

Feber vid brist på vita blodkroppar, neutropen feber, kan vara tecken på ett livshotande infektionstillstånd. Cancerpatienter får ofta brist på vita blodkroppar, speciellt efter behandling med cellhämmande läkemedel. Traditionellt behandlas dessa patienter med bredspektrumantibiotika intravenöst på sjukhus vid feber.

Neutropen feber har olika svårighetsgrader och vissa cancerpatienter inom denna grupp svarar bättre på antibiotikabehandlingen. Detta har lett till frågan om peroral behandling (tabletter, kapslar och lösningar) med antibiotika räcker för patienter med lägre risk för allvarliga infektioner. Tanken är att peroral behandling skulle kunna förkorta sjuklustiden jämfört med intravenös behandling och därmed underlätta för cancerpatienterna.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk kunskapsöversikt från Cochrane collaboration publicerad år 2013 [1]. I översikten har författarna sammanställt det vetenskapliga underlaget om betydelsen av antibiotikabehandling med tabletter jämfört med intravenös behandling vid neutropen feber hos cancerpatienter.

Kommenterad rapport

Vidal L, Ben Dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2013;10. Art. No.: CD003992. Accession: 24105485.
Publicerad: 2013-10-10 • Senaste sökning: 2013-01-31
Länk: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003992.pub3/abstract;jsessionid=67D7D2BA96008E9C45791CDBD55852AF.f02t04>

SBU:s sammanfattning

Patienter med neutropen feber som har låg till måttlig risk för komplikationer kan behandlas med perorala antibiotika istället för intravenösa antibiotika. Det är för att inga skillnader har påvisats i dödlighet eller svar på behandling mellan peroral och intravenös behandling med antibiotika i denna grupp.

Peroral behandling medförde ingen ökad risk för allvarliga biverkningar men patienter som fick perorala antibiotika hade mer magbesvär.

SBU:s kommentarer

- ▶ I Cochrane-översikten kommer man fram till att peroral antibiotikabehandling gav jämförbara resultat med intravenös behandling för lågriskpatienter. En peroral strategi skulle kunna innebära besparingar för sjukvården då antalet dagar i sluten vård kan förväntas bli färre. En förhoppning är också att minska användningen av vissa bredspektrumantibiotika med ökad användning av peroral behandling, vilket är viktigt för att minska risken för resistensutveckling.
- ▶ Det är viktigt att påpeka att man i Cochrane-översikten inkluderat studier på neutropena patienter med låg till måttlig risk för svåra infektionskomplikationer. Detta urval minskar risken för att patienter drabbas av livshotande komplikationer om den första antibiotikabehandlingen inte verkar mot den mikroorganism som orsakar febern. Men eftersom det inte fanns några skillnader i antalet antibiotikabehandlingar utan effekt mellan de båda grupperna stödjer detta att behandlingarna är likvärdiga för den behandlade gruppen. Dock finns det en statistisk osäkerhet då antalet dödsfall var lågt i studierna.

- ▶ Kriterier för val av patienter lämpliga för peroral behandling varierade markant mellan olika studier. Därför kunde författarna i översikten inte definiera patienter som skulle kunna få peroral behandling. Ett sätt att identifiera vuxna patienter med låg risk är att använda MASCC-riskindex. Indexet kan inte användas för barn och det finns inget standardiserat system för att identifiera barn som tillhör lågriskgrupperna.
- ▶ Kunskapsläget talar för att peroral antibiotika-behandling inte bör vara den primära strategin för patienter med hög risk för komplikationer dvs:
 - patienter med akut leukemi
 - patienter efter stamcellstransplantation
 - hemodynamiskt instabila patienter
 - patienter med pneumoni eller patienter med organsvikt
- ▶ De flesta inkluderade studierna genomfördes för mer än 15 år sedan, vilket innebär ett problem vid tolkningen av resultaten. Antibiotikaresistensen t ex mot kinoloner¹ hos framför allt gramnegativa bakterier har ökat sedan dess. Det gör att valet av peroral behandling måste baseras på lokala resistensförhållanden. Finns det lokalt hög resistens så kan man förvänta sig att effektiviteten av en peroral strategi som innefattar kinoloner minskar. En peroral strategi är också olämplig hos patienter som erhållit förebyggande antibiotikabehandling med t ex kinoloner. Förebyggande behandling ges dock oftast till högriskpatienter som inte är aktuella för en peroral strategi.

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna

Den systematiska översikten är en uppdatering av en översikt från 2004. Översikten inkluderar tjugotvå randomiserade kontrollerade studier (RCT) med totalt 2372 patienter, både män, kvinnor och barn i åldrarna nio månader till 85 år. Studierna utfördes i Schweiz, Tyskland, Brasilien, USA, Grekland, Indien, Spanien, Storbritannien, Pakistan, Japan och Argentina. De inkluderade studierna var gjorda mellan åren 1988 och 2007.

Syftet med översikten var att ta reda på om publicerade studier gav stöd för hypotesen att peroral antibiotika-

behandling är lika effektiv som intravenös antibiotika-behandling hos cancerpatienter med neutropen feber som har en låg till måttlig risk för allvarligt förlopp.

Patienterna i översikten är cancerpatienter med feber och som har neutropeni på grund av behandling med cellhämmande läkemedel (cytostatika) eller som genomgått benmärgstransplantation. I alla inkluderade studier har man försökt identifiera patienter som har låg risk för komplikationer eller död.

Man mätte i första hand (primära utfallsmått) antalet dödsfall och antalet antibiotikabehandlingar som inte gav önskat utfall (misslyckade behandlingar) med 30 dagars uppföljning efter behandling. Man mätte också biverkningar som var livshotande, gav upphov till bestående funktionsnedsättning eller avbrott av cancerbehandlingen.

Olika antibiotika har använts i de inkluderade studierna i översikten. De vanligast använda perorala antibiotika var kinoloner med eller utan tillägg av ett penicillin, vanligen ampicillin-clavulansyra.

Studierna indelades enligt följande för analys:

Studier med patienter som blivit tilldelade peroral behandling.

Studier med patienter som först fick antibiotika intravenöst och därefter peroral behandling (sekventiell behandling).

Resultat

Resultaten i studierna sammanvägdes i en metaanalys och angavs med riskkvoter mellan peroral behandling och intravenös behandling.

Av de 22 inkluderade studierna var det nio studier som hade död som utfallsmått. Resultaten från dessa nio studier kunde sammanvägas i en metaanalys i vilken man inte kunde notera någon skillnad i risk för död mellan peroral behandling och intravenös antibiotikabehandling. Det finns dock en statistisk osäkerhet i utfallet eftersom konfidensintervallet (KI) var brett (Tabell 1).

En sammanvägning av resultat från alla inkluderade studier visade att det inte heller var skillnad i antalet misslyckade behandlingar mellan peroral behandling och intravenös behandling (Tabell 1). De flesta studierna hade dock hög risk för bedömningsbias.

¹ Grupp antibiotika med bakteriedödande effekt.

Tabell 1 Peroral jämfört med intravenös antibiotikabehandling – dödsfall och misslyckade behandlingar.

Primära utfallsmått	Antalet studier och patienter	Riskkvot, 95 % KI	Peroral vs Intravenös (antalet händelser)	
Dödsfall	9 studier med 1 392 patienter	0,95 (0,54; 1,68)	21	22
Misslyckade behandlingar	22 studier med 3 135 patienter	0,96 (0,86; 1,06)	433	443

Inga dödsfall eller bestående skador registrerades som biverkning i studier med peroral behandling. Biverkningar som gav upphov till behandlingsavbrott rapporterades i 15 studier (Tabell 2). Metaanalysen av dessa 15 studier visade att antalet biverkningar som ledde till terapiavbrott var högre bland patienter med peroral behandling. Detta resultat hänger samman med det höga antalet magbesvär som rapporterades för patienter med peroral behandling.

Originalrapportens slutsatser

- Peroral antibiotikabehandling kan användas till vuxna och barn med neutropen feber om patienterna har stabilt blodtryck och puls (hemodynamiskt stabil), inte har akut leukemi, organsvikt, lunginflammation, infektioner i centrala vener orsakade av kateter eller svåra mjukdelsinfektioner. Dessa patienter kan behandlas med perorala antibiotika på sjukhus eller under noggrann kontroll i öppenvårdskliniker.

- Patienter med peroral behandling hade mer biverkningar jämfört med dem som fick intravenös behandling. Majoriteten av biverkningarna var magbesvär som inte nödvändigtvis leder till behandlingsavbrott.

Behov av framtida forskning enligt originalrapporten

I framtida studier bör man jämföra olika perorala antibiotikabehandlingar. I synnerhet bör man jämföra fjärde generationen av kinoloner, som har effekter mot grampositiva bakterier, med kombinationsbehandling av äldre kinoloner och ampicillin-clavulansyra.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR) [2]. Granskningen visade att den systematiska översikten uppfyllde de definierade kvalitetskraven. Rapporten saknade dock redovisning om jävsförhållandena för de inkluderade studierna.

Tabell 2 Peroral jämfört med intravenös antibiotikabehandling – biverkningar.

Primära utfallsmått	Antalet studier och patienter	Riskkvot, 95 % KI	Peroral vs Intravenös (antalet händelser)	
Biverkningar som gav upphov till behandlingsavbrott	15 studier med 1 823 patienter	1,45 (0,61; 3,46)	33	19
Magbesvär (peroral behandling)	11 studier med 1 400 patienter	4,49 (2,87; 7,04)	99	20
Magbesvär (sekventiell behandling)	4 studier med 784 patienter	2,81 (1,03; 7,66)	14	5

Faktaruta 1 Neutropeni.

Neutropeni definieras som en minskning av antalet neutrofila granulocyter i blod under normala värden och innebär en ökad risk för infektioner, framför allt med bakterier och svamp. I praktiken ses dock ingen ökad risk för infektioner med neutrofila granulocyter $>1,0 \times 10^9/l$. I de flesta studier används gränsen $<0,5 \times 10^9/l$ för att beteckna neutropeni eftersom få patienter med fler neutrofila granulocyter drabbas av allvarliga infektioner.

Neutropeni kan hos cancerpatienter orsakas av sjukdomen, framför allt hos patienter med hematologiska maligniteter (t ex leukemi), men vanligen av tumörbehandlingen (framförallt cytotoxisk kemoterapi). Orsaken till de flesta episoder av neutropen feber är okänd och endast vid cirka 30 procent av episoderna kan en mikroorganism dokumenteras och då vanligen i blodet (bakteremi). De flesta infektioner orsakas av mikroorganismer från patienternas egen gastrointestinala (munhåla–tarm) bakterieflora även om infektioner utifrån också förekommer.

Patienter med hematologisk malignitet, framför allt akut leukemi och de som genomgått stamcellstransplantation, har den högsta risken för infektioner som komplikation till neutropeni medan patienter med mer lågmaligna sjukdomar och solida tumörer har en lägre risk. Risken för både antalet infektioner och svårighetsgraden av dessa ökar med graden av neutropeni men även med durationen av neutropenien. Andra faktorer, som närvaro av t ex centrala venösa infarter eller slemhinneskador orsakade av tumörbehandling, ökar risken för infektion hos patienter med neutropeni.

Faktaruta 2 Definition av lågriskpatienter med neutropen feber.

Definitionen av patienter med låg risk har utvecklats genom åren och en konsensuspanel, the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) har arbetat fram ett antal kriterier [3,4] som sammantaget identifierar vuxna patienter tillhörande lågriskgruppen (se tabell nedan). Denna nyare definition av lågriskpatienter användes inte i de inkluderade studierna i översikten eftersom de flesta studier genomfördes för mer än 15 år sedan.

Tabell Riskbedömning enligt MASCC-riskindex (helst inom 24 timmar från feberdebut).

Kriterier för lågriskpatienter	Poäng
Infektionssymtom (din bedömning av patientens aktuella tillstånd vid feberdebut). Välj bara ett alternativ:	
– inga eller milda symtom	5
– moderata symtom	3
– svåra symtom	0
Har inte systoliskt blodtryck <90 mm Hg	5
Har inte KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom)	4
Har inte haft svampinfektion tidigare	4
Befann sig i hemmet vid feberdebut	3
Ingen dehydrering	3
Ålder <60 år	2

Den maximala teoretiska poängen är 26 och gränsen för patienter med måttligt infektionsvärde, det vill säga lågriskpatienter, är 21. MASCC-riskindex kan användas för att välja ut patienter för vilka en intravenös/peroral eller ren peroral strategi kan användas på säkrast möjliga sätt. Detta riskindex har evaluerats under svenska förhållanden [5] och används idag mer eller mindre systematiskt på vissa sjukhus i Sverige.

MASCC-riskindex kan inte användas för barn [6] då man har använt andra kriterier i studier där barn ingår [7,8]. I nuläget finns det inget standardiserat system för att identifiera barn som tillhör lågriskgrupperna men det är under utveckling [7,8].

Faktaruta 3 Definitioner.

Randomiserade kontrollerade studier (RCT)

Studier där man slumpmässigt fördelar studiedeltagarna mellan den experimentella behandlingen (försöksgruppen) och kontrollbehandlingen. Skillnaden i effekt mellan försöks- och kontrollgrupperna är då sannolikt bara beroende på behandlingen.

Metaanalys

Statistisk metod för sammanvägning av resultat från två eller flera studier för att få en uppskattning av effekten.

Riskkvot

Risk är sannolikheten för en viss händelse av negativ karaktär, t ex död eller sjukdom. I en medicinsk studie är risktalet antalet personer som drabbats av händelsen dividerat med totala antalet personer i gruppen. Kvoten mellan risktalen hos två undersökta grupper (i detta fall tablettbehandling jämfört med intravenös behandling) kallas riskkvot eller relativ risk. En riskkvot på 1 innebär ingen skillnad mellan två grupper. En riskkvot under 1 innebär att interventionen var effektiv för att minska risken för händelsen. Riskkvoter över 1 innebär att risken med interventionen var högre än kontrollalternativet.

Lästips

- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1836-47.
- Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, de Bock R, Paesmans M, Viscoli C, Calandra T. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy-EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol* 2013;31(9):1149-56.
- Cherif H, Johansson E, Björkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica* 2006; (2):215-22.
- Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:1487-95.

Referenser

1. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:Cd003992.
2. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.
4. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:1487-95.
5. Cherif H, Johansson E, Björkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica* 2006;91:215-22.
6. Sung L, Phillips R, Lehnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines – children are not little adults. *Eur J Cancer* 2011;47:811-3.
7. Phillips B, Wade R, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropenic episodes in children and young people. *Eur J Cancer* 2010;46:2950-64.
8. Phillips RS, Lehnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One* 2012;7:e38300.

Projektgrupp

Sakkunnig

Per Ljungman, professor och överläkare, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

SBU

Anh Thu Nguyen Hoang, projektledare

Mikael Nilsson, projektledare

Madelene Lusth Sjöberg, projektadministratör

Sara Fundell, projektadministratör

Jan Liliemark, programchef

Projektsamordnare

Mikael Nilsson

Granskare

Honar Cherif, medicine doktor och överläkare, Sektionen för hematologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Mats Kalin, professor och överläkare, Infektionskliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar nr 2014_10

SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta 08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programchef: Jan Liliemark, SBU
Grafisk produktion: Yra

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering
08-412 32 00 • registrator@sbu.se • www.sbu.se