

Aanbeveling LKI Cel Supportieve Zorg Neutropene koorts v1.0*

Koorts bij neutropenie dient te worden beschouwd als een medische urgentie gezien de hoge morbiditeit en mortaliteit (tot 75% van alle chemotherapie gerelateerde mortaliteit, bij niet-aangepaste behandeling).

Slechts in 30% van alle febrile koortsepisoden kan een infectieus agens worden aangetoond (bacteriëmie meest frequent). Steeds dienen zowel Grampositieve als Gramnegatieve bacteriën in de behandeling te worden meegenomen. Anaërobe infecties zijn zeldzaam (4%) en dienen niet te worden geïncludeerd in het initiële empirische schema (cf. infra).

Schimmelinfecties zijn relatief frequent. Het risico op invasieve schimmelinfecties neemt toe met de ernst en duur van de neutropenie, antibioticagebruik en aantal cycli chemotherapie (cf. infra).

Breedspectrum antibiotica dienen empirisch te worden gestart. Men houdt wel rekening met de resultaten van vroegere (surveillance-) culturen, alsook met de lokale resistentiepatronen.

Meestal kan worden gestart met monotherapie.

Aanbevelingen zijn vooral gebaseerd op:

De Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2010 richtlijnen:

<http://cid.oxfordjournals.org/content/52/4/e56.full.pdf+html> ,

De European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) richtlijnen:

<http://www.eortc.be/services/unit/idg/index.html> , en

De interne UZ-Antibioticagids: <http://www.uzleuven.be/antibioticagids/II.1/index.html>

Definities

- neutropene koorts
 - Wij stellen de ESMO definitie voor: febrile neutropenie is een axillaire $t^{\circ} >38.5^{\circ}\text{C}$ gedurende >1 uur bij neutrofielen $<500.10^9/\text{L}$. Er zijn nog andere definities, bijv. volgens CTCAE (neutrofielen $< 1000.10^9/\text{L}$ en koorts $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$), IDSA geeft geen echte definitie maar definieert apart koorts als $t^{\circ} \geq 38,3^{\circ}\text{C}$ éénmalig of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ gedurende ≥ 1 uur en neutropenie als granulocyten $<500/\mu\text{L}$.
 - soms infectie zonder koorts, vooral bij ouderen en bij therapie met corticoïden, antiflogistica, analgetica e.a.
 - mogelijke symptomen behoudens koorts zijn hypothermie, hypotensie, achteruitgang van de algemene toestand,...
- sepsis
 - infectie met ≥ 2 tekens van SIRS (systemic inflammatory response syndrome: $t^{\circ} >38^{\circ}\text{C}$ of $<36^{\circ}\text{C}$, HR $>90/\text{min}$, RR $>20/\text{min}$ of $\text{pCO}_2 < 32\text{mmHg}$, WBC >12.000 of <4.000 of $>10\%$ segmentkernigen)
- ernstige sepsis
 - sepsis met tekens van orgaanhypoperfusie (lactaat acidose, oligurie, gedaald bewustzijn)
- septische shock
 - (ernstige) sepsis met tekens van shock (hypotensie resistent aan vochttoediening, anurie, nood aan inotropica)
- hoog risico patiënten
 - ernstige neutropenie ($\leq 100/\mu\text{L}$)
 - lange duur van neutropenie ($>7-10$ dagen)
 - maligniteit niet in remissie
 - comorbiditeit (leidend tot hospitalisatie)
 - doorbreken van huid en mucosa barrières (katheters, mucositis,...)
 - therapie met sommige monoclonale antistoffen (bevacizumab, cetuximab, rituximab)
- laag risico patiënten

* Cel Supportieve Zorg m.m.v. P. Van Bleyenbergh en E. Van Wyngaerden

- verwachte duur van neutropenie beperkt (≤ 7 dagen)
- neutropenie $>100/\mu\text{L}$
- afwezigheid van belangrijke orgaandysfunctie (inz. hypotensie en shock)
- afwezigheid van belangrijke focus van infectie (pneumonie, endocarditis, meningitis, enterocolitis,...)
- afwezigheid van gedocumenteerde schimmelinfecties in voorgeschiedenis
- afwezigheid van hematologische maligniteit
- afwezigheid van belangrijke comorbiditeit

Algemene aanbevelingen

- in de regel is hospitalisatie en intraveneuze therapie aangewezen. Enkel bij laag risico patiënten kan perorale antibiotherapie in een ambulante setting mogelijk zijn: overleg met supervisie is aangewezen!
- antibiotica dienen zo snel mogelijk te worden opgestart (≤ 1 uur na diagnose van neutropene koorts). Over nut van isolatie maatregelen zijn er geen goede gegevens, in elk geval mag de patiënt(e) niet opgenomen naast een infectieuze patiënt(e), en is strikte toepassing van handhygiëne aangewezen.
- minimale diagnostiek, in alle gevallen
 - bloedkweken (2 sets, aeroob en anaeroob)
 - urine: sediment en cultuur
 - sputum: kleuring en cultuur
 - bemonstering van geïnfecteerde sites (huid en weke delen, katheter, mucosa,...)
 - RX thorax
- aanvullende diagnostiek, op indicatie
 - CT sinussen
 - CT thorax
 - bronchoscopie met staalnames
 - echografie/CT abdomen
 - serum galactomannan test
- empirische start i.v. schema: monotherapie met één van onderstaande antibiotica

EERSTE NIVEAU

 - meropenem (MERONEM[®]): 3 x 1 g i.v.
(<http://www.uzleuven.be/antibioticagids/IV/J01DH02.html>)
 - piperacilline/tazobactam (TAZOCIN[®]): 4 x 4 g/500 mg i.v. (cave: dosis afhankelijk van nierfunctie) (<http://www.uzleuven.be/antibioticagids/IV/J01CR05.html>)

TWEEDE NIVEAU

 - cefepime (MAXIPIM[®]): 3 x 2 g i.v.
(<http://www.uzleuven.be/antibioticagids/IV/J01DE01.html>)
- empirische start per os (*enkel bij laag risico patiënten en na overleg supervisie*)
 - amoxicilline/clavulaanzuur (AUGMENTIN[®]) 2 x 2 g
(<http://www.uzleuven.be/antibioticagids/IV/J01CR02.html>) + ciprofloxacine (CIPROXINE[®]) 2 x 750mg
 - levofloxacine (TAVANIC[®]) 2 x 500mg
(<http://www.uzleuven.be/antibioticagids/IV/J01MA12.html>)
- duur van de therapie
 - behandeling kan worden gestopt na herstel van neutropenie ($\geq 500/\mu\text{L}$) en verdwijnen van de koorts
 - minimale duur van behandeling is 7-14dagen, afhankelijk van de ernst en de aard van de infectie, en van de oorzakelijke kiem
 - bij gunstige evolutie kan intraveneuze naar perorale “stepdown”-therapie worden toegepast (bv. TAZOCIN[®] naar AUGMENTIN[®], MERONEM[®] naar AVELOX[®] of TAVANIC[®])
- verwijdering van katheters te overwegen bij
 - katheter gerelateerde candidemie

- katheter gerelateerde bacteriëmie: *S. aureus*, *Pseudomonas* species, *Stenotrophomonas* species, *Bacillus* species, *Corynebacterium jeikeium*
- groeifactoren
 - worden niet routinematig gebruikt bij elke neutropene koorts. Mogelijke indicaties zijn kritiek zieke patiënten met pneumonie, hypotensie of orgaanfalen, en patiënten bij wie slechts laattijdig herstel van beenmerg wordt verwacht.

Indicaties voor aminoglycosiden

- vermoeden van infectie met resistente Gramnegatieve kiemen, inclusief *Pseudomonas aeruginosa*
 - ernstige sepsis en/of septische shock
 - NIET: pneumonie in de neutropene patiënt
 - NIET: persisterende koorts
 - NIET: preventie van resistentie ontwikkeling tijdens behandeling
- associeer amikacine (AMUKIN[®]): 1 x 15mg/kg/d i.v. (en op geleide van serumconcentraties) (<http://www.uzleuven.be/antibioticagids/IV/J01GB06.html>)

Indicaties voor glycopeptiden

- hypotensie of shock (septische shock)
 - bewezen kolonisatie/infectie met MRSA
 - infecties van huid en weke delen, inclusief kathetergerelateerde infecties (= zichtbaar geïnfecteerde katheter of positieve hemoculturen via katheter)
 - NIET: persisterende koorts
- associeer vancomycine (VANCOCIN[®]): 2 x 1 g i.v. (en op geleide van serumconcentraties) (<http://www.uzleuven.be/antibioticagids/IV/J01XA01.html>)

Indicaties voor antifungale therapie

- persisterende koorts (na 4-7d.) én neutropenie (<500/ μ L)
- keuze van product: cf. UZ-Antibioticagids: <http://www.uzleuven.be/antibioticagids/VI/index.html>

Indicaties voor behandeling van anaerobe infecties

- sinusitis, peri-odontaal abces
 - intra-abdominale, pelvische of peri-rectale infecties
 - necrotiserende enterocolitis
- zo geen meropenem of piperacilline/tazobactam: associeer ornidazol (TIBERAL[®]): 1 x 1 g i.v. of 2 x 500 mg P.O. (<http://www.uzleuven.be/antibioticagids/IV/J01XD03.html>)

Literatuur:

Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al.: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011, 47:8-32

Cordonnier C, Calandra T, Meunier F et al. Guidelines from the first European conference on infections in leukemia: ECIL1. *EJC Supplements* 2007; 5(2): 1-60

Cordonnier C, Pautas C, Maury S et al. Empirical versus pre-emptive antifungal therapy in high-risk febrile neutropenic patients: a prospective randomized study. *Blood* 2006; 108, abstract 2019

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; 4: 56

Klastersky J, Paesmans M, Georgala A et al. Outpatient Oral Antibiotics for Febrile Neutropenic Cancer Patients Using a Score Predictive for Complications. *J Clin Oncol* 2006; 24:4129

Klastersky J, Paesmans M, Ameye L et al. Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 51

Klastersky J. Why empirical therapy? *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(S1): 14

Maertens J, Theunissen K, Verhoef G et al. Galactomannan and computed tomography-based pre-emptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1242

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(S4): S246

Rolston KV, Manzullo EF, Elting LS et al. Once daily, oral, outpatient quinolone monotherapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 40 patients based on validated risk-prediction rules. *Cancer* 2006; 106: 2489

Rolston KV. New antimicrobial agents for the treatment of bacterial infections in cancer patients. *Hematol Oncol.* 2009; 27(3): 107

Segal BH, Almyroudis NG, Battiwala M et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 402

Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40(S4): S253

Talcott JA, Siegel RD, Finberg R et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316

Synthesetabel: Neutropene koorts

- Koorts ($t^{\circ} \geq 38,3^{\circ} \text{C}$ éénmalig of $\geq 38^{\circ} \text{C}$ gedurende ≥ 1 uur) bij neutropenie ($< 500/\mu\text{L}$) dient te worden beschouwd als een medische urgentie.
- Antibiotica moeten zo snel mogelijk (≤ 1 uur na diagnose) worden opgestart!
- Empirisch wordt gestart met meropenem, piperacilline/tazobactam of cefepime in monotherapie.
- Aminoglycosiden en glycopeptiden zijn slechts geïndiceerd in bepaalde, specifieke omstandigheden.
- Antifungale therapie wordt geassocieerd indien de koorts persisteert na 4-7 dagen en de patiënt neutropeen blijft.
- Antibiotica kunnen worden gestopt na herstel van neutropenie ($\geq 500/\mu\text{L}$) en verdwijnen van de koorts (met een minimale periode van 7-14dagen).
- Groeifactoren behoren niet tot de standaardbehandeling van neutropene koorts en zijn enkel geïndiceerd bij kritiek zieke patiënten en bij laatijdig beenmergherstel.