

INITIAL HANDLÄGGNING AV FEBRIL NEUTROPENI HOS BARNCANCERPATIENTER

INLEDNING

Febril neutropeni är en utmaning för barncancervården och handläggningen är intimt förknippad med de totala behandlingsresultaten¹. Dödsfall i infektioner kan till stor del undvikas genom bra rutiner. Virusinfektioner är den vanligaste etiologin², men de flesta dödsfallen orsakas av bakteriella eller svampinfektioner³.

Detta PM är tänkt som allmänna riktlinjer för initial handläggning de första 24 timmarna. Tanken är att både läkare och sjuksköterskor snabbt ska kunna bilda sig en allmän uppfattning om ämnet.

Regionala/lokala variationer i diagnostik och behandling förekommer inom Sverige och kan beroende på lokala variationer i bakterieflora och resistensmönster vara välmotiverade. Man bör alltid avväga detta PM mot dessa.

Riktlinjerna är granskade av styrelsen för Barnläkarföreningens sektion för pediatrik onkologi och hematologi/ 2014-10-21 Torben Ek

ALLMÄNNA RÅD

- *Febril neutropeni är en pediatrik akutsituation med hög prioritet*
- *Neutropeni definieras som antal neutrofila granulocyter $<0,5$ eller $<1,0$ i sjunkande fas. Risken för infektion stiger drastiskt när neutrofila $<0,1$.*
- *Feber definieras här som en temperatur $>38,5^{\circ}$ eller två temperaturer $>38,0^{\circ}$ med >1 h intervall*
- *Familjen skall vara noggrant förberedd på hur man ska agera vid feber eller misstanke om infektion*
- *Undvik att ge antipyretika hemma utan kontakt med behandlande enhet.*
- *Telefonrådgivning ska ges av person med praktisk erfarenhet av febril neutropeni, dvs i första hand av behandlande enhet.*

- Bredspektrumantibiotika har räddat många liv. Sträva efter att patienten får första antibiotikadosen inom 1 h från ankomst till sjukhus⁴, men glöm inte att blododla innan.
- Diskutera på vid indikation med barnonkolog/bakjour som har vana av handläggningen.

KLINISK BEDÖMNING

- *Inflammationstecken* är svagare hos en neutropen patient. Feber kan vara enda tecknet på en livshotande infektion.
- *Andningssymptom* är alltid oroande. Kontakta IVA-jour i tidigt skede för samråd kring vårdnivå.
- *Chock-tecken?* Immunosuppression är en riskfaktor för septisk chock och man skall alltid evaluera patienten med puls, blodtryck, andningsfrekvens, SaO₂ och perifer cirkulation (kapillär återfyllnad normalt < 2 s). Cerebral påverkan med oro, irritabilitet och slöhet är tidiga tecken på chock.
- *Mucosit*, d v s inflammation och ulcerationer i GI-kanalens epitel innebär ökad risk för invasiv infektion med munhålan eller tarmens bakterier och candida. Antibiotikabehandlingen skall även täcka anaerober.
- *Buksymptom* skall alltid tas på mycket stort allvar. Samråd med erfaren kirurg och överväg BÖS, ultraljud eller CT. Neutropen enterokolit är ett samlingsnamn för tyflit och pseudomembranös kolit. Tillståndet är mycket allvarligt och innebär risk för mortalitet. Svårighetsgraden varierar från slemhinneinflammation till ulcerationer och perforation. Klassiska symptom är feber, buksmärtor (ofta lokaliserat till höger fossa) och diarré. Ultraljud eller CT påvisar förtjockning av tarmväggar⁵.
- *Steroidbehandling* kan maskera feber och andra sepsissymptom. Risken för sepsis är ökad oavsett neutropeni. Patienten kan även ha bristande stress-inducerat kortisonsvar. STEROIDBEHANDLADE PATIENTER MÅSTE BEHANDLAS MED STOR FÖRSIKTIGHET!

DIAGNOSTIK

(Fet stil = minimal basprovtagning)

- **Blodstatus (Hb, LPK, neutrofila, TPK)**

- **CRP** tas för att kunna följa förloppet. Förhöjt CRP vid inkomsten kan tyda på allvarlig infektion. Lågt CRP utesluter inte potentiellt livshotande infektion
- *Procalcitonin* kan tillföra information om förloppet
- **Natrium, kalium, kreatinin**
- *DIC-prover vid svår sepsis (Fibrinogen, PK, APTT, D-dimer)*
- *Leverstatus (ALAT, γ -GT, ALP, bilirubin, albumin)*
- **Blododling** ur central infart (ev $\times 2$ med 30 min intervall). 10 ml blod/odlingsflaska ökar chansen att diagnostisera bakteremi. På små barn <40 kg ska man dra max 1% av totala blodvolymen (≈ 70 ml/kg). Ex: Barn på 10 kg har en blodvolym på 700 ml (10×70 ml) och man ska inte ta >7 ml ($7/700=1\%$) totalt till blododling^{1,6}. Perifer blododling kan ibland vara viktigt för att diagnostisera en infekterad central infart. Differential time to positivity (DTP) kan användas för att diagnostisera en kateterassocierad bakteremi: >120 min skillnad till positiv växt mellan central och perifer blododling indikerar detta. En del centra förespråkar att man drar en s k "slaskodling" istället för en perifer odling. Det innebär att man först aspirerar och odlar innehållet i systemet. Därefter spolat systemet och man drar en central blododling. Oavsett vilken metod man förespråkar får aldrig förfarandet ta lång tid och fördröja målet att insätta första antibiotikadosen inom 1 h efter ankomsten.
- *Urinprovtagning* (urinsticka och odling): UVI förekommer utan pyuri vid neutropeni. Odling från mittstråleurin kan rekommenderas, men får inte fördröja insättande av antibiotika.
- *Andra odlingar* från svalg, sputum, CSF, hud vid PAC/CVK-inträde endast vid klinisk misstanke. F-odl och Clostridietoxin-test vid diarré. Odlingar får inte fördröja insättande av antibiotika.
- *Svampdiagnostik* behöver sällan utföras på jourtid, men vid persisterande feber trots antibiotikabehandling $>24-48$ h tänk tidigt i förloppet på att kontrollera β -glukan, urin-arabinitolkvot, Aspergillusantigen-test (Galaktomannan) och fråga specifikt efter svamp på blododlingar. Tidigare svampinfektion eller känd kolonisering kan motivera tidigare omprovning.
- *Virusdiagnostik med PCR*: Luftvägsblock på NPH-sekret vid symptom från luftvägar, faecesprov vid diarré. HSV-PCR vid susp primär HSV-infektion.

- *Pneumocystis-diagnostik*: Vid respiratoriska symptom, särskilt takypné och ↓SaO₂, överväg tidigt P. jirovecii (tid P. Carinii). Ta sputum eller munsköljvätska för IF och PCR. β-glukantest i blod har hög känslighet för Pneumocystis⁷.
- *Rtg pulm* vid alla symptom från andningsorganen (hosta, bröstsmärta, takypné, ↓SaO₂ eller onormalt fynd vid lungauskultation).

INITIAL ANTIBIOTIKATERAPI

- Sträva efter att patienten har fått första antibiotikadosen inom 1 h från ankomst till sjukhus!
- Empirisk (=utan mikrobiologiska fynd) bredspektrum intravenös antibiotika-behandling med effekt mot både grampositiva och gramnegativa bakterier (inkl Pseudomonas) skall alltid insättas omgående vid febril neutropeni.
- Monoterapi med β-lactamantibiotika med anti-pseudomonaseffekt har visat sig likvärdigt med olika kombinationsregimer^{6,8}. I Sverige finns en tradition att använda något av fyra preparat: ceftazidim (Fortum®), imipenem/cilastatin (Tienam®), meropenem (Meronem®) eller piperacillin/tazobactam (Tazocin®). Inget av preparaten har visat sig överlägset i meta-analyser, dock har ceftazidim sämre effekt på grampositiva och anaeroba bakterier och bör undvikas vid bukproblem, mucositis eller allmänpåverkade patienter. Resistensproblem kan dyka upp och kräva förändring av denna strategi.

MONOTERAPI med β-lactam (doser från FASS oktober 2014)

Tabell 1

Preparat	Dygnsdos	Intervall	Övrigt
Ceftazidim	150 mg/kg/dygn max 6 g/d	3-dos	Dålig anaerob effekt <u>Ej vid buksymptom eller mucositis</u>
Imipenem	60-100 mg/kg/dygn max 4 g/d	4-dos	100 mg/kg/d vid Pseudomonas / svår infektion
Meropenem	60-80 mg/kg/dygn max 6 g/d	3-4 dos	80 mg/kg/d 4-dos vid svår infektion Bra anaerob effekt intraabd infektion / mucositis
Pip/tazo	320 mg/kg/dygn max 16 g/d	4-dos	Bra anaerob effekt intraabd infektion / mucositis

Kombinationsregimer (Monoterapi β -lactam enl tabell 1)**+ AMINOGLYKOSID (AG)**

Vid cirkulatorisk instabilitet (hypotension, nedsatt perifer cirkulation) skall man misstänka gramnegativ sepsis och empiriskt tillägg av aminoglykosid är indicerat. Tobramycin / gentamicin / netilmicin är likvärdiga. En dos/dygn ger minst likvärdig effekt med mindre risk för toxicitet⁹. Dos: 7-9 mg/kg/d i endos-förfarande¹⁰.

Konc.bestämning efter 8 h 1,5-4,0 mg/L

AG kan ofta utsättas efter några dygn om odlingar inte har visat gramnegativ bakterie.

OBS vid nedsatt njurfunktion, känd hörselskada eller om cisplatin ingår i cytostatikaprotokollet försiktighet med AG.

+ VANCOMYCIN

Vancomycin rekommenderas inte i en initial standard-regim vid febril neutropeni.

Några tänkbara indikationer:

- Svår infektion med cirkulationspåverkan
- Vid tecken på uttalad infektion i PAC/CVK kan vancomycin tilläggas empiriskt för bättre effekt mot resistent grampositiva bakterier (ex KNS).
- Utbredda mjukdelsinfektioner
- Pneumoni efter högdos-cytosar (misstanke om α -hemolytiska streptokocker)
- Växt av grampositiva bakterier med okänt resistensmönster i blododling hos fortsatt febril patient (tills resistensen blir klar)
- Känd kolonisering med MRSA

Dos enl FASS: **Vancomycin** 20 mg/kg \times 2 (max 1 g \times 2). FASS-dosen ofta för låg och kan behöva höjas till 20 mg/kg \times 3. Upprepade konc. bestämningar före (5-10mg/L) och tim +1 (30-40 mg/L).

Överväg att avsluta vancomycin efter 2-3 dagar om påvisade bakterier är känsliga för andra antibiotika! Långvarig vancomycinanvändning \rightarrow risk för resistensutveckling.

+ METRONIDAZOL

Vid diarré och buksmärtor då det finns anledning att misstänka neutropen enterocolit, vid positiv clostridium difficile-toxintest eller vid behov av maximal anaerob täckning (ex abscess i underlivet eller munhålan)

Dos: **Metronidazol** p.o. eller i v. Vid svåra infektioner kan dosen höjas till 40 mg/kg/d.

UNDERSTÖDJANDE BEHANDLING

- Noggrann övervakning av patientens tillstånd, särskilt viktigt under första dygnet. Lokala rutiner får gälla, men en minimirekommendation är kroppstemperatur, puls, andningsfrekvens, blodtryck 2-4 ggr dagl. Vid allmänpåverkan kan SaO₂-övervakning ge fortlöpande information.
- I normalfallet behövs i v vätska och mätning av urinproduktion.
- Profylaktisk trombocyttransfusion är indicerad om TPK < 20 vid sepsis
- Blodtransfusion är indicerad om Hb < 80
- Tänk på att patienten kan behöva substitutionsdos av steroider i.v. om pågående eller nyligen avslutad steroidbehandling. (Hydrocortison 50-100 mg/m²/d)

REFERENSER

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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;52:427-31.
2. Lindblom A, Bhadri V, Soderhall S, et al. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. J Clin Virol 2010;47:234-7.
3. O'Connor D, Bate J, Wade R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. Blood 2014;124:1056-61.
4. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. Pediatr Blood Cancer 2013;60:1299-306.
5. Sundell N, Bostrom H, Edenholm M, Abrahamsson J. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. Acta Paediatr 2012;101:308-12.
6. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2012;30:4427-38.
7. Held J, Wagner D. beta-d-Glucan kinetics for the assessment of treatment response in Pneumocystis jirovecii pneumonia. Clin Microbiol Infect 2011;17:1118-22.

8. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-89.
9. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat AM, Darras-Joly C, Cordonnier C. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis* 2008;8:612-20.
10. Sung L, Dupuis LL, Bliss B, et al. Randomized controlled trial of once- versus thrice-daily tobramycin in febrile neutropenic children undergoing stem cell transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1869-77.