

5 Antimicrobieel beleid

5.1 Definities

Koorts: éénmalig > 38.5 °C uur of enkele uren > 38.0 °C

Neutropenie: neutrofiële granulocyten < 500/μL, wanneer deze niet bekend zijn wordt neutropenie verondersteld bij leukocyten < 1000/μL.

5.2 Beleid bij koorts in neutropenie en zonder neutropenie

5.2.1. Diagnostiek bij koorts

Uitgebreid lichamelijk onderzoek: focus?

Bloedkweek indien mogelijk uit lijn als PAC of CVL, anders afname perifere kweek. Bij dubbellumen katheters dient uit beide lumina een bloedkweek afgenomen te worden. Gepaarde bloedkweken (centraal en perifeer) zijn niet standaard noodzakelijk. Bij persisterende koorts wordt de bloedkweek elke 24 uur herhaald. Bloedkweek moet ook op gisten worden doorgekweekt.

Infectielab (bloedbeeld, diff, CRP (niet voor beslissing wel / niet antibiotica, maar om evt te betrekken in beoordeling beloop, nierfunctie en transaminasen voor evt dosis aanpassing medicatie).

Op indicatie urinekweek, faeceskweek, virale diagnostiek, x-thorax, LP, etc.

De empirische behandeling bij koorts hangt af van het neutrofiële granulocytentetal.

5.2.2. Empirische behandeling febriële neutropenie

Standaard bij ontbreken van duidelijk focus: ceftazidim monotherapie

Vancomycine toevoegen bij:

- HD-Ara-C (high dose cytarabine) kuur

- ernstige mucositis

- verdenking lijninfectie (bijv roodheid exit site of koorts kort na flushen lijn)

- hemodynamische instabiliteit/ernstig ziek zijn

- overweeg na 36-48 uur persisterend koorts (expert opinion, niet in guideline Lehrnbecher ea)

NB Altijd contact opnemen met andere (mede)behandelende ziekenhuizen voor kweekuitslagen vanwege eventuele resistente micro-organismen.

Bij bekende kolonisatie met een ceftazidim-resistente gram negatieve staaf wordt op geleide van het resistentiepatroon andere antibiotica geadviseerd. Dit kan eventueel in overleg met de eigen arts- microbioloog of kinderinfectioloog.

Bij start empirische therapie wordt ciprofloxacine gestopt.

Bij febriële neutropenie met focus is de antibioticumkeuze afhankelijk van de te verwachten verwekkers bij dat focus.

5.2.3. Empirische behandeling koorts zonder neutropenie

Beoordeel of behandeling met antibiotica noodzakelijk is. De keuze van antibiotica is afhankelijk van de lokale richtlijnen.

Bij een sepsis zonder duidelijk focus wordt gestart met augmentin en gentamicine of ceftriaxon

5.2.4. Antibiotica dosering

N.B. denk aan dosis aanpassing bij gestoorde nierfunctie.

	Leeftijd	Dosering per dag	Aantal doses	Maximale dosis per 24u
Ceftazidim		150 mg/kg	3 dd	6 gram
Vancomycine	< 4 weken	30 mg/kg	3 dd	
	> 4 weken	60 mg/kg	4 dd	4 gram

Dosis aanpassing vancomycine op geleide van dalspiegels. Spiegels worden in principe bepaald voor de vierde gift.

De spiegel dient ook bij goede spiegel na een paar dagen nog weer herhaald te worden. De streefwaarde is 10-20 mg/l.

NB intracerebraal worden lage spiegels vancomycine bereikt bij iv toediening.

5.2.5. Duur van antibiotische behandeling

In geval van febrile neutropenie zonder focus:

- Positieve bloedkweek: duur antibiotica afhankelijk van micro-organisme. Versmallen van antibiotica (overgaan op monotherapie) moet overwogen worden bij een stabiele patiënt met een positieve bloedkweek.
- Staken na 72 uur voor laag risico patiënten (hemodynamisch stabiel* bij start antibiotica) indien 24 uur koortsvrij en een negatieve bloedkweek. Dit is onafhankelijk van eventueel persisterende neutropenie en CRP.
- Staken na 7 dagen bij hoog risico patiënten (klinisch ziek of hemodynamisch instabiel bij start antibiotica) met een negatieve bloedkweek.
- Bij patiënten die aanhoudend koorts hebben bij negatieve bloedkweken, zal de antibioticumduur individueel bepaald worden. Geadviseerd wordt verder focusonderzoek te verrichten (zie ook onder 5.5.2).

In geval van febrile neutropenie met focus:

Duur is afhankelijk van focus, verwekker, kliniek en eventueel positieve bloedkweek.

In geval van koorts zonder neutropenie:

Duur is afhankelijk van focus, verwekker, kliniek en eventueel positieve bloedkweek.

* hemodynamisch instabiel: danwel pols > P95 EN ademfrequentie > P95, of bloeddruk < P5, zie tabellen

5.2.6. Sepsis bij ALL en na anderszins langdurig steroïden

Bij patiënten met ALL, of met langdurig steroïden om een andere reden die worden opgenomen met koorts wordt laagdrempelig gestart met een Hydrocortison stress schema **na afname van een cortisol en ACTH spiegel**. Hydrocortison kan worden afgebouwd bij klinische verbetering van de patiënt.

Hydrocortison stress schema:	dag 1	4 dd 15 mg/m ² Hydrocortison iv
	dag 2	3 dd 15 mg/m ² Hydrocortison iv
	dag 3	2 dd 15 mg/m ² Hydrocortison iv
	dag 4	1 dd 15 mg/m ² Hydrocortison iv

5.3 Infecties van centraal veneuze lijnen (Port-a-Cath (PAC), Hickman, PICC lijn)

5.3.1 Lijninfectie

Aanwijzingen voor een **lijninfectie** zijn roodheid van de insteekopening van de lijn, roodheid en/of pijnlijkheid in het onderhuids traject van de lijn en koorts optredend direct in aansluiting aan het flushen van de lijn. Bij de neutropene patiënt kunnen al deze symptomen echter ontbreken. **Tunnelinfectie**: erythemateus, gevoelig en/of geïndureerd gebied > 2 cm van de catheter insteekopening, langs het subcutane getunnelde traject van de catheter (Hickman of Broviac) met of zonder bacteriëmie.

Pocket infectie: geïnfecteerde vloeistof in de subcutaan gelegen holte van een geïmplanteerde catheter (PAC), vaak met pijn, erytheem en of induratie boven de pocket (en soms met spontane doorbraak/drainage of necrose van het overliggende huidgebied); met of zonder bacteriëmie

5.3.2. Empirische behandeling van lijninfectie bij niet neutropene patiënt.

De keuze en duur van antibiotica kan worden bepaald volgens de lokale richtlijnen. Meestal wordt gestart met augmentin en gentamicine.

De antibiotica moeten bij dubbellumen katheters via beide lumina worden toegediend.

5.3.3. Empirische behandeling van lijninfectie bij neutropene patiënt.

Standaard: ceftazidim en vancomycine

Bij kolonisatie met een resistent micro-organisme kan op geleide van het resistentiepatroon andere antibiotica worden geadviseerd. Dit kan eventueel in overleg met de eigen arts-microbioloog of kinderinfecioloog.

De antibiotica moeten bij dubbellumen katheters via beide lumina worden toegediend.

Rifampicine toevoegen te overwegen bij een bloedkweek met een gram + bacteriën en persisterend koorts, hoewel weinig evidence, expert opinion

5.3.4. Indicatie verwijdering centraal veneuze lijn

Bij tunnel infecties en pocketinfecties moet de lijn/PAC meestal worden verwijderd.

Ook bij positieve bloedkweken met de volgende verwekkers wordt geadviseerd de lijn te verwijderen:

Staphylococcus aureus

Pseudomonas spp

Acinetobacter spp

Stenotrophomonas spp

Schimmels/gisten

Mycobacteriën

Indien bloedkweken positief blijven voor niet bovenvermelde bacteriën >72 uur na start van adequate antimicrobiële therapie dient de lijn eveneens verwijderd te worden.

5.4 Lokale (huid) infecties

Lokale (huid) infecties worden behandeld met goede lokale hygiëne, geen antibiotica. Systemische therapie is pas geïndiceerd als er tekenen zijn van gegeneraliseerde infectie (zoals koorts).

5.5 Aspergillus en overige schimmels

Risicofactoren: patiënten met langdurige neutropenie. Indicatie voor antischimmel profylaxe zie 4.4.1

5.5.1. Screening hoog risico patiënten

Galactomannan bepaling:

Bij kinderen waarbij antischimmel profylaxe geïndiceerd is wordt 1 x per week of (indien niet wekelijks in het ziekenhuis) 1 x per 2-3 weken een galactomannan afgenomen.

5.5.2. Diagnostiek bij verdenking op een schimmelinfectie

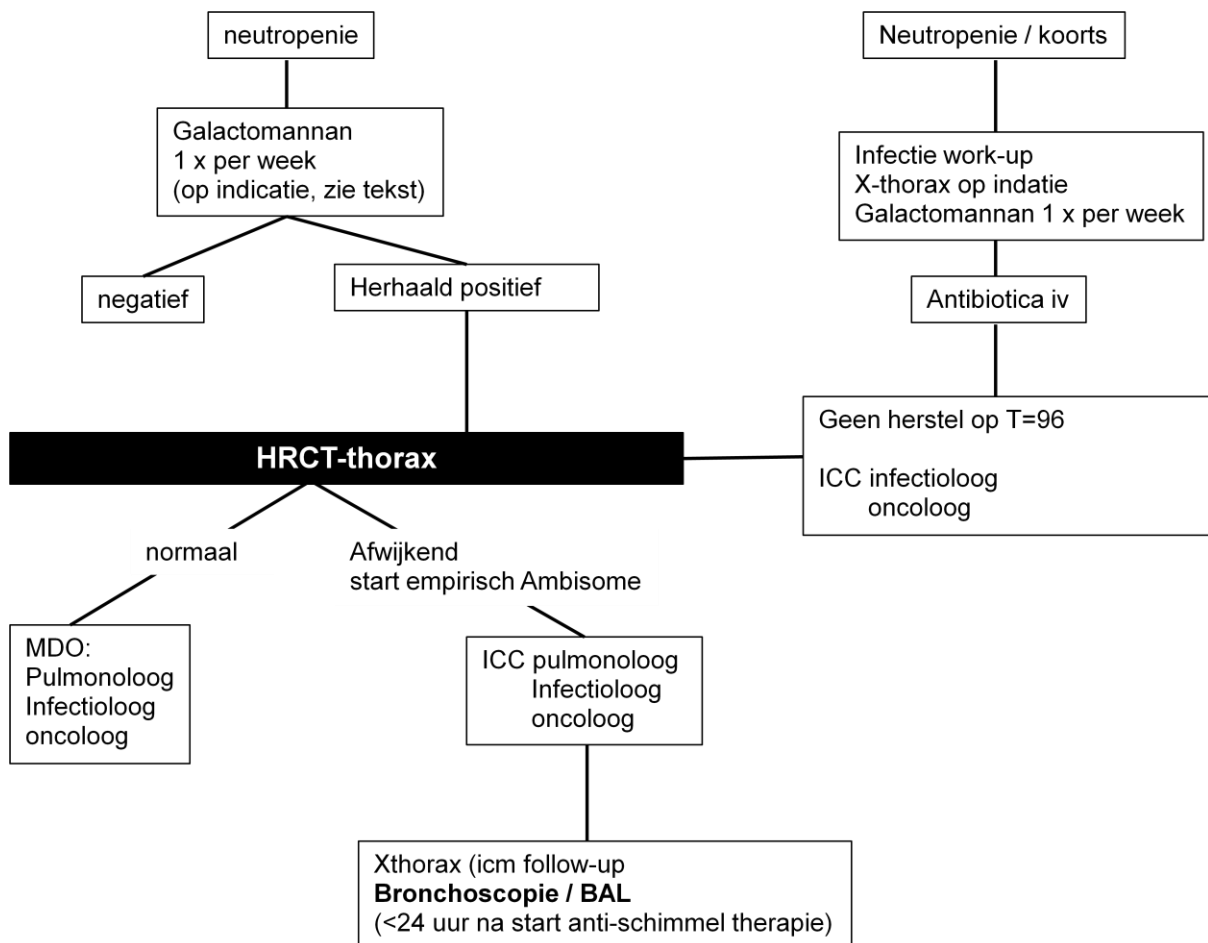
In geval van positieve galactomannan (herhaalde waarde > 0.5): HRCT-thorax

Bij afwijkingen verdacht voor schimmel aanvullende diagnostiek (BAL met direct schimmelpreparaat, kweek en galactomannan, dan wel longbiopsie) in overleg met longarts en kinderarts.

Overweeg bij afwijkende HRCT-thorax ook beeldvorming sinus en cerebrum.

In geval van persisterende koorts (>96 uur) in neutropenie onder antibiotica zonder positieve bloedkweken: galactomannan bepaling (indien nog niet bekend) en HRCT-thorax.

Bij afwijkingen verdacht voor schimmel aanvullende diagnostiek (BAL met direct schimmelpreparaat, kweek en galactomannan, dan wel longbiopsie) in overleg met longarts en kinderarts. Overweeg bij afwijkende HRCT-thorax ook beeldvorming sinus en cerebrum.



5.5.3. Antimycotica

Standaard: liposomaal amfotericine B (Ambisome)

De keuze is gebaseerd op profylactisch gebruik van azolen en toename van azole resistentie onder Aspergillus isolaten in Nederland. Als na twee weken blijkt dat de Aspergillus gevoelig is voor voriconazol, kan geswitcht worden naar voriconazol, bij voorkeur na een periode dubbeltherapie tot adequate voriconazolspiegels bereikt zijn.

Als er geen proven maar een probable infectie is, kan gekozen worden voor omzetten naar voriconazol, of ambisome gecontinueerd worden. Dit is steeds weer een moeilijke beslissing en dient overlegd te worden met de infectioloog.

5.5.4. Antimycotica dosering

Ambisome

3-5 mg/kg/dag i.v. Bij aspergillus infectie is 3 mg/kg voldoende, bij verdenking op niet-aspergillus (zygomycosis) infectie 5 mg/kg. NB Cave hypokaliemie.

Voriconazol

Opstartdosis is de eerste 24 uur, onderhoudsdosis is 24-72 uur, hierna dosis aanpassen op basis van de voriconazol dalspiegel.

Aangezien de dosering nogal aan verandering onderhevig is: zie kinderformularium

Spiegelbepaling: vlak voor een gift, vanaf 72 uur na starten voriconazol of aanpassing van de dosis. Dalspiegel moet 1-5 mg/l zijn, bij cerebrale of sinusinfecties dalspiegel > 2 mg/l houden.

Als de spiegel goed is, nog 1 maal controleren 1 week later. Orale toediening kan worden gestart afhankelijk van de klinische conditie van de patiënt. Gezien variabele spiegels dient de spiegel met enige regelmaat gemonitord te worden.

5.6 Systemische candida infectie

De kans op een systemisch candida infectie is verhoogd als op 2 of meer plekken een candida wordt gekweekt. Komt er uit de inventarisatie (SDD) kweken van zowel rectum als keel een candida zonder dat er anti-schimmel profylaxe (itraconazol) wordt gegeven, dan kan fluconazol worden gegeven indien de candida hiervoor gevoelig is.

5.6.1. Behandeling van een systemische Candida-infectie

Indien geen profylaxe is gebruikt of indien er geen kolonisatie bekend is met een non-albicans candida of indien patiënt niet ernstig ziek/ hemodynamisch instabiel is, wordt gestart met fluconazol IV.

Indien patiënt gekoloniseerd is met een non-albicans candida of infectie optreedt onder profylaxe met een azole of wanneer de patiënt ernstig ziek/ hemodynamisch instabiel is wordt gestart met caspofungin. Bij aangetoonde gevoeligheid voor fluconazol kan caspofungine dan geswitched worden naar fluconazol.

Bij aanwezigheid van een centraal veneuze lijn bij een bewezen candida in bloedkweek, dient deze verwijderd te worden. Tevens wordt geadviseerd bij een systemische candida infectie de oogarts in consult te vragen en een echo van de buik te verrichten om betrokkenheid van lever, milt en/of nieren uit te sluiten.

5.6.2. Dosering

Dosering fluconazol: oplaaddosis 12 mg/kg/dg in 1 dosis (max.800 mg), onderhoud 6 mg/kg/dg (max.400 mg)

Dosering caspofungine: oplaaddosis 70mg/m²/dg in 1 dosis, onderhoud 50mg/m²/dg in 1 dosis, max. 70 mg/dg.

5.7 Pneumocystis jiroveci pneumonie (PCP)

Behandeling van een PCP infectie bestaat uit hoge dosis co-trimoxazol (indien beschikbaar te bestellen als trimethoprim-sulfametrol).

Dosering co-trimoxazol IV gedurende 2-3 weken: 90mg/kg/dg in 3 - 4 doses, max: 5.760mg/dg, overeenkomend met trimethoprim: 15 mg/kg/dg, max. 960 mg en sulfamethoxazol : 75 mg/kg/dg, max 4800 mg.

Prednisolon (indien ernstig ziek (PaO₂ < 70 mm Hg) : 2 mg/kg/dg gedurende 7-10 dagen, daarna afbouwen over 10-14 dagen.

6 Waterpokken / Herpes simplex infecties

6.1 Primaire waterpokken infectie of reactivatie gegeneraliseerde (> 1 dermatoom) varicella zoster infectie (VZV)

Bij evidente gegeneraliseerde VZV infectie:

- kind ouder dan 1 maand: aciclovir IV: 30 mg/kg in 3 dd
- kind jonger dan 1 maand : aciclovir IV: 60 mg/kg in 3 dd

Afhankelijk van een aantal factoren dient aanvullende diagnostiek worden verricht in de vorm van een VZV load in bloed (PCR), lever- en nierfuncties (NH₄, stolling, factor V, albumine op indicatie), en een X thorax.

Deze factoren zijn de klinische conditie van het kind, koorts, bij een primo infectie, afhankelijk van de aard en fase van de behandeling.

Indien niet ziek en een ongecompliceerd beloop kan na 2 dagen over worden gegaan op oraal valaciclovir: 60 mg/kg/d in 3 doses (max 3000 mg per dag) tot 2 dagen na het indrogen van de blaasjes.

6.2 Herpes zoster in 1 dermatoom

Bij immuun gecompromitteerde kinderen met Herpes zoster in 1 dermatoom start oraal valaciclovir:

60 mg/kg in 3 giften (maximaal 3000 mg per 24 uur) tot 2 dagen na het indrogen van de blaasjes.

Indien het oog meedoet in de herpesinfectie dan ogen aciclovir zalf toevoegen 5 dd tot 3 dagen na resolutie

Bron

1. Consensus

2. van de Wetering M et al. Prophylactic antibiotics for preventing early central venous catheter Gram positive infections in oncology patients. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD003295.

3. Lehrnbecher T et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 30:4427-4438.