

Febriele Neutropenie

Richtlijn

Werkgroep:

Wim Tissing, kinderoncoloog Prinses Máxima Centrum, UMC Groningen

Tom Wolfs, kinderinfectioloog UMC Utrecht

Yvette Loeffen, kinderinfectioloog UMC Utrecht

Tjomme van der Bruggen, arts-microbioloog UMC Utrecht

Financiering

Voor de ontwikkeling van de richtlijn is geen financiering ontvangen. De aanbevelingen in de richtlijn zijn onderdeel van de standaard zorg voor patiënten met kanker. De richtlijn heeft geen financiële consequenties, aangezien de richtlijn niet afwijkt van het huidige beleid. Er zijn geen conflicts of interest voor de 4 werkgroep leden.

Datum huidige versie: 02-07-2024

Geplande revisie datum: 02-07-2029

Samenvatting voor zorgverleners en zorggebruikers

Koorts tijdens neutropenie is een belangrijke bijwerking van de behandeling van kinderen met kanker. Gezien het potentiële ernstige beloop, is deze richtlijn opgesteld, voor een optimale behandeling van het kind met febriële neutropenie. In de richtlijn worden aanbevelingen gegeven voor het starten van antibiotica, maar ook wanneer weer gestopt kan worden. De implementatie van de aanbevelingen in de richtlijn zal worden geëvalueerd middels prestatie indicatoren en outcome indicatoren (IC opname en sterfte) en zo nodig zal de implementatie worden geoptimaliseerd.

Inhoud

1. Inleiding	4
2. Methode	4
3. Resultaten	4
4. Overwegingen	5
5. Aanbevelingen	6
6. Implementatie, monitoring & evaluatie	7
Referenties	8
Bijlage 1. Evaluatie-indicatoren	9

1. Inleiding

Koorts tijdens neutropenie (febriële neutropenie) komt vaak voor en is een van de meest voorkomende bijwerkingen van de behandeling. Het kan een uiting zijn van een infectie bij kinderen die behandeld worden voor kanker. Als dit niet voldoende / adequaat behandeld wordt, kan het kind de (soms ernstige) gevolgen ondervinden van een bacteriële sepsis, zoals langdurige ziekenhuis opname, IC opname of zelfs overlijden. Door snel breed spectrum antibiotica toe te dienen wordt getracht de infectie zo snel mogelijk te behandelen om complicaties te voorkomen. Febriële neutropenie wordt gedefinieerd als koorts (temp > 38.5 0C, of gedurende meer dan een uur > 38.0 0C) bij neutropenie (neutrofiële granulocyten < 0.5 x 10⁹/l). De koorts kan thuis gemeten worden door ouders, of door zorgprofessionals tijdens een ziekenhuis opname.

Het doel van deze richtlijn is het realiseren van een optimale behandeling van het oncologische kind dat zich presenteert met febriële neutropenie. Daarvoor zijn afspraken nodig, zoals verwoord in deze richtlijn, maar ook evaluatie van de compliance aan de richtlijn, zodat het beleid geëvalueerd en geoptimaliseerd kan worden. Daarom worden in deze richtlijn zowel adherence/deviation indicatoren als ook outcome indicatoren opgenomen. De populatie waarop deze richtlijn betrekking heeft zijn alle kinderen die behandeld worden voor kanker. De gebruikers van deze richtlijn zijn zorgprofessionals (zowel in het Prinses Máxima Centrum als in de aangesloten Shared Care ziekenhuizen) die betrokken zijn bij de behandeling van deze patiënten.

2. Methode

Deze peer reviewed richtlijn is gebaseerd op de internationale richtlijn van Lehrnbecher et al. (1), een peer reviewed richtlijn voor dezelfde populatie, samengesteld door een breed samengestelde richtlijn panel (zonder conflicts of interest) en met betrokkenheid van patiënten (in de guideline panel, dus betrokken bij de uiteindelijke aanbevelingen). De richtlijn is een update van de eerdere richtlijn, en is gebaseerd op 79 RCT's. De richtlijn is overgenomen door een aantal internationale organisaties (POGO (Pediatric oncology group of Ontario), and MASCC (multinational association of supportive care in cancer)). Deze richtlijn is ook in overeenstemming met de nationale SWAB richtlijn febriële neutropenie uit 2022 (1) en de internationale ECIL richtlijn (3). Op sommige punten geeft de richtlijn van Lehrnbecher (2) meerdere opties. Voor deze punten is door de supportive care – infectiologie werkgroep van het Prinses Máxima Centrum een (consensus) keuze gemaakt (expert opinion). Deze werkgroep bestaat uit kinderoncologen, kinderinfectediologen en een arts-microbioloog.

Voor de volgende vragen zal in deze richtlijn een advies worden gegeven:

Voor kinderen die behandeld worden voor kanker en zich presenteren met koorts tijdens neutropenie:

- Hoe snel moet er met antibiotica worden gestart?
- Met welke empirische therapie moet worden gestart?
- Wanneer kan de antibiotica in geval van negatieve kweken worden gestopt?
- Is het nodig de antibiotica uit te breiden (te verbreden) in geval van persisterende koorts

3. Resultaten

Febriële neutropenie is een van de meest voorkomende complicaties bij de behandeling van kinderen met kanker. Voor een uitgebreide samenvatting van de literatuur wordt verwezen naar de paper van Lehrnbecher et al. (2) De kennis uit deze richtlijn is aangepast aan de Nederlandse situatie (expert opinion).

Kennislacunes samengevat:

1. Omdat alle kinderen die zich presenteren met febriële neutropenie met antibiotica worden behandeld, terwijl maar ongeveer 20% een bacteriële infectie heeft, wordt 80% van de kinderen ten onrechte behandeld met antibiotica. Dat is nodig, om bij de 20% van de kinderen (ernstige) complicaties te voorkomen, maar zorgt wel voor een extra belasting voor deze 80%. Daarom zou het nuttig zijn een betrouwbaar risico model te ontwikkelen om bij presentatie met koorts te bepalen welke kinderen een (zeer) laag risico hebben op een bacteriële infectie en dus geen antibiotica (en opname) nodig hebben. Een dergelijk model bestaat nog niet, en dient dus ontwikkeld te worden.
2. Bij negatieve bloedkweek maar persisterend koorts, wordt de antibiotica gecontinueerd. De vraag is of dat zinnig is, aangezien de kweek negatief is, en de koorts dus mogelijk door iets anders dan een

bacteriële infectie veroorzaakt wordt. De veiligheid van het stoppen van antibiotica bij negatieve kweek na 48 uur en persisterende koorts zou uitgezocht moeten worden.

3. Relatie dragerschap resistente bacteriën en veroorzakers bacteriële infecties: is het nodig het empirisch antimicrobieel beleid aan te passen aan dragerschap resistente bacteriën?

4. Overwegingen

Voor de overwegingen voor het formuleren van de aanbevelingen zie Lehrnbecher et al. (1).

De overwegingen voor de expert opinion (zie hoofdstuk 5):

1. “Start antibiotica binnen 60 minuten nadat een kind koorts krijgt, of zich presenteert in het ziekenhuis”. In de richtlijn van Lehrnbecher et al. (1) wordt een good practice statement gegeven; “For febrile patients who are clinically unstable, initiate FN CPG-consistent empiric antibacterial therapy as soon as possible.” Dit is voor deze SKION richtlijn door de expert groep, mede gebaseerd op internationale, niet op evidence gebaseerde richtlijnen, geoperationaliseerd in de aanbeveling door binnen 60 minuten antibiotica te starten.
2. “Als er sprake is van resistente bacteriën in de inventarisatie kweken, wordt het empirisch beleid daarop aangepast.” Dit is gebaseerd op de resistentie profielen in Nederland, waarbij er relatief veel resistente bacteriën gekweekt worden (niet gepubliceerde data medische microbiologie).
3. “Als er sprake is van een hemodynamisch instabiele patiënt, ernstige mucositis of als de patiënt een hoge dosis ARA-C kuur heeft gehad, voeg dan vancomycine toe aan het empirisch beleid om vergroenende streptococci en *S. Aureus* mee te dekken.” Dit is gebaseerd op de hoge frequentie van vergroenende streptococci infecties in deze patiëntengroep, waarbij de patiënten snel kunnen verslechteren (4). Daarom is de expert opinion van het Prinses Máxima Centrum dat deze groep ook vancomycine krijgt als empirische therapie.
4. “Bij patiënten waarbij na 48 uur de bloedkweek negatief is en die geen koorts meer hebben, wordt de antibiotica gestopt”. De Lehrnbecher guideline (1) beveelt dit alleen maar aan voor laag risico patiënten en voor hoog risico patiënten met een herstellend beenmerg. Een analyse in het Prinses Máxima Centrum (2023) heeft laten zien dat dit ook veilig kan gebeuren voor hoog risico patiënten. Hoog risico patiënten zijn patiënten met een relapse ALL, AML, Burkitt lymfoom. Laag risico patiënten zijn de overige patiënten (manuscript in preparation).
5. Bevorderende factoren voor het gebruik van deze richtlijn is voornamelijk dat dit niet afwijkt van het huidige beleid, en breed gedragen wordt in de kliniek. Belemmerende factoren zullen vooral logistiek van aard zijn: is het mogelijk binnen 1 uur met antibiotica te starten. Daar is inmiddels al een verbeteringsplan voor gemaakt in de kliniek, dus de verwachting is dat dit steeds beter zal gaan.

5. Aanbevelingen

Tabel 1. Overzicht van recommendations

Recommendation*		Quality of evidence
1.	Start antibiotica binnen 60 minuten nadat een kind koorts krijgt, of zich presenteert in het ziekenhuis	Expert opinion
2a.	Empirische therapie. Start ceftazidim monotherapie bij kinderen met FN	High quality evidence
2b	Als er sprake is van een hemodynamisch instabiele patiënt, ernstige mucositis of als de patiënt een hoge dosis ARA-C kuur heeft gehad, voeg dan vancomycine toe aan het empirisch beleid om vergroenende streptococci en <i>S. Aureus</i> (beter) mee te dekken	Expert opinion.
2c	Voeg tobramycine toe aan het empirisch beleid als er een verdenking is op een infectie met een <i>pseudomonas aeruginosa</i>	Moderate quality evidence
Ongoing management		
3a	Bij patiënten die opknappen (klinische beoordeling) stop de dubbeltherapie (tobramycine of vancomycine na 24-72 uur als er geen specifieke microbiologische indicatie is (strong recommendation)	Moderate quality evidence
3b	Verbreed de antibiotica niet bij klinisch stabiele patiënten met persisterend koorts (strong recommendation)	Low quality evidence
3c	Bij patiënten waarbij 48 uur na inzetten de bloedkweek negatief is en die geen koorts meer hebben wordt de empirische antibiotica gestopt en indien nog geïndiceerd profylaxe herstart. (strong recommendation)	Low quality evidence / expert opinion (voor de hoog risico patiënten: relapse ALL, AML, Burkitt lymfoom, in Lehrnbecher alleen als er bone marrow recovery is)

*De aanbevelingen uit Tabel 1 met een aangegeven level of evidence, zijn overgenomen/vertaald vanuit de richtlijn van Lehrnbecher et al (1). De aanbevelingen gebaseerd op een expert opinion zijn gebaseerd op de expert opinion van de supportive care werkgroep van het Prinses Maxima Centrum (zie H2).

6. Implementatie, monitoring & evaluatie

Deze richtlijn is reeds geïmplementeerd in het Prinses Máxima Centrum en de Shared Care ziekenhuizen. Er is echter nog geen evaluatie van de richtlijn. Dat zal gebeuren met onderstaande indicatoren. Als op 1 van de prestatie indicatoren onvoldoende gescoord wordt (<80%), zal er een analyse plaatsvinden middels een verbeter proces. Na 6 maanden zullen de indicatoren weer gemeten worden. (PDCA cyclus (plan-do-check-act) Als de performance acceptabel is, zullen de indicatoren na 2 jaar geëvalueerd worden.

Prestatie indicatoren:

- Bij hoeveel procent van de kinderen met febriële neutropenie wordt gestart met ceftazidim, of met aangepaste empirische therapie als het kind is gekoloniseerd met ceftazidime resistente micro-organismen.
- Bij hoeveel procent van de klinische kinderen met febriële neutropenie wordt de 1e gift antibiotica binnen 60 min nadat de koorts gemeten is, gegeven.
- Bij hoeveel procent van de kinderen met febriële neutropenie die van thuis komen wordt binnen 60 minuten na opname gestart met antibiotica.
- Bij hoeveel procent van de kinderen wordt de antibiotica gestaakt na 48 uur bij op dat moment negatieve kweek, geen koorts en niet septisch (vulling nodig) bij opname

Uitkomstindicatoren:

- Hoeveel kinderen (met of zonder een positieve bloedkweek) die zich presenteren met febriële neutropenie worden binnen 7 dagen opgenomen op de IC (indicator a) of overlijden binnen 30 dagen (indicator b).
- Hoeveel van de kinderen die zich presenteren met febriële neutropenie heeft een positieve bloedkweek?

De richtlijn zal na 5 jaar worden herzien.

Referenties

1. Stichting werkgroep antibiotica beleid (SWAB). Available from <https://SWAB.NL>. accessed 20th febr 2024
2. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips R, Beauchemin MP, Carlesse F, Castagnola E, Davis BL, Elgarten CW, Groll AH, Haeusler GM, Koenig C, Santolaya ME, Tissing WJE, Wolf J, Alexander S, Hu H, Dupuis LL, Sung L.J. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *Clin Oncol*. 2023;41(9):1774-1785.
3. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Ammann RA, Garcia-Vidal C, Kanerva J, Lanternier F, Mesini A, Mikulska M, Pana D, Ritz N, Slavin M, Styczynski J, Warris A, Groll AH. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. 8th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):e270-e280.
4. van Weelderen R, Klein K, Goemans BF, Tissing WJE, Wolfs TFW, Kaspers GJL. Effect of Antibacterial Prophylaxis on Febrile Neutropenic Episodes and Bacterial Bloodstream Infections in Dutch Pediatric Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Two-Center Retrospective Study *Cancers*. 2022 Jun 28;14(13):3172.

Bijlage 1. Evaluatie-indicatoren

Doelgroep richtlijn: kinderen met neutropenie, die zich presenteren met koorts

Tabel 1. Specificatie van de doelgroep

Doelgroep	Specificatie	Documentatie: systeem en registratieveld
Neutropenie	Neutrofiel getal <24 uur voor of na de afname van de bloedkweek	HiX
Koorts	>38.5 gr C, of 2 opeenvolgende metingen > 38 gr C binnen 1-4 uur	HiX

Tabel 2. Data-items per aanbeveling

Aanbeveling	Data item	Norm: standaard	Categorieën: antwoordopties	Documentatie: systeem en registratieveld
Prestatie-indicatoren				
Empirische therapie. Start ceftazidim monotherapie bij kinderen met FN, mits er geen dragerschap is voor resistente bacteriën	Medicatie type Dragerschap Resistent bacteriën	Start ceftazidim	Ja/nee	HiX, aantekening voorblad
Start antibiotica binnen 60 minuten nadat een kind koorts krijgt in het ziekenhuis	Meting temp: datum en tijd Start AB, datum en tijd	Binnen 60 min.	Ja/nee Ja vs. aantal minuten later dan 60 min.	HiX, in temp veld registratie verpleging, en in medicatie start tijd
Start antibiotica binnen 60 minuten nadat een kind thuis koorts krijgt, en zich presenteert in het ziekenhuis	Opname datum en tijd Start AB, datum en tijd	Binnen 60 min. na presentatie in ziekenhuis	Ja/nee Ja vs. aantal minuten later dan 60 min.	HiX, in veld opname datum/tijd, en in medicatie start tijd
Bij patiënten waarbij 48 uur na inzetten de bloedkweek negatief is en die geen koorts meer hebben wordt de antibiotica gestopt	Afname datum / tijd bloedkweek Afname datum/tijd ontslag Uitslag MMB: neg bk na 48 uur	Stop na 48-60 uur (i.v.m. geen ontslagen in de nacht)	Ja/nee Ja vs. aantal uur later dan 48 uur	HiX: afname tijd BK HiX: ontslag tijd HiX/GLIMS microbiologie uitslag: na 48 uur bloedkweek neg.

Aanbeveling	Data item	Norm: standaard	Categorieën: antwoordopties	Documentatie: systeem en registratieveld
Uitkomstindicatoren				
Hoeveel kinderen die zich presenteren met febriële neutropenie en gestart zijn met antibiotica worden binnen 7 dagen opgenomen op de IC?	Start antibiotica: datum en tijd Opname datum en tijd IC	N/a		HiX: opname datum/tijd op IC HiX/GLIMS: bloedkweek
Hoeveel kinderen die zich presenteren met febriële neutropenie en behandeld zijn met antibiotica overlijden binnen 30 dagen?	Start datum antibiotica Overlijdensdatum	N/a		HiX: overlijdens datum HiX: bloedkweek
Hoeveel van de kinderen die zich presenteren met febriële neutropenie heeft een positieve bloedkweek?	Kind met febriële neutropenie Positieve bloedkweek op de dag van opname	N/a		HiX: opname febriële neutropenie HiX/GLIMS: positieve bloedkweek