Antibiotikbehandling av pasienter med febril nøytropeni

Dag Torfoss, M.D., Ph.D.

Infeksjonsmedisiner

Radiumhospitalet, OUS

Oslo universitetssykehus

Febril nøytropeni

- Syndrom der alvorlig infeksjon mistenkes (vanligvis pga feber) hos pasient med lave granulocytter (<0.5x10^9/L; norm 1.8-8.0) eller dysfunksjonelle granulocytter
- Adekvat antibiotikabehandling skal være igangsatt innen en time, da redder vi alle!
- Der febril nøytropeni ikke erkjennes eller pasienten ikke kommer til sykehus, har vi mistet pasienter
- Forut for oppstart av antibiotika skal blodkulturer være tatt

Oslo universitetssykehus

Hvilke mikrober vil jeg dekke for ved FN?

- Pasientene smittes med egen flora
- Kjemoterapi forårsaker mukositt med ødelagte slimhinner
- Fra tarmen er pasientene utsatt for gram-negative staver, enterokokker, gule stafylokokker og anaerober
- I øvre GI-traktus er de grønne (α-hemolytiske) streptokokkene viktigst
- Fra CVK er stafylokokker viktigst
- Candida kommer senere i forløpet

Oslo universitetssykehus

Valg av antibiotika avhenger av nasjonal og lokal resistens-epidemiologi

- I Norge og på Radiumhospitalet er ESBL fremdeles sjeldne; E.coli ESBL vanligst
- Aminoglykosid-resistens ca 10 %; gule stafylokokker fortsatt følsomme
- Ciprofloksacin-resistens ca 10 %
- α-streptokokker i all hovedsak følsomme for benzylpenicillin
- Enterococcus faecalis viser følsomhet for penicillin
- Anaerober følsomme for metronidazol, pip/tazo og klindamycin

Oslo universitetssykehus

Prinsipper for antibiotikabehandling ved FN

- 15-30 % av pasienter med FN har bakteremi
- Intravenøse antibiotika skal dryppe inn i pasienten innen en time etter ny episode FN er diagnostisert
- Det er nødvendig med baktericide antibiotika mot gram-negative staver, i praksis:
  - β-laktam
  - aminoglykosid
  - fluorokinolon
- Serumkonsentrasjonene bør være høyere enn ved tilsvarende infeksjon hos ikke-nøytropene
- Ingen indikasjon for dobbel gram-negativ dekning

Initial empirisk antibiotikabehandling ved FN

- 7 norske studier, deriblant 2 RCT, dokumenterer at kombinasjonen benzylpenicillin + aminoglykosid er adekvat og sikker initial behandling ved FN
- Dosering: Penicillin 5 mill (3 gram) x 4-6 + gentamicin eller tobramycin 6-7,5 mg/kg x 1
- Ved cave aminoglykosid (planlagt nefrotoksisk kjemoterapi, redusert nyrefunksjon mm), et bredspektret β-laktam:
  - Cefotaksim eller piperacillin/tazobactam
- Metronidazol ved mistenkt anaerobt fokus

Oslo universitetssykehus

Meropenem er sjelden nødvendig

- **Økende forekomst av $ESBL_{karba}$ tilsier tilbakeholdenhet med bruk av karbapenemer**
- **Norsk resistensepidemiologi gjør behov for meropenem til en sjeldenhet ved FN**
- **Internasjonale retningslinjer anbefaler initial empirisk behandling med piperacillin/tazobactam (penicillin/aminoglykosid anses som malpraksis uten at noen faglig god begrunnelse gis)**
- **Aktuell antibiotikabehandling bør styres ut fra mikrobiologisk epidemiologi**

Oslo universitetssykehus

Alternative behandlingsalternativer ved allergier eller intoleranse

- Ved cave penicillin: cefuroksim eller klindamycin sammen med et aminoglykosid
- Ved cave aminoglykosid: et bredspektret β-laktam

- Pasienter som er stabile etter ett døgn med iv antibiotika og mikrobiologiske prøver er negative kan eventuelt kontinuere behandlingen peroralt: ciprofloksacin + penicillin/klindamycin

Ny feber eller kontinuerlig «infeksjonsklinikk» hos pasient som allerede står på adekvat AB

- Kjemoterapi og/eller cancersykdommen fører ofte til vedvarende inflammasjonssymptomer
- Ha is i magen! - mhp å endre antibiotikaregimet – kollegene mine skifter AB-regime alt for ofte
- Vekt på å diagnostisere ny infeksjon

- Candida-sepsis forekommer etter bredspektret AB-behandling > 3-5 dager; men er sjelden
- Clostridium difficile diaré forekommer av og til; de fleste får metronidazol

Oslo universitetssykehus

Andre momenter

- Det frarådes å snevre inn behandlingen ved positiv blodkultur
- Hvor lenge behandle?
  Hvis pasienter med langvarig FN er kvitt alle symptomer på infeksjon, kan antibiotika-behandlingen avsluttes forutsatt tett overvåkning. Studier tilsier at ny bakteriell infeksjon kommer etter 3 dager eller mer
- Vanligvis behandles til benmargen regenererer
- Noen kan ligge nøytropene i flere uker før ny infeksjon oppstår; - da må både Candida og Aspergillus-infeksjoner forventes

Oslo universitetssykehus

Andre momenter

- Antibiotikaprofylakse frarådes;
  gevinsten er minimal når pasientene passes på;
  og risikoen for resistensutvikling øker
- G-CSF anbefales hvis risiko for FN > 10-20 %
- FN er sjelden assosiert med Pneumocystis jiroveci eller «mer» opportunistiske infeksjoner
- Lymfopeni og/eller høydose steroider > 14 dager disponerer for bl.a. candidemier og PCP

Referanser

Hammerstrøm J, Jacobsen T. Bakteriemi ved granulocytopeni – mikrobiologi og empirisk antibiotikabehandling. Tidsskr Nor Legeforen 1998; 118: 4370-5

Tangen JM, Berentsen S, Dahl IM, Ly B, Myrvang B . Empirisk antibiotikabehandling hos pasienter med akutt myelogen leukemi. Tidsskr Nor Legeforen 1999; 119: 35-8

Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen JM, Meyer P, Hopen G, Løkeland T, Grøttum K, Vie W, Langeland N. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: Microbiological findings and antimicrobial susceptibility. Scand J Infect Dis 2005; 37: 455-64

Torfoss D, Høiby EA, Tangen JM, Holte H, Bø K, Meyer P, Grøttum K, Weyde K, Lauritzsen GF, Sandstad B, Jacobsen AB, Olsen H, Kvaløy S. Tobramycin once versus three times daily, given with penicillin G, to febrile neutropenic cancer patients in Norway: a prospective, randomized, multicentre trial. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 711-17

Oslo universitetssykehus

Hammerstrøm J, Røym AL, Gran FW. Bakteriemi ved maligne blodsykdommer. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 1655-9

Stabell N, Nordal E, Stensvold E, Wiger Gammelsrud K, Lund B, Taxt A, Buhring F, Greve-Isdahl M, Fornebo HP, Skov Simonsen G, Klingenberg C. Febrile neutropenia in children with cancer: A retrospective Norwegian multicentre study of clinical and microbiological outcome. Scand J Infect Dis 2008; 40: 301-7

Torfoss D, Høiby EA, Holte H, Kvaløy S. The Norwegian experience with penicillin G plus an aminoglycoside as initial empiric therapy in febrile neutropenia: a review. Acta Oncol 2012; 51: 433-40

Torfoss D, Fladhagen T, Holte H, Brinch L, Schjesvold FH, Fløisand Y, Nyquist E, Dalgaard J, Meyer P, Lehmann AK, Hammerstrøm J, Skjelbakken T, Høiby EA, Sandvik L, Kvaløy S. Benzylpenicillin plus an aminoglycoside versus meropenem in neutropenic lymphoma and leukaemia patients with a suspected bacterial infection: a randomized, controlled trial. Clin Microbiol Infect 2016; 23: 179-87

Klastersky J. Empirical antibiotic therapy in neutropenic cancer patients. Eur J Cancer 1993; 29A, [Suppl 1]: S6-S10

Oslo universitetssykehus

Klastersky J. et al The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for indentifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000; 18: 3038-51

Freifeld AG, 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 (4): e56–e93

Larson RA, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factors in adult patients with chemotherapy-induced neutropenia and conditions other than acute leukemia, myelodysplastic syndrome, and hematopoietic cell transplantation. UpToDate; Literature review current through: jan 2018

Lehrnbecher TI, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. J Clin Oncol. 2017; 35(18): 2082-2094

ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017; 102: 433-44. doi:10.3324/haematol.2016.152900

www.haematologica.org/content/102/3/433

oslo universitetssykehus