

Neutropen feber - utredning och behandling läk, HEM 13556

Innehåll

Innehåll.....	1
Syfte och omfattning.....	2
Bakgrund.....	2
Termer och förkortningar.....	2
Utredning av patienter med neutropen feber.....	2
Allmänt.....	2
Klinisk kemi.....	3
Bakterieodlingar.....	3
Virusdiagnostik.....	3
Röntgen.....	4
Bronkoskopi.....	4
Terapivikt.....	4
Antibiotikabehandling av patienter med neutropen feber.....	4
Allmänt.....	4
Primärt val av antibiotika.....	4
Vid mikrobiologiskt verifierad infektion.....	5
Handläggning av neutropen feber-patienter med fortsatt feber efter 72 timmars empirisk antibiotikabehandling.....	5
Kliniskt dokumenterad infektionsfokus (lungor, buk, central infarkt, annat).....	5
Algoritm för utredning av patienter med feber efter 72 tim antibiotika.....	7
Fortsatt antibiotikabehandling 24–48 timmar efter feberfrihet.....	8
Behandling av misstänkt, sannolik eller bevisad svampinfektion.....	8
Behandling av Pneumocystis jiroveci pneumoni (PJP).....	9
Granulocyttransfusion.....	9
Avsteg från beskriven rutin.....	9
Referenser.....	9
Dokumenthistorik.....	10

Syfte och omfattning

Detta behandlingsprogram riktar sig till läkare och omfattar standardrutiner vid sektionen för Hematologi (HEM) för utredning och behandling av patienter med neutropen feber. Gott samarbete mellan personal vid HEM och med infektionskonsulterna är en nödvändighet eftersom många infektioner är ovanliga och speciell utredning eller behandling kan krävas. Dessa specialfall behandlas inte i detta övergripande dokument.

Detta PM omfattar patienter ≥ 18 år. För barn se [Feber efter HSCT, BARN 18488](#).

Bakgrund

Infektioner är viktiga och vanliga komplikationer vid behandling av patienter med hematologiska maligniteter. Snabb handläggning är viktig för att minska risken för svåra och potentiellt fatala infektioner. Tidigt under den neutropena fasen efter HSCT (ca dag 0–30) orsakas infektionerna oftast av vanliga (grampositiva eller gramnegativa) bakterier och ibland även av svamp. Även efter att neutrofilantalet stigit över $0,5 \times 10^9/L$ är patienterna oftast gravt immundefekta och har ökad risk för s.k. opportunistiska infektioner.

Termer och förkortningar

BAL	Bronkoalveolärt lavage
CMV	Cytomegalovirus
EBV	Epstein-Barr-virus
FOU	Feber av okänd orsak
HEM	Sektionen för hematologi
HSCT	Hematopoetisk blodstamcellstransplantation
KNS	Koagulasnegativa stafylokker
LP	Lumbalpunktion

Utredning av patienter med neutropen feber

Allmänt

För korrekt tolkning av infektionsutredning är det av grundläggande betydelse att anamnes och status är adekvata, inkluderande även ev. icke-hematologiska underliggande sjukdomar, insjuknande, feber/frossa, andra symtom; grad och typ av allmänpåverkan (koagulation, cirkulation, respiration, inklusive andningsfrekvens), hud/slemhinnesymtom och statusfynd. Förekomst av resistent bakterier eller ökad risk för sådan ska beaktas.

Beakta att steroidbehandling kan maskera feber och andra infektionssymtom.

Klinisk kemi

Utöver mikrobiologisk diagnostik och hematologisk diagnostik bör lever- och njurfunktionsprover tas. CRP tas i regel dagligen.

Bakterieodlingar

Känsligheten med bakteriella odlingar försämras drastiskt efter insatt antibiotikaterapi. Odlingar skall alltså alltid tas **före** insättande av antibiotika!

Vid feber eller vid andra infektionssymtom görs följande:

- *Blododling* skall göras på alla patienter med påverkat allmäntillstånd, feber eller frossa.
 - *Volymen* är avgörande för möjligheten att diagnostisera bakteremi, helst 40 ml. Flera *provtagningar* är sällan avgörande för möjligheterna till korrekt tolkning med undantag för att provtagning från central infart bör kompletteras med provtagning från perifer ven.
 - I normalfallet tas två odlingar. En odling tas från central infart + en från perifer ven. Ange på remissen provtagningsställe samt tidpunkt för provtagningen.
 - En enda provtagning/stick med 20–40 ml blod till 4 flaskor (2 aeroba + 2 anaeroba) är acceptabelt hos svårstuckna patienter.
 - Blododling behöver inte invänta att patienten får frossa även om sannolikheten att fånga bakterier i blodet är högre vid begynnande frossa.
 - Tidpunkt för upprepade odlingar, var god se nedan (terapisvikt).

Dessutom bör följande odlingar övervägas beroende på klinik:

- Urin (alltid om KAD)
- Vid luftvägssymtom odling från nasofarynx och sputum (helst inducerat)
- Legionella- och pneumokockantigen i urin
- Svalg vid misstanke om tonsillit och vid särskilda frågeställningar. Frågeställning ska anges på remissen
- Misstänkta lokala foci som sår, inkluderande insticksställe vid central infart
- Vid diarré tas faecesprov för allmän odling samt prov *Clostridium difficile* toxin. Om klinisk misstanke på Norovirusinfektion (calicivirus) tas även prov för Norovirus-PCR
- Svampodling från svalg, urin, faeces hos patienter med neutropeni >7 dagar (kolonisering?)

Virusdiagnostik

Vid luftvägssymptom kan följande övervägas:

- PCR influensa och RSV från nasopharynxsekret för influensa under säsong eller PCR-Luftvägsblock som också inkluderar andra luftvägsvirus (t ex RSV, parainfluenza, adenovirus) när misstänkta symptom föreligger (alltid vid allogen HSCT)
- PCR från blåsskrap vid misstanke på herpes simplex eller herpes zoster
- Patienter med misstanke om virusorsakad CNS-infektion skall diskuteras med infektionskonsult
- När misstanke finns på CMV-, EBV- eller adenovirusinfektion skall motsvarande PCR-prover tas från plasma, och vid behov även från andra provlokaler som t ex BAL eller likvor. Var god se [Virusinfektioner hos patienter med hematologisk sjukdom, HEM 13922](#).

Röntgen

Lungröntgen bör utföras vid symtom som kan härröra från nedre luftvägarna. Hos patienter med hög risk för svampinfektion eller andra opportunistiska infektioner såsom vid allogena HSCT och induktionsbehandling av akut leukemi, utförs dock CT thorax direkt (istället för lungröntgen). CT thorax, bihålor och buk tas utan kontrast som svamputredning. Var god se även nedan (terapisvikt).

Bronkoskopi

Vida indikationer för bronkoskopi med BAL när lunginfiltrat konstaterats och vid kliniskt förlopp eller röntgenfynd talande för pneumoniprogress.

Provtagning vid bronkoskopi: Var god se [Bronkoalveolärt lavage, BAL, vuxen patient med hematologisk sjukdom, HEM 13451](#).

Terapisvikt

Vid terapiavvikelse, dvs. försämring under pågående behandling alternativt kvarstående feber och dåligt allmäntillstånd efter ≥ 3 dygns behandling, bör patienten genomgå ny klinisk undersökning och provtagning, inklusive odlingar. Antibiotikaresistent feber $>5-7$ dagar kan representera det naturliga förloppet av bakteriell infektion vid neutropeni, men också orsakas av infektion med resistent bakterier, invasiv svampinfektion, virusinfektioner, avstängda bakteriella infektioner, mykobakterieinfektion, tumörfeber, ”drug fever” eller svår mukositis.

- I. Tag förnyade blododlingar enligt ovan före nästa antibiotikados.
- II. Svampdiagnostik: CT thorax, bihålor och övre buk. Aspergillusantigen (galaktomannan-ELISA) och Betaglucan i serum. Överväg ny provtagning efter 2-3 dagar om negativprov eller gränsvärde. Var god se [Svampinfektioner hos vuxen patient med hematologisk sjukdom, HEM 13562](#).
- III. Vida indikationer för bronkoskopi i de fall lunginfiltrat konstaterats.

Antibiotikabehandling av patienter med neutropen feber

Allmänt

Enhetliga antibiotikabehandlingsriktlinjer är av grundläggande betydelse vid handläggning av patienter med neutropen feber. Studier har visat att mediantiden till feberfrihet är 4–5 dagar även vid behandling med adekvata antibiotika (De Pauw 1994). Därför är det inte meningsfullt att hos icke-allmänpåverkade patienter utan odlingsverifierad infektion eller specifika infektionsfokus (var god se nedan) byta antibiotika under de första 72 timmarna.

Det är önskvärdt diskutera med infektionskonsult om behandling planeras som avviker från de överenskomna rutinerna. Sådana avvikelser måste vara dokumenterade i patientens journal.

Primärt val av antibiotika

- Vid neutropen feber utan fokala symtom prioriteras piperacillin-tazobaktam (4 g x 4) eller ceftazidim (1 gram x 4)
- Piperacillin-tazobactam (4 g x 4) prioriteras vid mukositis, sår i munhålan, luftvägssymptom eller hudinfektion.
- Meropenem/imipenem (500 mg x 4) eller Piperacillin-tazobactam (4 g x 4) prioriteras vid buksymptom och vid kolonisering med ESBL (Meropenem är förstahands val här).

- Patienter med sepsis eller septisk chock behandlas med imipenem eller meropenem. En engångsdos aminoglykosid kan övervägas vid septisk chock som tillägg till empirisk behandling. (var god se [Handläggning av sepsis och svår sepsis vid HEM 13563](#)).
- Vid klar misstanke på infektion relaterad till central infarkt, speciellt om ömhet eller rodnad över infarten (tunnel, dosa, insticksställe), bör i regel vancomycin iv läggas till bredspektrumantibiotika utan att invänta odlingssvar. Var god se [Vancomycinanvändning och koncentrationsprovtagning, HEM 13570](#)

Vid mikrobiologiskt verifierad infektion

1. Anpassa antibiotika.
2. Vid infektion med koagulasnegativa stafylokokker (KNS) skall tillägg av vancomycin (eller daptomycin som andra hand) övervägas. Om en patient svarar på primär antibiotikabehandling behöver behandlingen oftast inte ändras. Febern misstänks då komma från annan orsak eftersom KNS-kolonisering av centrala infarter är vanliga och växten i blododlingen kan då representera en kliniskt icke signifikant förorening. Var god se nedan om indikationer för vancomycin tillägg vid neutropen feber.
3. Infektion med alfa-hemolyserande streptokocker: Patienter med allmänpåverkan, prechock/chock eller tecken på ARDS ges tillägg av steroider vanligen prednisolon 40 mg x1 dagligen iv alternativt Solu-Cortef® 50 mg x 4 iv dagligen, överväg tillägg av vancomycin.
4. *Clostridium difficile* diarré behandlas i första hand med vancomycin p.o (tablett eller lösning) eller som andrahandspreparat metronidazol p.o. (alt iv om p.o. ej möjligt) i 10–14 dagar. Om patienten svarar kliniskt på denna behandling tas inte ytterligare prover under eller efter behandlingen. Vid recidiv överväg byte till fidaxomicin (Dificlir®) eller kombinationsbehandling, kontakta gärna infektionskonsult.
5. Överväg borttagning av central infarkt vid fortsatt feber och fortsatt positiva odlingar hos patienter med bakteriemi trots adekvat antibiotikabehandling.

Handläggning av neutropen feber-patienter med fortsatt feber efter 72 timmars empirisk antibiotikabehandling

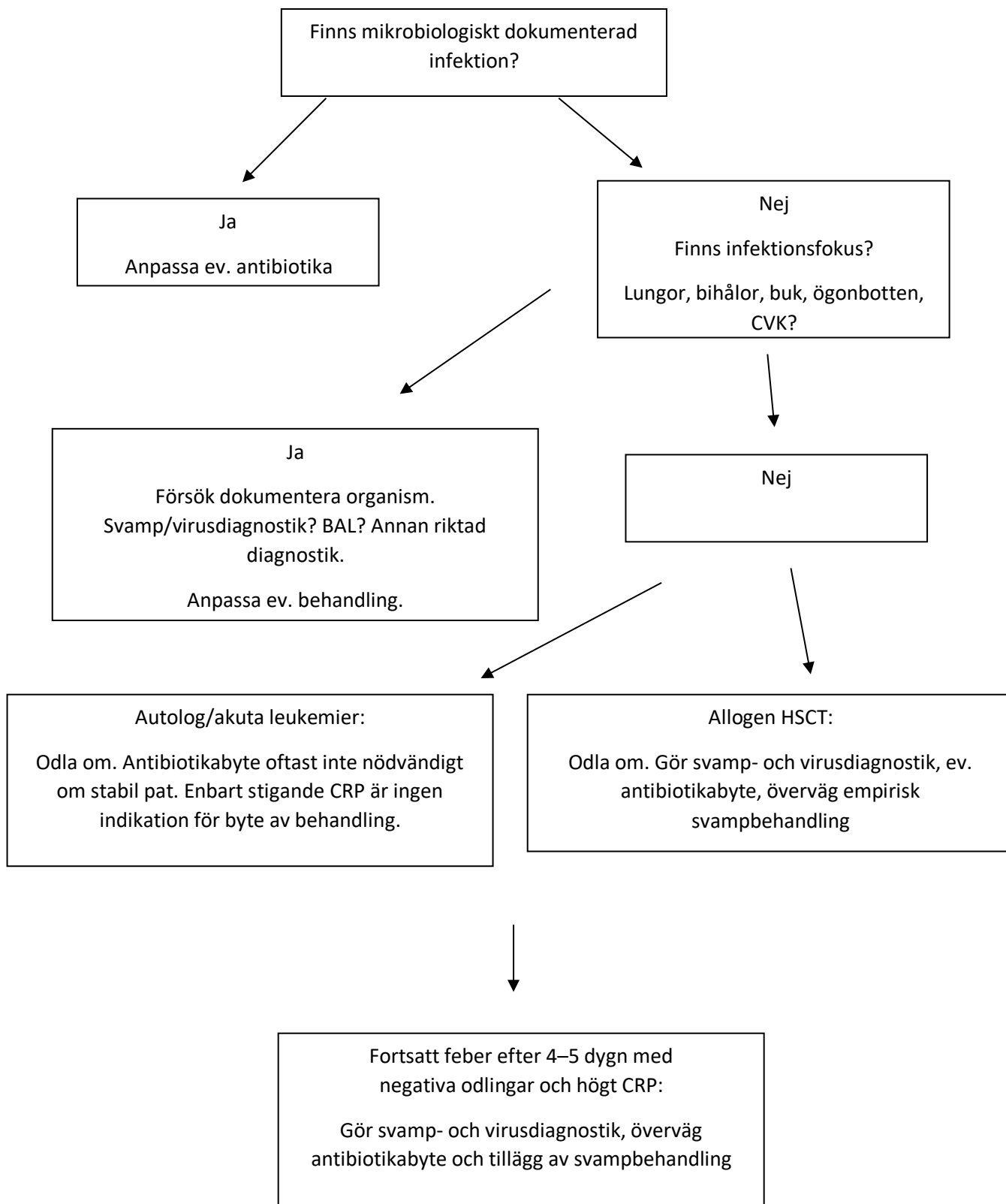
Kliniskt dokumenterad infektionsfokus (lungor, buk, central infarkt, annat)

1. Försök att identifiera en mikroorganism! (BAL? Annan riktad diagnostik? Se ovan).
2. Överväg antibiotikabyte.
3. Överväg tillägg av metronidazol vid svåra buksymptom.
4. Vid pneumoni: överväg behandling mot *Pneumocystis jiroveci*, aspergilluspneumoni eller annan atypisk pneumoni t ex legionella beroende på klinisk bild och utredningsresultat efter t ex CT och eventuell bronkoskopi med lavage (BAL).
5. Finns det indikation för vancomycinbehandling?
 - Klinisk bild som vid djup central infarkts infektion (cellulit med/utan bakteriemi)
 - Försämring med sepsis/septisk chock hos neutropen/immunsupprimerad patient trots adekvat bredspektrum antibiotikabehandling
 - Patient med klinisk försämring trots pågående bredspektrumantibiotikabehandling där preliminär svar på blododling påvisar växt av grampositiva kokker
 - Definitivt svar på blododling med växt av KNS, MRSA eller E. Faecium
 - Patient med alfastreptokockbakteremi med snabb försämring av kliniskt tillstånd (denna indikation är inte väldokumenterad)

- Obs. viktigt med adekvat laddningsdos av vancomycin. Var god se [Vancomycinanvändning och koncentrationsprovtagning, HEM 13570](#)
6. Finns det indikation för borttagning av central infart?
 - ihållande bakteriemi
 - tunnelinfektion
 - klinisk progress av infektion i central infart
 - Svårbehandlade patogener: Staph aureus, Pseudomonas, Candida, Bacillus, Corynebacterium, Mycobacterium
 - endokardit
 - septiska embolier
 7. Vid CNS-infektion skall LP + CT/MR skalle alltid göras. Om det finns misstanke på bakteriell meningit ges behandling med högdos meropenem. Om misstanke finns på virus meningit/encefalit skall högdos aciklovir övervägas efter det att adekvat diagnostik (PCR för HSV och VZV på CSF) utförts.
 8. Överväg empirisk svampbehandling. Var god se [Svampinfektioner hos vuxen patient med hematologisk sjukdom, HEM 13562](#).

Nästa sida: Algoritm för utredning av patienter med feber efter 72 tim antibiotika

Algoritm för utredning av patienter med feber efter 72 tim antibiotika



Fortsatt antibiotikabehandling 24–48 timmar efter feberfrihet

1. **FOU (Fever of Unknown Origin) patienter:** Överväg efter noggrann klinisk genomgång och patientinformation utsättning av intravenös antibiotika 48 timmar efter feberfrihet. För fortsatt behandling se tabell 1.
2. **Klinisk eller mikrobiologisk dokumenterad infektion:**
 - a. Om patienten inte längre är neutropen så överväg efter noggrann klinisk genomgång och patientinformation utsättning av iv antibiotika 48 timmar efter feberfrihet.
 - b. Efterföljande behandling med perorala antibiotika kan behövas i speciella fall t ex till patienter med gramnegativ bakteriemer eller pneumoni som har fått en kortare intravenös antibiotikakur (var god se tabell nedan).
 - c. Lång tids antibiotikabehandling kan behövas vid vissa specifika infektioner t ex stafylokocker, infektion i central infarkt, mjukdelsinfektioner, mm
 - d. Om patienten fortfarande är neutropen vid feberfrihet så fortsatt med intravenös antibiotika tills 5 dagars feberfrihet.

Tabell 1: Rekommendationer för fortsatt per oral antibiotikabehandling i vissa fall där iv antibiotika utsatts men där det bedöms för tidigt att sätta ut antibiotika helt.

Diagnos/ lokalisering av infektion	Fortfarande neutropen vid feberfrihet	Inte längre neutropen vid feberfrihet
Hud/mjukdelsinfektion	Ciprofloxacin + klindamycin	Klindamycin/ alt. Heracillin (isoxazolylpc)
Pneumoni/ bronkit	Ciprofloxacin + amoxicillin-klavulansyra	Ciprofloxacin + amoxicillin-klavulansyra
Anala sår/infektion	Ciprofloxacin + amoxicillin-klavulansyra eller metronidazol	Amoxicillin-klavulansyra eller ciprofloxacin + metronidazol
Tand/munhåleinfektioner	Ciprofloxacin + amoxicillin-klavulansyra	Amoxicillin-klavulansyra
FUO	Ciprofloxacin ± amoxicillin-klavulansyra	
Positivt odlingsvar	Specifik behandling	Specifik behandling

Behandling av misstänkt, sannolik eller bevisad svampinfektion

Var god se [Svampinfektioner hos vuxen patient med hematologisk sjukdom, HEM 13562](#) och infektionsklinikens PM: [Pneumocystispneumoni vid hematologisk eller annan malignitet DocPlusSTYR-15815](#).

Behandling av Pneumocystis jiroveci pneumoni (PJP)

Trimetoprim-sulfa (Bactrim/Eusaprim®) i hög dos är förstahandsbehandling. Vid allvarlig infektion med påverkad andningsfunktion kan prednisolon övervägas att ges samtidigt som antibiotika. Klindamycin 600 mg x 3 iv + Primaquin 30 mg x 1 po är alternativ vid sulfaallergi men val av behandling bör diskuteras med infektionskonsult. Se [infektionskliniken PM: Pneumocystispneumoni vid hematologisk eller annan malignitet DocPlusSTYR-15815](#).

Granulocyttransfusion

Granulocyttransfusioner från G-CSF-stimulerade donatorer har prövats hos patienter med långdragen neutropeni och svårbehandlade svamp- eller mjukdelsinfektioner. Kontrollerade studier saknas och granulocyttransfusioner rekommenderas därför enbart till noggrann selekterade komplicerade infektionsfall där nyttan anses överväga risken för biverkningar.

Avsteg från beskriven rutin

Vid avsteg från beskriven rutin bör orsaken dokumenteras i patientjournal i Cosmic.

Referenser

Alla dokument med ID-nummer finns tillgängliga via Region Uppsalas dokumentplattform DocPlus <http://publikdocplus.regionuppsala.se/> där inget annat anges. Alla dokument med ändelse HEM är skapade av sektionen för Hematologi. Länkar hämtade 2018-12-05 där inget annat anges.

[Bronkoalveolärt lavage, BAL, vuxen patient med hematologisk sjukdom, HEM 13451](#)

[Feber efter HSCT, BARN 18488](#)

[Handläggning av sepsis och svår sepsis vid HEM 13563](#)

[Pneumocystispneumoni vid hematologisk eller annan malignitet DocPlusSTYR-15815 \(2017\)](#). VO Infektionssjukdomar.

[Svampinfektioner hos vuxen patient med hematologisk sjukdom, HEM 13562](#)

[Vancomycinanvändning och koncentrationsprovtagning, HEM 13570](#)

[Virusinfektioner hos patienter med hematologisk sjukdom, HEM 13922](#)

Antifungal therapy in patients with hematological malignancies: how to avoid overtreatment? Cherif H, Kalin M, Björkholm M. Eur J Haematol. 2006 Oct;77(4):288-92. Epub 2006 Jul 19.

The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. Cherif H, Johansson E, Björkholm M, Kalin M. Haematologica. 2006 Feb;91(2):215-22.

A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. Cherif H, Björkholm M, Engvall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R, Kalin M. Scand J Infect Dis. 2004;36(8):593-600.

Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. Gea-Banacloche J. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:414-22. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.414.

Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M; Infectious Diseases Working Party (AGIHO); German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2013 Apr;92(4):433-42.

Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. J Clin Oncol. 2013 Feb 20;31(6):794-810.

European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. Haematologica. 2013 Dec;98(12):1826-35.

Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, Krüger W, Link H, Neumann S, Ostermann H, Panse J, Penack O, Rieger C, Schmidt-Hieber M, Silling G, Südhoff T, Ullmann AJ, Wolf HH, Maschmeyer G, Böhme A. Ann Hematol. 2014 Jan;93(1):13-32.

Dokumenthistorik

Version	Orsak / ändring	Datum
1 XD419	Författare: Honar Cherif (sektionschef), Kristina Carlson (öl), Heléne Hallböök (öl), Martin Höglund (öl), Karlis Pauksens (öl, VO Infektionssjukdomar) Granskare: Merete Adegunle (kvalitetsutvecklare) Kompetensansvarig: Kvalitetsutvecklare för e-post	2014-05-26
2	Utökad omfattning. Tillägg specifik urinodling, rtg för högrisk-pat vid opportunistisk infektion, utred vid encefalitbild, FOU, info i tabell 1, läkemedel vid PCP, länkar. Granskare: Honar Cherif, Karlis Pauksens, Martin Höglund, Kristina Carlson, Merete Adegunle	2016-08-19
1 13556	Länk till dokumentet i Centuri	2017-01-02
2	Överfört innehåll till DocPlus. Uppdaterat HEM-länkar. Ej faktagranskad.	2017-10-17
3–8	Tekniska problem med publicering åtgärdade av DocPlus-förvaltning. Förkortat titel.	2017-10-26
9	Ändringar under rubrikerna Virusdiagnostik, Terapivikt, Vid mikrobiologiskt verifierad infektion, Kliniskt dokumenterad infektionsfokus, Behandling av Pneumocystis jiroveci samt Granulocyttransfusion. Tillägg länkar till infektions-PM. Granskare: se elektronisk versionshistorik from nu.	2019-01-15