

Hurtig identifikation af patienter med neutropeni og feber bedrer prognosen

Sofia Johansson^{1,2} & Lars Henrik Jensen²

STATUSARTIKEL

1) Kardiologisk,
Nefrologisk og
Endokrinologisk Afdeling,
Nordsjællands Hospital
2) Onkologisk Afdeling,
Vejle Sygehus

Ugeskr Læger
2015;177:V03150240

Febril neutropeni er en medicinsk akutopgave, hvor hurtig diagnostik og påbegyndelse af empirisk antibiotisk behandling er afgørende for udfaldet. Patienter, der har cancer og er i cytostatikabehandling, løber stor risiko for at få neutropeni og alvorlige infektioner pga. kemoterapiens suppresserende effekt på myelopoiesen og ødelæggelse af tarmmucosa i gastrointestinalkanalen. Inflammationsresponsen kan ikke aktiveres adækvat, da den neutrofilmedierede komponent er svækket, hvorfor det eneste tidlige tegn på infektion kan være feber [1-7]. Der er videnskabelig evidens for, at hurtig påbegyndelse af behandling med bredspektret antibiotikum ved mistanke om infektion hos patienter, der er febrile og har neutropeni, giver bedre overlevelse og færre infektionsrelaterede komplikationer [1-9].

I den travle medicinske akutmodtagelse er det af største betydning, at patienter, der er febrile og har neutropeni, prioriteres i triageringen, og at behandling med antibiotikum- og væskeregime igangsættes inden for en time fra patientens ankomst. En forsinkelse i diagnosticering og behandling kan blive katastrofal for patienterne.

Formålet med denne artikel er at gennemgå diagnostik og initial håndtering af febril neutropeni hos onkologiske patienter, med fokus på bakterielle infektioner og udgangspunkt i internationale guidelines og publikationer. Behandlingen af patienter, der er hæmatologisk immundefekte og febrile, ligger uden for denne artikels ramme og berøres kun kortfattet. Et basalt kendskab til neutropen feber vil forhåbentlig give den medicinske læge de nødvendige forudsætninger for at yde effektiv og sikker behandling til patienter med denne tilstand.

DEFINITION OG KLASSIFIKATION

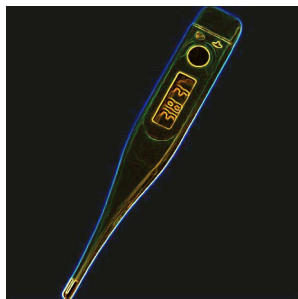
Neutropeni er et relativt begreb, der dækker et nedsat absolut neutrofilocytniveau (ANC) i forhold til referenceintervallet (**Figur 1**). I flere kliniske retningslinjer har man defineret febril neutropeni som en tilstand med temperatur $> 38,3$ °C eller $> 38,0$ °C i mindst én time samtidig med $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ eller $ANC < 1,0 \times 10^9/l$, der forventes at falde til $< 0,5 \times 10^9/l$ i løbet af to dage [1, 2, 10, 11]. I det mest udbredte klassifikationssystem for toksicitet inden for onkologien definerer man febril neutropeni som $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ og temperatur $> 38,3$ °C eller flere temperaturmålinger $\geq 38,0$ °C over mindst en time [12]. I praksis vil vi anbefale at benytte denne definition hos onkologiske patienter i den medicinske modtagelse. Risikoen for alvorlig infektion og mortalitet stiger med graden og varigheden af neutropenien [7, 9, 10, 13-17]. Afhængigt af cancertype, kemoterapiregime og komorbiditet løber patienterne forskellige risici for, at der udvikles alvorlige komplikationer i forbindelse med neutropenien [1, 3, 15]. Patienter, der har forventet neutropeni i < 7 dage og ingen komorbiditet(er), vurderes som lavrisikopatienter [1, 15, 16]. I denne gruppe er patienter, som behandles for solide tumorer, hvor kemoterapiregimerne ikke giver en lige så svær og protraheret neutropeni som ved intensiveret kemoterapi for behandling af visse hæmatologiske maligne lidelser [9, 17]. Patienter, der har forventet langvarig knoglemarvssuppression (svær neutropeni > 7 dage) og/eller signifikant medicinsk komorbiditet, er i højrisiko for at få svære, infektionsrelaterede komplikationer og superinfektioner med sekundære bakterier, invasive mykoser og vira [1, 4, 9, 15].

EPIDEMIOLOGI OG ÆTIOLOGI

Mortaliteten for febril neutropeni har været faldende igennem de seneste år, men er stadig signifikant. Den overordnede mortalitetsrate er hhv. 5% for patienter med solide tumorer og 11% for visse hæmatologiske lidelser [2, 16, 18]. Dårligst er prognosen for patientgrupper med komorbiditet, bekræftet gramnegativ bakteriemæmi og ældre [2, 7, 18].

Bakteriel infektion er den hyppigste komplikation i forbindelse med kemoterapiinduceret neutro-

Febrilia $> 38,3$ °C hos onkologiske patienter med neutropeni kræver hurtig intervention.



peni, og de fleste mikrobiologisk dokumenterede infektioner udgår fra patientens endogene mikroflora [7, 19, 20]. Frem til 1980 var gramnegative bakterier, specielt *Escherichia coli* og *Pseudomonas aeruginosa*, de hyppigst isolerede patogener hos patienter med neutropeni [1, 9, 11]. I dag udgør grampositive bakterier op til 70% af alle neutropene infektioner, hvor de hyppigste isolater er endogene *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* samt *Streptococci*. Denne ændring vurderes at være et resultat af brugen af profylaktisk antibiotikum mod gramnegative bakterier, den intensiverede cytostatikabehandling, der medfører øget hyppighed af oral mukositis, og et stigende forbrug af centralvenøse katetre [7-10, 16, 21]. Tendensen til resistente gramnegative bakterier har dog på ny ført til en øgning af gramnegative infektioner, hyppigst med endogene *E. coli* [2, 7, 11, 16, 19, 21].

Kun i 20-30% af infektionstilfældene identificeres der en mikroorganisme, og kun i en tredjedel af disse påvises der bakteræmi [7-9, 21]. Fraset bakteræmi er de dokumenterede infektionsfoci i faldende rækkefølge efter antal tilfælde: lungerne, urinvejene, huden og gastrointestinkanalen [7]. Afhængig af neutropenivarighed har det vist sig, at op til en tredjedel af bakteræmierne er polymikrobielle, og majoriteten af disse har en gramnegativ komponent (hyppigst *E. coli*, *Klebsiella spp.* og *P. aeruginosa*) [7, 8, 20].

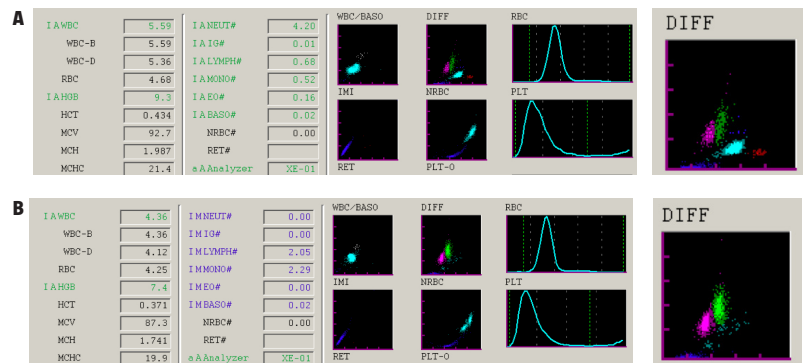
PATOGENESE

Kemoterapiens direkte toksiske effekt på knoglemarven og myelopoiesen forårsager leukopeni med varierende grad af granulocytopeni og andre defekter i immunforsvaret som kemotaksi og fagocytose [7, 10, 16]. Ud over dette bidrager cytostatikas beskadigelse af huden og den intestinale mucosabarriere til udsivning af endogen bakterieflora til det systemiske kredsløb og efterfølgende bakteræmi [10, 15]. Lige så kan den underliggende malignitet i sig selv disponere til infektion, f.eks. hæmatologiske lidelser, som påvirker forskellige linjer i immunforsvaret, eller solide tumorer ekspansiv vækst, der medfører nekrose eller indtrængning i knoglemarven [14, 15].

Ved svær febril neutropeni kan symptomer og tegn på inflammation såsom erytem, pus, absces, pyuri og billediagnostisk konstaterede infiltrater være minimale eller helt mangle pga. det utilstrækkelige immunforsvar. Således kan infektionen hurtigt progrediere uden almindelige kliniske infektionstegn [9, 10, 15, 22]. For solide tumorer gælder det generelt, at der går 7-14 dage, før neutropenien er nået sit nadir, bl.a. afhængig af kemoterapi. Hvis der ikke tilstøder komplikationer, er knoglemarven fuldt regenereret ca. en måned efter indgift af cytostatika [15].

FIGUR 1

Differentialtælling af leukocytter foregår i dag maskinelt. **A.** En tælling fra en patient uden neutropeni. **B.** En tælling fra en patient med svær neutropeni. For hver patient vises til højre et forstørret billede af differentialtællingen (scattergram). Øverst ses en samlet turkis hobe, der repræsenterer et normalt antal neutrofilocytter, mens der kun er fåtal turkise prikker i det nederste diagram, hvor neutrofilocytniveauet er $< 0,005 \times 10^9/l$.



Turkis = neutrofilocytter, blå = umodne neutrofilocytter, pink = lymfocytter, grøn = monocytter, orange = eosinofilocytter.

INITIAL HÅNDTERING

Febril neutropeni er en kritisk tidsafhængig tilstand, som kræver hurtig intervention ved mistanke om infektion. Der foreligger bred videnskabelig evidens for, at påbegyndelse af behandling med empirisk antibiotika inden for en time mindsker mortaliteten signifikant [3, 5, 6, 11, 15, 19, 23]. Ved patientens ankomst til hospitalet er det vigtigt at optage en fokuseret anamnese, hvor der lægges vægt på at afdække infektionsfoci, type og tidspunkt for sidste kemoterapi samt evt. konkomitant behandling med steroider og/eller feberreducerende medikamina, som kan sløre billedet. Objektivt fokuseres der på huden, slimhinderne, lungerne, gastrointestinkanalen og urinvejene. Temperaturen bør måles tympanisk [24] eller oralt (hvis der ikke er mukositis). Rektal temperaturmåling er udbredt i Danmark, men frarådes i nogle retningslinjer pga. risiko for lokal traumainduceret bakteræmi og blødning hos patienter med neutropeni [1, 15]. Paraklinisk anbefales det at tage blodprøver med mindst to sæt venyler fra en perifer vene og ved mistanke om tunnelinfektion også foretage dyrkning af en blodprøve fra et centralvenøst kateter. Der skal dyrkes fra relevante mistænkte infektionsfoci såsom urin, ekspektorat, sår og fæces [1, 2, 5, 6, 15]. Røntgenfotoafgrøning af thorax bør altid have i mente, men er specielt indiceret hos patienter med respiratoriske symptomer [1]. De initiale blodundersøgelser er fuldt blodbillede inklusive differentialtælling og måling af kreatinin-, karbamid-, elektrolyt-, blodsukker-, C-reaktivt protein-, leverenzym-, totalbilirubin- samt arterielt laktatniveau. Så snart dyrkning



FAKTABOKS

Febril neutropeni defineres som febrilia $> 38,3$ °C (eller > 38 °C i mindst én time) samt neutrofilocyttal $< 1,0 \times 10^9/l$.

Ved hurtig diagnostik og igangsætning af behandling med empirisk bredspektret antibiotikum inden for en time mindskes mortaliteten signifikant.

Graden og varigheden af neutropeni er direkte korreleret til infektionsrisikoen og mortaliteten.

Antibiotikumvalget skal følge lokale instrukser og skal dække *Pseudomonas aeruginosa* pga. den høje mortalitetsrate, der er associeret med denne patogene bakterie.

Den behandlende onkologiske afdeling skal involveres tidligt i forløbet.

fra mistænke infektionsfoci inkl. obligatorisk venylegning er udført, igangsættes behandling med et empirisk antibiotikum.

Der bør konfereres med den behandlende onkologiske afdeling inden for et døgn, og det er vigtigt at få registreret diagnosen, da febril neutropeni altid skal medføre ændringer i cytostatikadosis eller understøttende behandling ved den næste kemoterapi. Desuden kan der være myndighedskrav om hurtig vidererapportering, hvis patienten er i protokolleret behandling. Endelig skal der altid konfereres, hvis patienten har fået anden specifik cancerbehandling end cytostatika, da mange af disse, ofte nyere, stoffer kan have meget anderledes bivirkningsprofiler.

ANTIBIOTIKUMREGIME

Initiering af empirisk bredspektret antibiotikumbehandling skal følge den lokale antibiotikainstruks pga. resistensepidemiologi og indledes omgående, før de mikrobiologiske svar foreligger [2, 3]. Behandlingen skal være baktericid og være dækkende over for de mikroorganismer, som hyppigt udløser infektion [1, 15]. Som tidligere nævnt påvises der kun et specifikt agens i ca. en femtedel af alle tilfælde af febril neutropeni, så selvom bloddyrkningerne viser negative resultater, anses empirisk antibiotikumbehandling for at være nødvendig for at håndtere potentielle okkulte infektioner og risici for multiple patogener [18, 19].

Selvom grampositive bakterier hyppigst forårsager infektion hos patienter med neutropeni, er det essentielt, at behandlingen dækker bredt over for gramnegative bakterier pga. deres virulens og association med alvorlige sepsissyndromer [10, 19]. Generelt anbefales til onkologiske patienter med neutropeni monoterapi med et antipseudomonalt betalactamina, f.eks. piperacillin/tazobactam [1, 3, 10,

15, 25]. Antibiotikumdosering justeres efter nyrefunktion. Ud over standardregime med bredspektret antibiotikum kan det være indiceret at addere specifikt antibiotikum efter lokal antibiotikuminstruks mod et særligt mistænkt fokus som kateterinfektion eller akut abdomen [1, 2, 15]. Det initiale empiriske antibiotikavalg skal revideres efter nogle dage, og det kan blive nødvendigt med tillæg for synergistisk effekt eller at skifte, hvis der er mistanke om eller påvises antibiotikaresistens. Endelig kan det for patienter med langvarig neutropeni blive nødvendigt at supplere med et antiviral- og antifungalmiddel [1, 3, 9]. Antibiotikaskifte og/eller tillæg styres af patientens kliniske status, febertilstand og de mikrobiologiske svar [3, 5, 6, 9, 11, 19, 23].

På en del hospitaler i Danmark behandles neutropen feber hos onkologiske patienter med empirisk kombinationsantibiotika, typisk betalactam og aminoglykosid i synergistisk øjemed. Undersøgelser har vist, at der ikke er nogen forskel i hverken resultat eller mortalitet på kombinationsterapi og monoterapi, men at kombinationsterapi sammenlignet med monoterapi er associeret med øget risiko for toksiske bivirkninger (specielt nefrotoksicitet) og superinfektion med svampe [26-29]. I et nyligt publiceret Cochranereview kunne man konkludere, at den infektionsrelaterede mortalitet var signifikant lavere med monoterapi end med kombinationsterapi [26]. I dag anbefaler ingen internationale guidelines kombinationsantibiotika frem for monoterapi med et antipseudomonalt antibiotikum [1-3, 11, 25], men igen beror valget på den lokale antibiotikumpolitik.

KONKLUSION

Patienter, der har cancer og får neutropeni og feber, mens de er i aktiv kemoterapi, er en medicinsk akutopgave. Pga. immunsuppression kan tegn på infektion være fraværende, hvorfor tærskelen for at give antibiotikum skal være lav. Tidlig iværksættelse af empirisk antibiotikumbehandling mindsker mortalitetsraten signifikant [15]. Inden for en time efter patientens ankomst til hospitalet skal behandling med bredspektret antipseudomonalt antibiotikum være påbegyndt, forudgået af bloddyrkning. Grampositive bakterier er hyppigst forekommende, men gramnegative bakterier samt polymikrobielle og okkulte infektioner er også almindelige, således er det essentielt med bred empirisk dækning. Der er ingen fordel i udkomme eller mortalitet ved at bruge kombinationsterapi med et aminoglykosid frem for monoterapi med betalactamantibiotika, hvorfor man i alle guidelines i dag anbefaler initial monoterapi ved neutropen feber.

SUMMARY

Sofia Johansson & Lars Henrik Jensen:

Fast identification of febrile neutropenia improves the outcome
 Ugeskr Læger 2015;177:V03150240

The purpose of this article is to describe the management of febrile neutropenia in the medical emergency room. Symptoms and signs of inflammation in patients receiving chemotherapy may be blunted or absent and fever may be the only sign of severe infection. Early initiation of empirical antibiotics is essential for the outcome. A beta-lactam antibiotic is the treatment of choice and the regimen should be re-evaluated frequently in absence of clinical improvement. The treating oncologist should always be involved for advice and for assuring adjustments in future chemotherapy.

KORRESPONDANCE: Sofia Johansson, Nørrebrogade 186, 3. tv.
 2200 København N. E-mail: sofia.b.johansson@gmail.com

ANTAGET: 19. maj 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 31. august 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Birthe Lemvig, Team Sky, Klinisk Biokemisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, takkes for udlån af billeder.

LITTERATUR

- 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:e56-93.
- de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):v252-6.
- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C et al. 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. *Haematologica* 2013;98:1826-35.
- Link H, Bohme A, Cornely OA. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003;82(suppl 2):S105-S117.
- Penack O, Becker C, Buchheidt D et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014;93:1083-95.
- Bell MS, Scullen P, McParlan D et al. Neutropenic Sepsis Guideline. 2010. www.northerntrust.hscni.net/pdf/Neutropenic_Sepsis_Guideline.pdf (17. feb 2015).
- Nesher L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* 2014;42:5-13.
- Kamana M, Escalante C, Mullen CA et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005;104:422-6.
- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New Engl J Med* 1993;328:1323-32.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013;31:794-810.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2009. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (18. mar 2015).
- Lynn JJ, Chen KF, Weng YM et al. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol* 2013;31:189-96.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Int Med* 1966;64:328-40.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. version 2.2014. www.nccn.org (2. feb 2015).
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40(suppl 4):S240-S245.
- Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29:515-21.
- Klastersky J, Ameye L, Maertens J et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agent* 2007;30(suppl 1):S51-S59.
- Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40(suppl 4):S246-S252.
- Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I et al. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003;37:1144-5.
- Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E et al. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-92.
- Donowitz GR, Harman C, Pope T et al. The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch Int Med* 1991;151:701-4.
- McKenzie H, Hayes L, White K et al. Chemotherapy outpatients' unplanned presentations to hospital: a retrospective study. *Support Care Cancer* 2011;19:963-9.
- Joost HGM. Blære- versus øre- og pandetemperatur. *Ugeskr Læger* 2003;165:2296-8.
- Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology* 2013;2013:414-22.
- Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD003038.
- Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003344.
- Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1111.
- Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5:431-9.