

Handläggning av patienter med solida tumörer eller hematologisk malignitet och neutropen feber efter cytostatikabehandling

Revidering i denna version

Justering i lathund gällande eGFR, för övrigt språklig revision.

Innehållsförteckning

1. Bakgrund och definition	3
2. Initial handläggning	3
3. Initial antimikrobiell terapi	4
3a. Allmänna principer för antibiotikabehandling vid neutropeni	4
3b. Intravenös antibiotikaterapi	5
3c. Peroral antibiotikabehandling.....	6
4. Modifiering av terapin under den första behandlingsveckan	6
4a. Patienten blir afebril inom 3 – 5 dygn	7
4b. Patienten är fortfarande febril efter 3 – 5 dygn	7
4c. Patienten är fortfarande febril efter 5 – 7 dygn	7
5. Durationen av empirisk antibiotikaterapi	8
5a. Patienten blir afebril inom 5 – 7 dygn.....	8
5b. Patienten är fortfarande febril efter två veckor	8
6. Start av tilläggsbehandling med G-CSF.....	8
7. Antibiotikaproylax till afebrila patienter med neutropeni	9
7a. Indikationer för antibiotikaproylax	9
7b. Lämpliga preparat för antibiotikaproylax	9
8. Var vårdas patienten?	9

Referenser	10
Faktorer som talar för låg risk för svår infektion hos patienter med neutropeni	11
Skattningsskala för identifiering av ”lågrisk” patient med neutropen feber vid feberdebut	11
Lathund för handläggning av patienter med neutropen feber efter cytostatikabehandling.....	12

1. Bakgrund och definition

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.

Neutropen feber definieras som neutropeni och muntemperatur $\geq 38,3^\circ$ vid ett enstaka tillfälle eller $\geq 38,0^\circ$ i >1 timme.

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.

Anamnes	Beakta epidemiologiska samband (till exempel vid luftvägsinfektion och gastroenterit).
Status	Glöm ej att noggrant inspektera hudkostymen (exanthem, septiska metastaser, lokala infektionstecken vid ingångsporten för intravaskulära katetrar), slemhinnor i munhåla och svalg och analregionen (perianal abscess).
Kem lab	Hb, LPK, diff, TPK, leverstatus, Na, K, kreatinin och CRP.
Blododling	Två odlingsomgångar från perifert kärl i vardera armen för att minska risken för kontamination med hudbakterier (framför allt KNS) vid provtagningen. Misstänker man endokardit bör tre perifera blododlingar tas. Om patienten har CVK tas även en blododling via denna för att utesluta eller bekräfta katetersepsis. På odlingsremisserna anges alltid att patienten har neutropen feber, vilket antibiotikum patienten behandlas med vid provtagningstillfället samt om odlingsprovet tagits via perifert kärl eller via CVK. Odling från CVK och perifera blododlingar tas samtidigt (inom 10 minuter), och klockslag för provtagningen ska anges på remisser och odlingsflaskor.

Urinodling

Övriga odlingar Avgörs av den kliniska bilden. Sputumodling vid symtom 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.

Röntgen pulm Pneumoni kan förekomma vid feber utan hosta.

3. Initial antimikrobiell terapi

Empirisk antibiotikabehandling inleds snarast efter att adekvata odlingsprover tagits. Rutinmässigt, och alltid om patienten är septiskt påverkad, ges antibiotika intravenöst. Peroral behandling kan övervägas för relativt opåverkade patienter med lätt till måttlig neutropeni (se tabell i slutet av detta 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 lågpatogen 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 terapivikt 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 fem dygn. Behandlingen bör insättas så tidigt som möjligt, helst inom två dygn efter symtomdebut. Gäller även för patienter som är vaccinerade mot influensa.

3a. Allmänna principer för antibiotikabehandling vid neutropeni

- Betalaktamantibiotika 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 (Tobramycin) kan således med hänsyn till njurfunktion doseras en gång per dygn enligt följande:

Kreatininclearance	> 80 ml/min	5 – 7 mg/kg x 1
	40 – 80 ml/min	2,2 – 4,5 mg/kg x 1
	20 – 39 ml/min	1 – 2,2 mg/kg x 1

Kreatininclearance i ml/min kan beräknas enligt formeln:

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

F f \approx 1,0 för kvinnor

F \approx 1,2 för män

En kalkylator för beräkning av kreatininclearance hittas på <https://www.egfr.se/>

Aminoglykosider ska undvikas under pågående behandling och inom en månad efter avslutad behandling med Cisplatin och Carboplatin på grund av kraftigt ökad risk för nefrotoxicitet och ototoxicitet. Kontakta vid behov infektionskonsult.

3b. Intravenös antibiotikaterapi

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

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

Vid svår sepsis/septisk chock bör tillägg av en aminoglykosid (Tobramycin) ges som en engångsdos enligt ovan, vilket ökar den baktericida effekten. Försiktighet med aminoglykosid om patienten nyligen erhållit cytostatikaterapi med Cisplatin, se ovan. Vid fortsatt behandling med Tobramycin 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 = 2 mg/l: 15 mg/kg x 3 iv (1 g x 3 till vuxna med normal njurfunktion).
- MIC \geq 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, max 2 g. 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. Fortsatta Vancomycinkoncentrationer kontrolleras som förprov 2 – 3 gånger per vecka. Vid Vancomycinbehandling rekommenderas kontakt med infektionskonsult.

3c. Peroral antibiotikabehandling

Om patienten är septiskt påverkad eller har pneumoni ges alltid antibiotika iv. Peroral behandling kan övervägas till opåverkade patienter med lätt till måttlig neutropeni och som inte är högfebrila (se tabell och skattningsskala i slutet av detta PM).

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, till exempel 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 peroral eller intravenös terapi har påbörjats och förloppet är komplikationsfritt:

fortsätt med oförändrad terapi eller modifiera efter odlings svar.

Överväg byte från intravenös till peroral terapi enligt rekommendation under rubrik 3c för lågriskpatient.

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

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

1. Infektion med bakterier som är resistent mot given antibiotikaterapi, t ex CVK-relaterad infektion med KNS.
2. Avaskulärt infektionsfokus, till exempel abscess som behöver dräneras.
3. Patienten har ingen bakteriell infektion
4. Läkemedelsutlöst feber
5. Vid riskfaktorer för svampinfektion kan svampbehandling övervägas, se under 4 c.

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 fem dygn kan Vankomycin utsättas.

Vid klinisk försämring och negativa odlingar får diagnostiken drivas vidare och ändring av antibiotikaregim övervägas. Det är viktigt att nya odlingar 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 neutropenin 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. I dessa fall rekommenderas kontakt med infektionskonsult.

Empirisk svampbehandling

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

Fortsatt svampbehandling styrs av odlings svar 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 neutropenin. Om blododlingar påvisar Candida bör patientens CVK dras. Om ny CVK är nödvändig skall denna läggas i annat kärl under pågående antimykotisk behandling. CVK-byte kan övervägas också vid blododlingsfynd av KNS eller S aureus och misstanke om CVK-relaterad sepsis.

5a. Patienten blir afebril inom 5 – 7 dygn

Om ingen infektion påvisats kan antibiotika utsättas när patienten varit afebril i två 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 en 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 två veckor

Om tillägg av antimykotisk terapi under en veckas tid inte har någon effekt, alla odlingar är negativa och neutropenin 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 neutropenin men minskar inte feberdurationen eller användning 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 ($<0,1 \times 10^9 >5 - 7$ dagar) eller vid hög risk för infektionsrelaterade komplikationer.

7. Antibiotikaprofylax till afebrila patienter med neutropeni

Antibiotikaprofylax rekommenderas inte rutinmässigt till afebrila neutropena patienter utan enbart i selekterade fall. Ett undantag är patienter som genomgått benmärgstransplantation efter högdos cytotostatikaterapi. Dessa patienter handläggs av hematologen.

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

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

7a. Indikationer för antibiotikaprofylax

- Förväntad, långvarig grav neutropeni ($<0,1 \times 10^9/L > 5-7$ dagar).
- Dåligt tandstatus (bör dock helst åtgärdas före cytotostatikaterapi).
- Svår mucosit.
- Intrathorakal expansivitet med risk för obstruktiv pneumoni.

7b. Lämpliga preparat för antibiotikaprofylax

Ciprofloxacin Är väldokumenterat och ges i dosen 500 mg x 2 under den neutropena perioden. Ciprofloxacin har god effekt mot gramnegativa bakterier, inklusive *Pseudomonas aeruginosa*, som kan invadera den cytotostatikaskadade slemhinnan och orsaka sepsis. Observera den ökade resistensutvecklingen mot Ciprofloxacin, särskilt hos gramnegativa bakterier.

Amoxicillin Ges i dosen 750 mg x 2 vid mucosit i munhåla och svalg till följd av cytotatika- eller radioterapi.

8. Var vårdas patienten?

Patienter med neutropen feber som inte är under behandling på hematologen vårdas som regel på vanligt enkelrum på hemmakliniken. Patienter med hematologisk sjukdom bedöms i samråd med hematologbakjour avseende vårdnivå och vårdplats, i synnerhet vid pågående cytotostatikabehandling.

Referenser

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Giske CG, Odenholt I, Kahlmeter G: Nya riktlinjer för Vankomycin vid stafylokockinfektioner. Läkartidningen 2010; 107:742.

Detta PM är en reviderad version av Riktlinjer för handläggning av neutropena patienter vid verksamhetsområde onkologi, SU/Sahlgrenska 2024-08-25.

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

- Absolutvärde på neutrofila granulocyter $\geq 0,1 \times 10^9/L$
- Absolutvärde på monocyter $\geq 0,1 \times 10^9/L$
- 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 symtom
- Inga andra sjukdomssymtom förutom feber

Skattningsskala för identifiering av "lågrisk" patient med neutropen feber vid feberdebut.

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

Feber definieras som ett uppmätt värde av $\geq 38,3$ alternativt $\geq 38,0$ i ≥ 60 minuter. Högsta tänkbara poäng är 26. En sammanlagd poängbedömning av ≥ 21 poäng indikerar att patienten sannolikt är en "lågriskpatient" för komplikationer och morbiditet.

Lathund för handläggning av patienter med neutropen feber efter cytostatikabehandling

Med neutropeni avses ett totalvärde på neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9$. Neutropen feber definieras som neutropeni och muntemperatur $\geq 38,3^\circ$ vid ett enskilda tillfälle eller $\geq 38,0^\circ$ i > 1 timma. Utförliga riktlinjer finns i särskilt PM för handläggning av patienter med neutropen feber efter cytostatikabehandling. Kontakta vid behov infektionsbakjour.

Initial handläggning

1. Noggrann anamnes och status. Inspektera även hudkostym och eventuella ingångsportar för PVK/CVK/port-a-cath.
2. Lab: Hb, LPK med diff, TPK, CRP, Na, Krea, leverstatus.
3. Odlingar: 2 perifera blododlingar, helst en från vardera armen, om CVK även blododling dragen ur denna, urinodling, odling från uppenbart infektionsfokus, till exempel CVK-insticksställe. Ange på remissen att det rör sig om patient med neutropen feber, eventuellt pågående antibiotikabehandling och planerad antibiotikabehandling samt om blododling är tagen perifert eller dragen ur CVK.
4. Eventuell röntgen pulm.
5. Övrig provtagning och undersökningar utifrån klinisk bild.

Antibiotikaval

- Regeln är att antibiotika initialt ges intravenöst till dessa patienter, i synnerhet om patienten är septiskt påverkad.

Antibiotikaval:

Inj Piperacillin/Tazobactam 4 g x 4
Inj Meronem 0,5 – 1 g x 4
Inj Ceftazidim 1 g x 4 + Inf Clindamycin 600 mg x 3
(tredjehandsval)

- Vid svår septisk sjukdomsbild ge tillägg av aminoglykosid (Tobramycin) som engångsdos. Dosering följer kreatininclearance:

>80 ml/min	5 – 7 mg/kg x 1
40 – 80 ml/min	2,2 – 4,5mg/kg x 1
20 – 39 ml/min	1 – 2,2 mg/kg x 1.

Vid eventuell fortsatt aminoglykosidbehandling ska koncentrationsprov tas 8 timmar efter given dos och värdet bör då uppgå till 1,5 – 4 mg/l.

Aminoglykosider ska undvikas under och 1 månad efter behandling med Cisplatin och Carboplatin.

Inläggningsrutin

Patienter med neutropen feber vårdas på enkelrum på hemmakliniken.
Vid behov kontaktas infektionsbakjour.

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: NU-sjukvården, Hematologi-hud-infektionssjukvård

Innehållsansvar: Johanna Karlsson, (johka3), Överläkare

Godkänd av: Erika Axelsson, (eriox), Verksamhetschef

Dokument-ID: NU10071-1782031320-216

Version: 12.0

Giltig från: 2025-10-20

Giltig till: 2027-10-20