		Foretaksnivå			Prosedyre
<b>Febril nøytropeni</b>					Side 1 av 6
Dokumentplassering: <b>I.4.12-1</b>	Godkjent dato: <b>24.05.2023</b>	Revideres innen: <b>24.05.2025</b>	Sist endret: <b>24.05.2023</b>	Versjon: <b>4.00</b>	

Foretaksnivå/Fagspesifikke prosedyrer/Indremedisin

ENDRINGER FRA FORRIGE VERSJON: Endret på punktet om behandling (side3), Ansv. for oppdatering: lege Holck-Steen. Gjennomgått og godkj. av fagansv.

Febril nøytropeni er en alvorlig og potensielt livstruende tilstand hos pasienter som mottar cellegiftbehandling.

### DEFINISJON NØYTROPENI:

- Nøytrofile  $\leq 0,5 \times 10^9/L$  eller ved forventet fall til  $< 0,5 \times 10^9/L$  i løpet av de neste 48 timene.

### RISIKO FOR ALVORLIG FORLØP:

Basert på scoring systemer kategoriseres pasienter enten til å ha lav risiko eller høy risiko for alvorlig forløp.


- Lav risiko for alvorlig forløp er de som er forventet å ha alvorlig nøytropeni ( $< 0,5 \text{ G/L}$ ) i  $< 7$  dager, MASCC score  $\geq 21$  og de som ikke har leukemi, pneumoni eller organsvikt.
- Høy risiko for alvorlig forløp er de som er forventet å ha alvorlig nøytropeni ( $< 0,5 \text{ G/L}$ ) i  $> 7$  dager og som har en MASCC score  $< 21$  (1).

MASCC skår (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

MASCC-score	Poeng
Infeksjonssymptom (din bedømming av pasientens aktuelle tilstand ved feberdebut). Velg bare ett alternativ:	
- Ingen eller milde symptomer	5
- Moderate symptomer	3
- Alvorlige symptomer	0
Blodtrykk $> 90 \text{ mmHg}$	5
Har ikke KOLS, emfysem eller behov for oksygentilskudd	4
Solid tumor eller hematologisk malignitet uten tidligere historikk på sopp infeksjon	4
Befant seg i hjemmet ved feber debut	3
Ingen dehydrering	3
Alder $< 60$ år	2
<b>Total poengsum:</b>	
<b>Pasienter er lavrisiko ved poengsum <math>\geq 21</math></b>	

Figur 1- Skjema for MASCC-skår (2).

Utarbeidet av: <b>Helene Haakonsen/Tora Torrissen/Silje Beate Holck-Steen</b>	Fagansvarlig: <b>Maria Cecilia Tacchi</b>	Verifisert av: <b>[]</b>	Godkjent av: <b>Mikkel Høiberg</b>	Dok.nr: <b>D56491</b>
--	--	-----------------------------	---------------------------------------	--------------------------

		<b>Febril nøytropeni</b>			<b>Side: 2</b> <b>Av: 6</b>
Dokument-id: I.4.12-1	Utarbeidet av: Helene Haakonsen/Tora Torrissen/Silje Beate Holck- Steen	Fagansvarlig: Maria Cecilia Tacchi	Godkjent dato: 24.05.2023	Godkjent av: Mikkel Høiberg	Revisjon: 4.00

Foretaksnivå/Fagspesifikke prosedyrer/Indremedisin

## MÅLING AV TEMPERATUR:

- Bruk elektronisk rektaltermometer for å måle kroppstemperatur hos nøytropene pasienter.
- Forsiktighetsregler/unntak ved rektalmåling: Bruk øretemperaturmåling når rektaltemperaturmåling ikke er mulig (ved f.eks. sår, fissurer, abscesser, blødningsfare og/eller andre fysiske hinder).
- Ved lave trombocyttdverdier skal man vise forsiktighet. Bruk rikelig med eksplorasjonskrem.
- **Feber hos nøytropene pasienter defineres som en enkeltmåling  $\geq 38,3$  °C eller vedvarende temperatur  $\geq 38,0$  °C i mer enn én time.** Man må også vurdere diagnosen hos nøytropene pasienter med frostanfall. Noen nøytropene pasienter utvikler ikke feber ved infeksjon, men blir hypoterme. Hypotensjon eller endret mentalstatus kan også være tegn på alvorlig infeksjon

## HVEM KAN SENDES HJEM?


Med bakgrunn i Helsedirektoratets retningslinjer, foreslår vi å innføre MASCC for vurdering av risiko for komplikasjon og identifisere lavrisikopasienter. Ved en MASCC-skår tas det systematisk stilling til symptombildets alvorlighet, se figur 1. Summering av disse faktorene avgjør risikoklassifisering. Hvis pasienten har poengsum over 21 anbefales det overgang til peroral antibiotika. Videre kan man undersøke mulighet for hjemmebehandling gitt at pasienten:

- Bor innenfor én time fra sykehuset.
- Har pårørende å være sammen med.
- Tilgang på telefon og transport.
- Har mulighet for å ta tabletter peroralt og har compliance.
- Ikke er kolonisert av bakterier

Nettside: [MASCC Risk Index for Febrile Neutropenia - MDCalc](#)

## PATOGENER:

- Infeksiøs årsak identifiseres kun i 20-30% av tilfellene med nøytropen feber.
- Bakterier er oftest årsaken til infeksjoner
  - Gram-positive bakterier er vanligst
    - Staphylococcus epidermidis er den vanligste gram-positive bakterien (50% av gram-positive infeksjonene)
  - Gram negative bakterier (E.g P E. Coli, Klebsiella eller pseudomonas aeruginosa) er oftest assosiert med de alvorligste infeksjonene.
- Soppinfeksjoner er sjeldent årsak til den første feberen og sjeldent årsak hos lav-risiko pasientene. De er oftere årsaken til persisterende eller tilbakevendende feber etter første uken med nøytropeni hos høy-risiko pasienter. Candida spp og Aspergillus spp er ansvarlige for de fleste invasive soppinfeksjonene.

 SØRLANDET SYKEHUS	<b>Febril nøytropeni</b>				Side: 3 Av: 6
Dokument-id: I.4.12-1	Utarbeidet av: Helene Haakonsen/Tora Torrissen/Silje Beate Holck- Steen	Fagansvarlig: Maria Cecilia Tacchi	Godkjent dato: 24.05.2023	Godkjent av: Mikkel Høiberg	Revisjon: 4.00

Foretaksnivå/Fagspesifikke prosedyrer/Indremedisin

- Virale infeksjoner, spesielt med de humane herpesvirusene, er vanlige hos høy-risiko pasienter med kjemoterapi-indusert nøytropeni. Eksempler er herpes simplex virus 1 og 2, herpes zoster, EBV, CMV, influensa, parainfluensa, RS og corona virus (1).

## **BEHANDLING:**

- Antibiotika iv skal gis umiddelbart etter at blodkulturer er sikret og **INNEN** 60 minutter til alle med mistanke om nøytropen feber. Pasienter som vurderes til å ha lav risiko for alvorlig forløp, kan etter 1 dose intravenøs antibiotika i akuttmottaket, vurderes for ambulant behandling med peroral antibiotika.
- Se antibiotika veilederen: [Febril nøytropeni - Helsedirektoratet](#)

## **MIKROBIOLOGISK DIAGNOSE:**

- Dersom pasienten ikke har CVK: - 4 blodkulturer
- Dersom pasienten har CVK:
  - 2 blodkulturflasker fra sentralt kateter (uten at det spesifiseres at det skal være fra forskjellig lumen – det kan være valgfritt)
  - 2 blodkulturflasker fra perifer vene (husk til å merke hvilken som er fra CVK og hvilken som er fra perifer vene)
- Urindyrkning
- Rtg thorax
- Evt. nasofarynx og/eller ekspektorat prøve, baktus fra evt. Sår o.l. (3).

## **Lav risiko for alvorlig forløp**

Pasient som oppfyller kriteriene for å reise hjem:


Klindamycin oral 300 mg x 4  
+ Ciprofloksacin oral 750 mg x 2

Alternativ ved fokus i øvre luftveier: Amoksisilin og Klavulansyre 500/152 mg x 3

Pasienter som innlegges:

Benzylpenicillin iv 3 g x 4  
+ Gentamicin IV 7 mg/kg x 1

- Ved kontraindikasjon mot aminoglykosid: Piperacillin og tazobaktam iv 4/0,5 g x 4
- Ved penicillinallergi: Klindamycin iv 600 mg x 4 + Gentamicin iv 7 mg/kg x 1
- Ved penicillinallergi og kontraindikasjon mot aminoglykosid: Klindamycin iv 600 mg x 4 + Ciprofloksacin iv 400 mg x 3
- Ved overgang til oral behandling:
  - Standard behandling: Klindamycin oral 300 mg x 4 + Ciprofloksacin oral 750 mg x 2
  - Alternativ ved fokus i øvre luftveier: Amoksisilin og klavulansyre oral 500/125 mg x 3

 SØRLANDET SYKEHUS	<b>Febril nøytropeni</b>				Side: 4 Av: 6
Dokument-id: I.4.12-1	Utarbeidet av: Helene Haakonsen/Tora Torrissen/Silje Beate Holck- Steen	Fagansvarlig: Maria Cecilia Tacchi	Godkjent dato: 24.05.2023	Godkjent av: Mikkel Høiberg	Revisjon: 4.00

Foretaksnivå/Fagspesifikke prosedyrer/Indremedisin

- Behandlingsvarighet vurderes fortløpende ut ifra kliniske forhold.
  - Vurder seponering av intravenøs antibiotika eller overgang til oral behandling hvis pasienten har vært hemodynamisk stabil etter feberstart og uten feber de siste 48 timer, uavhengig av granulocyttnivå.
- Uten påvist fokus og mikrobe hos lavrisikopasient er total behandlingsvarighet 5-7 døgn oftest tilstrekkelig. Må vurderes individuelt.

### Høy risiko for alvorlig forløp


Benzylpenicillin iv 3 g x 4

+ Gentamicin iv 7 mg/kg x 1

- Ved kontraindikasjon mot aminoglykosid eller ved mulighet for *Pseudomonas*\*: Piperacillin og tazobaktam iv 4/0,5 g x 1 ladningsdose etterfulgt av Piperacillin og tazobaktam iv 4/0,5 g x 4 (ladningsdosen gis over 30 min. Neste dose startes umiddelbart etter ladningsdosen. Denne og videre doser gis over 3 timer.)
- Ved ESBL- bærerskap eller penicillinallergi, ikke straksallergi: Meropenem iv 1 g x 1 ladningsdose etterfulgt av Meropenem iv 2 g x 3 (ladningsdosen gis over 30 min. Neste dose startes umiddelbart etter ladningsdosen. Denne og videre doser gis over 3 timer.)
- Ved straksallergi mot penicillin: Klindamycin iv 600 mg x 4 + Gentamicin iv 7 mg/kg x 1
- Ved penicillinallergi eller kontraindikasjon mot aminoglykosid: Klindamycin iv 600 mg x 4 + Ciprofloksacin iv 400 mg x 3

\*Risikofaktorer for *Pseudomonas aeruginosa* inkluderer tidligere infeksjon med *P. aeruginosa* (innen 1 år), hematologisk malignitet, infeksjonsfokus i lunger og langvarig sykehus- og antibiotikabehandling. Forekomsten er lav i Norge

- Behandlingsvarighet vurderes fortløpende ut ifra kliniske forhold.
- Dersom pas er afebril og i bedring i 48 timer:
  - Infeksjon *uten kjent fokus og uten mikrobe* (= feber ukjent årsak)
    - Her kan man vurdere å seponere antibiotika etter minst 72 timer og afebril i minst 48 timer. Vurder å ha pasienten inneliggende i 24-48 timer etter seponering.
  - Infeksjon *med kjent fokus eller med identifisert mikrobe*
    - Disse må behandles minst like lenge som andre pasienter med påvist infeksjon. Dersom det for eksempel står 7-10 dager i antibiotika veilederen på den påviste infeksjonen, er det lurt å velge øvre grenser, dvs. 10 dager i dette tilfellet.

		<b>Febril nøytropeni</b>			<b>Side: 5</b> <b>Av: 6</b>
Dokument-id: I.4.12-1	Utarbeidet av: Helene Haakonsen/Tora Torrissen/Silje Beate Holck- Steen	Fagansvarlig: Maria Cecilia Tacchi	Godkjent dato: 24.05.2023	Godkjent av: Mikkel Høiberg	Revisjon: 4.00

Foretaksnivå/Fagspesifikke prosedyrer/Indremedisin


- Dersom pas er fortsatt febril etter 48 timer:
  - Etter 48 timer:
    - Ved opphør av feber, stabil pasient og ingen påvist mikrobe kan aminoglykosid seponeres.
  - Etter 72 timer:
    - Vurder seponering av antibiotika etter minst 72 timers intravenøs behandling hvis pasienten har vært hemodynamisk stabil etter feberstart og uten feber de siste 48 timer, uavhengig av granulocyttnivå.
    - Dersom påvirket pasient og vedvarende feber, vurdere eskalering av behandling som dekker for *P. aeruginosa*.
  - Ved bakteriemi: Varighet tilpasses påvist fokus og mikrobe.
- Ved klinisk forverring eller manglende bedring på pågående behandling:
  - Vurder soppbehandling
  - Vurder muggsoppbehandling
  - Vurder mulighet for pneumocystis-pneumoni ved langvarig bruk av glukokortikoider
  - Vurder kateter-assosiert infeksjon ved inneliggende intravaskulært kateter. Sikre blodkulturer og juster behandling etter eventuelle mikrobiologiske funn (2).

## Bruk av koloni stimulerende faktor (CSF)

Det er ikke anbefalt å bruke CSF (filgrastim) i den aktive behandlingen av nøytropen feber. Profylaktisk bruk skal vurderes hos høy-risiko pasienter som er forventet å ha et langdrygt eller alvorlig forløp, alder eldre enn 65 år, ukontrollert primær sykdom, alvorlig pneumoni, hypotensjon, multiorgansvikt eller invasiv sopp infeksjon.

### Kilder:

1. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes?search=overview%20of%20neutropenic%20fever%20syndromes&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes?search=overview%20of%20neutropenic%20fever%20syndromes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/febril-noytropeni>

		<b>Febril nøytropeni</b>			Side: 6
					Av: 6
Dokument-id: I.4.12-1	Utarbeidet av: Helene Haakonsen/Tora Torrissen/Silje Beate Holck- Steen	Fagansvarlig: Maria Cecilia Tacchi	Godkjent dato: 24.05.2023	Godkjent av: Mikkel Høiberg	Revisjon: 4.00

Foretaksnivå/Fagspesifikke prosedyrer/Indremedisin

3. Rizvi S.A., Sohail M.R. Neutropenic Fever. Hosp. Med. Clin. 2014;3(2):e218-e234. doi:10.1016/j.ehmc.2013.11.007

Commonly cultured organisms	Less commonly cultured organisms	Additional organisms
<b>Gram-negative bacteria</b>	<b>Gram-negative bacteria</b>	<b>Fungi</b>
<b>Tabell med patogener: (1)</b> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Enterobacter</i> spp <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Citrobacter</i> spp <i>Acinetobacter</i> spp <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Proteus</i> spp <i>Haemophilus</i> spp <i>Serratia</i> spp <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Capnocytophaga canimorsus</i> <i>Legionella</i> spp <i>Moraxella</i> spp	<i>Cryptococcus</i> spp <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides</i> spp Mucorales <i>Pneumocystis jirovecii</i> (formerly <i>P. carinii</i> )
<b>Gram-positive bacteria</b>	<b>Gram-positive bacteria</b>	<b>Viruses</b>
Coagulase-negative staphylococci <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus</i> spp Viridans group streptococci <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Bacillus</i> spp <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Stomatococcus</i> spp <i>Corynebacterium jeikeium</i>	Herpes simplex virus 1,2 Varicella-zoster virus Cytomegalovirus Epstein-Barr virus Human herpesvirus 6 Enteroviruses Respiratory syncytial virus Influenza virus Parainfluenza virus
<b>Other bacteria</b>		<b>Other</b>
<i>Clostridioides difficile</i> Anaerobes Mycobacteria		<i>Babesia</i> spp <i>Plasmodium</i> spp (the cause of malaria) <i>Toxoplasma</i> spp <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Nocardia</i> spp
<b>Fungi</b>		
<i>Aspergillus</i> spp <i>Candida</i> spp		

Adapted from: Freijfeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guidelines 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.

### Kryssreferanser

- |                              |   |
|------------------------------|---|
| <a href="#">I.4.12-2</a>     | <a href="#">Febril nøytropeni - PICO-skjema</a>                           |
| <a href="#">I.4.12-3</a>     | <a href="#">Febril nøytropeni/nøytropen feber - dokumentasjon av søk</a>  |
| <a href="#">I.4.12-4</a>     | <a href="#">Febril nøytropeni/rektaltemperatur - dokumentasjon av søk</a> |
| <a href="#">I.6.2.1.4-31</a> | <a href="#">Febril nøytropeni - metoderapport</a>                         |

### Eksterne referanser