

# SEPSIS (KOORTS VAN ONBEKENDE OORSPRONG): INFECTIE BIJ IMMUNGEDEPRIMEERDE PATIENTEN (FEBRIELE NEUTROPE- NIE)

## • **Klinische aspecten en commentaren**

- Patiënten met febriële neutropenie (medische urgentie gezien de hoge mortaliteit indien niet correct behandeld).
  - Neutropenie: absolute waarde van  $< 500$  neutrofielen/mm<sup>3</sup> (of voorziene daling tot  $< 500$  neutrofielen/mm<sup>3</sup> binnen de 48 uur na de telling).
  - Koorts (oraal of tympanisch gemeten binnen de voorbije 12 uur en verondersteld veroorzaakt te zijn door de infectie).
    - $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  (1 meting).
    - $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  bij  $\geq 2$  metingen uitgevoerd met een interval van minstens 1 uur.
- Het onderscheid tussen patiënten met een hoog en laag risico voor ernstige complicaties is gebaseerd op de MASCC score ("Multinational Association for Supportive Care in Cancer") score.
  - Deze score is eveneens bepalend voor de samenstelling van het empirisch anti-infectieus regime, de duur van de anti-infectieuze behandeling en de keuze van de afdeling waar de patiënt moet worden verzorgd.
  - Maximale score = 26 punten.
    - Laag risico voor ernstige complicaties bij score  $> 20$  punten.
    - Hoog risico bij score  $\leq 20$  punten.
    - De prognose bij een score  $< 15$  punten en bacteriëmie is slecht.
  - Patiënten met solide tumoren of lymfomen (verwachte duur van de neutropenie  $\leq 7$  dagen): de score is efficiënt gebleken en laat toe de patiënten te selecteren die in aanmerking komen voor therapeutische strategieën die mogelijks praktischer of rendabeler zijn.
  - Patiënten met maligne hematologische aandoeningen (verwachte duur van de neutropenie  $> 7$  dagen of diepe neutropenie): score is altijd hoger omdat rekening moet worden gehouden met veel andere factoren.
  - Criteria voor het berekenen van de score.

▫ Febriële neutropenie met weinig of geen symptomen:	5 punten.
▫ Febriële neutropenie met matige symptomatologie:	3 punten.
▫ Febriële neutropenie met ernstige symptomatologie (of erger):	0 punten.
▫ Afwezigheid van hypotensie (systolische bloeddruk $> 90$ mm Hg):	5 punten.
▫ Afwezigheid van obstructief longlijden [COPD (actieve chronische bronchitis, emfyseem, vermindering van FEV, nood aan bronchodilatoren, corticosteroïden of zuurstoftherapie)]:	4 punten.
▫ Aanwezigheid van een solide tumor of een maligne hematologische aandoening zonder voorafgaandelijke schimmelinfectie (bewezen of vermoedelijke infectie die empirisch wordt behandeld):	4 punten.
▫ Afwezigheid van dehydratatie die het toedienen van parenterale vloeistoffen vereist:	3 punten.
▫ Niet hospitalisatie bij de start van de koorts:	3 punten.
▫ Leeftijd $< 60$ jaar:	2 punten.
- Verplichte hospitalisatie [zelfs in geval van laag risico voor ernstige complicaties (24 tot 48 uur hospitalisatie voor observatie)].
- De mogelijkheid van een orale anti-infectieuze behandeling moet worden overwogen. Deze is mogelijk bij patiënten:
  - die geen nausea hebben, niet braken, geen ernstige diarree hebben en geen dysfagie.
  - mentaal gezond en therapietrouw zijn.
- Risicofactoren voor infecties door resistente pathogenen.
  - Infecties door Gram-positieve kokken: kolonisatie door MRSA of door penicilline resistente *Streptococcus pneumoniae*, vermoeden van catheter gebonden infectie, infectie van de huid of de weke weefsels.
  - Infecties door Gram-negatieve bacillen: kolonisatie door ESBL producerende Enterobacteriaceae of door CPE, hospitalisatie in een centrum waar, bij het begin van een febriële neutropenie, vaak infecties door resistente Gram-negatieve bacteriën worden gezien.
- Risicofactoren voor invasieve schimmelinfecties: langdurig verblijf in ICU, langdurige en complexe abdominale chirurgie, voorafgaandelijke langdurige blootstelling aan of kolonisatie door *Candida* spp.

## • **Betrokken pathogenen**

- Streptokokken.
- Coagulase-negatieve stafylokokken.
- *Staphylococcus aureus*.

- o Enterobacteriaceae.
- o *Pseudomonas aeruginosa*.
- o Enterokokken.
- o *Candida* spp.
- o *Aspergillus* spp.

## • Empirische anti-infectieuze behandeling

- o Initiële empirische behandeling.
  - Regimes.
    - Patiënten met een laag risico voor ernstige complicaties (MASCC score > 20 punten) die niet recent werden blootgesteld aan fluoroquinolonen (voor therapeutische of profylactische doeleinden) en geen risicofactoren hebben voor infecties door resistente pathogenen (indien mogelijk behandeling po; indien niet, behandeling iv).
      - ▲ Amoxicilline-clavulanaat + ciprofloxacine.
      - ▲ Amoxicilline-clavulanaat + levofloxacine.
      - ▲ Moxifloxacine.

Recente blootstelling aan fluoroquinolones sluit absoluut het empirisch gebruik van deze klasse van antibiotica uit. In dit geval moet het regime (althans bij patiënten zonder IgE gemedieerde allergie voor penicillines) worden uitgebouwd rond een bètalactam.
    - Andere patiënten.
      - ▲ Hemodynamisch stabiele patiënten zonder risicofactoren voor infecties door resistente pathogenen.
        - △ Cefepime ± metronidazole.
        - △ Cefepime ± ornidazole.
        - △ Ceftazidime ± metronidazole.
        - △ Ceftazidime ± ornidazole.
        - △ Piperacilline-tazobactam.
      - ▲ Hemodynamisch onstabiele patiënten, patiënten met septische shock of ernstige sepsis, patiënten met pneumonie: vancomycine + meropenem + amikacine.
      - ▲ Patiënten met risicofactoren voor infecties door resistente pathogenen: zie voorafgaandelijke opmerkingen betreffende sepsis.

Metronidazole of ornidazole moet enkel aan het regime worden toegevoegd in geval van (vermoeden van) abdominale infectie.

Een empirische antimycotische behandeling [vooral schimmels (*Aspergillus* spp.)] moet worden overwogen worden bij neutropene patiënten met persisterende of recidiverende koorts na ≥ 5 dagen anti-biotherapie [echinocandines, amphotericine B (liposomale en lipiden complex) worden in deze indicatie niet terugbetaald door het RIZIV]. Bij de overige patiënten gaat het om gedocumenteerde behandeling.
  - Standaard posologieën.
    - Amikacine: doses van 25 tot 30 mg/kg iv toegediend met de kortst mogelijke intervallen (minimum 24 uur) die toelaten dalserumconcentraties te bereiken van < 3 µg/ml.
    - Amoxicilline-clavulanaat: [(875 mg amoxicilline + 125 mg clavulanaat) po q8h] of [(2 g amoxicilline + 200 mg clavulanaat) iv q8h of (1 g amoxicilline + 200 mg clavulanaat) iv q6h].
    - Cefepime: 2 g iv q8h.
    - Ceftazidime: 2 g iv q8h.
    - Ciprofloxacine: (500 mg po q8-12h) of (400 mg iv q8-12h).
    - Levofloxacine: (500 mg po q12-24h) of (500 mg iv q12-24h).
    - Meropenem: 2 g iv q8h.
    - Metronidazole: 500 mg iv q8h of 1,5 g iv q24h.
    - Moxifloxacine: 400 mg po of iv q24h.
    - Ornidazole: 1 g iv q24h.
    - Piperacilline-tazobactam: (4 g piperacilline + 500 mg tazobactam) iv q6h.
    - Vancomycine: oplaaddosis van 25 tot 30 mg/kg iv, onmiddellijk gevolgd hetzij door een continu infuus getitreerd om serumconcentraties te bereiken van 20 tot 30 µg/ml hetzij door een intermitterend infuus q12h getitreerd om dalserumconcentraties te bereiken van 15 tot 20 µg/ml.
  - Totale duur van de adequate (empirische + gedocumenteerde) antibiotherapie.
    - Amikacine: maximum 3 tot 5 dagen.
    - Andere antibiotica: duur is afhankelijk van de finale diagnose, de betrokken pathogenen en hun gevoeligheden, de klinische respons.
- o Evaluatie van de initiële behandeling.
  - Verslechtert de klinische toestand van de patiënt, dan moeten supplementaire testen worden uitgevoerd [bèta (1-3) D glucaan test (bepalen van de mannan antigen- en antilichaamconcentraties), nieuwe culturen, medische beeldvorming, ...] en infecties door resistente bacteriën, virussen of fungi in overweging worden genomen (en behandeld).

- Klinisch stabiele patiënten.
  - Microbiologische gegevens beschikbaar: gedocumenteerde anti-infectieuze behandeling.
  - Microbiologische gegevens niet beschikbaar.
    - ▲ Bij patiënten die afebril zijn sinds  $\geq 48$  uur (onafhankelijk van hun aantal neutrofielen of van de verwachte duur van de neutropenie): stopzetting van de anti-infectieuze behandeling na  $\geq 72$  uur.  
Patiënten met een maligne hematologische aandoening die nog neutropeen zijn op het ogenblik dat de anti-infectieuze behandeling wordt stopgezet, moeten gehospitaliseerd blijven en geobserveerd gedurende 24 tot 48 uur. Komt de koorts terug, dan moet de anti-infectieuze behandeling urgent worden hervat na klinisch onderzoek en een nieuwe bloedafname.
    - ▲ Patiënten die nog koorts hebben na 48 uur anti-infectieuze behandeling: verderzetting van de initiële empirische behandeling + nieuwe pogingen om een precieze diagnose te stellen.