

Gäller för: Verksamhet Onkologi

Giltig från: 2026-06-26

Innehållsansvar: Leif Klint, (leikl), Överläkare

Giltig till: 2028-06-25

Granskad av: Leif Klint, (leikl), Överläkare

Godkänd av: Andreas Hallqvist, (andha16), Verksamhetschef

Neutropena patienter inom vo onkologi handläggning

Revideringar i denna version

Ändrat lite beträffande antibiotikaval.

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 grav 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 (tex vid luftvägsinfektion och gastroenterit).
Status	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).
Kem lab	Hb, LPK med neutrofila, TPK, leverstatus, kreatinin och CRP.
Blododling	1 flaskpar från perifert kärl tages samt även 1 flaskpar om patienten har en central infart. Misstänker man endokardit bör 3 perifera blododlingar tas. På odlingsremisserna anges <i>alltid</i> att patienten har <i>neutropen feber</i> , vilket antibiotikum patienten behandlas med vid provtagningsstillfället samt om odlingsprovet tagits via perifert kärl eller via central infart.
Urinodling	
Övriga odlingar	Avgörs av den kliniska bilden. Sputumodling vid symptom på nedre luftvägsinfektion och sårodling från hudlesioner. NPH-odling kan övervägas vid luftvägssymptom om det ej går att få sputumodling . Överväg snabbtest för influensa/ Covid/RS om misstanke föreligger. Vid lokala infektionstecken i huden kring en central infart bör denna avlägsnas. Skicka kateterspetsen för odling och ta 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. 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 Rutin).

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).

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. Linezolid och daptomycin är alternativ även vid neutropeni, rådgör med infektionsläkare.

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 snabb-PCR och om positivt påbörja med antiviral behandling med K Tamiflu 75 mg x 2 i 5 dygn. Dosreduktion vid nedsatt njurfunktion. Behandlingen bör sättas så tidigt som möjligt, Gäller även om patienten blivit vaccinerad mot influensa.

3a. Allmänna principer för antibiotikabehandling vid neutropeni

- Beta-laktamantibiotika har en koncentrationsberoende bakterieavdödande effekt. För att ha serumkoncentration över bakteriens MIC-värde eftersträvas en frekvent dosering av preparatet, som inte behöver ges i alltför hög dos. Vid septisk chock och IVA-vård kan kontinuerlig infusion vara aktuellt.
- Aminoglykosid kan vara aktuellt som tillägg till betalaktam (ej till karbapenem) vid svår sjukdomsbild alternativt vid känt/misstänkt avancerat resistensmönster. I det senare fallet rekommenderas i första hand amikacin 15-30 mg/kg.

3b. Intravenös antibiotikaterapi

Den empiriska behandlingen ges med preparat som har brett antibakteriellt spektrum och väldokumenterad effekt. Tre likvärdiga regimer kan användas men ceftazidim/clindamycin används inte till högriskpatienter. Undviks även vid svår mukositis samt vid fokala infektionssymtom från luftvägar, mjukdelar eller buk.

- Inj Piperacillin/Tazobactam 4 g x 4
- Inj Meropenem 1 g x 3
- Inj Ceftazidim 2 g x 4

Vid sepsis kan tillägg av en aminoglykosid ges som en engångsdos enligt ovan. Ge inte aminoglykosid vid kronisk njursvikt med eGFR < 30 mL/min. Viss försiktighet också om patienten nyligen erhållit

cytostatikaterapi med Cisplatin med efterföljande tecken på njurfunktionsnedsättning eller ototoxicitet som tinnitus.

Vankomycin används för behandling av allvarliga, invasiva infektioner orsakade av MRSA, KNS och ibland Enterococcus faecalis.

Vidbehandling av en odlingsverifierad stafylokockinfektion doseras Vankomycin 15 till 20 mg/kg kroppsvikt var 8:e till 12:e timme enligt SU Rutin.

Serumkoncentrationen av Vankomycin i förprov (omedelbart före nästa dos) bestäms inför dos efter 24 timmar. För optimal behandlingseffekt bör koncentrationen i förprovet uppgå till 10–20 mg/l (MRSA: 15-20 mg/L).

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), och kan handläggas polikliniskt. För empirisk behandling med god effekt på grampositiva och gramnegativa bakterier och hög biotillgänglighet rekommenderas:

- T Ciprofloxacin 750 mg x 2 + Amoxicillin/Clavulansyra 875/125 mg x 3
- Vid pencillinallergi kan klindamycin 300-450 mg x 3 används istället för Amoxicillin/Clavulansyra

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 odlings svar. 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 resistenta mot given antibiotikaterapi, t ex CVK-relaterad infektion med KNS.
- Avaskulärt infektionsfokus, t ex 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 3-5 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 rutinemässigt 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 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 cytostatikaterapi som handläggs enligt särskild PM.

Antibiotikaprofylax med kinolonpreparat minskar antalet febrila episoder/infektioner hos neutropena patienter som genomgått cytostatikaterapi. Trots detta rekommenderas inte antibiotikaprofylax 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 antibiotikaprofylax

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

7b. Lämpliga preparat för antibiotikaprofylax

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 x 2 vid mucositis 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

Andreas Hallqvist, Verksamhetschef, Verksamhetsområde onkologi
Leif Klint, Överläkare, Verksamhetsområde onkologi
Ulrika Snygg-Martin, 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 inneliggande 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: 11.0

Giltig från: 2026-06-26

Giltig till: 2028-06-25