Eiweißen, die das Zellwachstum und die Zellteilung befeuern. Die Aktivität dieser Eiweiße (Kinasen) ist bei Krebszellen erhöht, wodurch diese sich unkontrolliert vermehren können. Durch die Blockade (Hemmung) von Kinasen verlangsamen diese Medikamente mehr oder weniger spezifisch das Krebswachstum, wirken aber auch unspezifisch auf sich schnell teilende normale Zellen und damit insbesondere auf die Blutbildung hemmend.

Die Neutropenie gehört bei den bei Brustkrebs eingesetzten CDK4/CDK6-Hemmern zu den sehr häufigen Nebenwirkungen, insbesondere am Anfang der Therapie (während der ersten 2-4 Zyklen). Die Unterdrückung der Knochenmarkfunktion erfolgt hier über einen speziellen Mechanismus: die Zellen werden vorübergehend angehalten („Zellzyklus-Arrest = Zellzyklus-Stillstand“; Zellzyklus: verschiedene Aktivitätsphasen der Zelle zwischen 2 Zellteilungen). Die auf diese Art ausgelöste Neutropenie bildet sich rasch spontan zurück. Die Rate von Komplikationen, wie Fieber und Infektionen ist dadurch geringer als unter klassischer Chemotherapie.

Nicht nur die Tumorthherapie kann eine Neutropenie hervorrufen

Tumorpatienten benötigen häufig Schmerzmittel. Unter den Schmerzmitteln kann das häufig eingesetzte *Metamizol* bekanntermaßen eine schwere Neutropenie (Agranulozytose) auslösen, so dass

besonders wenn die Neutropenie ohne Veränderungen der anderen Zellreihen des Blutbildes auftritt, eher an Metamizol als Auslöser, als an die Chemotherapie gedacht werden muss. Hier muss Metamizol beendet werden und darf niemals wieder eingesetzt werden, weil das Immunsystem sich erinnert und bei der nächsten Gabe um so heftiger reagieren würde.

Grundsätzlich ist eine allergische Ursache oder medikamentös- toxische Schädigung der Blutbildung im Knochenmark als Auslöser der Neutropenie zu bedenken.

Maßnahmen bei Neutropenie

Die erste Maßnahme ist, die Neutropenie überhaupt zu erkennen. Dazu sind häufige *Blutbildkontrollen* – oft 1-2mal pro Woche erforderlich.

Für die Zytoralia sind die Blutbildkontrollen oft anfangs wöchentlich- später 1mal monatlich empfohlen. Gegebenenfalls sind Therapiepausen oder Dosisanpassungen erforderlich.

Bei intravenöser Chemotherapie ist das Blutbild tief eher kurz und heftig („Nadir“ – siehe Abb. 2) und vor Beginn des nächsten Zyklus wird eine Erholung auf Normalwerte angestrebt als Voraussetzung für den nächsten Zyklus.

Um die Neutropenie in dieser Phase ohne Komplikationen zu durchlaufen, sollte der zeitliche Ablauf und die erwartete Tiefe des Blutbildnadirs, welche

abhängig von der Intensität der Chemotherapie sind, bekannt sein.

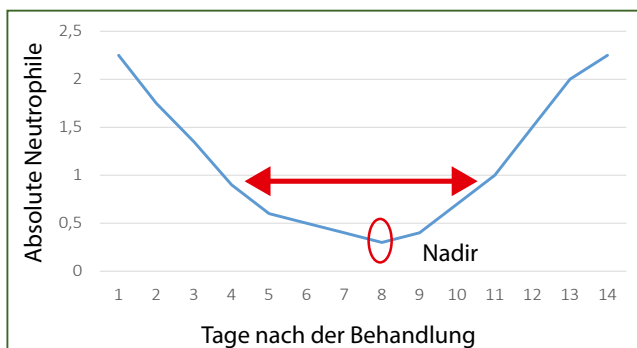


Abbildung 3: zeitlicher Ablauf des Blutbildtiefs („Nadir“) nach Chemotherapie

Prophylaxe und Therapie der Neutropenie mit G-CSF

Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, abgekürzt G-CSF, ist ein Hormon-ähnlicher Botenstoff, der normalerweise im Körper ausgeschüttet wird, wenn im Rahmen einer Infektion mehr neutrophile Granulozyten gebraucht werden. G-CSF bewirkt eine vermehrte Ausschüttung der Neutrophilen aus dem Knochenmark und eine schnellere Ausreifung der Granulozyten aus den Knochenmarkstammzellen. Dadurch kann der Blutbildnadir um durchschnittlich 2-3 Tage verkürzt werden und oft kommt es nach G-CSF- Gabe zu einer vorübergehenden überschießenden Nachbildung aus dem Knochenmark, also einer Vermehrung der Neutrophilen im Blut.

G-CSF steht als Medikament zur Verfügung (*Filgrastim*) und wird subcutan (unter die Haut) gespritzt. Es werden sowohl kurzwirksame, täglich zu verabreichende Fertigarzneimittel als auch solche mit einer länger anhaltenden Wirkung (*Pegfilgrastim*, *Lipegfilgrastim*: pegyliert – verlängert die Halbwertszeit) angeboten. Pegfilgrastim und Lipegfilgrastim müssen nur 1mal nach der Chemotherapie gespritzt werden.

G-CSF hat *Nebenwirkungen, die die Patienten kennen sollten*: das sind Grippe-ähnliche Symptome, Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, insbesondere Rückenschmerzen und leichtes Fieber. Diese Nebenwirkungen lassen sich aber gut mit sogenannten „Nichtsteroidalen Antirheumatika“, z.B. *Paracetamol* behandeln.

Wann kommt G-CSF prophylaktisch zum Einsatz?

Infektionen bei neutropenischen Patienten manifestieren sich zunächst als febrile Neutropenie. Eine **febrile (mit Fieber verbundene) Neutropenie** liegt vor bei einer Körpertemperatur von $> 38,3$ Grad Celsius oder ≥ 1 Stunde lang $\geq 38,0$ Grad Celsius bei gleichzeitig erniedrigter Granulozyten-Konzentration von $< 1000/\mu\text{l}$ im Blut.

Die prophylaktische Gabe von G-CSF senkt das Risiko für febrile Neutropenie. Die febrile Neutropenie ist eine bedeutende Komplikation der Krebstherapie und kann potentiell tödlich verlaufen.

Außerdem besteht die Gefahr des Wirksamkeitsverlustes der Tumorthherapie, da die (febrile) Neutropenie häufig zu einer Dosisreduktion der Chemotherapie und/oder Zyklusverzögerung führt.

- Bei Chemotherapie-Schemata mit einem Risiko einer febrilen Neutropenie von über 20% wird G-CSF *regelmäßig* eingesetzt. Dazu gehören intensive Kombinations-Chemotherapien, wie zum Beispiel „PEI“ (Platin, Etoposid, Ifosfamid bei Hodentumoren).
- Eine weitere Indikation für den Einsatz von G-CSF ist gegeben, wenn der zu erwartende Blutbildnadir die geplante Dosisdichte der Chemotherapie verhindern würde. Beispielsweise soll der Chemotherapiezyklus bereits nach 14 Tagen wiederholt werden („CHOP-14“), damit die wirksamen Substanzen in kürzeren Abständen gegeben werden können. Das trifft in der Regel auf Krebsarten zu, bei denen eine hohe Ansprechrate auf Chemotherapie besteht und das Therapieziel die Heilung ist. Hier kommen auch die besonders intensiven Chemotherapie-Protokolle zum Einsatz.
- Bei den primären Knochenmarkerkrankungen Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und Akute Myeloische Leukämie (AML) wird *kein* G-CSF gegeben, da die Befürchtung besteht, nicht die gesunden Vorläuferzellen des Knochenmarkes zu stimulieren, sondern die Krebszellen selbst (myeloisch geprägte Stammzellen).

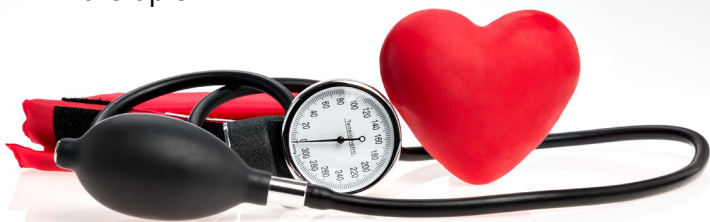
- Bei CDK4/6 -Inhibitoren ist keine Prophylaxe mit G-CSF erforderlich.

Risikofaktoren für febrile Neutropenie

Das Risiko für eine febrile Neutropenie wird primär durch die Art der Chemotherapie und deren Dosisintensität bestimmt. Kombinations-Chemotherapien haben ein höheres Risiko als Einzelsubstanzen. Ein besonderes Risiko besteht bei Hochdosistherapien und dosisdichten Protokollen. Diese besonders Knochenmarktoxischen Substanzen greifen auch die Schleimhäute stark an (Mucositis) und dadurch erhöht sich das Risiko für Neutropenie-assoziierte Infektionen, weil die Schleimhautbarriere für Keime wegfällt.

Neben den Chemotherapie-bezogenen Risikofaktoren tragen auch Patientenbezogene Risikofaktoren zum Risiko der febrilen Neutropenie bei:

- höheres Alter (> 65 Jahre)
- reduzierter Allgemein- und/ oder Ernährungszustand
- Tumorerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium
- Neutropenie unter vorangegangener Chemotherapie



- Begleit-Erkrankungen, wie Leber- und Nierenfunktionsstörungen oder Herzschwäche

Dosierung von G-CSF

- Filgrastim subcutan 5µg pro Kilogramm Körpergewicht täglich oder
- Lenograstim subcutan 150 µg/m² Körperoberfläche täglich
- Pegfilgrastim oder Lipegfilgrastim: 6 mg subcutan *1malig*

Beginn: 24 bis 72 Stunden nach Ende der Chemotherapie

Ende: wenn > 1500/µl neutrophile Granulozyten über 2 Tage nachweisbar sind

Prophylaxe bei Neutropenie ohne Symptome

Die wichtigste Maßnahme ist die ***engmaschige Überwachung der Körpertemperatur.***

In der Phase des Blutbild-Tiefs soll 3mal täglich Fieber gemessen werden. Ambulante Patienten sollen bei erstmaliger Feststellung von ≥ 38 Grad Celsius nach 30 - 60 Minuten nachmessen und bei persistierendem Fieber oder Fieberanstieg Kontakt zu ihrem behandelnden Arzt/ Klinik aufnehmen oder die Notaufnahme aufsuchen.

Hygienische Maßnahmen bei Neutropenie

Bei *Akuten Leukämien* liegt aufgrund der Tatsache, dass hier das blutbildende Knochenmark selbst erkrankt ist, insbesondere nach der anfänglichen sehr intensiven Chemotherapie eine zu erwartende *sehr lange und sehr tiefe Neutropenie* vor. Diese Patienten werden stationär im Krankenhaus betreut mit verschärften hygienischen Maßnahmen wie „Umkehrisolation“ bzw. Unterbringung in Räumlichkeiten mit Luftfiltration (Hepa- Filtration). Das Gleiche gilt für die *Hochdosis-Chemotherapie vor autologer* (von sich selbst) oder *allogener Stammzelltransplantation* (von einem anderen Menschen).

Für alle anderen Krebstherapien ist die Einhaltung allgemeingültiger Hygieneregeln ausreichend. Dazu gehört die Handhygiene (Hände waschen), die Mundhygiene (desinfizierende Mundspülung nach jeder Mahlzeit, zum Beispiel mit Chlorhexidin) und die allgemeine Körperhygiene einschließlich Beachtung von „Schwachstellen“, zum Beispiel Hämorrhoiden, die bei zu festem Stuhlgang aufplatzen können und eine Eintrittspforte für Keime in den Blutkreislauf darstellen können.

Vorsicht ist geboten bei Haustierkontakt (kein Schmusen oder enger Kontakt).

Gartenarbeit bzw.
Umgang mit Erde



(Pflanzen) birgt die Gefahr der Aufnahme von Pilzsporen, die wiederum nach Einatmen zu einer Lungenentzündung bei abwehrgeschwächten Patienten führen kann.

Wann ist eine spezielle keimarme Nahrung erforderlich?

Eine sogenannte „keimarme Ernährung“ wurde seit Jahrzehnten im Rahmen der Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation oder bei intensiver Leukämietherapie angewendet. Das bedeutet keine rohen Früchte, wenn diese nicht geschält werden können und auch Nüsse und Gewürze, die nicht erhitzt wurden, sollten gemieden werden. „Schäle es, koche es, brüh' es auf oder lass es“ lautete die Devise. Die Fachgesellschaften für Ernährung sprechen sich jedoch *gegen* eine solche Ernährung aus und empfehlen stattdessen die zuverlässige Einhaltung von Basishygiene-Maßnahmen.

Ambulante Patienten sollen beim Einkauf, der Lagerung und der Zubereitung von Nahrungsmitteln achtsam sein. Ganz allgemein sollen Nahrungsmittel mit einem hohen Risiko der Keimbesiedlung vermieden werden, es ist auf Verfallsdaten zu achten und geöffnete Lebensmittelbehältnisse müssen innerhalb von 4-6h aufgebraucht werden. *Rohe* Lebensmittel wie Hackfleisch, Fisch, Eier müssen unmittelbar bzw. in angemessenem Zeitraum verbraucht werden.

Zusammenfassend gibt es keine Evidenz (keinen

wissenschaftlichen Wirksamkeitsnachweis) für einen Nutzen der keimarmen Ernährung, sondern im Gegenteil Hinweise auf eine Mangelernährung unter dieser Kostform.

Allgemein gilt:

- Säubern
- Kochen
- Trennen
- Kühlen

Prophylaktische Gabe von Antibiotika, Pilz-Medikamenten und gegen Viren wirksame Medikamente bei Neutropenie?

Eine generelle Antibiotika- Prophylaxe ist umstritten, da die Befürchtung besteht, dass Antibiotika-resistente Keime gezüchtet (selektioniert) werden und dann nicht beherrschbaren Infektionen durch „Problemkeime“ Tür und Tor geöffnet wird.

Entscheidend für die Prophylaxen ist die Art /Intensität der Therapie und die Dauer der Neutropenie (kürzer oder ***länger als 10 Tage***). Bestimmte Krebsmedikamente prädestinieren für bestimmte Infektionen. Paradebeispiel ist Prednisolon oder Dexamethason, welches besonders oft bei Blut- und Lymphdrüsenkrebs Bestandteil der Chemotherapie ist und die Gefahr einer Pilzinfektion stark erhöht. Bortezomib, Carfilzomib oder Ixazomib, sogenannte Proteasomenhemmer kommen bei Multiplem Myelom zum Einsatz und erfordern zwingend eine Prophylaxe von Gürtelrose-Viren (Herpes zoster).

Therapie von Infektionen bei Neutropenie

Fieber bei neutropenischen Patienten bedeutet, dass fast immer eine Infektion vorliegt. Erforderlich ist der sofortige Einsatz von Breitspektrumantibiotika.

Febrile Neutropenie und Sepsis als hämatologischer Notfall

Führt die Neutropenie zu einer schweren Infektion, handelt es sich um eine lebensbedrohliche Situation, die häufig sogar auf einer Intensivtherapiestation behandelt werden muss. Die häufigste Infektion ist die *Lungenentzündung*, die bei schwerem Verlauf neben der Antibiotika-Therapie und einer Therapie gegen Pilzinfektionen gegebenenfalls sogar mit einer maschinellen Beatmungstherapie behandelt werden muss.

Natürlich kann es zu Infektionen auch an jedem anderen Organ oder Gewebe kommen. Wenn ausreichend neutrophile Granulozyten vorhanden wären, könnte die Infektion örtlich begrenzt bleiben (lokale Eiterbildung = Abszess). Wenn die Neutrophilen fehlen, breitet sich die Infektion aus und die *Erreger gelangen ins Blut* (Blutvergiftung, Blutstrominfektion = *Sepsis*). Trotz moderner Antibiotika ist die Sepsis bei etwa 10% der im Krankenhaus verstorbenen Krebspatienten die Todesursache.

Schwere Infektionen treten am häufigsten bei Leukämien auf, gefolgt von Lymphomen (Lymphdrüsenkrebs) und seltener bei den „soliden“ Tumoren (Organkrebs).

COVID-19

Bei aktiver COVID-19-Erkrankung und Neutropenie ist der Einsatz von G-CSF sehr sorgfältig abzuwägen. COVID-19 führt zu einer Lungenentzündung bzw. zu einer Über-Reaktion des Immunsystems mit Lungenschädigung. Dies kann sich durch den Einsatz von G-CSF verschlechtern, weil neutrophile Granulozyten als Entzündungszellen in die Lunge gelockt werden und dort durch die Entzündungsreaktion die Sauerstoff-Aufnahme beeinträchtigt wird. Dadurch kann die Notwendigkeit einer Beatmung gegebenenfalls sogar befördert werden.

Zusammenfassung

Eine regelmäßige Überwachung des Blutbildes ist unter jedweder Tumorthherapie erforderlich, um eine Neutropenie zu erkennen.

Eine Neutropenie birgt die potentiell lebensbedrohliche Gefahr einer schweren Infektion in sich. Eine besondere Bedeutung hat das Auftreten von Fieber in der Neutropenie.

Eine Aufklärung der PatientInnen über die zu erwartende Neutropenie und Infektionsgefährdung der angewendeten Therapie ist zwingend erforderlich.

Der primäre prophylaktische Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) ist nach den aktuellen Leitlinien anzuwenden und bei zusätzlichen Risikofaktoren seitens des Patienten

zu erwägen. Die Patienten müssen auch über die Nebenwirkungen von G-CSF aufgeklärt werden.

Quellen:

S3 -Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3 -Februar 2020. AWMF- Registernummer: 032/0540L. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>.

Klastersky J et al.: Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016; 27 (Suppl.5): v111-v118.

Kuderer NM et al.: Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer 2006; 106: 2258-66

Ligibel JA et al.: Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2022;40: 2491-507

DGHO- Leitlinie "Sepsis bei neutropenischen Patienten", Onkopedia Leitlinie Stand April 2019

Kochanek et al.: Management of sepsis in neutropenic patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). Ann Hematol Feb 22, 2019. [DOI:10.1007/s00277-014-2086-0](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2086-0) [DOI:10.1007/s00277-019-03622-0](https://doi.org/10.1007/s00277-019-03622-0)

Bildnachweis

Bild S. 1 © AlexLipa / shutterstock.com

Bild S. 4 © Andreus / depositphotos.com

Bild S. 7 © JamaL1977a / depositphotos.com

Bild S. 16 © fotoquique / depositphotos.com

Bild S. 18 © orinocoArt / shutterstock.com

Abbildung 2

Vereinfachtes Modell der Hämatopoese.

Wikimedia-Nutzer Furfur

<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.de>