

Febril nøytropeni hos voksne - behandling

Gjelder for: Hele SiV
Dokumenttype: Retningslinje
Sist endret: 18.01.2024

1. HENSIKT

Sikre at pasienter med feber og neutropeni får forsvarlig behandling.

2. ANSVAR

Vakthavende lege eller annen behandlingsansvarlig lege har ansvar for å iverksette adekvat diagnostikk og behandling i henhold til retningslinjen. Pasientansvarlig sykepleier har ansvar for å administrere behandlingen og evt. diagnostiske prosedyrer etter ordinasjon. Sekretær i akuttmottaket registrerer pasienten med problemstillingen "febril nøytropeni".

3. FREMGANGSMÅTE

3.1 Nasjonal retningslinje

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus ([febril nøytropeni](#)) bør følges og ligger til grunn for anbefalingene gitt i denne veilederen.

3.2 Definisjon

Neutrofile granulocytter $< 0,5 \times \text{giga/L}$ og feber. Feber er definert som en enkeltmåling av temperatur $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ eller samme målt $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ med mer enn 2 timers mellomrom eller tre ganger i løpet av ett døgn. Målingen skal foretas med rektaltermometer!

3.3 Klinisk undersøkelse

Full klinisk undersøkelse gjennomføres med særskilt fokus på evt. lesjoner i hud, munnhule og glandelsvulst. Undersøkelsen bør omfatte inspeksjon av perianalområdet. Erytem, ubehag ved palpasjon og ømme hemorroider kan være tegn til infeksjon. Rektaleksplorasjon unngås for ikke å påføre infeksjon gjennom hud- og slimhinnerifter.

3.4 Diagnostikk

- To blodkulturer skal alltid tas før antibiotika startes. Dersom pasienten har SVK/VAP, skal det også tas blodkulturer herfra som merkes med lokalisasjon og tidspunkt. ([Sentralt venekateter \(SVK\) - prøvetaking og håndtering ved mistenkt infeksjon](#))
- Målrettet mikrobiologisk prøvetaking (halssekret, nasopharynxsekret, urin, prøve fra kateteråpninger, eventuelle (operasjons)sår).
- Utvidet hematologisk status, CRP, SR, nyrestatus, DIC-status, ASAT, ALAT, CK, LD, GT, ALP, amylase, bilirubin, glukose.
- Røntgen thorax.

3.5 Antibiotikabehandling

- Behandling startes så tidlig som mulig, men behandlingsstart kan utsettes maksimalt 30 minutter for å få utført mikrobiologisk prøvetaking. Der en forventer videre fall i neutrofile de nærmeste døgn, bør sepsisbehandling startes allerede ved granulocyttdverdier $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$.
- Unngå aminoglykosider ved:
 - signifikant nyresvikt ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$)
 - cisplatin/karboplatin er gitt eller planlegges gitt
 - aminoglykosider gitt de siste 2 uker
 - myelomatose
 - massiv ascites
 - høydose methotrexat og ifosfamid ($> 5 \text{ gram/m}^2$) i sarkombehandling

Indikasjon	Medikamenter	Dosering	Kommentar
Empirisk standardregime	benzylpenicillin iv + gentamicin/tobramycin iv	3 g x 4 6 mg/kg x 1	Infusjonstid for aminoglyk. er 30 min. Gi aminoglykosid før betalaktamantibiotikum.
Ved penicillinreaksjon som ikke er straksallergi	meropenem iv	Ladningsdose 1 g; deretter 2 g x 3	Infusjon gis over 3 timer og iverksettes umiddelbart etter ladningsdosen.
Ved penicillin straksallergi	klindamycin iv + gentamicin iv	600 mg x 4 6 mg/kg x 1	Klindamycin gis peroralt fra dag 2 ved lav risiko for komplikasjoner.
Ved cave aminoglykosid og penicillin straksallergi	klindamycin iv + ciprofloksacin iv	600 mg x 4 400 mg x 3	Ciprofloksacin og klindamycin gis peroralt fra dag 2 ved lav risiko for komplikasjoner.
Alternative regimer	1. piperacillin/tazobactam iv	Ladningsdose 4 g, deretter 4 g x 4	Infusjon over 3 timer, iverksettes umiddelbart etter landningsdosen.
	2. meropenem iv	Ladningsdose 1 g; deretter 2 g x 3	Ved ESBL-bærerskap eller penicillinallergi. Infusjon gis over 3 timer.

- **Anaerob infeksjon**

Ved mistanke om anaerob infeksjon (fokus i bekken, abdomen eller perianalabscess), legges til anaerob dekning. Metronidazol iv 1,5 g første døgn, deretter 1 g x1 med rask overgang til peroral behandling pga. god biotilgjengelighet.

Pasienter som får karbapenemer eller piperacillin-tazobactam, anses å ha adekvat dekning.

- **Pseudomonas**

Ved mistanke om eller påvist infeksjon med Pseudomonas spp., bør behandling med to virksomme antibiotika gis. Ved høy risiko for Pseudomonas-infeksjon, foretrekkes tobramycin som erstatning for gentamicin i regimet som angitt i tabellen over. Ved behandling med piperacillin-tazobactam, bør dosering være 4 g x 4.

- **Gjærsopp**

I tilfelle av vedvarende feber etter 3-5 dager med bredspektret antibakteriell behandling, bør systemisk candida-behandling ordineres i fravær av annen sannsynlig årsak. Mycosis-flasker sikres før empirisk behandling med fluconazol 600 mg iv første døgn, deretter 400 mg x 1. Hos pasienter i aplasi etter induksjonskur og vedlikeholdskur for akutt leukemi, bør flukonazol administreres i dosen 800 mg x 1 iv. Behandlingsvarighet minst 14 dager etter første negative blodkultur. Skifte av antimykotika kan være aktuelt ved påvist infeksjon eller mistanke om non-albicans arter. Ved dokumentert candidemi og fravær av adekvat klinisk respons under fluconazolbehandling, bør det gis et fungicid middel slik som micafungin. Konferer gjerne med infeksjonsmedisiner eller hematolog.

- **Muggsopp**

Ved mistanke om infeksjon med Aspergillus sp. brukes voriconazol eller liposomalt amfotericin-B.

3.6 Behandlingsvarighet

Antibiotikabehandling for febril nøytropeni skal fortsette med både grampositiv og -negativ dekning inntil benmargen viser restitusjonstegn. Etter 3-4 dager uten febrilia og infeksjonstegn, kan antibiotikabehandlingen avsluttes når granulocyttdoen begynner å stige. Alternativt fortsettes til granulocyttdoen er $>0,5 \times 10^9/L$. Ved dokumentert bakteriemi behandles minst én uke og avhengig av respons på behandlingen.

3.7 Beskyttende isolering

Pasienter med nøyтроfile $\leq 0,1 \times \text{giga/L}$ tilbys beskyttende isolering (jfr. egen prosedyre).

3.8 Åpen innleggelse (direkteskjema)

Pasienten bør før oppstart av cytostatikabehandling, informeres grundig både muntlig og skriftlig om febril nøyтроpeni og konsekvensene av denne ([Informasjon til pasient om feber ved Cellegiftbehandling](#)). Disse pasientene skal få direkteskjema til sykehuset. Opplysningene om dette anføres i CAVE-modulen i pasientjournalen ([Kritisk informasjon - Registrering i pasientjournalen \(DIPS og kjernejournal\)](#)) med lenke til journaldokument hvor dette er forankret og med informasjon om forventet behandling.

En pasient som kan utvikle febril nøyтроpeni bør dessuten få med et skriv om sin tilstand, slik at pasienten kan legge dette fram ved eventuell innleggelse i andre sykehus.

4. GENERELT

- Febril nøyтроpeni kan være en livstruende tilstand. En pasient med neutropeni og samtidig feber eller klinisk mistanke om systemisk infeksjon, skal behandles raskest mulig og innen én time med baktericide antibiotika med gramnegativ og -positiv dekning straks nødvendige mikrobiologiske prøver er tatt. Baktericide antibiotika er betalaktam-antibiotika, aminoglykosider og fluorokinoloner. For å sikre rask og adekvat håndtering, er det viktig med standardiserte meldingsrutiner. Det er derfor viktig at alle pasienter med feber og potensiell nøyтроpeni rapporteres i akuttmottaket med samme tentative diagnose; febril nøyтроpeni.
- Lavt antall granulocytter, medfører nedsatt forsvar mot infeksjoner. Det er økt infeksjonstendens ved neutrofile $< 1.0 \times 10^9/l$ og infeksjonsfaren stiger ved tiltakende neutropeni og neutropeniens varighet. Pasienter på fallende kurve etter cytostatikaterapi kan ved bakteriell sepsis raskt bli kritisk syke og den kliniske situasjonen kan bli livstruende med mindre antibiotikabehandling settes inn. Når bredspektret antibiotikabehandling er startet, kan man i større grad tillate seg å se feber an.
- Feber (se over) er ofte eneste symptom. Enkelte pasienter utvikler imidlertid septikemi uten feber. En må derfor også være oppmerksom på andre symptomer som slapphet, diare eller fokale tegn til infeksjon. De lokale kliniske symptomer og tegn (rødhet, smerte, temperaturstigning, hevelse (byll) og nedsatt funksjon) er oftest sterkt avdempet eller mangler helt ved neutropeni.
- Justering av antibiotikabehandlingen gjøres i henhold til resistensbestemmelse ved positive blodkulturer. Funn av gram positive kokker i blodkultur bør avstedkomme tillegg av vancomycin inntil identifikasjon foreligger, spesielt ved mistanke om SVK-assosierte blodbaneinfeksjoner. Gram negativ dekning opprettholdes imidlertid så lenge pasienten har febril nøyтроpeni.
- Vedvarende feber etter igangsatt bredspektret antibiotikabehandling er ikke uvanlig. Vær aggressiv i diagnostikken for å utelukke gjær-soppinfeksjoner, og tenkt på clostridium difficile-assosiert diaré og muligheten av virusinfeksjoner (PCR i nasofarynxsekret, CMV PCR i plasma, HSV PCR fra lesjoner i slimhinner). Pasienter som samtidig har fått høydose steroider, er disponert for pneumoni forårsaket av Pneumocystis jiroveci). Muggsoppinfeksjoner er sjeldne, men må overveies i tilfelle vedvarende feber under pågående candida-behandling.

5. REFERANSER

[1.6.1.17.13](#)

[Diagnostikk av sepsis](#)

[1.6.1.17.14](#)

[Behandling av sepsis](#)

[1.6.2.6.2.13](#)

[Sentralt venekateter \(SVK\) - prøvetaking og håndtering ved mistenkt infeksjon](#)

[1.6.3.1.8.2](#)

[Kritisk informasjon - Registrering i pasientjournalen \(DIPS og kjernejournal\)](#)

[1.6.4.4.8](#)

[Informasjon til pasient om feber ved Cellegiftbehandling](#)

[1.6.10.3.9](#)

[Beskyttende isolering](#)

