

Behandling av neutropen feber

2025-11-20

Helena Hammarström

BAKGRUND

Detta dokument syftar till att ge en rekommendation om antibakteriell behandling vid neutropen feber. Empirisk svampbehandling berörs i separat dokument (Invasiva svampinfektioner). Rekommendationen är främst baserad på de uppdaterade riktlinjerna om febril neutropeni från 10th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10, 2024)¹, men även på riktlinjer från European Society for Medical Oncology (2016)², German Society of Hematology and Medical Oncology (2024)³ och National Comprehensive Cancer Network, USA⁴. Anpassning till lokala svenska förhållanden har gjorts.

Strategi för behandling av neutropen feber avgörs av 1) riskgradering av patienten (risk att drabbas av komplicerad infektion), 2) allmäntillstånd/allvarlighetsgrad av infektionstillstånd, 3) fokala symptom och 4) kolonisation av resistenta bakterier.

DEFINITION

Neutropen feber = Neutrofila $<0.5 \times 10^9/L$ och temp >38.5 eller >38 vid mer än ett tillfälle.

RISKGRADERING AV PATIENT MED NEUTROPEN FEBER⁴

A. LÅGRISK ($<10\%$ risk att drabbas av neutropen feber med komplikationer)

- *förväntad neutropeni <7 dagar*
 - Standard cytostatikabehandling vid de flesta solida tumörer och vissa lymfom

B. MEDELRIKSK (10-20% risk att drabbas av neutropen feber med komplikationer)

- *förväntad neutropeni 7-10 dagar*
 - Exv
 - Autolog HSCT
 - Majoriteten av lymfom
 - Myelom
 - KLL
 - Behandling med purinanaloger (fludarabin m.fl)

C. HÖGRISK ($>20\%$ risk att drabbas av neutropen feber med komplikationer)

- *förväntad neutropeni >10 dagar*
 - Allogen HSCT
 - Akuta leukemier/MDS med induktions- eller konsolideringsbehandling

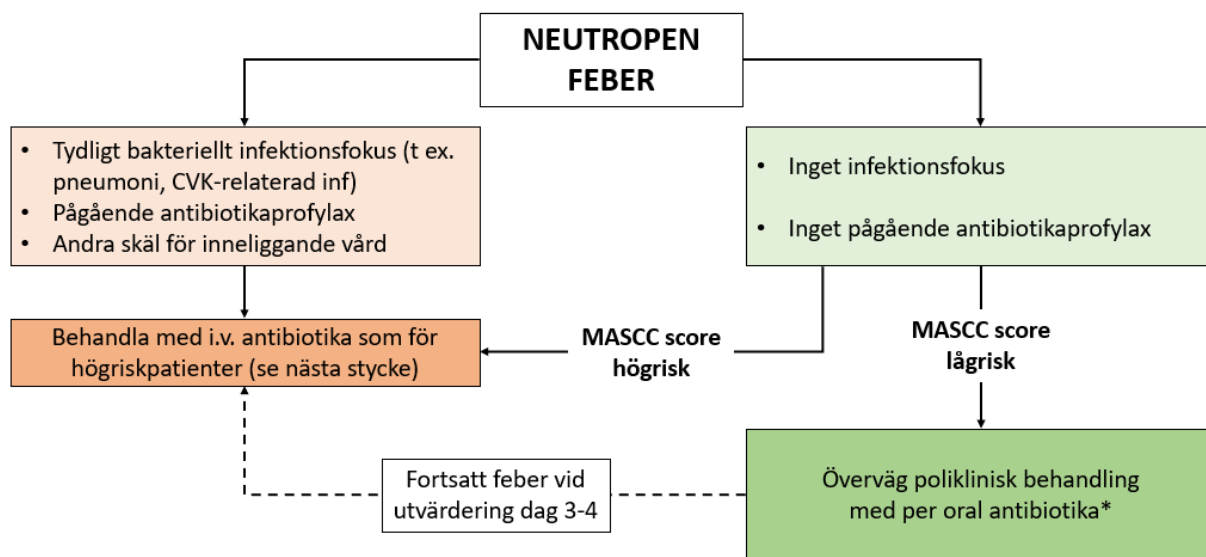
LÅGRISKPATIENTER

För patienter som graderats som lågriskpatienter föreslås ytterligare riskstratifiering m h a MASCC-score för att identifiera patienter som har låg risk för allvarliga komplikationer och som ev kan behandlas polikliniskt med per oral antibiotika^{2,3}.

A. Riskstratifiering (enl Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) score

Karaktäristika	poäng	
Allvarlighetsgrad av infektion		Låg risk för allvarliga komplikationer: ≥ 21 p
Inga eller milda symptom	5	
Moderata symptom	3	
Allvarliga symptom	0	
Ingen hypotension (systoliskt BT >90 mmHg)	5	Högre risk för allvarliga komplikationer: <21 p
Ingen KOL-sjukdom	4	
Solid tumör/lymfom utan tidigare invasiv svampinfektion	4	
Ingen dehydrering	3	
Poliklinisk patient (vid feberdebut)	3	
Ålder <60 år	2	

B. Handläggning av lågriskpatienter



*förslag på per oral antibiotika: amoxicillin/klavulansyra + kinolon

- Patienter med MASCC-score <21 p och högre risk för allvarliga komplikationer handläggs som medel- och högriskpatienter (se nästa stycke).

MEDEL- OCH HÖGRISKPATIENTER

Gäller även för lågriskpatienter som behandlas med i.v. antibiotika

A. Initial empirisk behandling

1. "ESCALATION APPROACH" - börja smalare, bredda vid behov

OM:

- okomplicerad presentation/klinisk bild **och**
 - ingen känd kolonisation av MRSA eller resistent gram negativa bakterier **och**
 - ingen tidigare infektion med MRSA eller resistent gram negativa bakterier **och**
 - center där infektioner orsakade av resistent patogener är ovanliga vid start av febril neutropeni
- ➔ piperacillin-tazobaktam 4g x 4
 - ➔ ceftazidim 2g x 3-4 (inte om svår mukositis eller fokal infektion från luftvägar, mjukdelar eller buk)

2. "DE-ESCALATION APPROACH" - börja brett, smalna av så fort det går

OM:

- kritiskt sjuk av sepsis/septisk chock
 - ➔ meropenem 1g x 3 (+ extra dos efter 4 h om septisk chock) eller imipenem 1g x 4
- kritiskt sjuk av sepsis/septisk chock + kliniska tecken på CVK-relaterad infektion
 - ➔ karbapenem enligt ovan + tillägg vancomycin, daptomycin eller linezolid
- kritiskt sjuk av sepsis/septisk chock + tidigare infektion med enterokocker
 - ➔ karbapenem enligt ovan + tillägg vancomycin eller linezolid

Obs! vid *septisk chock* ges även tillägg av en echinocandin.

Tillägg av aminoglykosid vid neutropen feber har inte visat någon överlevnadsvinst.

- Känd kolonisation (el tidigare infektion) med resistent bakterier (oavsett hur svårt sjuk)

Resistent gramnegativ

- ➔ antibiotika enligt resistensmönster. Om bakterie är känslig för karbapenem ges detta i första hand. Bland nyare antibiotika har ceftazidim-avibaktam för närvarande mest dokumentation vid behandling av neutropen feber (måste då ges tillsammans med grampositiv täckning).

MRSA

- ➔ gramnegativ täckning enl rekommendationer ovan + vancomycin (om MIC <2), daptomycin eller linezolid

B. Utvärdering dag 3-4 (oavsett om fortsatt neutropeni eller ej)

OM:

- fortsatt feber, men ingen klinisk försämring **och**
 - inget påvisat agens eller fokus **och**
 - hemodynamiskt stabil vid start och fortsatt stabil
- ➔ RÅD EMOT att lägga till vancomycin
 - ➔ RÅD EMOT att byta till karbapenem
 - ➔ om karbapenem eller vancomycin/linezolid ändå givits (utanför rekommendation), smalna av till piperacillin-tazobaktam
 - ➔ driv diagnostik

Obs! enbart stigande CRP utan klinisk försämring är inte ett skäl att bredda behandling

OM:

- feberfrihet ≥ 2 -3 dygn **och**
 - inget påvisat agens/infektionsfokus **och**
 - hemodynamiskt stabil vid start och fortsatt stabil
- ➔ empirisk antibiotika kan avslutas*
 - ➔ noggrann uppföljning avseende återkomst av feber och då återinsättning av bredspektrumantibiotika

**Evidens för att avsluta behandling är starkast för lågrisk/medelrisk patienter*

C. Utvärdering dag 5 eller senare

Om fortsatt feber vid utvärdering dag 5 eller mer och inget påvisat agens/infektionsfokus, driv diagnostik för invasiv svampinfektion. Överväg empirisk svampbehandling och byte till karbapenem. Risken för svamp avgörs av duration av neutropeni, pågående svampprofylax m.m. Se separat dokument "Invasiva svampinfektioner".

D. Klinisk försämring oavsett tidpunkt

OM:

- tydlig klinisk försämring utan påvisat agens eller fokus (*enbart* stigande CRP betraktas i normalfallet inte som klinisk försämring)
- ➔ om börjat med piperacillin-tazobaktam, bredda till karbapenem
 - ➔ om börjat med karbapenem, överväg att bredda behandling med tillägg av utökad grampositiv täckning (vancomycin eller linezolid).
 - ➔ driv diagnostik
 - ➔ beakta risk för invasiv svampinfektion och karbapenemresistenta gramnegativa infektioner, inkl. *Stenotrophomonas*
- ➔ Vid *septisk chock* ges även tillägg av en echinocandin.

E. Vid påvisat agens/infektionsfokus (oavsett om kvarstående neutropeni eller ej)

OM:

- minst 3 dygns antibiotikabehandling **och**
- feberfri ≥ 3 dygn **och**
- hemodynamiskt stabil sedan start

➔ smalna av om möjligt*

➔ noggrann uppföljning avseende återkomst av feber och då återinsättning av bredspektrumantibiotika

**Evidens för att smalna av behandling är starkast för lågrisk/medelrisk patienter*

Total behandlingstid med antibiotika bör vara minst lika lång som vid behandling av immunokompetenta patienter och alltid minst 7 dagar.

Kvarstående neutropeni är ingen kontraindikation till att avsluta behandling, men patienten bör uppvisa full regress av symptom och kliniska infektionstecken innan behandling sätts ut. Det är i dessa fall viktigt med noggrann uppföljning avseende återkomst av feber och då återinsättning av bredspektrumantibiotika efter förnyade odlingar.

Referenser

1. https://ecil-leukaemia.com/images/ecil-10/ECIL_10_-_bacterial_group_final_recommendations.pdf. Febrile Neutropenia. 10th European Conference on Infections in Leukaemia. Published 2024. Accessed.
2. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v118.
3. Sandherr M, Stemler J, Schalk E, et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;51:101214.
4. Baden LR, Swaminathan S, Almyroudis NG, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(9):617-644.