

Den neutropene patient og den empiriske behandling



Neutropeni = neutrocyttal < 0,5 mia./l (summen af stav- og segmentkærnede) eller < 1 mia./l med forventet fald under 0,5 mia./l inden for de følgende 2 døgn.

Feber = oral temperatur > 38,3°C ved enkelt måling eller > 38,0°C med > 1 times varighed eller målt x 2 i et 12 timers interval.

Indgangsporte for infektion hos neutropene patienter:

Ofte drejer det sig om normalfloraen, sjældnere miljøbakterier og desuden svampe (gær) og reaktiverede herpesvirusinfektioner



Faktorer der spiller en rolle ved infektion hos neutropene patienter:

- Varighed af immunsuppression \geq 10 dage
- Grad af immunsuppression e.g. neutropeni
- Infektionsrisikoen er størst hos immunsupprimerede patienter med svækkelse af naturlige barrierer
 - Beskadiget slimhinde og hud – kemoterapi eller bestråling
 - Penetrerende fremmedlegemer – iv. katetre
 - Andre fremmedlegemer – urin-katetre

Infektion hos neutropene patienter:

- Brede spektrum af infektioner hos immunsupprimerede patienter end hos immunkompetente patienter
- Større risiko for et fatalt forløb
- Ofte almindelige endogene patogener:
 - Bakterier, svampe og parasitter fra normalfloraen på slimhinder og hud
 - Reaktivering af persisterende virusinfektioner (herpesvirus) og parasitære infektioner (toxoplasmose)
- Eksogene – luft, badevand, mad og drikke
- Risiko for smitte fra personer som familie/pårørende, andre patienter og personale

Symptomer:

- Feber \geq 38,5°C
- Kulderystelser
- Hoste, dyspnø
- Erythem, induration, ømhed
- Diare, abdominale smerter
- Dysuri, hæmaturi
- Konfusion, sløvhed
- Ingen pusdannelse eller abscesdannelse og den lokale inflammationsreaktioner dæmpet – fokus ofte svært at finde.

Klinik:

- Almentilstand påvirket
- Bakteriæmi – ofte tegn på sepsis, feber (Tp. > 38)
- Påvirket cirkulation, evt. shock
- OBS: Patienter i glukokortikoid behandling får ofte ikke feber ved infektion
- Ofte infektion med mere end en mikroorganisme

Relevante prøver:

- Blodprøver
- Venyler x 4 (CVK eller perifert)
- Inspektion ved CVK
- Svælgpodning
- Urindyrkning
- Inspektion ved perianalt
- Podninger fra forskellige "huller"
- Ekspektorat
- Galactomannan antigen test – ved mistanke med systemisk svampeinfektion
- Røntgen af thorax

Faktorer af betydning for overlevelsen:

- Grad og varighed af neutropeni
- Tidspunktet for start af antibiotika
- Infektøse agens
- Valg af antibiotika

Ændring af infektiøse agens med tid:

- Færre gramnegative infektioner
- Flere grampositive infektioner
- Stor stigning i infektion med koagulase-negative stafylokokker (CVK), S. aureus, streptokokker viridens

Principper ved antibiotisk behandling:

- Iv. administration
- Spektrum der dækker både de gram-positive og gram-negative patogene bakterier
- Baktericide
- Synergisme ved kombinationsbehandling
- Tilstrækkelig varighed af terapi

Empirisk antibiotisk behandling:

Ukendt fokus:

- Ikke tidligere Cisplatin: Penicillin 5 mill IE, herefter 2 mill IE x 3 iv. + Gentamycin 5 mg/kg/døgn. Herefter afhængig af S-Gentamycin. Ved nedsat nyrefunktion → ciprofloxacin 400 mg x 2 iv (Quinolon)
- Tidligere Cisplatin: Claforan 1 g x 2 iv.

Behandlingen mod infektioner med gram-negative stave (Pseudomonas aeruginosa, tarmbakterier), streptokokker samt stafylokokker aureus.

- Bredspektrede β -lactam antibiotika enten som monoterapi:
 - Cephalosporiner (oftest Ceftazidim)
 - Piperacillin i kombination med β -laktamase hæmmeren Tazobactam
 - Carbapenemer (Meropenem og Imepenem)
- Eller i kombination med et aminoglykosid (Gentamycin 5 mg/kg/døgn) eller alternativ Quinolon

Dvs:

- Lactam (Piperacillin + Tazobactam 4 g x 3 dgl.) + Aminoglycosid (Gentamycin 5 mg/kg x 1 dgl.), alternativ Lactam (Piperacillin + Tazobactam 4 g x 3 dgl.) + Quinolon (Ciprofloxacin 400 mg x 2 dgl.)
- Carbapenemer (Meropenem 1-2 g x 3 dgl.) + Aminoglycosid (Gentamycin 5 mg/kg x 1 dgl.), alternativ Carbapenemer (Meropenem 1-2 g x 3 dgl.) + Quinolon (Ciprofloxacin 400 mg x 2 dgl.)

Fortsat febrilia efter 4 døgn → nye dyrkninger + røntgen af thorax

- Ukendt fokus skift til Carbapenemer (Meropenem og Imepenem)

Efter 5-7 dage ved vedvarende feber supplerende:

- Glykopeptid (vancomycin 1-2 g x 2 dgl.) – mistanke om kateter- eller bløddelsinfektion

Fortsat feber efter 5-7 dage – evt. mistanke om pulmonal aspergillusinfektion.

- Svampebehandling (fluconazol eller amphotericin B iv.)

Behandlingen rettes ind efter mikrobiologiske fund og resistensbestemmelse

- Stafylokokkus aureus: Diclosil 1 g x 3 iv. – penicillin seponeres
- Pseudomonas aeruginosa: Tazocin 4 g x 3 iv. + Gentamycin 5 mg/kg/døgn
- Anaerob infektion: Metronidazol 500 mg x 3 iv.
- Ved tegn på kateterinfektion: Glycoglycosid – Vancomycin 1 g x 2 iv.
- Ved tegn på svamp: Antifungalia – Amphotericin B (Ambisome 3-6 mg/kg x 1 iv.)
- Ved CMV infektion: antiviralia – Ganciclovir 5 mg/kg x 2 iv eller valganciclovir 900 mg x 2 po.
- Ved HSV/VZV infektion: antiviralia – Aciclovir 5-10 mg/kg x 3 iv eller aciclovir eller valaciclovir po.
- RSV: Ribavirin 20 mg/kg iv. fordelt på 3 doser/døgn i alt 7 døgn
- Ved pneumocystis jiroveri: Sulfamethoxazol + trimethoprim 1600 mg + 320 mg x 4
- Svampeinfektioner: Fluconazol, ved resistens Amphotericin B iv.

Antibiotikavalg er også afhængig af peniens varighed:

- Kortvarig peni: Zinacef + Gentamycin
- Langvarig peni: Tazocin + Gentamycin

Seponering af antibiotika:

- Ved stigning af neutrocyttal $> 1 \text{ mia./l}$ og ingen feber – ophør af antibiotisk behandling efter 2 dage
- Ved stigning af neutrocyttal $< 1 \text{ mia./l}$ – feberfri i 7 dage før antibiotika seponeres

Profylakse:

Ved langvarig neutropeni:

- Quinolon

Samt ved transplantation:

- Diflucan
- Aciclovir