

Gäller för: Verksamhet Onkologi

Innehållsansvar: Leif Klint, (leikl), Överläkare

Granskad av: Leif Klint, (leikl), Överläkare

Godkänd av: Andreas Hallqvist, (andha16), Verksamhetschef

Giltig från: 2025-12-12

Giltig till: 2026-08-23

# Neutropena patienter inom vo onkologi handläggning

## Revideringar i denna version

Ingen förändring av innehåll. Snabbupprättande pga administrativ omstrukturering. Godkänt av VC Andreas Hallqvist.

## Denna rutin gäller för

vo onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

## Ansvar

Sektionschef och vårdenhetschef ansvarar för att de berörda har kännedom om och följer denna rutin. Avvikelse från rutin hanteras i MedControl Pro.

## 1 Bakgrund

Ungefär var femte patient med grav neutropeni ( $<0,1 \times 10^9/L$ ) och feber har bakteriemi. Infektionen utgår ofta från mag-tarmkanalen pga cytostatikautlöst slemhinneskada (=mucosit), som försämrar det lokala infektionsförsvaret och möjliggör invasion av mikroorganismer från tarmfloran. Andra vanliga ingångsportar är luftvägar och intravaskulära katetrar som CVK.

Graden och durationen av neutropenin är kritiska faktorer för risken att drabbas av allvarlig infektion. När halten av neutrofila granulocyter understiger  $0,5 \times 10^9/L$  ökar infektionsrisken påtagligt och vid nivåer  $<0,1 \times 10^9/L$  är risken stor för livshotande infektion.

## 2 Initial handläggning

Vid svår neutropeni kan kliniska tecken på inflammation vara diskreta eller helt saknas. En hudinfektion kan således föreligga trots minimal

rodnad och frånvaro av pus och vid pneumoni kan lungröntgen vara normal.

<b>Anamnes</b>	Beakta epidemiologiska samband (tex vid luftvägsinfektion och gastroenterit).
<b>Status</b>	Glöm ej att noggrant inspektera hudkostymen (exanthen, septiska metastaser, lokala infektionstecken vid ingångsporten för intravaskulära katetrar), slemhinnor i munhåla och svalg och analregionen (perianal abscess).
<b>Kem lab</b>	Hb, LPK med neutrofila, TPK, leverstatus, kreatinin och CRP.
<b>Blododling</b>	2 odlingsomgångar från perifert kärl i vardera armen för att minska risken för kontamination med hudbakterier (ffa KNS) vid provtagningen. Misstänker man endokardit bör 3 perifera blododlingar tas. Om patienten har CVK tas även en blododling via denna för att utesluta eller bekräfta katetersepsis. På odlingsremisserna anges <i>alltid</i> att patienten har <i>neutropen feber</i> , vilket antibiotikum patienten behandlas med vid provtagningstillfället samt om odlingsprovet tagits via perifert kärl eller via CVK.
<b>Urinodling</b>	
<b>Övriga odlingar</b>	Avgörs av den kliniska bilden. Sputumodling vid symptom på nedre luftvägsinfektion och sårodling från hudlesioner. Lokala infektionstecken i huden kring en CVK bör föranleda att denna avlägsnas. Skicka kateterspetsen för odling och ta dessutom ett odlingsprov från insticksstället.
<b>Röntgen pulm</b>	Pneumoni kan förekomma vid feber utan hosta.

### 3 Initial antimikrobiell terapi

Empirisk antibiotikabehandling inleds snarast efter att adekvata odlingsprover tagits. Om patienten är septiskt påverkad ges alltid antibiotika intravenöst. Peroral behandling kan övervägas för relativt opåverkade patienter med lätt till måttlig neutropeni (se tabell i slutet av denna PM).

Vankomycin behöver inte inkluderas initialt såvida patienten inte den senaste månaden behandlats för en CVK-associerad sepsis orsakad av KNS utan samtidigt kateterbyte. Tillägg av Vankomycin blir aktuellt först när blododlingar visar växt av KNS och katetern bedöms vara källan till infektionen. KNS är lågpatoget och patienten löper ingen ökad risk för allvarlig komplikation även om den initiala antibiotikaregimen inte har effekt mot denna bakterie.

Antimykotika ges initialt enbart om stark klinisk misstanke om primär svampinfektion föreligger. Invasiv candidainfektion behöver sällan övervägas under första behandlingsveckan med neutropeni utan först vid

terapisvikt efter en tids behandling med bredspektrumantibiotika (superinfektion).

Antiviral terapi är aktuell vid kliniska tecken på herpes simplex eller varicella-zoster eftersom det finns risk för generalisering av infektionen. Hud- och slemhinnelesionerna kan även utgöra ingångsport för bakterier och svamp varför en påskyndad sårhäkning är angelägen.

Vid svår eller generaliserad infektion rekommenderas Inf Aciklovir 10 mg/kg x 3 iv. I lindriga fall T Valaciklovir 500 mg x 2 vid herpes simplex eller 1000 mg x 3 vid varicella-zoster.

Vid symtom på influensa rekommenderas antiviral behandling med K Tamiflu 75 mg x 2 i 5 dygn. Behandlingen bör insättas så tidigt som möjligt, helst inom 2 dygn efter symtomdebut. Gäller även för patienter som är vaccinerade mot influensa.

### 3a. Allmänna principer för antibiotikabehandling vid neutropeni

- Beta-laktamantibiotika har en koncentrationsoberoende bakterieavdödande effekt som är långsam för penicilliner och cefalosporiner men relativt snabb för karbapenemer. Det innebär att den tid som serumkoncentrationen överstiger bakteriens MIC-värde har betydelse för behandlingseffekten hos en patient med nedsatt infektionsförsvar. För att nå detta mål eftersträvas en frekvent dosering av preparatet, som inte behöver ges i alltför hög dos.
- Aminoglykosider och kinoloner utövar däremot en snabb, koncentrationsberoende bakterieavdödning, vilket innebär att de kan ges i hög dos med relativt långt doseringsintervall. Aminoglykosiden Nebcina kan således med hänsyn till njurfunktionen doseras 1 gång per dygn enligt följande:

Kreatinin clearance	> 80 ml/min	4,5–7 mg/kg x1
	40-80 ml/min	2,2–4,5 mg/kg x1
	20-39 ml/min	1–2,2 mg/kg x1

Kreatinin-clearance i ml/min kan beräknas enligt formeln:

$$\frac{F \times (140 - \text{ålder}) \times \text{vikt}}{s\text{-kreatinin}}$$

$F \approx 1,0$  för kvinnor

$F \approx 1,2$  för män

## 3b. Intravenös antibiotikaterapi

Den empiriska behandlingen ges med preparat som har brett antibakteriellt spektrum och väldokumenterad effekt. Tre likvärdiga regimer kan användas men kombinationen Ceftazidim/Clindamycin bör vara 3:e handsval. Vid svår sepsis väljes den högre dosen vid val av Meropenem:

- Inj Meropenem 0,5–1 g x 4
- Inj Piperacillin/Tazobactam 4 g x 4
- Inj Ceftazidim 1 g x 4 + Inf Clindamycin 600 mg x 3

Vid svår sepsis bör tillägg av en aminoglykosid (Nebcina) ges som en engångsdos enligt ovan, vilket ökar den baktericida effekten. Viss försiktighet med aminoglykosid om patienten nyligen erhållit cytostatikaterapi med Cisplatin med efterföljande tecken på njurfunktionsnedsättning eller ototoxicitet som tinnitus. Vid eventuell fortsatt behandling med Nebcina bestäms serumkoncentrationen 8 timmar efter given dos och bör då uppgå till 1,5–4 mg/l.

Vankomycin används för behandling av allvarliga, invasiva infektioner orsakade av MRSA eller KNS. Vid behandling av en odlingsverifierad stafylokockinfektion utgår man från laboratoriets MIC-bestämning mot Vankomycin.

- MIC  $\leq$  1 mg/l: 15 mg/kg x 2 iv (1 g x 2 till vuxna med normal njurfunktion).
- MIC = 2 mg/l: 15 mg/kg x 3 iv (1 g x 3 till vuxna med normal njurfunktion).
- MIC > 2 mg/l: Framodlad bakterie är resistent, välj annat preparat.

Till svårt sjuka patienter med normal njurfunktion eller vid svårbehandlade infektioner kan en laddningsdos på 25–30 mg/kg övervägas. När den enskilda dosen av Vankomycin överstiger 1 g förlängs infusionstiden med 1,5–2 timmar.

Serumkoncentrationen av Vankomycin i förprov (omedelbart före nästa dos) bestäms i samband med den fjärde dosen. För optimal behandlingseffekt bör koncentrationen i förprovet uppgå till 15–20 mg/l. Efterprov (toppvärde) behöver inte kontrolleras av terapeutiska eller toxiska skäl.

## 3c. Peroral antibiotikabehandling

Om patienten är septisk påverkad eller har pneumoni ges alltid antibiotika intravenöst. Peroral antibiotikabehandling kan övervägas för

relativt opåverkade patienter med måttlig neutropeni , dvs patienter med låg risk för svår infektion (se skattningsskala sid 8). För empirisk behandling med god effekt på grampositiva och gramnegativa bakterier och hög biotillgänglighet rekommenderas:

- T Ciprofloxacin 500 mg x 2 + K Dalacin 300 mg x 3

## 4. Modifiering av terapin under den första behandlingsveckan

Patientens tillstånd bedöms kontinuerligt. Utvärdering av behandlingseffekten görs efter 3–5 dygn. Om etiologin till infektionen är säkerställd, tex genom positiva blododlingar, så modifieras behandlingen efter resistensmönstret. Det finns i denna situation sällan anledning att fortsätta med en onödigt bred och dyrbar empirisk antibiotikaterapi.

### 4a. Patienten blir afebril inom 3–5 dygn

Om per oral eller intravenös terapi har påbörjats och förloppet är komplikationsfritt: fortsatt med oförändrad terapi eller modifiera efter odlingssvar. Överväg byte från intravenös till per oral terapi enligt rekommendation under rubrik 3:c för lågriskpatient.

### 4b. Patienten är fortfarande febril efter 3–5 dygn

Om man inte har identifierat ett infektionsfokus eller inte erhållit positiva odlingssvar får flera möjligheter övervägas:

- Infektion med bakterier som är resistent mot given antibiotikaterapi, t ex CVK-relaterad infektion med KNS.
- Avaskulärt infektionsfokus, tex abscess som behöver dräneras.
- Patienten har ingen bakteriell infektion.
- Läkemedelsutlöst feber.
- Vid ev riskfaktorer för svampinfektion kan ev svampinfektion misstänkas även vid fortsatt febrilitet efter 3–5 dygn.

Fortsätt med oförändrad terapi såvida inte patientens tillstånd har försämrats. Överväg tillägg av Vankomycin för att täcka in KNS. Om blododlingar inte visar växt av KNS inom 5 dygn kan Vankomycin utsättas.

Vid klinisk försämring och negativa odlingar får diagnostiken drivas vidare och ändring av antibiotikaregim övervägas. Det är viktigt att nya odlingsprover tas innan eventuellt antibiotikabyte äger rum. Lämplig tidpunkt för ny blododling är vid nästa planerade antibiotikados.

Serumkoncentrationen av tidigare givet antibiotikum är då som lägst, vilket ökar möjligheten att odla fram bakterier i provet.

#### 4c. Patienten är fortfarande febril efter 5–7 dygn

Om tillståndet är stabilt och förnyad diagnostik inte gett någon vägledning och neutropeni förväntas vara hävd inom några dygn behöver antibiotikaregimen inte ändras. Om patientens tillstånd fortfarande är påverkat eller försämras drivs diagnostiken vidare och den initiala antibiotikaregimen modifieras. Vid kvarvarande eller nytillkomna lunginfiltrat bör BAL utföras för sedvanlig mikrobiologisk diagnostik. Invasiv svampinfektion får övervägas, vederbörlig svampdiagnostik utföras och antimykotisk behandling påbörjas, särskilt om neutropeni beräknas kvarstå en längre tid.

*Empirisk svampbehandling:*

- Cancidas: Dag 1: 70 mg x1 iv.  
Dag 2 och därefter: 50 mg x1 iv om patienten väger < 80 kg, annars 70 mg x1.

Fortsatt svampbehandling styrs av odlingssvar och känslighetsmönster.

### 5 Durationen av empirisk antibiotikaterapi

Den empiriska antibiotikabehandlingen, oavsett om den har modifierats, bör pågå i minst 7 dygn eller tills halten av neutrofila granulocyter överstiger  $0,5 \times 10^9/L$ . Beakta alltid patientens status.

Hur länge antimikrobiell terapi bör pågå vid bekräftad infektion avgörs av infektionstypen samt durationen och graden av neutropeni. Om blododlingar tyder på CVK-relaterad sepsis orsakad av t ex KNS, S. aureus eller Candida och där fortsatta odlingssvar påvisar kvarstående växt bör kateterbyte övervägas även under pågående behandling.

#### 5a. Patienten blir afebril inom 5–7 dygn

Om ingen infektion påvisats kan antibiotika utsättas när patienten varit afebril i 2 dygn och halten av neutrofila granulocyter överstiger  $0,5 \times 10^9/L$ . Om halten neutrofila granulocyter understiger  $0,5 \times 10^9/L$  bör behandlingen fortsätta.

Om granulocyterna fortfarande understiger  $0,5 \times 10^9/L$  efter 1 vecka kan man överväga att avsluta antibiotikabehandlingen om patienten varit afebril under 5–7 dygn och tillståndet i övrigt är stabilt. Vid eventuell försämring med feberrecidiv tas nya odlingar och antibiotika återinsätts.

## 5b. Patienten är fortfarande febril efter 2 veckor

Om tillägg av antimykotisk terapi under en veckas tid inte har någon effekt, alla odlingar är negativa och neutropeni kvarstår men patientens tillstånd är stabilt kan man överväga att avbryta den antimikrobiella behandlingen.

## 6 Start av tilläggsbehandling med G-CSF

Rekommenderas ej för rutinmässigt bruk. G-CSF kan förkorta durationen av neutropeni men minskar inte feberdurationen eller användningen av antimikrobiell terapi. Det är ej heller dokumenterat att G-CSF reducerar den infektionsrelaterade dödligheten.

I vissa selekterade fall kan start av tilläggsbehandling med G-CSF vara indicerad, tex vid förväntad långvarig grav neutropeni eller vid hög risk för infektionsrelaterade komplikationer.

## 7 Antibiotikaproylax till afebrila patienter med neutropeni

Antibiotikaproylax rekommenderas inte rutinmässigt till afebrila neutropena patienter utan enbart i selekterade fall. Ett undantag är patienter som genomgått benmärgstransplantation efter högdos cytotostatikaterapi som handläggs enligt särskild PM.

Antibiotikaproylax med kinolonpreparat minskar antalet febrila episoder/infektioner hos neutropena patienter som genomgått cytotostatikaterapi. Trots detta rekommenderas inte antibiotikaproylax generellt på grund av:

- Risk för ökad antibiotikaresistens och biverkningar.
- Risk för superinfektion med multiresistenta Gram-positiva bakterier eller svamp.
- Ingen påvisad effekt på letaliteten.

### 7a. Indikationer för antibiotikaproylax

- Förväntad, långvarig grav neutropeni ( $< 0,1 \times 10^9/L$ ).
- Dålig tandstatus (bör dock helst åtgärdas innan cytotostatikaterapi).
- Svår mucositis.
- Intrathorakal expansivitet med risk för obstruktiv pneumoni.

## 7b. Lämpliga preparat för antibiotikaproylax

- Ciprofloxacin** Är väldokumenterat och ges i dosen 500 mg x2 under den neutropena perioden. Ciprofloxacin har god effekt mot Gram-negativa bakterier, inklusive *Pseudomonas aeruginosa*, som kan invadera den cytostatikaskadade slemhinnan och orsaka sepsis. Observera den ökade resistensutvecklingen mot Ciprofloxacin, särskilt hos Gram-negativa bakterier.
- Amoxicillin** Ges i dosen 750 mg x2 vid mucositt i munhåla och svalg till följd av cytostatika- eller radioterapi.

## Uppföljning och rapportering

Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i journalsystemet om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControl PRO.

## Arbetsgrupp

Dokumentet är framarbetat och godkänt av nedanstående.

Göteborg 2014-11-14

Marie Lindh, Verksamhetschef, Verksamhetsområde onkologi

Leif Klint, Specialistläkare, Verksamhetsområde onkologi

Vanda Friman, Överläkare, Verksamhetsområde Infektion

## Referenser

Alison G. Freifeld, Eric J Bow, Kent A. Sepkowitz et al. 2010. Clinical Practice Guideline for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4):e56-e93.

Kern WV, Cometta A, DeBock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:312-318.

Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305-311.

Giske CG, Odenholt I, Kahlmeter G: Nya riktlinjer för Vankomycin vid stafylokockinfektioner. *Läkartidningen* 2010; 107:742.

## Relaterad information

### Faktorer som talar för låg risk för svår infektion hos patienter med neutropeni

- Absolutvärde på neutrofila granulocyter  $>0,1 \times 10^9/L$
- Absolutvärde på monocyter  $>0,1 \times 10^9/L$
- Normal lungröntgen
- Ej alltför avvikande värden beträffande lever och njurfunktion
- Duration av neutropeni mindre än 7–10 dagar
- Ingen infektion på plats för intravenös kateter
- Tidiga tecken på att benmärgen hämtar sig
- Malignitet i remission

Temp topp  $<39,0$  grader C

Inga neurologiska eller mentala symptom

Inga andra sjukdomssymptom förutom feber

### Skattningsskala för identifiering av ”låg-risk” patient med neutropen feber vid feberdebut.

Faktorer	Poäng
Symptomprofil	5
Inga symptom	5
Milda symptom	3
Moderata symptom	
Ingen hypotension	5
Ingen KOL i anamnesen	4
Solid tumör eller ingen uppenbar svampinfektion	4
Ingen dehydrering	3
Ej ineliggande på vårdavdelning vid feberdebut	3
Ålder $<60$ år	2

Feber definieras som ett uppmätt värde av  $>38,3$  alt  $>38,0$  i  $>60$  minuter. Högsta tänkbara poäng är 26. En sammanlagd poängbedömning av  $>21$  poäng indikerar att patienten sannolikt är en ”låg-risk” patient för komplikationer och morbiditet.

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Rutin

**Gäller för:** Verksamhet Onkologi

**Innehållsansvar:** Leif Klint, (leikl), Överläkare

**Granskad av:** Leif Klint, (leikl), Överläkare

**Godkänd av:** Andreas Hallqvist, (andha16), Verksamhetschef

**Dokument-ID:** SU9775-406090012-130

**Version:** 10.0

**Giltig från:** 2025-12-12

**Giltig till:** 2026-08-23